

《流感病毒疫苗临床试验技术指导原则 (征求意见稿)》起草和修订说明

一、起草目的

流行性感冒（以下简称流感）是由流感病毒引起的一种急性呼吸道传染病，严重危害人群健康。孕妇、婴幼儿、老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病和死亡的风险较高。引起人类流感流行的主要为季节性流感病毒；偶发情况下，动物源性流感病毒亦有可能突破种属屏障导致人类感染或疾病，并可能会造成一定规模的暴发。接种季节性流感病毒疫苗是预防季节性流感的有效手段，加快流感疫苗研发和上市将有助于提高疫苗可及性及保护易感人群。

接种流感疫苗是目前预防流感病毒感染及所致严重并发症的有效手段。为进一步规范和指导我国流感病毒疫苗临床研究，提供可参考的技术标准，药品审评中心结合我国研发现状和数据积累，组织起草了《流感病毒疫苗临床试验技术指导原则》，形成征求意见稿。

二、起草过程

本指导原则撰写工作自 2021 年 3 月启动，前期充分调研境内外相关指导原则和技术文件、整理境外同类已上市产品的临床研究和注册经过，并结合境内疫苗的研发情况，经

部门专业会和技术委员会审核讨论，专家咨询会征求意见后修订，于 2021 年 11 月首次对外公开征求意见。随着近年来科学技术的发展、认知的深入以及经验的积累等，起草小组多次就重点关注内容深入讨论，对指导原则进一步修订完善。经药审中心内部征求意见、部门专业会和技术委员会审核讨论，现形成征求意见稿，拟再次公开征求意见。

三、起草思路

ICH 和我国均无流感疫苗临床研究的技术指导原则发布。美国和欧盟等发达国家或地区监管机构发布的流感疫苗指导原则涵盖了药学、非临床、临床等各方面，临床方面已将保护效力作为流感疫苗有效性评价的主要证据，在此基础上采用免疫原性研究以支持评价。

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疫苗为对照开展免疫原性比较，四价疫苗继续以境内三价疫苗为对照开展免疫原性比较，甚至以上述方式上市的四价疫苗为对照组。对照疫苗不仅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现象的可能。

基于我国流感疫苗长期缺乏保护效力数据积累和长期依赖免疫原性评价的现状，本指导原则充分借鉴了欧美监管机构指导原则临床部分的思路，突出了保护效力试验在注册上市的关键作用；提出了基于根据不同年龄层的免疫应答特

点，至少开展部分年龄层保护效力试验，进而通过免疫原性桥接证实全部目标人群有效性的总体思路。此外，指出通过季节性流感疫苗的有效性积累数据为人感染动物源性流感疫苗研发提供基础性借鉴。

起草过程中针对流感病毒疫苗的临床研究和注册要求，既参考了境内已积累的流感疫苗临床研究实践和数据结果，也借鉴了境外主要已上市流感疫苗的临床研究设计、实施和评价经验。

四、主要内容

本指导原则用于指导季节性流感病毒灭活疫苗疫苗、减毒活疫苗、重组蛋白疫苗、mRNA 疫苗等的注册临床试验设计、实施和安全性有效性评价；同时关注特殊品种和人群的安全线、上市后研究等。人感染动物源性流感（如 H5N1 亚型）疫苗根据具体情况也可参考本指导原则。内容分为三个部分：

第一部分是前言，主要介绍了流感病毒以及流感疫苗的基本情况。

第二部分是总体思路，明确在境内开展流感疫苗临床研究的原则，应针对预防流感的临床需求在全年龄人群统筹开展试验，根据年龄特点进行分层研究，上市前应至少在其中一个年龄段开展保护效力研究。

第三部分是研究设计和评价要求，主要包括早期探索性

临床试验和确证性临床试验。其中早期探索性临床试验主要关注安全性监测并强调针对不同人群应开展免疫剂量和程序探索，对于减毒活疫苗、重组蛋白疫苗、mRNA 疫苗，提醒自早期即开展保护机制研究。确证性临床试验部分分别探讨了保护效力研究和免疫原性研究的适用情况和临床研发计划；提出研究设计、对照选择、受试者及研究现场选择和评价标准方面的技术要求。此外，该部分也探讨了不同年龄段人群免疫剂量和程序等优化的临床试验考虑。

第四部分是上市后研究，包括关注上市后安全性监测、考虑特殊人群的保护性及安全性研究，以及开展人感染动物源性流感疫苗的持续数据积累等。

五、需要说明的问题

本指导原则仅代表药品监管部门当前的认知和观点。随着科学研究的进展，本指导原则中的相关内容将不断完善和适时更新。