

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

2024年9月

目 录

一、前言	4
二、临床研究计划	5
三、一般考虑	7
(一) 研究人群	7
(二) 试验疫苗、免疫剂量和程序	8
(三) 对照的选择	9
四、免疫原性	10
(一) 评价指标	10
(二) 样本采集和检测	12
(三) 免疫原性评价	13
五、保护效力	13
(一) 试验设计	13
(二) 样本量	14
(三) 评价指标	15
(四) 病例监测与诊断	15
(五) 保护效力评价	16
六、安全性	19
(一) 一般考虑	19
1.入组速度的控制	19
2.安全性观察	19
3.暂停/终止标准	22
(二) 特殊考虑	22
1.不同技术路线相关考虑	22

2.佐剂相关考虑	23
(三) 安全性观察的样本量	23
(四) 安全性评价	24
七、特殊人群	24
(一) 孕妇及哺乳期妇女	25
(二) 老年人	26
(三) 免疫缺陷人群	27
八、应对突发公共卫生事件急需的疫苗	27
九、上市后研究	28
十、参考文献	29
十一、缩写词列表	30
十二、名词解释	31

1 **一、前言**

2 为规范疫苗的临床研发和评价，根据《中华人民共和国
3 药品管理法》、《中华人民共和国疫苗管理法》、《药品注册管
4 理办法》等，制定本指导原则。

5 本指导原则主要适用于以注册申请为目的的疫苗临床
6 试验。临床试验的设计、实施均应符合赫尔辛基宣言的伦理
7 学准则、《药物临床试验质量管理规范(GCP)》等基本要求，
8 还应同时参考国际人用药品注册技术协调会(ICH)等指导
9 原则的相关要求。

10 疫苗是指为预防、控制疾病的发生、流行，用于人体免
11 疫接种的预防性生物制品。按其组成成份和生产工艺可分为
12 灭活疫苗、减毒活疫苗、亚单位疫苗、基因工程重组蛋白疫
13 苗、核酸疫苗、结合疫苗、联合疫苗等。本指导原则为疫苗
14 临床试验的一般性要求，针对不同疾病的疫苗临床试验设计
15 和评价还应根据其特征和疾病流行情况，并参照相关的其他
16 指导原则确定。

17 本指导原则反映了药品监管部门当前的认知和观点，不
18 具强制性法律约束力。随着科学研究的进展、认知的不断深
19 入及相关数据的积累，本指导原则中的相关内容将不断完善
20 并适时更新。如有未涵盖的科学问题，可与监管机构进行沟
21 通。

22 **二、临床研发计划**

23 疫苗的研发首先应充分阐述立题依据。提供适应症疾病
24 及其流行病学背景（如发病率、死亡率、疾病负担、区域特
25 征、相关病原体的型别特征、疾病危险因素）、目标人群人
26 口学特征（如年龄、性别、种族/民族）等基础信息，结合
27 注册分类重点阐述所申报适应症的临床需求、境内外同类产
28 品上市和研究进展情况（如适用）。

29 在已上市产品基础上开发更多型别/更高价次的疫苗，
30 应明确新增型别的公共卫生需求。多联疫苗还需根据各单苗
31 免疫程序的相同或相似性，综合考虑研发的必要性、可行性
32 和临床研究的可评价性。

33 在立题合理的前提下，制定系列临床试验的目的是评价
34 和确定试验疫苗的获益/风险比，同时确定接种对象、免疫
35 剂量/程序和途径等。每个试验疫苗都应首先考虑其总体临
36 床研发计划以及每个临床试验在其中的定位、作用和开展时
37 机。

38 疫苗临床研发与药物临床研发的一般规律相似：临床前
39 研究结果应支持试验疫苗进入临床试验；先在小规模受试者
40 中探索安全性、免疫剂量和程序，后在较大规模的受试者中
41 验证安全性及有效性。但由于疫苗独特的作用机制，受试者
42 多为暴露于危险因素的未患病人群，以及往往涉及重大公共
43 卫生事件等特点，疫苗临床研发又存在特殊性。

44 创新型疫苗、改良型疫苗、境内或境外已上市疫苗制定
45 临床研发计划的总体考虑有所不同。整体上，创新型和改良
46 型疫苗应基于目标疾病的流行病学特征和疫苗特点确定目
47 标接种人群，制定系统的临床研发计划。其中，改良型疫苗
48 的临床试验设计应当体现在安全性、有效性和质量可控性方
49 面的改进，且具有明显优势。境外已上市境内未上市的疫苗
50 应提供中国人群流行病学调查数据，在充分评价中国人群临
51 床需求、境外已上市疫苗临床安全性和保护效力，以及种族
52 因素影响的基础上，参考相关指导原则确定其在境内上市需
53 开展的临床试验及其评价要求。境内已有同类疫苗上市的可
54 参考相关指导原则制定开发计划。

55 临床试验方案应科学、完整、可操作、风险可控。

56 I、II期临床试验通常从探索试验疫苗抗原和/或佐剂
57 的不同剂量及其处方配比的安全性开始，还可以同时进行免
58 疫原性初步探索，为后续临床试验决策提供参考。I期在小
59 样本量人群中初步确认安全性后，随后II期开展免疫剂量、
60 免疫程序和/或免疫途径等探索，并进一步考察扩大人群后
61 的安全性及初步有效性。通过免疫原性与安全性评估、权衡，
62 确定进入确证性临床试验所采用的免疫剂量和程序。

