

全球性传染病预防性疫苗开发的监管视角

幻灯片 1

本演示文稿介绍了全球性传染病预防性疫苗研发的监管视角。美国食品药品监督管理局（FDA）已就此发布了一份指南文件，即《行业指南：预防全球性传染病的疫苗开发的一般原则》，该文件对 FDA 当前的想法做出了更加详细的说明。

FDA 制定本指南的目的是回答以下相关问题和关切：

- 一： FDA 是否可以针对尚未在美国当地流行或尚未有报道的传染病或者症状发放疫苗许可证；
- 二： 美国针对尚未在美国当地流行或尚未有报道的传染病的疫苗开发许可的监管途径与针对在美国已有局部流行的疫苗开发许可的监管途径是否相同；；
- 三： 申办方是否可以通过提交美国境外进行的临床试验数据来支持产品许可。

幻灯片 2

本演示文稿将说明：

公众健康需要预防全球传染病的疫苗，管理疫苗开发的适用法律法规，FDA 的疫苗许可途径，进行境外临床试验的注意事项以及 FDA 加快研发预防严重疾病疫苗的方法。

幻灯片 3

在过去的十年中，我们目睹了新出现或复发性的传染病（包括登革热、肺结核、疟疾、肠道疾病、寨卡病毒、H1N1 和 H7N9 流感病毒、埃博拉病毒、中东呼吸综合征冠状病毒和其他威胁性疾病）在全球范围内的日益流行，对全球公众健康造成了威胁。

我们需要安全有效的疫苗，以应对这些威胁和未来可能的威胁。
开发和增加应对全球传染病的疫苗有利于美国乃至全世界的公众健康。

幻灯片 4

FDA 是否可以许可疫苗以预防尚未在美国当地流行或尚未有报道的传染病？可以。在下一张幻灯片中，我们将介绍允许 FDA 许可疫苗以应对某些全球性传染性疾病的立法和法规。

幻灯片 5

《美国公共卫生服务法》第 351 节规定了 FDA 在监管药物和生物制品（包括疫苗）方面的权利。《2007 年食品药品管理修正法案》对《食品、药品与化妆品法》进行了修正，允许 FDA 对治疗和预防特定热带疾病（包括肺结核、疟疾、霍乱和“很少出现在发达国家的任何其他传染病）的药品进行优先审批。《美国联邦法规》（CFR）中的特定法规适用于评估研究用疫苗，并为这些产品的上市批准或许可提供了途径。

幻灯片 6

在美国，支持生物制品许可的临床研究需根据研究型新药申请（IND）进行。

此幻灯片概述了使用美国的研究型新药申请 IND 程序进行疫苗审评和监管的各个阶段 – 临床 1 期至许可后的临床 4 期。

根据 FDA 的规定，需要在临床研究中疫苗和相关产品进行逐步评估，以建立安全性，免疫原性和有效

性。只有在 FDA 对研究型新药申请 IND 进行审评后,才能进行临床研究。随着产品进入不同的研发阶段,临床研究可能会变得更加复杂,规模也会更大。第 1, 2 和 3 期临床研究的最终目的是提交完整的生物许可申请 (BLA), 为 FDA 提供审评和发放许可所需的所有信息和数据。必要时, 还需在获得许可后进行临床 4 期研究, 以提供更多的安全性和有效性数据。

申办方也可以要求在提交研究型新药申请 IND 前召开会议。在研究型新药申请 Pre-IND 会议中, FDA 会审核并与申办方讨论他们的临床前研究, 解决有关药理毒理学问题, 并审查该产品的拟议临床开发计划。更多信息, 请参阅 FDA 的《行业指南: 与《处方药申报者付费法案》(PDUFA) 中规定的产品的申办方和申请人召开的正式会议》。

大多数疫苗的研究始于健康的成人, 以获得有关产品安全性和免疫原性的初步信息。然后, 随着我们了解的信息增多, 我们开始在目标人群中研究疫苗。在儿童中研究该产品之前, 需要获得有关受益前景以及该产品是否有效的信息。

幻灯片 7

申办方是否可以提交在美国境外进行的临床试验获得的数据, 以支持产品许可?

