

中药、天然药物稳定性研究技术指导原则

二 00 四年十二月

疫苗临床试验技术指导原则

一、前言

二、基本原则

三、概述

（一）临床试验分期

（二）疫苗临床试验前研究和实验室评价

（三）疫苗特殊性考虑

四、方法学考虑

（一）受试人群

（二）结果判定

（三）诊断方法的验证

（四）病例检测和确定

（五）不良事件监测和报告

五、统计学考虑

（一）概述

（二）III期试验设计要求

（三）效力

（四）安全性

（五）样本量

（六）随访持续时间

六、伦理学考虑

（一）概述

（二）受试者保护

（三）伦理委员审查

七、I期临床试验

八、II期临床试验

九、III期临床试验

十、IV期临床试验

十一、研究设计

（一）平行组设计

（二）多中心试验

（三）优效性、非劣效性试验

（四）观察队列试验

（五）病例对照试验

十二、桥接试验

附录 1：术语定义

附录 2：疫苗临床试验方案基本要求

疫苗临床试验技术指导原则

一、前言

本指导原则中的疫苗，是指能诱导宿主对感染病原、毒素或其他重要抗原性物质产生特异、主动保护性免疫的异源预防用生物制品。

人用疫苗包括：含用化学和/或物理方法灭活但仍具有免疫原性的微生物灭活疫苗；对人无毒或减毒但保留免疫原性的活微生物，即减毒活疫苗；由生物体或其分泌物提取及重组 DNA 等技术获得的抗原制备的疫苗。

疫苗的研发主要分为两部分：临床前研究和临床试验。本指导原则仅对预防用疫苗的临床试验提出总的要求，疫苗临床试验的全过程应严格按照《药品临床试验管理规范》（GCP）进行。

GCP 是有关临床试验的方案设计、组织实施、分析总结等全过程的基本要求，宗旨是保护受试者的权益并保障其安全，保证药品临床试验的过程规范可信，结果科学可靠，其一般原则也适用于疫苗。但疫苗因其内在和应用特殊性，如来源于活生物体、其组成复杂，用于健康人群且以儿童为主要接种对象，因此在安全性和有效性方面有其特殊的要求，需要有特殊的检测方法以保证其批间质量的稳定和一致性。

本疫苗临床评价技术指导原则的基本目的，是为疫苗临床试验提供总的要求，各类疫苗的临床试验应在本指导原则的基础上，根据疫苗的各自特征和疾

病流行情况，并参照相关的其他指导原则，确定具体的临床试验方案。

本指导原则适用于新疫苗、新的联合疫苗以及其他需要通过临床试验评价的疫苗所进行的临床试验。

新疫苗是指国内外或国内未上市的疫苗，以及改变已上市疫苗抗原组分、使用新佐剂等《药品注册管理办法》中规定的按新药管理的其他疫苗。

联合疫苗是用于预防由不同病原体种或同一病原体血清型病原体引起的单一感染性疾病或者预防多重感染性疾病的疫苗。

DNA 疫苗或重组微生物作为疫苗或疫苗成分的特殊疫苗，除符合本指导原则的一般要求外，还应符合国家的特殊要求。

国家食品药品监督管理局将根据疫苗研究的情况适时对本指导原则进行修订。

二、基本原则

（一）必须符合赫尔辛基宣言的伦理学准则，受试者的权益、安全和意志高于研究的需要。对特殊的受试者群体（如儿童），尤其是需要采用安慰剂对照时，其伦理学方面必须予以充分的考虑。

（二）为受试者保密，尊重个人隐私，防止受试者因接种疫苗而受到歧视。

（三）临床前安全性、药效学研究结果支持进行临床试验。

（四）疫苗接种的目标人群为健康人群，特别是婴幼儿，因此，疫苗各期临床试验的设计、实施等均应符合国家 GCP 的基本要求。

三、概述

（一）人体临床试验分为四期：即 I 期，II 期，III 期和 IV 期。

I 期重点观察安全性，观察对象应健康，一般为成人。

II 期试验目的是观察或者评价疫苗在目标人群中是否能获得预期效果（通常指免疫原性）和一般安全性信息。

III 期试验的目的为全面评价疫苗的保护效果和安全性，该期是获得注册批准的基础。

IV 期临床试验是疫苗注册上市后，对疫苗实际应用人群的安全性和有效性进行综合评价。

（二）疫苗临床试验前研究和实验室评价

1. 疫苗临床前研究结果证实试验疫苗适合于人体试验。

2. 应确定试验疫苗的性质，包括适宜动物模型中安全性、免疫原性指标；应提供效力和免疫原性资料，建立和完善疫苗免疫原性（如血清阳转率、抗体滴度、细胞免疫等）和效力的检测指标和方法。

