



活性重組病毒載體疫苗之 非臨床與臨床研發指導原則

第一版

中 華 民 國 1 1 5 年 9 月 2 4 日

財團法人醫藥品查驗中心

序言

活性重組病毒載體疫苗為目前國際創新藥品研發之重要趨勢，適合快速應對新興傳染病需求。鑒於國內目前已發表的傳染病疫苗相關研發指引，尚無針對此類疫苗之非臨床與臨床方面的相關法規或指引，故參考 EMA/CHMP/VWP/141697/2009 Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of live recombinant viral vectored vaccines 撰寫此篇指導原則。確保國內疫苗研發與國際標準接軌，以期未來為因應不同新興傳染病能為業界提供明確之研發規畫方向與審查考量。

【撰寫團隊】

王之雅、周家瑋、林欣佳、吳彥慧、詹明曉、陳可欣、徐麗娟、
劉明勳

目錄 (Table of Contents)

1	前言	3
1.1	背景.....	3
1.2	範疇.....	3
1.3	一般原則	4
2	免疫原性與安全性之非臨床要求.....	5
2.1	一般考量	5
2.2	藥效學研究(保護力與免疫原性).....	5
2.3	非臨床安全性試驗(毒性試驗)	6
2.3.1	單次與重覆劑量毒性	6
2.3.2	分佈試驗.....	6
2.3.3	生殖與發育毒性試驗	6
2.3.4	局部耐受性	6
3.	臨床部分	7
3.1	概論.....	7
3.2	免疫原性	7
3.3	安全性.....	8
4.	參考文獻.....	9

本指導原則係參考 EMA/CHMP/VWP/141697/2009 Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of live recombinant viral vectored vaccines 之規範，亦代表醫藥品查驗中心 (Center for Drug Evaluation, CDE) 對此議題的當前想法。如果未來有相關的科學證據，則會進一步修訂此指導原則。本指導原則非審查基準，若有不同的研發方式，可透過諮詢管道與查驗中心討論。凡涉及政策方向及法規解釋與適用，仍應依中央衛生主管機關之指示為準。

若對此指導原則有任何疑問，歡迎來信至 feedbackbox@cde.org.tw

1 前言

1.1 背景

鑒於活性減毒疫苗 (Live attenuated vaccines) 能誘發廣泛且持久之免疫反應，係對抗人類傳染病最有效之疫苗類型之一。表現異源抗原 (Heterologous antigens) 之活性病毒載體 (Viral vectors)，則被廣泛研究用於開發新型疫苗，並咸信此類載體能針對所表現之抗原提供最適之免疫反應。以此方式應用之病毒載體實例包括：痘病毒 (Pox viruses)、腺病毒 (Adenoviruses)、甲型病毒 (Alphaviruses)、麻疹病毒 (Measles virus)、黃熱病病毒 (Yellow fever virus) 及水疱性口炎病毒 (Vesicular stomatitis virus, VSV)。

上述病毒載體所表現之異源抗原，通常源自於尚無有效疫苗之傳染性病原體，例如：人類免疫缺陷病毒 (Human Immunodeficiency Virus, HIV)、瘧疾 (Malaria)、登革熱病毒 (Dengue virus)、嚴重急性呼吸道症候群冠狀病毒 (severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV) 及伊波拉病毒 (Ebola virus)；抑或改良現有之疫苗 (例如：結核病疫苗)。

國際間除 COVID-19 疫情時曾緊急授權使用之疫苗 (如以黑猩猩或人類腺病毒作為病毒載體之疫苗) 外，現階段僅有以具複製能力型的 VSV 作為病毒載體之伊波拉疫苗 (Zaire 病毒株) 核准上市。由於此類疫苗研發策略之多樣性與新穎性，加上國內目前仍缺乏開發此類疫苗之經驗，故有提供相關指導原則之必要，以提供為確保此類疫苗之安全性及療效時應遵循之科學原則。關於疫苗類藥品之非臨床及臨床考量，請一併參酌國內「疫苗類藥品臨床研發策略指導原則」及 WHO 疫苗臨床與非臨床相關評估指引。

