

流感病毒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

2026年3月

目 录

一、前言.....	1
二、总体思路	2
(一) 临床研发计划.....	2
(二) 重视保护效力试验	3
(三) 不同年龄独立设计试验	3
三、研究设计和评价要求	3
(一) 探索性临床试验	3
(二) 确证性临床试验	4
1. 临床研发计划.....	5
2. 保护效力研究.....	6
3. 免疫原性研究.....	9
4. 安全性的特殊考虑	13
(三) 不同年龄段的其他考虑	13
四、上市后研究.....	15
参考文献.....	17

一、前言

流行性感冒（以下简称流感）是由流感病毒引起的一种急性呼吸道传染病，严重危害人群健康。孕妇、婴幼儿、老年人和慢性基础疾病患者等高危人群，患流感后出现严重疾病和死亡的风险较高。流感病毒属于正粘病毒科，是单股、负链、分节段的 RNA 病毒，根据病毒核蛋白和基质蛋白，分为甲、乙、丙、丁四型，甲型流感病毒根据表面的血凝素（Hemagglutinin, HA）和神经氨酸酶（Neuraminidase, NA）的蛋白结构和基因特性，分为多种亚型。乙型流感病毒根据 HA 基因型，分为 Victoria 系或 Yamagata 系。

人类流感病毒亦称为季节性流感病毒，引起人类季节性流感流行的主要为甲型和乙型。自 20 世纪 60 年代末，甲型流感病毒的流行亚型为 H1N1 和 H3N2。除季节性流感流行外，动物源性流感病毒亦有可能突破种属屏障导致人类感染并引发疾病，并可能会造成一定规模的暴发。

接种季节性流感病毒疫苗（以下简称季节性流感疫苗）是目前预防季节性流感病毒感染及所致严重并发症的有效手段。现阶段已上市的季节性流感疫苗主要包括灭活（裂解、亚单位）疫苗、减毒活疫苗以及重组蛋白疫苗等，其中接种量最大的是使用裂解工艺制备的灭活疫苗。自 20 世纪 70 年代，包含 2 种甲型（H1N1 和 H3N2）和 1 种乙型（Victoria 或 Yamagata）抗原成分的二价季节性流感疫苗逐渐开始广泛

应用于全球；自 2012 年 9 月，世界卫生组织（World Health Organization, WHO）每年推荐四价季节性流感疫苗生产用毒株。2020 年 3 月以来，全球未监测到乙型 Yamagata 系流行，自 2023 年 9 月 WHO 推荐在季节性流感疫苗中去除乙型 Yamagata 组分。

基于流感疫苗的特点及境内疫苗临床研究现状，结合国内外监管机构要求和流感疫苗研发实践，并参考相关指导原则和技术考虑制定本指导原则，关注流感疫苗临床研究设计的关键技术要点。本指导原则适用于季节性流感病毒灭活（裂解、亚单位）疫苗、减毒活疫苗、重组蛋白疫苗、mRNA 疫苗等。人感染动物源性流感病毒（如 H5N1 亚型）疫苗根据具体情况也可参考本指导原则。随着科学认识的不断深入，以及相关研究数据的积累，本指导原则的内容将不断进行完善和适时更新。

二、总体思路

（一）临床研发计划

应对季节性流感疫苗的临床试验进行全面设计和总体规划。参考全球各主要监管机构对季节性流感疫苗的上市审评标准及上市后持续评价的要求，基于我国研发现状和数据积累，申请人应统筹考虑在全年龄人群开展临床试验，并综合评估各年龄段的试验数据。鼓励尽早考虑针对特殊人群（如妊娠期、哺乳期女性，免疫缺陷人群等）的研究。

（二）重视保护效力试验

免疫原性替代终点及评价标准在季节性流感疫苗的研发和评价中发挥了重要作用，但免疫原性替代终点本身存在局限性，同时随着重组蛋白疫苗、减毒活疫苗、mRNA 疫苗等的研发，基于免疫原性预测有效性暴露出了更多不足，因此对季节性流感疫苗的有效性评价应更加重视通过保护效力研究获得证据。

对于目前使用最为普遍的灭活疫苗，上市前应至少在部分年龄段获得保护效力数据。减毒活疫苗、重组蛋白疫苗、mRNA 疫苗、添加佐剂的灭活疫苗等应优先考虑在目标人群中相应开展保护效力试验。