可以。根据《美国联邦法规》第 21 篇, 第 312.120 部分的规定, FDA 可以接受这些数据来支持 IND, 或者, 即使不是在 IND 程序下, 但满足特定条件, FDA 也会将精心设计, 组织妥善的国外临床研究 (研究型新药申请视为研究型新药申请上市批准的支持条件)。

幻灯片 8

如果这些精心设计与 IND 研究型新药申请相关, 组织妥善, 开展研究的人员是合格的研究人员, 研究的开展也符合国际社会可接受的道德原则, FDA 会接受未按照研究型新药申请 IND 开展的国外临床试验的数据。符合这些标准的研究可用于支持美国的临床研究和/或许可。详细规定这些条件的法规, 请参阅《美国联邦法规》第 21 篇, 第 312.120 部分。

幻灯片 9

在海外进行的临床试验, 可以按照也可以不按照美国的 IND 程序来实施。研究型新药申请

按照美国的研究型新药申请 IND 程序开展境外临床研究的优点为: 对可接受的临床试验设计进行前瞻性预测并概述潜在问题。在提交申请前的正式会议中, FDA 可以提前审查申办方提出的有关临床、产品的计划、化学数据、申办方 3 个阶段的临床研究计划、申办方提议的获得许可的基础, 甚至是申办方提交电子版申请的格式。由于 FDA 参与了世界卫生组织 (WHO) 成员, 业界和学术中心就诸如疟疾, HIV 疫苗和结核病疫苗等产品的临床开发和许可进行的讨论, 该会议可提供监管指导的机会。

如果申办方选择不按照美国的研究型新药申请 IND 开展境外临床研究 (此处简称为非研究型新药申请 IND 临床研究), 他们可能在以后的研究中发现该研究不符合美国法规的要求。在此情况下, FDA 可能要求申办方开展更多临床研究, 最终导致《生物制品许可申请》(BLA) 的延迟提交。FDA 和申办方对申办方选择的疗效终点的观点可能不同。在监测时间点的选择或所监测的预先指定不良事件的类型等相关问题的影响下, 安全性评估和方法也可能不被接受。

幻灯片 10

针对尚未在美国当地流行或尚未有报道的传染病的疫苗许可的监管途径是什么?

申办方可使用应对美国流行病疫苗相同的方法。

幻灯片 11

只有那些被证明是安全有效的并且能够以一致的方式生产的疫苗才能获得 FDA 的许可。

在 FDA 看来，“有效性”是指必须提供有效证据证明药品适用于所有适应症，（例如疾病预防）。

证明有效性需要基于充分且经过良好控制的临床研究，在研究中使用鉴别，效力，质量，纯度和剂型方面标准化的产品。

幻灯片 12

“安全性”指相对不受有害影响。因此，申办方必须向 FDA 提交一份安全数据库，以供审查。影响安全数据库的大小和参数的一些注意事项包括：疫苗产品的特征、可能出现的安全信号或理论上的安全隐患、目标人群、产品的预期用途以及所预防疾病的严重性。在考虑产品批准时，FDA 会仔细评估使用产品的风险和益处。

幻灯片 13

获得疫苗许可有三种途径：传统审批、加速审批和“动物规则”审批。

我们将依次讨论这些途径。无论使用什么途径获得疫苗许可，都需要证明临床安全性以及有效性。但是，使用这些途径获得许可的过程也有所不同。

加速审批和“动物规则”审批具有特定的“合格”标准和要求。

幻灯片 14

获得传统审批的条件为，在充分和良好控制的临床研究中证明药品可以预防疾病，或者，对科学确定的免疫学标记物做出反应，能够预测用验证过的检定方法可以可靠衡量其保护作用。可以通过了解疾病的发病机理以及疫苗预防疾病的机制促进传统批准。

