

多联疫苗临床研究技术指导原则

(征求意见稿) 起草说明

一、背景和目的

原国家食品药品监督管理局在借鉴美国食品药品监督管理局 (U.S.FDA) 相关指导原则 (1997 年版) 的基础上, 于 2005 年发布了《联合疫苗临床前和临床研究技术指导原则》。FDA 形成指导原则时, 境外主要疫苗企业已完成了相关单苗的研发, 因此并未涉及单苗与多联苗同期研发的问题, 而是更多关注于基于已上市单苗开展多联疫苗临床研究的设计考虑。这就导致我国借鉴形成的指导原则也未就与多联苗相关的单苗的研发、多联苗的立题基础等方面充分涉及, 而这两方面恰是近年来开展多联苗研发时最常面临, 也是沟通交流或咨询最频繁的问题。

为更加适应我国疫苗产业发展现状和多联苗研发的实际需求, 我中心组织起草了《多联疫苗临床研究技术指导原则》。本指导原则除了细化多联苗临床研究阶段的整体思路及设计, 还就更为上游的多联苗的研究立项应进行的考虑提出了建议, 主要为基于境内外传染病流行特征及其所表现的免疫程序的一致性, 考虑联合的必要性和可行性; 为鼓励创新, 还对于是否可开展单苗和多联苗同期研发的临床试验申

报条件进行了分类建议。

二、起草过程

本指导原则由生物制品临床部牵头，自2020年1月启动，2020年7月形成初稿，经药审中心内部讨论，技术委员会审核，2020年11月经临床研究、免疫规划、疫苗评价等领域专家研讨后进行修订，形成征求意见稿。

三、指导原则整体结构

本指导原则核心部分则按照研究立项、申报临床、研究设计等的实际研发顺序分为了研发应考虑的立题基础、申报临床试验的条件、临床研究设计三个核心部分，也是疫苗行业最为关注的内容。

(一) 前言：阐明本指导原则的变化和特点，区分了多联疫苗和多价疫苗，并明确适用范围。

(二) 研发应考虑而立题基础：从联合的必要性和可行性、临床可评价性等角度阐述哪些单苗可考虑进行联合。

(三) 申报临床试验的条件：单苗研发到何种程度，才适于启动多联苗的研发和提出临床试验申请。

(四) 临床试验设计：着眼于多联疫苗研究的特殊性，以及与单苗同期研发的复杂性，提出临床研究设计考虑。

(五) 上市后的变更：概要性的提出了多联苗上市后如出现变更的相关原则性建议。

四、主要内容与说明

(一) 多联疫苗与多价疫苗

本指导原则将联合疫苗分为多联疫苗和多价疫苗并提出相关定义，从概念上将长期存在的多价疫苗与多联疫苗相混淆的情况予以区分。考虑到生物学分类是基于病原学的充分研究，能够较大程度上全面反映微生物的特性，故主要借鉴生物分类学(界-门-纲-目-科-属-种)进行联与价的分类，这种区分方式也基本符合已有的疫苗研究和实践。例如 23 价肺炎球菌多糖疫苗或 13 价肺炎球菌多糖结合疫苗、AC 或 ACYW₁₃₅ 脑膜炎球菌多糖结合疫苗、三价/四价流感病毒裂解疫苗、二价/四价/九价人乳头瘤病毒疫苗等，其病原体属于同一个种，相应的疫苗为多价疫苗，用于预防同一种疾病；麻腮风联合减毒活疫苗、吸附无细胞百白破联合疫苗以及添加脊灰灭活疫苗和/或 b 型流感嗜血杆菌结合疫苗则为分属不同种的病原体，为多联疫苗，主要预防不同的疾病。其中关于肠道病毒，根据国际病毒学分类委员会 (ICTV) 公布的分类，EV71/CV-A16/CV-A10/CV-A6 同属于肠道病毒 A 种，故诸如 EV71 联合 CV-A16 的疫苗为多价疫苗，不应按照多联疫苗进行要求。