（三）不同年龄独立设计试验

流感疫苗应适用于全人群，由于不同年龄人群免疫系统状况、既往感染或免疫史存在一定差异，建议分年龄段进行研究，在不同人群中探索适宜的免疫剂量和程序。基于现有的研究数据积累，建议至少分为 6~35 月龄、3~59 岁、≥60 岁三个年龄段，每个年龄段应分别独立设计临床试验，且各年龄段均应达到评价标准。其中对于老年人群，基于明确的临床需求，如考虑提高剂量或添加佐剂，需关注增加剂量或添加佐剂应体现有效性额外获益。

三、研究设计和评价要求

（一）探索性临床试验

首次临床试验应注重安全性监测，通常按照成人、老年人、青少年、儿童、婴幼儿的顺序序贯入组。建议自探索性临床试验即开展免疫应答、保护机制及两者之间相关性的研究。

应充分参考境内外流感疫苗研究数据，结合实际使用情况，探索不同人群适宜的免疫剂量和免疫程序，为确证性临床试验设计积累数据。例如：6~35 月龄人群是否需调整剂量、3~8 岁既往未接种过流感疫苗人群是否需要增加免疫剂次、 ≥ 60 岁人群是否需要增加剂量。

人感染动物源性流感相关疫苗的免疫剂量和免疫程序，需要充分参考季节性流感疫苗安全性、有效性数据的积累，合理开展探索性临床试验。

（二）确证性临床试验

上世纪 70 年代有学者提出以免疫原性作为季节性流感疫苗有效性评价的替代终点并被广泛采用，但随着相关研究的不断深入，免疫原性替代终点面临更多挑战。例如健康成人中免后人体攻毒研究结果认为部分型别的血凝抑制（Haemagglutination Inhibition, HI）抗体滴度 $\geq 1:40$ 可提示约 50% 的保护效力，但该阈值对于其它型别以及其他人群（如老年人、婴幼儿）是否完全适用尚缺乏充足的证据。国际上通常将保护效力研究作为季节性流感病毒灭活疫苗常规批准要求的确证性临床试验，以 HI 抗体为评价指标的免疫桥

接研究作为疫苗有效性的支持性证据。同时，尚不确定 WHO 各年推荐的疫苗株是否存在抗原性和免疫原性的显著差异，以及是否会对免疫应答水平产生明显影响，因此建议慎重考虑仅开展免疫原性研究的研发策略。此外，血清 HI 抗体不适用于以粘膜免疫为主要保护机制的减毒活疫苗等的评价，亦难以充分反映含佐剂疫苗和 mRNA 疫苗等可能诱导的细胞免疫应答。

季节性流感疫苗有效性数据的积累，也可为人感染动物源性流感病毒疫苗研发提供基础性借鉴。

1. 临床研发计划

季节性流感疫苗确证性临床试验建议至少分为 6~35 月龄、3~59 岁、≥60 岁三个年龄段，应分别制定研究假设和单独计算样本量。其中，鉴于季节性流感疫苗在婴幼儿人群中诱发保护性免疫反应和免疫记忆的证据较为缺乏，建议以保护效力作为 6~35 月龄婴幼儿人群有效性的主要证据，可考虑以此为基础开展诸如 3~8 岁等其他年龄段的免疫原性桥接。若试验人群暂不包括 6~35 月龄婴幼儿，可在拟定的目标人群中开展保护效力试验，并合理进行年龄分层分析。

鼓励结合保护效力研究对各类免疫原性指标和标准进行探索。

基于公共卫生需求和保护效力研究实施的可行性，在季节性流感疫苗积累的有效性数据基础上，基于相同生产工艺

研发的人感染动物源性流感疫苗，可考虑先通过免疫原性评价有效性，后续于流行时进一步获得保护性数据。拟用于大流行接种的疫苗，需关注生产用毒株针对实际流行株的免疫原性。如更换毒株，必要时考虑开展临床试验。