1.2 範疇

本指導原則之目的，係針對擬用於預防人類傳染病之「活體重組病毒載體疫苗」，就其為申請查驗登記所應執行之非臨床及臨床試驗提供建議。本指導原則適用於進入藥品查驗申請程序之產品；然申請者於開發階段時，亦應參酌本指導原則。

「活性重組病毒載體疫苗」係指表達異源抗原之活體病毒 (即載體)。此類疫苗亦可能因其他因素 (如：減毒) 而經過基因改造。至於經過基因改造但「未」表達異源抗原之活性病毒疫苗，雖非本指導原則所規範之對象，但本指引所列之諸多原則仍可適用於該類疫苗。

活性重組病毒載體疫苗包括採用複製缺陷型 (Replication-defective) 及具複製能力型 (Replication-competent) 病毒作為載體。複製缺陷型載體可能具有天然之宿主限制性 (如：禽痘病毒載體 (avi-pox vector)，無法於非禽類細胞中複製)，或經由實驗室繼代培養減毒至不再被視為具備人體複製能力 (如：改良型安卡拉痘苗病毒 (modified vaccinia Ankara, MVA)；亦或具有特定之基因改造 (通常為刪除複製所需之基因)，使其複製限制在低於單一週期 (Abortive replication)，如多數腺病毒載體。

異源抗原基因之來源可為病毒、細菌、寄生蟲或其他病原體。該異源基因可包含編碼完整抗原、部分抗原、多種抗原之序列，或來自多種感染原之異源抗原基因。在特定情況下，亦可同時對載體來源之野生型 (Wild-type) 病毒產生免疫力。

質體 DNA 疫苗 (Plasmid DNA vaccines)、重組蛋白疫苗 (Recombinant protein vaccines)，以及針對非感染性適應症之疫苗 (如「免疫治療」醫療產品)，均不屬於本指導原則之範疇。使用細菌載體 (如：沙門氏菌及卡介苗 BCG) 之開發中疫苗雖不屬於本指導原則範疇，惟本文所述之諸多原則仍可作為參考。

1.3 一般原則

研發活性重組病毒載體疫苗之方法不一，而疫苗之設計 (包括所選用之病毒載體) 對於產品開發、疫苗製造，以及安全性與療效之評估至關重要。

活性重組病毒載體疫苗所誘發之免疫反應，源自於所表達之異源抗原及載體本身抗原之免疫原性 (Immunogenicity)。應強調除了針對異源抗原之特異性免疫反應外，亦必須評估由該載體所誘發之整體免疫反應。

其次，活性重組疫苗之病毒毒力 (Virulence) 無法僅憑病毒載體之特性進行預測，即便該載體本身對人體已屬減毒株亦然。因此，在適當動物模式之非臨床安全性試驗及臨床開發中，應特別重視此面向之評估。若採用非人類來源之病毒載體時，由於該野生型病毒對人類毒力之資訊可能有限或缺乏，此項評估將更顯重要。

此外，亦須考慮活性重組病毒載體疫苗與其他類型疫苗 (如：重組蛋白或 DNA 疫苗) 併用之接種策略。

本指導原則特別強調安全性議題，包括：重組病毒之表現型 (例如：減毒程度、複製能力、組織向性 (tropism) 改變及神經毒性 (neurovirulence)、對載體存在既有免疫反應 (Pre-immunity)、載體誘發之免疫反應與載體重複使用之可能性、重組病毒之遺傳穩定性、毒力回復 (Reversion to virulence) 或與野生型病毒株發生基因重組之可能性、健康受試者之臨床追蹤，以及染色體或生殖細胞 (germline) 基因嵌入之情形 (若適用)。

