

人用狂犬病疫苗临床研究技术指导原则

(征求意见稿)

2021年10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) 研究设计	4
1. 总体设计	4
2. 对照的选择	4
3. 受试人群	5
(二) 有效性评价	5
1. 免疫原性终点.....	6
2. 评价标准	6
3. 相关设计	7
4. 免疫持久性	8
(三) 安全性评价	8
(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.....	10
4. 批间一致性临床研究.....	11
参考文献.....	12

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21

一、概述

狂犬病 (Rabies) 是一种急性侵袭性病毒性脑炎，由狂犬病病毒引起，一旦发病死亡率为 100%。暴露后及时、规范地接受包括狂犬病疫苗接种在内的预防处置是目前预防狂犬病的唯一有效的方法。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、21 和 28 天各接种 1 剂，即 1-1-1-1-1 程序)、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) 和和简易四剂程序 (第 0、3、7、14~28 天各接种 1 剂，即 1-1-1-1 程序)。

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，主要讨论不同免疫程序临床试验设计、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，

22 创新型狂犬病疫苗应根据具体情况进一步考虑。应用本指导
23 原则时，还应同时参考药物临床试验质量管理规范（GCP）、
24 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
25 术指导原则、国际人用药品注册技术协调会（ICH）以及其他
26 已发布的相关指导原则。

27 本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识，不
28 具有强制性的法律约束力。随着科学研究的进展，本指导原
29 则中的相关内容将不断完善与更新。

30 三、临床试验设计和评价

31 （一）研究设计

32 1. 总体设计

33 对于适用于本指导原则适用范围的狂犬病疫苗，通常开
34 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
35 主，受试人群年龄及入组顺序应符合相关技术要求，安全性
36 观察指标应全面。在 I 期临床确认疫苗的安全性后再开展 III
37 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
38 全性，一般采用随机、双盲、阳性疫苗对照试验设计。

39 由于临床试验多涉及不同免疫程序间的比较，狂犬病疫
40 苗的临床试验应更加关注实施过程中盲态的维持。

41 2. 对照的选择

42 对于已注册上市的狂犬病疫苗申请增加新的免疫程序

43 的，应使用同一批次疫苗的注册程序作为对照。如申请人尚
44 无狂犬病疫苗上市，需选择已上市同类疫苗作为对照；此时
45 应考虑狂犬病疫苗的细胞基质及毒株的多样性，选择相同细
46 胞基质和/或亲缘性较高毒株生产的疫苗。

47 试验疫苗和对照疫苗应至少进行同步的效价检测，避免
48 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
49 评价。

50 3. 受试人群

51 临床试验受试者的选择应充分考虑对目标人群的代表
52 性。由于狂犬病疫苗的目标人群覆盖全年龄段人群，故临床
53 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
54 织（WHO）数据显示狂犬病最常见于 15 岁以下儿童，约 40%
55 的暴露后免疫用于 4~15 岁人群，因此鼓励在临床试验中纳
56 入足够的该受试人群，为临床应用提供依据。

57 （二）有效性评价

58 免疫原性替代终点及评价标准在狂犬病疫苗的评价中
59 发挥了重要作用。狂犬病疫苗免疫原性基于抗狂犬病病毒中
60 和抗体（Rabies Virus Neutralizing Abs, RVNA）阳转率及几
61 何平均浓度（Geometric mean concentration, GMC）进行评价，
62 目前公认血清 $RVNA \geq 0.5IU/ml$ 即达到有效保护水平。境内
63 RVNA 检测方法基本采用快速荧光灶抑制试验（Rapid

64 Fluorescent Focus Inhibition Test, RFFIT), 对于接种前阴性受
65 试者 ($RVNA < 0.5IU/ml$), 接种后 $RVNA \geq 0.5IU/ml$ 为阳转;
66 接种前阳性受试者 ($RVNA \geq 0.5IU/ml$), 接种后 4 倍增长为阳
67 转。在进行组间免疫原性结果比较分析和总结时, 应提供
68 包括接种前基线、接种后血清抗体阳转率、GMC 及其置信区
69 间的数据。

70 1. 免疫原性终点

71 无论是对于已注册上市疫苗申请增加新的免疫程序, 还
72 是首次申请上市的疫苗, 免疫原性均采用共同主要终点, 包
73 括首剂接种后 14 天的抗体阳转率、GMC 和首剂接种后 42 天
74 (或末剂接种后 14 天) 的抗体阳转率。首剂接种后 42 天(或
75 末剂接种后 14 天) 的 GMC 作为关键次要终点, 其他次要终
76 点依据不同免疫程序而具体设计。

77 2. 评价标准

78 对于以免疫原性作为评价指标的非劣效试验, 一般应以
79 接种前阴性人群作为主要评价人群。非劣效检验一般采用置
80 信区间法, 计算组间阳转率率差(绝对风险差异, RD)和/组
81 间 GMC 比值的双侧 95%置信区间(CI)。狂犬病疫苗非劣效
82 界值通常为试验组与对照组阳转率率差双侧 95%CI 下限 $\geq -$
83 5%, 两组间 GMC 比值双侧 95%CI 下限 ≥ 0.67 。同时结合接
84 种前阳性人群及全人群免疫原性的组间比较结果辅助评价。

85 鉴于狂犬病的 100%致死性，自首剂接种开始抗体阳转
86 率应尽快达到 100%。对于研究中接种前阴性而全程接种后
87 仍未能阳转的受试者，应进行个案详细分析。

