

预防用疫苗临床试验不良事件分级标准指导原则

二〇一九年十二月

预防用疫苗临床试验不良事件分级标准 指导原则

一、前言

预防用疫苗(以下简称疫苗)是指为预防、控制疾病的发生、流行,用于人体免疫接种的预防性生物制品,包括免疫规划疫苗和非免疫规划疫苗。

疫苗临床试验应严格遵守《中华人民共和国药品管理法》《中华人民共和国疫苗管理法》,执行《药品注册管理办法》的相关规定,按照《药物临床试验质量管理规范》(GCP)、《疫苗临床试验技术指导原则》和《疫苗临床试验质量管理指导原则(试行)》等相关要求进行。由于疫苗通常用于健康人群,多数为健康儿童或婴幼儿,一般情况下其各阶段临床试验选择健康受试者,因此在疫苗的临床试验中,对安全性方面的考虑和风险控制的要求应高于治疗性药物,实行最严格的管理制度,坚持风险管理和全程管控。

本指导原则为针对疫苗临床试验制定的不良事件分级标准,旨在通过对不良事件与接种疫苗因果关系的合理分析和判定,科学地监测和评估疫苗相关不良反应,最大程度地降低健康受试者在临床试验中的风险以及疫苗使用者的风险。

本指导原则基于现行法规和行业标准体系以及当前认知水平起草,所采用的分级标准和依据,参考了境外监管机构发布的

同类指导原则和行业指南，并结合了我国的临床实践经验而制定，将随着相关法规和标准的不断完善以及科学知识水平的提高适时更新。

二、适用范围

本指导原则适用于对疫苗临床试验中发生的不良事件严重程度（即强度）进行分级评估。由于疫苗临床试验的受试者可能为成人、青少年、儿童或婴幼儿，因此应依据不同年龄段人群生理特点对试验中的临床症状、体征及实验室检测指标异常的严重程度进行评估。分级评估标准也可作为疫苗临床试验设计中规定的紧急揭盲标准，以及是否暂停/终止临床的参考。同时，本指导原则提供的统一不良事件分级标准也有助于同一临床试验或不同临床试验间安全性数据的比较。

三、基本内容

本指导原则提供的疫苗临床试验不良事件的分级指标包括两部分：第一部分为临床观察指标（即症状和体征，包括接种部位不良事件、生命体征、非接种部位不良事件）；第二部分为实验室检测指标（血液生化、血液常规、尿液常规等）。在进行临床试验时，可根据疫苗特性、受试者人群特征和疾病危害程度，从本指导原则的不良事件分级表中选择适宜的观察指标进行安全性监测与评价。

本指导原则并未涵盖疫苗临床试验中所需观察的所有安全性指标。对于新型疫苗可能需要基于疫苗临床前毒理研究的安全性提示或类似产品的经验新增监测指标，对于新增指标的分级标准应明确依据，并在临床试验方案中说明。