63 III期临床试验主要是在目标人群中确证试验疫苗的有效
64 性和安全性。样本量计算通常基于有效性考虑，但需同时
65 满足安全性评价要求并兼顾可行性。以临床病例为主要研究

66 终点的保护效力试验通常样本量较大，鼓励在确证性临床试
67 验前开展有统计学假设或扩大规模的 II 期临床试验，为确证
68 性临床试验的免疫剂量和程序提供决策依据，进一步明确确
69 证性临床试验的目标人群、终点病例诊断流程与定义，或获
70 取初步有效性数据，以提高确证性临床试验的把握度。某些
71 情况下，也可以免疫原性指标作为替代终点进行有效性评
72 价。

73 **三、一般考虑**

74 **（一）研究人群**

75 I 期临床试验通常自成人志愿者开始。若目标接种人群
76 为儿童或老人、孕妇等人群，通常应获得成人初步安全性和
77 /或有效性数据后，再在目标人群中接种；用于婴幼儿的疫
78 苗，一般应按先成人、后儿童、最后婴幼儿的顺序分步进行。

79 II、III 期应选择能代表目标接种人群的受试者，尤其是 III 期
80 临床试验应根据实际接种需求和年龄特点设置年龄亚组及
81 不同亚组的占比。

82 入选和排除标准应结合不同疫苗的特性、研究人群的生
83 理特点等制定，通常要考虑的因素包括研究人群的年龄、健
84 康状况、免疫功能水平、既往感染史和疫苗接种史等，一般
85 排除重要脏器严重受损、严重免疫缺陷或免疫抑制、患进行
86 性神经系统疾病等可能影响试验疫苗免疫应答或安全性评
87 价的因素。对于某些可能存在抗体依赖性感染增强或疫苗增

88 强性疾病风险的试验疫苗，早期安全性探索需重点考虑既往
89 感染情况及基线抗体水平。

90 对于多剂次免疫的疫苗，还应明确后续剂次的排除标
91 准，如接种后出现严重不良反应者（如惊厥发作、严重超敏
92 反应等）。

93 （二）试验疫苗、免疫剂量和程序

94 申请人应结合试验疫苗药理学和非临床研究数据，以及立
95 题依据等因素，探索制剂处方，包括抗原剂量、添加佐剂的
96 必要性、抗原/佐剂配比，以及接种途径、免疫剂次以及不
97 同剂次间的时间间隔等，为确证性临床试验的免疫剂量和程
98 序提供决策依据。根据疫苗特性和研究目的，还可评估目标
99 接种人群特征对免疫应答的可能影响，如年龄、性别、母传
100 抗体或既往疫苗接种史和/或自然暴露导致的预存抗体（包
101 括针对目标病原体的抗体以及针对病毒载体的抗体）等。必
102 要时，可能需针对不同人群，如年龄亚组、地区、既往疫苗
103 接种史等分别探索最佳免疫剂量和程序。

104 进入确证性临床试验的目标剂量和免疫程序应有充分
105 的数据支持。建议采用商业化规模生产的疫苗用于关键性注
106 册临床试验，确保临床试验数据对拟上市疫苗的代表性。

107 免疫剂量常与规格密切相关，建议结合剂量探索结果，
108 合理规划试验疫苗的规格，关注临床试验期间疫苗规格与拟
109 上市规格的衔接。

110 对尚未形成固定免疫程序或免疫持久性未知的疫苗，鼓
111 励临床试验期间尽早开展免疫持久性研究，为是否需要加强
112 免疫以及加强免疫的时机选择等提供数据支持。

113 是否需开展联合接种研究应视具体情况而定。婴幼儿阶
114 段疫苗接种计划较为密集，鼓励开展与最有可能同时接种疫
115 苗，尤其是国家免疫规划疫苗的联合接种研究。同时接种不
116 应影响国家免疫规划疫苗和试验疫苗的安全性、有效性。

117 (三) 对照的选择

118 对照一般包括安慰剂对照、佐剂对照、阳性对照，或与
119 研究无关的预防其他疾病的疫苗对照。安慰剂对照一般指
120 0.9%氯化钠溶液或者是不含活性成份的辅料。虽然辅料通常
121 也包括佐剂，但有时也将佐剂单独作为对照。原则上，阳性
122 对照应具有充分的安全有效性数据，境内已上市且广泛应
123 用。

124 对照的选择根据临床试验所处阶段、研究目的等而有所
125 不同，并符合伦理要求。以安全性为主要研究目的的 I 期临
126 床试验，通常选择安慰剂对照；对于含新佐剂/佐剂系统的
127 疫苗，必要时可基于临床前研究结果设置佐剂对照，以便根
128 据安全性风险合理判定是否支持进入 III 期临床试验。以免疫
129 原性探索为主要研究目的的 II 期临床试验应尽可能选择阳
130 性对照。以获取保护效力为主要研究目的的 III 期临床试验通
131 常选择安慰剂对照；以免疫原性替代终点为主要终点指标的

132 III期临床试验应选择阳性对照。

133 选择阳性对照时一般应考虑与试验疫苗在物质基础、目
134 标接种人群、免疫程序、接种途径/方式等方面的一致性。
135 值得注意的是，阳性对照需严格按照说明书批准内容使用；
136 阳性对照的有效性可能受病原体流行情况、接种覆盖率等因
137 素影响，应充分考虑其对试验疫苗有效性评价的可能影响。