2. 保护效力研究

2.1 总体设计

需关注流感病毒流行的高度不可预测性对保护效力试验设计带来的挑战。例如，流感流行的亚型和强度均难以预测，单个地区难以出现全部亚型的流行、单个流行季也可能无法收集到有效性评估所需要的病例数；疫苗株与实际流行株也可能不匹配，不能真实反映疫苗的保护性等。因此，季节性流感疫苗保护效力研究一般需考虑多中心设计，同时还应做到各中心间隔较远，具有一定地域代表性；如需考虑适应性设计，可参考药物临床试验适应性设计相关通用指导原则规范进行研究方案的总体设计；样本量估算时应考虑全部亚型的流行情况，甚至可进一步考虑疫苗匹配株的流行情况。建议采用当季疫苗株制备的疫苗用于保护效力试验，并关注所需的生产、检定等准备周期。

季节性流感疫苗保护效力试验应由具备相关专业知识和经验的人员组成数据监测委员会或数据安全监查委员会，定期评估临床试验累积数据以评价有效性和安全性，在保障权益的同时还可确保临床试验的完整可靠。

2.2 对照选择及有效性判定

季节性流感疫苗保护效力研究可采用安慰剂或阴性对照的设计，评价其绝对保护效力。疫苗总体保护效力置信区间应设立合理下限。季节性流感疫苗保护效力试验一般基于事件驱动计算样本量，应明确样本量计算时相关参数的依据。也可采用具有保护效力数据的阳性疫苗为对照，进行优效或非劣效比较设计，评价其相对保护效力。与已上市疫苗开展优效性比较有利于研发更好的季节性流感疫苗。若采用非劣效比较的设计，应充分考虑对照疫苗既往的保护性数据，并结合非劣效设计的通用指导原则，合理选择非劣效性界值；同时应关注病例监测工作质量以支持结果的可评价性。非劣效可与优效设计同时进行，需特别注意非劣效与优效检验的转换必须事先在研究方案中明确定义。

保护效力的计算应优先基于各研究组的人时发病率（发病密度），通常用随访的每单位人时发病率计算，其中确诊病例的随访时间计算应截止于首次发病。对同一亚型重复发病的保护性可作为次要终点进行分析。

2.3 受试者及研究现场选择

从疾病负担的角度考虑，婴幼儿、儿童及伴有基础性疾病的老年人是罹患流感及严重并发症的高危人群和优先接种人群，基于既往数据也是疫苗免疫应答相对较弱和免疫原性评价指标适用性存疑的人群，故应作为保护效力试验的优

先考虑人群。

基于流感流行特征的不可预测性，试验设计时应充分了解拟选现场近年的流感流行情况，包括流行强度、时间和亚型，基于流行病学数据合理选择试验现场、估算所需样本量、确定适宜的开展时间。同时，我国地域广阔，历年监测显示不同地区流感流行情况存在一定差异。建议季节性流感疫苗保护效力研究采用多中心设计，推荐根据流感流行情况至少在南、北方的不同省份开展研究，也利于获得各亚型数据以更好的综合评价疫苗保护效力。

人感染动物源性流感相关疫苗的保护性研究，可基于疫情发展趋势，优先考虑在职业暴露或其他暴露风险较高的人群中实施。

2.4 病例的监测

应在整个保护效力监测期全程收集流感病例。根据境内流感监测技术指南和境外同类品种研究经验，在保护效力试验中可采用流感样病例（**Influenza-like Illness, ILI**）为主要监测病例（现行版《全国流感监测技术指南》中 ILI 定义为发热（体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ），伴咳嗽或咽痛之一者）。为提高灵敏度，可考虑采用较 ILI 更为宽泛的监测病例定义；也可通过增加应同时具备的症状（尤其是客观性症状）数量提高终点病例的特异性。

在病例监测方式上，可根据对疫苗保护性的预期，考虑

受试者主动报告疑似症状的被动监测与定期随访受试者的主动监测相结合。

2.5 终点病例的判定

由于流感症状、体征等临床表现缺乏特异性，易与普通感冒和其它上呼吸道感染相混淆，对保护效力监测期收集到的监测病例，应通过实验室检测获得有效终点病例。研究中应采集监测病例发病 3 天内的咽拭子、鼻拭子或鼻咽拭子，在具备资质的实验室进行标本检测，以确诊流感并进一步确定流感病毒型别及亚型。根据方法学的灵敏度、特异性和便捷性等，一般可选择病毒核酸检测方法确诊病例作为主要终点病例，并明确亚型；同时应采用病毒分离培养或基因测序，或其他经验证的方法鉴别的疫苗匹配株病例作为次要终点。此外，还可考虑将流感重型、危重型和死亡病例等作为次要终点或探索性终点，尤其在老年人群的研究中关注。

