

新冠肺炎(COVID-19)疫苗專家審查會議

會議紀錄

時間：110年8月15日(星期日)10時00分

地點：衛生福利部食品藥物管理署國家生技園區F棟3樓F327會議室

壹、主席致詞(略)

貳、討論事由：

聯亞生技開發股份有限公司申請專案核准製造 COVID-19 疫苗
「UB-612」(以下簡稱聯亞疫苗)申請案。

參、會議決議

在疾病管制署已認定我國疫情及疫苗確有緊急公共衛生情事需求，評估聯亞疫苗之整體利益與風險後顯示，疫苗安全性可接受，具細胞免疫反應趨勢，惟中和抗體數據與國人接種 AZ 疫苗外部對照組相比，未能達到 110 年 5 月 28 日專家會議所訂我國 COVID 19 疫苗療效評估基準。經投票表決，不同意通過專案製造。(出席專家共 22 人，主席不參與投票，補件再議 4 人、不通過 17 人)。

肆、臨時動議：無

伍、散會：16 時 00 分

討論議題與會人員意見摘要：

議題一、在疾病管制署認定我國疫情確有緊急公共衛生情事需求之前提下，聯亞公司 UB-612 疫苗整體利益風險是否符合藥事法第 48-2 條專案核准製造之條件。

疾病管制署：

疾病管制署(以下簡稱疾管署)疫苗採購分三種不同方式，分別向國際組織(COVAX)、國外廠商及國內廠商購買，皆採預採購模式，採購的疫苗必須取得緊急使用授權(EUA)核准才會供應民眾施打。目前疫苗預採購總量為 3,081 萬劑，加上友邦和國內單位捐贈，預計可達 5,167 萬劑。但國際疫苗供應吃緊，目前總到貨量約為 1,073 萬劑，我國疫苗供應仍是需要，認定我國目前仍有緊急公共衛生需求。

一、召集人：

(一) 請各位專家本於專業性及獨立性提供建議並作成決議，本會議之決議將提供主管機關參考，最終同意與否之決定權仍在主管機關。

(二) 為求慎重，本議題將採用投票方式作成決議，請各位專家審慎思考，在評估疫苗的安全性，以及免疫原性是否能合理推估到臨床的保護力，並判斷目前公共衛生情況下，本案是否利益大於風險，來決定是否建議通過核准專案製造。

二、專家 A：

(一) 根據新冠疫苗專案製造或輸入技術性資料審查基準，UB-612 疫苗的化學製造管制資料可接受。

- (二) 藥毒理方面，依據申請者提供體外基因毒性試驗及微核試驗結果，以本案臨床使用劑量及療程整體評估，CpG1 造成基因毒性風險不高，資料可接受。
- (三) 第二期臨床試驗之各項主要及次要免疫原性指標，UB-612 優於安慰劑組，年輕成人優於年長者，並具批次間一致性。
- (四) 對抗病毒變異株方面，UB-612 對 alpha 和 delta 變異株之中和抗體幾何平均效價下降幅度不大，但目前各國對多少倍數增減以及具臨床意義閾值數據，尚未有一致之看法，本試驗初步結果尚難推論具有 alpha 和 delta 變異株臨床保護力。
- (五) T 細胞反應顯示為 Th1 偏向或至少為 Th1/Th2 平衡，能誘發 IFN- γ 、IL-2 及 CD8⁺細胞。惟各試驗受限於個體間差異，及不同的數據分析和試驗條件，導致數據結果難以客觀量化，以供不同疫苗平台間相互比較，因此初步無法使用 T 細胞免疫反應推估或連結疫苗的臨床保護力。
- (六) 安全性方面，無發生重大安全性事件，65 歲以上成人接種試驗疫苗發生 grade 3 以上高血壓比例較安慰劑組略高，針對高血壓合併進行性蛋白尿個案須持續追蹤並釐清原因。
- (七) 整體而言，依據食藥署 5 月 28 日專家會議決議，UB-612 與 AZ 外部對照組 GMTR 及 SRR 兩項指標均未能達標，無法合理推估其臨床保護力或療效，故建議不准予專案核准製造。