88 3. 具体设计

89 (1) 已注册疫苗申请新免疫程序

90 对于五剂程序已注册上市的狂犬病疫苗申请增加新免
91 疫程序的，应以已注册的五剂程序作为对照。试验组和对照
92 组至少应确保首剂接种后 14 天、首剂接种后 42 天（或未剂
93 接种后 14 天）的血样标本采集。

94 申请 2-1-1 程序：还需关注首剂接种后 7 天的抗体阳转
95 率及 GMC 较五剂程序的优势，同时作为次要终点；鼓励探
96 索更早时间（如首剂接种后第 3 天）免疫应答情况。

97 申请简易四针程序：鉴于该程序的末剂次为 14~28 天范
98 围内任意时间接种，为确保免疫原性的充分比较，试验组应
99 至少设置末剂次于 14 天或 28 天接种的两个组（分别为 0、
100 3、7、14 天各接种 1 剂和 0、3、7、28 天各接种 1 剂两种程
101 序），并同时满足研究假设；鼓励增设于 21 天接种末剂次的
102 亚组。试验组和对照组还应采集首剂接种后 28 天的血样标
103 本用于分析，相应指标作为次要终点。

104 (2) 首次申请上市

105 对于首次申请狂犬病疫苗上市的，应选择以已注册五剂

106 程序的上市疫苗作为阳性对照，申请五剂程序、2-1-1 程序或
107 简易四剂程序。

108 申请五剂程序的，试验组和对照组应在首剂接种后 14 天、
109 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
110 四剂程序的，具体设计同上。

111 应首先分别开展各程序试验组与五剂程序对照组的单
112 独比较，在此基础上应进一步开展 2-1-1 程序、简易四剂程
113 序试验组与五剂程序试验组之间的比较。

114 **4. 免疫持久性**

115 目前 WHO 和国家卫生健康部门均建议对于完成全程免
116 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
117 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
118 免疫原性随访；企业可在获得 3 个月持久性结果申请上市。
119 鼓励随访至第 12 个月为持久性积累数据。

120 **(三) 安全性评价**

121 临床试验中应对疫苗的安全性进行全面评价。安全性观
122 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、
123 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
124 不良反应。

125 安全性分析内容一般包括总体不良事件、总体不良反应、
126 局部/全身（接种部位/非接种部位）不良反应、其它不良事件

127 （与疫苗无关的不良事件）、单个症状（体征、疾病、临床
128 指标等）、严重不良事件等；部分疫苗还需监测疫苗的特殊
129 关注不良事件(AESI)和可疑且非预期严重不良反应(SUSAR)
130 等。分析指标一般包括发生频率和严重程度。必要时还应按
131 照发生时间、接种剂次、亚组人群（如特定年龄段）进行单
132 独分析。对于 2-1-1 程序，需关注首剂接种后（即同时接种 2
133 剂）的安全性。

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

139 **（四）样本量估算**

140 样本量的估算应符合相关疫苗临床试验指导原则及统
141 计学分析的要求。从安全性的角度考虑试验疫苗组的样本量
142 一般应不少于 500 例；若有同类疫苗安全性信号提示存在特
143 定的安全性风险时样本量应尽量保守估算。从免疫原性的角
144 度考虑，因狂犬病疫苗临床研究的涉及多个主要终点，故应
145 综合考虑各指标合理确定样本量。同时，建议评估受试者基
146 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
147 者的样本量。

148

(五) 其他考虑

149

1. 再次暴露的免疫程序

150

151

152

153

154

155

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。鼓励企业结合免疫持久性研究，探索再次暴露疫苗接种程序的研究，为临床应用提供数据积累。如基于注册试验的受试者，分批在末剂次接种后一定时间再次接种疫苗并与全程免疫的免疫应答情况进行比较。

156

2. 暴露前免疫程序

157

158

159

160

161

162

163

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，鼓励企业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。

164

3. 特殊人群的研究

165

166

167

168

暴露后接种狂犬病疫苗不设禁忌症，但注册临床研究因条件限制均纳入了较多的排除标准，无法充分观察特殊人群（如哺乳期、妊娠期妇女）接种的安全有效性。鼓励申请人在上市后主动收集特殊人群暴露后接种狂犬病疫苗的安全

169 性和免疫原性数据，以进一步支持在该人群中的应用。

170 4. 批间一致性临床研究

171 一般来说，对于生产工艺的一致性或质量稳定性变异度
172 高的试验疫苗，建议进行多批次间一致性的临床比较研究。
173 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
174 疫苗，对各批次试验疫苗的免疫原性进行两两比较，评价指
175 标同注册临床试验。其结果应达到等效性评价标准，如各批
176 次疫苗间主要终点的 GMC 比值的双侧 95%置信区间在
177 0.67~1.5 范围内。

178 对于上市规模产品与临床试验样品存在较大生产变更
179 的产品，建议同时考虑与临床样品的 GMC 非劣效比较分析。

180

参考文献

181

1. WHO. Rabies vaccines: WHO position paper-April 2018

182

Weekly epidemiological record. No 16, 2018, 93, 201–220.

183

<http://www.who.int/wer>

184

2. WHO Expert Consultation on Rabies: first report. Geneva,

185

World Health Organization,2005(WHO Technical Report Series,

186

No. 931; http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_931_eng.pdf)

187

3. 国家食品药品监督管理局. 《疫苗临床试验技术指导

188

原则》

189

4. 国家食品药品监督管理局. 《预防用疫苗临床可比性

190

研究技术指导原则》

191

5. 中国疾病预防控制中心.狂犬病预防控制技术指南

192

(2016 版).[EB/OL].2016-02-01. <http://www.chinacdc.cn>.

193

6. 预防用疫苗临床试验安全性分析和报告的考虑