

本周更新内容

目录

1.国家药监局药审中心关于发布《地屈孕酮片生物等效性研究技术指导原则》《复方甘草酸苷片生物等效性研究技术指导原则》2项技术指导原则的通告（2024年第40号）	1
《地屈孕酮片生物等效性研究技术指导原则》	1
《复方甘草酸苷片生物等效性研究技术指导原则》	1
2.关于公开征求《地中海贫血基因治疗产品临床试验技术指导原则（征求意见稿）》意见的通知	2
3.国家药监局药审中心关于发布《疫苗免疫原性桥接临床试验技术指导原则（试行）》的通告（2024年第41号）	3
4.国家药监局关于发布参枣健脑口服液非处方药说明书范本的公告（2024年第118号）	5
5.2024年09月26日中药品种保护受理公示	5

1.国家药监局药审中心关于发布《地屈孕酮片生物等效性研究技术指导原则》《复方甘草酸苷片生物等效性研究技术指导原则》2项技术指导原则的通告（2024年第40号）

发布机构：国家药品监督管理局药品审评中心

发布日期：2024年09月25日

发布目的：为进一步规范仿制药生物等效性研究。

发布内容如下：

《地屈孕酮片生物等效性研究技术指导原则》

地屈孕酮片（Dydrogesterone Tablets）主要成份为地屈孕酮，其活性代谢物为20 α -二氢地屈孕酮（以下简称DHD）。用于治疗内源性孕酮不足引起的疾病，如痛经、子宫内膜异位症、继发性闭经、月经周期不规律、功能失调性子宫出血、经前期综合征、孕激素缺乏所致先兆性流产或习惯性流产、黄体不足所致不孕症及辅助生殖技术中的黄体支持。

人体生物等效性研究设计从以下八个方面：（一）研究类型；（二）受试人群；（三）给药剂量；（四）给药方法；（五）血样采集；（六）检测物质；（七）生物等效性评价；（八）其他。

本品在国内仅上市单一规格（10mg），人体生物等效性研究豁免不适用。

《复方甘草酸苷片生物等效性研究技术指导原则》

复方甘草酸苷片（Compound Glycyrrhizin Tablets）是由甘草酸单铵盐、甘氨酸、DL-甲硫氨酸组成的复方制剂。主要用于治疗慢性肝病，改善肝功能异常；治疗湿疹、皮肤炎、斑秃。甘草酸苷是复方甘草酸苷片的主要成分，口服后水解为甘草酸，之后进一步代谢为甘草次酸。

人体生物等效性研究设计从以下七个方面：（一）研究类型；（二）受试人群；（三）给药剂量；（四）给药方法；（五）血样采集；（六）检测物质；（七）生物等效性评价；

本品在国内仅上市单一规格（每片含甘草酸单铵盐25mg、甘氨酸25mg、DL-甲硫氨酸25mg），人体生物等效性研究豁免不适用。

具体内容详见附件1-1《地屈孕酮片生物等效性研究技术指导原则》；附件1-2《复方甘草酸苷片生物等效性研究技术指导原则》。

2.关于公开征求《地中海贫血基因治疗产品临床试验技术指导原则（征求意见稿）》意见的通知

发布机构：国家药监局药审中心

发布日期：2024年09月25日

发布目的：为指导和规范该类临床试验设计。

发布内容如下：

地中海贫血（以下简称地贫），是由珠蛋白基因缺陷导致的遗传性溶血性贫血疾病。根据临床严重程度和是否需要定期输血将地贫分为输血依赖型地贫（TDT，Transfusion-Dependent Thalassemia）和非输血依赖型地贫（NTDT，Non-Transfusion-Dependent Thalassemia），目前治疗地贫的基因治疗产品临床试验主要集中在输血依赖型 β -地贫（ β -TDT）适应症。本指导原则旨在为基因治疗产品治疗 β -TDT开展临床试验提供建议。

基因治疗作为一种全新的治疗方式，在研的产品在产品的设计、特点、工艺路径等方面都存在不同。目前在地贫适应症领域的基因治疗主要采用慢病毒转导或者基因编辑造血干细胞，补充缺失的珠蛋白或者表达胎儿血红蛋白等方式。开展基因治疗产品用于治疗TDT的临床试验时，建议考虑以下重要因素：

（一）一般考虑：1.临床病史和现有最佳治疗情况：鼓励在产品研发的早期，深入评估目标受试人群的临床病史和现有最佳治疗手段的疗效、安全性和临床需求，以确定基因治疗产品的临床定位，促进产品的临床开发。2.受试者：建议在获得一定的成人患者安全性和有效性数据后，再纳入青少年和儿童患者，在探索性临床试验阶段可纳入较为广泛的基因型患者，待积累一定的有效性数据后再富集最适合的目标人群。3.合并用药：明确规定合并用药的使用时间和种类，临床试验过程中应详细记录合并用药的情况，以评估对产品的安全性和有效性可能产生的影响。

（二）探索性临床试验：1.给药方案：产品回输前患者需接受预处理化疗，关注受试者对预处理药物的耐受性，可根据受试者状况及时调整预处理药物剂量，对于儿童患者，可能需要对适合的预处理方案进行探索。2.药效动力学研究：利用科学合理的评估方法，监测产品在体内的存续和表达情况，如果一种方法不能完全反映细胞在体内的存续特性，建议申请人采用多种方法监测。

（三）关键临床试验：1.有效性评价：关注定植成功率、脱离输血依赖和关注疗效维持时间，有效性终点需要体现该类产品的疗效持续优势。2.安全性评价：分析重要的

已知风险和潜在风险信息，采取措施使风险最小化，并建议成立独立的数据监察委员会对不良事件进行判断，以维护受试者的权益，保证试验质量。3.样本量：由于该产品目前的人体安全性数据较少，过小的样本量可能无法充分暴露产品的安全性风险，故关键性临床试验样本量应综合考虑安全性和有效性评估这两方面的因素。

