

脑膜炎球菌疫苗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 12 月

目 录

一、概述.....	1
二、适用范围.....	1
三、总体考虑.....	2
(一) 多价疫苗为主的研发趋势	2
(二) 通过免疫原性预测有效性	3
(三) 合理计划和综合评价	3
(四) 受试人群的选择	4
四、临床试验.....	4
(一) 早期探索性试验	4
(二) 确证性临床试验	5
1. 免疫原性评价.....	6
(1) 评价指标	6
(2) 对照疫苗	6
(3) 基础免疫的评价.....	7
(4) 持久性和加强免疫	7
2. 安全性评价	8
五、上市后研究	9
六、参考文献.....	10

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急性化脓性脑脊髓膜炎和菌血症为主的一种严重急性呼吸道传染病。患者和带菌者是主要传染源，主要通过呼吸道飞沫传播。病原菌在体外生活能力极弱，通过物品间接传播机会极少，但同寝、哺乳和亲吻等密切接触对2岁以下婴幼儿的传播有重要意义，潜伏期为1~7天，一般为2~3天。根据临床表现可分为普通型、暴发型、轻型、慢性败血症型以及其他特殊人群的非典型流脑^[1]，常见症状有发热、头痛、脑膜刺激征、意识障碍、恶心、畏光（眼睛对光更敏感）、呕吐、皮肤出现瘀点（斑）等^[2]。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、E、H、I、K、L、W、X、Y、Z等十余种血清群^[3]，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^[4]。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^[5]。相关数据显示各年龄均可感染流脑，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^[6]。近年来青少年流脑发病率存在上升趋势^[7]。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^[8]。

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A、C、W和Y群等血清群脑膜炎球菌的疫苗主要分为两类，分别为多糖疫苗（meningococcal polysaccharide vaccine, MPSV, 其抗原为CPS）和多糖结合疫苗（meningococcal polysaccharide conjugate vaccine, MPCV, 其抗原为CPS-蛋白载体）。B群脑膜炎球菌CPS结构与人神经细胞N-乙酰神经氨酸结构相似，采用CPS为疫苗抗原不仅免疫原性较弱，且可能产生自身抗体^[9]，故B群脑膜炎球菌疫苗目前主要采用菌体蛋白为抗原。本指导原则旨在为采用CPS或CPS-蛋白载体为有效抗原成份的脑膜炎球菌疫苗临床试验设计及评价提供建议。对于本指导原则适用范围以外的其他情形，需根据实际情况具体考虑。

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。

三、总体考虑

（一）多价疫苗为主的研发趋势

脑膜炎球菌血清学分群较多，流行存在区域性差异^[10,11]。不同血清群的荚膜多糖具有血清群特异性，群间缺少交叉保护，B群疫苗的菌体蛋白抗原的选择也可能存在菌株特异性。

基于流脑流行和防控的需要，覆盖多个血清群是脑膜炎球菌疫苗研发的客观需求^[12]，各血清群合理的抗原含量及配比需要充分探索。

（二）通过免疫原性预测有效性

目前我国流脑的发病率低，尚不具备开展保护效力试验的条件。基于目前对于流脑及脑膜炎球菌疫苗的认知，主要通过免疫原性评价有效性。补体介导的血清杀菌力试验（serum bactericidal activity assay, SBA）测定的抗体（以下简称 SBA 抗体）已被证实与保护性存在相关性，但除 C 群之外的其它血清群尚不明确保护性抗体水平的阈值，故评价时除阳性率/阳转率外，还应同时关注 SBA 抗体的几何平均滴度（geometric mean titer, GMT）。SBA 根据补体来源的不同可分为人源补体 SBA（human complement SBA, hSBA）和兔源补体 SBA（rabbit complement SBA, rSBA），两种来源补体裂解作用的敏感性不同，测量的抗体滴度不能直接比较^[13]。

（三）合理计划和综合评价

现有数据显示脑膜炎球菌疫苗在不同年龄人群所需的免疫程序不同，需要充分开展各年龄人群免疫程序的研究，应相应地独立开展试验设计，并综合考虑各人群试验结果。由于婴幼儿易受流脑侵害，是目前脑膜炎球菌疫苗的重点使用人群之一^[8]，加之其免疫背景相对较为单一，能最大限度排除感染和既往接种史的影响，因此应至少在该人群证实安

全有效性。应基于免疫持久性数据科学开展加强免疫的研究。此外，MPCV 在婴儿人群中临床试验的免疫程序，因与我国目前免疫规划采用的 MPSV 的免疫程序不同，也增加了设计的复杂性，尤其是受试者入排标准方面需合理规划。

（四）受试人群的选择

基于该类疫苗的主要使用人群及其特点，同时为准确评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群（免前抗体滴度 $< 1:8$ ）作为研究对象，并作为主要评价人群。在试验设计时应充分考虑试验地区人群中的感染状况和抗体基线水平，以期获得符合相关技术要求的可评价数据。若在更小月龄（如 2 月龄）婴儿开展临床试验，应提供存在临床需求的支持性证据，如发病、住院、死亡情况等。