由于观察或检测方法的差异而导致临床试验采用的分级标

准与本指导原则分级标准不一致，需重新制定分级标准时，应提供充分依据，并在临床试验方案中进行说明。

在本指导原则中纳入的儿童与婴幼儿观察指标有限，在具体应用时可结合候选疫苗的安全性评估需求进行相应增补。

（一）不良事件分级表

在疫苗安全性研究的不良事件监测中，临床症状、体征需与相应的实验室检测指标共同考虑，一并进行全面的因果分析和评价，以获得可靠的结论。

在临床试验实施中，除参考以下表格列出的不良事件类型进行记录和报告外，还应尽可能记录所关注的不良事件详细信息。

1. 临床观察指标（表 1~3）

表 1. 接种部位（局部）不良事件分级表

症状/体征	1 级	2 级	3 级	4 级
疼痛、触痛 （可选择使用；对于无法自主表达疼痛的受试者采用触痛）				
疼痛	不影响或轻微影响肢体活动	影响肢体活动	影响日常生活	丧失基本自理能力，或住院
触痛	接触或触碰后抗拒、退缩	接触或触碰后哭闹，但可以抚慰	持续哭闹无法抚慰	需急诊或住院
硬结*、肿胀 （可选择使用）**#				
> 14 岁	直径 2.5 ~ < 5 cm 或面积 6.25 ~ < 25 cm ² 且不影响或轻微影响日常生活	直径 5 ~ < 10 cm 或面积 25 ~ < 100 cm ² 或影响日常生活	直径 ≥ 10 cm 或面积 ≥ 100 cm ² 或溃烂或继发感染或静脉炎或无菌性脓肿或创口引流或严重影响日常生活	脓肿、剥脱性皮炎、真皮或深层组织坏死
≤ 14 岁	直径 < 2.5 cm	直径 ≥ 2.5 cm, 且面积 < 接种肢的 50% (解剖学上接种部位所在肢体, 如上臂或大腿)	面积 ≥ 接种肢的 50% 或溃烂或继发感染或静脉炎或创口引流	脓肿、剥脱性皮炎、真皮或深层组织坏死
皮疹*、红晕 （可选择使用）**#				

> 14 岁	直径 2.5 ~ < 5 cm 或面积 6.25 ~ < 25 cm ² 且不影响 或轻微影响日常生活	直径 5 ~ < 10 cm 或 面积 25 ~ < 100 cm ² 或影响日常生活	直径 ≥ 10 cm 或面积 ≥ 100 cm ² 或溃烂或 继发感染或静脉炎 或无细菌性脓肿或创 口引流或严重影响 日常生活	脓肿、剥脱性皮炎、真皮或 深层组织坏死
≤ 14 岁	直径 < 2.5 cm	直径 ≥ 2.5 cm 且面积 < 接种肢的 50% (指 解剖学意义上的接 种部位所在肢, 如上 臂或大腿)	面积 ≥ 接种肢的 50% 或溃烂或继发 感染或静脉炎或创 口引流	脓肿、剥脱性皮炎、真皮或 深层组织坏死
其他				
瘙痒	接种部位瘙痒, 自 行或在处理后 48h 内缓解	接种部位瘙痒, 在处 理后 48h 内未缓解	影响日常生活	NA
蜂窝组织炎	NA	需要进行非注射性 治疗 (如口服抗细 菌、抗真菌、抗病 毒类药物)	需要进行静脉注射 治疗 (如静脉抗细 菌、抗真菌、抗病 毒类药物)	脓毒血症, 或组织坏死等

注: *除直接测量直径来分级评价外, 还应记录测量结果的进展变化。

**应使用最大测量直径或面积。

#硬结和肿胀、疹和红的评价和分级应根据功能等级和实际测量结果, 选择分级更高的指标。

表 2. 生命体征分级表

体征	1 级	2 级	3 级	4 级
发热* [腋温 (°C)]				
> 14 岁	37.3 ~ < 38.0	38.0 ~ < 38.5	38.5 ~ < 39.5	≥ 39.5, 持续超过 3 天
≤ 14 岁	37.5 ~ < 38.0	38.0 ~ < 39.5	≥ 39.5	≥ 39.5, 持续超过 5 天
心电图 PR 间隔延长或房室阻滞 (可选择使用)				
> 16 岁	PR 间隔 0.21 ~ < 0.25 秒	PR 间隔 ≥ 0.25 秒 或 2 度房室阻滞 I 型	2 度房室阻滞 II 型或室性间歇 ≥ 3 秒	完全房室阻滞
≤ 16 岁	1 度房室阻滞 (PR 间隔 > 同 年龄、型别人群 正常值)	2 度房室阻滞 I 型	2 度房室阻滞 II 型或室性间歇 ≥ 3 秒	完全房室阻滞

