



Accelerating Development of SARS-CoV-2 Vaccines — The Role for Controlled Human Infection Models

Meagan E. Deming, M.D., Ph.D.,
Nelson L. Michael, M.D., Ph.D.,
Merlin Robb, M.D.,
Myron S. Cohen, M.D.,
and Kathleen M. Neuzil, M.D., M.P.H.

臺北市立聯合醫院教研部
杜戎珪教學主治醫師
教學主治醫師群
邱婷芳主任
璩大成副總院長

From the Center for Vaccine Development and Global Health, University of Maryland School of Medicine, Baltimore (M.E.D., K.M.N.), the Center for Infectious Diseases Research, Walter Reed Army Institute of Research, Silver Spring (N.L.M.), and the Henry Jackson Foundation, Bethesda (M.R.) —all in Maryland; and the Institute for Global Health and Infectious Diseases, School of Medicine, University of North Carolina, Chapel Hill (M.S.C.).

Accelerating Development of SARS-CoV-2 Vaccines

— The Role for Controlled Human Infection Models

N ENGL J MED NEJM.ORG

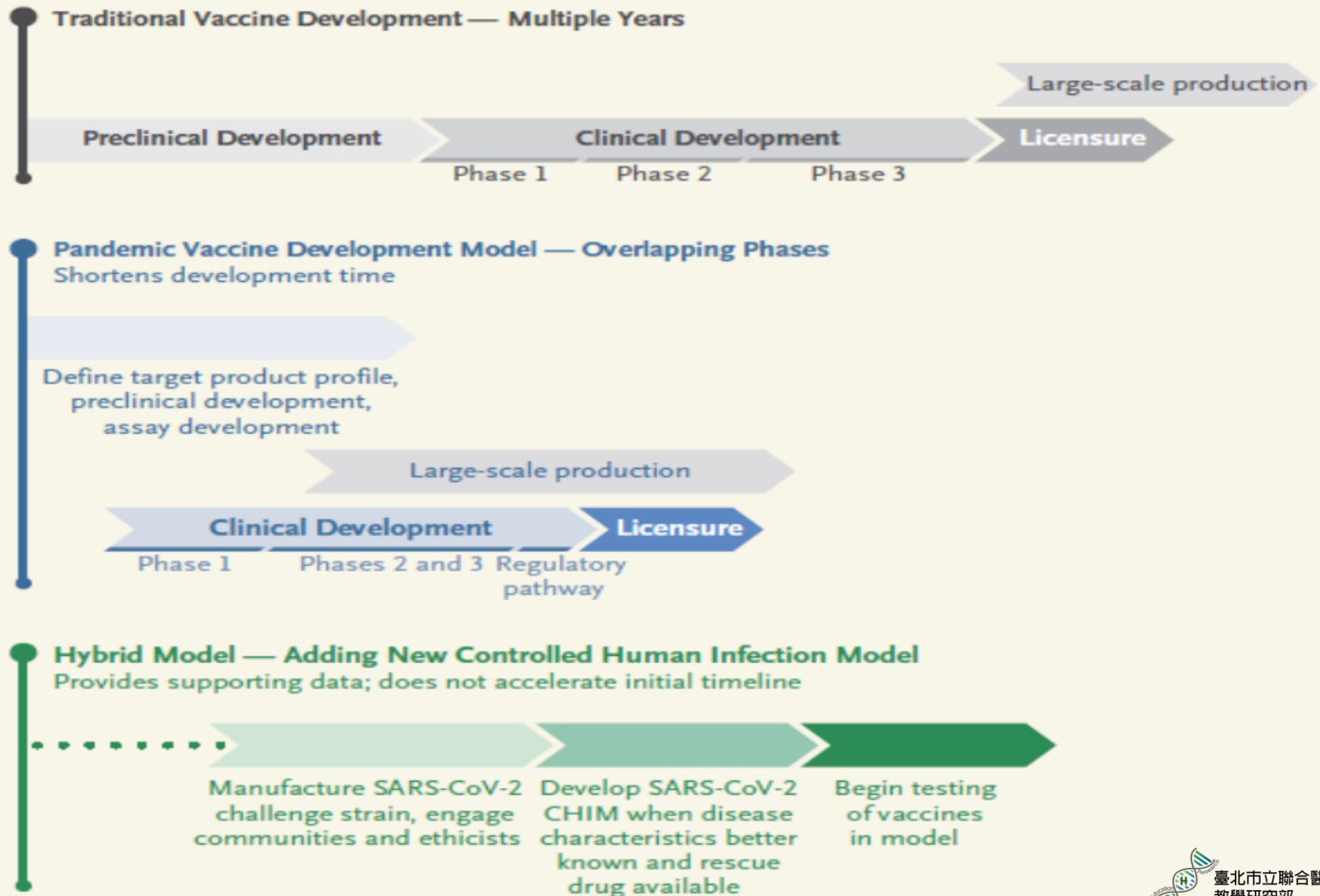
- 受控的人類感染模型(controlled human infection models, CHIMs)被提出作為一種加速SARS-CoV-2疫苗發展的策略
- CHIMs需要的是讓健康人感染已知特性的病原, 以研究其致病機轉及免疫反應, 同時釐清疫苗或是治療方式的效能
- CHIMs可以減少在現場試驗中因病原暴露與罹病後遺症所造成的不確定性, 因此可減少達到終期目標所需之試驗人數, 而終期目標包括了消滅性免疫, 降低感染易受性以及減緩疾病
- 進行CHIMs的機構研究應具有生物安全性3級(Biosafety Level 3)的實驗室, 並有適當的空氣傳播感染隔離室, 以及通往重症監護設施的路徑
- 大型, 隨機, 有對照組的SARS-CoV-2疫苗試驗是目前建立疫苗功效最有效, 具推廣性, 且有科學強健性的途徑

