附件1

预防用疫苗临床可比性研究技术指导原则

一、前言

为进一步规范预防用疫苗（以下简称疫苗）临床试验和提高临床研发水平，保证同类疫苗注册上市时具有相似的安全有效性，指导非创新性疫苗的临床研发和评价，特制定本指导原则。

本指导原则所述非创新性疫苗是指已有同类疫苗在中国境内上市，其在质量、安全性和有效性方面与已上市同类疫苗具有可比性的疫苗。本指导原则适用于采用免疫原性替代终点进行有效性评价的非创新性疫苗。对涉及处方和生产工艺等变更的疫苗，如需要通过临床可比性研究进一步评价其变更可行性的，也可参考本指导原则。

疫苗临床试验应严格遵守《中华人民共和国药品管理法》《中华人民共和国疫苗管理法》，执行《药品注册管理办法》的相关规定，按照《药物临床试验质量管理规范》（GCP）、《疫苗临床试验质量管理指导原则》、《疫苗临床试验技术指导原则》、《预防用疫苗临床试验的不良事件分级标准指导原则》等相关要求进行。

本指导原则仅代表当前的观点和认识，随着研究和认识的深入将不断修订和完善。

二、临床试验前的考虑

对于非创新性疫苗，在研发立项时应充分评估已上市同类疫苗临床使用的有效性和安全性。

通常应首先进行候选疫苗（或称试验疫苗）与已上市同类疫苗（或称对照疫苗）在药学和非临床方面的比对研究，其比较数据结合临床试验结果用于评价两种疫苗的可比性。

上市疫苗关键质量标准项目的可接受限度（如抗原含量/效价、病毒滴度、产品及工艺相关杂质等），不仅须根据生产工艺能力、稳定性研究等药学研究数据确定，还需结合非临床研究批次和结果、注册临床试验批次的核定结果及临床试验安全有效性结果分析论证其合理性。因此，应在充分考虑生产规模的预期放大、生产工艺地址变更、生产参数调整及产品关键质量属性的变异度、产品货架期降解等因素基础上，选取在上述因素方面可代表上市生产的试验疫苗进入注册临床试验。建议采用商业化规模生产的疫苗用于申请上市许可的关键性注册临床试验（含加强免疫）。

三、临床试验设计的一般考虑

对于非创新性疫苗，临床试验的主要目的是评价该疫苗与对照疫苗在安全有效性方面的可比性。临床可比性研究方案的设计在符合伦理和科学要求的同时，还要考虑近期疾病流行病学特征（传播途径、发病率等）、已上市同类疫苗的应用对所预防疾病流行病学特征的影响，疫苗应用的覆盖率以及人群免疫水平等。

当不同人群的免疫程序、免疫原性特征、评价标准等存在差异时，应单独设计临床试验，分别评价安全有效性。

（一）随机对照临床试验

1. 对照疫苗的选择

对照疫苗是指已获得批准在境内上市，拟在临床试验中作为参比对照的疫苗。选择对照疫苗须考虑其具有充分的安全有效性数据，并已在临床广泛应用。一般应选择原研产品作为对照疫苗。选择非原研产品时应提供充分、合理的依据。

原则上，试验疫苗研发过程的各阶段应使用相同的对照疫苗（包括药学和非临床研究），以保证研究结果分析的严谨性。对照疫苗应符合国家相关法律法规要求，通常应具有中国的批签发检验报告等必要的证明性文件，且抗原含量/效价数值确定。还需考虑试验疫苗与对照疫苗在目标接种人群、免疫程序、接种途径/方式等方面的一致性，综合分析两者在种子批（菌毒种、基因型和血清型）、细胞基质、剂型、试验前抗原/效价检测结果等方面的差异对临床数据的影响。

鼓励采用循证医学的方法对拟选用对照疫苗的临床研究数据进行科学、客观的分析并作为制定临床试验方案的依据。

对涉及处方和生产工艺等变更的已上市疫苗，如需开展临床试验,对照疫苗应考虑选择变更前的疫苗，进行变更前后疫苗的比较研究。

2. 研究疫苗的管理和质量控制

按法规要求提供的临床试验用样品（即：研究疫苗，包括试验疫苗和对照疫苗）应编码清晰、易于辨识，并具备法定的实验室检测机构出具的复核检验报告或批签发报告，疫苗的名称、批号、规格、制备或生产日期等应与报告一致。建立研究疫苗合规性管理制度，涵盖疫苗的接收、保管、配制、回收、退还/销毁、疫苗冷链管理以及冷链中断的疫苗处置等各环节，详细记录并体现有效和可追溯的质量控制措施。设盲试验应全程维持盲态管理。

