

艾滋病疫苗临床研究技术指导原则

二 00 三年三月

艾滋病疫苗临床研究技术指导原则

一、前言

爱滋病的流行对人类健康和社会发展产生了严重危害，迫切需要采取有效的预防和控制措施。艾滋病疫苗是控制艾滋病的重要手段。对 HIV 致病机理的研究证实有时人体能够取得对 HIV 的自然免疫，发展安全有效的艾滋病疫苗在理论上是可行的。

艾滋病疫苗研究的目的是发展一种能够预防 HIV 感染的方法。但是艾滋病免疫保护的机理十分复杂，很难完全预防 HIV 感染并清除病毒，因此正确认识和评价疫苗的作用是十分重要的。能够限制病毒的复制、减少 HIV 传播的艾滋病疫苗对于控制艾滋病的流行也是有效的。更现实的艾滋病疫苗的研究目标是降低病毒血症、保持低病毒载量水平、减缓 HIV 疾病的进程，降低病毒在人群中的传播率。

临床试验是确定疫苗安全性和有效性的决定性方法，艾滋病疫苗必须通过科学设计的三个阶段临床试验的检验，考察其安全性、以及能否达到预期的目标。为了确保艾滋病疫苗临床研究的准确性，必须有科学、周密的设计和严格的管理。

二、艾滋病疫苗临床试验的基本原则

（一）符合赫尔辛基宣言的伦理学准则，研究对象的权利、安全和意志高于研究的需要。

（二）为研究对象保密，尊重个人隐私。防止研究对象因接种艾滋病疫苗而受到歧视。

（三）临床前研究的结果支持进行临床研究。

（四）符合 GCP 要求。

三、艾滋病疫苗临床试验的方法和步骤

（一）临床试验的前提和条件

1. 具备相关的实验室技术和条件，建立和完善检测 HIV 感染和免疫学指标的方法，建立区分疫苗诱导的抗体与野病毒感染产生的抗体的方法。

2. 掌握多中心研究的现场，具有 HIV 感染高危人群队列研究的基础。

3. 具有适合进行临床试验的疫苗：试验用疫苗和安慰剂必须是适合进行临床研究的产品，在 GMP 条件下生产，通过国家检定。疫苗和安慰剂的外观应完全相同。

（二）研究对象的招募和筛选

1. 研究对象

I 期试验招募 HIV 阴性的健康志愿者。II/III 期试验招募 HIV 阴性的高危人群，包括 HIV 感染者的性伴或静注毒品者。也可以招募和随机分配整个 HIV 感染高危险性社区人群。男性或女性均可，年龄 18-60 岁。

2. 知情同意

是一个精神健全的个体在获取必要的信息后，做出的是否参与研究的决定。研究对象要能够充分理解项目内容，并在没有受到强迫和诱导的情况下自愿做出决定。研究者在项目开始前要向研究对象充分讲解项目的内容，在研究进行的过程中也要不断向研究对象介绍研究进展情况、出现的问题和解决的办法。要用研究对象熟悉和易懂的语言解释研究的目的、方法、步骤和可能出现的危害，请他们自愿决定是否参加研究，并申明在研究的过程中他们随时可以退出，无任何不良影响。要向研究对象提供一份知情同意文件，请他们自己决定是否签署文件。

3. 体格检查

首先进行健康问卷调查，请研究对象提供详细的病史，包括性活动和药物使用史。然后进行体检，包括血、尿常规检查、胸部 X 线检查。女性需进行妊娠实验，阴性才能参加研究。所有研究对象自研究开始直至免疫结束后的 3 个月内性交时必须使用屏障方法避孕。