由于基因治疗药物技术创新性较强，开展临床试验较少，尚缺乏有关安全性数据积累，对于该类品种的风险认知有限。为充分保护受试者的权益，在临床试验过程中应根据产品设计原理、工艺特征、前期药理毒理研究数据、疾病的病理生理特点和受试者的情况，制定较完善风险管理计划。并应根据临床研发进展积累的数据和同类产品的报道情况，及时更新安全性风险识别和控制措施。

具体内容详见附件2《地中海贫血基因治疗产品临床试验技术指导原则（征求意见稿）》。

3.国家药监局药审中心关于发布《疫苗免疫原性桥接临床试验技术指导原则（试行）》的通告（2024年第41号）

发布机构：国家药监局药审中心

发布日期：2024年09月25日

发布目的：为规范和指导疫苗免疫原性桥接临床试验。

发布内容如下：

保护效力试验可获得疫苗的有效性直接证据，免疫原性试验通过检测疫苗诱导的适应性免疫水平合理预测有效性。免疫原性试验采用的免疫原性指标应与保护效力建立了相关性（Immune Correlate of Protection, ICP），包括两种情况：（1）获得了抗体的保护性阈值，能够直接评价临床获益。（2）虽未明确抗体的保护性阈值，但存在一定的机制和试验证据，可支持其与临床获益具有一定的相关性。对于已获得保护效力有效性证据的疫苗，计划扩展接种对象、变更免疫程序以及药学变更等时，可考虑基于上述具有保护相关性的免疫原性指标，开展免疫原性桥接临床试验（简称桥接试验）。

本指导原则主要适用于已获得保护效力有效性证据、且免疫原性指标与保护效力具有相关性的疫苗开展的桥接试验，主要比较同一疫苗在不同接种对象、免疫程序、药学变更前后等情况下诱导的免疫应答，以合理预测疫苗有效性是否发生变化，同时进一步观察安全性。本指导原则旨在为桥接试验的适用范围、试验设计、评价标准等关键问题

提供一般性的技术指导和参考。适用范围包括扩展年龄范围的桥接、境内外人群的桥接、免疫程序变更的桥接、药学变更的桥接及其他适用情形。

设计要点基于不同情形的桥接试验阐述设计要点。如果多个情形，应分别设计临床试验。

(一) 受试人群。1.一般考虑：建议优先考虑选择针对拟使用的桥接指标免前抗体阴性（含母传抗体可进行校正）人群开展主要分析，以尽量消除或平衡免疫应答史对研究结果可评价性的影响；桥接试验优先考虑以保护效力试验受试人群（及免疫程序）为平行对照。2.特殊考虑：扩展年龄范围的桥接，应考虑人群代表性，甚至需考虑设置多个试验亚组或开展多个试验；境内外人群的桥接，优先考虑选择有效性结果较优、样本量占比较大的人群为对照组；药学变更的桥接，应尽量选择同质化人群开展试验，以最大程度反映药学变更是否带来人体免疫应答的变化。

(二) 试验用疫苗。一般情况下，桥接试验应使用商业化规模的、同一生产批次疫苗。涉及药学变更的桥接试验，应选择变更前的疫苗作为对照疫苗，同时应综合考虑试验用疫苗效期、效价等因素对免疫原性和安全性的影响。

(三) 免疫原性评价。1.评价指标：应选择与疫苗保护效力最具相关性的免疫原性指标。免疫原性指标通常取决于疫苗的特性，如抗原成份、抗原结构以及抗原在机体发挥作用的机理等。2.评价指标：桥接试验可采用非劣效、等效性或优效性设计，建议根据疫苗自身特性、疾病的严重程度、检测方法性能特征等因素，合理确定相关界值。对于多价或多个抗原组分的疫苗，非劣效界值可在不显著影响各抗原组分及总体有效性的基础上适度放宽。

(四) 安全性考虑。桥接试验中应规范的开展安全性研究，全面收集疫苗的安全性信息，以进一步观察安全性。尤其是涉及扩展接种对象的桥接试验，确保对拟扩展人群的代表性是获得该人群安全性特征的基础，同时根据疫苗自身特性、受试人群特点、同类或相近产品临床试验及上市后监测的安全性风险信息，合理确定桥接试验的安全性样本量、观察指标。关注桥接试验中新增安全性风险，必要时开展安全性研究进一步评价。

(五) 样本量估算。桥接试验样本量的确定与主要评价指标的选择、对照组的预期水平、统计假设以及安全性评价等有关。应关注临床研究现场人群基线抗体水平以及阴性者比例等对样本量的影响，还应基于不同适用范围的桥接试验安全性考虑估算样本量。

具体内容详见附件3《疫苗免疫原性桥接临床试验技术指导原则（试行）》。

4.国家药监局关于发布参枣健脑口服液非处方药说明书范本的公告（2024年第118号）

发布机构：国家药监局

发布日期：2024年09月24日

发布内容如下：

根据《处方药与非处方药分类管理办法（试行）》（原国家药品监督管理局令第10号）规定，经国家药品监督管理局组织审核，现发布参枣健脑口服液非处方药说明书范本。

请相关药品上市许可持有人于2025年6月19日前，依据《药品注册管理办法》（国家市场监督管理总局令第27号）等有关规定，就修订说明书事项向省级药品监督管理部门备案，并将说明书修订的内容及时通知相关医疗机构、药品经营企业等单位。

非处方药说明书范本规定内容之外的说明书其他内容按原批准证明文件执行。药品标签涉及相关内容的，应当一并修订。自补充申请备案之日起生产的药品，不得继续使用原药品说明书。

详细内容见附件4《参枣健脑口服液非处方药说明书范本》。

5.2024年09月26日中药品种保护受理公示

发布机构：国家药监局

发布日期：2024年09月26日

发布内容如下：

序号	申请事项	品种名称	剂型	生产企业	受理日期
1	初保	益安宁丸	丸剂（水蜜丸）	同溢堂药业有限公司	2024.9.26

详细内容见附件5《2024年09月26日中药品种保护受理公示》。

附件1-1

地屈孕酮片生物等效性研究 技术指导原则

2024年09月

目 录

一、概述.....	3
二、人体生物等效性研究设计	3
(一) 研究类型	3
(二) 受试人群	3
(三) 给药剂量	3
(四) 给药方法	4
(五) 血样采集	4
(六) 检测物质	4
(七) 生物等效性评价	4
(八) 其他	4
三、人体生物等效性研究豁免	4
四、参考文献.....	5