通用型流感疫苗（Universal Influenza Vaccine）作为未来的研究方向，旨在增加流感病毒亚型的覆盖范围、提高有效性以及提供长期保护，同时缩短生产时间。目前全球范围内对于通用型流感的具体定义和评价标准尚未统一。若拟研发通用型流感疫苗，临床方面应关注保护效力试验的设计应能支持对于病毒亚型的覆盖、保护作用及持久性优势的充分评价。

3. 免疫原性研究

免疫原性研究用于与有保护效力数据的对照疫苗或人群进行免疫原性桥接，例如 3~8 岁人群与 6~35 月龄人群的免疫原性比较，以及拟扩展用于严重基础疾病者、免疫功能低下者、妊娠期/哺乳期女性人群等。或用于与具有保护效力数据的阳性对照疫苗开展临床可比性研究，同时需关注对照疫苗的保护效力数据积累情况。也适用于基于季节性流感疫苗研发的人感染动物源性流感疫苗的免疫原性评价。

鼓励进一步探索不同人群、不同亚型的保护效力与免疫学指标的相关性，例如 HI 抗体的保护性阈值。建议设立合理规模的免疫原性亚组，对与保护相关的免疫应答指标进行研究；并注重抗体检测的方法学，以保证评价的准确性。

3.1 免疫原性评价指标

基于流感病毒或疫苗免疫应答机制的研究现状，目前对血凝素相关抗体的研究最为充分，流感病毒灭活疫苗以血凝抑制试验检测的 HI 抗体为最主要的免疫原性评价指标。

HI 抗体阳转：一般认为免前 HI 抗体滴度较低者，相对更易感染流感病毒。在季节性流感疫苗临床试验中，将免前 HI 抗体滴度 $<1:10$ 的受试者定义为易感者。对易感者，免后 HI 抗体滴度 $\geq 1:40$ 为阳转；对于免前 HI 抗体滴度 $\geq 1:10$ 者，免后抗体滴度增长 4 倍及以上为阳转。

HI 抗体阳转率：接种后 HI 抗体达到阳转标准的受试者占总受试者的比例。

HI 抗体滴度 $\geq 1:40$ 比例：接种后 HI 抗体滴度 $\geq 1:40$ 的受试者占总受试者的比例。

HI 抗体 GMT：HI 抗体的几何平均滴度。

对于灭活疫苗，鼓励同时开展对中和抗体、神经氨酸酶抗体、甲型病毒 M2 蛋白抗体等用于免疫原性的探索性研究。减毒活疫苗、含佐剂疫苗等应同时关注细胞免疫应答，经粘膜给药疫苗还应关注粘膜免疫的研究。

3.2 免疫原性评价标准

对于适用于血清 HI 抗体进行免疫原性桥接研究或临床可比性研究的季节性流感疫苗，免疫原性评价建议将 GMT 和阳转率非劣效比较作为共同主要终点，此外结合年龄分层情况，考虑将阳转率和滴度 $\geq 1:40$ 比例的绝对标准作为共同次要终点。

(1) 主要终点：试验组或试验疫苗与对照组或对照疫苗抗体阳转率率差的双侧 95%可信区间下限一般为 $\geq -10\%$ ，且 GMT 比值的双侧 95%可信区间下限一般为 $\geq 2/3$ 。

(2) 次要终点：对于 3~59 岁人群：阳转率双侧 95%置信区间下限 $\geq 40\%$ 、滴度 $\geq 1:40$ 比例双侧 95%置信区间下限 $\geq 70\%$ ；对于 ≥ 60 岁人群：阳转率双侧 95%置信区间下限 $\geq 30\%$ 、滴度 $\geq 1:40$ 比例双侧 95%置信区间下限 $\geq 60\%$ 。6~35 月龄人群评价标准暂可参照 ≥ 60 岁人群。

除 HI 抗体外，对于分泌型抗体、细胞因子水平、特定表

型免疫细胞频数等粘膜免疫和细胞免疫指标尚未建立明确的评价标准，鼓励申请人结合保护效力研究对此类指标的标准进行探索，积累数据。

人感染动物源性流感疫苗若能基于 HI 抗体进行评价，其评价标准基本与季节性流感疫苗相似，但需同时考虑相应的季节性流感疫苗的有效性数据积累情况以及疫苗特点，具体进行沟通。同时鼓励开展中和抗体的检测和探索。