体征	1 级	2 级	3 级	4 级
心率				
心动过速 (次/分钟)	101 ~ 115	116 ~ 130	> 130	心律失常需急诊或住院
心动过缓 (次/分钟)	50 ~ 54	45 ~ 49	< 45	心律失常需急诊或住院
血压				
高血压 (mmHg)				
≥18 岁	收缩压: 140 ~ < 160 或舒张压: 90 ~ < 100	收缩压: ≥160 ~ < 180 或舒张压: ≥100 ~ < 110	收缩压: ≥180 或舒张压: ≥110	出现之前未诊断出的威胁生命的并发症 (如: 恶性高血压) 或住院
< 18 岁	收缩压 > 120 ~ < 152 或舒张压 > 80 ~ < 95	收缩压 ≥152 ~ < 178 或舒张压 ≥95 ~ < 109	收缩压 ≥178 或舒张压 ≥109	出现之前未诊断出的威胁生命的并发症 (如: 恶性高血压) 或住院
低血压 (收缩压) (mmHg)	85 ~ < 89	80 ~ < 85	< 80	休克或住院
呼吸频率 (次/分钟)	17 ~ 20	21 ~ 25	> 25	需气管插管

注: *国内通常采用腋温, 必要时换算为口温和肛温。通常, 口温=腋温+0.2℃;

肛温=腋温 + (0.3~0.5℃)。当发生持续高热时应尽快明确高热病因。

表 3. 非接种部位 (全身) 不良事件分级表

器官系统症状/体征	1 级	2 级	3 级	4 级
胃肠系统				
腹泻	轻微或一过性, 3~4 次/天, 粪便性状异常, 或轻微腹泻持续小于 1 周	中度或持续性, 5~7 次/天, 粪便性状异常, 或腹泻 > 1 周	> 7 次/天, 粪便性状异常, 或出血性腹泻, 直立性低血压, 电解质失衡, 需静脉输液 > 2L	低血压休克, 需住院治疗
便秘*	需要粪便软化剂以及饮食调整	需要通便药物	顽固便秘需手工疏通或使用灌肠剂	中毒性巨结肠或肠梗阻
吞咽困难	吞咽时轻度不适	饮食受限制	饮食、谈话非常受限; 不能进食固体食物	不能进食液体食物; 需要静脉营养
厌食	食欲下降, 但不减少食物摄入	食欲下降, 食物摄入减少, 但体重未明显降低	食欲下降, 且体重明显降低	需要措施干预 (如胃管喂食、肠外营养)
呕吐	1~2 次/24 小时且不影响活动	3~5 次/24 小时或活动受限	24 小时内 > 6 次或需要静脉补液	由于低血压休克需要住院或其他途径营养
恶心	一过性 (< 24 小时) 或间歇性且摄入食物基本正常	持续的恶心导致食物摄入减少 (24~48 小时)	持续的恶心导致几乎无食物摄入 (> 48 小时) 或需要静脉补液	威胁生命 (如低血压休克)