上述面向將決定相關毒理及藥理動物模式之選擇與數量要求。此外，本指導原則亦強調首次用於人體 (First-in-use-in-man) 試驗，由於本指導原則範疇內之疫苗均為透過重組 DNA 技術獲得之新型實驗室衍生病毒，其臨床評估將代表其與人類之首次接觸，建議可一併參酌國內「基因治療製劑非臨床藥毒理研發策略指導原則」。

2 免疫原性與安全性之非臨床要求

2.1 一般考量

在疫苗的非臨床評估之規劃中，動物物種的選擇極為重要。所用動物模式應盡可能模擬目標人類疾病，並證明疫苗對該疾病具備保護力（概念驗證；Proof of Concept）。若無適用動物模式，則可考慮使用可預防感染的感染模式。此外，理想的相關模式（relevant model）應在動物體內呈現與預期人體中相近之疫苗複製、毒力及擴散情形。在可行情況下，安全性與保護力試驗宜在同一動物模式內進行。

既有免疫反應（Pre-existing immunity）需審慎評估，因其可能影響非臨床與臨床試驗之結果。非保護性的免疫反應可能因為對於相關或野生型載體及／或異源抗原片段之交叉反應而已經存在。相反地，對於原本未曾暴露的生物體（naïve organisms），若在疫苗接種後再接觸這些相關或野生型版本，則可能引發安全性疑慮，並需要進一步進行額外的非臨床試驗。理想情況下，所使用的動物模式應能反映上述免疫特性。但若缺乏合適的動物模式，則需要在臨床試驗中，特別是疫苗接種後的試驗，妥善納入相關考量。

活體重組病毒載體疫苗亦適用於世界衛生組織（World Health Organization, WHO）公告之疫苗非臨床評估指引（Guidelines on nonclinical evaluation of vaccines, Annex 1, TRS No 927）。本節之建議應與該指引一併參閱。

2.2 藥效學試驗(保護力與免疫原性)

預期應在開始臨床試驗前，先取得來自相關物種（relevant species）的免疫原性數據。這些數據應包含依據劑量與給藥間隔所進行之免疫反應的定量與定性評估。這些數據應適當地描述體液性免疫（humoral immunity）、細胞性免疫（cell-mediated immunity）以及先天性免疫（innate immunity）反應，不僅針對預期提供保護力之抗原，也應涵蓋所使用載體的抗原，因為後者亦構成疫苗免疫反應的一部分，且對於評估該載體病毒未來是否可再次用於其他疫苗具有重要意義。

此外，應評估抗體或其他免疫反應（例如局部細胞激素反應的改變）與對感染或疾病保護力程度之間是否存在關聯性。這些關鍵數據預期應在產品開發期間取得。對於載體或載體疫苗中的異源性抗原的既有免疫反應，亦應納入考量。

疾病相關指標（disease markers）如病毒脫落（viral shedding）、體重變化及其他相關臨床徵象，皆為重要的評估指標。應在產品開發階段，及早取得這些數據。

2.3 非臨床安全性試驗(毒性試驗)

2.3.1 單次與重覆劑量毒性

在制定安全性試驗策略時，應充分考量載體來源病毒的感染途徑、複製所涉之特定組織與細胞，以及具感染性病毒的脫落情況 (shedding)，並藉此支持所選動物模式的相關性。

執行單次和重覆劑量毒性試驗時，皆應評估疫苗相較於配方對照組 (formulation control) 的毒性。不含活性插入片段之載體本身的資料，亦具備參考價值，應一併提供。

此外，若發現針對載體的免疫反應會干擾後續劑量的反應，進而可能影響重覆劑量毒性試驗的結果時，則在預計的人類給藥方式亦為單次施打的前提下，僅進行單次劑量毒性試驗可能已足夠。