3. 试验疫苗的生产和质量控制

（1）应提供疫苗生产、质量控制资料；试验疫苗和安慰剂应按 GMP 要求生产，并通过国家检定。

（2）临床试验所用疫苗的菌毒种批和/或细胞批应与注册后生产的代次一致。临床试验所用疫苗应有完整的批制造及检定记录，并保持工艺稳定一致。

（3）临床试验用疫苗的质量标准应与上市疫苗的一致；临床试验的数据应能反映疫苗质量的稳定和一致性。

4. 由于常用的药品毒性试验可能不适用于疫苗，缺乏合适的动物模型及动物模型反应模式与人体不同，研究者应对疫苗安全性评价的设计进行充分的考虑。

5. 应提供疫苗不同免疫程序、剂量、途径等多项研究资料。

6. DNA 疫苗、重组疫苗、合成肽疫苗应分别按相应生产、质控和临床前评价要求进行；应证明佐剂、新型添加剂和疫苗的相配性和相容性。联合疫苗尽可能在动物模型上进行合适的免疫原性研究，评价单个抗原的反应性。

减毒活疫苗应提供毒力返祖、可能传播和与野毒株进行遗传信息交换等的研究资料。

7. 应提供疫苗拟用人群的流行病学以及相关传染病疫情监测资料，目的是确定疾病的发病率、感染与发病之比例、临床表现、诊断标准、高危人群（年龄、性别、种族或人群、地理、社会特征及季节等有关因素）等。在此基础上确定试验所需人群样本数量及临床试验时间。

8. 对于注射用疫苗通常不要求进行药代动力学研究，因其不能为确定合适的推荐剂量提供有用信息，但在其他途径给药时，则应考虑。

（三）疫苗的特殊性考虑

1. 用于健康人群，应避免或者减少不良反应事件的发生。对目标人群为儿

童和婴幼儿的疫苗，由于儿童和婴幼儿对不良反应的耐受力低，应按照成人、儿童、婴幼儿的顺序进行。

2. 疫苗来源于活生物体，其成分复杂，需建立特定的检测方法测定，以保证疫苗的质量和其批间质量的均一性。

四、方法学考虑

（一）受试人群

1. 受试者的选择

I 期临床试验通常在健康、免疫功能正常的成人中进行。II、III 期则应选择能代表将来免疫接种的目标人群。

若疫苗接种对象为儿童或其他特殊人群，通常应在健康成人进行 I 期试验之后，再在小规模目标人群中接种；用于婴幼儿的疫苗，在进行人体安全性评价时，应按先成人、后儿童、最后婴幼儿的顺序（各 20-30 人）分步进行。

2. 受试者入选和排除标准

在进行大规模人群试验之前，应建立明确的受试者入选和排除标准。

（1）试验的任何阶段均应有具体的入选和排除标准，受试者应符合年龄要求，住地固定。根据医学伦理学的原则，对参加试验的受试者，都要在详细解释试验方案及内容后取得其本人同意，并在知情同意书上签字（征求儿童父母或监护人的同意），疫苗接种史等应记录在案。

（2）排除的对象为不符合医学或其他标准者，如具有心、肾衰竭指征，患可疑进行性神经性疾患、癫痫/婴幼儿痉挛，或在 1-2 周内接种过其他疫苗及长期使用抗生素者。

（3）入选和排除标准还应考虑免疫状态（如过敏体质、免疫缺陷、免疫抑制和/或免疫机制不成熟）和影响免疫应答的因素（如年龄、烟、酒史等）；在试验期间可能离开试验地址的、有社交或语言障碍的、或有其他情况影响交流的人也在排除之列。

（4）必要时，应建立第二、三针疫苗接种的禁忌症标准，应包括在第一和第二针后出现严重的反应（如神经系统反应），如 48 小时内高热超过 40℃、发生过敏反应者。

(5) 为保证试验结果的代表性和适用性，应注意入选的标准不宜过严，排除标准也不宜过多。

(二) 结果判定

判断标准应尽量使用国际或国内的统一标准。

1. 安全性

安全性是临床试验的主要判定终点之一。在试验设计中应重点考虑不良事件。临床试验疫苗的安全性评价结果在将来实际应用中应具有代表性和预见性。

2. 免疫原性

免疫原性数据一般在Ⅱ、Ⅲ期临床试验中获得。免疫原性数据包括免疫前后血清中抗体浓度的峰值、几何均值、可信区间等。

3. 疫苗效力

疫苗效力（Ⅱ、Ⅲ期）是指临床试验中对受试者的临床保护力和/或用免疫学检测指标作为替代终点的结果。方案中应对临床病例的定义作具体描述，不能用微生物学方法证实的也应在方案中作适当的界定。无论是临床保护还是替代终点均应提交数据。使用临床保护终点判定效力的试验应在那些可以实施主动免疫接种并可获得预期效果的地区进行，且设对照试验。应确定并验证疫苗效力计算方法。

4. 疫苗群体保护效果

疫苗群体保护效果依赖于疫苗接种覆盖的范围，同时也有赖于其预防疾病和控制感染的效果，即疫苗自身的效力；疫苗群体保护效果还依赖于个体、人群对疫苗的易感性、暴露于感染原的机率和免疫后获得的保护力，同时还受人群特征的影响（如年龄分布），因此，应在方案中对预期的疫苗群体保护效果给予描述和限定。

5. 影响结果的因素

对于特定的临床试验，其结果受科学性、逻辑、经济、伦理等因素的限制。随机对照试验是确定疫苗有效性的关键研究，当用于临床保护判定终点的随机对照试验不可行时，应在方案中考虑替代方法。原则上，非对照的开放试验只能提供有关血清学反应（免疫原性）及疫苗耐受性的资料。试验方案应具

