

疫苗临床试验技术指导原则

国家药品监督管理局药品审评中心

2025 年 2 月

目 录

一、前言	1
二、总体考虑	1
(一) 立题依据	1
(二) 临床研发计划	2
1. 上市前研发阶段	3
2. 上市后应用阶段	3
三、临床试验的一般考虑	4
(一) 研究人群	4
(二) 试验疫苗、免疫剂量和程序	5
(三) 对照的选择	6
四、免疫原性	7
(一) 评价指标	7
(二) 样本采集和检测	9
(三) 试验设计与评价	9
五、保护效力	10
(一) 试验设计	10
(二) 评价指标	11
(三) 临床终点的监测与判定	12
(四) 保护效力评价	13
六、安全性	15
(一) 一般考虑	15
1. 受试者入组	15
2. 暂停/终止标准	15

3. 安全性观察	16
（二）特殊考虑	18
1. 技术路线相关考虑	18
2. 佐剂相关考虑	19
（三）安全性观察的样本量	19
（四）安全性评价	20
七、特殊人群	20
（一）孕妇及哺乳期妇女	20
（二）老年人	22
（三）免疫缺陷人群	22
八、应对突发公共卫生事件急需的疫苗	23
九、缩写词列表	24
十、名词解释	24
十一、参考文献	25

一、前言

为规范疫苗的临床试验和评价，根据《中华人民共和国药品管理法》《中华人民共和国疫苗管理法》《药品注册管理办法》等，制定本指导原则。

本指导原则所称疫苗是指为预防、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。按其组成成份和生产工艺可分为灭活疫苗、减毒活疫苗、亚单位疫苗、基因工程重组蛋白疫苗、核酸疫苗、结合疫苗、载体疫苗等。

本指导原则旨在为疫苗临床试验提供一般性技术建议，具体品种的临床试验设计和评价还应根据其本身特征和所预防疾病的流行情况，并参照相关的指导原则确定。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认知。随着科学研究的进展，本指导原则中的相关内容将会不断完善与更新。应用本指导原则时，请同时参考药物临床试验质量管理规范（GCP）、人用药品技术要求国际协调理事会（ICH）和国内已发布的其他相关指导原则。

二、总体考虑

（一）立题依据

针对试验疫苗的立题依据，应有如下考虑（包括但不限于）：

1. 疫苗可预防疾病（简称目标疾病）相关病原体的生物学特征、致病机制等；

2. 目标疾病的疾病负担（如发病率、病死率等）、流行病学特征及其影响因素、诊断与防治手段，包括可能的境内外差异等，鼓励优先选择疾病负担最重的人群进行研发；

3. 疫苗目标接种人群的人口学特征（如年龄、性别等）；

4. 疫苗预期的免疫保护作用机制；

5. 境内外同类产品上市和研究进展情况等；

6. 某些特殊情况，如多价疫苗应明确所含型别的潜在临床获益；多联疫苗需结合各单苗免疫程序的相同或相似性，综合考虑研发的必要性和可行性。

（二）临床研发计划

疫苗临床研究遵循药物临床研究的一般原则。临床前研究结果应支持试验疫苗进入临床试验；获得试验疫苗安全性、免疫原性初步数据后，继续开展探索性临床试验和确证性临床试验，进一步评价疫苗有效性和安全性。但由于疫苗独特的作用机制，受试者多为暴露于危险因素的未患病人群，可能涉及重大公共卫生事件等特点，疫苗临床研究又存在特殊性。因此，应充分考虑疫苗的特殊性，制定相应的临床研发计划。

临床研发计划重点阐述在以目标为导向的整体临床研发思路下，如何设计不同阶段及不同研究目的的临床试验，以评价和确定试验疫苗的获益/风险比。每个试验疫苗进入临床试验前均应首先确立临床研发计划，包括每个临床试验在其

中的定位、作用和开展时序等。

虽然通常将疫苗临床研究分为 I 期~IV 期，但分期的概念只是便于描述，并非硬性规定，而且疫苗研发的分期可能重叠或合并。因此，以疫苗上市注册为节点，分为上市前研发阶段、上市后应用阶段；上市前研发阶段，根据研究目的分为探索性临床试验、确证性临床试验。

1. 上市前研发阶段

探索性临床试验早期初步确认试验疫苗的安全性，也可同时探索免疫原性；随后，继续探索免疫剂量、免疫程序、免疫途径等，进一步考察扩大人群后的安全性及初步有效性。通过综合评估免疫原性与安全性，确定进入确证性临床试验所采用的免疫剂量和程序。

