

脑膜炎球菌疫苗临床试验技术指导原则

(征求意见稿)

国家药品监督管理局药品审评中心

2023年12月

目 录

一、概述	1
二、适用范围	1
三、总体考虑	2
四、临床试验	4
(一) 早期探索性试验	4
(二) 确证性临床试验	5
五、上市后研究	9
参考文献	10

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

一、概述

流行性脑脊髓膜炎（简称流脑）是由脑膜炎球菌感染引起的以脑脊髓膜炎和菌血症为主的一种严重急性呼吸道传染病。主要表现为突然发热、头痛、呕吐、肌肉酸痛、脑膜刺激征、意识障碍、皮肤出现瘀点（斑）等。脑膜炎球菌，即脑膜炎奈瑟菌，是一种革兰氏阴性、有荚膜、氧化酶阳性的需氧双球菌，属于奈瑟氏球菌属。目前根据其荚膜多糖的结构可分为 A、B、C、29E、H、I、K、L、W135、X、Y、Z 等十余种血清群 [1]，尚有部分菌株缺乏荚膜多糖或不能被上述菌群抗血清所凝集，称之为未定血清群 [2]。根据世界卫生组织的流行病学调查数据，绝大多数流脑由 A、B、C、X、Y 和 W 六种血清群引起 [3]。2023 年《中国脑膜炎球菌疫苗预防接种专家共识》指出，各年龄均可感染流脑，但主要发生在 15 岁以下人群，其中以 5 岁及以下人群的发病率较高，1 岁以内婴儿发病率最高，年龄越小发病率越高 [4]。接种脑膜炎球菌疫苗是预防控制脑膜炎球菌感染所致疾病的重要措施 [5]。

二、适用范围

脑膜炎球菌的荚膜多糖（capsule polysaccharides, CPS）是主要的致病物质，可诱导机体产生血清杀菌抗体，激活补体介导的裂解和增强调理吞噬作用等来提供保护作用，针对

22 A、C、W 和 Y 群等血清群脑膜炎球菌的疫苗主要分为两类，
23 分别为多糖疫苗（meningococcal polysaccharide vaccine,
24 MPSV, 其抗原为 CPS）和多糖结合疫苗（meningococcal
25 polysaccharide conjugate vaccine, MPCV, 其抗原为 CPS-蛋白
26 载体）。B 群脑膜炎球菌 CPS 结构与人神经细胞 N-乙酰神经
27 氨酸结构相似，采用 CPS 为疫苗抗原不仅免疫原性较弱，且
28 可能产生自身抗体 [6]，故现主要采用菌体蛋白为抗原。本指
29 导原则旨在为采用上述成份的 A、C、Y、W 等群的 MPSV、
30 MPCV 的临床试验设计及评价提供建议。对于本指导原则适
31 用范围以外的其他情形，需根据实际情况具体考虑。

32 本指导原则仅代表药品监管部门当前的认识和观点，不
33 具有强制性法律约束力。随着科学研究的进展，本指导原则
34 中的相关内容将不断完善和适时更新。

35 三、总体考虑

36 （一）多价疫苗为主的研发趋势

37 脑膜炎球菌血清学分群较多，不同血清群的荚膜多糖具
38 有血清群特异性，群间缺少交叉保护，B 群的菌体蛋白也可
39 可能存在菌株特异性，同时结合流脑流行和防控的需要，覆盖
40 多个血清群是脑膜炎球菌疫苗研发的客观需求 [7]。血清群的
41 流行存在区域性差异 [8, 9]，应根据流脑流行特点和趋势，合
42 理选择血清群、疫苗株及其抗原成份等，同时需充分探索各

43 群合理的抗原含量及配比。

44 **(二) 通过免疫原性预测有效性**

45 目前我国流脑的发病率低，尚不具备开展保护效力试验
46 的条件。基于目前对于流脑及脑膜炎球菌疫苗的认知，主要
47 通过免疫原性评价有效性。补体介导的血清杀菌力试验
48 (serum bactericidal activity assay, SBA) 测定的抗体(以下简
49 称 SBA 抗体)已被证实与保护性存在相关性，但除 C 群之
50 外的其它群尚不明确保护性抗体水平的阈值，故评价时应同
51 时关注 SBA 抗体的几何平均滴度(geometric mean titer, GMT)。
52 SBA 根据补体来源的不同可分为人源补体(human
53 complement SBA, hSBA)和兔源补体(rabbit complement SBA,
54 rSBA)的血清杀菌力试验，两种来源补体裂解作用的敏感性
55 不同，测量的抗体滴度不能直接比较^[10]。

