



This is a complete translation (excluding references) from the Brighton Collaboration's discussion, initially published in English: Robert T. Chen et al. The Brighton Collaboration Viral Vector Vaccines Safety Working Group (V3SWG). *Vaccine* 33 (2015) 73–75

The original document was translated in Chinese by a single professional translator in date as an initiative from the WHO Representative Office in China.

此中文翻译（不包括参考文献）源于布莱顿协作的讨论，原文为英文，由 Robert T. Chen 等著，题目为“布莱顿协作组病毒载体疫苗安全工作组（V3SWG）”，发表于《疫苗》33 卷（2015）73-75 页。

中文翻译由世界卫生组织驻中国代表处指定的一名专业翻译，在规定时间内完成。

布莱顿协作组病毒载体疫苗安全工作组（V3SWG）

摘要：重组病毒载体为异源抗原在体内表达提供了一种有效的手段，因此为开发针对从埃博拉到结核病等人类病原体的新型疫苗提供了很有前景的平台。越来越多的病毒载体候选疫苗正在进入人体临床试验。布莱顿协作病毒载体疫苗安全工作组（Viral Vector Vaccines Safety Working Group, V3SWG）的成立，旨在提高我们预测潜在安全性问题的能力，并有意义地评估或解读安全性数据，从而在获得许可时促进更高的公众接受度。

布莱顿协作组于 2000 年发起，目的是提高疫苗安全科学[1]——这个问题在世界范围内变得越来越有争议且突出，特别是在那些免疫规划成熟，几乎消灭了疫苗可预防目标疾病的国家[2-4]。为了给疫苗安全研究人员提供通用的词汇，布莱顿协作组最初的工作重点是制定免疫接种后不良事件（adverse events following immunizations, AEFI）的标准化病例定义，包括数据收集、分析和展示的指南[5]。迄今为止，已有 30 多个 AEFI 病例定义由自愿性质的布莱顿工作组制定，得到了国际医学科学组织理事会（Council of International Organizations of Medical Science, CIOMS）[6]、美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）[7]和欧洲药品管理局（European Medicines Agency, EMA）[8]等规范机构的认可，并在 www.brightoncollaboration.org 上免费供公众使用。这些布莱顿 AEFI 病例定义越来越多地被使用并被认为是“通用货币”，使得比较疫苗安全性研究变得更加容易。这在最近国际上关于轮状病毒疫苗接种后肠套叠[9]、流感疫苗接种后格林-巴利/费希尔综合征[10]和发作性睡病[11]的研究中得到证实。

表 1 布莱顿协作病毒载体疫苗安全工作组（V3SWG）研究的关键问题^a

-
- 1) 病毒载体疫苗与野生型致病株重组的潜力。
 - a) 载体循环病毒可能产生一种致病性更强的毒株。
 - b) 这个问题应该在体外或动物研究中解决。
 - 2) 既往感染对载体疫苗免疫原性的影响。
 - a) 相关病毒的既往感染可能降低疫苗的免疫原性（例如：腺病毒、痘病毒（天花疫苗））
 - b) 后续剂量的免疫原性，特别是同一载体不同基因的免疫原性（如：改良痘病毒、腺病毒）：如果相关，应予以研究。
 - 3) 体内复制型重组病毒的遗传稳定性应重点研究：
 - a) 插入的序列和已知的减毒区域
 - b) 已知抗原表位
 - 4) 与亲代病毒相比，外源基因的添加对病毒性疫苗载体致病性的影响^b
 - 5) 当使用减毒载体时，应进行无毒力反强的检测。
 - 6) 当使用复制缺陷型载体时，应证明无具有复制能力的病毒。
 - 7) 公众对具有特定安全问题的载体疫苗的接受度可能是一个问题。已经确定需要一个论坛来讨论关注的问题，以及如何最好地向公众传达新方法的风险和收益，并要求世卫组织在这方面发挥带头作用。
 - 8) 评估载体疫苗对先天免疫和可能诱导免疫抑制窗口或替代性免疫激活的影响。
 - 9) 规定在接种载体疫苗后监测 AEFIs 的时长。
 - 10) 制定对载体疫苗样本进行归档的指南，以便指导未来可能开展评估和检测外源因子造成的非故意性污染。
-

11) 评估载体疫苗病毒可能引发的二次传播。

^a 第 1-7 项是 2003 年 12 月世界卫生组织 (WHO) 关于基于活病毒载体疫苗特性和质量非正式磋商所确定的项目[27]; 第 8-11 项是由 V3SWG 添加的项目。

^b 原文: 潜在的趋向性变化可能会让我们了解复制型病毒的属性, 应仔细被评估。
斜体字体=V3SWG 的修改/更新。

虽然疫苗安全问题通常在许可后、在较大规模异源群体接种的情况下最为突出, 应将其视为从许可前开始的、产品生命周期的一个连续 [12-14]。与此相一致的是, 布莱顿协作的每一个病例定义都经设计, 适用于许可前和许可后, 这些指南, 包括一个模板方案[16]指导许可前和许可后临床研究中疫苗安全性数据的收集、分析和展示[15]。

由于传统的疫苗开发方法对几种主要的人类病原体 (如: 人免疫缺陷病毒 (HIV)、结核病和疟疾) 都已失败, 因此正在探索从生物技术革命中产生的新方法[17]。在这些新方法中, 重组病毒载体为体内异源抗原表达提供了一种有效的手段, 从而为那些对疫苗开发构成挑战疾病开发新型疫苗提供了一个有前景的平台[18-26]。一些兽用病毒载体疫苗已经获得许可[24], 但在人类中, 这类载体的有效性和安全性的临床经验还很有限。2003 年 WHO 关于基于活病毒载体疫苗的特性和质量问题非正式磋商[27]和 EMA 关于活重组病毒载体疫苗的质量、非临床和临床方面的指南[28]确定了几个至关重要的问题, 值得进一步研究。其中包括与野生型致病株的重组和公众接受度的探索 (见表 1 中第 1-7 项)。