确证性临床试验旨在目标接种人群中确证试验疫苗的有效性以及安全性，为试验疫苗上市批准提供充分依据，并为说明书的撰写提供信息。在开展保护效力确证性临床试验前，鼓励在一定统计把握度的样本量下探索试验疫苗的保护效力，明确确证性临床试验的临床终点定义与诊断流程，以提高确证性临床试验的成功率。

采用免疫原性替代终点进行有效性评价的确证性临床试验，可参考疫苗临床可比性研究、免疫原性桥接临床试验等相关技术指导原则。

2. 上市后应用阶段

上市许可持有人应当建立健全疫苗全生命周期管理，对疫苗的安全性、有效性和质量可控性进行进一步确证，收集真实世界数据，评估实际应用的保护效果和安全性。

试验疫苗部分研究可能持续至上市后或需于上市后应用阶段开展。如有涉及，临床研发计划也应涵盖相应内容，或根据临床研究进展动态更新。

三、临床试验的一般考虑

临床试验方案应包括试验目的、设计、实施、分析等内容。方案应科学、完整、可操作、风险可控，并符合伦理学相关要求。疫苗临床试验的设计要素应遵循药物临床试验的一般考虑。基于疫苗的特殊性，还有如下考虑：

（一）研究人群

早期探索性临床试验通常自 18~59 岁的健康成人受试者开始。若目标接种人群为儿童或老人、孕妇等人群，通常应获得 18~59 岁健康成人初步安全性数据后，再在目标接种人群中开展研究；用于婴幼儿的疫苗，通常按先 18~59 岁的健康成人，后青少年、儿童，最后婴幼儿的顺序分步进行。后续探索性临床试验、确证性临床试验应选择能代表疫苗目标接种人群的受试者，尤其是确证性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不同亚组的占比。

入选和排除标准应结合疫苗特性、目标人群的生理特点等制定，通常要考虑的因素包括研究人群的年龄、健康状况、

免疫功能状态、既往病史和疫苗接种史等，一般排除重要脏器严重疾病、严重免疫缺陷或免疫抑制、患有进行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价的因素，或存在接种禁忌（如对疫苗主要成份及辅料过敏）等。

对于某些可能存在抗体依赖增强效应（ADE）或疫苗增强性疾病（VED）风险的试验疫苗，应慎重考虑研究人群的入排标准，如既往感染情况及特异性抗体的基线水平。

（二）试验疫苗、免疫剂量和程序

申请人应结合研究目的、药学和非临床研究数据等，探索制剂处方（如抗原剂量、添加佐剂的必要性、抗原/佐剂配比等）、接种途径、免疫剂次以及不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序提供决策依据。根据疫苗特性，还应考虑研究人群特征对免疫应答的可能影响，如年龄、性别、母传抗体、既往疫苗接种或用药史、自然暴露导致的预存免疫等。必要时，可能需针对不同年龄亚组、既往疫苗接种史、免疫功能状态等人群，分别探索最佳免疫剂量和程序。

进入确证性临床试验的目标剂量和免疫程序应有充分的数据支持。建议尽可能采用商业化规模生产的疫苗用于确证性临床试验，确保临床试验数据对拟上市疫苗的代表性；如果确证性临床试验之后的药学变更难以避免，应按照 ICH Q5E、临床试验期间生物制品药学研究和变更等技术指导原

则开展全面的可比性研究，包括必要的免疫原性桥接临床试验，以提供充分的数据支持。

试验疫苗的规格与免疫剂量密切相关，建议结合剂量探索合理选择规格，关注临床试验期间疫苗规格与拟上市规格的衔接。

具有创新性质的疫苗，鼓励尽早开展免疫持久性相关研究，为免疫程序的完善提供数据支持。

是否需开展联合接种研究应视具体情况而定。婴幼儿阶段疫苗接种较为密集，鼓励开展与最有可能同时接种疫苗的联合接种研究。

（三）对照的选择

对照一般包括安慰剂对照、佐剂对照、阳性对照、与研究无关的预防其他疾病的疫苗对照等。阳性对照应为预防相同疾病且具有充分的安全有效性数据的疫苗，原则上应选择境内已上市并已在临床广泛应用的产品。选择阳性对照时，一般应考虑与试验疫苗在目标接种人群、免疫程序、接种途径、接种方式等方面的一致性，同时结合药学方面进行考虑。阳性对照应按照说明书批准内容使用。阳性对照的有效性可能受病原体流行情况、接种覆盖率等因素影响，应充分考虑这些因素对试验疫苗有效性评价的可能影响。