4. 行为咨询

对研究对象进行规范的 HIV 感染的危险性评估和行为咨询，防止由于接种疫苗导致危险行为增加。

（三）I 期试验

* 目的：检验疫苗的安全性、检验机体是否有免疫应答。

* 实验人数：20-30 名 HIV 阴性的健康志愿者。

* 方法：

第一次接种和每次加强接种均需将研究对象收入艾滋病疫苗临床基地医

院中观察，直至接种以后 3 天。

为所有研究对象接种试验疫苗，按照预定的接种程序从最小剂量起，在上一次接种没有明显毒副反应时再进行下一次接种。

* 观察时间：最后一次接种完成后 6 个月。

* 观察指标：

1. 毒副反应：自接种之日起至接种完成以后 28 天，请研究对象每天填写健康记录卡，有不良反应随时与研究人员联系。接种后第 7 天、14 天、28 天进行体检，以后每月体检一次。体检项目包括血、尿常规检查和胸部 X 线检查。

2. HIV 感染的指标：HIV 抗体测定，用已经建立的检测疫苗诱导的抗体和野病毒感染产生的抗体的方法进行血清学检测，区分接种疫苗与野病毒感染，必要时进行 HIVRNA 测定。

3. 免疫应答：HIV 保护性抗体测定（中和抗体或粘膜 IgA）、HIV 特异性细胞免疫测定。

（四）II 期试验（第一阶段）

* 目的：在 I 期试验的基础上进一步检查疫苗的安全性，观察疫苗能否刺激机体特异性免疫应答，评估疫苗的安全性和生物活性，确定理想的接种剂量和程序。

* 实验人数：300 名以上 HIV 阴性的高危人群。

方法：按照预定的接种剂量和接种程序将研究对象分组，为他们接种疫苗。在上一次接种没有明显毒副反应时再进行下一次接种。

* 观察时间：最后一次接种以后 1 年。

* 观察指标：

1. 毒副反应：自接种之日起至接种完成以后 28 天，请研究对象每天填写健康记录卡，有不良反应随时与研究人员联系。接种后第 7 天、14 天、28 天进行体检，以后每月体检一次。体检项目包括血、尿常规检查和胸部 X 线检查。

2. HIV 感染的指标：HIV 抗体测定，用已经建立的检测疫苗诱导的抗体和野病毒感染产生的抗体的方法进行血清学检测，区分接种疫苗与野病毒感染，必要时进行 HIVRNA 测定。

3. 免疫应答：HIV 保护性抗体测定（中和抗体或粘膜 IgA）、HIV 特异性细胞免疫测定。

（五）II 期试验（第二阶段）

* 目的：在第一阶段试验的基础上进一步检验疫苗的安全性和特异性免疫应答，初步考察有效性。确定理想的接种剂量和程序。

* 实验人数：200 名 HIV 阴性的高危人群。

* 方法：随机、双盲对照。两组的人数应该相等或接近。按照预定的接种剂量和程序，在上一次接种没有明显毒副反应时再进行下一次接种。

* 观察时间：最后一次疫苗接种以后 2 年。

* 观察指标：

1. 毒副反应：自接种之日起至接种完成以后 28 天，请研究对象每天填写健康记录卡，有不良反应随时与研究人员联系。接种后第 7 天、14 天、28 天进行体检，以后每月体检一次。体检项目包括血、尿常规检查和胸部 X 线检查。

2. HIV 感染的指标：HIV 抗体测定，用已经建立的检测疫苗诱导的抗体和野病毒感染产生的抗体的方法进行血清学检测，区分接种疫苗与野病毒感染，必要时进行 HIVRNA 测定。

3. 免疫应答：HIV 保护性抗体测定（中和抗体或粘膜 IgA）、HIV 特异性细胞免疫测定。

4. HIV 感染者病毒载量和 CD4+T 细胞计数测定。

5. HIV 感染危险行为的监测。

6. HIV 感染者的性伴和新生儿 HIV 感染的监测。

（六）III 期试验

* 目的：确定疫苗的安全性和有效性。

* 实验人数：3000 名以上 HIV 阴性的高危人群。样本大小取决于发病率、估计的疫苗有效率和统计学显著性。

* 方法：随机、双盲对照。两组的人数应该相等或接近。用根据 I / II 期试验得出的免疫方案进行接种。

* 观察时间：最后一次疫苗接种后至少 3 年。

* 观察和监测指标:

1. 毒副反应: 接种后 28 天内请研究对象每天填写健康记录卡, 以后每周填写一次, 有不良反应随时与研究人员联系。每 6 个月进行一次体检, 进行血、尿常规检查和胸部 X 线检查。

2. HIV 感染的指标: HIV 抗体测定, 用已经建立的检测疫苗诱导的抗体和野病毒感染产生的抗体的方法进行血清学检测, 区分接种疫苗与野病毒感染, 必要时进行 HIVRNA 测定。

3. 免疫效果: HIV 保护性抗体测定 (中和抗体或粘膜 IgA)、HIV 特异性细胞免疫测定。

4. HIV 感染者病毒载量和 CD4+T 细胞计数测定。

5. HIV 感染危险行为的监测。

6. HIV 感染者的性伴和新生儿 HIV 感染的监测。

* 统计学有效水平: 证实疫苗减少了 HIV 感染的水平至少要达到 30% 统计学显著性, 也就是如果临床试验被重复, 应该在 100 次试验中有 95 次观察到 30% 以上的效果。为了达到具有统计学意义的 30% 有效性, 必须观察到接种疫苗组与对照组相比, 感染率下降 45-65% 或更高, 取决于影响临床试验统计学显著性的一些因素, 包括纳入的志愿者的数量、对照组的感染率、临床试验观察的时间等等。

四、艾滋病疫苗临床试验的替代终点

对于多数传染病来说, 有效的疫苗应能够预防疾病的发生、并使宿主清除感染性病原体。艾滋病是一种持续性感染而不是急性自限性疾病, 临床终点如果是证实没有疾病就需要观察很多年 (10-20 年)。有必要建立和使用替代终点指标以加快疫苗效果的验证, 以便能够用最快捷的方法评估候选疫苗的有效性, 艾滋病疫苗临床试验短期内可能观察到以下三种结果: 接种疫苗组的 HIV 感染率显著下降、接种疫苗组的 HIV 感染率没有显著下降, 但是接种后感染者的疾病进程显著减缓、接种疫苗组的 HIV 感染率和感染者的疾病进程与对照组相比均没有显著变化。尽管预防 HIV 感染是最希望看到的结果, 但是有些疫苗可能仅仅对减缓 HIV 疾病的进程或减少 HIV 的传播有好处。因此可以在评估 HIV 疾病进程的基础上建立替代终点指标。

（一）病毒学终点

1. 降低病毒载量的定点（setpoint）大于 1 个 logRNAcopies/ml。
2. 降低血浆病毒载量到有生物学意义的定点以下（ 10^3 RNAcp/ml），同时延长作用有意义的时间（大于 1 年）。

（二）免疫学终点

1. 保持 CD4 细胞计数大于 350 个细胞/骹，或
2. 减少 CD4 细胞下降的速率。

（三）临床终点

1. 减少了接种人群中需要进行抗病毒治疗的 HIV 感染者的数量。
2. 延长了从 HIV 感染到需要进行抗病毒治疗的时间间隔。注意在试验进行期间抗病毒治疗标准的改变可能干扰临床终点的评价和解释。

（四）流行病学终点

1. 降低了接种疫苗者感染 HIV 后的性传播率。
2. 降低了接种疫苗者感染 HIV 后的母婴传播率。

艾滋病疫苗临床试验应该特别注意测定这些接种后的替代指标，以检验疫苗的有效性及其有效的机制。可以假设疫苗可能对发生 HIV 感染有中度效果和/或对替代终点有中度效果，在这个基础上设计 III 期临床试验。如果一个疫苗使 HIV 感染发生率的 95% 可信限降低 30% 或降低了病毒载量的定点（1-2 个 RNAcopies/ml）可以认为是有效的。

五、艾滋病疫苗临床试验的实施和管理

艾滋病疫苗的临床试验是一项十分艰巨复杂的工作，为了确保研究的准确性，必须有科学、周密的设计和严格的管理，必须经国家药品监督管理部门批准。项目管理机构、研究者和伦理审查委员会三方应密切配合才能保证研究的科学性、准确性并符合伦理学要求。