138 扩展接种对象、变更免疫程序等涉及临床变更的免疫原
139 性桥接临床试验，应使用商业化规模的、同一生产批次疫苗。
140 涉及药学变更的免疫原性桥接临床试验，应选择变更前的疫
141 苗作为对照。

142 **四、免疫原性**

143 非劣效/等效是免疫原性试验的常见设计类型，用于评
144 价接种试验疫苗后的免疫原性与阳性对照的差异在预先设
145 定的范围内或相当。视具体情况，也有可能采用优效设计，
146 用于评价接种试验疫苗后的免疫原性优于阳性对照。免疫原
147 性临床试验的考虑要点可参考《预防用疫苗临床可比性研究
148 技术指导原则》、《疫苗免疫原性桥接临床试验技术指导原
149 则》等相关技术指南。

150 **（一）评价指标**

151 疫苗通过接种后诱导机体产生针对病原体或其毒素的
152 特异性免疫反应而发挥作用，因此，可通过检测疫苗诱导的
153 适应性免疫水平预测有效性。根据疫苗特性、接种途径等不

154 同，疫苗可诱导体液免疫、细胞免疫或黏膜免疫。通过检测
155 血清、全血、黏膜分泌物或其他人体体液等样本中的相关指
156 标可评估体液、细胞、黏膜等免疫应答的强度和持续时间。

157 现阶段临床试验主要采用体液免疫相关指标作为免疫
158 原性评价指标，如中和抗体、IgG 等。通常通过检测疫苗接
159 种前、后特异性抗体水平的变化来评估，评价指标包括抗体
160 几何平均滴度（GMT）/几何平均浓度（GMC）及其增长倍
161 数（GMI）、抗体阳转率、抗体保护率、抗体阳性率等。若
162 已有与保护效力建立相关性的免疫学指标（Immune
163 Correlate of Protection, ICP）或保护性阈值，通常更关注疫
164 苗接种后的抗体保护率、阳性率或免疫反应达到或高于阈值
165 的受试者百分比。若尚未建立 ICP 或保护性阈值，通常需结
166 合抗体阳转率、阳性率和 GMC/GMT 综合评价。若疫苗接
167 种后抗体阳转率、阳性率极高，以其作为评价指标难以观察
168 到组间差异，通常选择 GMT/GMC 或 GMI。

169 细胞免疫应答指标多为抗原特异性免疫细胞的计数和
170 特异性细胞因子的表达水平，最常见的评估方法是检测和量
171 化受试者的致敏 T 细胞、表征释放的主要细胞因子等。细
172 胞免疫机制较为复杂，研究尚不充分，尤其是在检测试剂和
173 方法、评价指标和标准等方面缺乏共识。黏膜免疫目前也面
174 临标本的采集时间和方法、保存条件、标本处理、检测方法
175 等诸多限制。若预期疫苗作用机制主要依赖细胞免疫或黏膜

176 免疫，建议尽早探索合适的评价指标和检测方法。

177 (二) 样本采集和检测

178 若目标人群由于自然暴露和/或疫苗接种史而具有一定
179 程度的预存免疫，考虑到抗体阳转率和接种前后的增长情况
180 等评价指标，接种前采样至关重要。如果已知或怀疑预存免
181 疫（自然暴露和/或疫苗接种史、母传抗体等）可能对疫苗
182 接种的免疫反应产生影响，也有必要进行接种前采样。

183 接种后采样时间应基于同类产品、本品非临床研究或临
184 床试验对接种后免疫反应峰值数据的积累，选择能较好反映
185 该类疫苗免疫原性特征的时间点采集样本，并可随着数据的
186 积累在临床试验中进行调整。对于以体液免疫为主的试验疫
187 苗一般在全程接种后 14 天、30 天，或根据疫苗特性确定的
188 其他合适的时间窗内检测抗体水平。对尚不清楚免疫学指标
189 与保护作用是否相关的疫苗，应仔细研究免疫反应规律，在
190 整个研究阶段根据预先规定的间隔定期收集样本。

191 免疫持久性是疫苗的重要评价指标之一，其随访应根据
192 疾病特点、目标人群、疫苗品种特性、接种策略及效力长期
193 随访等确定。

194 应建立能够有效评价免疫原性的检测方法，并对方法进
195 行验证。为保证临床试验中检测结果的准确性、一致性，鼓
196 励在整个临床研发过程中在相同的实验室使用相同的检测
197 方法。若检测方法的变更无法避免，则应全面评估并说明变

198 更对临床试验结果和结论的潜在影响。

199 (三) 免疫原性评价

200 临床试验中受试者的总体免疫原性比较一般使用组间
201 GMT、GMC 比值，或组间阳转率、阳性率的差值。非劣效
202 /等效或优效界值的确定是试验设计的关键质量要素之一。

203 确定的界值应不超过临床上能接受的最大差别范围且相对
204 保守，主要考虑因素包括适应症疾病的严重程度，检测方法的
205 灵敏度、精密度及可靠性等，具体可参考相关指导原则。

206 五、保护效力

207 保护效力是评价疫苗有效性的直接证据和金标准。疾病
208 流行病学特征、已有干预措施、研究人群的免疫接种策略、
209 地理分布等因素决定了试验现场的选择和保护效力试验的
210 可行性。除非有充分的理由和/或研究数据的支持，试验疫
211 苗应首选保护效力试验证实其有效性。

212 (一) 试验设计

213 效力试验首选随机、盲法、对照设计，根据疾病流行病
214 学情况、已有干预措施等实际情况，也可选择其他替代研究
215 方法，但非随机双盲对照试验提供的效力数据必须经过验
216 证。