建议对注册临床试验现场所使用的试验疫苗和对照疫苗同步进行抗原含量/效价的复测检验。试验疫苗和对照疫苗的有效期应尽可能保持可比。试验疫苗的抗原含量/效价测定结果可以为制定其质量标准中检定项目的安全性上限和有效性下限提供参考以及积累技术数据。

3. 免疫原性替代终点

对于大多数免疫原性与临床保护效力相关性明确的疫苗，可采用免疫原性作为有效性评价替代终点，借助可靠的实验室检测方法并确定合理的临床有效性判定标准进行可比性判断。在缺少可靠的免疫原性替代终点时，通常应进行临床保护效力试验，无法提供保护效力试验时应阐明理由，并提供支持注册的其他证据。

当免疫原性评价指标作为主要的有效性判定终点时，应合理选择有代表性的受试人群，并尽可能与临床应用的目标人群保持一致。有效样本量应根据试验目的和研究设计确定，同时应考虑免疫原性检测方法的差异性和受试人群免疫反应的变异程度。

免疫原性替代终点评价标准的制定应考虑受试人群的基线情况，如人口学特征、流行病学本底（易感和非易感人群）等。为准确评价疫苗诱导的免疫应答水平，在试验设计时应基于试验疫苗的特征，充分考虑疫苗所针对病原在本地区人群中的感染状况，原则上应选择易感者作为研究对象，并作为主要评价人群；评估拟定临床研究现场的易感者比例，以期获得符合相关技术要求的可评价数据。

免疫原性评价还应在全面分析对照疫苗免疫应答动态规律的基础上，选择能较好反映该类疫苗免疫原性特征的时点采集生物样本，免疫程序和样本采集时间应与对照疫苗一致，全面反映试验疫苗免疫成功率和免疫持久性（或免疫记忆反应）。若有明确的长期保护性替代终点和应答水平，原则上应以此作为主要终点和判定标准。

以体液免疫为主的疫苗，其免疫原性替代终点通常采用接种后免疫应答率（包括抗体阳转率等）和抗体几何平均滴度（GMT）/几何平均浓度（GMC）及其增长倍数。鉴于免疫学理论及检测方法的进展迅速，鼓励同时开展细胞免疫学指标的探索，更全面地反映疫苗诱导的免疫应答反应。

4. 安全性

临床试验方案中，应参照国家局发布的相应指导原则制定统一的安全性评价标准与方法,主动监测和随访疫苗的安全性。原则上安全性监测应持续到最后一次疫苗接种后至少6个月，必要时可在整个研究人群或研究亚组中进行长期随访。

试验方案中应事先确定疫苗接种后的安全性监测时间、随访点和期限。基于疫苗的特点和类型确定监测时间，接种灭活和重组疫苗主动监测期通常不少于7天，减毒活疫苗不少于14天；主动和被动监测结合收集30天（必要时更长时间随访点）的安全性数据。

安全性观察内容应至少包含已上市同类疫苗临床试验中的不良反应、临床应用或文献中报告的常见不良反应、预期偶见和非预期不良反应。安全性分析内容一般包括总体不良事件、总体不良反应、局部/全身（接种部位/非接种部位）不良反应、其它不良事件（与疫苗无关的不良事件）、单个症状（体征、疾病、临床指标等）、严重不良事件等；部分疫苗还需关注特定的不良事件、非预期的严重不良反应（SUSAR）等。分析指标一般包括发生频率和严重程度。必要时还应按照发生时间、接种剂次、亚组人群（如特定年龄段）进行单独分析。

可参考国内外同类疫苗安全性相关研究数据、文献或报告，密切监测和报告研究疫苗发生的SUSAR和潜在的安全性风险；如已有重大安全性风险警示或报告，应制定风险控制计划和采取必要措施，以保护受试者安全。应按照相关要求定期汇总和分析临床试验中安全性监测资料。

（二）批（次）间一致性临床研究

批（次）间一致性临床研究，即采用商业化规模产品，通过人体接种后的免疫原性指标来评价试验疫苗连续批次的质量稳定及工艺可重复性，保证注册上市的疫苗质量可控。

通常情况下，应首先使用足够批次的商业化规模生产的试验疫苗，针对批次间生产工艺的一致性和质量稳定性，与临床试验用批次疫苗进行充分的药学比对研究。

对于生产工艺变异度高、或拟上市生产产品与临床样品存在一定程度质量差异的试验疫苗，还应对试验疫苗进行多批次间一致性的临床比较研究。批间一致性临床研究应包括至少连续三批商业化规模疫苗，以证明商业化规模生产的疫苗与临床试验用批次疫苗或上市对照疫苗的临床可比性，并证明各批次疫苗均能够诱导产生相同的免疫应答。