在符合伦理学要求的前提下，对照的选择根据临床试验所处阶段、研究目的等而有所不同。以评价安全性为主要研

究目的的早期探索性临床试验，具有创新性质的疫苗通常采用安慰剂对照，境内或境外已有上市产品的疫苗也可采用阳性对照；对于含新佐剂或佐剂系统的疫苗，必要时可基于临床前研究结果增设佐剂对照，以便合理判定其安全性风险，支持后续临床试验开展。以评价保护效力为主要研究目的的临床试验，通常选择安慰剂对照评价绝对保护效力，也可采用阳性对照评价相对保护效力。以评价免疫原性为主要研究目的时，探索性临床试验可结合阳性对照的可及性进行选择；以免疫原性替代终点进行有效性评价的确证性临床试验，对照的选择视研究目的、品种具体情况而定。

扩展接种对象、变更免疫程序等需开展免疫原性桥接临床试验时，若试验疫苗为已上市产品，应采用批签发合格批次；若试验疫苗尚未上市，相关考虑同确证性临床试验，并关注与前期临床试验疫苗的质量可比性。涉及药学变更的免疫原性桥接临床试验，应考虑选择变更前的疫苗作为对照。

四、免疫原性

（一）评价指标

疫苗通过接种后诱导机体产生针对病原体或其毒素的特异性免疫应答而发挥作用，因此，理论上可通过测量试验疫苗诱导的适应性免疫水平推测其保护效力。根据疫苗特性、接种途径等不同，疫苗可诱导体液免疫、细胞免疫或黏膜免疫。通过测量血清、全血、黏膜分泌物或其他人体体液

等样本中的相关指标可评估体液、细胞、黏膜等免疫应答的强度和持续时间。

现阶段临床试验主要采用体液免疫相关指标作为免疫原性评价指标，如中和抗体、结合抗体等。一般通过测量疫苗接种前、后特异性抗体水平的变化来评估免疫原性，评价指标包括抗体几何平均滴度（GMT）/几何平均浓度（GMC）及其增长倍数（GMFR）、抗体阳转率、抗体保护率、抗体阳性率等。若已有与保护效力建立相关性的免疫原性指标（ICP）且已获得了抗体的保护性阈值，则更关注疫苗接种后的免疫应答水平达到或高于阈值的受试者百分比。若尚未建立保护性阈值，则需结合抗体阳转率、阳性率和 GMT/GMC 综合评价。临床试验通常使用组间 GMT/GMC 比值或组间阳转率、阳性率的差值进行总体免疫原性评价。

细胞免疫应答指标多为抗原特异性免疫细胞的计数和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化受试者的致敏 T 细胞、表征释放的主要细胞因子等。疫苗诱导的细胞免疫机制较为复杂，在检测试剂和方法、评价指标标准化等方面尚缺乏广泛共识。黏膜免疫目前也面临标本的采集时间和方法、保存条件、标本处理、检测方法等诸多限制。若预期疫苗作用机制主要依赖细胞免疫或黏膜免疫，建议探索合适的评价指标和检测方法，以期通过评价免疫应答，用于支持目标免疫剂量和程序等的选择。

（二）样本采集和检测

建议采集研究人群接种前样本，以便获得抗体阳转率、增长倍数等评价指标的研究数据，探索预存免疫对疫苗接种免疫应答的可能影响。接种后采样时间应基于同类产品、试验疫苗临床前研究或临床试验对接种后免疫应答峰值数据的积累，选择能较好反映疫苗免疫原性特征的时间点采集样本，并可随着数据的积累在临床试验中进行调整。

对于免疫原性特征未知的疫苗或可评价数据较少的情况，应重点针对免疫应答动态变化特征开展研究，在整个研究阶段根据预先规定的间隔定期采集样本。

免疫持久性是疫苗有效性的评价内容，其随访应根据疾病特点、接种对象、疫苗特性、接种策略及效力长期随访等确定。

应建立能够有效评价免疫原性的检测方法，并对方法进行验证。为保证临床试验中检测结果的准确性、可靠性，确证性临床试验应采用中心化检测。鼓励整个临床研发过程中在相同的实验室使用相同的检测方法。若检测方法的变更无法避免，则应全面评估并说明变更对临床试验结果和结论的潜在影响。