三、專家 B：

- (一) 以大鼠實驗觀察 UB-612 之 immunogenicity，兩次注射(間隔兩週或四週)可觀察到不同劑量 UB-612 成功誘導 anti-S1-RBD 抗體，30 μ g 效果較好。Neutralization titers 亦看到 30 μ g 不錯的效果，數據呈現 UB-612 誘導大鼠血清遠優於康復者血清，惟兩者比較的基準及實驗條件應更明確描述於報告。ELISpot 實驗顯示 UB-612 活化 IFN- γ 及 IL-2 之 Th1 偏向，ADE 的疑慮較低。S1-RBD protein plus Th/CTL peptide pool 組之 cytokine (IFN- γ) 並無明顯高於 Th/CTL peptide pool，30 μ g 的 p5752 及 p5754 在 IFN- γ 或 IL-2 的表現較低，可思考原因為何？
- (二) CpG1 為新佐劑，Bacterial Reverse Mutation Test (五種劑量) 顯示：CpG1 應非為 mutagen；CHO-K1 細胞進行短期(3-6 小時)及長期(18-22 小時) Chromosomal Aberration Test，結果應可接受；Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test，以公鼠及母鼠進行 CpG1 劑量探索性試驗及主試驗，低劑量應不具基因毒性。對於母鼠 erythropoiesis 的影響，應該了解原因。
- (三) 第一份小鼠攻毒實驗(AAV/hACE2 BALB/c mice 及 AAV/hACE2 C57BL/6 mice)，給予不同劑量 UB-612，BALB/c mice 與 C57BL/6 mice 均可觀察到 Anti-S1-RBD-IgG 上升及 Th1 response (IFN- γ and IL-2)，但 BALB/c mice 較明顯。Lung viral RNA 實驗可看到 30 μ g UB-612 效力，但 TCID₅₀ 實驗結果不具統計意義(N=3)。第二

份小鼠攻毒實驗(AAV/hACE2 C57BL/6 mice)，在體重變化、Histopathology 及 viral RNA，雖約略可觀察到 UB-612 效力，但數據未達統計顯著。TCID50 呈現 UB-612 具統計意義之保護效力，但無 dose-dependent。Histopathology 實驗的非感染控制組 score 為 2 (inflammatory infiltration)，應了解原因。綜合小鼠實驗，資料廣泛地評估 UB-612 對於 cytokine and chemokine、T cell response 及攻毒效力，結果雖能觀察到趨勢，但亦有多項數據未達統計顯著。推測原因為：

1. AAV/hACE2 mice 雖是常用動物模式，但表達 ACE2 的量不易掌握。
2. 小鼠與人類的 MHC 差異大，小鼠 immune repertoire 較小，動物不見得能呈現基於人類 HLA 所設計的 peptides，導致疫苗之 T cell response 不易被突顯出來，這也可能低估疫苗效力。若以 humanized immune system mouse model，或許可得到更好的結果。

(四) 恆河猴實驗部份，不同劑量 UB-612 (10 µg/ 30 µg/ 100 µg) 進行三次注射(0 天/28 天/70 天) 均可成功誘發 anti-S1-RBD 抗體，100 µg 組可看到 28 天 boost 效果。恆河猴血清之 in vitro neutralizing activity 實驗，整體數據良好。在面對不同變異株病毒之中和抗體效價方面，對於 beta (南非)變異株的表現較差，但對 delta (印度)變異株的表現並不遜於其他變異株(WT/alpha/gamma)，這是相當

不錯的結果。惟缺乏恆河猴攻毒試驗，甚為可惜。申請者當日報告恆河猴攻毒實驗數據，初步結果顯示 UB-612 具良好保護效力，惟數據仍不夠完整。

(五) Peptides antigen 通常較弱的 immunogenicity。Peptides vaccine 的價值在於挑選病毒的一小部分(避免使用 all parts/ large parts of virus)，如果設計的巧妙，具專一性的 peptides 足以誘發 T cell responses。優點為安全性較高、chemical synthetic approach 的效率高、製程穩定也比較不會有 biological contamination，儲存與運送條件又不若 RNA 疫苗嚴格。peptide vaccine 關鍵問題在於如何預測及選擇合適的 peptide antigen？建議以 in vitro test 驗證 peptides 與 HLA 的結合 (tetramer assay)？或是測試 peptides 被呈現後是否與 TCR 結合，如：以 sequencing 分析 T cell repertoire，以確認 T cell clone expansion。此外，台灣族群的 HLA-A allele 以 11:01、24:02、33:03 頻率較高，HLA-B allele 以 40:01、58:01、46:01 頻率較高，由於 HLA 具族群多樣性，如何設計 Peptides 盡可能覆蓋全族群，這也值得思考。