地屈孕酮片生物等效性研究技术指导原则

一、概述

地屈孕酮片 (Dydrogesterone Tablets) 主要成份为地屈孕酮, 其活性代谢物为 20α -二氢地屈孕酮 (以下简称 DHD)。用于治疗内源性孕酮不足引起的疾病, 如痛经、子宫内膜异位症、继发性闭经、月经周期不规律、功能失调性子宫出血、经前期综合征、孕激素缺乏所致先兆性流产或习惯性流产、黄体不足所致不孕症及辅助生殖技术中的黄体支持。

地屈孕酮片生物等效性研究应符合本指导原则要求, 还应参照《以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则》《高变异药物生物等效性研究技术指导原则》《生物等效性研究的统计学指导原则》等相关指导原则要求。

二、人体生物等效性研究设计

(一) 研究类型

可采用两制剂、两周期、两序列交叉设计, 也可采用部分重复或完全重复交叉设计, 进行空腹和餐后条件下单次给药的人体生物等效性研究。

(二) 受试人群

女性健康成年受试者。

(三) 给药剂量

建议采用申报的最高规格 (10mg) 单片服用。

（四）给药方法

口服给药。

（五）血样采集

合理设计样品采集时间，使其包含吸收、分布及消除相。

（六）检测物质

血浆中的地屈孕酮和代谢物 DHD。

（七）生物等效性评价

以地屈孕酮的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 作为生物等效性评价的指标。如采用平均生物等效性（Average bioequivalence, ABE）方法进行评价，受试制剂与参比制剂的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 的几何均值比的 90% 置信区间在 80.00%~125.00% 范围内。如采用参比制剂标度的平均生物等效性（Reference-scaled average bioequivalence, RSABE）方法进行评价，参比制剂的个体内标准差（ S_{WR} ）应大于等于 0.294， $(\bar{Y}_T - \bar{Y}_R)^2 - \theta_{S_{WR}}^2$ 的单侧 95% 置信区间上限小于等于零，同时，制剂间地屈孕酮主要药动学参数的几何均值比（Geometric mean ratio, GMR）的点估计值应在 80.00%~125.00% 范围内。

代谢物 DHD 的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 用于进一步支持临床疗效的可比性。

（八）其他

试验期间受试者应采取必要的避孕措施。

三、人体生物等效性研究豁免

本品在国内仅上市单一规格（10mg），此项不适用。

四、参考文献

1. 国家药品监督管理局. 地屈孕酮片说明书. 2023.
2. 国家药品监督管理局. 以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则. 2016.
3. 国家药品监督管理局. 生物等效性研究的统计学指导原则. 2018.
4. 国家药品监督管理局. 高变异药物生物等效性研究技术指导原则. 2018.

附件1-2

复方甘草酸苷片生物等效性研究 技术指导原则

2024年09月

目 录

一、概述.....	3
二、人体生物等效性研究设计	3
(一) 研究类型	3
(二) 受试人群	3
(三) 给药剂量	3
(四) 给药方法	4
(五) 血样采集	4
(六) 检测物质	4
(七) 生物等效性评价	4
三、人体生物等效性研究豁免	5
四、参考文献.....	5

复方甘草酸苷片生物等效性研究技术指导原则

一、概述

复方甘草酸苷片（Compound Glycyrrhizin Tablets）是由甘草酸单铵盐、甘氨酸、DL-甲硫氨酸组成的复方制剂。主要用于治疗慢性肝病，改善肝功能异常；治疗湿疹、皮肤炎、斑秃。甘草酸苷是复方甘草酸苷片的主要成分，口服后水解为甘草酸，之后进一步代谢为甘草次酸。

复方甘草酸苷片生物等效性研究应符合本指导原则要求，还应参照《以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则》《高变异药物生物等效性研究技术指导原则》《生物等效性研究的统计学指导原则》等相关指导原则要求。

二、人体生物等效性研究设计

（一）研究类型

可采用两制剂、两周期、两序列交叉设计，也可采用部分重复或完全重复交叉设计，进行空腹和餐后条件下单次给药的人体生物等效性研究。

（二）受试人群

健康成人受试者。

（三）给药剂量

推荐采用申报的最高规格(每片含甘草酸单铵盐 25mg、甘氨酸 25mg、DL-甲硫氨酸 25mg)单片服用。如基于生物样品分析方法灵敏度的考虑,也可采用临床常用剂量。

(四) 给药方法

口服给药。

(五) 血样采集

合理设计样品采集时间,使其包含吸收、分布及消除相。

(六) 检测物质

血浆中的甘草酸和甘草次酸。

(七) 生物等效性评价

以甘草酸的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 作为生物等效性评价的指标。如采用平均生物等效性 (Average bioequivalence, ABE) 方法进行评价,受试制剂与参比制剂的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 的几何均值比的 90% 置信区间在 80.00%~125.00% 范围内。如采用参比制剂标度的平均生物等效性 (Reference-scaled average bioequivalence, RSABE) 方法进行评价,参比制剂的个体内标准差 (S_{WR}) 应大于等于 0.294, $(\bar{Y}_T - \bar{Y}_R)^2 - \theta_{S_{WR}}^2$ 的单侧 95% 置信区间上限小于等于零,同时,制剂间甘草酸主要药动学参数的几何均值比 (Geometric mean ratio, GMR) 的点估计值应在 80.00%~125.00% 范围内。

甘草次酸的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 用于进一步支持临床疗效的可比性。

三、人体生物等效性研究豁免

本品在国内仅上市单一规格(每片含甘草酸单铵盐 25mg、甘氨酸 25mg、DL-甲硫氨酸 25mg)，本项不适用。

四、参考文献

1. 国家药品监督管理局. 复方甘草酸苷片说明书. 2019.
2. 国家药品监督管理局. 以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则. 2016.
3. 国家药品监督管理局. 生物等效性研究的统计学指导原则. 2018.
4. 国家药品监督管理局. 高变异药物生物等效性研究技术指导原则. 2018.