（一）伦理审查委员会（IRB）

独立于研究小组，至少由 5 人组成，包括医学统计学家、律师、临床医生、科学家、社区工作人员等。该委员会不能直接从疫苗研究中获得任何经济和物质上的好处。伦理审查委员会的职责是对项目进行伦理审查，保护研究对象的人权、安全和健康，给弱势人群特别的关注，同时也要考虑项目的科学

性。在项目实施之前审查研究方案，在项目的实施过程中要对其进行不间断的检查，包括对研究进展进行监督。

（二）项目管理机构（sponsor）

是负责发起、管理和资助疫苗临床研究的个人、公司或机构。职责是：

1. 择研究者，对其资格和能力进行考察并与其签订研究协议。
2. 审查研究方案。
3. 向研究者提供试验疫苗，确保试验疫苗在 GMP 条件下生产并在合适的条件下储存、运输和使用。对试验疫苗进行安全性评价。

4. 建立独立的监督委员会

（Independent Data Monitoring Committee IDMC），负责评价临床试验的进展、安全资料、有效性终点、向管理机构提出继续、更改或停止临床研究的建议。

5. 实施质量保证和质量控制计划，确保研究按照设计方案、GCP 要求和相关规定进行。

6. 指定医学专家回答和解决实验相关的医学问题。

7. 指定合适的人选负责所有阶段试验的设计、分析以及最终结果的报告。

（三）研究者（Investigator）

是负责制定和执行临床研究方案的人。对研究者要求包括：

1. 教育、培训和研究经历证明其能够胜任疫苗的临床研究，要将证明个人能力的简历和其他相关文件提供给伦理审查委员会（IRB）。

2. 熟悉所研究的疫苗。

3. 熟悉 GCP 的要求并保证遵守。

4. 接受伦理审查委员会和项目管理机构的监督。

5. 保证研究的可行性并具有充分的工作基础：包括能够在特定的时间内招募到足够的研究对象、有足够的实验室检测和研究能力，有多中心研究的现场并与其有良好的协作关系，有充足的进行研究的时间等。

六、艾滋病疫苗临床研究基地

艾滋病疫苗的临床试验是大样本队列研究，需要对 HIV 感染的高危人群进行长期随访，也要求相关实验室的密切配合，实施的难度很大。艾滋病疫苗的临床试验属于探索性研究，其安全性和有效性具有很多不确定性，需要对研

研究对象进行密切观察和准确检测。为了使艾滋病疫苗的临床试验能够顺利实施并具有科学性和可靠性，需要设立专门的艾滋病疫苗临床研究基地并加以严格管理。

艾滋病疫苗临床基地应具备下列条件：

（一）得到国家有关管理部门的批准，遵守 GCP 规则。最好有疫苗临床试验的基础和国际合作的经验。

（二）具有能够承担疫苗安全性和有效性评价任务、达到 GLP 标准的实验室，具备相关的设备和实验技术人员。检测的项目包括：HIV 抗体初筛和确认、外周血淋巴细胞分离和保存、病毒载量测定和 CD4/CD8 细胞计数、HIV 特异性细胞免疫检测。

（三）建立安全监测系统，对接种疫苗产生的不良反应进行监测，有能够接收受试者并对其进行诊治的医院和医生，备有应急药物和设备。对出现的不良反应及时进行救治并按规定向有关部门报告。

（四）具备一定的数据统计和分析能力，有专职数据资料管理人员。

（五）建立社区咨询委员会（Community Advisory Board），能够代表社区不同人群的利益和观点，对疫苗是否合适提出建设性意见，并促进社区对艾滋病疫苗临床试验的接受。

（六）建立受试人群队列：在临床试验开始前数年就应着手建立高危人群队列，每年至少随访 2 次，随访率大于 90%。该队列每年的 HIV 新感染率最好大于 5%。