器官系统症状/体征	1 级	2 级	3 级	4 级
肌肉骨骼与结缔组织				
肌肉痛 (非接种部位)	不影响日常活动	稍影响日常活动	重度肌肉疼痛, 严重影响日常活动	急诊或住院
关节炎	轻度疼痛, 伴随炎症、红斑或关节肿胀; 但不妨碍功能	中度疼痛, 伴随炎症、红斑或关节肿胀; 妨碍功能, 但不影响日常活动	重度疼痛, 伴随炎症、红斑或关节肿胀; 影响日常活动	永久性和/或失能性关节损伤
关节痛	轻度疼痛, 不妨碍功能	中度疼痛; 需要止痛剂和/或疼痛妨碍功能, 但不影响日常活动	重度疼痛; 需要止痛剂和/或疼痛影响日常活动	失能性疼痛
神经系统				
头痛	不影响日常活动, 无需治疗	一过性, 轻微影响日常活动, 可能需治疗或干预	严重影响日常活动, 需要治疗或干预	顽固性, 需急诊或住院
晕厥	接近晕厥, 不丧失意识(如: 先兆晕厥)	丧失意识, 但不需进行治疗	丧失意识, 需进行治疗或住院	NA
新发惊厥				
≥18 岁	NA	NA	1~3 次惊厥	长时间和多次惊厥(如: 惊厥持续状态)或难以控制(如: 顽固性癫痫)
<18 岁	惊厥持续时间 < 5 分钟, 以及惊厥发作后状态 < 24 小时	惊厥持续时间 ≥ 5 ~ < 20 分钟, 以及惊厥发作后状态 < 24 小时	惊厥持续时间 ≥ 20 分钟或惊厥发作后状态 > 24 小时	长时间和多次惊厥(如: 惊厥持续状态)或难以控制(如: 顽固性癫痫)
呼吸系统				
咳嗽	一过性, 无需治疗	持续咳嗽, 治疗有效	阵发咳嗽, 治疗无法控制	急诊或住院
急性支气管痉挛	一过性; 无需治疗; FEV ₁ % 为 70% ~ 80%	需要治疗; 支气管扩张剂治疗恢复正常; FEV ₁ % 为 50% ~ 70%	支气管扩张剂治疗不能恢复正常; FEV ₁ % 为 25% ~ 50% 或肋间持续凹陷	发绀; FEV ₁ % < 25%; 或需要插管
呼吸困难	运动中呼吸困难	正常活动呼吸困难	休息时呼吸困难	呼吸困难, 需吸氧治疗, 住院或辅助呼吸

器官系统症状/体征	1 级	2 级	3 级	4 级
皮肤及皮下组织				
非接种部位瘙痒 (无皮肤损伤)	轻微痒, 不影响或 轻微影响日常生活	瘙痒影响日常生活	瘙痒致无法进行日 常生活	NA
皮肤粘膜异常	红斑/瘙痒/颜色 改变	弥漫性皮炎/斑丘疹/ 干燥/脱屑	疱状/渗出/脱屑/溃 疡	剥脱性皮炎累及粘膜, 或多型性红斑, 或疑似 Stevens-Johnsons 综合 症
精神系统				
失眠*	轻度入睡困难, 不 影响或轻微影响日 常生活	中度入睡困难, 影响 日常生活	严重入睡困难, 严 重影响日常生活, 需进行治疗或住院	NA
激惹或抑制	轻度激惹或轻度抑 制	易激惹或嗜睡	无法抚慰或反应低 下	NA
精神障碍 (包括焦虑、抑郁、 狂躁以及精神错乱) 应报告详细症状	轻微症状, 无需就 诊或行为不影响或 轻微影响日常生活	有临床症状, 需要就 诊或行为影响日常生 活	需要住院或行为能 力无法支持日常生 活	有伤害自己或他人倾 向或急性精神错乱或 丧失基本自理能力
免疫系统				
急性过敏反应**	局部荨麻疹(水 疱), 无需治疗	局部荨麻疹, 需治疗 或轻度血管性水肿, 无需治疗	广泛荨麻疹或血管 性水肿需治疗或轻 度支气管痉挛	过敏性休克或威胁生 命的支气管痉挛或喉 头水肿
其他				
疲劳、乏力	不影响日常活动	影响正常日常活动	严重影响日常活 动, 不能工作	急诊或住院
非接种部位疼痛# (报告时明确部位)	轻微疼痛, 不影响 或轻微影响日常生 活	疼痛影响日常生活	疼痛无法进行日常 生活	伤残性疼痛, 丧失基本 自理能力

注: FEV₁%指用力一秒呼气容积 (FEV₁) /用力肺活量 (FVC)

*对于便秘与失眠应关注接种前后出现的变化。

**指 I 型超敏反应。

#指除肌肉痛、关节痛、头痛外的其他非接种部位疼痛。

2. 实验室检测指标 (表 4~6)

