

人用狂犬病疫苗临床研究技术指导原则 (试行)

国家药品监督管理局药品审评中心
2022年2月

目 录

一、概述.....	3
二、适用范围.....	3
三、临床试验设计和评价.....	4
(一) 总体设计.....	4
1. 研究计划.....	4
2. 对照的选择.....	5
3. 受试人群的选择.....	5
(二) 有效性评价.....	5
1. 评价人群.....	5
2. 评价标准.....	6
3. 具体设计.....	7
4. 免疫持久性.....	8
(三) 安全性评价.....	9
(四) 样本量估算.....	9
(五) 其他考虑.....	10
1. 再次暴露的免疫程序.....	10
2. 暴露前免疫程序.....	10
3. 特殊人群的研究.....	11
4. 批间一致性临床研究.....	11
参考文献.....	12

一、概述

狂犬病 (Rabies) 是一种急性侵袭性病毒性脑炎, 由狂犬病病毒属病毒感染引起, 一旦发病病死率为 100%。暴露后及时、规范地进行包括人用狂犬病疫苗接种在内的处置措施可有效预防狂犬病的发生。狂犬病疫苗根据注射途径不同可分为肌肉注射和皮内注射, 目前境内均采用肌肉注射途径; 根据狂犬病病毒暴露与接种疫苗的时间关系, 分为暴露前和暴露后免疫程序。

目前, 肌肉注射途径的狂犬病疫苗暴露后免疫程序有五剂程序 (Essen 法, 第 0、3、7、14 和 28 天各接种 1 剂)、四剂程序 (Zagreb 法, 第 0 天接种 2 剂, 第 7、21 天各接种 1 剂, 即 2-1-1 程序) 和简易四剂程序 (第 0、3、7 天各接种 1 剂、14~28 任意一天接种 1 剂, 即 1-1-1-1 程序)。

为规范人用狂犬病疫苗的临床试验, 特制定本指导原则。

二、适用范围

本指导原则旨在为人用狂犬病疫苗 (以下简称狂犬病疫苗) 的临床试验设计和评价提供技术指导。本指导原则着重对境内采用的肌肉注射途径狂犬病疫苗的暴露后免疫程序临床试验进行阐述, 主要讨论现有不同免疫程序临床试验设计, 以及有效性和安全性评价的重点关注内容。

本指导原则适用于注册分类为预防用生物制品 3.3 类 (境内已上市疫苗) 的狂犬病疫苗临床试验的设计及评价。

对于皮内注射途径的狂犬病疫苗、创新型狂犬病疫苗或其它免疫程序的狂犬病疫苗临床研究，需根据实际情况进一步考虑并具体开展沟通交流。应用本指导原则时，还应同时参考药物临床试验质量管理规范（GCP）、疫苗临床试验技术指导原则、预防用疫苗临床可比性研究技术指导原则、国际人用药品注册技术协调会（ICH）以及其他已发布的相关指导原则。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识，不具有强制性的法律约束力。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与更新。

三、临床试验设计和评价

（一）总体设计

1. 研究计划

对于适用于本指导原则范围的狂犬病疫苗，通常开展 I 期和 III 期临床试验，其中 I 期临床以评价疫苗安全性为主，受试人群年龄及入组顺序应符合相关通用技术要求，安全性观察指标应全面。通过 I 期临床试验对安全性进行初步评价后再开展 III 期临床。III 期临床通常评价疫苗在目标人群中的有效性和安全性，一般采用随机、盲法、阳性疫苗对照试验设计。

由于狂犬病疫苗临床试验可能涉及不同免疫程序间的比较，临床试验应更加关注实施过程中盲态的维持。

2. 对照的选择

对于已注册上市的狂犬病疫苗申请增加新的免疫程序的，应采用已批准的免疫程序作为对照，并使用同一批次疫苗开展试验。如申请人尚无狂犬病疫苗上市，应选择已上市疫苗作为对照时，除考虑细胞基质和/或毒株亲缘性因素外，还应考虑所选择的对照疫苗在实际使用中具有一定代表性。

试验疫苗和对照疫苗应至少进行同步的效价检测，避免由于试验疫苗与对照疫苗差异较大导致临床试验结果无法评价。

3. 受试人群的选择

临床试验受试者的选择应充分考虑对目标人群的代表性。由于狂犬病疫苗的使用人群覆盖全年龄段人群，故临床试验的设计应考虑分层入组不同年龄段受试者。世界卫生组织(WHO)数据显示狂犬病最常见于15岁以下人群，约40%的暴露后免疫用于4~15岁人群；境内分析数据显示狂犬病病例中17%为15岁以下人群。因此在临床试验中应考虑根据疫苗实际使用情况合理确定各年龄段受试者的比例。