（三）试验设计与评价

采用免疫原性替代终点进行有效性评价的确证性临床试验，比较类型有基于阳性对照的优效、非劣效、等效设计，

其具体设计与评价可参考相关技术指导原则执行。

“界值”的确定是上述试验设计的关键要素之一。非劣效界值应不超过临床上能接受的最大差别范围且相对保守，主要考虑因素包括目标疾病的严重程度，检测方法的灵敏度、精密度及可靠性等。

五、保护效力

保护效力是评价疫苗有效性的直接证据和金标准。疾病流行病学特征、已有干预措施、研究人群的免疫接种策略、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可行性。除非有充分的理由或研究数据的支持，试验疫苗应首选保护效力试验证实其有效性。

（一）试验设计

疫苗保护效力试验的设计要素遵循 ICH E8 (R1)。保护效力试验首选多中心、随机、盲法、对照设计。其他试验设计，需提供充分的理由或研究数据的支持。

样本量估计通常基于有效性考虑，取决于临床试验设计、统计学考虑、临床和流行病学等方面的科学依据，其中最为关键的是目标人群的发病率、疫苗预期效力水平，以及假设检验中的“界值”。如果缺乏目标疾病的流行病学数据，鼓励在保护效力试验开始前在拟开展试验的地区开展流行病学调查，以期获得发病率等流行病学数据，为样本量计算提供依据。此外，还应考虑样本量估计所依据的人口学和社会

会特征等，与研究人群是否同质。视疾病负担、已有干预措施、临床需求迫切程度不同，假设检验的“界值”可能有所不同。申请人应根据研究目的确定估计目标，并在试验方案中描述。样本量应至少确保对主要估计目标的评价具有足够的检验效能，同时兼顾安全性评价要求及可行性。

保护效力试验往往采用多中心试验设计。值得注意的是，我国幅员辽阔，不同地区流行病学特征可能存在差异（如发病率、病原体型别分布等），需重点关注各中心的疾病流行情况对目标使用地区的代表性。如果缺乏各中心目标疾病的流行病学数据，建议申请人进行临床试验可行性评估。如果病原体呈显著的季节性流行，鼓励开展跨流行季的保护效力研究。若涉及多区域临床试验，还应遵循 ICH E17，并重点关注境内、外流行的病原体是否存在差异，尤其是病原体的流行具有阶段性或周期性等动态变化特征时。

（二）评价指标

保护效力试验的评价指标由试验疫苗特性和研究目的确定。一般以预防的疾病作为临床终点，以其发生率、持续时间等作为评价指标。

如果一种病原体可能导致不同类型的疾病，应明确目标疾病类型。如果涉及不同病原体型别，一般选择疫苗所含型别感染所致疾病为主要终点；如果非临床或已有临床数据表明，疫苗可能对不同病原体或对疫苗未包含的相同病原体不

同型别提供交叉保护，主要终点也可能是由不同病原体或相同病原体任何型别引起的疾病。应依据疫苗特性，合理确定主要终点中病例收集的起始时间，通常将完成目标免疫程序接种并预计产生保护作用的时间点作为起始时间。

次要终点一般包括疫苗所含病原体每个型别各自感染所致疾病、所有型别感染所致疾病、非疫苗型别感染所致疾病，不同严重程度的疾病、临床症状或体征，排毒的持续时间等。对于部分疫苗，将试验疫苗组发生的病例与对照组发生的病例进行严重程度比较可能非常重要，以确定疫苗接种是否降低或增强疾病的严重程度。

（三）临床终点的监测与判定

监测体系的灵敏度、特异度，诊断方法的准确性、可靠性，采样流程（频率和方法），检测方法和试剂的灵敏度及特异度对试验疫苗的有效性评价十分重要。

临床试验方案应合理设定疑似病例定义，制定触发访视的标准等。建议视当地的疾病流行强度、病例监测资源、预期的研究周期等，合理定义疑似病例，包括临床症状或体征及其严重程度范围，以保证病例监测体系的灵敏度。

针对疑似病例，通常结合临床症状/体征和实验室检测结果来判定确诊病例。临床试验方案应明确确诊病例的定义、确诊标准及流程，尤其是涉及复合终点、共同感染、多次发病等情况时。如果临床终点基于组织学检查结果，应在方案

中预先定义分期和进展的标准。

一般采取主、被动监测相结合的方式收集病例信息，主动监测的随访频率应确保足以获得重要的实验室检测等数据。此外，还应制定严格的病原学样本采集流程，建议采用公认且经过验证的检测方法进行病原学检测。

