

疫苗免疫原性桥接临床试验技术指导原则

（试行）

国家药品监督管理局药品审评中心

2024年9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) 境内外人群之间的桥接 | 2 |
| (三) 免疫程序变更的桥接 | 2 |
| (四) 药学变更的桥接 | 2 |
| (五) 其它适用情形 | 3 |
| 三、设计要点 | 3 |
| (一) 受试人群 | 3 |
| 1. 一般考虑 | 3 |
| 2. 特殊考虑 | 4 |
| (二) 试验用疫苗 | 5 |
| (三) 免疫原性评价 | 5 |
| 1. 评价指标 | 5 |
| 2. 评价标准 | 6 |
| (四) 安全性考虑 | 7 |
| (五) 样本量估算 | 7 |
| 参考文献 | 8 |

一、概述

一般情况下通过保护效力试验、免疫原性试验等获得疫苗有效性证据。保护效力试验可获得疫苗的有效性直接证据，免疫原性试验通过检测疫苗诱导的适应性免疫水平合理预测有效性。

免疫原性试验采用的免疫原性指标应与保护效力建立了相关性（Immune Correlate of Protection, ICP），包括两种情况：（1）获得了抗体的保护性阈值，能够直接评价临床获益。

（2）虽未明确抗体的保护性阈值，但存在一定的机制和试验证据，可支持其与临床获益具有一定的相关性。对于已获得保护效力有效性证据的疫苗，计划扩展接种对象、变更免疫程序以及药学变更等时，可考虑基于上述具有保护相关性的免疫原性指标，开展**免疫原性桥接临床试验**（简称桥接试验）。

本指导原则旨在为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。具体疫苗品种的研发计划，应根据品种特点、作用机制、作用与用途、接种对象和已有疫苗等情况具体分析，是否可开展桥接试验应视不同疫苗品种和临床条件具体考虑。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的认识和观点，不具有强制性法律约束力。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。如有未涵盖的科学问题，可与监管机构进行沟通。

二、适用范围

本指导原则主要适用于已获得保护效力有效性证据，且免疫原性指标与保护效力具有相关性的疫苗开展的桥接试验，主要比较同一疫苗在不同接种对象、免疫程序、药学变更前后等情况下诱导的免疫应答，以合理预测疫苗有效性是否发生变化，同时进一步观察安全性。

一般来说，不同疫苗间的比较，常见的为试验疫苗以已上市疫苗为对照进行比较，需同时研究免疫原性和安全性，主要参考《预防用疫苗临床可比性研究技术指导原则》。

（一）扩展年龄范围的桥接

当疫苗在特定年龄人群中已获得保护效力数据，需扩展至其他年龄人群时，可考虑开展桥接试验，比较该疫苗在不同年龄人群中的免疫应答，评价有效性是否发生变化。

（二）境内外人群的桥接

已获得境外人群保护效力数据的疫苗，在申请境内注册时，经评估境外临床试验数据外推至中国人群的有效性和安全性存在较大的不确定性，可通过桥接试验开展评价。

（三）免疫程序变更的桥接

变更疫苗的免疫程序，包括改变接种间隔、改变剂次等，可与变更前已证实有效性的免疫程序进行桥接试验。

（四）药学变更的桥接

疫苗发生药学变更，包括已上市境外生产疫苗转移至境

内生产，参照药学变更相关技术指导原则，结合药学、非临床方面可比性研究的结果，必要时开展桥接试验，以评价药学变更是否导致可影响安全性、有效性的疫苗质量属性发生改变。

（五）其他适用情形

疫苗涉及扩展接种对象的其他情况，如拟用于严重基础疾病者、免疫功能低下者、妊娠期/哺乳期女性，或与其他疫苗的联合接种等，也可视情况开展桥接试验。

在原疫苗的基础上增加新抗原成份（如研发更高价次疫苗）时，结合药学变更，针对共有抗原成份，可采用具备相关性的免疫原性指标开展桥接试验，评价是否影响有效性。

此外，针对新发传染病的疫苗，在证实了早期毒株疫苗的有效性后，如果仅改变毒株或抗原序列，经评估可视条件采用桥接试验评价针对当下流行株的有效性。

三、设计要点

以下基于不同情形的桥接试验阐述设计要点。如果含上文所述的多个情形，应分别设计临床试验。

（一）受试人群

1. 一般考虑

桥接试验同样应关注研究变量以外的其他影响因素的均衡，以客观的比较待考察因素的影响。接种史和/或感染史是已知会影响免疫应答的最重要因素，故一般建议优先考虑

选择针对拟使用的桥接指标免前抗体阴性（含母传抗体可进行校正）人群开展主要分析，以尽量消除或平衡免疫应答史对研究结果可评价性的影响。尤其是扩展年龄范围、境内外人群间桥接等类型的桥接试验，无法通过随机、盲法实现试验人群与对照人群的可比性，应更加关注基线抗体水平等可能影响免疫应答的各类因素的组间均衡性。建议入组筛查时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。对于低龄婴幼儿存在母传抗体的，应关注基线抗体水平的校正。