217 疫苗保护效力试验的设计要素遵循国际人用药品注册
218 技术要求协调会 (ICH)《E8: (R1): 临床研究的一般考虑》。
219 因样本量通常较大，往往采用多中心试验设计，此时还应遵

220 循 ICH《E17: 多区域临床试验计划与设计的一般原则》。值
221 得注意的是,我国幅员辽阔,不同地区流行病学数据可能存
222 在差异(如发病率、不同血清型或亚型分布等),需重点关
223 注各中心不同血清型或亚型流行情况对目标使用地区的代
224 表性。如果没有各中心可靠的目标疾病的流行病学数据,申
225 请人需进行可行性评估。如果病原体呈显著的季节性流行,
226 鼓励开展跨流行季的保护效力研究。对于在境外获得有效性的
227 的试验疫苗,需重点关注获得保护效力数据的国家/地区所
228 流行的病原体亚型与境内主要流行病原体亚型是否存在差
229 异。

230 (二) 样本量

231 样本量取决于方法学、统计学及临床和流行病学的科学
232 依据,其中最为关键的是研究人群的发病率、疫苗预期效力
233 水平,以及假设检验中的统计学界值。

234 如果没有可靠的目标疾病的流行病学数据,鼓励在保护
235 效力试验开始前在拟开展试验的地区开展流行病学调查,以
236 期获得可靠的发病率等流行病学数据,为样本量计算提供依
237 据。视疾病负担、已有干预措施、临床需求迫切程度不同,
238 假设检验的统计学界值可能有所差异。

239 申请人应根据试验目的确定估计目标,并在试验方案中
240 描述。样本量应至少确保对主要估计目标的评价具有足够的
241 检验效能。此外,还应考虑特定检测指标免前阴性人群所占

242 比例（如适用）以及样本量估计所依据的人口学和社会特征
243 与试验是否同质等。

244 （三）评价指标

245 保护效力评价指标由试验疫苗特性和研究目的确定，一
246 般以预防发病作为适应症。如果一种病原体可能导致不同类
247 型的疾病，则应根据拟定的适应症确定终点指标。首选疫苗
248 所含型别感染所致疾病为主要终点指标。如果非临床或已有
249 临床数据表明，疫苗可能对未包含的病原体型别提供交叉保
250 护，主要终点指标也可能是由病原体任何型别引起的疾病。
251 次要终点指标一般包括不同年龄、区域亚组的疾病，不同严
252 重程度的疾病，首剂接种后发生的（必要时也可收集每剂后）
253 疾病，疫苗所含每个型别感染所致疾病、所有型别感染所致
254 疾病、非疫苗型别感染所致疾病，疾病（临床症状/体征、
255 排毒）持续时间或严重程度等。对于部分疫苗，将疫苗组突
256 破病例与对照组病例进行严重程度比较可能非常重要，以确
257 定疫苗接种是否改善或可能增强了疾病的严重程度。

258 临床病例应有明确的症状/体征和实验室诊断结果支
259 持；但某些情况下也可能仅基于临床症状/体征或实验室诊
260 断。临床试验方案应详细阐述主要终点指标的定义及诊断标
261 准，尤其是无法用微生物学方法证实或涉及复合终点、共同
262 感染、多次发病时。

263 （四）病例监测与诊断

264 临床病例监测与诊断的真实性、可靠性，采样流程（频
265 率和方法）、检测方法和试剂的灵敏度及特异性（如对亚型
266 和变异株的检测）对试验疫苗的评价十分重要。

267 临床试验方案应合理设定疑似病例定义，制定触发访视
268 的标准等。建议视当地的疾病流行强度、病例监测资源、预
269 期的研究周期等，适当放宽疑似病例的定义，包括临床症状
270 /体征及严重程度范围。若适应症疾病临床症状/体征明显，
271 一般采取主、被动报告相结合方式进行保护效力监测；否则
272 应定期主动访视，访视频率应确保足以获得重要的实验室数
273 据。此外，还应制定严格的病原学样本采集流程，建议采用
274 公认且经过验证的检测方法进行病原学检测。若不能或无需
275 病原学证实，应在方案中作适当的界定。

276 整个研究期间和所有研究地点应保证病例监测、采样、
277 检测、诊断方法和标准的一致性，建议充分发挥中心实验室、
278 终点判定委员会（EAC）作用。如果病例定义是基于组织学
279 检查结果，则应在方案中预先定义分期和进展的标准，并建
280 议设置质量控制系统。

281 （五）保护效力评价

282 临床试验中受试者的总体保护效力评价，一般通过比较
283 试验期间试验组与对照组发病率（人时发病率或累积发病
284 率）计算点值估算和相应的可信区间（一般取双侧 95%）。
285 可考虑对不同年龄人群、疾病严重程度进行分层分析。

286 根据研究目的的不同，保护效力主要分析集有所差异。
287 估计常规使用中预期的疫苗效果时，主要分析集通常是所有
288 接受至少一剂试验疫苗的随机受试者；在完全遵守研究计划
289 的情况下获得疫苗效果的估计时，主要分析集可能只包括在
290 预定义窗口期内接受所有分配剂量的受试者。部分疫苗也可
291 以接受在未感染过目标病原体或基线时没有感染目标病原
292 体的受试者中评估有效性，但应充分阐述理由，并明确相关
293 定义，如血清学抗体阴性（-）定义。

