

# 《季节性流感病毒疫苗临床研究技术指导原则 (征求意见稿)》起草说明

## 一、起草目的

流行性感冒（以下简称流感）是一种全人群易感的呼吸道传染病，可对人类健康造成较大危害，尤其是孕妇、婴幼儿、老年人和慢性基础疾病患者等高危人群感染流感后更易出现严重疾病或死亡。接种季节性流感病毒疫苗是预防流感的最有效手段，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。

近年来根据流感流行情况和全球流感疫苗的研发趋势，我国在以使用裂解工艺制备的三价灭活疫苗的基础上，部分企业研发申报四价流感疫苗，并获准上市。尽管如此，我国流感疫苗研发中，其有效性评价多基于与已上市疫苗的免疫原性比较结果，缺乏疫苗的保护力评价；在一些特殊人群中，又缺乏公认的免疫原性指标及评价标准；对于不同人群，免疫剂量和程序的探索并不充分，统一的免疫程序可能导致疫苗对某些人群的保护作用不能最大化。

另外，与境外发达国家相比，基于细胞培养的灭活疫苗、重组蛋白疫苗、减毒活疫苗、新佐剂疫苗等产品在我国研发和申报较少，这些疫苗与目前主要使用的裂解疫苗相比可能具备某些方面的临床优势，针对此类疫苗需加强临床研发指

导。

为鼓励我国流感病毒疫苗研发，进一步规范和指导流感病毒疫苗临床试验设计和实施，提供可参考的技术规范，药品审评中心参考境外监管机构如美国食品药品监督管理局（FDA）或欧洲药品管理局（EMA）对流感疫苗的上市审评标准及上市后持续评价的经验，结合我国研发现状和数据积累，组织起草了《流感病毒疫苗临床研究技术指导原则》。

## 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，于 2021 年 9 月形成初稿。

随后该初稿在中心内部征求意见，采纳相关意见后经生物制品临床部技术委员会审核，形成修订稿。2021 年 11 月，结合四价流感病毒裂解疫苗申报上市品种专家会，就涉及本指导原则的品种共性问题咨询专家意见，并根据专家反馈意见在修订稿基础上形成本征求意见稿。

## 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。结合我国流感疫苗缺乏保护性数据积累和免疫原性评价标准尚待统一的主要问题，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，强调了开展保护性研究的必要性并提出了具体研究设计的考虑；同时提出了境内流感疫苗免疫原性的评价标准建议以及相应的研究设计要点；并进一步指出应统筹临床试验计划，合理规划开展保护性和免疫原性研究的策略。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境内季节性流感疫苗特别是四价流感病毒裂解疫苗、减毒活疫苗、重组蛋白疫苗等的注册临床研究的设计、实施和安全有效性的评价；同时关注特殊品种和人群的安全性、上市后研究等。内容共分为三个部分：

**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，并根据年龄特点进行分层研究，重视保护效力研究在流感疫苗临床评价中的关键作用，鼓励针对特殊人群开展研究。

**第三部分是研究设计和评价要求**，主要包括早期探索性研究和关键性注册研究。其中早期探索研究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，提醒自早期即开展保护机制研究。关键性注册研究部分，分别探讨了免疫原性研究和保护效力研究的适用情况和研究计划策略；提出研究设计、评价标准、受试者及研究现场选择方面的技术要求，并根据境内外临床研究经验及相关指南性文件针对保护效力研究中病例监测与判定、保护效力计算等关键问题提出指导意见。此外，该部分也探讨了特殊品种和特定人群的安全性考虑和流感疫苗上市后研究问题。