可行性与有效性。评价血清学试验与保护力的关系应注意替代终点与临床保护终点的关系，两者可能不成线性或正相关。

（三）诊断方法的验证

申请者应在试验方案中提供诊断方法的验证资料。诊断的真实性影响疫苗安全性和有效性评价；诊断感染的可靠性在评价新疫苗方面十分重要；诊断应有明确的临床指征及实验室检测结果支持。

（四）病例检测和确定

1. 病例

效力试验开始前，应确定病例的定义并在试验方案中阐明诊断标准，确定检测方法和试剂的灵敏度及特异性可能对病例诊断的影响。应在整个研究期间和所有研究地点保证所用的检测、确定病例方法和标准一致性。

2. 病例检测

对接种和未接种疫苗人群中病例的检测和确证方法应完全一致。若试验人群暴露于病原机会高，那么小量人群和短时间内可以准确估计疫苗效力。若暴露于病原机会低，那么受试人数（样本大小）和/或持续时间需增加以便有机会检测出足够的病例，从而准确估计效力。

3. 破盲后若疫苗试验失败，如何以及何时进行受试者的免疫效果评价和感染微生物分型，应事先在方案设计中注明。应用血清学和/或微生物学等方法确诊，以评价病例在人群中的分布以及对疫苗株与流行株的血清型或基因型进行比较。

（五）不良事件监测和报告

1. 不良事件是指临床试验中受试者产生的非预期不良医学事件，与疫苗/接种疫苗不一定有因果联系。对其进行监测和及时报告至关重要。应对不良反应调查员进行适当的培训；报告和评价局部和全身性不良反应应采用标准方法，记录应完整。

2. 试验方案中应从以下方面对不良事件报告进行说明。

- （1）谁报告（试验者，受试者，父母/监护人）；
- （2）如何报告（调查表，日记卡等）；
- （3）随访持续时间；

(4) 报告间隔时间。

3. 应详细记录接种疫苗的不良反应，包括局部（如疼痛，硬结，红斑等）和全身反应（如发热，恶心，不适，头痛，过敏反应等），对严重非预期的医学事件，由主要研究者决定是否破盲，通知伦理委员会或医学委员会及药品管理当局，必要时中止试验。

五、统计学考虑

（一）概述

早期的临床试验通常带有探索性，数据较少不具备统计学意义。但如果研究的目的是为提供结论性意见，如在Ⅱ期试验中确定Ⅲ期试验的合适使用剂量时，则必须进行严格的设计和统计学分析。

（二）Ⅲ期临床试验方案

1. 应设立随机对照和盲法程序。

2. 应说明主要和次要研究目的。

3. 方案应明确考虑分析结果的变量、检验的无效假设和备择假设、显著性水平、把握度，应详细说明用于评价每个终点的统计学方法。

4. 研究报告中应详细说明已完成全部试验的受试者在效力、安全性结果分析中排除的理由。

5. 统计学评估应包括可信区间。

（三）效力

1. 对用临床保护判定疫苗效力的临床试验，采用随机双盲安慰剂对照试验（Ⅲ期试验）是评价疫苗效力的有效方法。

2. 安慰剂可以是一种无活性的物质或适用于另一种疾病的疫苗，这一类型的试验被称之为优效性试验，目的是评价接种疫苗后所预防的疾病的发病率下降的百分比。疫苗的效力必须优于安慰剂。

3. 应对效力进行点值估算和相应可信区间（一般为95%）评价。试验样本大小由受试人群的发病率以及疫苗预期效力水平来决定。

4. 当用已获批准的疫苗进行广泛免疫接种使疾病发病率降至很低水平，血清学参数被认为与临床保护作用相关时，免疫原学指标可用于评价疫苗效力。这种情况下，对照是已获批准的疫苗，新疫苗效力以不低于已获批准疫苗水平为原则，

该种试验设计称为非劣效性试验（单侧等效）。

（四）安全性

1. 早期临床试验的安全性评价通常仅对初步数据进行描述，对进一步的评价，可用统计学检验以发现可能与疫苗相关的不良事件。

2. 如果大规模临床试验目的是检测一些前瞻性的特定的严重不良事件，最好考虑用进行多因素的安全性分析和相关性假设的检验。应进一步观察与疫苗可能相关的不良反应数据，以便确定因果关系。

3. 非劣效性试验的不良反应可以通过测定不良反应差异或比率的结果来确定。对比率而言，试验设计要证明新疫苗不良反应的相对危险率相对于对照不大于一个特定的比值；对危险率差异来说，试验设计要证明新疫苗不良反应的危险与对照相比不大于预先界定值。

（五）样本量

疫苗临床试验样本的大小取决于方法学和统计学考虑，同时是基于所采用的方法学、统计学及临床和流行病学的科学判定，并且视制品而异。在满足统计学要求的前提下，应不低于法规规定的样本量（见药品注册管理办法）。

临床试验中受试者的数量必须足够以确保结果可靠，疫苗效力试验的样本量应足够大，以得到精确的效力区间估计。通常情况下，不同的判定终点所需的样本量不同。

设计方案应说明每一个主要判定终点（免疫原性，安全性和效力）的研究所需样本量的计算，最终估计值决定了试验所需的受试者数目，同时应仔细考虑对疫苗获准上市审批所需的数量与可行性之间的平衡。