由于实验室检测指标作为安全性评价的参考标准时, 除依据行业认可的科学标准外, 还需考虑当前临床采用的检测技术和检

验方法的更新，因此在临床试验方案设计中，其监测指标和标准的选择需有充分依据，即应符合规定或公认的生理生化指标正常值范围以证明其合理性和可行性。以下相关指标仅供参考。

对于介于参考值范围上限（ULN）或下限（LLN）与 1 级不良事件之间的实验室检测值，不作为不良事件报告。

表 4. 血液生化指标分级表

检测指标	1 级	2 级	3 级	4 级
肝功能 (ALT, AST 升高)	1.25 ~ < 2.5 ×ULN	2.5 ~ < 5.0×ULN	5.0 ~ < 10×ULN	≥10×ULN
总胆红素升高 (mg/dL; μmol/L)				
> 28 日龄	1.1 ~ < 1.6×ULN	1.6 ~ < 2.6×ULN	2.6 ~ 5.0×ULN	≥5.0×ULN
7 ~ ≤28 日龄 (母乳喂养)	5 ~ < 10 85.5 ~ < 171	10 ~ < 20 171 ~ < 342	20 ~ < 25 342 ~ < 427.5	≥25 ≥427.5
7 ~ ≤28 日龄 (非母乳喂养)	1.1 ~ < 1.6×ULN	1.6 ~ < 2.6×ULN	2.6 ~ 5.0×ULN	≥5.0×ULN
72 小时 ~ < 7 日龄	11 ~ < 16 188.1 ~ < 273.6	16 ~ < 18 273.6 ~ < 307.8	18 ~ < 24 307.8 ~ < 410.4	≥24 ≥410.4
48 ~ < 72 小时	8.5 ~ < 13 145.5 ~ < 222.3	13 ~ < 15 222.3 ~ < 256.5	15 ~ < 22 256.5 ~ < 376.2	≥22 ≥376.2
24 ~ < 48 小时	5 ~ < 8 85.5 ~ < 136.8	8 ~ < 12 136.8 ~ < 205.2	12 ~ < 19 205.2 ~ < 324.9	≥19 ≥324.9
< 24 小时	4 ~ < 7 68.4 ~ < 119.7	7 ~ < 10 119.7 ~ < 171	10 ~ < 17 171 ~ < 290.7	≥17 ≥290.7
胰酶 (淀粉酶, 脂肪酶)	1.1 ~ < 1.5×ULN	1.5 ~ < 3.0×ULN	3.0 ~ < 5.0×ULN	≥5.0×ULN
肌酸磷酸激酶 (CPK)	1.25 ~ < 1.5×ULN	1.5 ~ < 3.0×ULN	3.0 ~ < 10×ULN	≥10×ULN
高钠血症 (Na, mmol/L)	146 ~ < 150	150 ~ < 154	154 ~ < 160	≥160
低钠血症 (Na, mmol/L)	130 ~ < 135	125 ~ < 130	121 ~ < 125	≤120
高钾血症 (K, mmol/L)	5.6 ~ < 6.0	6.0 ~ < 6.5	6.5 ~ < 7.0	≥7.0
低钾血症 (K, mmol/L)	3.0 ~ < 3.4	2.5 ~ < 3.0	2.0 ~ < 2.5	< 2.0
高血钙 (Ca, mmol/L)				
≥7 日龄	2.65 ~ < 2.88	2.88 ~ < 3.13	3.13 ~ < 3.38	≥3.38
< 7 日龄	2.88 ~ < 3.10	3.10 ~ < 3.23	3.23 ~ < 3.38	≥3.38
低血钙 (Ca, mmol/L)				

