

# **季节性流感病毒疫苗临床研究技术指导原则**

**国家药品监督管理局药品审评中心**

**2021 年 11 月**

# 目录

|                 |    |
|-----------------|----|
| 一、前言            | 4  |
| 二、总体思路          | 5  |
| (一) 统筹临床试验计划    | 5  |
| (二) 重视保护效力研究    | 5  |
| (三) 按不同年龄开展独立试验 | 6  |
| 三、研究设计和评价要求     | 6  |
| (一) 早期探索性研究     | 6  |
| (二) 关键性临床试验     | 7  |
| 1. 临床研究计划       | 8  |
| 2. 免疫原性研究       | 9  |
| 2.1 免疫原性指标      | 9  |
| 2.2 免疫原性评价标准    | 9  |
| 2.3 受试者及现场选择    | 10 |
| 2. 保护效力研究       | 11 |
| 2.1 总体设计        | 11 |
| 2.2 对照选择及有效性判定  | 11 |
| 2.3 受试者及研究现场选择  | 12 |
| 2.4 病例的监测       | 13 |
| 2.5 终点病例的判定     | 13 |
| 2.6 免疫与保护相关性    | 14 |
| 3. 安全性的特殊考虑     | 14 |

|                        |    |
|------------------------|----|
| <u>(三) 上市后研究</u> ..... | 15 |
| <u>参考文献</u> .....      | 16 |

## 1        一、前言

2        流行性感冒（以下简称流感）是由流感病毒引起的一种  
3        急性呼吸道传染病，严重危害人群健康。孕妇、婴幼儿、老  
4        年人和慢性基础疾病患者等高危人群，患流感后出现严重疾  
5        病和死亡的风险较高。流感病毒属于正粘病毒科，是单股、  
6        负链分节段的 RNA 病毒，根据病毒核蛋白和基质，分为甲、  
7        乙、丙、丁四型，引起人类季节性流感流行的主要为甲型和  
8        乙型。甲型流感病毒根据表面的血凝素( Hemagglutinin, HA )  
9        和神经氨酸酶( Neuraminidase, NA )的蛋白结构和基因特性，  
10       可分为多种亚型，自 20 世纪 70 年代起，在人间主要流行的  
11       甲型流感病毒亚型为 H1N1 和 H3N2。乙型流感病毒根据 HA  
12       基因型，分为 Victoria 系或 Yamagata 系。近年来全球流感监  
13       测数据显示，两种乙型流感病毒在多个流感季混合流行，且  
14       两者间无明确的交叉保护作用。

15       接种季节性流感病毒疫苗（以下简称流感疫苗）是目前  
16       预防流感病毒感染及所致严重并发症的最有效手段。商品化  
17       的流感疫苗主要包括灭活疫苗（全病毒、裂解、亚单位）、减  
18       毒活疫苗以及重组蛋白疫苗等，其中接种量最大的是使用裂  
19       解工艺制备的流感病毒灭活疫苗。自 20 世纪 70 年代，包含  
20       2 种甲型( H1N1 和 H3N2 )和 1 种乙型( Victoria 或 Yamagata )  
21       抗原成分的二价流感灭活疫苗广泛应用于全球，自 2012 年 9  
22       月起，WHO 每年推荐四价流感疫苗生产用毒株。近年有多

家企业研发了四价流感疫苗。

基于流感疫苗的特点及境内疫苗临床研究现状，结合国内外监管机构要求和流感疫苗研发实践，并参考相关指导原则和技术考虑制定本指导原则。本指导原则旨在讨论流感疫苗临床研究设计的关键技术要点，主要适用于四价季节性流感病毒灭活疫苗（全病毒、裂解、亚单位）、减毒活疫苗、重组蛋白疫苗等，其它流感疫苗根据具体情况也可参考；禽流感等动物流感疫苗不适用于本指导原则。随着科学认识的不断深入，以及相关研究数据的积累，本指导原则的内容将不断进行完善和适时更新。