幻灯片 15

使用临床终点证明预防效果的临床试验可以为疫苗评估提供最大的科学严谨性。这些研究是前瞻性的、对照的和随机的。主要的终点是对疾病的预防。

如果疫苗是新疫苗，第一次对目标人群注射此类药品，且没有公认的免疫应答或保护相关性的情况下，) 通常需要开展临床终点效力研究。

Prevnar，七价肺炎球菌结合疫苗，是使用临床疗效终点获得许可的一种示例药品。在北加利福尼亚州的美国凯撒健康计划和医疗集团进行的试验中，使用 Prevnar 对 38,000 名婴儿进行研究，以发现其对侵入性肺炎球菌疾病的预防效果。

FDA 已在《行业指南：提供有关人类药物和生物制品的有效性有关的临床证据》中发布了有关疗效评估的建议。

幻灯片 16

标准的效力试验需进行两次试验，如果试验结果令人信服，则只需要进行一次试验。而疫苗的效力试验通常是这种情况。一些多中心疫苗效力试验招募了 30,000 至 70,000 名受试者。

幻灯片 17

申办方可能希望汇总不同临床研究的结果。应在统计分析计划（SAP）中预先定义统计标准，为效力提供充分支持。这些不同的临床研究，需要在以下方面具有相似性，包括：主要结果，不良事件定义，资格标准，剂量和给药方案以及同期使用疫苗的类型（在儿童中，这是一个很大的问题），研究人群的基线状态和健康状况，不良事件的随访期间以及安全性监测，社区的医疗实践，急诊室治疗的可及性以及药物戒断和放弃药物治疗的管理和记录。

幻灯片 18

汇总的研究结果应该大致一致。被汇总在一起的研究不应相互矛盾。研究设计和实施的任何偏离都可能在治疗效果的个体评估中造成偏差或不精确。通常，疾病的发病率应相似，以避免方差估计的差异。

幻灯片 19

保护相关性是一种实验室参数，实验已证明该参数与临床疾病的保护有关。对于疫苗，保护相关性通常是科学确定的免疫标记。为了便于证明有效性，如果可以确定定性和定量关系，保护相关性是最有用的。

幻灯片 20

一些被许可的疫苗，如 B 型流感嗜血杆菌和 B 型肝炎疫苗都具有确定的保护相关性。但是，获得许可并不要求必须明确保护相关性。百日咳疫苗，伤寒疫苗和结核病卡介疫苗等已获得许可的疫苗都没有确定的免疫保护相关性。如果存在与保护相关的免疫响应，则对说明试验的免疫响应重点非常有用。保护相关性还允许跨人群过渡。如果想从老年人群过渡到年轻人群，免疫响应评价终点可能非常有用。

幻灯片 21

对于治疗严重或威胁生命的疾病，并且提供有意义的治疗效果的药品，在确定替代终点的影响很可能预测临床效果的前提下，FDA 可以授予加速审批。

批准后必须对临床效果加以验证。

幻灯片 22

替代终点指在治疗试验中用作临床意义终点的替代品的实验室或物理体征，该特征可以直接衡量患者的感觉，功能和获救状态，并有望被用于预测临床效果。流感病毒疫苗就是已通过使用替代免疫标记和加速审批等途径批准的。在这些案例中，对血球凝集素的免疫反应强度稍大于或等于 1/40，以及血清转化率的 4 倍即被作为临床中的替代终点。

FDA 也可能考虑使用中间终点，该终点可作为一种对治疗效果的衡量标准，可以合理地预测药物临床效果（如对不可逆转的发病率和死亡率（IMM）的效果）。

幻灯片 23

“动物疗效原则”是支持效力声明的第三种方式。如果人体效力研究是不道德的或不可行的，FDA 可以将适当的动物模型数据作为有效性的证据。这一法则适用于旨在治疗或预防威胁生命或严重疾病（例如天花）的新药或生物制品。虽然可以根据充分和良好控制的动物研究确定效力，但是依然必须在临床试验中证明安全性。如果有机会，申办方必须在获得许可后验证临床效果。如果可能通过其他途径获得许可，动物法则不适用。《美国联邦法规》第 21 章 601.90 至 601.95 节生物制品部分规定了当人体效力研究不道德且实地试验不可行时，FDA 批准新药方面的法规。

