

预防性疫苗的许可前审评

幻灯片 1

本演示文稿介绍了预防性疫苗的预许可审评过程，该过程与其他生物制品类产品的预许可审评过程有很多相似之处。但是，预防性疫苗也有一些其特殊属性。

幻灯片 2

本演示文稿将涵盖以下内容：疫苗研发过程总体概述；疫苗的临床前评估；研究型新药申请（IND）在生物制品的审批方面的作用；疫苗和相关产品的生产和表征的关键属性以及疫苗的临床评估。最后，本演示文稿将简要介绍生物许可申请和 4 期临床，即生物制品上市后研究。

幻灯片 3

本张幻灯片概括地展示了疫苗研发各个阶段的概况，从临床前研发到临床研究，以及它们与 Pre-IND 和 IND 监管阶段的一致性。首先，凭借对目标疾病的发病机理的了解，申办方为候选疫苗的研发方法构建了一个基本原理。接下来，确定产品成分。

例如，可能会决定使用其他成分（如佐剂）配制疫苗抗原。然后，研发产品的初步生产工艺，并对疫苗进行临床前研究。这些步骤就是研发药品过程中 Pre-IND 的阶段。当申办方获得进行人体研究的足量数据时，需要向 FDA 提交 IND。必要时（如在初步临床研究中发现安全信号时），可能需要进行其他非临床研究。在临床开发过程中，申办方可以完善和放大生产过程。IND 申请中应包含与这些生产变更相关的信息。

幻灯片 4

现在介绍临床前注意事项。

幻灯片 5

《美国联邦法规》规定，在申办方认为开展拟议的临床研究非常安全的前提下，才可开展体内或体外药理学和毒理学研究，来获取足够的信息。

该法规还规定，动物试验和其它试验的种类，检测持续时间和范围将随临床研究的持续时间和性质而变化。例如，CBER 不要求对所有的预防性一面进行毒理学研究。根据疫苗种类，具体问题具体分析。。

幻灯片 6

《美国联邦法规》规定，任何非临床实验室研究均应符合《良好实验室规范》（GLP）和其他法规的规定。如果非临床实验室研究不符合此类法规的规定，试验者应简要说明未遵守规定的原因。要求疫苗临床前的安全性评估符合 GLP 的目的是生成安全数据，为开展 1 期临床人体研究提供支持、筛选潜在的毒性和目标器官、确定安全剂量以及确定最初的人体研究中需要的额外临床监测参数。理想情况下，申办方应对代表临床批次的抗原/佐剂配比进行评估。然而，如果无法对抗原/佐剂配比进行评估而又需要使用疫苗时，该抗原/佐剂配比应能代表临床批次。例如，临床前批次的制造应与临床批次的制造相似。动物研究中使用的给药方法应与人体研究中计划使用的给药方法相同。同时，如果没有佐剂相关的数据，申办方应在临床前研究中对佐剂进行单独评估，例如，将其包含在主文件中。

主文件是申办方或制造商可以提交有关疫苗的信息（通常是生产信息）的另一种文件形式。经主文件的持有者许可后，主文件持有者和其他申办方均可交叉引用其中信息。

幻灯片 7

CBER 经常向申办方强调的非常重要的一点是，他们可以在提交 IND 之前要求召开 Pre-IND 会议。申办方

尽管不是必须，但强烈建议他们提出此要求。CBER 经常告诉申办方，召开此类会议可以为他们提供很多帮助。因为在 Pre-IND 会议期间，CBER 通常可以发现可能导致临床暂停的问题，否则，就只能在 IND 审评期间去发现了。在提交 IND 之前召开 Pre-IND 会议可以发现并解决这些潜在问题；申办方可以在提交 IND 之前向 CBER 提交数据，以供审核和同意。例如，提交 Pre-IND 资料，其中包含 IND 中将提出支持临床研究的数据（例如，支持初始 1 期临床研究中剂量选择的数据）将会使审核更加顺利。这样，当 CBER 收到 IND 时，就可以迅速对其进行审核，从而更可能及时开展拟议的临床研究。

幻灯片 8

现在，我们继续介绍 IND。CBER 将遵循法规和指南中所述的原则对 IND 申请进行审核。CFR 特别指出，FDA 在审核 IND 时，在临床试验的各个阶段的主要目标是确保受试者的安全和权利。在临床开发的 2 期和 3 期，FDA 的主要目标是帮助确保药物或生物制品科学评估的质量足以满足药物的效力和安全性评估要求。