四、临床试验

（一）早期探索性试验

I 期临床试验重点考察安全性。受试人群应覆盖目标人群，按照从成人到婴幼儿的顺序逐步开展临床试验，并在获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试者的接种。当在已上市疫苗基础上增加抗原含量或改变抗原配比时，应进一步加强安全性观察，必要时设置安慰剂对照，并进行临床检验指标的检测。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的程序），为 II 期临床试验提供安全

性数据支持。

II 期临床试验主要考察免疫原性和扩大样本量的安全性。在 I 期临床试验安全性结果的基础上进行扩大样本量的安全性观察，并对试验疫苗的抗原剂量/配比、免疫程序（包括剂次、间隔）等进行充分的探索和研究。可考虑同时与物质基础（载体蛋白、所含血清群/价次）相同或相近的已上市疫苗进行初步比较，尽可能为确证性临床试验的抗原含量/配比和免疫程序选择提供充分依据。

我国目前 MPCV 的研发较多，其接种程序与现采用 MPSV 的免疫规划存在较大的不同，临床试验入组的一部分符合免疫规划接种年龄要求的受试者可能已经接种了相应剂次的 MPSV^[14]。因此，MPCV 临床试验的受试者选择除一般疫苗临床试验的考虑外，还需考虑尽可能减少 MPSV 接种史的影响：基于目前数据提示，可考虑与末次 MPSV 接种保持一定的时间间隔，如：12~23 月龄受试者距离末次 MPSV 接种至少 6 个月，2 岁以上受试者距离末次 MPSV 接种至少 12 个月；此外，目前需排除有 MPCV 的接种史者。随着免疫持久性数据的积累，如果纳入有 MPCV 接种史者，应合理设置与末次 MPCV 接种的时间间隔，必要时与药审中心沟通。

早期探索性试验对不同免疫程序的探索还应包括免疫持久性和加强免疫。

（二）确证性临床试验

1. 免疫原性评价

(1) 评价指标

一般通过 SBA 抗体进行免疫原性评价，以支持有效性的评价。以境内普遍采用的 rSBA 抗体为例，基于目前的认知，以 1:8 为界值判定免前抗体基线是否为阴性的意义尚可，但作为免后阳性界值的临床意义有限。因此，原则上以抗体水平（GMT）、阳转率作为共同主要终点，并开展抗体阳性率、抗体增长倍数（GMI）等其它次要终点的评价，同时重点关注 rSBA 抗体滴度 $\geq$ 1:16、1:32、1:64、1:128 的受试者占比（滴度逆向累积曲线），为进一步优化评价标准积累数据。

如拟采用 hSBA 等其他检测方法进行免疫原性评价，应基于检测方法的特点和已有数据的积累，合理设置评价标准。

(2) 对照疫苗

首次上市许可申请：对于已有同类品种上市的疫苗，应考虑采用载体蛋白、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的基础上，也需同时考虑尽可能选择免疫程序（含加强免疫）相同或相近的对照疫苗，以充分开展疫苗可比性研究。

扩展适用人群：上市后若拟由婴幼儿扩展至更大年龄人群的，需要综合考虑其与婴幼儿人群的免疫应答可能存在的差异、同年龄人群可获得的对照疫苗的具体情况等因素，科学设置对照组。必要时，同时选择本品已获批/婴幼儿人群和

已上市同类疫苗获批的相应年龄人群为双对照，综合评价研究结果。

(3) 基础免疫的评价

对于 MPCV，优先考虑选择同类 MPCV 为对照，对共有型别开展免疫原性比较。MPSV 以 MPSV 为对照时，采用相同的评价标准。

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

SBA 抗体阳转率: 基础免后各群 SBA 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 $> -10\%$ (单价疫苗应 $> -5\%$)，同时关注 SBA 抗体阳转率双侧 95%置信区间 (CI) 下限需达到一定的水平。

rSBA 抗体 $\geq 1:128$ 的比例等评价指标应合理设定组间比较和评价的标准。如拟采用 hSBA 等其他检测方法，应基于检测方法的特点和已有数据的积累，合理设置抗体滴度的评价标准。

若可比的同类对照疫苗不可及或上述无法涵盖的其它情形，根据具体情况与药审中心进行分析和沟通。

(4) 持久性和加强免疫

目前已积累的临床试验数据提示，脑膜炎球菌疫苗需要根据免疫持久性结果开展加强免疫研究，尤其是婴儿人群。

其中 3~5 月龄人群应至少获得基础免疫末剂次免后 6 个月或约 12 月龄、末剂次免后 12 个月或约 18 月龄时的免疫原性数据；6~11 月龄人群应至少获得 18 月龄时的免疫原性数据或根据基础免疫末次免疫时间不同，按照距末次免疫至少每 6 个月检测一次的间隔分析抗体持久性至 18~23 月龄。根据免疫持久性结果合理设置加强免疫的时间点。可在获得 18 月龄或末剂次免后 12 个月的免疫持久性和加强免疫后一个月（如开展加强免疫）的免疫原性数据后申请上市，鼓励随访更长时间（含加强免疫后继续随访）以积累更为充分的数据，并探索评价标准。