桥接试验优先考虑以保护效力试验受试人群（及免疫程序）为平行对照。若无法实现，需另行开展临床试验，并通过保护效力试验证实有效性的人群为对照，该临床试验应关注对照组与原保护效力试验受试人群入排标准的一致性，并关注可能影响保护效力的相关因素（如年龄、性别等构成）与原保护效力试验受试人群分布的可比性。

2. 特殊考虑

扩展年龄范围的桥接，青少年、儿童、婴幼儿等人群的免疫系统发育水平存在较大差异，成人、老年人群也可能存在免疫状态的差异，均可能导致免疫应答的不同，甚至可能需要不同的免疫程序。故涉及扩展至不同年龄人群时，均应考虑人群代表性，甚至需考虑设置多个试验亚组或开展多个试验。类似的，**扩展至特殊人群、免疫程序变更**的桥接试验

也应关注受试者的选择对目标人群的代表性。

境内外人群的桥接，若为通过多区域临床试验获得的保护效力数据，应优先考虑选择有效性结果较优、样本量占比较大的群体为对照组。

药学变更的桥接，应尽量选择同质化人群开展试验，以最大程度反映药学变更是否带来人体免疫应答的变化。例如，若已有数据表明年龄是该疫苗免疫应答的影响因素，则优先考虑在年龄范围较窄的人群中开展试验。

（二）试验用疫苗

一般情况下，桥接试验应使用商业化规模的、同一生产批次疫苗。

涉及药学变更的桥接试验，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。

（三）免疫原性评价

桥接试验应至少采用平行对照设计，同时视试验类型尽量做到随机、盲法。保证试验组与对照组的临床试验样本（如血清）在同一实验室同步开展平行检测。如有特殊情形，应与药审中心沟通。鼓励后续开展临床研究以进一步支持有效性。

1. 评价指标

在桥接试验中，应选择与疫苗保护效力最具相关性的免

疫原性指标。免疫原性指标通常取决于疫苗的特性，如抗原成份、抗原结构以及抗原在机体发挥作用的机理等。现阶段临床试验中主要采用**体液免疫**的相关抗体作为免疫原性评价指标，例如中和抗体、IgG 等。抗体检测方法需经过可靠的方法学验证。**细胞免疫**机制较为复杂，研究尚不充分，尤其是在检测试剂和方法、评价指标和标准等方面缺乏共识；**黏膜免疫**目前也面临标本的采集时间和方法、保存条件、标本处理、检测方法等诸多限制。

相同免疫指标可选择多个研究终点用于比较各研究组间的应答情况（如 GMT、阳转率）。当免疫原性指标与保护效力已建立相关性，且有明确的保护性阈值时，则还应重点关注达到保护性阈值的比例。鼓励开展免疫持久性比较。

2. 评价标准

桥接试验可采用非劣效、等效性或优效性设计，建议根据疫苗自身特性、疾病的严重程度、检测方法性能特征等因素，合理确定相关界值。

一般情况下，对于单价疫苗的桥接试验，非劣效界值优先考虑为试验疫苗/对照苗 GMT 或 GMC 比值的单侧 97.5%CI 下限 $> 2/3$ ；试验疫苗/对照疫苗阳转率率差的单侧 97.5%CI 下限 $> -5\%$ 。若试验中涉及多个主要研究终点（如多价或多个抗原疫苗的桥接试验等），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。对于多价或多个

抗原组分的疫苗，非劣效界值可在不显著影响各抗原组分及总体有效性的基础上适度放宽。

（四）安全性考虑

桥接试验使用的疫苗虽已获得了一定的安全性数据，但桥接试验中仍应规范的开展安全性研究，全面收集疫苗的安全性信息，以进一步观察安全性。尤其是涉及扩展接种对象的桥接试验，确保对拟扩展人群的代表性是获得该人群安全性特征的基础，同时根据疫苗自身特性、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，合理确定桥接试验的安全性样本量、观察指标。

需要注意的是，在境内外人群开展桥接试验时，由于基因多态性、医疗实践、生活习惯等种族和社会环境因素影响，可能导致境内外人群存在安全性差异，应予以关注。

对婴幼儿用疫苗或拟扩展至婴幼儿使用的疫苗，必要时可考虑在开展桥接试验前，通过境内早期小规模临床试验，初步评估安全性。

应关注桥接试验中新增安全性风险，必要时开展安全性研究进一步评价。

（五）样本量估算

桥接试验样本量的确定与主要评价指标的选择、对照组的预期水平、统计假设以及安全性评价等有关。还应关注临床研究现场人群基线抗体水平以及阴性者比例等对样本量

的影响，以期获得符合相关技术要求的可评价数据。

除免疫原性评价需求外，还应基于不同适用范围的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有特别考虑时，应根据其可能发生概率，科学计算样本量。

参考文献

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.2023.

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.

8. 国家药品监督管理局药品审评中心. 已上市化学药品和生物制品临床变更技术指导原则.2021.

9. 国家药品监督管理局药品审评中心. 接受药品境外临床试验数据的技术指导原则.2018.

10. 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物临床试验非劣效设计指导原则.2020.

11. 国家药品监督管理局药品审评中心. 预防用疫苗临床可比性研究技术指导原则.2019.

12. 国家药品监督管理局药品审评中心. 疫苗临床试验技术指导原则.2004.

13. 国家药品监督管理局药品审评中心. 预防用疫苗临床试验不良事件分级标准指导原则.2019.