3.3 受试者及现场选择

既往感染/接种史可影响疫苗接种后的免疫应答，因此预防用疫苗原则上应选择易感者作为研究对象和主要评价人群。但流感病毒存在变异而致持续流行的特殊性，故对于季节性流感，随着年龄增长累积感染风险、接种史比例不断增加，较难获得足够的易感人群。**6~35 月龄受试者**，累积感染风险和接种史比例均相对较低，易感者比例较高，主要临床需求为通过首次免疫建立保护性，故应重点关注并合理评价疫苗在易感人群中产生的免疫应答。**3 岁以上受试者**，累积感染/接种率已相对较高，可选择总体人群作为主要评价人群，但应适当增加总体样本量，以纳入更多易感人群。

建议对拟选择现场开展充分的流行病学调查，了解该地区近年的流感流行情况及具体型别，必要时开展小规模的血清学筛查，同时搜集季节性流感疫苗接种数据，结合上述情况合理选择研究现场。

与保护效力试验不同，基于免疫原性的研究应尽量选择非流行季期间，或至少于流行季开始前开展，以尽可能避免流感流行强度较高对免疫应答及评价造成重要影响。

4. 安全性的特殊考虑

对于流感减毒活疫苗、含有新型佐剂或其它特殊辅料的流感疫苗、重组流感蛋白疫苗、mRNA 疫苗等，安全性方面还应予特殊考虑。减毒活疫苗应开展排毒研究，合理设计监测频次，充分探索接种后的排毒周期和排毒量等规律，并结合受试者流感样症状等的发生综合评估。同时关注排出病毒的基因和表型稳定性、传播风险及与野生型病毒的重组风险，并根据早期探索性研究的结果考虑继续在关键性注册试验中进行排毒研究。对于 mRNA 疫苗，应根据其制剂组成、结构和工艺等特点，如新型递送系统/新辅料的使用、体内生物分布及存续时间等，关注相应的安全性风险。对于含有新佐剂、特殊辅料的疫苗或通过重组技术制备可能引入相关杂质的疫苗，关键性注册试验应关注相关成分在人体的安全性，根据临床前、早期临床试验结果的提示或含有类似物质的其它疫苗使用情况等信息，在临床试验中设计合理的安全性观察指标，进行系统全面的安全性观察。

（三）不同年龄段的其他考虑

随着数据积累，年龄段人群的免疫剂量、免疫程序等可进一步探索和优化。

婴幼儿：随着生产工艺的进步和安全性的提升，婴幼儿用灭活疫苗可以通过提高抗原含量以获得更佳的免疫应答，可能以此获得更好的保护。以裂解疫苗为例，目前绝大多数上市产品已由 7.5 μ g/型/剂提高到 15 μ g/型/剂。

3~8 岁人群：现有临床试验数据显示 3~8 岁儿童接种 1 剂次灭活疫苗后，HI 抗体水平普遍低于 9~59 岁和 \geq 60 岁年龄段，且在免前阴性人群中这一趋势更为显著。同时，该年龄段免前 HI 抗体阳性人群接种第 2 剂在增加不良反应的情况下并未进一步提升免疫原性，部分型别反而有所下降。提示该年龄段存在进一步探索和优化免疫程序的需求。若拟开展相关研究，可考虑平行入组既往有季节性流感疫苗接种史的儿童和无接种史儿童。在合理选择临床试验现场，确保纳入较高比例的免前阴性人群的情况下，研究无接种史组 2 剂免后免疫原性能否非劣效于有接种史组 1 剂，且优效于该组 1 剂免后。此外鼓励从免前基线水平、接种间隔、既往接种剂次等维度进行分析。

老年人群：境外临床试验结果提示老年人群接种灭活疫苗后，部分亚型 HI 抗体水平低于成年人群；同时考虑到老年人患流感后相对较为严重，故提高了疫苗的抗原含量或添加佐剂。但境内现有临床试验尚未发现老年人与成年人在免疫原性方面存在普遍且显著的差异，建议逐步积累相关支持性数据。以提高抗原含量为例，境外高剂量疫苗免后部分亚