1. 非劣效性试验

以临床保护为判定终点的疫苗效力非劣效性试验通常需要的样本量比安慰剂对照的优效性试验和以测定免疫原学指标为判定终点的非劣效性试验的样本量要大。

2. 免疫原性评价

当免疫学指标是唯一的效力判定终点时，受试者应具有目标人群的代表性，样本大小应根据研究目的和研究设计决定，同时应考虑免疫反应测定的可变性。

3. 效力评价

决定效力样本量的原则是以方法学和统计学因素为基础的，同时还有流行病学和科学依据，包括预期的疾病发生率和流行情况（区域性传播，流行性传播，或低发病的疾病）。不同产品、不同试验考虑的细节也有所不同。

4. 安全性评价

常见不良反应的比较研究及为发现严重的、不常见不良反应事件的队列研究通常需要大样本才足以发现小的差别。评价常见的局部反应，每组需要近300名受试者。但是，考虑到疫苗的类型、疾病指征和目标人群的不同，为提供可靠的安全性数据，注册前的随机对照试验较合适的样本是5000人以上。

人群中的不常见和罕见不良反应的监测需要对人群进行长期前瞻性研究，在进入市场之前这种试验通常不可行，需从上市后监测研究中获得，其研究方法为回顾性队列研究和/或病例对照方法。

（六）随访持续时间

应在方案中明确说明随访持续时间、间隔和次数。应通过临床试验的结果评价疫苗的接种程序。原则上，所有疫苗需建立长期的评价计划，应在最后一次疫苗接种后至少观察六个月，但随访持续时间还依赖于选择的判定终点（临床保护、免疫学指标和安全性）、疫苗接种策略和疫苗的特点和类型。

长期随访可在整个受试人群或一个相关分组人群中进行。

计划免疫疫苗，随访时间应至少为最后一次疫苗接种后观察一年，以获得有关持续性保护和加强免疫方面的血清学和临床资料。当研究目的是评价安全性时，应以个案病例为基础考虑随访时间。应该获得尽可能多的受试者在整个随访时间内的信息，直到记录所有的最终结果。

六、伦理学考虑

（一）概述

临床试验是在人体上实施，因此应遵循医学伦理的原则，保证受试者的权利、安全和健康。任何研究均应由独立的伦理安全委员会审查获得许可，并与国家GCP标准一致。没有知情同意，受试者不能参加临床试验。对于儿童，应获得其父母或者监护人的同意并有书面的同意证明书。受试者是健康婴幼儿、

孕妇和老年人时，应特别注意伦理考虑。用于婴幼儿的疫苗，在进行人体安全性试验时，应按先成人、后儿童、最后婴幼儿的顺序（各 20 人）分步进行。

（二）受试者保护

疫苗临床试验的受试者不应处于严重疾病和伤害的危险中，应采取适当措施确保受试者从科学创新中受益。同时，不应与现行国家计划免疫冲突和带来影响。经济落后地区人群感染疾病的危险性较大，不应将他们置于对其不利的研究中。

（三）伦理委员审查

伦理委员会的基本任务是审查疫苗研究建议书及其支持文件，应特别关注方案中的知情同意过程、文件和方案的可行性和适用性。

1. 研究者的资格、经验是否符合要求；是否有充分时间参加临床试验；人员配备及设备条件是否符合要求。只有在符合这些要求，保证受试者安全、有效的前提下才能许可该临床试验，并使临床试验不至于因为设计不当和技术条件不够而失败。

2. 试验方案是否适当。受试对象的选择要合理，并且使受试者在试验中可能获得的治疗利益大于承受的风险。方案中应事先确定在什么条件下必须终止试验，以保证受试者不受严重损害。试验设计前应充分掌握情报资料，了解药物的安全性和有效性，并力求提高效率，减少不良反应。

3. 受试者入选的方法和向受试者或监护人或法定代理人提供有关的信息资料是否完整、易懂；获取知情同意书的方法是否适当。

4. 受试者因参加临床试验而受到损害或发生死亡时如何给予治疗或补偿以及相应的保险措施。

5. 临床试验的最后结果要对病人有利。试验全过程，自始至终要充分考虑受试者获得的利益应大于承受的风险。

6. 对试验方案提出的修正意见是否可接受。

7. 审查受试者所承受风险的程度。

七、I 期临床试验

（一）当有动物模型可以评价免疫原性/效力时，在临床试验开始前应提供

在动物模型上的研究数据。如果没有适宜动物模型，用替代方法和/或体外试验获得的相关数据也可作为支持临床试验计划的依据。

（二）通常 I 期临床试验是小范围研究（20-30 人），重点是确保临床耐受性和安全性。I 期临床试验应在适宜的实验室条件支持下，仔细监测和实施。应避免同时使用其他疫苗或治疗药物。

（三）I 期临床试验所需剂量、疫苗接种时间、接种途径或疾病发生的危险等，可能存在某些方面的差异。原则上应在成人中进行。必要时，可采取高、中、低三种剂量，每组 8-10 人，观察临床耐受性。