(二) 研发应考虑的立题基础

多联苗最终服务于传染病的预防，已上市单苗的免疫程序(含首剂接种年龄、接种间隔和剂次，以及加强免疫等)则是疾病防控需求的直接体现，其最终目的是在发病高峰前

建立免疫保护并确保持久。境内外传染病流行的特征和疾病防控的临床需求存在不同，因此可能出现适用于境外流行情况的多联苗不适用于境内的情况。

以麻腮风疫苗 (MMR) 和水痘疫苗 (V) 为例，欧美的麻腮风流行高峰在 12 月龄之后，故 MMR 和 V 首剂均为 12 月龄及以上，具备联合成为 MMRV 的基础，境外企业也已相应研发四联苗上市。而我国麻腮风中至少麻疹在 12 月龄前存在流行高峰，故含麻疫苗的首剂免疫程序为 8 月龄；水痘疫苗第 1 剂接种时间晚于 12 月龄，两者不具有免疫程序的相同或相似性，故在 12 月龄以下不具备研发 MMRV 的基础。同时，麻疹 (M) 和风疹 (R) 疫苗在 8 月龄的 1 次接种后已可提供长期保护，18 月龄的 MMR 加强并非出于疫苗持久性的需求，主要为国家防控麻疹疫情目的的复种/强化免疫的阶段性工作措施，因此基于 18 月龄接种的需求将 MMR 和 V 进行联合的临床需求亦有限。再以乙肝疫苗为例，我国曾是乙肝大国，为了有效预防和阻断母婴传播，我国新生儿出生即接种首剂乙肝疫苗；而欧美多为 2 月龄才开始接种，这种差异就给拟联合乙肝的多联苗研发带来了挑战。

因此，服务于疾病预防的多联苗应首先考虑各单苗免疫程序的相同或相似性，其中建议优先以使用最为广泛且验证最为充分，也是最能契合现阶段疾病预防需求的国家免疫规划 (NIP) 疫苗程序为相同相似性的比较标准；若均为非 NIP

疫苗也基于相同道理建议以广泛应用且免疫程序较为统一的单苗免疫程序为比较标准。

基于此，本指导原则将免疫程序的相同或相似性按照实践中出现的可能暂分为了四类并相应提出多联苗研发立题的建议：基础免疫程序完全相同、基础免疫程序部分相同、基础免疫程序相似、仅加强免疫程序相同。例如，百白破疫苗的 NIP 程序为 3、4、5 月龄基础免疫三剂，部分 Hib 疫苗也为 3、4、5 月龄接种三剂，则属于基础免疫程序完全相同，具备较好的研发多联苗的基础。而脊髓灰质炎疫苗目前的 NIP 程序的基础免疫为 2、3、4 月龄接种三剂次，则与百白破疫苗的 3、4 月龄的两剂次相同，属于基础免疫程序部分相同，具备一定的多联苗研发基础。乙肝疫苗在 1、6 月龄需接种 2 剂，脊灰（灭活）疫苗在 2 月龄、百白破疫苗在 5 月龄各需接种 1 剂，分别相差 1 个月，则属于基础免疫程序具有相似性。百白破加强疫苗需要抗原含量的大幅调整，则为仅使用于加强免疫的情形。

（三）申报临床试验的条件

充分体现了鼓励创新的指导思想，对于研发者尚未注册上市，甚至尚未启动研发的单苗，也可与多联苗同期研发，但基本前提为能够至少合理预期该单苗具有安全有效性。从单苗到多联苗，随着疫苗成分更加复杂，安全性风险也相应增高，因此在整体的研发计划中初步获得单苗的安全性特征

后再行接种多联苗，能够最大限度的减少受试者的安全性风险。这一指导思想贯穿了后续的申报临床试验具体条件和临床试验设计部分。一般来说，疫苗的创新性越高，对其安全性特征的掌握程度越低，也就越需要在多联苗试验前积累足够的信息。对于境内已上市疫苗，安全性信息积累相对充分，可与多联苗同期研发；对于创新型疫苗，大多缺乏直接的安全性数据，则更适宜于先行完成单苗的研发；创新程度介于二者之间的境内未上市境外已上市疫苗，虽也应先行开展单苗研究，但可考虑于研发过程中即启动联苗的研究，亦是为了加快整体研发速度。无论如何，研发者都应充分意识到在单苗未注册上市前开展多联苗研究的整体风险。

免疫程序相似或部分相同时，为了达到联合的条件，常会出现需要变更其中某个单苗免疫程序的情况，这种情况下即便研发者已有该单苗上市，也建议先完成单苗免疫程序变更研究，再行开展多联苗的研究。其原因主要包括三方面：第一，如果直接开展多联苗研究（为多联苗组、变更程序的联合接种组双臂试验），即使获得成功，也因纳入了联合的因素而不能证明相应单苗的单独接种程序可直接更改；这样就会造成同一个单苗，其在不同情况下接种程序不一致的情况，尤其是在涉及 NIP 疫苗时，可能造成免疫工作的混乱。第二，如为追求速度将单苗变更程序的研究与多联苗的研究合并开展，则整体试验设计将会非常复杂。为最大限度减少联合