幻灯片 24

所选的动物研究终点应与对人体的预期效益（通常为提高生存率或预防主要疾病的发病率）明确相关。

选择人体中的有效剂量时，应考虑与产品的动力学和药效学有关的数据或信息，或在动物和人体研究中的其他相关数据或信息。

幻灯片 25

所有遵守动物法则的研究都必须按照《美国联邦法规》第 21 篇第 58 部分编纂的《良好实验室规范》(GLP) 和《美国法典》第 7 章第 2131 条编撰的《动物福利法》的已有要求进行。最终/关键动物研究或提供标签数据的研究必须符合《GLP》。探索性研究可不必根据 GLP 进行。

幻灯片 26

在开展任何临床研究之前，申办方如果从疫苗开发早期就向 FDA 进行咨询会受益颇丰。需要考虑的内容包括：需要预防或治疗的疾病的描述、受试者选择的标准、对照组的选择以及关键的临床试验设计参数（例如效力和安全性终点，剂量和配量，研究持续时间，合并药物和需要使用的疫苗）。在大多数疫苗临床研究中，FDA 要求在最后一次疫苗注射后对受试者进行至少 6 个月的随访，并查看安全评估和方法。FDA 需要了解将要进行临床试验的社区的医疗保健和实践标准。FDA 还希望了解研究是否会提供在美国临床试验中代表性不足的相关人群的临床数据。与申办方讨论，以明确其开展的境外临床研究是否按照美国研究型新药申请 IND 的规定。FDA 希望申办方概述研究的合理性。任何境外研究都应符合《美国联邦法规》的规定，该法规概述了针对未按美国研究型新药申请 IND 开展的境外研究的要求。

幻灯片 27

要想被 FDA 接受，所有临床研究都必须符合基本道德准则。所有研究必须符合当地标准和国际标准，并遵守《药品临床试验质量管理规范》(GCP) 标准。欲了解更多 GCP 标准，可参阅人用药品注册技术要求国际协调会（或 ICH）的指南，《E6：药品临床试验质量管理规范》。其他必要要求包括充分的安全监控，知情同意和完整的调查员手册。更多监管要求，请按照此幻灯片上显示的链接浏览 www.fda.gov。

幻灯片 28

本幻灯片中显示了《美国联邦法规》中关于保护人体受试者的法规。最重要的是，未经受试者或受试者的合法授权代表的有效知情同意，任何研究人员都不得将人体视作本法规涵盖的研究对象。法规还包含了临床研究中为儿童提供保护等说明。

幻灯片 29

安全监测通过监测局部，全身和潜在的终末器官毒性来保护受试者，以发现所有主要毒副作用。期望通过门诊随访对受试者的症状进行检查。临床试验对象可以使用日记卡记录自己在疫苗接种后的 7 到 14 天内的体温和症状。门诊随访可能包括临床检查和生命体征检查。实验室研究可能包括血液研究，化学反应，并查看肝，肾，尿液分析和内分泌结果。安全监测的类型取决于产品。通常，临床前产品评估通常会说明当产品进入 1 期，2 期和 3 期临床试验时，应该使用哪种类型的测试进行安全监测。

幻灯片 30

方案应包括需要评估的安全参数和评估时间表。疫苗接种后 30 天内不得停止主动的疫苗接种后监测。在疫苗中使用新的佐剂时，需要观察疫苗接种后是否会出现任何自身免疫性疾病。需要概述有关超过 6 个月的长期随访的规定。研究型新药申请递交 IND 时，应随方案一同提交安全监控工具，包括病例报告表和日记卡。FDA 建议申办方在为健康人群研发的疫苗中使用适用于正常健康成年人的毒性等级量表。FDA 曾发现有申办方使用 HIV 和癌症试验中使用的毒性分级量表，因此，FDA 建议申办方使用更保守的毒性分级量表，为健康成人设计一种毒性分级量表才更合适。更多信息，请浏览此处列出的网络链接。