**地中海贫血基因治疗产品临床试验技术
指导原则
(征求意见稿)**

**国家药品监督管理局药品审评中心
2024年9月**

目 录

一、概述	1
二、临床试验设计要点	2
(一) 一般考虑	2
1. 临床病史和现有最佳治疗情况	3
2. 受试者	3
3. 合并用药	4
(二) 探索性临床试验	4
1. 给药方案	5
2. 药效动力学研究	5
(三) 关键临床试验	6
1. 有效性评价	6
2. 安全性评价	7
3. 样本量	8
三、风险管理	8
参考文献	9

地中海贫血基因治疗产品临床试验技术指导原则

一、概述

地中海贫血(以下简称地贫),是由珠蛋白基因缺陷导致的遗传性溶血性贫血疾病,在我国南方高发。据报道,中国地贫基因携带者超过 3000 万人,根据临床严重程度和是否需要定期输血将地贫分为输血依赖型地贫(Transfusion-Dependent Thalassemia, TDT)和非输血依赖型地贫(Non-Transfusion-Dependent Thalassemia, NTDT)。TDT 如不进行规范、有效治疗,将严重缩短寿命。目前 TDT 标准疗法是定期输血、改善无效造血、造血干细胞移植(Hemopoietic Stem Cell Transplantation, HSCT)等。

目前治疗地贫的基因治疗产品临床试验主要集中在输血依赖型 β -地贫(β -TDT)适应症。现结合 β -TDT特征、基因治疗产品特点制定本指导原则,旨在为基因治疗产品治疗 β -TDT开展临床试验提供建议。其他类型地贫亦可参考本指导原则。

本指导原则旨在为按照《中华人民共和国药品管理法》、《药品注册管理办法》等药品管理相关法律法规开展基因治疗产品研发和注册申报的申办方,提供关于基因治疗产品治疗地贫临床试验的技术建议,内容不具有强制性。

此外,有关临床试验的共性规定与要求,申请人还应参照《药物临床试验质量管理规范》(GCP)、国际人用药品注

23 册技术协调会 (ICH) 等既往国内外发布的相关指导原则。对
24 于一般药物临床试验需要遵从的原则以及与其他指导原则
25 重复的内容在本指导原则中不再赘述。

26 本指导原则中的观点仅代表当前对基因治疗产品治疗
27 地贫临床试验的一般性认识,不能涵盖在新药研发中遇到的
28 所有情况。随着医学科学和临床试验的进展,本指导原则的
29 相关内容将不断完善与更新。在研发过程中可按照具体问题
30 具体分析的原则,根据非临床研究得到的数据和既往相关品
31 种的研究结果,科学设计临床试验,及时完善试验设计和风
32 险管理计划。开始基因治疗产品治疗地贫的临床试验之前,
33 建议申请人与药审中心沟通临床研发计划和临床试验方案。
34 本指导原则旨在提出基因治疗产品针对地贫治疗的临床试
35 验中普遍适用的技术指导。对于未能覆盖的问题,鼓励申请
36 人积极与监管机构进行沟通交流。

37 **二、临床试验设计要点**

38 基因治疗作为一种全新的治疗方式,在研的产品在产品
39 设计、特点、工艺路径等方面都存在不同。目前在地贫适应
40 症领域的基因治疗主要采用慢病毒转导或者基因编辑造血
41 干细胞,补充缺失的珠蛋白或者表达胎儿血红蛋白等方式。
42 申办方在开展基因治疗产品用于治疗 TDT 的临床试验时,
43 建议考虑以下重要因素:

44 **(一) 一般考虑**

45 1. 临床病史和现有最佳治疗情况

46 全面了解地贫的临床病史和现有最佳治疗的疗效情况
47 是基因治疗产品临床开发计划的重要组成部分。地贫由基因
48 遗传缺陷引起，多种治疗手段中，HSCT是目前根治 TDT 的
49 唯一方法。与国外以同胞全相合移植和非血缘供者全相合移
50 植为主不同，我国临床实践中还采用单倍体造血干细胞移植
51 (haplo-HSCT)。鼓励申办方在产品研发的早期，深入评估目
52 标受试人群的临床病史和现有最佳治疗手段的疗效、安全性
53 和临床需求，以确定基因治疗产品的临床定位，促进产品的
54 临床开发。

55 2. 受试者

56 从入组年龄上考虑， β -地贫作为遗传性疾病，部分患者
57 幼年即发病，儿童和青少年患者是主要的患者人群。为保护
58 儿童和青少年权益，仍建议在获得一定的成人患者安全性和
59 有效性数据后，再纳入青少年和儿童患者。

60 从既往治疗上考虑，受试者应有明确的临床诊断和详细
61 可靠的 2 年以上的输血史记录，输血频率和年输血量应满足
62 输血依赖的定义。开展药物临床试验时，应参考现有的常规
63 治疗，目前国内诊疗指南推荐，重度 β -地贫符合相关移植条
64 件者，应尽早进行移植。建议仅入组无有效治疗手段的 β -TDT
65 患者，例如身体状况不能耐受全相合/单倍体移植(含预处理)
66 或者没有合适供者的患者。

67 从基因型别上考虑，国外个别已上市产品临床试验显示
68 对 β^0/β^0 患者疗效不佳，提示不同基因型患者对不同作用
69 机制的基因治疗响应有所不同。在探索性临床试验阶段可纳
70 入较为广泛的基因型患者，待积累一定的有效性数据后再富
71 集最适合的目标人群。