(六) 申請資料提供豐富的 T cell response 數據，目前臨床試驗報告亦無嚴重不良反應。雖然中和抗體數據未能達到與 AZ 疫苗相比之 EUA 標準，但疫苗保護力來自抗體免疫也來自 T 細胞免疫，以抗體 in vitro 實驗數據解釋保護力仍須留意(可作為參考，但仍不是標準)。單以抗體效價或以 T cell response 來評判疫苗保護力優劣，

目前恐言之過早。

(七) 政府應增加疫苗開發經費，鼓勵 phase III study 並取得國際認證。

廠商表示規劃於印度進行 11,000 人之 phase III study。未來俟有國際認可之 biomarker(s) 或於 phase III 取得重大進展時，亦可再申請評估。

四、專家 C：

(一) UB-612 進行了臨床前動物實驗，包括：天竺鼠、SD 大鼠、小鼠及猴子之免疫原性試驗，均可產生中和性抗體。

(二) 在 BALB/c 及 C57BL/6 二種小鼠進行野生型病毒攻毒試驗，只有 30 µg 疫苗組可減少 BALB/c 小鼠肺部病毒量，但在 C57BL/6 小鼠則無法減少肺部病毒量及肺部病理分數。

(三) 申請者近期委託美國在猴子進行野生型病毒攻毒試驗，第三天可以減少肺泡清洗液的病毒量，但試驗尚未完成也未檢附完整報告。

(四) 依據檢送臨床試驗資料並沒有嚴重副作用，但受試者的血清抗體 GMT 值低於 AZ 組，未達到 EUA 標準。

五、專家 D：

(一) 在 in vivo rat、mice 研究，證實有誘發 B 細胞免疫反應並產生中和抗體，其效價需進一步統計分析。

(二) 恆河猴試驗，未提供確切的病理報告及組織病毒檢出數據。動物攻毒試驗，AAV h-ACE2 B6 mice 攻毒試驗，沒有提供病理報告，必須一併提供原始實驗數據。

(三) CpG1 基因毒性試驗則顯示致基因毒性可能性極低。重複劑量毒性試驗的 NOAEL 值為 300 µg/animal。

(四) 總結在非臨床之藥毒理方面，攻毒試驗沒有提供足夠的數據判斷，其他部分則無特殊議題。

六、專家 E：

(一) 疫苗中和抗體效價不是很高，反應時效也不是很快，但 T 細胞免疫反應為其特點。對抗 delta 病毒株及 longevity 長的優點是未來的機會，期待能獲得在猴子更完整的抗體及 Th1/2 的反應數據。另除猴子外，能有 B6 或 Hamster 的數據會更完整。

(二) 雖臨床試驗數據不符合 EUA 要求，但設計 peptide 亮點及 T 細胞反應及後續功效有待再研究。

七、專家 F：

(一) 已檢附 2000 L 三批次 S1-RBD-sFc 原料藥檢驗成績書、3 個月長期及加速安定性試驗結果，均符合規格。建議有些放行及安定性試驗規格標準，可持續參考批次試驗結果確定之。

(二) 疫苗原料藥與成品的安定性試驗仍需持續進行並更新。

八、專家 G：

(一) 根據 CDE 報告統計分析結果，沒有達到 EUA 標準，CDE 已針對相關特徵進行各式敏感性分析，另與外部對照組比較進行傾向分數分析，依據傾向分數加權後及各項敏感性分析與分組分析結果，仍未達 EUA 標準。

(二) 原則上認同廠商的科學研究實力，惟本次 EUA 申請資料無法呈現穩健的不劣性。

九、專家 H：

- (一) 第二期試驗期中分析結果，試驗疫苗免疫原性結果明顯高於安慰劑組。安全性除注射部位局部不良反應顯著較高外，其他大致與安慰劑組相當，惟老年組之免疫原性效價較年輕成人低，可能會影響老年組療效。
- (二) 試驗疫苗與 AZ 組之 GMT ratio 及 serum response rate 差值，不論年輕受試者組、次族群分析或敏感度分析，兩項指標均未能達到今年 5 月專家會議所設定之療效評估標準，無法以免疫橋接方式連結 AZ 疫苗療效，建議不予核准。
- (三) 申請者提出預計在印度進行之一項 phase II/III 療效驗證評估計畫，建議待該試驗結果提供更全面之免疫原性及療效評估數據後，再行評估本試驗疫苗之療效。