在安全性随访过程中，应考虑使用脚本化访谈。如果你有特殊的安全问题需要调查，结构化访谈可能非常

有用。例如，若研究人员担心使用特定疫苗后会出现心脏症状，则可以使用结构化访谈方式询问患者是否出现胸部疼痛和呼吸急促。接种点的照片可能有助于评估局部反应原性。

幻灯片 31

已对毒性分级量表进行讨论。

除了针对儿童的临床研究以外，不需要在临床 1 期提供数据安全监控板。

早期阶段（例如临床 1 期和临床 2 期）的研究会使用到停止规则。停止规则非常有用，该规则是这样设计的，当一定数量的受试者出现 3 级或 4 级不良事件时，应暂时停止研究。在早期阶段的研究中，FDA 可能会要求申报者报告不良事件，不论他们是否确定这些不良事件是由被研究产品引起的。

幻灯片 32

境外临床试验的考虑因素包括了解不同人群的效力和免疫原性差异，以及确保使用适当的确定病例和样本量收集临床数据。申办方应意识到自己的免疫接种计划与美国建议的免疫接种计划之间的差别。

幻灯片 33

ICH 已发布文件《E5：国外临床数据可接受性的种族因素指南》，该指南为评估种族因素对药物作用的影响提供了框架。该文件还提供了一些允许对种族因素的影响进行充分评估的法规和发展策略，以最大程度地减少临床研究的重复并加快药物批准过程。

幻灯片 34

衔接试验是在新的地区进行的补充性研究，为连接到到特定人群提供临床依据。您可以根据免疫反应标准对效力以及在新人群中的安全性进行衔接试验。

幻灯片 35

当出现下列情况时可能需要进行某种形式的衔接试验，包括针对新人群、不同年龄组、用于护理标准的新产品、新时间表和生产方面的变化。如果免疫反应和安全性相似，则可以推断出效力。

幻灯片 36

临床终点效力试验在某些地区可能是不可行的，但该实验仍然可以衔接到美国人群。在有限或危险的地理区域内，疾病目标可能是地方性的。还有一些情况，现有的疫苗可能会限制研究人群或干扰研究结果。克服这些障碍的一种方法是在疾病发生率高的地区开展临床效力试验，然后，通过在美国进行无对照临床研究将实验结果与美国人群“连接”起来。

幻灯片 37

可能无法对某一地区或种族进行随机分组，但仍可适当对照。

衔接试验应让对照组在人群统计、医学实践和试验开展方面保持相似。

幻灯片 38

本幻灯片介绍了进行临床研究时应考虑的一些其他问题。

幻灯片 39

建议尽早咨询，以便 FDA 处理共同接种疫苗的问题。FDA 担心的是：

1) 关键数据是根据美国时间安排表使用美国共同接种疫苗的数据，这意味着只有自非美国国家的数据，或者对美国和其他国家的数据进行汇集，再按照国家进行子分析；

2) 申办方认为在其他国家/地区获得许可的共同接种疫苗的关键数据与在美国获得的共同接种疫苗的关键数据（例如美国批准的 **Prevenar** 疫苗和美国以外地区使用的 **Prevenar** 疫苗）相同；

3) 跟美国疫苗相似的共同接种疫苗的重要数据或支持性数据，即含有抗原的组合疫苗也包括在美国许可的疫苗中。

幻灯片 40

对于人类挑战研究，需要有关所使用的挑战生物体的完整的化学、生产和控制（**CMC**）信息。应根据研究型新药申请 **IND** 程序下开发的挑战模型，以确保该模型为评估疫苗活性的适当指标。

过去 40 多年来，人类挑战研究一直是疟疾的“概念验证”研究的重要组成部分。

FDA 于 1993 年和 1998 年分别召开了疫苗及相关生物制品咨询委员会会议，研究来自美国受试者的人类挑战研究的数据是否足以证明霍乱疫苗对前往该疾病流行地区的人员，或感染霍乱地区的居民（他们感染该疾病的风险很高）的效力。该委员会认为，只要研究充分，受控，并根据 **GCP** 的要求进行，人类挑战研究就可以证明霍乱疫苗的效力。我们需要注意，即使使用挑战性研究来证明有效性，也不可能排除进行大规模的临床 3 期研究的要求。

幻灯片 41

在新型佐剂预防性疫苗的临床开发的早期阶段，应对佐剂疫苗与非佐剂疫苗进行对比研究，以证明佐剂抗原引起的免疫反应明显优于相同抗原单独引起的免疫反应。申办方应预先定义有意义的差异的构成，以确定样本量。**FDA** 有两个指南（如，《用于支持流感和大流行性流感疫苗许可的临床数据的行业指南》）都介绍了一种证明疫苗佐剂附加值的统计方法。