72 3. 合并用药

73 临床试验受试者可能会继续使用在研究开始前就已经
74 在用的药物用于治疗合并疾病或者疾病本身。

75 HSC 动员和采集之前，先进行饱和输血和祛铁治疗，以
76 维持高 Hb 状态，确保患者造血干祖细胞处于相对静息状态
77 和避免铁过载对动员过程中的造血干细胞产生毒性。清髓前
78 某些祛铁剂有可能影响白消安的代谢或者有骨髓抑制的不
79 良反应，需要禁用某些祛铁剂。清髓预处理期间需要预防性
80 使用止吐药和抗癫痫药物。由于修饰后的干细胞回输后植入、
81 目的基因表达均需要一定的时间，回输后仍有可能需要输血
82 和祛铁治疗。

83 临床试验方案中需要明确规定合并用药的使用时间和
84 种类，临床试验过程中应详细记录合并用药的情况，以评估
85 对产品的安全性和有效性可能产生的影响。

86 (二) 探索性临床试验

87 目前这类产品临床试验一般分为探索性临床试验和关
88 键性临床试验阶段。

89 探索性临床试验不仅评估安全性和可行性，还应探索生
90 物活性和初步疗效，以及产品最佳的给药方案和适用人群，
91 为后期关键性临床试验设计提供参考。本部分内容将重点讨
92 论给药方案和探索性研究内容。

93 1. 给药方案

94 产品回输前患者需接受预处理化疗，申请人需关注受试
95 者对预处理药物的耐受性，临床试验过程中应按照说明书执
96 行，可根据受试者状况及时调整预处理药物剂量。对于儿童
97 患者，可能需要对适合的预处理方案进行探索。

98 基因修饰造血干细胞给药可借鉴常规的 HSCT，为确保
99 植入成功，这类产品需要给予较大剂量。申请人可根据基因
100 治疗产品特点、前期研究数据并参考临床相关指南制定最小
101 回输剂量，以保证受试者植入成功率，并评估不同受试者实
102 际接受的移植剂量与移植成功率和安全性的相关性。

103 挽救治疗是造血干细胞移植过程中的常规操作。由于移
104 植操作本身有失败风险，因此在动员时，会采集部分未经编
105 辑的造血干细胞，采集后由研究中心直接冻存，若移植失败
106 后可以回输给患者，重建患者原有的造血系统。

107 2. 药效动力学研究

108 基因修饰干细胞产品可能难以进行吸收、分布、代谢和
109 排泄等传统药代动力学评估。由于检测技术的快速发展，鼓
110 励申请人利用科学合理的评估方法，监测产品在体内的存续

111 和表达情况，例如病毒载体拷贝数变化、骨髓或外周血预期
112 等位基因编辑比例、特定血红蛋白的表达水平等。如果一种
113 方法不能完全反映细胞在体内的存续特性，建议申请人采用
114 多种方法监测，有助于互相验证检测方法的可靠性。

115 (三) 关键临床试验

116 目前这类产品定位于无有效治疗手段的 β -TDT 患者，临
117 床试验可以考虑选择单臂设计。

118 1. 有效性评价

119 根据基因修饰的造血干细胞的作用机制，这类产品为一
120 次给药、终生起效。评价这类产品的疗效一方面关注定植成
121 功率和脱离输血依赖，另一方面关注疗效维持时间。有效性
122 终点需要体现该类产品的疗效持续优势。

123 建议采用脱离输血依赖 (Transfusion-independent, TI)
124 12 个月作为主要有效性评价指标，即在无红细胞输注情况下
125 维持血红蛋白 ≥ 9 g/dL，持续时间不少于 12 个月。在计算有
126 效性持续时间时，还要考虑合并治疗对该类产品造成的影响，
127 如输血后间隔一定的时间才可开始计算 TI。对所有入组临床
128 试验的患者，即使达到主要终点后都应进行更长时间的观察，
129 以确定持久性。

130 有效性评价还包括患者输血量 and 输血频率的变化、植入
131 时间、达到 TI 的时间、目标蛋白的浓度变化、目标等位基因
132 的变化、患者健康状况和生活质量的影响、对患者心脏和肝

133 脏铁负荷以及血清铁蛋白的影响等。其中，患者输血量 and 输
134 血频率的变化，是重要的有效性评价指标，需要详细收集患
135 者入组前较长时间（如 2 年）的血液学数据，用来作为自身
136 对照评估输血需要的改变。

137 2. 安全性评价

138 同类临床试验观察到多种不良反应，已上市产品常见不
139 良反应有黏膜炎和发热性中性粒细胞减少、呕吐、发热、脱
140 发、鼻衄、腹痛、肌肉骨骼疼痛、咳嗽、头痛、腹泻、皮疹、
141 便秘、恶心、食欲下降、色素沉着障碍和瘙痒等；常见的实
142 验室检查异常有中性粒细胞减少症、血小板减少症、白细胞
143 减少症、贫血和淋巴细胞减少症等；常见的严重不良反应有
144 发热、血小板减少症、肝静脉闭塞性疾病、发热性中性粒细
145 胞减少症、中性粒细胞减少症、口炎、肺炎、感染等。

146 申请人在临床试验过程中分析重要的已知风险和潜在
147 风险信息，包括发生率、严重性和危险因素等，采取措施使
148 风险最小化，并建议成立独立的数据监察委员会对不良事件
149 进行判断，以维护受试者的权益，保证试验质量。

150 关于产品的植入情况，如中性粒细胞的植入时间、血小
151 板的植入时间，既是安全性评价的指标之一，也会对患者贫
152 血状态产生影响，从而影响产品的疗效，建议申请人在临床
153 试验过程中进一步收集植入时间与脱离输血依赖的时间的
154 相关性。

3. 样本量

原则上，样本量需要根据统计学相关原则，基于对主要终点的统计假设而确定。但由于该产品目前的人体安全性数据较少，过小的样本量可能无法充分暴露产品的安全性风险，故关键性临床试验样本量应综合考虑安全性和有效性评估这两方面的因素。