整个试验期间以及各中心应保证病例监测、采样，病原体检测，病例诊断方法和标准的一致性。建议设置质量控制体系，充分发挥临床试验数据监查委员会（DMC）、终点判定委员会（EAC）的作用。

（四）保护效力评价

临床试验中的总体保护效力评价，一般通过比较试验期间试验组与对照组发病率（人时发病率或累积发病率）计算点估计值和相应的置信区间（一般取双侧 95%）。可考虑针对不同受试者亚组（如年龄、性别、区域、基线抗体状态等）分别进行分析。

有效性主要分析通常在完成试验用疫苗目标免疫程序接种的随机人群中进行。在至少接种一剂试验用疫苗的随机人群中进行次要分析。有的疫苗需要根据基线水平定义有效性分析人群，但应充分阐述理由，并明确相关定义。

根据疾病的预期发病率、保护持续时间的重要性、长期随访可行性，以及疫苗是否能够解决未满足的紧迫临床需求，保护效力主要分析节点可以是目标免疫程序接种后的特

定时间或达到预设的终点事件数量时。例如，疾病的背景发病率清晰时，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退出研究时进行主要分析；无法预期或不确定病例的积累速度时，可根据已累积所需的终点事件数量进行主要分析（事件驱动型试验设计）。

如有期中分析，建议在方案中明确期中分析目的，并注意盲态保持、I类错误膨胀及试验完整性等问题，具体要求建议参考统计相关指导原则。

不同种类的疫苗可接受的保护效力评价标准不同，一般情况下应结合目标疾病现有防治手段的效果、疾病负担、公共卫生危害及其社会学影响，以及试验疫苗的保护效力与不良反应（包括潜在的安全性风险）进行获益/风险评估。

在适用和可行的情况下，应对保护效力试验的受试者进行长期随访，以便评价保护作用持续时间、评估疫苗接种在突破性病例中降低或增强疾病严重程度的情况、病因的变化等。如果主要分析表明试验疫苗非常有效，对照组的维持可能不符合伦理学要求，则可对接种疫苗的受试者进行随访，监测每年发生的病例数量，并结合病原体流行情况、疾病传播强度变化等因素，综合评估保护效果是否随着时间的推移而减弱。

鼓励持续收集免疫学信息，分析抗体水平与突破性病例发生间的关联，为获得保护性阈值积累数据。

六、安全性

疫苗的安全性风险主要来源于疫苗特性相关的安全性、疫苗质量相关的安全性、接种操作相关的安全性等。

（一）一般考虑

1. 受试者入组

探索性临床试验，尤其是首次人体试验应重点关注安全性。为保护受试者，一般根据年龄、剂量等可能与安全性相关的因素分步入组，必要时还可设置“哨兵”受试者，并控制入组速度。入组间隔可根据试验疫苗特性、创新程度、非临床研究数据等合理制定，建议组间至少间隔 7 天~14 天；病毒载体类疫苗、核酸疫苗、减毒活疫苗等类型疫苗，原则上至少为 14 天。具有创新性质的疫苗应根据已有安全性数据积累情况合理考虑入组间隔。

2. 暂停/终止标准

暂停/终止标准对于临床试验中安全性风险的控制十分关键。通常基于不同疫苗的特性，结合其潜在安全性风险、目标接种人群等合理设置暂停/终止标准。暂停标准一般应具备较灵敏的特性，例如： $\geq 15\%$ 的受试者发生 3 级及以上不良事件（含实验室检测指标），以及 ≥ 1 例受试者发生无法明确排除与疫苗接种相关的死亡或危及生命的 SAE 等。如涉及哨兵受试者，应单独设置其暂停/终止标准。具有创新性质的疫苗的暂停/终止标准，可综合考虑获益/风险比，依据非临

床研究的风险提示和同类疫苗的安全性特征等合理调整。

3. 安全性观察

试验期间需制定合理的安全性随访计划。一般对所有至少接种了 1 剂次试验用疫苗的受试者均进行安全性观察，对于仅在受试者亚组进行全面安全性观察应谨慎。安全性观察一般采取主动与被动相结合的方式。

（1）30 天内安全性观察

每剂次疫苗接种后均应进行安全性观察。通常接种后需现场观察 30 分钟，对于安全性未知或数据较少的疫苗，现场留观时间可适当延长，甚至留院观察。对于任何预期可能出现的严重不良反应或不良事件，临床试验现场应制定相应的紧急处理措施。

