

预防用疫苗免疫原性桥接临床试验技术指导原则
（征求意见稿）

国家药品监督管理局药品审评中心

2022年11月

目录

一、概述	1
二、适用范围	2
(一) 扩展年龄范围的桥接	2
(二) 免疫程序变更的桥接	2
(三) 境内外人群之间的桥接	3
(四) 药学变更的桥接	3
(五) 其它适用情形	3
三、设计要点	4
(一) 受试人群	4
(二) 试验用疫苗	4
(三) 免疫原性	5
1. 评价指标	5
2. 评价标准	6
(四) 安全性	6
(五) 样本量的估算	7
参考文献	8

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22

一、概述

预防用疫苗通常采取保护效力试验和免疫原性试验开展获益风险评估。疫苗保护效力试验可通过观察目标适应症的发生情况获得疫苗有效性的直接证据。免疫原性试验通过采用可靠方法客观测量疫苗诱导的适应性免疫水平来预测有效性。

免疫原性试验通常使用经过验证的免疫原性指标来衡量适应性免疫水平，部分免疫原性指标具有明确的科学原理和临床数据支持，已被证实可直接预测临床获益，可用于支持常规注册；部分免疫原性指标存在一定的机制和支持证据，未明确建立与保护效力的关联性，但可推测其与临床获益具有一定的相关性。若疫苗已获得保护效力证据，计划开展外推人群、剂量探索、免疫程序变更、药学变更等研究，可考虑基于上述已明确具有保护关联性或具有一定程度保护相关性的免疫原性指标，开展免疫原性桥接临床试验（简称免疫桥接试验），比较疫苗在不同条件下引起的免疫应答，以推测疫苗安全有效性。

本指导原则旨在为免疫桥接试验的适用范围、试验设计、评价标准等关键问题提供一般性的技术指导和参考。需指出的是，具体疫苗品种的研发计划，应根据品种特点、作用机制、适应症、受试人群和已有疫苗等情况具体分析，是否可直接使用免疫桥接试验应视不同疫苗品种和临床条件讨论

23 后确定。

24 本指导原则仅代表药品监管部门当前的认识和观点，不
25 具有强制性法律约束力。随着科学研究的进展，本指导原则
26 中的相关内容将不断完善和适时更新。

27 **二、适用范围**

28 本指导原则适用于已获得保护效力证据的疫苗开展的
29 免疫桥接试验。

30 **（一）扩展年龄范围的桥接**

31 当疫苗在特定年龄人群中已获得保护效力数据，需扩展
32 至其他年龄人群时（如增加老人、未成年人），可考虑开展免
33 疫桥接试验。

34 以未成年人与成年人桥接为例，由于未成年人也可分为
35 少年、儿童、婴幼儿等免疫系统发育水平存在较大差异的亚
36 人群，因此增加未成年人的桥接研究时，应考虑设置多个试
37 验亚组分别开展研究；作为成年人的对照组由于年龄范围较
38 宽，也需基于已有的免疫原性数据合理设计年龄构成以确保
39 代表性。

40 **（二）免疫程序变更的桥接**

41 在疫苗的临床研发和上市应用过程中，可能需要调整或
42 优化免疫程序（包括改变剂次和/或接种间隔等）。若涉及疫
43 苗上市后免疫程序变更时，可考虑与变更前已证实有效性的
44 免疫程序进行免疫桥接试验。

45 (三) 境内外人群之间的桥接

46 当疫苗已获得境外人群的临床保护效力数据，拟进行境
47 内注册许可上市的，应参考《接受药品境外临床试验数据的
48 技术指导原则》，经评估需开展境内临床试验的，可分为两种
49 情况：全球数据显示种族因素对安全有效性评价存在影响的，
50 可能需重新开展临床终点的保护效力试验，以再次验证有效
51 性；全球数据缺乏种族因素影响相关研究和数据的，可通过
52 免疫桥接试验推测是否存在种族敏感性。

53 境内外人群的免疫桥接主要目的是证实该疫苗在境内
54 外人群中具备相当的免疫原性并推测具有保护性，因此受试
55 者选择应基于境外已取得保护效力人群的构成情况，境内人
56 群应尽可能与境外人群构成一致。