十、專家 I：

- (一) 臨床試驗執行上無重大缺失，安全性證據也足夠，但中和抗體幾何效價等兩項指標皆未達標，故建議不通過。
- (二) 廠商預計將在印度展開 phase II/III 試驗，若能得到臨床上有意義的預防感染結果，屆時不一定要用免疫橋接來證明有效性。

十一、專家 J：

- (一) 第二期試驗結果未能達到 110 年 5 月 28 日專家會議所設定之國

產 COVID-19 疫苗緊急使用授權評估標準，目前尚缺乏足夠科學證據給予 EUA。

(二) 動物試驗部分資料呈現不夠完整，建議應補齊資料。

(三) 廠商強調細胞免疫優點，建議應積極進行第三期試驗以證明其科學有效性。

十二、專家 K：

(一) 本案係依藥事法第 48-2 條、特定藥物專案核准製造及輸入辦法第 3 條進行審議，而 5 月所制定審查基準也明確公布審查標準及療效指標。

(二) 如未能達到上述該標準，仍須進一步的臨床試驗方能佐證其效果。

十三、專家 L：

本次聯亞期中分析的中和抗體數據在兩項指標統計皆未達成，不通過 EUA 申請。

十三、專家 M：

(一) UB-612 設計是嘗試在抗體反應與 T 細胞反應取得一個良好的組合，但在第二期試驗結果，中和抗體效價偏低，未達公告標準。

(二) 申請者雖提出其中和抗體持續性久，並有許多 T 細胞反應評估結果，但疫苗注射兩劑後的中和抗體效價仍有一定重要性。參考以色列研究結果，在真實世界資料中，中和抗體在預防突破性感染上有一定重要性，若未產生足夠之中和抗體仍可能造成感染。

(三) 由於聯亞疫苗的中和抗體效價未達理想，目前不宜予以專案製造。

十三、專家 N：

- (一) 廠商建立良好的平台，且量產能力很強，並強調有好的 T 細胞反應，但免疫橋接比較結果顯示兩項皆未達標，建議不通過 EUA。
- (二) 廠商已規劃執行第三期臨床試驗，若結果可以證實有足夠的保護力，仍有機會提供給民眾使用。

十四、專家 O：

- (一) UB-612 第二期試驗包含 ANA 自體免疫安全性評估，尚可接受。
- (二) 動物攻毒試驗在肺部對病毒之清除率，在老鼠部分以經鼻投藥，可看到 viral load 降低，病理報告 injury score 在疫苗組亦顯示有降低，然此一判讀對應到臨床保護力之標準為何仍須進一步說明。所附報告未見有猴子攻毒試驗。
- (三) 依據 5 月專家會議所訂定 EUA 兩項標準，經 CDE 分析顯示，UB-612 免疫原性與部桃 AZ 資料相比，未達免疫橋接設定指標。
- (四) 廠商強調 T 細胞免疫反應之優異性，然未提出可據以評估衡量 T 細胞免疫轉換評估疫苗保護力之進一步資訊，建議仍需收集更進一步資料或者研究結果後再評估。

十五、專家 P：

- (一) 聯亞第二期試驗臨床查核部分，整體執行情形符合 GCP 規範。
- (二) 安全性方面，Solicited AE 與其他 COVID-19 疫苗類似，沒有重大安全性事件，但應加上有引起 Herpes zoster 可能性的警語。
- (三) 依據聯亞 EUA 審查補充資料，其強調除中和抗體效價外，亦應考

量抗體續時間、對病毒變異株保護力(如 delta 變異株)、T 細胞免疫等,惟目前T細胞功能沒有客觀的量化標準以進行各疫苗比較。另對於變異病毒株如 delta 與 wild type 相比,雖抗體降低幅度不大,但若 wild type 抗體保護力已不足,則雖對變異株降低幅度不大,保護力仍然不足。

(四) UB-612 在老年(65 歲以上) 受試者 seroconversion rate 只有 89%,代表每 9 位接受聯亞疫苗者就有一位達不到基本的免疫反應,加上老年受試者中和抗體效價 GMT 比整體受試者為更低,聯亞疫苗對 65 歲以上族群的保護力恐怕是不足的。

(五) UB-612 在兩個 co-primary endpoint 皆未達標,且各種次族群分析及敏感度分析皆呈現一致的結果,建議不通過 EUA,待廠商提出第三期試驗結果後再行審查。