临床一致性比较批次研究数据将为质量标准中关键检定项目的限度（如抗原含量/效价、病毒滴度上下限的范围等）的有效性下限和安全性上限提供支持，保证质量标准科学、合理，从而进一步保证上市疫苗安全有效，质量可控。

免疫原性评价的指标和标准参照前述的随机对照临床试验。

（三）生物样本检测的基本要求

为保证临床试验中免疫原性实验室检测结果源数据的准确性、可重复性、可核实性和不同实验室间的可比性，生物样本检测分析的全过程应遵循临床实验室质量管理规范的相关要求。临床试验生物样本检测应采用经过方法学验证的分析技术和方法，保证有足够的能力可检出试验疫苗与对照疫苗之间可能存在的差异。

所有实验室指标（如血清学、细胞学、病原学等）检测应按照临床试验方案确定的方法和要求在通过国家实验室认可或具备实验室资质认定的检测机构进行。应提供所有实验室检测方法和分析技术的选择依据并进行方法学验证，严格执行实验室检测标准操作规程（SOP）和质量控制规程。具体要求可参考国家局发布的《药物临床试验生物样本分析实验室管理指南（试行）》和国内外相关指导原则。

四、临床试验设计的统计学考虑

疫苗注册申请的关键性临床试验应采用随机、对照、盲法的试验设计。统计学假设检验类型和检验假设应在临床试验方案和统计分析计划中事先明确；原则上，不良事件的归因、临床终点事件（如致病病例等）的判定、免疫原性检测、统计分析计划的制订均应在盲态下开展，统计分析应基于统计分析计划进行。

疫苗临床可比性研究通常采用非劣效性的试验设计，疫苗的临床批（次）间一致性评价则采用等效性检验。等效/非劣效性检验一般采用置信区间法，计算率差（绝对风险差异，RD）、率比（相对风险比，RR）或组间GMT（或GMC）比值的双侧95%置信区间。

（一）免疫原性比较研究设计

非劣效/等效界值的确定是试验设计的关键参数之一。应根据对照疫苗的既往循证医学证据由申办方、主要研究者和统计师共同商定，确定的界值应不超过临床上能接受的最大差别范围且相对保守。

如果采用抗体阳转率作为主要评价指标，可综合分析对照疫苗既往临床研究结果对抗体阳转率进行保守估计，一般取其双侧95%置信区间下限的1/20至1/10作为率差的等效/非劣效界值。若采用率比法，抗体阳转率率比（试验疫苗/对照疫苗）的双侧95%置信区间（等效区间）应包含在（0.8,1.25）内；抗体阳转率率比（试验疫苗/对照疫苗）的单侧97.5%置信区间（非劣效区间）下限应不低于0.8。

如果采用GMT（或GMC）作为主要评价指标，一般试验疫苗/对照疫苗GMT或GMC比值的双侧95%置信区间下限（等效区间）应包含在（0.67,1.5）内；试验疫苗/对照疫苗GMT或GMC比值的单侧97.5%置信区间下限（非劣效区间）应不低于0.67。

若试验中涉及多个主要研究终点（如多价疫苗的临床试验等），试验设计时应根据检验假设考虑是否对统计学Ⅰ类错误进行调整。对于多价疫苗，等效/非劣效界值可在遵循保守原则的基础上适度放宽，可采用（0.5，2）。

（二）批间一致性临床研究设计

疫苗批（次）间一致性临床研究通常应对各批次试验疫苗的免疫原性两两比较，其结果应达到等效标准，即批次间的差别在临床可以接受的范围（等效界值）内。一般要求各批间GMT或GMC比值的95%置信区间落在（1/Δ，Δ）等效界值范围内（Δ主要为GMT的实验室允许的最大检测误差）。依据疫苗特点各批间GMT或GMC比值的95%置信区间通常选择（0.67，1.5）或（0.5，2）作为等效界值；应提供选择等效界值的依据。批次间一致性试验的样本量估算时应注意Ⅱ类错误膨胀所致检验功效的降低。