56 **(三) 合理计划和综合评价**

57 现有数据显示脑膜炎球菌疫苗在不同年龄人群所需的
58 免疫程序不同，需要充分开展各年龄人群免疫程序的研究，
59 应相应独立开展试验设计，并综合考虑各人群试验结果。由
60 于婴幼儿易受流脑侵害，脑膜炎球菌疫苗的重点使用人群为
61 婴幼儿^[5]，应至少在该人群证实安全有效性。应基于免疫持
62 久性科学开展加强免疫的研究。其中多糖结合疫苗在婴儿人
63 群的研究，因与我国目前免疫规划采用的多糖疫苗免疫程序

64 不同，增加了设计的复杂性，尤其是受试者的入排标准。

65 (四) 受试人群的选择

66 基于该类疫苗的主要使用人群及其特点，同时为准确评
67 价疫苗诱导的免疫应答水平，原则上应选择免前抗体阴性人
68 群（免前抗体滴度 $<1:8$ ）作为研究对象，并作为主要评价人
69 群。在试验设计时应充分考虑试验地区人群中的感染状况和
70 抗体基线水平，以期获得符合相关技术要求的可评价数据。
71 若拟在更小月龄（如2月龄以下）婴儿开展临床试验，应提
72 供存在临床需求的支持性证据。

73 四、临床试验

74 (一) 早期探索性试验

75 I 期临床试验重点考察安全性。受试人群应覆盖目标人
76 群，按照从成人到婴幼儿的顺序逐步开展临床试验，并在获
77 得上一年龄组的初步临床试验数据后再启动下一年龄组受
78 试者入组。采用新的抗原含量/配比的，应进一步加强安全性
79 探索，必要时至少设置安慰剂对照组，并进行临床检验指
80 标的检测。同时鉴于该疫苗免疫程序的多样性，I 期临床试验
81 还应确保涵盖拟探索的所有免疫程序（尤其是接种剂次最多
82 的程序），为 II 期临床试验提供安全性数据支持。

83 II 期临床试验主要考察免疫原性和扩大样本量的安全
84 性。在 I 期临床试验安全性结果的基础上进行扩大样本量的

85 安全性观察，并对试验疫苗的抗原剂量/配比、免疫程序（包
86 括剂次、间隔）等进行充分的探索和研究。可考虑同时与物
87 质基础（载体蛋白、所含血清群/价次）相同或相近的已上市
88 疫苗进行初步比较，尽可能为确证性临床试验的抗原含量/配
89 比和免疫程序选择提供充分依据。

90 我国目前 MPCV 的研发较多，其接种程序与现采用
91 MPSV 的免疫规划存在较大的不同，临床试验入组的一部分
92 符合计划免疫规划接种年龄要求受试者可能已经按照免
93 疫规划要求接种了相应剂次的 MPSV^[11]。因此，MPCV 临床
94 试验的受试者选择除一般疫苗临床试验的考虑外，还需考虑
95 尽可能减少 MPSV 接种史的影响：基于目前数据提示，可考
96 虑与末次 MPSV 接种保持一定的时间间隔，如：12~23 月龄
97 受试者距离末次 MPSV 接种至少 6 个月，2 岁以上受试者距
98 离末次 MPSV 接种至少 12 个月；此外，也应排除有 MPCV
99 的接种史者。

100 早期探索性试验对不同免疫程序的探索还应包括免疫
101 持久性和加强免疫。

102 (二) 确证性临床试验

103 1. 免疫原性评价

104 (1) 评价指标

105 目前一般通过 SBA 抗体进行免疫原性评价，以支持科学

106 预测有效性。原则上以 SBA 抗体水平 (GMT)、阳转率作为
107 共同主要终点; 以 rSBA 抗体滴度 $\geq 1:128$ 的比例作为关键次
108 要终点; 同时开展阳性率、抗体增长倍数 (GMI) 等其它次
109 要终点的评价。