幻灯片 9

在生物制品的审批过程中，IND 申请的作用是什么？它是一种收集临床数据以支持许可证申请，证明疫苗的安全性和有效性以及生成说明书信息的机制和过程。此外，还生成与化学，生产和控制有关的数据。这些数据可用于证明该产品符合一般生物制品标准的法规要求；此外，生产过程，质量控制检定和批放行检定，以及衡量疫苗免疫原性或生物学活性的检定，都将被验证。在 IND 过程中也会生成疫苗的稳定性和数据。

幻灯片 10

此幻灯片概述了疫苗监督的总体阶段，从 IND 阶段到上市后。在 IND 申请中进行的临床研究主要分为 3 个阶段：临床 1 期阶段，临床 2 期和临床 3 期。在这 3 个阶段中，CBER 都会与申办方保持沟通。在临床 3 期完成过后，如果相关数据证明疫苗安全有效，申办方可以提交许可申请。这称为生物制品许可申请(B.L.A.)。

幻灯片 11

接下来，我们将详细介绍 IND 阶段以及最初提交的 IND（以供 CBER 审核）中包含的信息。正如前文所述，IND 申请包含有关制造过程，疫苗表征和临床前测试（例如，动物毒性）等信息。需要按照 GLP 进行明确的毒理学测试。如果不符合 GLP，应对其进行解释。后文中将对此进行详细说明。

幻灯片 12

现在，我们来讨论疫苗的生产 and 表征。

幻灯片 13

疫苗生产和质量控制有一些通用原则。申办方的生产程序应确保生产的一致性。产品成分应明确并具有兼容性，且疫苗应具有良好的表征。这一表征应包括制定质量标准以确保生产的一致性。根据产品的不同，可能需要测试外源因子。所有产品均应不含异物。此外，需要生成疫苗的稳定性和数据。

幻灯片 14

2008 年，FDA 颁发了《最终条例》和指南文件，明确了临床 1 期产品的药品生产质量管理规范 (cGMPs)。CBER 明白，在早期，申办方不会在获得许可时就对所有产品检定进行验证，这是不可能的。但是，随着申办方推进临床研发，他们应该对检定进行更精细的调整，并最终进行验证。申办方疫苗的生产过程也是同样的道理。在临床研究的所有阶段以及获得许可后都需要对生产的某些方面（例如，无菌测试）进行验证。然而，生产恰当质量产品所需的生产控制程度在研究和商业生产阶段，以及临床研发的各个阶段都有所不同。因此，CBER 采用了一种渐进方法，以满足 cGMPs 的所有要求。

幻灯片 15

让我们简要地讨论检定在疫苗研发中的重要性。检定的目的是探测疫苗引起的免疫反应。这些反应对于评估疗效可能很重要，例如，可作为确定病例的一部分。此外，对免疫原性的评估是衡量生产一致性的一种方法。但是，检定的开发过程中会受到一些挑战。例如，可能需要大量的研究和开发，也可能需要根据产品的不同进行功能性抗体检测，而不仅仅是检测抗体结合。

幻灯片 16

作为一类产品，生物制品需要进行批签发测试。我们已在在另一个演示文稿中对该主题进行了广泛讨论，因此，在本演示文稿中将不对该主题进行详细介绍。

但是，疫苗许可领域的一些细节可能对当前有关生产和质量控制的讨论提供一些帮助。FDA 期望对疫苗进行哪种批签发测试？批签发测试包括无菌性测试，检测外来毒性污染物的基本安全性测试，鉴定，纯度和效力效价的测试。效力效价测试可能涉及体内或（和）体外测试。此外，应进行测试以证明工艺过程中的污染物已被去除。

幻灯片 17

现在，我们继续介绍 IND 程序下预防性疫苗进行临床试验的相关要求。

幻灯片 18

新疫苗临床研究的第 1 个阶段被称为临床 1 期。疫苗的初始临床 1 期研究的主要目标和终点与安全性和耐受性有关。这些研究中的受试者数量有限，通常为 20 至 80 人，受试者通常为 18-50 岁身体健康的成年人。在临床 1 期研究中对受试者的安全进行严格监控。

幻灯片 19

在临床 1 期研究中，应密切监视受试者的局部和系统性事件，确保获取到任何不良反应，并确保受试者不会面临不合理的风险。受试者必须去诊所接受初始临床检查。很多时候，受试者会收到一张日记卡，以记录不良事件。在随后的门诊随访中，会对这些卡片加以审查，以进行后续临床检查。在许多研究中，门诊随访可能为了进行血液学和临床化学实验室研究而抽取血液。在研究中（尤其是在这些早期研究中）设置“停止法则”非常重要。这些法则会对具体不良事件标准进行说明，如果出现符合“停止法则”的不良事件，研究或免疫接种将暂停或停止。在暂停期间，会对具体不良事件进行调查，以决定是继续进行疫苗接种还是完全停止研究。