三、风险管理

由于基因治疗药物技术创新性较强，开展临床试验较少，尚缺乏有关安全性数据积累，对于该类品种的风险认知有限。为充分保护受试者的权益，在临床试验过程中应根据产品设计原理、工艺特征、前期药理毒理研究数据、疾病的病理生理特点和受试者的情况，制定较完善风险管理计划。并根据临床研究进展积累的数据和同类产品的报道情况，及时更新安全性风险识别和控制措施。

风险管理计划至少从以下几个方面制定控制措施：基因修饰技术可能的脱靶效应导致的潜在致癌风险，慢病毒基因疗法存在随机插入基因组而诱发致病基因表达的风险，基因编辑疗法在非预期的靶向位点的序列上发生基因编辑，从而有致癌风险；基于研究产品特点的其它潜在风险，例如慢病毒回复突变、免疫原性、靶点的细胞特异性问题、目标蛋白不受控表达；自体造血干细胞移植过程潜在风险，包括但不限于动员药物的风险、预处理时清髓药物的风险、回输相关

177 风险、移植失败的风险；此外还要考虑无效的风险、对生长
178 发育、生育生殖相关的风险等。

179 由于临床试验的持续时间和受试者数量有限，有必要上
180 市后通过观察性研究或重点监测等方式收集真实世界数据，
181 进一步观察产品的长期疗效，或暴露罕见的不良反应等。

182 申请人应对临床试验期间接受治疗的所有受试者进行
183 适当的长期随访，关注受试者生存、新发或继发癌症、免疫
184 功能变化及迟发性不良反应等安全性风险，以及非临床或临
185 床数据提示需要关注的潜在风险，并观察产品在体内的持续
186 存在时间、转基因表达时间（如有）、是否有致瘤性、免疫原
187 性等。

188 儿童受试者可能因较为年幼而存在长期暴露，编辑后的
189 造血干细胞治疗产品给药后的长期随访可能需要监测治疗
190 对生长和发育的影响，因此较长时间的临床随访数据对于评
191 估安全性和发育结局可能很关键。

192

193 **参考文献**

- 194 1.中国地中海贫血蓝皮书. 中国社会出版社, 2020 版。
- 195 2.中国输血依赖型 β -地中海贫血诊断与治疗指南（2022 年
196 版）。中华医学会血液学分会红细胞疾病（贫血）学组。
- 197 3.造血干细胞移植治疗重型 β 地中海贫血儿科专家共识
198 （2018 年版）。广东省地中海贫血防治协会。

- 199 4.重型β地中海贫血的诊断和治疗指南(2017年版)。中华医
200 学会儿科学分会血液学组。
- 201 5.国家卫生健康委、科技部、工业和信息化部、国家药监局、
202 国家中医药局、中央军委后勤保障部,第二批罕见病目录,
203 2023.
- 204 6. U.S.FDA, Guidance For Industry: Considerations for the
205 Design of Early-Phase Clinical Trials of Cellular and Gene
206 Therapy Products, 2015.
- 207 7.国家药品监督管理局药品审评中心,罕见病基因治疗产品
208 临床试验技术指导原则,2024.
- 209 8.国家药品监督管理局药品审评中心,细胞和基因治疗产品
210 临床相关沟通交流技术指导原则,2023.
- 211 9.国家药品监督管理局药品审评中心,罕见疾病药物临床研
212 究统计学指导原则(试行),2022.
- 213 10.国家药品监督管理局药品审评中心,基因治疗产品长期随
214 访临床研究技术指导原则(试行),2021.
- 215 11.国家药品监督管理局药品审评中心,《基因治疗产品非临
216 床研究与评价技术指导原则(试行)》,2021.
- 217 12.国家药品监督管理局药品审评中心,《基因修饰细胞治疗
218 产品非临床研究技术指导原则(试行)》,2021.

疫苗免疫原性桥接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9月

目录

一、概述	1
二、适用范围	2
(一) 扩展年龄范围的桥接	2
(二) 境内外人群之间的桥接	2
(三) 免疫程序变更的桥接	2
(四) 药学变更的桥接	2
(五) 其它适用情形	3
三、设计要点	3
(一) 受试人群	3
1. 一般考虑	3
2. 特殊考虑	4
(二) 试验用疫苗	5
(三) 免疫原性评价	5
1. 评价指标	5
2. 评价标准	6
(四) 安全性考虑	7
(五) 样本量估算	7
参考文献	8

一、概述

一般情况下通过保护效力试验、免疫原性试验等获得疫苗有效性证据。保护效力试验可获得疫苗的有效性直接证据，免疫原性试验通过检测疫苗诱导的适应性免疫水平合理预测有效性。

免疫原性试验采用的免疫原性指标应与保护效力建立了相关性（Immune Correlate of Protection, ICP），包括两种情况：（1）获得了抗体的保护性阈值，能够直接评价临床获益。

（2）虽未明确抗体的保护性阈值，但存在一定的机制和试验证据，可支持其与临床获益具有一定的相关性。对于已获得保护效力有效性证据的疫苗，计划扩展接种对象、变更免疫程序以及药学变更等时，可考虑基于上述具有保护相关性的免疫原性指标，开展**免疫原性桥接临床试验**（简称桥接试验）。

本指导原则旨在为桥接试验的适用范围、试验设计、评价标准等关键问题提供一般性的技术指导和参考。具体疫苗品种的研发计划，应根据品种特点、作用机制、作用与用途、接种对象和已有疫苗等情况具体分析，是否可开展桥接试验应视不同疫苗品种和临床条件具体考虑。

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。如有未涵盖的科学问题，可与监管机构进行沟通。

二、适用范围

本指导原则主要适用于已获得保护效力有效性证据，且免疫原性指标与保护效力具有相关性的疫苗开展的桥接试验，主要比较同一疫苗在不同接种对象、免疫程序、药学变更前后等情况下诱导的免疫应答，以合理预测疫苗有效性是否发生变化，同时进一步观察安全性。