≥7 日龄	1.95 ~ < 2.10	1.75 ~ < 1.95	1.53 ~ < 1.75	< 1.53
< 7 日龄	1.63 ~ < 1.88	1.50 ~ < 1.63	1.38 ~ < 1.50	< 1.38
高血糖 (Glu, mmol/L)				
空腹	6.11 ~ < 6.95	6.95 ~ < 13.89	13.89 ~ < 27.75	≥27.75
非空腹	6.44 ~ < 8.89	8.89 ~ < 13.89	13.89 ~ < 27.75	≥27.75
低血糖 (Glu, mmol/L)				
≥1 月龄	3.05 ~ < 3.55	2.22 ~ < 3.05	1.67 ~ < 2.22	< 1.67
< 1 月龄	2.78 ~ < 3.00	2.22 ~ < 2.78	1.67 ~ < 2.22	< 1.67

注：ULN 指正常值范围之上限。

表 5. 血液常规检查分级表

检测指标/分级	1 级	2 级	3 级	4 级
白细胞升高 (WBC, 10 ⁹ /L)	11 ~ < 13	13 ~ < 15	15 ~ < 30	≥30
白细胞降低 (WBC, 10 ⁹ /L)				
> 7 日龄	2.000 ~ 2.499	1.500 ~ 1.999	1.000 ~ 1.499	< 1.000
≤7 日龄	5.500 ~ 6.999	4.000 ~ 5.499	2.500 ~ 3.999	< 2.500
淋巴细胞降低 (LY, 10 ⁹ /L)	0.75 ~ 1.00	0.5 ~ 0.749	0.25 ~ 0.49	< 0.25
中性粒细胞降低 (ANC, 10 ⁹ /L)				
> 7 日龄	0.800 ~ 1.000	0.600 ~ 0.799	0.400 ~ 0.599	< 0.400
2 ~ 7 日龄	1.250 ~ 1.500	1.000 ~ 1.249	0.750 ~ 0.999	< 0.750
≤1 日龄	4.000 ~ 5.000	3.000 ~ 3.999	1.500 ~ 2.999	< 1.500
嗜酸性粒细胞 (Eos, 10 ⁹ /L)	0.65 ~ 1.5	1.51 ~ 5.0	> 5.0	高嗜酸性粒细胞综合征
血小板减少 (PLT, 10 ⁹ /L)				
> 12 岁	125 ~ 140	100 ~ 124	25 ~ 99	< 25
> 3 月龄 ~ ≤12 岁	NA	50 ~ 75	25 ~ 49	< 25
低血红蛋白 (g/dL)				
≥13 岁男性	10.0 ~ 10.9	9.0 ~ < 10.0	7.0 ~ < 9.0	< 7.0
≥13 岁女性	9.5 ~ 10.4	8.5 ~ < 9.5	6.5 ~ < 8.5	< 6.5
57 日龄 ~ < 13 岁 (男童与女童)	9.5 ~ 10.4	8.5 ~ < 9.5	6.5 ~ < 8.5	< 6.5
36 日龄 ~ 56 日龄 (男童与女童)	8.5 ~ 9.6	7.0 ~ < 8.5	6.0 ~ < 7.0	< 6.0
22 日龄 ~ 35 日龄 (男童与女童)	9.5 ~ 11.0	8.0 ~ < 9.5	6.7 ~ < 8.0	< 6.7
8 日龄 ~ 21 日龄 (男童与女童)	11.0 ~ 13.0	9.0 ~ < 11.0	8.0 ~ < 9.0	< 8.0
≤7 日龄 (男童与女童)	13.0 ~ 14.0	10.0 ~ < 13.0	9.0 ~ < 10.0	< 9.0

表 6. 尿液常规检查分级表

检测指标	1 级	2 级	3 级	4 级
尿蛋白 (PRO) (尿液试纸检测)	1+	2+	3+或更高	NA
尿糖 (尿液试纸检测)	微量 ~ 1+ 或 ≤250mg	2+ 或 >250 ~ ≤500mg	>2+ 或 >500mg	NA
红细胞 (镜检) [每个高倍视野下红细胞数 (rbc/hpf) (排除女性经期)]	6 ~ <10	≥10	肉眼血尿, 伴或不伴血液凝块; 或 尿红细胞筒形; 或需要进行治疗	急诊或住院