（四）减毒活疫苗（病毒或细菌）可能在接种者和接触过程中造成严重感染。评价应主要考虑排毒、接触传播、遗传稳定性和返祖（毒力回升），因此，需对研究现场进行严密监控与调查，候选减毒疫苗早期研究应对疫苗初步剂量范围、免疫应答、感染临床表现和过敏原性（速发、早期和后期）作出评价。I 期临床试验应提供排毒、返祖、接触传播和遗传稳定性的研究结果。

八、II 期临床试验

（一）II 期临床试验目的是为证明疫苗在目标人群中的免疫原性和安全性，最低样本量为 300 例。应严格设计，适当实施和分析以从中得出支持大范围的 III 期效力试验将采用的适宜剂量的结论。

（二）应评价与宿主免疫应答有关的多种可变因素，如年龄、性别、母体或已存在的抗体，疫苗剂量、不同剂量的顺序或者间隔、疫苗免疫次数、接种途径，有条件时也应考虑基因型。

（三）减毒活疫苗接种后，还应动态监测至第 2、3 周或者更长。

（四）免疫应答

1. 应仔细评价疫苗抗原的免疫应答，特别是与保护作用有关的特定免疫原诱导的免疫应答，如抗体水平、型别、亚型、特异抗体功能以及抗体滴度出现和持续时间。也应记录其他相关信息，如中和抗体、交叉反应抗体、细胞免疫和可能影响免疫应答的其他因素（如已存在的抗体，同期使用的疫苗和药物）。如果疫苗保护作用的基本机制是细胞的免疫，则在剂量探索试验中应建立合适的检测方法，以评价疫苗的保护作用。

2. 符合免疫学指标（通常是血清阳转）判定标准的受试者，为有应答者

（血清阳转）。应确定有应答者的百分比，并根据确定的判定标准（抗体和/或细胞免疫）进行描述。

3. 对尚不清楚免疫学指标和保护作用是否相关的疫苗，应仔细研究免疫学反应的模式。应在整个研究阶段根据预先规定的间隔定期收集所有受试者的血清。对某些疫苗（如鼻腔接种疫苗）应考虑是否需要另外收集其他体液样品。II期试验的免疫学数据应记录包括滴度的几何均数（GMT）、中位数、标准差（SD）和免疫前后血清抗体范围的数据。若疫苗判定终点是诱导抗体产生，应对免疫前、后抗体滴度或浓度达到规定（或已知保护性的）抗体水平的情况进行说明；必须使用已验证的检测方法。

4. 在剂量反应关系基础上根据每个剂量的抗原量来推荐初始免疫的剂量、次数、持续时间及加强免疫的必要性。需考虑免疫持续时间以及加强免疫的必要性。

九、III期试验

（一）概述

III期临床试验是为提供疫苗效力和安全性数据而设计的大规模临床试验。最低试验例数应不低于 500 例。血清学数据至少来自根据预定的时间间隔采集血清样本，至少收集一个中心受试者的血清样品，以及所有确定为疫苗免疫失败的人。III期试验中应尽可能采取随机对照双盲和多中心设计。

若含相同抗原成分的疫苗已广泛应用，或疫苗相关疾病的发病率很低，可考虑用与临床保护相关的免疫学指标作为疫苗效力评价的替代终点，也可以用其他与保护作用相关的参数来评价。

在方案设计时，应考虑因各种原因退出试验人数对样本量的影响，并应对退出的原因进行分析。

（二）保护效力试验应考虑的因素

1. 疫苗效力指免疫人群相对于未免疫人群发病率下降的百分率，为直接保护作用。

2. 试验设计

效力试验通常有两种方法，分别为试验性研究和观察性研究。III期试验中，评价疫苗对预防疾病或感染的金标准是前瞻性随机双盲对照的保护性效力

试验。

3. 随机双盲对照试验

(1) 效力试验应按双盲、随机和对照要求设计。受试人群的免疫接种策略、地理分布和流行病学特征,决定了双盲、随机对照试验的选择和可行性。

(2) 几种可能应用的方法

①前瞻性队列研究;

②暴露前队列研究: 如对旅行者接种疫苗的研究。

(3) 应对疾病的发生进行双盲评价,以减少潜在的判定偏倚,真实反映疫苗的效果。随机化可避免研究分组产生偏倚,可发现疫苗和对照间的细小差别。

4. 获得效力数据的其他替代研究方法

(1) 根据疾病的发生率、流行病学情况、人口特征及疫苗的预期效力,可选择其他替代研究方法,但那些非随机双盲对照试验提供的效力数据必须经过验证。

(2) 替代方法包括

①续发率研究或家庭内接触研究(可随机化),为一种特殊类型的暴露前队列研究,样本小于其他随机对照试验;

②非对照、开放性研究: 仅用在获取血清学反应和耐受等附加信息时使用;

③观察性队列研究: 如果伦理学依据不支持双盲随机对照试验、需要长时间随访或临床保护判定终点的(如新生儿乙型肝炎疫苗接种)及所需个体数目太大不能作随访等非常情况,可考虑应用观察性队列研究。但实施大规模和长时间的试验难度较大,因此,申请者应充分考虑所确定的样本大小和试验持续时间;