294 应依据疫苗的特点，科学选择纳入有效性分析的病例收
295 集的起始时间，并合理进行保护效力计算。一般情况下，在
296 完成全部免疫程序预计产生保护作用后（例如全程免后 14
297 或 28 天）发生的终点病例将被纳入保护效力主要分析。

298 根据疾病的预期发病率、保护持续时间的重要性、长期
299 随访可行性，以及疫苗是否能够解决紧迫的未满足临床需
300 求，保护效力主要分析节点可以是全程免后的特定时间或达
301 到预设的终点事件数量时。例如，疾病的背景发病率清晰时，
302 可以在最后一例受试者接种试验用疫苗后达到特定时间或
303 退出研究时进行主要分析；当病例积累率不太确定时，可根
304 据已累积所需的事件（即终点病例）数量进行主要分析（事
305 件驱动型）。必要时可设置期中分析，期中分析的时点、具
306 体实施方式和所采用的 α 消耗函数等应当事先制订计划并
307 在试验方案中阐明，原则上不得进行计划外期中分析。如果

308 根据期中分析得出试验疫苗有效而提前中止试验, 需要保证
309 有足够的暴露时间和安全性数据, 一般应继续随访以收集更
310 多的安全性数据, 以避免安全性评价不充分。

311 不同种类的疫苗可接受的保护效力评价标准不同, 一般
312 情况下应结合疫苗所针对疾病现有防治手段的效果、疾病负
313 担/公共卫生危害以及社会学影响, 以及试验疫苗的保护效
314 力与不良反应(包括潜在的安全性风险)进行获益/风险评
315 估。

316 在适用和可行的情况下, 应对效力试验的受试者进行长
317 期随访, 以便评价保护作用持续时间、评估疫苗接种在突破
318 性病例中降低或增强疾病严重程度的潜力、病因的变化等。
319 如果主要分析表明试验疫苗非常有效, 那么对照组的维持可
320 能不符合伦理要求。然而通过比较每年发生的病例数量, 可
321 以对接种疫苗的受试者进行随访, 以评估效果是否随着时间的
322 推移而减弱。

323 突破病例可用于探索免疫原性与保护效力的相关性。通
324 过测定免疫和未免疫人群中具有代表性和具有统计学意义
325 样品的免疫学指标, 或测定个体免疫前和至少一次免疫后的
326 抗体水平, 分析抗体水平与发病间的关联, 以获得保护性的
327 最低抗体水平(临界水平)。鼓励疫苗完成效力试验后对受
328 试者进行长期随访研究, 收集血清学资料, 以进一步确定与
329 保护作用相关性, 以及为是否需要加强免疫及加强免疫程序

330 提供数据。

331 **六、安全性**

332 疫苗的安全性风险主要来源于以下几个方面：（1）疫苗
333 主要活性成份的安全性；（2）工艺相关的安全性：如载体/
334 递送系统、佐剂、辅料等；（3）人体免疫反应带来的安全性
335 问题：如抗体依赖增强效应（Antibody dependence
336 enhancement, ADE）/疫苗增强性疾病（Vaccine enhanced
337 disease, VED）。此外，疫苗临床试验也关注与接种操作相
338 关的安全性风险。

339 （一）一般考虑

340 1.入组速度的控制

341 早期临床试验，尤其是首次人体试验应重点关注安全
342 性。为保护受试者，一般采用按不同年龄和/或剂量分步入
343 组，必要时还可设置“哨兵”受试者，进一步控制入组速度。
344 入组间隔可根据试验疫苗特性、创新程度、非临床研究数据
345 等合理制定。建议组间至少间隔 7 天~14 天。病毒载体类疫
346 苗、核酸疫苗、减毒活疫苗等类型疫苗，原则上应适当延长
347 入组间隔，至少为 14 天。对于多剂次接种的创新型疫苗，
348 一般完成上一组全程免疫的安全性观察后，再启动下一组的
349 接种。

350 2.安全性观察

351 一般对所有至少接种了 1 剂次试验疫苗的受试者均进

352 行安全性观察，对于仅选择部分受试者进行完整安全性观察
353 应谨慎。安全性观察一般采用主动与被动相结合的方式，为
354 全面了解疫苗的安全性，应确保主动访视的频率。试验期间
355 需制定合理的安全性访视计划，确保 30 天内访视频率，如
356 每剂次接种后 0~7/14 天之间和 8/15~30 天之间也至少各进
357 行 1 次访视。长期安全性观察建议至少每月访视 1 次。

358 (1) 30 天内安全性观察

359 每剂次疫苗接种后均应进行安全性观察。通常接种后需
360 现场观察 30 分钟即时反应，对于安全性未知或数据较少的
361 创新型疫苗，现场留观时间可适当延长，甚至住院观察。对
362 于任何预期可能出现的严重即时反应，临床试验现场应制定
363 相应的紧急处理措施。

364 一般接种后 0~7 或 14 天使用日记卡收集征集性不良事
365 件。日记卡应详细列出所有征集性不良事件。常见的征集性
366 不良事件包括接种部位（局部）不良事件：疼痛/触痛、硬
367 结、肿胀、皮疹、红斑、瘙痒等，和非接种部位（全身）不
368 良事件：发热、头痛、恶心、呕吐、腹泻、便秘等。征集性
369 不良事件的内容及观察期应根据疫苗自身特性、目标人群的
370 特点、非临床研究提示的安全性风险、同类疫苗临床试验或
371 上市后监测的安全性风险信息合理设置。