在制定試驗策略時，建議採取個案評估 (case-by-case)的方式進行。

2.3.2 分佈試驗

應針對活體重組疫苗病毒進行生物分佈試驗，其檢測範圍須涵蓋全套組織與器官 (包括大腦)，對於經鼻給藥途徑尤應如此。若具備科學上的合理依據，僅使用一個物種即視為足夠。分佈試驗可能包括具感染性病毒的回收 (recovery)、病毒抗原的檢測或病毒遺傳物質的檢測。病毒若穿過血腦屏障，可能是具有潛在神經毒性 (neurovirulence) 的指標。利用該載體之基礎原型病毒所進行的研究 (包括具備詳盡細節的已發表公開文獻)，亦可提供具參考價值的補充資訊。

應評估進行非預期生殖細胞傳播試驗 (inadvertent germline transmission)之必要性，必要時建議參閱國際相關指引，例如 Guideline on non-clinical testing for inadvertent germline transmission of gene transfer vectors (EMA/273974/2005)。

2.3.3 生殖與發育毒性試驗

是否需要進行生殖與發育毒性試驗，主要取決於在懷孕期間使用疫苗的可能性。應考量載體之基礎原型病毒在臨床和／或流行病學上的感染數據；然而，異源抗原所引起的趨向性 (tropism)改變，仍可能會對胎兒造成未知且預期之外的影響。若必要進行試驗，其試驗設計應反映出疫苗於最敏感時期之給藥情況。

若預計之臨床給藥途徑的生物分佈試驗顯示病毒會在生殖器官中複製，亦應考慮進行生殖與發育毒性試驗。

2.3.4 局部耐受性

局部耐受性試驗為必要項目，但可與其他毒性試驗合併進行。

3.臨床部分

3.1 概論

有關疫苗臨床評估之綜合性指引，請參閱「疫苗類產品之臨床研發策略指導原則」；本節係針對活性重組病毒載體疫苗之特性，補充說明臨床開發時需進一步考量之重點事項，閱讀本文件時應併同該指導原則參酌。強烈建議申請者於開發早期階段向查驗中心進行諮詢，以討論最合適之臨床開發計畫。下文將界定本指導原則臨床章節之適用範圍，並說明其與既有公告之「疫苗類產品之臨床研發策略指導原則」間之適用關係。

i. **關於活體病毒載體所表達之異源抗原：**

針對載體所表達異源抗原之免疫原性評估，以及其對疫苗擬預防傳染病所提供之保護療效，應遵循「疫苗類產品之臨床研發策略指導原則」所列之原則。下文各節將不再重複這些原則。若屬下列情形，亦適用上述通用性原則：

- 為優化保護效果，擬在施打該病毒載體疫苗之前或之後，接續使用另一種疫苗（該疫苗可為非病毒載體疫苗，且可能使用不同之病毒載體）。
- 申請者欲宣稱該疫苗對於與病毒載體本身相關之野生型 (Wild-type) 病毒所致疾病，亦具有一定程度之保護力。

ii. **關於疫苗之病毒載體成分：**

必須評估載體本身之免疫原性，以及下列可能情況：

- 受試者對載體具有自然免疫反應 (natural immunity)。
- 因施打該載體疫苗而誘發之免疫反應。

任何對病毒載體既有或後續產生之免疫反應，均可能干擾對所表達異源抗原之免疫反應，進而影響其保護效益。第 3.2 節將概述除「疫苗類產品之臨床研發策略指導原則」所述內容外之額外評估項目。

iii. **關於整體病毒載體疫苗：**

安全性之一般性評估應遵循「疫苗類產品之臨床研發策略指導原則」中之安全性原則。

針對病毒載體疫苗，較一般疫苗更需額外關注病毒學之相關議題（詳見第 3.3 節）。例如：毒力回復 (Reversion to virulence) 之可能性，或與環境中之野生型病毒發生基因重組 (Recombination) 或片段重組 (Reassortment) 之可能性。因病毒載體疫苗之建構可能導致其安全性特徵無法根據過往對其來源病毒（無論是野生型或實驗室改良型）之經驗進行預測。此外，當同一病毒載體表達不同之異源抗原時，其所展現之安全性特質亦可能不盡相同。