④病例对照研究。

5. 对照选择

(1) 对照选择由多个因素决定,安慰剂对照通常在比较组中使用。当试验疫苗为联合组份时,可用已获批准的非研究组份作为对照疫苗,也可用与研究无关的预防其他传染病的疫苗,因此对照可认为是对其他疾病有效的疫苗,而

阳性对照是可预防相同疾病的疫苗；

(2) 安慰剂对照：常用在评价新疫苗的保护效力时使用。无活性安慰剂或对其他疾病有效，但对所研究疾病无效的疫苗可作为单价疫苗对照。试验组与安慰剂组按 1: 1 比例分配，而其他类型的研究该比例可为 2 或更高。

对多价疫苗，如其中包含预防新传染病的组份，对照中不应含有该组份；如这种新传染病疫苗已获批准或其效力和安全性已被证明，可包含在对照组中，但应单独进行接种；

(3) 当不符合伦理学或由于发病率较低，计算效力所需随访期较长而造成随机对照试验或续发率试验不可行时，可应用观察性队列研究获取支持性数据，这些数据可估计疫苗的效力；

(4) 发病率低，不能使用前瞻性对照试验时，可采用病例对照研究。

6. 效力试验的一般考虑

(1) 试验规模是以用临床保护判定终点或用与保护作用有关的免疫学指标为判定终点来确定。以临床保护判定终点为基础的效力试验，通常需要大样本，可能各组需几千名受试者。如果受试人群的预期发病率较低，为准确评价效力，也需大量受试者。若疾病发病率高，较小样本即可。

(2) 如果以临床保护作用相关的免疫学指标为效力判定终点，在满足统计学评价的前提下，每组受试者所需要数目可以较小。

(3) 阳性对照

①如疫苗含一种新抗原或为不同剂型的已知抗原（如液体与冻干、佐剂改变、赋型剂、防腐剂或抗原剂量改变）或接种途径改变（如流感疫苗气雾吸入取代肌肉注射），需要应用抗原性相似的阳性对照进行比较；

②当阳性对照疫苗效力稳定性和有效性受疫苗质量、抗原变异、接种覆盖率及其他保护措施、地区、流行病学、社会经济及其他人群特征等因素所影响时，应考虑另设安慰剂对照作为内部对照。

(4) 保护作用的考虑

①临床试验是以预防疾病作为判定终点，但有时可能存在实施与伦理上的困难，应努力发现、建立保护作用与免疫学指标之间的相关联系；

②保护作用与免疫学指标相关联的研究可以群体或个体为基础。血清学分

析所用实验室方法需经验证；

③以群体为基础的与保护作用相关联的特定抗体水平，是根据绝大多数免疫组人群免疫后具有该抗体水平来确定，而绝大多数易感人群（未免疫）检测不出，为此必须在Ⅲ期队列研究中测定免疫和未免疫人群中具有代表性和具有统计学意义样品的免疫学指标。与保护效果相关的抗体水平实际上是Ⅲ期试验疫苗的效力；

④对以个体为基础的与保护相关联指标的研究，免疫前和至少一次免疫后进行抗体水平测定。分析抗体水平与发病间的关联，目的是了解获得保护性的最低抗体水平（临界水平）。在Ⅲ期队列研究中，若以个体为基础，必须测定免疫后抗体水平，对用于测定与保护作用相关的免疫学指标的方法（抗体或细胞免疫）必须验证和标准化，以便不同临床试验数据间有可比性。为建立免疫应答与疫苗保护效力之间的联系，应确定他们之间的定性和定量关系。

（5）保护作用持续时间和加强免疫的必要性。

①随机对照试验可为保护期长短和是否需要加强免疫提供早期指征；

②对含新抗原疫苗的长期随访除考虑抗体应答与临床保护的关联外，还需对抗体反应的质量和动态进行观察，如抗体滴度、血清阳转率和回忆诱导等动态信息；

③疫苗效力试验完成后及疫苗批准上市后仍应对已受试群体进行长期随访研究，收集血清学资料，以进一步确定与保护作用相关性，以及为是否需要加强免疫及加强免疫程序提供数据。

（6）Ⅲ期试验的安全性评价

①Ⅱ、Ⅲ期试验中，对安全性评价的描述和定义，一定程度上应与将来实际应用情况一致；

②应尽可能提供用来预防相同传染病、抗原性相似的阳性对照数据比较的结果。应在Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期临床试验中特别注意安全性问题。包括基因改变的活疫苗对环境的影响等；

③应彻底调查常见的不良反应，了解所研究产品的特征（如与其他药物、疫苗相互作用、年龄或流行病学特性导致的不同效果的因素等）。这些结果需通

过进行大规模的随机试验而获得，涉及到临床流行病学、生物统计、实验室检测等很多方法；

④随机研究必须考虑到能发现常见不良反应（ $\geq 1/100 \sim \leq 1/10$ ）及罕见不良反应（ $\leq 1/10000$ ）的可能性；

⑤安全性评价对象应包括所有甚至仅（至少）接种过一个剂量疫苗的受试者，且安全性监测应从入选开始；

⑥在试验的早期阶段就应制定对所有受试者进行监测的计划和方案。若有 I、II 期临床试验的安全性数据，III 期中可以仅严密监测部分受试者（如每组几百人），以确定受试人群中常见和不严重的局部和全身反应。对其他的 III 期受试者，应监测是否有重大或未预期的严重反应，如住院、死亡等事件；