随着越来越多的病毒载体进入人类临床试验, 迫切需要建立适当的监管措施以确保其质量、安全性和有效性。最近的发展突出表明了这一需要, 例如:

- (1) 计划加快两种埃博拉疫苗的人体试验: 一种使用 3 型黑猩猩腺病毒 (ChAd3) 和另一种重组水疱性口炎病毒 (rVSV) 病毒载体[29],
- (2) STEP[30, 31]和 Phambili[32]试验的受试者中接种了复制缺陷型 5 型腺病毒 (Ad5) 载体候选疫苗后 HIV 感染率较高,
- (3) 在大型人体试验中显示出 (适度) 保护作用的首个 HIV 候选疫苗, 包括重组金丝雀痘病毒载体疫苗 (ALVAC-HIV [vCP1521]) 和重组糖蛋白 120 亚单位疫苗[33], 以及
- (4) 开发重组恒河猴巨细胞病毒 (CMV) 疫苗载体, 以表达猴免疫缺陷病毒 (SIV) 蛋白, 从而逐步清除恒河猴中的致病性 SIV 感染[34]。

具体到布莱顿协作, 提高我们预测安全性问题的能力, 并有意义地评估和解读新的病毒载体疫苗试验的安全性数据, 将增强公众对其安全性和有效性的信心。在 WHO 疫苗研究倡议的鼓励下, 布莱顿协作于 2008 年 10 月成立了病毒载体疫苗安全工作组 (V3SWG), 以帮助在许可前和许可后对病毒载体疫苗的安全性数据收集、分析和传播的标准化。与其他布莱顿协作工作组一样, V3SWG 通过在疫苗安全和病毒学方面具有适当专业知识和兴趣的学术、政府和行业志愿者中确定临界数量 (从最初超过 300 名感兴趣的个人中选出 15 名) 而形成, 通过电子邮件交流, 并由 HIV/AIDS 预防司疾控部秘书处协调每月的电话会议, V3SWG 将重点放在两类主要活动。

首先, V3SWG 采用了 2003 年 WHO 活病毒载体磋商确定的需要进一步调查的七个关键问题清单 (见表 1 中列出的前七个问题), 并增加了四个额外问题

（见表 1 中列出的后四个问题）。

通过同时解决若干问题，V3SWG 希望制定统一的指导方针，以增强数据的可比性和解读。

其次，认识到布莱顿协作对 AEFI 标准化病例定义的价值，V3SWG 正致力于开发一个描述新型疫苗载体关键特征的标准化模板，以促进关键利益相关方之间的科学讨论，并提高信息的透明度和可比性。幸运的是，国际艾滋病疫苗联盟（IAVI）开发了一种内部模板工具，用于评估不同病毒载体的风险/收益。这一工具旨在关注严重问题或需要认真解决的问题，帮助确定载体开发活动的优先次序。该模板收集关于载体衍生的野生型病毒的特征信息；它还有助于确定拟议的疫苗载体在动物和人类中的已知效应、生产细节、毒理学和效力、临床前研究，人类使用以及总体的不良反应和风险评估。IAVI 善意地向 V3SWG 共享了该工具，以使其适用并被更广泛地用于收集、评估病毒载体疫苗风险/收益关键信息的标准模板。

在本期《疫苗》中，Monath 等采用布莱顿协作 V3SWG 模板，发表了基于黄热疫苗骨架活病毒疫苗的首个、完整风险/收益评估[35]。V3SWG 希望，所有病毒载体疫苗的研发者/研究者，特别是那些可能用于人类疫苗的研发者/研究者，最终能完成该模板，并提交给 V3SWG 和布莱顿协作进行同行评审，并最终在《疫苗》上发表。我们认识到，虽然对于新的候选载体疫苗，可能当前没有用于完成整个模板所需的信息，特别是来自同行评审的科学出版物或系统综述的信息。然而，现有知识中存在的空白不应阻止研究人员尽其所能地着手完成模板；任何差距都可能为确定未来研究领域的优先次序提供建设性的信号。我们还认识到，一些研究人员和申办者出于专有或知识产权原因，可能希望推迟分享某些信息。希望随着病毒载体候选疫苗的开发，不断在人类临床评估中走向“成熟”；信息共享和透明度需求的增长，最大程度地提高公众接受度，这样的立场将会演变。此外，疫苗开发过程中积累新科学知识的速度可能比 AEFI 病例定义相关临床诊断的变化更快。因此，布莱顿协作 V3SWG 希望在每个载体疫苗研究“社区”的帮助下，以动态的“维基”形式（即：在线协作编辑）维护这些模板。在这一令人兴奋的疫苗开发新时代以及未来的几十年中，我们寻求您的帮助，来发现并鼓励新的病毒载体候选疫苗的研究人员完成模板，并加入到之后的特定载体的维基社区当中[36]。

致谢

我们非常感谢 IAVI 分享了他们原创内部开发的载体特性模板。V3SWG 过去的活跃成员包括：Edward B. Hayes（CRESIB）；Marian P. Laderoute（PHAC）；Brian Mahy（CDC）；Andre Nahmias（Emory）；和 Christina Via（协调员）。