此外，尽管在佐剂疫苗的临床 1 期研究中不需要安慰剂组，但加入安慰剂组可能有助于解释初始安全数据。如果只有一个对照组，使用盐水安慰剂比单独使用佐剂组的研究效果更好。在佐剂疫苗的进一步开发中（例如，临床 3 期的效力试验，该试验通常会提供新疫苗的确切安全性数据），强烈建议使用盐水安慰剂，以便最清晰地解释拟申请许可产品的安全性。

幻灯片 42

2003 年《儿科研究公平法案》（**PREA**）涵盖了用于儿科的产品的开发。根据《联邦食品、药品与化妆品法》第 505 节的规定，所有提交的申请中都应包含儿科评估（申办方已从 **FDA** 获得豁免或延期的除外）。可从临床衔接试验中获得儿科评估，以便对儿科群体进行疗效外推。此外，当有理由相信药品对成人和儿童的疾病以及治疗效果相似时，可以将成人效力数据外推至儿童人群。

幻灯片 43

本幻灯片展示了更多有关儿科疫苗研发的信息以及 2003 年《儿科研究公平法案》。**ICH** 的 **E11** 文件为儿科研究提供了监管指南。《美国联邦法规》第 21 篇第 50 部分就允许的儿童研究为 **IRBs** 提供了指导。2003 年《儿科研究公平法案》要求对所有相关儿科人群的药物/生物制品包括疫苗进行评估。

幻灯片 44

现有一些机制可以促进对公共卫生具有高度影响的疫苗产品的开发。我们在前文中已讨论了加速审批的各个方面。其它的一些机制包括快速通道，突破性疗法认定和优先审批。

幻灯片 45

快速通道计划旨在促进治疗严重或威胁生命的疾病的药物开发并加快对其的审批，以及促进未被满足的医疗需求（没有针对相关类型的癌症或感染的特定产品）。《食品药品管理现代化法案》已对快速通道计划进行了授权。该认定适用于产品的组合以及正在研究的特定适应症。

幻灯片 46

将快速通道计划添加到现有计划中。最重要的是，该计划允许申办方滚动提交数据并与 FDA 进行更多交流。在临床 1 期结束会议和其他会议时有很多很多交流机会。强烈建议在临床 2 期结束时以及提交 BLA 之前召开会议，以迅速将这些非常重要的产品推向市场。

幻灯片 47

如果与有效性或安全性相关的初步临床证据可以证明在一个或多个临床重要终点上针对严重疾病的可用治疗方法对现有治疗方法有显著改善，则该产品可以使用突破性疗法认定。

突破性疗法认定为申办方提供了与其产品有效开发有关的深入指导，以及 FDA 的承诺，以共同努力加快研发速度。申办方也可以通过与快速通道认定的相同的滚动审核过程提交申请。

如果后续数据不再支持该认定，FDA 可能会撤销该认定。

幻灯片 48

FDA 监管的产品，如果与已上市的产品相比有显著改善，则此类产品可获得优先审批权。这些产品的 BLA 审查期为 6 个月，而一般情况下，审查期为 10 个月。进入快速通道的产品随之后会进行评估，以确定 FDA 是否也会对其进行优先审核。例如，霍乱疫苗就是一种通过优先审核获得批准的产品。

幻灯片 49

FDA 是否会优先审批用于治疗未在美国流行的疾病的疫苗的 BLA？如果该疫苗符合适当的标准，则会优先审批。预防疟疾，结核病和 HIV 等疾病的疫苗都被视为非常重要的产品。

幻灯片 50

即使疫苗在美国市场可能有限且疫苗的主要目标人群在发展中国家，FDA 还是会致力于协助开发预防全球性传染病的疫苗。美国的监管程序和许可证批准程序可以为疫苗的开发提供支持，以保护全球公众健康。

幻灯片 51

关于“全球性传染病预防性疫苗开发的监管视角”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。