我国目前脑膜炎球菌疫苗，尤其是 MPCV 的基础免疫程序较为多样，应充分意识到免疫持久性和加强免疫的结果可为基础免疫程序的选择提供重要参考依据。纳入免疫持久性研究和加强免疫研究的受试者人群相对于基础免疫阶段的受试者人群应具有充分的代表性。

2. 安全性评价

临床试验中除疫苗常规要求的安全性监测外，因脑膜炎球菌疫苗在婴幼儿人群中需多剂次接种，应重点关注婴幼儿接种后的安全性信号。对于首次申报临床试验的，还需视创新程度于必要时对受试者开展临床检验指标的检测。

申请人应关注同类疫苗的安全性信息积累情况，对安全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

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反应，以及同类疫苗重要的不良反应，应考虑纳入主动征集的不良反应中进行重点监测。

脑膜炎球菌疫苗，尤其是 MPCV，一般涉及多个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，还应合理评价总体安全性。

五、上市后研究

申请人应充分利用注册临床试验的受试者人群，继续开展免疫持久性研究，尤其是加强免疫后的免疫持久性。根据相关结果必要时进一步优化基础免疫程序和加强免疫程序。其中对于较长接种间隔的免疫程序（如剂次间接种间隔 3 个月），还应探索两次接种之间的抗体水平及变化情况。

考虑到上市前研究的局限性，上市后还应考虑开展特殊人群（如哺乳期和妊娠期妇女、免疫功能低下者、合并基础疾病人群等）接种后的免疫原性和安全性研究^[13]，以积累数据，进一步支持在该人群中的应用。

若需开展批次间一致性临床试验，应开展各批次疫苗的免疫原性两两比较，评价指标以 GMT 为主，评价标准原则上同注册临床试验。应达到等效性评价标准，即各批次疫苗组间抗体 GMT 比值的双侧 95%置信区间在 $2/3 \sim 3/2$ 范围内。

六、参考文献

1. 中华人民共和国国家卫生健康委员会, *流行性脑脊髓膜炎诊疗方案(2023 年版)*. 关于印发鼠疫等传染病诊疗方案(2023 年版)的通知, 国卫办医急函〔2023〕482 号, 2023,
<http://www.nhc.gov.cn/ylyjs/pqt/202312/75cfff021a484d0c9c200f85f2bf746b.shtml>.
2. U.S. Centers for Disease Control and Prevention , *Meningococcal Disease Symptoms and Complications*. National Center for Immunization and Respiratory Diseases; Division of Bacterial Diseases, AUGUST 30, 2024, <https://www.cdc.gov/meningococcal/symptoms/index.html>.
3. World Health Organization, *Meningococcal vaccines: WHO position paper, November 2011*. Wkly Epidemiol Rec, 2011. **86**(47): p. 521-39.
4. Yue MM, Xu J, Yu JX et al., *Carriage prevalence of Neisseria meningitidis in China, 2005-2022: a systematic review and meta-analysis*. BMC Infect Dis, 2022. **22**(1): p. 594.
5. World Health Organization, *The immunological basis for immunization series: module 15: meningococcal disease*. update 2020 ed. Immunological basis for immunization

- series; module 15. 2020, Geneva: World Health Organization.
6. 中华预防医学会, *中国脑膜炎球菌疫苗预防接种专家共识(2023年版)*. 中国预防医学杂志, 2023. **24**(02): p. 81-92.
 7. 数据来源于 中国疾病预防控制中心 公共卫生科学数据中心, <https://www.phsciencedata.cn/Share>.
 8. World Health Organization, *Defeating meningitis by 2030: a global road map*. 2021.
 9. 韩馥伊, 徐娟, 徐丽 等, *B 群脑膜炎球菌疫苗免疫原性评价技术研究进展[Research progress on immunogenicity evaluation of serogroup B meningococcal vaccine]*. 中华预防医学杂志, 2022. **56**(5): p. 652-658.
 10. 李军宏, 李艺星, 吴丹 等, *中国 2006 ~2014 年流行性脑脊髓膜炎病例菌群分布特征及变迁趋势*. 中国疫苗和免疫, 2015. **21**(05): p. 481-485.
 11. 李军宏, 吴丹, 尹遵栋 等, *2015—2017 年中国流行性脑脊髓膜炎流行特征分析*. 中华预防医学杂志, 2019. **53**(2): p. 5.
 12. Li JH, Shao ZJ, Liu G et al., *Meningococcal disease and control in China: Findings and updates from the Global Meningococcal Initiative (GMI)*. J Infect, 2018. **76**(5): p.

429-437.

13. Mbaeyi SA, Bozio CH, Duffy J et al., *Meningococcal Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020*. MMWR Recomm Rep, 2020. **69**(9): p. 1-41.
14. 中国疾病预防控制中心, *国家免疫规划疫苗儿童免疫程序表 (2021 年版)* .
<https://www.chinacdc.cn/nip/kyjz/mycxbjsm/mycxb/202105/P020220114509041320209.pdf>, 2022-04-11 更新.