## 二、总体思路

### （一）统筹临床试验计划

对临床试验进行总体规划是疫苗临床研究不可缺少的部分，建议申请人对疫苗的临床评价进行全面的设计和规划，可参考全球各主要监管机构对流感疫苗的上市审评标准及上市后持续评价的方式，结合我国研发现状和数据积累，对全年龄人群开展临床试验，并至少在其中一个年龄段适时开展保护性研究；也可考虑设置免疫原性亚组同步开展保护性和免疫原性研究。鼓励申请人尽早开展针对特殊人群（如妊娠期、哺乳期女性，合并基础疾病人群等）的研究。

### （二）重视保护效力研究

免疫原性替代终点及评价标准在流感疫苗的研发和评

价中发挥了重要作用，但免疫原性指标本身存在局限性，同时随着重组蛋白疫苗、减毒活疫苗等的研发，基于免疫原性的评价暴露出了更多不足，因此对流感疫苗的有效性评价应更加重视通过保护效力研究获得证据。

### **（三）按不同年龄开展独立试验**

流感疫苗应适用于全人群，由于不同年龄人群免疫系统状况、既往感染或免疫史存在一定差异，建议分年龄层进行研究，在不同人群中探索适宜的免疫剂量和程序。基于现有的研究数据积累，建议至少分为 6~35 月龄、3~8 岁、9~59 岁、≥60 岁四个年龄层，分别独立开展临床试验。

## **三、研究设计和评价要求**

### **（一）早期探索性研究**

早期临床试验应注重安全性监测，按照成人、老人、儿童、婴儿的顺序序贯入组。在常规监测基础上，建议进行临床检验指标的检测；如拟不开展检测，应提供相应证据支持。

流感疫苗应充分参考国内外同类品种研究数据，结合临床使用的实际情况，探索不同人群适宜的免疫剂量和程序，为关键性注册研究设计积累数据。例如：6~35 月龄人群是否需调整剂量及接种间隔；3~8 岁人群是否需要根据既往接种史调整免疫剂次；60 岁以上老人是否需要增加剂量。

对于减毒活疫苗、重组蛋白疫苗等，建议自早期临床试验起即开展免疫应答和保护机制及相关性的研究。

## （二）关键性临床试验

上世纪 70 年代有学者提出以免疫原性作为流感疫苗有效性评价的替代终点并被广泛采用，但随着相关研究的不断深入及含更多亚型的四价疫苗的研发，免疫原性替代终点面临更多挑战。例如基于健康成人中部分型别的免后人体攻毒研究结果，一般认为血凝抑制(haemagglutination- inhibition, HI) 抗体滴度 $\geq 1:40$  可提示约 50%的人群保护效力，但该阈值对于其他人群（如老年人、婴幼儿）和其它型别是否完全适用尚缺乏充足的证据。欧美主要药品监管机构现行指导原则均已将保护效力研究作为季节性流感病毒灭活疫苗常规批准要求的关键研究，以 HI 抗体为评价指标的免疫桥接研究或非劣效研究作为疫苗有效性的支持性证据。近年来全球对神经氨酸酶抗体以及细胞免疫的研究也不断增多，推动了更为深入的探索免疫应答机制和替代指标。同时，流感病毒的快速变异导致每年的疫苗推荐株可能存在免疫原性差异，单独使用免疫原性指标以科学预测有效性同样面临挑战。此外，血清 HI 抗体不适用于以黏膜免疫为主要保护机制的减毒活疫苗等的评价。

我国既往的流感病毒灭活疫苗主要基于免疫原性进行有效性评价。三价疫苗以具有境外保护性数据的进口三价疫苗为对照通过免疫原性比较获批上市，四价疫苗再继续以境内三价疫苗为对照开展免疫原性比较，对照疫苗已缺乏直接

的有效性证据，且不排除多次桥接后出现生物学爬行效应的可能。故研发者应结合情况适时开展保护性研究，为我国季节性流感疫苗的有效性积累数据，也可为人感染禽流感等可能导致大流行的流感疫苗研发提供借鉴。

## 1. 临床研究计划

因不同年龄人群的免疫反应差异，其免疫程序、剂量和评价标准不同，流感疫苗的临床试验建议至少分为 6~35 月龄、3~8 岁、9~59 岁、≥60 岁四个年龄层，应分别制定研究假设和单独计算样本量。