一般来说，不同疫苗间的比较，常见的为试验疫苗以已上市疫苗为对照进行比较，需同时研究免疫原性和安全性，主要参考《预防用疫苗临床可比性研究技术指导原则》。

（一）扩展年龄范围的桥接

当疫苗在特定年龄人群中已获得保护效力数据，需扩展至其他年龄人群时，可考虑开展桥接试验，比较该疫苗在不同年龄人群中的免疫应答，评价有效性是否发生变化。

（二）境内外人群的桥接

已获得境外人群保护效力数据的疫苗，在申请境内注册时，经评估境外临床试验数据外推至中国人群的有效性和安全性存在较大的不确定性，可通过桥接试验开展评价。

（三）免疫程序变更的桥接

变更疫苗的免疫程序，包括改变接种间隔、改变剂次等，可与变更前已证实有效性的免疫程序进行桥接试验。

（四）药学变更的桥接

疫苗发生药学变更，包括已上市境外生产疫苗转移至境

内生产，参照药学变更相关技术指导原则，结合药学、非临床方面可比性研究的结果，必要时开展桥接试验，以评价药学变更是否导致可影响安全性、有效性的疫苗质量属性发生改变。

（五）其他适用情形

疫苗涉及扩展接种对象的其他情况，如拟用于严重基础疾病者、免疫功能低下者、妊娠期/哺乳期女性，或与其他疫苗的联合接种等，也可视情况开展桥接试验。

在原疫苗的基础上增加新抗原成份（如研发更高价次疫苗）时，结合药学变更，针对共有抗原成份，可采用具备相关性的免疫原性指标开展桥接试验，评价是否影响有效性。

此外，针对新发传染病的疫苗，在证实了早期毒株疫苗的有效性后，如果仅改变毒株或抗原序列，经评估可视条件采用桥接试验评价针对当下流行株的有效性。

三、设计要点

以下基于不同情形的桥接试验阐述设计要点。如果含上文所述的多个情形，应分别设计临床试验。

（一）受试人群

1. 一般考虑

桥接试验同样应关注研究变量以外的其他影响因素的均衡，以客观的比较待考察因素的影响。接种史和/或感染史是已知会影响免疫应答的最重要因素，故一般建议优先考虑

选择针对拟使用的桥接指标免前抗体阴性（含母传抗体可进行校正）人群开展主要分析，以尽量消除或平衡免疫应答史对研究结果可评价性的影响。尤其是扩展年龄范围、境内外人群间桥接等类型的桥接试验，无法通过随机、盲法实现试验人群与对照人群的可比性，应更加关注基线抗体水平等可能影响免疫应答的各类因素的组间均衡性。建议入组筛查时关注受试者感染史和疫苗接种史，可考虑开展病原学、血清学等检测。对于低龄婴幼儿存在母传抗体的，应关注基线抗体水平的校正。

桥接试验优先考虑以保护效力试验受试人群（及免疫程序）为平行对照。若无法实现，需另行开展临床试验，并通过保护效力试验证实有效性的人群为对照，该临床试验应关注对照组与原保护效力试验受试人群入排标准的一致性，并关注可能影响保护效力的相关因素（如年龄、性别等构成）与原保护效力试验受试人群分布的可比性。

2. 特殊考虑

扩展年龄范围的桥接，青少年、儿童、婴幼儿等人群的免疫系统发育水平存在较大差异，成人、老年人群也可能存在免疫状态的差异，均可能导致免疫应答的不同，甚至可能需要不同的免疫程序。故涉及扩展至不同年龄人群时，均应考虑人群代表性，甚至需考虑设置多个试验亚组或开展多个试验。类似的，**扩展至特殊人群、免疫程序变更**的桥接试验

也应关注受试者的选择对目标人群的代表性。

境内外人群的桥接，若为通过多区域临床试验获得的保护效力数据，应优先考虑选择有效性结果较优、样本量占比较大的群体为对照组。

药学变更的桥接，应尽量选择同质化人群开展试验，以最大程度反映药学变更是否带来人体免疫应答的变化。例如，若已有数据表明年龄是该疫苗免疫应答的影响因素，则优先考虑在年龄范围较窄的人群中开展试验。

（二）试验用疫苗

一般情况下，桥接试验应使用商业化规模的、同一生产批次疫苗。

涉及药学变更的桥接试验，应选择变更前的疫苗作为对照疫苗，同时应综合考虑试验用疫苗效期、效价等因素对免疫原性和安全性的影响。

（三）免疫原性评价

桥接试验应至少采用平行对照设计，同时视试验类型尽量做到随机、盲法。保证试验组与对照组的临床试验样本（如血清）在同一实验室同步开展平行检测。如有特殊情形，应与药审中心沟通。鼓励后续开展临床研究以进一步支持有效性。

1. 评价指标

在桥接试验中，应选择与疫苗保护效力最具相关性的免

疫原性指标。免疫原性指标通常取决于疫苗的特性，如抗原成份、抗原结构以及抗原在机体发挥作用的机理等。现阶段临床试验中主要采用**体液免疫**的相关抗体作为免疫原性评价指标，例如中和抗体、IgG 等。抗体检测方法需经过可靠的方法学验证。**细胞免疫**机制较为复杂，研究尚不充分，尤其是在检测试剂和方法、评价指标和标准等方面缺乏共识；**黏膜免疫**目前也面临标本的采集时间和方法、保存条件、标本处理、检测方法等诸多限制。

相同免疫指标可选择多个研究终点用于比较各研究组间的应答情况（如 GMT、阳转率）。当免疫原性指标与保护效力已建立相关性，且有明确的保护性阈值时，则还应重点关注达到保护性阈值的比例。鼓励开展免疫持久性比较。

2. 评价标准

桥接试验可采用非劣效、等效性或优效性设计，建议根据疫苗自身特性、疾病的严重程度、检测方法性能特征等因素，合理确定相关界值。

一般情况下，对于单价疫苗的桥接试验，非劣效界值优先考虑为试验疫苗/对照苗 GMT 或 GMC 比值的单侧 97.5%CI 下限 $> 2/3$ ；试验疫苗/对照疫苗阳转率率差的单侧 97.5%CI 下限 $> -5\%$ 。若试验中涉及多个主要研究终点（如多价或多个抗原疫苗的桥接试验等），试验设计时应根据研究假设考虑是否对统计学 I 类错误进行调整。对于多价或多个