型的免疫原性相较于常规剂量疫苗，其 HI 抗体水平的变化并不显著，且保护效力的增强与 HI 抗体水平的升高幅度并非完全同步。因此，若常规剂量疫苗尚无保护效力数据，确证性临床试验中推荐同时设置安慰剂对照和常规剂量疫苗对照，通过保护效力试验验证常规剂量疫苗的基础有效性以及本品的额外有效性获益，亦应考虑免疫原性的相关评价。此外，临床研究时应充分评估提高抗原含量带来的安全性风险，包括不良反应的发生率和严重程度以及严重不良事件等，科学的评估额外的获益和风险。

四、上市后研究

流感疫苗上市后应进一步收集罕见的不良反应，开展药物警戒活动，对于接种流感疫苗的特殊人群（免疫缺陷者、合并基础疾病者等）应重点加强不良反应监测。同时，妊娠期、哺乳期女性、合并基础疾病者等为 WHO 优先推荐接种季节性流感疫苗的人群，但由于上市前的注册临床试验条件所限，难以纳入全部优先接种人群进行安全性和有效性评价，因此上市后还应考虑开展上述特殊人群接种流感疫苗后的保护性及安全性研究。

疫苗除对接种的个体进行直接保护外，群体保护作用也具有十分重要的公共卫生意义。鼓励企业和相关机构能够积极合作，上市后在不同人群中继续开展疫苗群体保护效果的研究，可同时关注对重型、危重型和死亡病例的预防效果，

以进一步明确其卫生经济价值，将更加有助于公共卫生决策。

人感染动物源性流感疫苗在大流行期间应进一步深入观察疫苗的保护性及安全性，为该类疫苗的完善做好积累，并推进大流行应对的准备。

参考文献

- [1]WHO. Vaccines against influenza WHO position paper[J]. Weekly Epidemiological Record, 2022, 97(19):185-208.
- [2]EMA. Note for guidance on harmonisation of requirement for influenza vaccine[EB/OL]. April 1997. <https://www.ema.europa.eu/en/harmonisation-requirements-influenza-vaccines>.
- [3]FDA. Guidance for Industry. Clinical Data Needed to Support the Licensure of Seasonal Inactivated Influenza Vaccines[EB/OL]. May 2007. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-data-needed-support-licensure-seasonal-inactivated-influenza-vaccines>.
- [4]EMA. Guideline on Influenza Vaccines Non-clinical and Clinical Module[EB/OL]. July 2016. <https://www.ema.europa.eu/en/influenza-vaccines-non-clinical-clinical-module-scientific-guideline>.
- [5]ICH. ICH E9: Statistical Principles for Clinical Trials [EB/OL]. February 1998. <https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>.
- [6]国家食品药品监督管理总局. 《药物临床试验的生物统

- 计学指导原则》[EB/OL]. 2016年6月. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20160603161201857.html>.
- [7]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》[EB/OL]. 2025年3月. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=557ac806eb1a6fcea806c70581819738>.
- [8]国家免疫规划技术工作组流感疫苗工作组.中国流感疫苗预防接种技术指南(2025-2026)[EB/OL]. 2025年11月. https://www.chinacdc.cn/jkyj/crb2/bl/lxxgm/jswj_1g/202511/t20251103_313229.html.
- [9]国家药品监督管理局药品审评中心.《药物临床试验试验适应性设计指导原则(试行)》[EB/OL]. 2021年1月. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/bc2b326bd49bac7437368272be6ec00d>.
- [10]中国疾病预防控制中心.《全国流感监测技术指南(2017年版)》[EB/OL]. 2017年4月. <https://ivdc.chinacdc.cn/cnic/zyzx/jcfa/201709/P020170930331067634607.pdf>.
- [11]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》[EB/OL]. 2020年7月. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/322593ac8e690e63730fc63acd1ecba4>.

- [12]国家药品监督管理局药品审评中心.《药物临床试验数据监查委员会指导原则(试行)》[EB/OL]. 2020年9月. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/5db2c8039ee431f074451f3f2ea42e00>.
- [13]李新旭,周军,高丽丽,等.非劣效临床试验的总结与思考[J].中国新药杂志,2020(13):9.
- [14]国家药品监督管理局药品审评中心.《疫苗免疫原性桥接临床试验技术指导原则(试行)》[EB/OL]. 2024年9月. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/97bc0b466d268b9a4681402df336cccb>.