⑦严重不良事件

涉及严重不良事件的资料须详细记录：病人试验编号或身份证号码；研究证明不良事件类型、发生时间、病人临床特征，包括任何亚临床疾病；同期预防接种和用药及采取的措施和治疗；事件起止、持续时间、结果及研究者对因果关系的评价。

虽然以群体为基础的研究通常不易得到引起不良事件的真正原因，但应尽可能调查每个病例与疫苗接种相关的生物学联系或/和因果关系。在注册技术审评中，须对不良事件报告进行审议，根据严重程度采取相应措施，如暂停产品开发（或仅是短期）或增加其他临床安全性研究以证实疫苗与反应事件之间的关系。

严重不良事件跟踪监测期的长短应根据其特性而定。应建立标准的病例报告书，用以记录严重不良事件信息，该报告书应从 I 期临床开始使用。

免疫接种后的一些严重不良事件可能非常少，在 II、III 期临床试验中观察不到。因此在 IV 期临床试验期间还应进行监控。

十、IV 期临床试验

疫苗上市后使用时，对其有效性、安全性和质量的监测称为 IV 期临床试验。

（一）IV 期临床试验的目的是监测疫苗在大量目标人群常规使用状态下的各种情况，目的是发现不良反应并监控有效性/效力。对不良反应和有效性更精

确的评价可通过主动监测和仔细统计IV期临床试验的数据获得。对于偶发疾病及罕见疾病，需调查整个群体以保证统计学的可信性，但一般研究常局限于分组人群。

(二) 多数情况下IV期临床试验采取病例对照或者观察性队列研究。

(三) 上市后监测和研究主要针对如下方面

1. 疫苗的最佳应用（与其他疫苗同时使用的年龄、疫苗株的改变等）。
2. 某些高危人群中的有效性（老人、免疫耐受病人、患某些疾病的病人）。
3. 长期效果和安全性监控。

(四) 为保证上市后监控，申请者有义务在申请注册时递交上市后的监测计划，监测结果（效力、不良反应与质量）应向国家食品药品监督管理局报告。上市后监测项目应与疾病流行病学、基础设施和目标区域的情况相适应。开始实施上市后监控项目前，应清楚界定有效性、安全性及质量基本标准。

(五) 在IV期临床试验计划中应对以下方面进行评价

1. 目标疾病影响（发病率、病死率）。
2. 疾病流行的潜在可能性。
3. 该病是否为国家、区域或国际疾病监控项目特定目标。
4. 有关传染病信息收集是否会引起重大的公共卫生影响。

(六) 安全性评价

1. 上市后监测可能是唯一能发现临床试验中不常发生的长期或急性不良反应事件的途径。

2. IV期临床试验的目的还在于发现II/III期未能发现的极少数或非预期事件。

3. 为收集安全性数据，可采用主动或被动监控，范围可针对全部或分组人群。常用不良反应事件自愿报告（被动调查），可有效发现严重或致命的不良反应和异常临床反应。

4. 研究特殊不良事件常用个例对照与历史性对照相关的回顾性暴露队列研究方法。

（七）疫苗群体保护效果评价

随机、对照Ⅲ期临床试验有效性评价后，应确定新疫苗常规应用的有效性。疫苗有效性包括直接和间接保护。应考虑到疫苗有效性受下列因素影响：

1. 分组人群接种覆盖范围。
2. 人群免疫状态。
3. 疫苗生产毒株与环境中毒株的联系。
4. 疫苗使用后，非疫苗毒株的感染。

5. 若进行较长时间的上市后监控，那么在一定条件下可纵向评价有效性，并发现疫苗质量变化。

（八）随访时限与流行病学调查

在计划草案中应明确上市后对接种者跟踪时间的期限。在某群体中实施免疫接种项目，开展适当组织的上市后调查有利于长时期的观察和发现目标人群中疾病流行病学变化。

1. 通过分析免疫失败及疾病发生对项目的影响。
2. 是否需要新的免疫策略。
3. 接种疫苗后疾病改变可能造成的不良事件（如其他血清型代替疫苗株的血清型）。

4. 监控草案应在申请注册时提交，并应提交实施该项目的总体计划，包括研究的有关资料和报告间隔（常为每六个月报告一次，共报告五年）。

（九）样本量

Ⅳ期临床试验样本量应参照 SFDA 对药物的一般规定，预防用疫苗应至少几千例，甚至几万例。

十一、试验设计

（一）平行组设计

为最常见的临床试验设计，对试验疫苗设置一个或多个对照疫苗。试验疫苗可分为若干剂量组（剂量成等比或等差关系）。对照疫苗的选择应符合设计要求，对照组一般分为阳性对照（公认有效的疫苗）和阴性对照（一般为安慰剂）。