可选择任一年龄段开展保护效力研究。在流感流行具备开展保护效力研究的情形下，推荐关键注册试验即设计为保护效力试验，同时研究中设置免疫原性亚组，以已上市同类疫苗为对照开展免疫原性比较研究后进行阶段性申报，上市后继续完成保护效力研究；尤其是对于 6~35 月龄人群，疫苗诱发保护性免疫反应和免疫记忆的证据最为缺乏，建议以保护效力研究为有效性的主要证据。根据流感疫苗的临床需求和保护效力研究的可行性，也可考虑以已上市（不具备保护性数据）疫苗作为对照先开展免疫原性研究并申报上市，并于再注册前开展保护效力研究。

通过保护效力数据证实有效性的疫苗，可作为同类疫苗的对照开展基于免疫原性的注册研究，鼓励于上市后继续开展保护性研究。需提醒的是，免疫原性研究可能因当年毒株

免疫原性及其它因素未达评价标准，建议慎重考虑仅开展免疫原性研究的研发策略。

## 2. 免疫原性研究

### 2.1 免疫原性指标

基于流感病毒或疫苗免疫应答机制的研究现状，目前对血凝素相关抗体的研究最为充分，流感病毒灭活疫苗以血凝抑制试验检测的 HI 抗体为最主要的免疫原性评价指标。鼓励开展对神经氨酸酶抗体、甲型病毒 M2 蛋白抗体等的探索性研究。

流感减毒活疫苗、含佐剂疫苗和/或重组蛋白疫苗等应同时关注细胞免疫应答，经粘膜给药疫苗还应关注粘膜免疫的研究。

### 2.2 免疫原性评价标准

流感疫苗临床研究中，一般认为免前 HI 抗体较低，如  $<1:10$  的受试者为最易感染流感病毒者。对这些易感者，其免后 HI 抗体滴度  $\geq 1:40$  或免前 HI 抗体  $\geq 1:10$  者免后抗体滴度增长 4 倍及以上，则定义为阳转；接种后达到阳转的受试者占总受试者的比例即定义为阳转率。滴度  $\geq 1:40$  比例指接种后 HI 抗体滴度  $\geq 1:40$  的受试者占总受试者的比例。

对于适用于血清 HI 抗体进行免疫原性评价的疫苗，免疫原性指标应包括免后 HI 抗体的阳转率、几何平均滴度（GMT）、滴度  $\geq 1:40$  比例等。免疫原性评价应同时考虑

GMT 和阳转率非劣效比较的相对标准, 以及阳转率、滴度  $\geq$  1:40 比例的绝对标准。具体包括:

**(1) 相对标准:** 非劣效比较以 GMT 和阳转率同时作为共同主要终点, 即试验疫苗与对照疫苗抗体阳转率率差的双侧 95%可信区间下限  $\geq -10\%$ , 且 GMT 比值的双侧 95%可信区间下限  $\geq 2/3$ ;

**(2) 绝对标准:** 对于 3~60 岁人群: 阳转率双侧 95%可信区间下限  $\geq 40\%$ 、滴度  $\geq 1:40$  比例双侧 95%可信区间下限  $\geq 70\%$ ; 对于  $\geq 60$  岁人群: 阳转率双侧 95%可信区间下限  $\geq 30\%$ 、滴度  $\geq 1:40$  比例双侧 95%可信区间下限  $\geq 60\%$ 。6-35 月龄人群评价标准暂可参照  $\geq 60$  岁人群。

## 2.3 受试者及现场选择

既往感染/接种史可影响疫苗接种后的免疫应答, 因此预防用疫苗原则上应选择易感者作为研究对象和主要评价人群。但流感病毒存在变异而致持续流行的特殊性, 故随着年龄增长累积感染风险/接种史比例不断增加, 较难获得足够的易感人群。结合研究对象年龄分层的要求, 对流感疫苗的受试者选择应具体考虑:

**6~35 月龄受试者,** 累积感染风险和接种史比例均相对较低, 易感者比例较高, 主要临床需求为通过首次免疫建立保护性, 故应重点评价疫苗在易感人群中产生的免疫应答, 建议以易感人群为主要评价人群。

155       **3 岁以上受试者**，累积感染/接种率已相对较高，可选择  
156 总体人群作为主要评价人群，但应适当增加总体样本量，以  
157 纳入更多易感人群。

158       建议对拟选择现场开展充分的流行病学调查，了解该地  
159 区近年的流感流行情况及具体型别，同时搜集流感疫苗接种  
160 数据，结合上述情况合理选择研究现场。