- 過去20年已經發生過3次冠狀病毒的爆發, 而SARS-CoV-2的全球疫情已經造成前所未見的致病率, 死亡率, 以及對經濟活動的破壞
- 安全, 有效, 分送容易的SARS-CoV-2疫苗對於緩解現在全球大流行的情況與預防未來疫情的爆發是迫切需要的
- 美國目前對於COVID-19的快速反應包含了預計從2020年7月開始執行的臨床前期試驗, 臨床試驗, 以及發展疫苗的有效試驗等等
- 受控的人類感染模型(controlled human infection models, CHIMs)被提出作為一種加速SARS-CoV-2疫苗發展的策略
- 相關的評論都聚焦於此模型所衍生出的倫理考量, 特別關注的是是否對社會有益處, 以及是否能串連各種不同的意見, 不論其風險是否被證明過

- 目前對於COVID-19沒有可靠的治療方法, 所以一般認為疫苗發展的爭議取決於故意感染人類所造成的風險
- 對於公共衛生的責任來驅動SARSCoV-2 CHIMs 的發展以及對合理風險的驗證, 都需要適合的模型才能來回應有意義的問題, 並提出科學上合理的答案
- 作為COVID-19治療介入與疫苗加速發展之工作小組(Accelerating COVID-19 Therapeutic Interventions and Vaccines, ACTIV) 的代表, 我們聚焦在與發展SARS-CoV-2 CHIM相關的實用考量以及運用該模型的先決條件
- 傳統疫苗的發展過程從臨床試驗前期到臨床試驗期, 然後到取得疫苗執照並大量生產