（二）多中心试验

1. 指由多个临床试验中心（或单位）分别进行的临床试验，可在较短时间内收集研究所需的受试者，且范围广，能够反应地域性，结果更具代表性。

2. 多中心试验必须在统一组织领导下进行，遵循预定的设计方案，试验过程应有监控措施。

3. 各试验中心的试验组受试者数量一般不少于 100 例，各中心间样本应有可比性。

（三）优效性、非劣效性试验

1. 优效性试验：疫苗优效性试验以发病率为基础，对照是安慰剂或对所研究的疾病无效的疫苗，试验目的是评价接种疫苗后所预防的疾病的发病率下降的百分比。

2. 非劣效性试验：典型的设计是为说明使用新疫苗后疾病、感染的相对危险度（或相对发病率，或相对危险率）与对照疫苗相比不大于事先指定的临床相关数值。

（四）观察性队列研究

以社区为基础的免疫规划项目评价需作大范围监控。观察性队列研究，重点在于目标人群中接种和未接种者发生的暴露与发病事件。正常情况下，这项研究可对疫苗有效性进行评估。

在非随机性研究中，开展家庭内调查可减少偏差，某些情况下，III期临床试验随机化可延续进行。观察队列研究可能需在社会范围内取样，样本大小取决于干预的性质，如对高危人群的干预、社会干预和对旅行者的预防接种等。

（五）病例对照研究

该研究用于低发病率疾病或当疫苗有特殊用途时，对不良事件的研究。为获得有效性的数据，应确定有代表性的采样群体。病例对照研究的优点为范围小，随访时间短。该研究主要局限在于可能存在选择性偏离，及缺少随机对照，引起的其他偏离。当研究范围不以人群为基础时，应包含尽可能多的例数，研究设计和实施情况均应仔细记录。

十二、桥接试验

（一）临床桥接试验是用以支持生产工艺变更、产品组成改变、新的免疫

剂量、途径或程序的比对研究，一般应随机对照。至少这类研究应能对相关免疫学指标进行比较，并可评价一般不良事件；当改变较大时，如新联合疫苗中抗原组成改变，还需要有其他安全性比较研究的数据以支持这种改变。

（二）用于改变使用人群的临床桥接试验可为非随机性的研究。但要获得正确的结果，应尽量减少相关的易混淆变量。疫苗组份、生产工艺应尽可能与试验组一致，尽可能使用同批产品。

（三）当药学和临床前研究已足以证明生产工艺改变不影响疫苗临床有效性和安全性时，不需进行桥接试验（如质量控制和批签发的质量标准未改变）。

（四）适用范围

1. 用于生产工艺变更

疫苗上市后,无论产品的组成成份（佐剂、防腐剂）或生产（工艺、地点或规模）的改变,都会对产品的安全和/或有效性产生较大影响。疫苗生产过程中发生的任何改变，生产者均有责任证实该疫苗与未改变的疫苗一致。但不同情况对方案的要求不同。

2. 用于新免疫程序

当免疫程序、剂量和/或接种途径（如由皮下改为肌注）改变时，应考虑进行比较研究。绝大多数情况下，这种改变应用临床桥接试验进行评价。

3. 新的人群

由于不同的群体对疫苗的反应会有所不同，疫苗上市后新增目标人群，需用桥接试验来比较新目标人群与已批准目标人群间安全性、有效性的差别。

4. 安全性

当对目标人群安全性有特别考虑时，如有其他资料显示有严重不良事件发生时，而又不需要进行有效性桥接试验或有效性桥接试验不能提供安全性信息时，应进行安全性桥接试验以证明严重不良事件的发生率在这一人群中不会高于已报导的发生率。

附录 1:

术 语 定 义

不良反应:在按规定剂量和程序接种疫苗过程中,产生非预期或有害的反应,通常与疫苗接种有关。

不良事件:是指临床试验中受试者产生的非预期医疗事件,它与疫苗/接种疫苗不一定有因果联系。

严重不良反应:是指与死亡、入院治疗、住院期延长、持续性残疾或无自理能力等与临床试验有关的有生命危险的事件。

病例:指感染病原微生物后,符合预定的临床诊断标准或感染指标的受试者。

优效性试验:疫苗优效性试验以典型疾病病例为基础,对照是安慰剂或对所研究的疾病无效的疫苗。试验目的是评价接种疫苗后所预防的疾病的发病率下降的百分比。

非劣效性试验(单侧等效):与对照相比,疫苗效力非劣效性试验的典型设计是为说明使用新疫苗后疾病、感染的相对危险度(或相对发病率,或相对危险率)不大于事先确定的临床相关数值。

桥接试验:是指在支持某产品从一种组份、人群、接种程序等改变为其他类型的,针对其有效性、安全性及免疫原性的研究。

附录 2:

疫苗临床试验方案基本要求

一、目的和简介

二、研究现场(简要描述)

三、研究者

四、背景和原理

五、疫苗临床前研究和实验室评价

六、产品特性简介(疫苗制备及检定的详细资料)

七、主要和次要研究目的

八、试验设计

包括假设、终点、研究计划、样本量、研究时间等。

九、受试人群

入选及排除标准

十、方法和程序

包括入选、分组、接种、随访、实验室方法、统计计划和分析。

十一、临床试验的监控

包括资料监控、试验方法和资料的质量保证。

十二、时间表

包括入选开始和终结，随访的项目、间隔及终点，报告日期。

十三、伦理学批准