（三）样本量

样本量的估算应符合统计学和技术评价相关要求。样本量的确定与设计类型、主要评价指标、等效/非劣效界值、检验方法、Ⅰ类和Ⅱ类错误有关。具体计算方法和过程中涉及统计量的估计值及依据应在临床试验方案中详细列出。疫苗临床可比性研究一般应结合对照疫苗的抗体阳转率和/或抗体水平及置信区间进行估计。需要注意的是，多价疫苗临床试验中当研究目的为疫苗各价抗体均须满足非劣效性要求时，样本量的估算应注意对Ⅱ类错误的调整，以保证试验有足够的把握度。

样本量的估算还应兼顾考虑安全性，其中试验疫苗组的样本量一般应不少于500例。若有同类疫苗安全性信号提示存在特定的安全性风险时样本量估算应尽量保守。

（四）统计分析人群和缺失值

统计分析人群应在试验方案中明确定义。在等效性或非劣效性试验统计分析时，可以用符合方案集和全分析集作为分析人群，两个分析集所得出的结论通常应一致，否则应分析并合理解释导致不一致的原因。

对于以免疫原性作为评价指标的等效/非劣效试验，一般应基于易感人群的全分析集和符合方案集的统计分析结果进行综合评价。

必要的亚组分析（如年龄层、易感和非易感人群的亚组分析等）应在试验方案中事先列出。注册临床试验中只有主要终点的统计学检验成立时亚组分析结果才可以作为支持性结论，否则应该在设计时考虑对I类错误的控制。

免疫原性数据中缺失值的填补应遵循保守的原则，低于检测限未检出的数值的填补方法应在方案中注明。免疫原性低于/高于检测限的数据和疫苗免疫前后抗体倒置等的处理原则上应保守并在试验方案中事先明确。

五、数据管理和质量保证

临床试验的数据质量是评价临床研究结果的基础。数据管理过程包括数据接收、录入、清理、编码、一致性核查、数据锁定和转换等环节，所有涉及数据管理的各步骤均需记录在案，以保证临床试验源数据的可核实性。数据管理应建立和实施质量保障与评估的措施，明确责任和权限，制定SOP，完善内部质量审核和稽查机制，保证质量。

临床试验数据的收集和管理可采用多种形式，但须提供相关资料体现整个临床试验过程有良好的质量控制，如编盲、盲底保存、随机分配、紧急解盲、数据核查、数据锁定、盲态审核和揭盲的SOP和原始记录等。从试验数据的采集到数据库的完成，均应符合GCP的相关规定，及国家局发布的《临床试验数据管理工作技术指南》和《临床试验的电子数据采集（EDC）技术指导原则》的相关要求。

按现行注册法规要求应提交所有的临床试验数据库（即锁定的原始和分析数据库），并附数据库结构以及变量赋值说明。鼓励疫苗临床试验中采用电子数据采集系统（EDC）以保证数据采集的及时、准确和完整性。

六、临床试验结果评价

疫苗临床试验的方案设计、实施过程和统计分析均应科学可行并符合相关法律法规和管理要求。采用免疫原性替代终点进行疫苗临床可比性评价时，还须考虑：

（一）免疫原性

免疫原性检测方法和结果的评价应与公认的标准一致，在进行试验疫苗和对照疫苗免疫原性结果的比较分析和总结时，应提供包括免疫前、免疫后血清抗体阳转率、GMT/GMC及其置信区间的数据，还须分析免疫后抗体增长倍数。推荐使用反向累积分布曲线（也称逆向累积分布曲线；Reverse cumulative distribution curve，RCDC）的形式呈现完整的抗体滴度分布和比较情况，如接种前/后抗体滴度，试验与对照两组抗体滴度等。

（二）安全性

安全性也是疫苗临床试验的重要评价终点之一。应全面分析试验疫苗在研究中获得的安全性数据，评价疫苗相关的预期不良事件（不良反应）的特征是否与对照疫苗趋同，在不良反应发生率和严重程度方面应体现优势或与对照疫苗相似；还应与上市同类疫苗临床研究历史数据进行分析比较。

七、名词解释

1. 注册临床试验：以疫苗上市注册为目的而进行的临床试验。

2. 研究疫苗：指疫苗临床研发中所使用的任何疫苗，包括试验疫苗和对照疫苗。

3. 等效性试验（Equivalence Trial）：是指主要目的为确认两种或多种疫苗预防效果的差别大小在临床上并无重要意义的试验。通常以真正的效果差异落在临床上可接受的等效性界值上下限之间来表明等效性。