372 接种后 0~7 或 14 天使用日记卡、8 或 15~30 天使用联
373 系卡收集非征集性不良事件。30 天内除征集性不良事件以

374 外的任何不良事件均为非征集性不良事件。非征集性不良事
375 件可通过主、被动相结合的形式进行观察。对于减毒活疫苗、
376 安全性未知或数据较少的创新型疫苗，应根据疫苗特点适
377 当延长安全性观察期。对于多剂次接种的试验疫苗，必要时
378 应考虑各剂次接种间隔期非征集性不良事件的观察。

379 (2) 长期安全性观察

380 通常全程接种 30 天后开展长期安全性观察，继续收集
381 严重不良事件 (SAE) 以及其他特定相关信息，如特殊关注
382 的不良事件 (AESI) 等。长期安全性观察随访时间应涵盖
383 整个研究期，一般至少为全程接种后 6 个月。国家免疫规划
384 疫苗或创新型疫苗建议至少随访至全程接种后 12 个月。长
385 期安全性随访可在整个受试人群或亚组中进行。如当发现特
386 殊安全性风险时，则可根据安全性风险的特点考虑随访时
387 间。

388 (3) 实验室指标与其他检查

389 对于创新型、改良型疫苗或同类疫苗有安全性风险提示，
390 在早期临床试验方案中应合理设置时间点进行实验室指
391 标 (如血常规、尿常规、血生化等) 的检测，具体检测指标
392 可根据临床前研究的安全性提示或已上市同类疫苗安全性
393 数据进行合理设置。部分疫苗可能还需增设如心肌酶、凝血
394 功能、血糖等指标的检测。对于检测结果异常的实验室指标，
395 应及时随访直至恢复正常或指标稳定，或有其他明确因素能

396 合理解释该异常值。

397 对于其他有特殊安全性风险提示的疫苗，可能还需增设
398 心电图以及其他影像学检查。

399 (4) 妊娠事件的观察

400 对于受试人群包括育龄期妇女的临床试验，一般于入组
401 及每剂接种前进行妊娠筛查，临床试验期间妊娠者一般应终
402 止试验，并继续随访直至获得妊娠结局，同时应对新生儿进
403 行安全性随访。随访时间应根据具体情况合理设置，创新型
404 疫苗建议至少随访至出生后 12 个月。

405 3. 暂停/终止标准

406 暂停/终止标准对于临床试验中安全性风险的控制十分
407 关键。通常基于不同疫苗的特性，结合其潜在安全性风险、
408 目标接种人群等合理设置暂停/终止标准。暂停标准一般较
409 为灵敏，例如大多以 3 级及以上不良事件（含实验室检测指
410 标）发生率 $\geq 15\%$ ，发生 ≥ 1 例无法明确排除与疫苗接种相
411 关的死亡或危及生命的 SAE 等为暂停标准。对于创新型疫
412 苗的暂停/终止标准，可综合考虑获益/风险评估，依据临床
413 前研究的风险提示和同类疫苗的安全性特征等合理调整。

414 (二) 特殊考虑

415 1. 不同技术路线相关考虑

416 减毒活疫苗（病毒或细菌）可能在受种者及其接触者中
417 造成严重感染，除常规安全性评价外，还应尽早考虑排毒、

418 接触传播、遗传稳定性和毒力返祖等方面。对于排毒的监测
419 需基于病原体和疾病特征、疫苗特性及接种途径，并结合临
420 床前研究和同类已上市疫苗的研究数据进行科学合理的设计，
421 如明确研究目的、评价指标、样本类型、病原体检测时
422 间及方法等。

423 病毒载体类疫苗应关注载体病毒对人体的影响，同时考
424 虑受试者体内预存抗体、是否再复制等。

425 核酸类疫苗应根据其制剂组成、结构和工艺等特点，如
426 新型递送系统/新辅料的使用、体内生物分布及存续时间等，
427 关注相应的安全性风险。

428 2.佐剂相关考虑

429 对于采用新型佐剂/佐剂系统的疫苗，必要时可基于临
430 床前研究结果在早期临床试验中设立佐剂/佐剂系统对照组
431 以评价安全性。早期临床试验发生的佐剂/佐剂系统相关不
432 良反应，应纳入至关键性临床试验的征集性不良事件观察内
433 容。

434 (三) 安全性观察的样本量

435 上市许可前安全性观察的样本量需结合疫苗的创新程
436 度、非临床研究数据提示、同类疫苗的安全性数据，以及目
437 标人群的代表性等多方面因素综合考虑。

438 一般情况下，试验疫苗安全性观察的样本量至少应能估
439 计偶见不良事件（发生率为 1/100 至 1/1000）的发生情况。

440 如果试验疫苗包含新抗原组分/形式、新佐剂/佐剂系统
441 等，则可能需要更大样本量。如果非临床研究数据、探索性
442 临床试验数据、同类疫苗的安全性数据提示试验疫苗存在发
443 生特别关注的偶见甚至罕见不良事件的潜在风险，则可能需
444 要进一步扩大样本量，必要时可对安全性终点进行统计学检
445 验。

446 考虑不同年龄、不同生理特征人群的耐受性不同，安全
447 性结果可能存在差异。如果临床试验的受试者涵盖不同年龄
448 或不同生理特征的人群，则应合理设置不同人群的样本量占
449 比，以确保总体安全性数据具有代表性。