57 (四) 药学变更的桥接

58 若疫苗发生药学变更，应参照《已上市生物制品药学变
59 更研究技术指导原则》开展相应的可比性研究，必要时开展
60 免疫桥接试验。

61 (五) 其它适用情形

62 同一疫苗产品涉及扩展适用人群的其他情况，改变疫苗
63 用法如增加与其他疫苗的联合接种，或开发一种新的疫苗产
64 品，也可视情况开展免疫桥接试验。两种不同疫苗的免疫桥
65 接试验设计可参考本指导原则和《预防用疫苗临床可比性研
66 究技术指导原则》。

67

三、设计要点

68

(一) 受试人群

69

免疫桥接试验应关注研究变量以外的其他因素均衡，以客观的比较待考察因素的影响。如涉及药学变更前后的比较时，受试者需尽量做到同质化（如较窄的年龄范围）。

72

一般建议选择免前阴性人群开展主要分析，因此，入组筛查时应关注受试者感染史和疫苗接种史，可考虑开展病原学、血清学等检测。

75

免疫桥接试验受试人群的选择，除常规考虑因素外，还应参考试验用疫苗已获得的临床试验安全性结果，必要时需调整入排标准。部分有特殊接种要求的品种，如某类登革热疫苗仅推荐用于有既往感染史的人群，应根据其特性选择有明确诊断史的人群。

80

受试者对于拟修改程序的目标人群应具有充分的代表性，可在同质人群中开展，鼓励尽可能在多个同质人群中进行验证。

83

(二) 试验用疫苗

84

涉及扩展年龄范围或免疫程序的变更时，应使用相同的疫苗。境内外人群比较时，应尽可能选择相同疫苗或已证实具有可比性的疫苗。涉及药学变更的免疫桥接试验，应选择变更前的疫苗作为对照疫苗，同时应综合考虑试验用疫苗效期、效价等因素对免疫原性和安全性的影响。

89 (三) 免疫原性

90 免疫桥接试验应采用平行对照设计并保证临床试验样
91 本（如血清）的同步平行检测。如有特殊情形，应与药审中
92 心沟通。

93 1.评价指标

94 在免疫桥接试验中，应选择与疫苗保护效力最具关联性的
95 的免疫原性指标。免疫原性指标通常取决于疫苗的特性，如
96 抗原成分、抗原结构以及抗原在机体发挥作用的机理等。现
97 阶段临床试验中主要采用抗体作为免疫原性评价指标，包括
98 中和抗体、IgG、IgA 等。抗体检测方法需经过可靠的方法学
99 验证。细胞免疫机制较为复杂，研究尚不充分，在检测时间、
100 检测指标、评价标准等方面缺乏共识，相关指标目前在免疫
101 桥接试验中应用有限。

102 当免疫应答尚未建立与保护效力的明确相关性，可接受
103 使用临床相关的免疫学应答指标开展免疫桥接试验。根据免
104 疫指标与临床保护相关性的证据强度，增设可能相关的评价
105 指标以减少结论的不确定性；同时，相同免疫指标可选择多
106 个研究终点用于比较各研究组间的应答情况（如 GMT 和阳
107 转率）。当免疫原性指标与保护效力已建立相关性，且有明确
108 的保护性阈值时，则还应重点关注达到保护性阈值的比例。
109 除了末次免后的主要评价时间点，鼓励开展每剂次免后的免
110 疫应答及免疫持久性比较。

111

2.评价标准

112

113

免疫桥接试验一般采用非劣效设计，建议参考《药物临床试验非劣效设计指导原则》，并根据疫苗自身特性确定研究终点和非劣效界值。

115

116

117

118

119

120

121

一般情况下，对于单价疫苗的免疫桥接试验，非劣效界值建议为试验疫苗/对照疫苗阳转率率差的单侧 97.5%CI 下限 \geq -5%，试验疫苗/对照苗 GMT 或 GMC 比值的单侧 97.5% CI 下限 \geq 0.67。若试验中涉及多个主要研究终点（如多价疫苗的桥接试验等），试验设计时应根据研究假设考虑是否对统计学 I 类错误进行调整。对于多价疫苗，非劣效界值可在遵循保守原则的基础上适度放宽。