- 目前努力的方向為縮短這整個研發所需要的時間線, 包含壓縮或重疊上述所有的過程, 加速各個試驗期的銜接, 強化研發的效能, 務求在最短時間內即有成果, 並且在取得核准之前就能推動大量製造
- 雖然牽涉到的大量現場試驗(field trials)都是資源密集性的, 它們通常也代表評估疫苗性能的標準
- 受試者在自然情境下接受病原的暴露, 包括納入各式各樣具有高度罹病風險或是嚴重疾病預後的族群
- 相反的, CHIM需要的是讓健康人感染已知特性的病原, 以研究其致病機轉及免疫反應, 同時釐清疫苗或是治療方式的效能

Vaccine Development Models for SARS-CoV-2 Vaccines



- CHIM可以減少在現場試驗中因病原暴露與罹病後遺症所造成的不確定性, 因此可減少達到終期目標所需之試驗人數, 而終期目標包括了消滅性免疫(sterilizing immunity), 降低感染易受性 (susceptibility to infection)以及減緩疾病 (attenuated disease)
- 在這項研究中的研究人員需要確保能減少受試者, 工作人員以及社區風險的步驟都是被嚴格被執行的,而且CHIMs需經過嚴謹的設計, 以提供科學上健全的資料
- 一項最主要的要求是要準備良好作業規範 (Good Manufacturing Practice, GMP) 的試驗, (疫苗)要能展現出穩定性與持續的感染性(consistent infectivity)
- 對於已經充分熟知特性的病原來說, 這項過程就至少要花一個月的時間, 如果要引入減毒突變(attenuating mutations) 來減輕受試者的風險的話, 甚至可能需要好幾年的時間

- 精確的準備與施行GMP接種體 (inoculum), 嚴謹的感控流程, 仔細的受試者篩選, 確實遵守規範, 公共衛生及倫理指引, 以及密切的安全監測, 都是這項研究能有成效的決定性因素
- 即使有周全的設施工程控制, 嚴格的出院標準, 具有經驗的工作人員, 還是無法完全排除病毒在社區傳播的風險, 因此CHIMs要求在整個計畫實行的過程中都要有主動的社區參與
- 根據CHIMs的設計, CHIMs的受控本質(controlled nature) 已經限制了它們預測候選疫苗對抗自然暴露(nature exposure)的推廣性 (generalizability)
- 在病人的臨床表現因為年齡或是共病症狀而有變化時, 關於CHIMs推廣性與使用性的顧慮可能因此而增加

- 若將健康年輕受試者的疾病模型外推到老年人或是有共病症之風險族群的話, 可能會有科學效力上的疑慮
- 此外, 對於感染SARS-CoV-2後而得到的保護力之相關性(correlates of protection) 目前還不甚了解, 且可能因族群或是疫苗結構的不同而有變化
- 世界衛生組織(WHO) 已闡述執行SARS-CoV-2 攻毒研究(challenge studies) 的必要標準, 包括減少受試者, 工作人員, 以及社區的風險, 確保強健的科學與臨床準則, 這些都是必要考量
- 實際上所有CHIMs都涉及特定的微生物(microorganisms), 這些微生物造成受試族群產生嚴重疾病的風險極低, 或已有口服的治療方式, 不然就是兩者兼具

- 目前我們對SARS-CoV-2的發病機轉缺乏了解, 所以難以告知SARS-CoV-2 CHIM的納入和排除標準
- 任何一位健康志願者出現死亡或是其他嚴重疾病都是不合情理, 且可能會阻礙研發進度
- 具有減毒突變(attenuating mutations)的攻毒病毒(challenge virus)經由下列修正模式, 例如位向突變(site-directed mutagenesis), 密碼子去優化(codon deoptimization)或是序列傳遞(serial passage)等等方式, 可能會拉長疫苗研發的時間
- 至關重要的是要有可用的治療方法, 因為即使是建立完善的CHIMs也曾經導致意外的嚴重疾病

