

佐剂和佐剂预防性疫苗安全性评估的监管考量

幻灯片 1

本次讨论将涵盖佐剂和佐剂疫苗安全性评估的监管考量，主要关注与佐剂预防性疫苗相关的问题，而并非诸如治疗性疫苗的相关问题。

本演示文稿反映了负责管理预防性和治疗性疫苗（如果是针对传染病适应症）的美国食品药品监督管理局（FDA）生物制品评价与研究中心（CBER）疫苗研究和审评办公室（OVRR）的观点。OVRR 不对其他适应症的治疗性疫苗进行管理，比如癌症，是由 FDA 的 CBER 细胞、组织和基因疗法办公室监管的。与大多数预防性疫苗相比，此类疫苗针对的患者群体不同，因此与 OVRR 管理的疫苗相比，其可能涉及不同的风险与收益评估。因此，本次讨论将不涵盖此类疫苗。

幻灯片 2

首先，我们来回顾一下疫苗佐剂的定义，并提供部分背景知识。根据疫苗办公室的规定，佐剂的定义是指添加到疫苗或与疫苗抗原一起使用以增加或增强并以抗原的特异性免疫反应作为目标的试剂。在美国，获得许可的疫苗仍主要使用含铝化合物作为佐剂。只有一种带有“新型佐剂”的疫苗获得许可，即含有 AS04 佐剂的 HPV 疫苗 Cervarix。另外，请注意，在美国，疫苗佐剂本身无法获得许可。相反，每种特定抗原加佐剂的组合或配方才可获得许可。这一规定将来可能会有所改变，但至今为止，这是现行的方法。

幻灯片 3

此幻灯片列出了部分可能需在疫苗中加入佐剂的原因。佐剂可提高某些自身免疫原性不强的抗原的免疫原性。佐剂还可增强特定人群（如老年人）抗原的免疫原性，此类人群往往需要增强免疫反应。在某些情况下，佐剂可起到增加保护范围的作用，例如，涵盖流感或 HIV 的多种菌株。得益于所有上述作用，疫苗佐剂通常可以发挥节约抗原的价值，这在需要大量疫苗时非常有用，例如流感大流行时期。

多数佐剂通过激活先天性和适应性免疫系统以诱导体液和细胞介导的效应机制而发挥作用。由此诱导 B 细胞和 T 细胞的长期记忆。

幻灯片 4

佐剂可大致分为三大类。第一大类包括增强抗原递呈细胞和/或淋巴结的抗原递送，从而改善免疫反应的佐剂。例如铝盐、油和水乳剂（如诺华公司的 MF59 和 GSK 的 AS03）以及脂质体。第二大类包括免疫刺激剂或称免疫增强剂。其主要通过受体介导发送的信号调节免疫反应的质量。例如 MPL，可激活 Toll 样受体 4、QS21、CpG、细胞因子等。最后，第三大类由上述前两种类型组合而成，称为组合佐剂或“佐剂系统”。GSK 已经开发了其中的一部分。例如由吸附在氢氧化铝上的 MPL 而组成的 AS04。AS04 是经欧盟批准名为 Fendrix 的一种用于肝炎疫苗的佐剂，也是上述提到的在美国经批准的名为 Cervarix 的 HPV 疫苗所使用的佐剂。佐剂系统的其他示例包括 AS02 佐剂，是由 MPL 和 QS21 组成的 GSK 专有水包油乳剂，以及 AS01 佐剂，其为脂质体中 MPL 加 QS21 的组合。上述最后两种佐剂已经在部分疟疾疫苗临床试验中进行了研究。

幻灯片 5

监管审评过程以产品为基础，即，取决于特定产品的特性。这就是人们经常说的 CBER 在具体问题具体分析的基础上处理有关支持佐剂疫苗临床研究所需信息问题的原因。当然，在设计支持佐剂疫苗安全性的临床前研究时，需要注意一般性考虑因素，但应针对特定产品进行定制。临床试验设计需要特定产品的生产信息和可用的临床前数据的支持。最后，虽然审评过程需要以产品为基础的科学支持，但正如下一张幻灯片所述，审评过程也需遵守规定。

幻灯片 6

疫苗属于生物制品，因此应遵守《美国联邦法规》第 21 篇第 610 部分中概述的生物药品许可的规定。第 600 部分中包含了一般生物制品标准，并提供了有关产品所需的检测信息，如批放行检测、效价检测等。