(二) 其他不良事件分级一般原则

对分级表中未涉及的不良事件, 按照下列标准进行强度评估。

1 级	2 级	3 级	4 级	5 级
轻度: 短时 (<48h) 或轻微不适, 不影响 活动, 无需治疗	中度: 轻度或中度 活动受限, 可能需 就诊、不需或仅需 轻度治疗	重度: 活动明显 受限, 需就诊并接 受治疗, 可能需要 住院	危重: 可能威胁生 命, 活动严重受 限, 需监护治疗	死亡

与疫苗接种相关的罕见不良事件 (即罕见不良反应) 常需要大样本临床试验或人群应用才能发现, 有时需上市后研究进一步评价。对于主要适用人群为健康人群并包括婴幼儿的疫苗而言, 其安全性的要求较其他药品更为严格, 在上市前临床试验中, 应尽可能扩大样本量, 以期发现与疫苗接种相关的罕见风险信号。必要时可进行以安全性观察指标作为临床评价终点的临床试验, 最低样本量则需符合安全性研究的统计学要求。

(三) 关联性评价和安全性报告

临床安全性监测应重点进行不良事件与试验疫苗的关联性

评价，需特别关注与疫苗接种相关的严重不良反应；在临床试验进程中应按 ICH 相关要求及时上报非预期严重不良反应（SUSAR）和研发进程中的定期安全性报告（DSUR）。

【参考文献】

1. 全国人大常委会.《中华人民共和国疫苗管理法》.2019 年 6 月 29 日.

(<http://www.npc.gov.cn/npc/c30834/201907/11447c85e05840b9b12c62b5b645fe9d.shtml>)

2. ICH.E2A-E2F.

(<https://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>)

3. NMPA（原 CFDA）. CDE. E2A - E2F Pharmacovigilance/ 药物警戒（中文版）.

(<http://www.cde.org.cn/guide.do?method=getIchTypeList&type1=3>)

4. WHO. Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations; TRS 1004, Annex9, June 2017.

(https://www.who.int/biologicals/expert_committee/WHO_TRS_1004_web_Annex_9.pdf?ua=1)

5. FDA. Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials, September 2007.

(<http://www.fda.gov/cber/gdlns/toxvac.pdf>)

6. NIH. Division of AIDS (DAIDS) Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events, July 2017.

(<https://rsc.niaid.nih.gov/clinical-research-sites/daid-adverse-event-grading-tables>)

7. NMPA (原 CFDA) . CDR. 《药品不良反应报告和检测工作手册》，2012 年 11 月.

(<http://www.cdr-adr.org.cn/xzzx/hyzt/hyzt2013nd/201304/W020130426419851149382.pdf>)

8. 国家卫计委 (原卫生部) . 《药品不良反应报告和监测管理办法》 (卫生部令第 81 号) , 2011 年 05 月 04 日.

(<http://www.nhc.gov.cn/xxgk/pages/viewdocument.jsp?dispatchDate=&staticUrl=/zwgkzt/wsbysj/201105/51770.shtml&wenhao>)

9. NMPA (原 CFDA) . 《食品药物监管总局关于印发疫苗临床试验严重不良事件报告管理规定 (试行) 的通知》 (食药监药化管〔2014〕6 号) , 2014 年 1 月 17 日.

(<http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0844/96405.html>)

10. NMPA (原 CFDA) . 《预防用疫苗临床试验不良反应分级标准指导原则》.2005 年 10 月 14 日.

(<http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL1616/83435.html>)

11. NMPA (原 CFDA) . 《疫苗临床试验技术指导原则》 (待更新) . 2004 年 12 月 03 日.

(<http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL1616/83398.html>)