450 (四) 安全性评价

451 鉴于疫苗的自身特性、适用人群特点等，疫苗临床试验
452 安全性评价除了遵循药品临床试验评价的一般原则外，还存
453 在其他需考虑的安全性要求。

454 不良事件严重程度分级可参照《预防用疫苗临床试验不
455 良事件分级标准指导原则》进行。需要注意的是，征集或非
456 征集仅为收集安全性信息的具体实施方式，征集性不良事件
457 不代表与试验用疫苗有关、非征集性不良事件不代表与试验
458 用疫苗无关。征集或非征集性不良事件均应进行相关性判
459 定。

460 七、特殊人群

461 孕妇及哺乳期妇女、老年人、免疫缺陷（包括免疫功能

462 低下)等人群的生理特征存在特殊性,涉及上述人群的临床
463 试验除遵循疫苗临床试验的一般原则外,还需关注以下问
464 题:

465 (一) 孕妇及哺乳期妇女

466 妊娠期间接种疫苗可能具有以下临床意义:保护胎儿免
467 受子宫内感染,通过母传抗体在出生后早期阶段持续保护婴
468 儿,以及保护孕妇。

469 在孕妇中开展临床试验需结合非临床研究、非妊娠女性
470 数据及同类产品研发经验综合考虑风险获益。开展临床试验
471 前,首先应获得包括生殖和发育相关毒理学研究在内的非临
472 床研究数据,对孕妇和胎儿的潜在风险进行评估;其次,当
473 试验疫苗尚未获批用于非妊娠女性时,还应先获得育龄期非
474 妊娠女性的相关临床数据。如果非妊娠女性的安全性数据提
475 示了特殊的安全性风险,则需在该人群中进一步开展大规模
476 研究,以量化风险,再决定是否在孕妇中开展临床试验。

477 尽管希望接种疫苗后能够尽早保护母亲/胎儿并使母传
478 抗体水平最大化,但为确保母亲/胎儿的安全,建议入组时
479 合理考虑孕妇受试者的妊娠时期。同时,还应关注其他妊娠
480 相关情况对安全性、有效性的影响,例如慎重入组早期妊娠、
481 合并严重妊娠并发症、多胎妊娠者等。

482 对于以保护低月龄婴儿为主要目的的孕妇受试者临床
483 试验,应考虑对孕妇分娩时脐带血中的抗体水平进行测定,

484 并评估疫苗接种与分娩的时间间隔对婴儿母传抗体水平的
485 影响。此外，还应分析比较接种与未接种疫苗的母亲所分娩
486 婴儿抗体水平及持久性差异。如果计划对已接种疫苗的母亲
487 所分娩婴儿接种相同抗原的疫苗，则婴儿初免时间可参考相
488 应抗体衰减曲线。

489 孕妇受试者的安全性考虑，除遵循疫苗临床试验的一般
490 原则外，还应对妊娠并发症、妊娠持续时间、妊娠结局、婴
491 儿出生时健康情况等（如自然流产率、早产率和婴儿先天性
492 畸形率等）进行评价，同时考虑针对孕/产妇和婴儿进行长
493 期安全性随访。

494 如果疫苗临床试验拟纳入哺乳期妇女，除对受试者进行
495 相应评估外，还应针对所哺乳婴儿进行长期安全性随访，必
496 要时监测通过乳汁从母体获得的抗体（如分泌型 IgA 抗体
497 等）。

498 （二）老年人

499 老年人群由于免疫功能衰退、合并基础疾病等影响，接
500 种疫苗后的免疫应答水平可能偏低，安全性特征也可能存在
501 特殊性。因此，若试验疫苗的目标人群包括老年人，应关注
502 受试人群的代表性，如按年龄、健康状况分层入组，并合理
503 设置各组样本量及所占比例；对老年人群进行充分的免疫程
504 序和/或剂量探索；关注合并基础疾病或合并用药对免疫应
505 答、安全性的影响。

506 (三) 免疫缺陷人群

507 免疫缺陷可由先天发育异常或后天损伤等因素导致,免
508 疫缺陷人群的免疫功能处于低下或缺失状态,除对疫苗接种
509 后的免疫应答可能造成一定影响外,还可能存在额外的安全
510 性风险。因此,在疫苗的安全性、有效性数据积累有限的情
511 况下,一般应谨慎在该人群中直接开展较大样本量的临床试
512 验。应关注不同技术路线疫苗的安全性特征,例如应慎重考
513 虑在免疫缺陷人群中开展减毒活疫苗临床试验等。

514 由于临床试验无法涵盖所有免疫缺陷类型人群,因此在
515 该人群进行免疫程序和剂量探索时,应关注人群类型的代表
516 性,如选择最有可能影响特定疫苗免疫应答的人群。在没有
517 明确的免疫-保护相关性阈值的情况下,建议选择与健康人
518 群免疫应答相当的免疫程序和剂量。对于临床试验未涵盖的
519 免疫缺陷类型人群的免疫程序和剂量,可基于积累的有效性
520 和安全性数据来进行综合考虑。

521 八、应对突发公共卫生事件急需的疫苗

522 应对重大突发公共卫生事件急需的疫苗(简称应急疫
523 苗)遵循疫苗研发与评价的基本原则,然而围绕临床“急需”,
524 其研制、临床试验设计与实施、评价等方面又存在特殊性。