110 基于目前的认知, 脑膜炎球菌疫苗既往普遍采用的 rSBA
111 抗体滴度以 1:8 为界值判定免前抗体基线是否为阴性的意义
112 尚可, 但作为免后阳性界值的临床意义有限。建议后续疫苗
113 的研发探索采用更有临床意义的阳性/阳转标准, 例如基于抗
114 体增长倍数 (如常用的 4 倍) 或更高的滴度值评价疫苗激发
115 的血清学阳转。

116 (2) 对照疫苗

117 **首次上市许可申请:** 对于已有同类品种上市的疫苗, 应
118 考虑采用载体蛋白、所含血清群/价次等方面的物质基础尽可
119 能相同或相似的同类疫苗为对照。在早期临床试验充分探索
120 的基础上, 也需同时考虑尽可能选择免疫程序 (含加强免疫)
121 相同或相近的对照疫苗, 以充分开展疫苗可比性研究。

122 **扩展适用人群:** 上市后若拟由婴幼儿扩展至更大年龄人
123 群的, 需要综合考虑其与婴幼儿人群的免疫应答可能存在的
124 差异、同年龄人群可获得的对照疫苗的具体情况等因素, 科
125 学设置对照组。必要时, 同时选择本品已获批/婴幼儿人群和
126 已上市同类疫苗获批的相应年龄人群为双对照, 综合评价研

127 究结果。

128 (3) 基础免疫的评价

129 对于多糖结合疫苗，优先考虑选择同类多糖结合疫苗为
130 对照，对共有型别开展免疫原性比较。多糖疫苗以多糖疫苗
131 为对照时，采用相同的评价标准。

132 **SBA 抗体 GMT:** 基础免后各群 SBA 抗体 GMT 达到非
133 劣效，即试验组与对照组 GMT 比值双侧 95%置信区间(CI)
134 下限 $> 2/3$;

135 **SBA 抗体阳转率:** 基础免后各群 SBA 抗体阳转率达到
136 非劣效，即试验组与对照组阳转率率差双侧 95%置信区间
137 (CI) 下限 $> -10%$ (单价疫苗应 $> -5%$); 同时 SBA 抗体阳
138 转率双侧 95%置信区间 (CI) 下限应达到一定的水平;

139 **rSBA 抗体 $\geq 1:128$ 的比例:** 基础免后各群 rSBA 抗体
140 $\geq 1:128$ 的受试者比例作为关键次要终点，应合理设定组间比
141 较和评价的标准。

142 若可比的同类对照疫苗不可及或上述无法涵盖的其它
143 情形，根据具体情况分析和沟通。

144 (4) 持久性和加强免疫

145 目前已积累的临床试验数据提示，脑膜炎球菌疫苗需要
146 根据免疫持久性结果开展加强免疫研究，尤其是婴儿人群。
147 该人群应至少获得至 18 月龄时的免疫持久性数据，期间至

148 少每 6 个月开展一次检测，根据免疫持久性结果合理设置加
149 强免疫的时间点。可在获得 18 月龄免疫持久性和加强免疫
150 后一个月的免疫原性数据（如开展加强免疫）后申请上市，
151 鼓励随访更长时间（含加强免疫后继续随访）以积累更为充
152 分的数据。

153 我国目前脑膜炎球菌疫苗，尤其是 MPCV 的基础免疫程
154 序较为多样，应充分意识到免疫持久性和加强免疫的结果对
155 于基础免疫程序的合理选择也具有的重要意义。

156 纳入免疫持久性研究和加强免疫研究的受试者人群相
157 对于基础免疫阶段的受试者人群应具有充分的代表性。

158 2. 安全性评价

159 临床试验中除疫苗常规要求的安全性监测外，需关注脑
160 膜炎疫苗在婴幼儿人群需多剂次接种，应重点关注婴幼儿接
161 种后的安全性信号。对于首次申报临床试验的，还需视创新
162 程度（价次、抗原含量/配比）于必要时对受试者开展临床检
163 验指标的检测。

164 申请人应关注同类疫苗的安全性信息积累情况，对安全
165 性数据进行充分检索和汇总，对重要安全性风险进行总结并
166 重点监测。对于在本品种前期非临床试验中已有提示的不良
167 反应，以及同类疫苗重要的不良反应，应考虑纳入主动征集
168 的不良反应中进行重点监测。