《美国联邦法规》第 21 篇第 610.15 部分对佐剂作了专门规定，以确保材料的一致性，其中不仅包括佐剂，还包括其他成分，如防腐剂和稀释剂。此法规包含两个主要方面。一是所有成分应符合公认的纯度和质量标准。即，无论是研究型新药（IND）申请，还是主文件，均需包括佐剂和抗原的信息。此类信息通常以分析报告的形式提供，其中列出了对临床制剂使用的佐剂批次进行各种批次放行检测的结果。本法规的另一重要方面要求，除非有令人满意的证据表明佐剂不会对产品的安全性或效价产生不利影响，否则不得将佐剂引入产品中使用。

幻灯片 7

以下几张幻灯片对生产 IND 中应该呈现的抗原和佐剂的化学、生产和控制（CMC）信息进行了说明。其中应包括有关所用原材料的信息、抗原和佐剂如何纯化并检测其特性和效价、佐剂是否进行了热原检测（仅适用于部分佐剂）、无菌或生物负荷量检测。产品特定检测的结果可包含在提交文件中。例如，如果某一类分子存在安全问题，可能会要求申办方在动物研究中对特定佐剂的生物活性进行评估。最后，和其他产品一样，佐剂的批次放行和稳定性数据也应包含在 IND 中。例如，应包括关于某些佐剂的吸收率和吸收或粘连完整性的信息。还应包括评估佐剂本身或与抗原混合时的粒径、粒径分布和/或乳剂吸收稳定性的数据。

幻灯片 8

继续介绍 IND 中的产品表征描述信息，建议申办方提交其选择特定抗原和佐剂组合的原因，以及任何源自临床前开发试验已经确定了选择剂量或佐剂与抗原的比率的原理阐述的信息。此外，CBER 鼓励申办方证明对抗原的免疫反应以及佐剂增强了免疫反应，例如，开展针对动物的有佐剂和无佐剂的抗原免疫反应的直接比较。这不仅有助于证明佐剂有助于增强免疫反应的概念验证信息，而且有助于评估选择用于毒理学研究的动物物种是否对佐剂效应敏感，由此与评估佐剂产品的安全性相关联。

幻灯片 9

如前所述，我们应谨慎确保佐剂不会对疫苗的安全性产生不利影响。此幻灯片列出了与佐剂相关的潜在毒性和安全性问题。潜在的局部反应包括，例如，产生过多的前炎性细胞活素和局部炎症，从而引起严重的局部不良反应、淋巴结病和其他不良反应。此外，还可能发生潜在的全身反应，如产生过量的致热介质和自身耐受性的崩溃。

同时，由于疫苗和佐剂诱导机制之间的相互作用而产生的复合毒性效应可能引起严重的全身反应，可能包括某些个体自身免疫的不良反应。由于存在上述潜在的安全问题，在使用佐剂疫苗进行毒理学研究时存在高度敏感性。

幻灯片 10

因此，研发了一种针对佐剂疫苗进行非临床安全性检测的方法，有助于对需要进行评估人身安全的临床试验提供支持。此类检测的目的在于最大限度地提高疫苗研制的风险效益比。尽管通过动物安全评估对人身安全的评估进行外推存在一定的局限性，但此类研究可能有助于为临床研究提供安全起始剂量的信息。此外，非临床试验还可以帮助鉴别和表征任何非预期的毒性，从而指导在人体临床试验中实施安全性监测。

幻灯片 11

在制定临床前安全检测方法时，CBER 与其他国外监管机构和该领域的专家进行合作，以保持预期效果的一致性。CBER 还参与起草了世界卫生组织（WHO）疫苗非临床评估指南。可在此幻灯片注明的[网站](#)查阅

相关信息。建议 IND 申办方将此文件作为参考，以指导设计与研发通用新疫苗（包括佐剂疫苗）的支持性毒理学研究。

幻灯片 12

接下来我们讨论期望中的毒性检测 CBER 期望毒性研究遵守《良好实验室规范》(GLP)。如果存在任何不合规性，例如，如果某些免疫分析的内容不符合良好实验室规范 GLP，根据《美国联邦法规》的规定，则需要确定不合规性的具体内容。毒性研究中使用的检测品应来自与计划用于临床的批次产品具有相同生产工艺、配方和放行规范的批次产品。在进行毒理学研究之前，应完成支持性的稳定性数据，以确保动物研究中使用的产品的稳定性。此稳定性数据应包含在最终毒理学研究报告之中。