122

123

124

125

根据对照疫苗的保护性水平可能需采用优效设计，优效界值可根据不同情形考虑为试验疫苗/对照疫苗 GMT 或 GMC 比值的单侧 97.5%CI 下限 > 1.0 或 1.5 ，试验疫苗/对照疫苗阳转率率差的单侧 97.5%CI 下限 $> 0\%$ 或 10% 。

126

（四）安全性

127

128

129

130

在各类免疫桥接试验中均应全面收集疫苗的安全性信息。应根据疫苗自身特性、受试人群特点、同类或相近产品临床试验及上市后监测的安全性风险信息，合理确定免疫桥接试验的安全性样本量、观察指标。

131

132

需要注意的是，在境内外人群开展免疫桥接试验时，由于基因多态性、医疗实践、生活习惯等种族因素影响，可能

133 导致境内外人群存在安全性差异。因此免疫桥接试验中也应
134 重点关注境内人群的安全性，包括对常见不良事件发生率的
135 精确估计以及对严重不良事件的监测。对婴幼儿用疫苗或拟
136 扩展至婴幼儿使用的疫苗，必要时可考虑在开展免疫桥接试
137 验前，通过境内早期小规模临床试验，初步评估安全性。免
138 疫桥接试验中的安全性评价可通过境内外人群常见不良反
139 应发生率来比较。若免疫桥接试验样本量过小或时间过短，
140 不足以收集境外临床试验提示的严重不良反应，或发现不同
141 地区人群不良反应发生率等存在差异，无法提供充分的安全
142 性信息，应进行独立的安全性研究。

143 安全性研究的具体考虑可参考《疫苗临床研究技术指导
144 原则》、《预防用疫苗临床试验的不良事件分级标准指导原则》
145 等相关要求。

146 **（五）样本量的估算**

147 免疫桥接试验样本量的确定与主要评价指标的选择、对
148 照组的预期水平、非劣效或优效界值以及常规的安全性评价
149 等有关。应关注的是，免疫原性主要分析一般在免前阴性人
150 群中开展，因此需提前考虑基线抗体水平对样本量的影响。

151 除免疫原性评价需求外，还应基于不同适用范围的免疫
152 桥接试验安全性考虑估算样本量。若对特定安全性风险信号
153 有特别考虑时，应根据其可能的发生概率，科学计算样本量。

154

参考文献

155

156

157

158

159

160

161

162

163

164

165

166

167

168

169

170

171

172

173

174

175

176

1. WHO. Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations. WHO Technical Report Series, No. 1004. 2017.

2. EMA. Guideline on clinical evaluation of vaccines (Draft). 2018.

3. U.S. FDA. General Principles for the Development of Vaccines to Protect Against Global Infectious Diseases. 2011.

4. ICH. E5(R1): Ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data.1998.

5. WHO. Considerations for evaluation of modified COVID-19 vaccines. 2022.

6. Huang Z, He J, Su J, et al. Immunogenicity and safety of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in Chinese females aged 9 to 26 years: A phase 3, open-label, immunobridging study. *Vaccine* 2021; 39:760-6.

7. Lazarus R, Querton B, Corbic Ramljak I, et al. Immunogenicity and safety of an inactivated whole-virus COVID-19 vaccine (VLA2001) compared with the adenoviral vector vaccine ChAdOx1-S in adults in the UK (COV-COMPARE): interim analysis of a randomized, controlled, phase 3, immunobridging trial. *Lancet Infect Dis* 2022.

- 177 8. 国家药品监督管理局药品审评中心. 已上市化学药
178 品和生物制品临床变更技术指导原则.2021.
- 179 9. 国家药品监督管理局药品审评中心. 接受药品境外
180 临床试验数据的技术指导原则.2018.
- 181 10. 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物临床试验
182 非劣效设计指导原则.2020.
- 183 11. 国家药品监督管理局药品审评中心. 预防用疫苗临
184 床可比性研究技术指导原则.2019.
- 185 12. 国家药品监督管理局药品审评中心. 疫苗临床试验
186 技术指导原则.2004.
- 187 13. 国家药品监督管理局药品审评中心. 预防用疫苗临
188 床试验不良事件分级标准指导原则.2019.