抗原组分的疫苗，非劣效界值可在不显著影响各抗原组分及总体有效性的基础上适度放宽。

（四）安全性考虑

桥接试验使用的疫苗虽已获得了一定的安全性数据，但桥接试验中仍应规范的开展安全性研究，全面收集疫苗的安全性信息，以进一步观察安全性。尤其是涉及扩展接种对象的桥接试验，确保对拟扩展人群的代表性是获得该人群安全性特征的基础，同时根据疫苗自身特性、受试人群特点、同类或相近产品临床试验及上市后监测的安全性风险信息，合理确定桥接试验的安全性样本量、观察指标。

需要注意的是，在境内外人群开展桥接试验时，由于基因多态性、医疗实践、生活习惯等种族和社会环境因素影响，可能导致境内外人群存在安全性差异，应予以关注。

对婴幼儿用疫苗或拟扩展至婴幼儿使用的疫苗，必要时可考虑在开展桥接试验前，通过境内早期小规模临床试验，初步评估安全性。

应关注桥接试验中新增安全性风险，必要时开展安全性研究进一步评价。

（五）样本量估算

桥接试验样本量的确定与主要评价指标的选择、对照组的预期水平、统计假设以及安全性评价等有关。还应关注临床研究现场人群基线抗体水平以及阴性者比例等对样本量

的影响，以期获得符合相关技术要求的可评价数据。

除免疫原性评价需求外，还应基于不同适用范围的桥接试验安全性考虑估算样本量。若对特定安全性风险信号有特别考虑时，应根据其可能发生概率，科学计算样本量。

参考文献

1. WHO. Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations. WHO Technical Report Series, No. 1004. 2017.

2. EMA. Guideline on clinical evaluation of vaccines.2023.

3. U.S. FDA. General Principles for the Development of Vaccines to Protect Against Global Infectious Diseases. 2011.

4. ICH. E5(R1): Ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data.1998.

5. WHO. Considerations for evaluation of modified COVID-19 vaccines. 2022.

6. Huang Z, He J, Su J, et al. Immunogenicity and safety of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in Chinese females aged 9 to 26 years: A phase 3, open-label, immunobridging study. Vaccine 2021; 39:760-6.

7. Lazarus R, Querton B, Corbic Ramljak I, et al. Immunogenicity and safety of an inactivated whole-virus

COVID-19 vaccine (VLA2001) compared with the adenoviral vector vaccine ChAdOx1-S in adults in the UK (COV-COMPARE): interim analysis of a randomized, controlled, phase 3, immunobridging trial. Lancet Infect Dis 2022.

8. 国家药品监督管理局药品审评中心. 已上市化学药品和生物制品临床变更技术指导原则.2021.

9. 国家药品监督管理局药品审评中心. 接受药品境外临床试验数据的技术指导原则.2018.

10. 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物临床试验非劣效设计指导原则.2020.

11. 国家药品监督管理局药品审评中心. 预防用疫苗临床可比性研究技术指导原则.2019.

12. 国家药品监督管理局药品审评中心. 疫苗临床试验技术指导原则.2004.

13. 国家药品监督管理局药品审评中心. 预防用疫苗临床试验不良事件分级标准指导原则.2019.

附件 4

参枣健脑口服液非处方药说明书范本

请仔细阅读说明书并按说明使用或在药师指导下购买和使用

[药品名称]

通用名称：参枣健脑口服液

汉语拼音：

[成份]

[性状]

[功能主治]益气健脾，养心安神。用于神经衰弱引起的心悸气短，失眠多梦，神疲乏力，腰腿酸软等症。

[规格]每支装 10 毫升

[用法用量]口服。一次 10 毫升，一日 3 次。

[不良反应]文献数据显示，本品所含药味可见以下不良反应：恶心、呕吐、腹泻、头晕、头痛、心悸、皮疹、瘙痒、浮肿、血压升高、低血钾、过敏或者过敏样反应等，有肝功能生化指标异常的报道。

[禁忌]

1. 孕妇禁用。
2. 对本品及所含成份过敏者禁用。

[注意事项]

1. 忌烟、酒及辛辣、油腻食物。
2. 服药期间要保持情绪乐观，切忌生气恼怒。
3. 外感发热患者不宜服用本品。
4. 阴虚火旺者慎用，如确需服用，应当在医师指导下服用。
5. 本品含蜂蜜，糖尿病患者慎用。
6. 按照用法用量服用，本品不宜长期服用，年老体弱者应当在医师指导下服用。
7. 高血压、心脏病、肝病、糖尿病、肾病等患者应当在医师指导下服用。
8. 服药 7 天症状无改善，或者服药期间症状加重，或者出现新的症状，应当去医院就诊。
9. 本品含人参，不宜与含藜芦、五灵脂的中药方剂或者成药同时服用。
10. 服药期间不宜喝茶和吃萝卜，以免影响药力。
11. 过敏体质者慎用。
12. 本品性状发生改变时禁止使用。
13. 请将本品放在儿童不能接触的地方。
14. 如正在使用其他药品，使用本品前请咨询医师或者药师。

[药物相互作用]如与其他药物同时使用可能会发生药物相互作用，详情请咨询医师或者药师。

[贮藏]

[包装]

[有效期]

[执行标准]

[批准文号]

[说明书修订日期]

[药品上市许可持有人]

名 称：

注册地址：

邮政编码:

电话号码:

传真号码:

网 址:

[生产企业]

企业名称:

生产地址:

如有问题可与药品上市许可持有人联系

附件 5

2024年09月26日中药品种保护受理公示

发布机构：国家药监局

发布日期：2024年09月26日

发布内容如下：

序号	申请事项	品种名称	剂型	生产企业	受理日期
1	初保	益安宁丸	丸剂（水蜜丸）	同溢堂药业有限公司	2024.9.26

详细内容见附件 5 《2024 年 09 月 26 日中药品种保护受理公示》。