## 161       **2. 保护效力研究**

### 162       **2.1 总体设计**

163       流感流行强度难以预测，加之推荐株与流行株匹配性等  
164 因素，导致一个流行季可能难以收集到有效性评估所需要的  
165 病例数或真实反映疫苗的保护性。如需采用适应性设计，建  
166 议参考药物临床试验适应性设计相关通用指导原则规范进  
167 行研究方案的总体设计。

168       流感疫苗保护效力试验应由具备相关专业知识和经验  
169 的人员组成数据监测委员会或数据安全监查委员会（Data  
170 Monitoring Committee, DMC/Data safety Monitoring Board,  
171 DSMB），定期评估临床试验累积数据评价有效性和安全性，  
172 在保障受试者权益的同时还可确保临床试验的完整可靠。

### 173       **2.2 对照选择及有效性判定**

174       流感疫苗保护效力研究可采用阴性或安慰剂对照的设  
175 计，评价其绝对保护效力，疫苗总体保护效力可信区间应设  
176 立合理下限。流感疫苗保护效力试验一般基于事件驱动计算

样本量，应明确样本量计算时相关参数的依据。

研究也可采用具有保护效力数据的阳性疫苗为对照，评价相对保护效力（rVE），进行优效或非劣效比较设计。与已上市疫苗开展优效性比较有利于研发更好的流感疫苗；使用阳性对照也可进行非劣效比较，此时应充分考虑对照疫苗既往的保护性数据，并结合非劣效设计的通用指导原则，合理选择非劣效性界值。非劣效可与优效设计同时进行，需特别注意的是非劣效与优效检验的转换必须事先在研究方案中明确定义。

保护效力的计算应优先基于各研究组的人时发病率（发病密度），通常用随访的每单位人时发病率计算，其中确诊病例的随访时间计算应截止于首次发病，可对重复发病的保护性作为次要终点进行分析。

### 2.3 受试者及研究现场选择

从疾病负担的角度考虑，婴幼儿、儿童及老年人是罹患流感及严重并发症的高危人群和优先接种人群，基于既往数据也是疫苗免疫应答相对较弱和免疫原性评价指标适用性存疑的人群，故应作为保护效力试验的优先考虑人群。

流感的流行存在一定的不可预测性，试验设计时应充分调研拟选现场近年的流感流行情况，包括流行强度、时间和亚型，基于流行病学数据合理选择试验现场、估算所需样本量、确定适宜的开展时间。同时，我国地域广阔，历年监测

显示南方和北方地区流感流行情况差异较大，发病高峰和亚型方面均显示不同的特征。因此流感疫苗保护效力研究建议采用多中心设计，根据流感流行情况在不同区域选择至少 3 个现场开展研究，争取对每个亚型都能充分开展评价，以更好的综合评价疫苗保护效力。

## 2.4 病例的监测

应在整个保护效力监测期全程收集流感病例。根据境内流感监测技术指南和境外同类品种研究经验，在保护效力试验中可以流感样病例（Influenza-like Illness, ILI）为主要监测病例（现行版《全国流感监测技术指南》中 ILI 定义为发热（体温  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ），伴咳嗽或咽痛之一者）。为提高灵敏度，监测病例定义也可考虑以 ILI 为基础适当补充一些症状/体征。在病例监测方式上，可根据对疫苗保护性的预期，考虑受试者主动报告疑似症状的被动监测与定期随访受试者的主动监测相结合。

## 2.5 终点病例的判定

由于流感症状、体征等临床表现缺乏特异性，易与普通感冒和其它上呼吸道感染相混淆，对保护效力监测期收集到的监测病例，应通过实验室检测获得有效终点病例。研究中应采集监测病例发病 3 天内的咽拭子、鼻拭子或鼻咽拭子，在具备资质的实验室进行标本检测，以确诊流感并进一步确定流感病毒型别及亚型。根据方法学的灵敏度、特异性和便

捷性等，一般可选择核酸检测（real time RT-PCR 方法等）方法确诊病例作为主要终点病例，并考虑使用基因组测序（一代测序和深度测序等）进一步分析；同时应采用病原学检测（病毒分离培养、红细胞凝集及红细胞凝集抑制试验等）鉴别的疫苗匹配株病例作为次要终点补充分析；鼓励以严重 ILI 为次要终点进行分析。