十六、專家 Q：

(一) 疫苗安全性及副作用方面大致可接受。

(二) 第一、二期試驗呈現一致性的中和抗體效價數據,然整體中和抗體效價數據均較 AZ 疫苗低,即使進行次族群或敏感度分析,均未達標,難以免疫橋接方式連結 AZ 疫苗療效。

(三) B6 老鼠是最常用的免疫研究動物實驗模式,若 B6 實驗沒看到結果,可能也反應一種像人類一樣,看起來有一些人反應好,有一些人反應差的現象。動物實驗有很多資料不完整或偏向選擇性呈現數據,應提供完整資料。

(四) 在 T 細胞免疫反應部分，大致顯示 UB-612 疫苗可引發具有病毒特異性之 T 細胞免疫反應。申請者強調 peptide 能產生 T 細胞免疫反應，但疫苗保護力最重要還是依賴中和抗體在第一時間阻止病毒進入細胞內，T 細胞反應則是輔助免疫作用清除受病毒感染的細胞。

(五) 雖疫苗可產生中和抗體，另可引發具病毒特異性 T 細胞免疫反應，但中和抗體效價數據偏低，未能達到專家會議所設定的評估標準，無法以免疫橋接連結 AZ 疫苗，保護力仍無法確定。

十七、專家 R：

(一) UB-612 在動物實驗中對 D614G 變異株、英國變異株(alpha)、南非變異株(beta)、巴西變異株(gamma)及印度變異株(delta)的中和抗體 titer，到 77 天施打第三劑後有明顯上升，特別是對印度變異株(delta)產生中和抗體，只是對南非變異株(beta)的中和抗體表現比較明顯較差。此現象在第一期人體試驗在第 56 天的血清也呈現類似結果。

(二) T 細胞試驗結果顯示，IFN- γ 、IL-1、Granzyme B 有上升趨勢，只是在 IL-4 的 Th2 細胞數量，疫苗組比安慰劑組也有上升，是否意味仍有潛在的疫苗依賴疾病增強風險，應進一步釐清。

(三) 整體評估，聯亞 UB-612 疫苗在細胞免疫與病毒抗原專一細胞毒殺的反應有其特色表現，只是中和抗體效價雖有上升，但上升數據低，另有較長的半衰期，也許與引發 Th 效應有關，可能增強

memory T 淋巴細胞作用，但仍需加以證實。

- (四) 猴子攻毒實驗不夠完整，目前亦未有文獻發表，且最主要的 GMTR、Sero-Response Rate (SRR)皆未達 EUA 成功條件，暫時不予以通過 EUA，期待 UB-612 在猴子的完整實驗及正式文獻發表第三期試驗結果。

十八、專家 S：

- (一) 疫苗安全性無問題。
- (二) 對武漢原始株中和抗體數據比 AZ 疫苗組差。雖其抗體半衰期長且對 delta 變異株抗體效果下降不多，但是對 beta 變異株較差。
- (三) T 細胞反應雖不差，但難以判斷是否加分。Sero-conversion rate 不理想是隱憂，建議 phase III 結果出來才進行判斷。

十九、專家 T：

- (一) 安全性方面沒有嚴重不良事件。
- (二) 採用免疫原性(中和抗體)做為替代性療效指標，在國際間已逐漸被討論。雖 UB-612 在主要及次要免疫原性指標均優於安慰組，但在目前 WHO 尚未釋出中和抗體保護力的閾值之前，根據 5 月公布國產 COVID-19 疫苗療效評估標準，需與 65 歲以下成人施打兩劑 AZ 疫苗 28 天後的血清中和抗體值比較，UB-612 兩項指標均未達我國 EUA 審查標準。

二十、專家 U：

- (一) 無第三期有效性臨床試驗，依據現有第二期的臨床試驗，其呈現

的副作用或不良反應尚可接受。

(二) 療效評估採用免疫橋接之方式評估，統計結果無法符合標準。

(三) 廠商規劃在印度作 Phase III 臨床試驗，待試驗結果完成再議。

二十一、專家 V：

(一) UB-612 已完成第一、二期臨床研究，整體執行尚無明顯缺失之處。

(二) 根據 EUA 通過之兩項必要條件為 GMTR 與 SRR，研究未達到標準，不通過 EUA 申請。

(三) Protein/peptide 疫苗安全性比較好，目前現有的 mRNA 疫苗副作用都不小，建議鼓勵廠商完成第三期研究。