(二) 有效性评价

1. 评价人群

鉴于狂犬病100%的致死性和暴露后通过疫苗接种尽快获得保护的预期(尤其是对于抗体阴性者)，故狂犬病疫苗临床试验应以接种前阴性人群作为主要评价人群。同时结合接

种前阳性人群及全人群的免疫原性结果辅助评价。

狂犬病疫苗临床试验涉及的采血点相对较多，应合理定义作为主要分析数据集的符合方案集 (PPS)，其中涉及采血和抗体检测方面建议为完成各时间点采血并获得检测结果的受试者。同时需合理制定接种、采血窗口期以保证临床结果的科学评价。

2. 评价标准

免疫原性替代终点及评价标准在狂犬病疫苗的评价中发挥了重要作用。狂犬病疫苗免疫原性主要基于抗狂犬病病毒中和抗体 (Rabies Virus Neutralizing Abs, RVNA) 的阳转率和几何平均浓度 (Geometric mean concentration, GMC) 及个体的抗体水平进行评价。境内 RVNA 检测方法基本采用快速荧光灶抑制试验 (Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test, RFFIT)。对于接种前阴性受试者 ($RVNA < 0.5IU/ml$)，接种后 $RVNA \geq 0.5IU/ml$ 为阳转；接种前阳性受试者 ($RVNA \geq 0.5IU/ml$)，接种后 4 倍及以上增长为阳转。在进行组间免疫原性结果的比较分析和总结时，应提供包括接种前基线、接种后血清抗体阳转率、GMC 及其置信区间的数据。鼓励选择合适的采血点开展细胞免疫的探索。

无论是对于已注册上市疫苗申请增加新的免疫程序，还是首次申请上市的疫苗，免疫原性评价应达到以下标准：

(1) 鉴于狂犬病的 100% 致死性，原则上自首剂接种开

始抗体阳转率应尽快达到 100%;

(2) 首剂接种后 14 天的抗体阳转率达到非劣效, 即试验组与对照组阳转率率差双侧 95%置信区间(CI)下限 \geq -5%;

(3) 首剂接种后 14 天的抗体 GMC 达到非劣效, 即试验组与对照组 GMC 比值双侧 95%CI 下限 \geq 2/3;

(4) 首剂接种后 42 天(或末剂接种后 14 天)的抗体阳转率达到非劣效, 即试验组与对照组阳转率率差双侧 95%CI 下限 \geq -5%。

首剂接种后 42 天(或末剂接种后 14 天)的 GMC 作为关键次要终点, 其他次要终点依据不同免疫程序而具体设计。

3.具体设计

(1) 已注册疫苗申请新免疫程序

对于五剂程序已注册上市的狂犬病疫苗申请增加新免疫程序的, 应以获批的五剂程序作为对照。试验组和对照组至少应确保首剂接种后 14 天、首剂接种后 42 天(或末剂接种后 14 天)的血样标本采集。

申请 2-1-1 程序: 除上述采血点外, 还需增加首剂接种后 7 天血样的采集, 分析抗体阳转率及 GMC 较五剂程序可能具有的优势, 同时作为次要终点。为评价 2-1-1 程序首次接种 2 剂的必要性, 鼓励探索更早时间点的免疫应答情况。

申请简易四针程序: 鉴于该程序的末剂次为 14~28 天范围内任意时间接种, 为确保免疫原性的充分比较, 疫苗免疫

程序的尽量统一，应充分开展末剂次在不同时间接种的研究。试验组应至少设置末剂次于 14 天或 28 天接种的两个组（分别为 0、3、7、14 天各接种 1 剂和 0、3、7、28 天各接种 1 剂两个程序），并同时满足研究假设。试验组和对照组还应采集首剂接种后 28 天的血样标本用于分析，相应指标作为次要终点。

（2）首次申请上市

对于首次申请狂犬病疫苗上市的，应选择已获批五剂程序的上市疫苗作为阳性对照疫苗，申请的免疫程序试验组与对照组分别进行比较。

申请五剂程序的，试验组和对照组应在首剂接种后 14 天、首剂接种后 42 天进行血样标本采集；申请 2-1-1 程序或简易四剂程序的，具体设计同上。

为更好的评价各免疫程序，建议同时开展 2-1-1 程序、简易四剂程序试验组与五剂程序试验组之间的比较。

4. 免疫持久性

目前 WHO 和国家卫生健康部门均建议对于完成全程免疫者 3 个月内再次暴露不需接种疫苗。基于此建议可考虑以全程接种后 3 个月为目标，开展全程接种 3 个月后的采血和免疫原性随访；申请人可在获得 3 个月持久性结果后申请上市并继续进行 6 个月的免疫持久性观察。鼓励随访至 12 个月以积累持久性数据。

(三) 安全性评价

临床试验中应对疫苗的安全性进行全面评价。安全性观察内容应至少包含已上市同类疫苗临床试验中的不良反应、临床应用或文献中报告的常见不良反应、预期偶见和非预期不良反应。