4. 非劣效性试验（Non-Inferiority Trial，NI）：是指主要目的为显示疫苗作用在临床上不劣于对照疫苗的试验。

5. 全分析集（Full Analysis Set，FAS）和易感者全分析集（mFAS）：FAS是指尽可能接近符合意向性治疗原则的理想的受试者集。该数据集是从所有随机化的受试者中以最少的和合理的方法剔除受试者后得到。mFAS是指由FAS集中所有易感者构成的数据集。

6. 符合方案数据集（PPS）和易感者符合方案数据集（mPPS）：PPS是指由所有随机化入组且充分依从于试验方案者构成的数据集；mPPS是指由所有PPS集中易感者构成的数据集。

7. 源数据核查确认（Source Data Verification，SDV）：是指评价记录在临床试验病例报告表中的数据与源数据一致性的行为，以确保所采集数据的完整性、准确性和可靠性，使得临床试验项目日后重现成为可能。

【参考文献】

1. 全国人大常委会. 《中华人民共和国疫苗管理法》，2019年6月29日.（http://www.npc.gov.cn/npc/c30834/201907/11447 c85e 05840b9b12c62b5b645fe9d.shtml）
2. ICH.E2A-E2F. （https://www.ich.org/products/guidelines/ efficacy/article/efficacy-guidelines.html）
3. NMPA. CDE. E2A - E2F Pharmacovigilance/药物警戒（中文版）.（http://www.cde.org.cn/guide.do?method=getIchTypeList &type1=3）
4. WHO. Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations; TRS 1004，Annex9，June 2017. （https://www.who.int/biologicals/expert\_committee/WHO\_TRS\_1004\_web\_Annex\_9.pdf?ua=1）
5. CFDA. 关于进一步加强疫苗质量安全监管工作的通知. 国食药监注[2010]498号，2010年12月31日. （http://samr. cfda.gov.cn/WS01/CL0844/57856.html）
6. CFDA. 药品临床试验质量管理规范（Good Clinical Practice，GCP），2003年08月06日. （http://samr.cfda.gov.cn /WS01/CL0053/24473.html）
7. CFDA. 疫苗临床试验技术指导原则（更新修订中），2004年12月03日.（http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL1616/ 83398.html）
8. CFDA. 预防用疫苗临床试验的不良事件分级标准指导原则（待发布）.
9. CFDA. 药品注册管理办法，2007年07月10日. （http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0053/24529.html）
10. CFDA. 疫苗临床试验质量管理指导原则（试行），2013年10月31日.

（http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0844/93865.html）

1. CFDA. 疫苗临床试验严重不良事件报告管理规定（试行），2014年01月17日.（http://samr.cfda.gov.cn/WS01/ CL0844/96405.html）
2. CDE. 生物制品质量控制分析方法验证技术审评一般原则. 2005年12月08日.（<http://www.cde.org.cn/dzkw.do>? method=largePage&id=288）
3. CFDA. 药物临床试验生物样本分析实验室管理指南（试行），2011年12月02日. （http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0844/ 67395.html）
4. CFDA. 药品定期安全性更新报告撰写规范，2012年09月06日. （http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0844/74864.html）
5. CFDA. 疫苗生产场地变更质量可比性研究技术指导原则，2014年01月08日. （http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0844/ 95968.html）
6. CFDA. 药物临床试验的生物统计学指导原则，2016年06月03日. （http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0087/154780.html）
7. CFDA. 临床试验数据管理工作技术指南，2016年07月29日. （http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0087/160961.html）
8. CFDA. 临床试验的电子数据采集（EDC）技术指导原则，2016年07月29日.（http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0087/ 160963.html）
9. CFDA. 药物临床试验数据管理和统计分析的计划和报告指导原则，2016年07月29日. （http://samr.cfda.gov.cn/WS01/ CL0087/160962.html）
10. Jos Nauta，Statistics in Clinical Vaccine Trials. ISBN978- 3-642-1469-9，2010.
11. ICH. PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM Q10，June 2008.（https://database.ich.org/sites/default/files/Q10\_ Guideline.pdf）
12. EMA. Guideline on process validation for the manufacture of biotechnology-derived active substances and data to be provided in the regulatory submission，April 2016.（https://www. ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-process-validation-manufacture-biotechnology-derived-active-substances-data-be-provided\_en.pdf）
13. FDA. Bioanalytical Method Validation. 2018 （[https:// www.fda.gov/media/70858/download](https://www.fda.gov/media/70858/download)）