幻灯片 20

现在，我们开始讨论临床 2 期研究。疫苗研究的临床 2 期主要目标与安全性和免疫原性有关。但是，通常情况下，这些研究包括多达几百个受试者。这些研究通常是随机的，对照的。在某些情况下，这些研究中的受试者可能包括感染传染病的高危人群。临床 2 期研究的目的通常为在进行关键的临床 3 期研究之前，确定首选剂量，免疫方案，疫苗配方和给药方法。

幻灯片 21

在临床 2 期试验中，人们可以更精确地估算常见不良事件（例如局部反应原性和全身作用）。对疫苗引起的免疫反应进行定量和定性评估。有时，人们也会对提议的效力终点进行可行性评估。一些研究的目的是评估与其他同时接种的疫苗的免疫干扰。

幻灯片 22

现在，我们继续介绍预防性疫苗的临床 3 期研究。临床 3 期的关键研究包括对产品的效力进行评估。某个产品的特定终点因产品而异。例如，进行临床疾病终点的效力研究是可行的（例如，在一些病例中，如果

疾病的发生率太低，或者存在较好的相关保护性，使用免疫响应终点非常合适)。在某些特定的情况下，如果在人体上进行效力研究是不道德的或不可行的，则应在动物身上证明该产品的关键效力。这就是所谓的“动物疗效原则”方法。对根据“动物疗效原则”审批的产品，我们仍然需要进行人体研究，以获得足够的安全性数据。无论通过何种途径获得许可，许可前安全数据库都将包括数千个受试者。

幻灯片 23

临床 3 期的效力研究通常采用双盲，随机和对照研究。在临床疾病的终点中，流行病学知识背景对于样本量和效力计算是至关重要的。在确定病例时，应根据临床标准和经过验证的实验室诊断（例如培养和血清学）检定明确确定病例。被选择的确定病例应具有临床相关性。临床 3 期的关键研究可以包括几千名受试者。尽管该研究的主要目标是效力，但也会对疫苗的安全性和免疫原性加以评估。

幻灯片 24

《美国联邦法规》中对安全性有所定义。安全性是免于产品直接或间接受到有害影响的相对自由。在谨慎使用安全性这一概念时，请结合受试者当时的状况考虑产品的特征。

幻灯片 25

临床 3 期典型的安全评估标准包括死亡，非致命性严重事件 (SAEs)，不严重的不明原因不良事件和明确的局部不良事件（如果通过皮下或肌肉接种疫苗）。还会对发烧，食欲不振和头痛等普通不良事件进行评估。

幻灯片 26

在完成临床 3 期的关键研究后，申办方会提交一份报告，FDA 的 IND 团队将对数据进行审核。通常情况下，该团队会与申办方一起举行正式会议进行沟通。如果数据令人满意，生产企业可能决定向 CBER 提交“生物制品许可申请”(BLA)。BLA 是上市申请。提交 BLA 的目的是提供足够的信息，以便 FDA 的审评员根据生物制品的拟定用途确定该生物制品是否安全有效，确定该生物制品的益处多于风险。FDA 对所提议标签的充分性以及生产和控制方法的充分性进行的评估取决于 BLA 中包含的信息。

幻灯片 27

如果申办方已实际提交 BLA，CBER 将组成一个委员会对申请进行审评。审评后，将决定是否批准该申请。择合格决定不仅要基于申请中包含的信息，还要根据“许可前检查”期间对生产设施和工艺过程进行的评估。

此外，FDA 和生产企业可以将申请提交给外部专家的咨询委员会，以征询他们的意见。如果产品获得许可，还可能对产品进行进一步研究（有时也称为临床 4 期），以为药品提供上市后保障。许可后还将对设施进行检查。生产企业应经常更新许可信息（例如，增加用于支持新适应症或产品使用人群的临床数据以及其他生产信息的更新）。这些更新其许可的请求称为“补充申请”。

幻灯片 28

获得许可后，应经常对疫苗进行上市后研究。这些研究会产生更多有关疫苗的安全性，效力或最佳用途的信息。这些研究是申办方要求或同意的。产品的批准函中对这些承诺进行描述，批准函发布在 FDA 的网站上。

幻灯片 29

总之，正如你所看到的，预防性疫苗在产品开发和临床开发方面具有独特的考虑因素。FDA 审查产品的表征和生产信息。需要制定和验证检定方法。非临床安全性评估是疫苗开发中的关键部分。同时，申办方需要在开发过程中收集有关安全性，免疫原性和效力方面的数据，并由 CBER 加以审查。此类审查和法规有助

于促进安全，纯净和有效的疫苗的开发，同时，这些疫苗按照 GMPs 的要求生产并保持一致性。

幻灯片 30

关于“预防性疫苗的许可前审评”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！