安全性分析内容一般包括总体不良事件、总体不良反应、局部/全身（接种部位/非接种部位）不良反应、其它不良事件（与疫苗无关的不良事件）、单个症状（体征、疾病、临床指标等）、严重不良事件等；部分疫苗还需监测疫苗的特殊关注不良事件(AESI)和可疑且非预期严重不良反应(SUSAR)等。分析指标一般包括发生频率和严重程度。必要时还应按照发生时间、接种剂次、亚组人群（如特定年龄段）进行单独分析。对于 2-1-1 程序，需关注首次接种 2 剂疫苗后的安全性。

可参考国内外同类疫苗安全性相关研究数据、文献或报告，密切监测和报告研究疫苗发生的 SUSAR 和潜在的安全性风险；如已有重大安全性风险警示或报告，应制定风险控制计划和采取必要措施，以保护受试者安全。同时应按照相关要求定期汇总、分析和提交临床试验中安全性监测资料。

(四) 样本量估算

样本量的估算应符合相关疫苗临床试验的通用指导原则及统计学分析的要求。从安全性的角度考虑试验疫苗组的

总样本量一般应不少于 500 例。若有同类疫苗安全性信号提示存在特定的安全性风险时样本量应尽量保守估算。对于已上市且经大量使用积累了安全性数据的疫苗，申请增加新的免疫程序时可在确保安全性研究基本要求的前提下，根据免疫原性估算样本量。对于申报 2-1-1 免疫程序，基于首次接种后不良反应增加的可能和产生早期免疫应答的预期，同样应保守估算样本量以利于各程序间获益风险的比较。

从免疫原性的角度考虑，因狂犬病疫苗临床试验涉及多个主要终点，故应综合考虑各评价指标合理确定样本量，也可采用免疫原性亚组的设计。同时，建议评估受试者基线情况，保证用于免疫原性主要分析人群即接种前阴性受试者的样本量。

(五) 其他考虑

1. 再次暴露的免疫程序

WHO 和国家卫生健康部门均建议对于完成全程免疫者 3 个月后再次暴露需于 0 天和 3 天各接种 1 剂，共 2 剂。鼓励申请人结合免疫持久性研究，对再次暴露者疫苗接种程序进行探索，为临床应用积累数据。如基于注册试验的受试者，有计划的在末剂次接种 3 个月后一定时间分批次再次接种疫苗并与全程免疫的免疫应答情况进行比较。

2. 暴露前免疫程序

目前，已上市狂犬病疫苗说明书暴露前免疫程序均按照

0、7、21 或 28 天各注射 1 剂，全程共肌肉注射 3 剂的程序进行接种。WHO 现行的狂犬病疫苗立场文件推荐暴露前免疫程序变更为 0、7 天各接注射 1 剂，全程共注射 2 剂程序。在保障受试者安全性的前提下，鼓励对疫苗暴露前免疫程序进行探索以积累充分的临床数据，为临床应用提供有力证据支持。暴露前免疫程序的研究也应关注免疫持久性。

3. 特殊人群的研究

暴露后接种狂犬病疫苗不设禁忌症，但注册临床试验因条件限制均设置了较多的排除标准，无法充分观察特殊人群（如哺乳期和妊娠期妇女，伴基础性疾病者、免疫功能低下者等）接种疫苗的安全有效性。鼓励申请人在上市后主动收集特殊人群自然暴露后接种狂犬病疫苗的安全性和免疫原性数据，以进一步支持在该人群中的应用。

4. 批间一致性临床研究

一般来说，对于生产工艺的一致性 or 质量稳定性变异度高的试验疫苗，建议进行多批次间一致性的临床比较研究。原则上，批间一致性临床研究应包括至少连续三批上市规模疫苗，对各批次试验疫苗的免疫原性进行两两比较，评价指标同注册临床试验。其结果应达到等效性评价标准，即各批次疫苗组间 GMC 比值的双侧 95% 置信区间在 0.67~1.5 范围内。

对于上市规模产品与临床试验样品存在较大生产变更

的产品，建议同时考虑与临床试验用样品的 GMC 非劣效比较分析。

参考文献

1. WHO. Rabies vaccines: WHO position paper-April 2018
Weekly epidemiological record. No 16, 2018, 93, 201–220.
<http://www.who.int/wer>

2 .WHO Expert Consultation on Rabies: first report. Geneva,
World Health Organization,2005(WHO Technical Report Series,
No. 931; http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_931_eng.pdf)

3. 国家食品药品监督管理局.《疫苗临床试验技术指导原则》

4. 国家食品药品监督管理局.《预防用疫苗临床可比性研究技术指导原则》

5. 中国疾病预防控制中心.狂犬病预防控制技术指南
(2016 版).[EB/OL].2016-02-01. <http://www.chinacdc.cn>.

6. 预防用疫苗临床试验安全性分析和报告的考虑