3.2 免疫原性

針對所表達之異源抗原及病毒載體產生之體液免疫與細胞免疫反應，應及早於臨床開發

計畫之早期階段進行研究。評估內容取決於非臨床試驗之發現，以及若該載體先前曾用於其他疫苗時之既有已知資訊。針對所評估的載體，應視情況探討下列議題：

- **對載體之既有免疫反應 (Pre-existing immunity)：**例如因自然暴露於載體相關病毒所致（依不同地理區域或風險族群間可能有極大差異）；因先前曾接種含有該載體病毒或其成分之疫苗所致；或因母體抗體所致。
- **對載體誘發之免疫反應的性質：**例如中和抗體與非中和抗體、細胞免疫，以及必要時得針對延續至上市後階段之可測量免疫力的持續時間進行評估。
- **對載體之免疫反應與對所表達異源抗原之免疫反應間是否具相關性（正相關或負相關）。**
- **若有使用相同載體但表達不同異源抗原之已核准病毒載體疫苗，應評估合併或接續接種之整體免疫反應。**

3.3 安全性

下述各項特定安全性議題之評估，應於臨床開發計畫中儘早進行，並視需要持續至產品上市後階段。其中若干考量事項與一般活性疫苗所適用者相同。相關評估之程度，將在一定程度上取決於品質數據、非臨床試驗結果，以及對該載體之既有已知資訊（若先前已用於其他疫苗）。

應視所考慮之載體性質，強調下列安全性議題：

- 由「複製缺陷型」病毒載體產生「具複製能力」病毒之可能性：測量受試者對於「僅存在於具複製能力病毒、但不存在於複製缺陷型病毒中」之抗原所產生之免疫反應，可能有助於識別此類情況。
- 病毒載體「毒力回復」(Reversion to virulence)之可能性：此類情況可能發生於疫苗批次生產過程中，或發生於疫苗接種者體內。
- 受試者在接種期間可能巧合感染其他病原體而發生「基因重組」(Recombination)或「片段重組」(Reassortment)之可能性。
- 病毒血症 (Viraemia)之發生率。
- 針對可能反映載體分布至特定身體部位之「特定不良事件」之考量。
- 評估疫苗「病毒脫落」(Shedding)之程度與持續時間，以及該活性載體疫苗傳播予接觸者之可能性。
- 源自載體之基因嵌入至宿主基因組 (Host genome)之可能性。
- 疫苗接種誘發自體免疫疾病之可能性。
- 特定不良反應僅發生於特定子群體 (例如：具有特定遺傳傾向者)之可能性。
- 因對載體病毒具備高度免疫原性，進而導致對擬預防之病原體「易感性增加」(Increased susceptibility)之可能性。例如 HIV 疫苗採用複製缺陷型腺病毒(Ad5)作為載體，引發嚴重的載體專一性免疫反應，導致帶有相關受體的 CD4+ T cell 活化，反而增加了愛滋病毒的感染風險。

4. 參考文獻

- 4.1 Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of live recombinant viral vectored vaccines (EMA/CHMP/VWP/141697/2009)
- 4.2 Guideline on non-clinical testing for inadvertent germline transmission of gene transfer vectors (EMA/273974/2005)
- 4.3 WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines (Annex 1 of WHO Technical Report Series, No. 927); 2005
- 4.4 WHO: Guideline on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations (Annex 1 of WHO technical report series, No. 924); 2004
- 4.5 WHO: Guideline on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations (Annex 9 of WHO technical report series, No. 1004); 2017
- 4.6 財團法人醫藥品查驗中心網站：疫苗類藥品產品之臨床研發策略指導原則(第二版) 2025
- 4.7 財團法人醫藥品查驗中心網站：基因治療製劑非臨床藥毒理研發策略指導原則(第一版) 2025