- 進行CHIM的機構研究應具有生物安全性3級(Biosafety Level 3)的實驗室來處理病毒, 並有適當的空氣傳播感染隔離室, 以及通往重症監護設施的路徑
- 多回合的攻毒測試(challenge) 是必要的, 如此才能決定最好的接種途徑, 適當的攻毒(challenge) 劑量, 及臨床與病毒學的特徵
- 在任何疫苗介入(vaccine intervention) 可以測試之前, 必須先找到一種劑量策略(a dosing strategy) , 能導致最低疾病嚴重度的可預測性感染(predictable infection)
- 每一輪的攻毒測試(challenge)預估都需要3週的時間, 讓受試者受到感染並恢復, 且需額外一周的時間來進行設施消毒與分析, 通常劑量遞增期(dose-escalation period) 是很長的。

- 因此, 發展用來測試SARS-CoV-2 疫苗的攻毒試驗模型(challenge model)可能需要花費1~2年的時間
- 鑑於SARS-CoV-2疫苗即將進入臨床試驗第三期, 但僅有這些科學或技術因素就可能讓CHIMs無法加速建立疫苗的效力
- 雖然SARS-CoV-2 CHIM的發展非常耗費人力, 它還是可以減低疫苗效力研發時程超過預期的風險, 例如因為低於預期的致病率
- 由CHIMs所提供之實驗對照組, 相對於現場試驗(field studies)而言, 有更明確的好處, 包括辨別保護力的相關性, 獲得感染的確切時間點, 以及測量早期或是無法確定時間點的免疫反應之能力

- 此外，SARS-CoV-2 CHIMs可以確認在現場試驗(field trials)中來自疫苗所賦予的免疫力的持續時間
- SARS-CoV-2 之GMP貨品(疫苗)的開發, 最好具有可預測的減毒突變(attenuating mutations), 且在有適當的設施和標準作業流程 (Standard operating procedures) 之下進行
- 在潛力點的研發(investigations at potential sites)應盡快開始, 而讓利益相關者(stakeholders) 參與科學, 法規, 公共衛生, 和當地社區等事務
- 同時，發展季節性冠狀病毒的CHIMs應該繼續進行。雖然冠狀病毒229E CHIMs 從1967年就開始研發了, 但是對於該病毒之中和抗體動力學的免疫特性仍然所知有限, 意即需要發展更廣泛的模型才行

- 這些季節性冠狀病毒都不會像SARS-CoV, MERS-CoV, 或是SARS-CoV-2造成嚴重的疾病, 因此攻毒測試即使在沒有治療方法可得的情況下, 仍然能帶來好處
- 季節性冠狀病毒CHIM之概念驗證(proof-of-concept) 的開發將提供基礎, 用於表現保護力相關性(correlates of protection)之特色, 易感性宿主之免疫調節因子(host mediators of susceptibility), 免疫力的可持久性 (durability), 以及任何一連串異源(heterologous)冠狀病毒感染的保護性或增強性後果 (protective or enhancing consequences)
- 這些詳細的特徵可提供對SARS-CoV-2感染必要的見解, 而季節性冠狀病毒CHIM開發將優化攻毒病毒(challenge virus)的管理, 樣品採集的時機, 和SARS-CoV-2攻毒病毒株(challenge strain)備製的分析策略

- 大型, 隨機, 有對照組的SARS-CoV-2疫苗試驗是目前建立疫苗功效最有效, 具推廣性, 且有科學強健性的途徑
- SARS-CoV-2 CHIM的開發也許能加速之後幾輪候選疫苗的發展, 但是SARS-CoV-2 CHIM也可以解決SARS-CoV-2的基本問題, 包括免疫發病機轉 (immunopathogenesis), 疫苗誘導免疫力的持續時間, 以及對健康族群的保護力相關性 (correlates of protection)
- 並行開發減毒性SARSCoV-2 GMP病毒, 發展季節性冠狀病毒CHIM, 以及準備SARS-CoV-2 CHIM都代表廣泛和持續的研究努力以了解冠狀病毒的生物學特性, 並緩解目前與未來的全球大流行。