## 2.6 免疫与保护相关性

目前血清 HI 抗体滴度 $\geq 1:40$ 的保护性界值等免疫原性指标存在一定局限性，因此需进一步探索不同人群、不同亚型的保护效力与免疫学指标的相关性。建议设立合理规模的免疫原性亚组，对与保护相关的免疫应答指标进行研究。根据疫苗特点，还可研究神经氨酸酶抗体、甲型病毒 M2 蛋白抗体、粘膜 IgA 抗体以及细胞免疫应答等与保护的相关性。

## 3. 安全性的特殊考虑

对于流感减毒活疫苗、含有新型佐剂或其它特殊辅料的流感疫苗、重组流感蛋白疫苗等，安全性方面还应予特殊考虑。减毒活疫苗应开展排毒研究，合理设计监测频次，充分探索接种后的排毒周期和排毒量等规律，关注排出病毒的基因和表型稳定性、传播风险及与野生型病毒的重组风险，并根据早期探索性研究的结果考虑继续在关键性注册研究中进行排毒研究。对于含有新佐剂、特殊辅料的疫苗或通过重组技术制备可能引入相关杂质的疫苗，扩大样本的关键性注

册研究应关注相关成分在人体的安全性，根据临床前研究结果的提示或含有类似物质的其它疫苗使用情况等信息，在临床试验中设计合理的安全性观察指标和人群规模，进行系统全面的安全性观察。

针对老年人群开发的高剂量流感疫苗，临床研究时应充分评估提高抗原含量带来的安全性风险，包括不良反应的发生率和严重程度以及严重不良事件等，科学的评估获益风险比。

上市后须进一步收集罕见的不良反应，开展药物警戒活动，对于接种流感疫苗的特殊人群（免疫缺陷者、合并基础疾病者、妊娠期妇女等）应重点加强不良反应监测。

### （三）上市后研究

流感病毒全人群易感，疫苗上市后应根据具体情况继续开展相关研究。妊娠期、哺乳期女性、合并基础疾病者等为WHO 优先推荐接种流感疫苗的人群，但由于上市前的注册临床试验条件所限，难以纳入全部优先接种人群进行安全性和有效性评价，因此上市后还应考虑开展上述特殊人群接种流感疫苗后的保护性及安全性研究。

疫苗除对接种的个体进行直接保护外，群体保护作用也具有十分重要的公共卫生意义。鼓励企业及相关研究机构能够积极合作，上市后在不同人群中继续开展疫苗群体保护效果的研究（以一定的接种率为基础），以进一步明确其卫生经

济价值，将更加有助于公共卫生决策考虑。

## 参考文献

1.WHO. Vaccines against influenza WHO position paper-  
November 2012[J]. Weekly Epidemiological Record, 2012,  
87(47):461-467.

2. EMA, Note for guidance on harmonisation of requirement  
for influenza vaccine, April 1997.

3. FDA. Guidance for Industry. Clinical Data Needed to  
Support the Licensure of Seasonal Inactivated Influenza Vaccines.  
May 2007.

4. Guideline on Influenza Vaccines Non-clinical and Clinical  
Module. EMA/CHMP/VWP/457259/2014.21 July 2016.

5.ICH E9: Statistical Principles for Clinical Trials 1998.

6.国家食品药品监督管理总局. 《药物临床试验的生物  
统计学指导原则》[S]. 2016.

7.国家食品药品监督管理局. 《疫苗临床试验技术指导  
原则》[S]. 2004.

8.中国疾病预防控制中心. 《中国流感疫苗预防接种技  
术指南（2021-2022）》. 2021.

9. 国家药品监督管理局药品审评中心. 《药物临床试验

- 287 试验适应性设计指导原则（试行）》. 2021.
- 288 10. 中国疾病预防控制中心. 《全国流感监测技术指南
- 289 (2017 年版)》. 2017.
- 290 11. 国家药品监督管理局药品审评中心. 《药物临床试验
- 291 非劣效设计指导原则》. 2020.
- 292 12. 国家药品监督管理局药品审评中心. 《药物临床试验
- 293 数据监查委员会指导原则（试行）》. 2020.