幻灯片 13

以下四张幻灯片将关注为佐剂疫苗设计充分毒理学研究的重要注意事项。大多数疫苗申办方要求进行局部耐受和重复剂量毒理学研究。给药的剂量水平和频率应与在临床上计划使用的剂量水平和频率保持一致，因此至少对一个完整的人体给药剂量进行评估。在可行的情况下，不应按体重或表面积进行放大。在两次疫苗接种之间应留出足够的时间，以形成免疫反应，并作为毒理学研究的一部分对免疫反应进行评估。在毒理学研究的设计中，至少在计划用于临床试验的疫苗接种数量之外额外增加一个，即“N+1”规则。

幻灯片 14

在重复剂量毒理学研究中，应按照与临床计划相同的给药途径给药。如果临床研究需使用传送器械，应尽可能在动物研究中也同样使用。当然，还需设置适当的对照组。例如，通常推荐使用惰性安慰剂组，也推荐使用康复组。申办方应按性别、群组和时间点准备足够数量的动物。通常，相同性别的动物应准备最少三到五只，但对于小的物种（例如小鼠），期望要多于三到五只。

康复组（一组或多组）为接受佐剂疫苗的额外群组，相比于最后一次免疫后 1-2 天就要杀死进行检测的试验组，康复组可以多恢复 2 至 3 周。否则，康复组应以与其他群组相同的方式进行监测和分析。

幻灯片 15

以下两张幻灯片概述了动物研究中应监测的参数。作为“生活轨迹”程序的一部分，每天应对动物进行临床观察。每周应对体重和饲料消耗进行评估。此外，每次免疫前和免疫后 6 小时和 24 小时应测试体温，并对局部的反应性进行评估，包括每次注射后的 Draize 评分和肢体使用缺陷评估。最后，在该系列的初始疫苗接种后和预定尸检时应进行完整的临床化学、血液学和免疫学评估。

幻灯片 16

作为最终程序，不仅应在最后一次免疫结束后 1 至 3 日对实验动物进行评估，还应在最后一次免疫结束后 2 至 4 周对康复组动物也进行评估，前面已经提到过了。如果疫苗存在不良反应，则其将为作用于此类动物不良反应的可逆性提供思路。对于杀死的试验动物应进行尸检和显微组织病理学分析。对于大多数疫苗，此类分析可能只需在选定的组织上完成，例如关键器官和免疫器官。但对于新型佐剂的疫苗而言，我们通常要求申办方评估清单上的所有组织。此处提供的组织清单包含在先前提到的世卫组织疫苗非临床评估指南之中。此外，应进行注射部位的活性组织检查，并进行组织病理学评估。

幻灯片 17

接下来讨论毒理学研究的时间选择。这一研究应在提交 IND 之前完成。CBER 经常要求申办方提交毒理学研究的方案，作为 IND 前研究方案的一部分，或者作为 IND 前会议的后续，以便我们在开始研究之前进行审评和批准。当毒理学研究报告完成后，应将其包含在新的 IND 之中，或包含在主文件之中，以便与前面提到的新 IND 相互参照。通常，在完成关键毒理学研究后，无需进行额外的研究。但是，如果在临床研究期间观察到毒性的存在，或者文献中对相关问题进行了报告，则可能要求进行额外的毒理学研究。

幻灯片 18

以下幻灯片重点介绍关于佐剂疫苗某些临床试验的注意事项。临床 1 期应为小规模研究，可开放进行。研究人群应适合于临床试验，临床 1 期研究应仔细选择研究人员的入选和排除标准，只选择健康的成人。受试者应密切监测。受试者个人和整体研究均需制定保守的终止规则。

幻灯片 19

特别是对于佐剂疫苗，通常要求在研发的早期阶段证明佐剂在制剂中的附加价值。通常情况下，要求申办方提出关于佐剂疫苗和非佐剂疫苗预先设定的重要差异，以证明佐剂的益处或附加价值。差异的选择将影响样本数量以及其提议的检定。另外，在临床开发早期通常被问到的问题是，申办方应对佐剂疫苗与惰性安慰剂进行对比评估，以获得初步的安全信息。

幻灯片 20

总之，本演示文稿涵盖了一般疫苗和佐剂疫苗的规定。本文稿讨论了针对此类产品进行的非临床安全性评估，不仅包括药理学和毒性检测，还包括佐剂和抗原的详细生物和化学特性。本文稿还讨论了临床安全性评估以及对于监管来讲，佐剂疫苗风险与效益评估的重要性。

幻灯片 21

此幻灯片列出了关于疫苗佐剂和佐剂疫苗的部分优秀综述文章。

幻灯片 22

此处列出了相关的部分指导文件和指南。

幻灯片 23

关于“佐剂和佐剂预防性疫苗安全性评估的监管考量”的演示文稿到此结束。

在此感谢为其制作做出贡献的人员。谢谢！