169 脑膜炎球菌疫苗，尤其是多糖结合疫苗，一般涉及多个
170 年龄段人群和多种免疫程序，因此安全性分析时在分别评价
171 各年龄段/免疫程序人群的安全性的同时，还应合理评价总体
172 安全性。在进行安全性分析时，需同时关注各年龄段/免疫程
173 序人群的安全性，以及总体安全性。

174 五、上市后研究

175 申请人应充分利用注册申请临床试验的受试者人群，继
176 续开展免疫持久性研究，尤其是加强免疫后的免疫持久性。
177 根据相关结果必要时进一步优化基础和加强免疫程序。其中
178 对于较长间隔的免疫程序（如间隔 3 个月），还应探索两次接
179 种之间的抗体水平及变化情况。

180 由于上市前的注册临床试验的排除标准和伦理问题，难
181 以纳入特殊人群（如哺乳期和妊娠期妇女、免疫功能低下者、
182 合并基础疾病人群等）^[10]开展评估，因此上市后还应考虑开
183 展特殊人群接种后的免疫原性和安全性研究，以积累数据，
184 进一步支持在该人群中的应用。

185 若需开展批次间一致性临床试验，应开展各批次疫苗的
186 免疫原性两两比较，评价指标以 GMT 为主，评价标准原则
187 上同注册临床试验。应达到等效性评价标准，即各批次疫苗
188 组间 GMT 比值的双侧 95%置信区间在 0.67~1.5 范围内。

189 参考文献

- 190 1. World Health Organization, *Meningococcal vaccines:*
191 *WHO position paper, November 2011.* Wkly Epidemiol Rec,
192 2011. **86**(47): p. 521-39.
- 193 2. Yue MM, Xu J, Yu JX et al., *Carriage prevalence of*
194 *Neisseria meningitidis in China, 2005-2022: a systematic*
195 *review and meta-analysis.* BMC Infect Dis, 2022. **22**(1): p.
196 594.
- 197 3. World Health Organization, *The immunological basis for*
198 *immunization series: module 15: meningococcal disease.*
199 update 2020 ed. Immunological basis for immunization
200 series; module 15. 2020, Geneva: World Health
201 Organization.
- 202 4. 中华预防医学会, *中国脑膜炎球菌疫苗预防接种专家共*
203 *识(2023年版).* 中国预防医学杂志, 2023. **24**(02): p. 81-
204 92.
- 205 5. World Health Organization, *Defeating meningitis by 2030:*
206 *a global road map.* 2021.
- 207 6. 韩馥伊, 徐娟, 徐丽 等, *B群脑膜炎球菌疫苗免疫原性*
208 *评价技术研究进展[Research progress on immunogenicity*

- 209 *evaluation of serogroup B meningococcal vaccine*]. 中华
210 预防学杂志, 2022. **56**(5): p. 652-658.
- 211 7. Li JH, Shao ZJ, Liu G et al., *Meningococcal disease and*
212 *control in China: Findings and updates from the Global*
213 *Meningococcal Initiative (GMI)*. J Infect, 2018. **76**(5): p.
214 429-437.
- 215 8. 李军宏, 李艺星, 吴丹 等, *中国 2006 ~ 2014 年流行性*
216 *脑脊髓膜炎病例菌群分布特征及变迁趋势*. 中国疫苗
217 和免疫, 2015. **21**(05): p. 481-485.
- 218 9. 李军宏, 吴丹, 尹遵栋 等, *2015—2017 年中国流行性脑*
219 *脊髓膜炎流行特征分析*. 中华预防医学杂志, 2019.
220 **53**(2): p. 5.
- 221 10. Mbaeyi SA, Bozio CH, Duffy J et al., *Meningococcal*
222 *Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee*
223 *on Immunization Practices, United States, 2020*. MMWR
224 Recomm Rep, 2020. **69**(9): p. 1-41.
- 225 11. 中国疾病预防控制中心, *国家免疫规划疫苗儿童免疫*
226 *程序表 (2021 年版)*. [https://www.chinacdc.cn/nip/kyjz/
227 mycxbjism/mycxb/202105/P020220114509041320209.pdf](https://www.chinacdc.cn/nip/kyjz/mycxbjism/mycxb/202105/P020220114509041320209.pdf),
228 2022-04-11 更新.