接种因素的干扰，单苗免疫程序变更的研究宜以单独接种的方式进行，以客观评价程序变更的影响。那么整体研究至少包括程序变更前单苗单独接种组、程序变更后单苗单独接种组、程序变更后单苗联合接种组、多联疫苗接种组等至少 4 个试验分组，复杂性和整体失败风险大大增加。第三，变更免疫程序本就属于预防用生物制品注册分类的改良型疫苗，应当单独申报临床试验。

该部分主要以实践中最为常见的二联苗研发为例进行分类建议；同样是基于安全性和有效性整体风险控制，推荐自二联苗开始循序渐进的研发联合程度更高的疫苗。

(四) 临床试验设计

均是着眼于多联苗较之单苗临床试验的特殊之处，其中的通用考虑、评价标准的调整是所有多联苗均需考虑的特殊之处，而特殊考虑则更加针对特定情形的多联疫苗。

对照组的接种方式是多联苗临床试验最为特殊之处。相关文献认为，一般而言，包括活病毒疫苗在内的不同类型疫苗可以同时接种而不至于降低疫苗的安全性和有效性。大多数目前广泛使用的疫苗同时接种不会增加不良反应的严重程度及发生率。类似地，疫苗的同时接种通常不会引起免疫干扰。上述观点应是基于境外疫苗注册上市前多会开展联合接种研究的相关数据支持。而从我国疫苗的研发的历史发展水平和现状来看，尚缺乏联合接种与间隔接种的对比研究数

据积累；且同一种疫苗往往有多个企业生产，进一步增加了同时接种后影响的不确定性。因此多联苗的试验中对照组若选择联合接种，需一定的联合接种研究数据支持。

从多联苗研发角度鼓励创新，不能因此而削弱对单苗创新的要求。当在研的单苗具有一定创新性时，应充分的开展抗原量、佐剂和免疫程序等的研究，即优先确保单苗获益风险比的最大化。例如脑膜炎球菌结合疫苗是目前研发较为广泛的疫苗，但各企业使用的蛋白载体、型别组合、免疫程序等均存在较大差异，这种情况下不宜为了追求多联苗的研发速度，不经探索直接采用已上市同类疫苗的免疫程序，这样反而削弱了整体创新性。

在特殊考虑部分，为进一步加强实践指导性，重点选取了二联苗中一个单苗未上市（拟上市或不拟上市）以及仅用于加强免疫等两种最为常见的情形，细化其临床试验设计的思考。其中在研单苗拟同步上市和同期开展单苗和多联苗研究的情况最为复杂，设计类似于单苗需变更免疫程序，需要四臂试验，但其优势为在研单苗可能单独研发成功。单苗若不拟上市（以相应上市单苗作为对照），虽然设计更为简单，但会面临因受试者直接以多联苗方式接种在研单苗成分而增加的安全性风险，以及单苗失去单独验证和成功的机会。以上，即为鼓励首先完成单苗研发，再行考虑多联苗的重要原因。与常规的疫苗研究均采用前瞻性设计不同，对于仅用

于加强免疫的多联苗（如加强用百白破疫苗），研究者往往更倾向于直接自加强免疫时招募已完成基础免疫的受试者入组以节约时间，这从设计上就包含了回顾性研究的因素，因而也就不可避免的面临回顾性研究的固有缺陷，例如各种可能未知或者不可控的混杂和偏倚因素，不仅受试者筛选条件和样本量的要求更高，且结果的可评价性也面临挑战，其整体失败的风险也更大。

鼓励先开展单苗的研究的另一方面原因也是基于多联苗的研究相对较为复杂，经单苗中充分验证的则可不需再于多联苗的研究中重复，主要为有效性的评价项目可以合理减少。疫苗联合后可能导致某些抗原的有效性发生变化，这是多联苗无法回避的问题。例如有研究发现百日咳疫苗与 IPV 联合后会使百日咳的效力下降、脑膜炎（结合）疫苗与 Hib 联合后 Hib 的免疫原性上升、减毒活疫苗联合后可能产生病毒间的免疫应答干扰等等。在增加便利性的临床获益预期下，允许多联苗有效性评价标准合理的进行下调，但这种下调并不是用来支持不充分研发单苗、或不考虑免疫程序的差异性强行研发多联苗的理由。

本指导原则基于既往指导原则，整合了疫苗临床研究领域的相关指导原则，并未突破原指导原则和法规的要求。本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认知。未来，我们也会根据审评实际和研发的发展，不断丰富和完善本指导

原则。