525 鼓励基于既往相关疫苗研发经验、平台开展应急疫苗的
526 研制。若为加速研发,拟基于平台知识简化或减免研究,应
527 阐释说明依据和理由。

528 制定应急疫苗临床研发计划时需优先考虑可快速发挥
529 保护作用的免疫程序及便捷的给药途径；由于可能需要大规
530 模接种以形成群体免疫屏障，临床试验最好涵盖目标人群所
531 有年龄段；必要时可通过适应性无缝设计等，缩短临床试验
532 的总体时间等。此外，应急疫苗的临床开发通常具有阶段性、
533 渐进性特点，需随着对疾病和病原体的认知、疾病流行病学
534 特征、非药物干预措施以及临床试验实施环境的改变等因素
535 不断动态调整。例如，难以实现个体随机时，可考虑群随机
536 设计，如环形接种等；无法开展保护效力试验时，可考虑替
537 代或适用的其他研究，如免疫原性研究、人体挑战试验、动
538 物攻毒试验等，但应提供相应说明以及支持性的理由和依
539 据。

540 应急疫苗的评价需结合病原体传播能力、疾病流行情
541 况、现有预防和治疗手段、公共卫生需求等综合考虑。鼓励
542 申请人根据具体情况，与中心就应急状态下的试验设计与评
543 价标准进行沟通交流。

544 **九、上市后研究**

545 上市前临床试验一般在特定研究人群、特定地域和时间
546 范围内开展，上市后可能需要在真实世界更大规模人群中进
547 一步获得疫苗的保护效果和安全性数据。

548 保护效果方面，病例对照研究或队列研究应用较多，有
549 时也可采取阶梯式楔形设计（stepped-wedge）等特殊研究设

550 计；或通过疾病监测网络、疾病登记系统等获取数据评估保
551 护效果。申请人应综合考虑流行病学情况、卫生主管部门疫
552 苗接种计划、疾病监测情况等，参考相关技术指南设计保护
553 效果方案。

554 安全性方面，上市后监测的主要目的是收集疫苗在大规
555 模人群中使用的长期安全性数据，以评价在上市许可前临床
556 试验中偶见、罕见等发生率较低不良事件的发生情况，也可
557 对临床试验未涵盖的其他人群的安全性进行观察。上市后安
558 全性监测的数据收集可采用主动和/或被动监测的方式。根
559 据疫苗的创新程度，必要时申请人需在申请注册时递交上市
560 后风险管理计划。若上市后安全性监测发现特殊安全性风
561 险，则建议开展相关研究进一步评价。

562 **十、参考文献**

563 [1]全国人大常委会.中华人民共和国疫苗管理法.2019.

564 [2]国家药品监督管理局.药品注册管理办法.2020.

565 [3]国家食品药品监督管理局药品审评中心.疫苗临床试
566 验技术指导原则.2004.

567 [4] 国家食品药品监督管理局药品审评中心.预防用疫苗临
568 床可比性研究技术指导原则.2019.

569 [5] 国家食品药品监督管理局药品审评中心.疫苗免疫原性
570 桥接临床试验技术指导原则（征求意见稿）.2022.

571 [6] 国家食品药品监督管理局.新型冠状病毒预防用疫苗临

572 床研究技术指导原则（试行）.2020.

573 [7] 国家药品监督管理局药品审评中心.药物临床试验
574 生物样本分析实验室管理指南（试行）.2011.

575 [8] 国家药品监督管理局药品审评中心.药物研发与技
576 术审评沟通交流管理办法.2020.

577 [9] 国家药品监督管理局药品审评中心.预防用疫苗临
578 床试验不良事件分级标准指导原则.2019.

579 [10] WHO. Guidelines on clinical evaluation of vaccines:
580 regulatory expectations. WHO TRS, No. 1004,2017.

581 [11] EMA. Guideline on clinical evaluation of
582 vaccines,2023.

583 [12] ICH. E8(R1): General considerations for clinical
584 studies. 2022.

585 [13] ICH. E17: General principle on planning and
586 Designing Multi-Regional Clinical Trials.2017.

587 [14] ICH. E7: Studies in Support of Special Populations:
588 Geriatrics.1994.

589 十一、缩写词列表

缩写词	全称	中文译名
GCP	Good clinical practice	药物临床试验质量管理规范
ICH	International Conference on Harmonization	国际人用药品注册技术协调会
GMT	Geometric mean titer	几何平均滴度
GMC	Geometric mean concentration	几何平均浓度
GMI	Geometric mean fold increase	几何平均增长倍数
ICP	Immune correlate of protection	与保护效力建立相关性的免疫学指标
EAC	Endpoint Adjudication Committee	终点判定委员会

ADE	Antibody dependence enhancement	抗体依赖增强效应
VED	Vaccine enhanced disease	疫苗增强性疾病
SAE	Serious adverse event	严重不良事件
AESI	Adverse event of special interest	特殊关注的不良事件

590 **十二、名词解释**

591 **保护效力**：在临床试验中，相对于未接种人群，疫苗降
592 低接种人群发病风险的程度。

593 **抗体保护率**：抗体 GMT/GMC 高于特定的 ICP 或阈值
594 水平的受试者百分比。

595 **抗体阳转率**：疫苗接种前、后抗体 GMT/GMC 达到定
596 义的增量（例如至少增加 4 倍）的受试者百分比。

597 **抗体阳性率**：抗体 GMT/GMC 高于特定水平的受试者
598 百分比，该水平通常与检测方法相关。

599 **征集性不良事件**：在疫苗接种后的特定时间段内（即征
600 集性不良事件监测期）观察到的、预先在临床试验方案或日
601 记卡等资料中明确列出的不良事件。

602 **非征集性不良事件**：征集性不良事件监测期内除征集性
603 不良事件以外的其他不良事件，或征集性不良事件监测期以
604 外观察到的所有不良事件。