征集性不良事件的收集：一般接种后 0~7 天或 14 天使用日记卡收集征集性不良事件。日记卡应详细列出所有征集性不良事件。征集性不良事件的内容及观察期应根据疫苗自身特性、目标人群的特点、非临床研究提示的安全性风险、同类疫苗临床试验或上市后监测的安全性风险信息合理设置。

非征集性不良事件的收集：接种后 0~7 天或 0~14 天使用日记卡、8~30 天或 15~30 天使用联系卡收集非征集性不良事件。对于减毒活疫苗、安全性未知或数据较少的疫苗，应根据疫苗特性适当延长不良事件收集期。对于多剂次接种的

试验疫苗，必要时应考虑各剂次接种间隔期间非征集性不良事件的观察。

征集性不良事件和非征集性不良事件的收集应确保主动随访频率。

（2）长期安全性观察

长期安全性观察随访时间应涵盖整个研究期，一般至少为目标免疫程序接种后 6 个月。通常自目标免疫程序接种 30 天后开展长期安全性观察，继续收集严重不良事件（SAE）、其他特定相关信息，如特殊关注的不良事件（AESI）等。具有创新性质的疫苗安全性数据积累有限，应适当延长安全性观察期，建议至少随访至目标免疫程序接种后 12 个月。如果发现特殊安全性风险时，则可根据安全性风险的特点考虑随访时间。一般建议随访频率至少每月 1 次。

（3）实验室指标与其他检查

具有创新性质的疫苗或同类疫苗有安全性风险提示的情况，在探索性临床试验方案中应合理设置时间点采集样本进行实验室指标（如血常规、尿常规、血生化等）的检测，具体检测指标可根据非临床研究的安全性提示或已上市同类疫苗安全性数据进行合理设置。对于有特殊安全性风险提示的疫苗，可能还需增设如心肌酶、凝血功能、血糖等指标的检测，或者心电图、影像学等其他检查。

对于检测或收集到的有临床意义的异常实验室指标或

检查结果，应随访直至指标稳定或恢复正常，或有其他明确因素能合理解释该异常值。

（4）妊娠事件的观察

对于研究人群包括育龄期妇女的临床试验，一般于入组前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止试验用疫苗的接种，并继续随访直至获得妊娠结局，同时应对新生儿进行安全性随访。随访时间应根据具体情况合理设置，创新型疫苗建议至少随访至出生后 12 个月。

根据疫苗特性、非临床研究数据，必要时针对男性受试者配偶开展妊娠事件的观察。

（二）特殊考虑

1. 技术路线相关考虑

减毒活疫苗（病毒或细菌）除常规安全性评价外，还应尽早考虑排毒、接触传播、遗传稳定性和毒力返祖等方面研究。对于排毒的监测需基于病原体和疾病特征、疫苗特性及接种途径，并结合临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，如明确研究目的、评价指标、样本类型、病原体检测时间及方法等。

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

核酸类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。

2. 佐剂相关考虑

对于采用新型佐剂/佐剂系统的疫苗，必要时可基于临床前研究结果在探索性临床试验中设立佐剂/佐剂系统对照组以评价安全性。探索性临床试验发生的佐剂/佐剂系统相关不良反应，应纳入至确证性临床试验的征集性不良事件观察内容。

（三）安全性观察的样本量

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

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

如果试验疫苗包含新抗原组分/形式、新佐剂/佐剂系统等，则可能需要更大样本量。如果非临床研究数据、探索性临床试验数据、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，则可能需要进一步扩大样本量，必要时可适时对安全性终点进行统计学检验。

考虑不同年龄、不同生理特征人群的耐受性不同，安全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

比，以确保总体安全性数据具有代表性。

（四）安全性评价

基于疫苗的自身特性、适用人群特点等，疫苗临床试验安全性评价除了遵循药物临床试验评价的一般原则外，还存在其他考虑。

不良事件严重程度分级可参照疫苗临床试验不良事件分级标准等指导原则进行。需要注意的是，征集或非征集仅为收集安全性信息的具体实施方式，征集性不良事件不代表与试验用疫苗相关、非征集性不良事件不代表与试验用疫苗不相关。征集或非征集性不良事件均应进行相关性判定，不良事件相关性判定可参照药物临床试验不良事件相关性评价等指导原则。

七、特殊人群

孕妇及哺乳期妇女、老年人、免疫缺陷（包括免疫功能低下）等人群的生理特征存在特殊性，涉及上述人群的临床试验除遵循疫苗临床试验的一般原则外，还需关注以下内容：

（一）孕妇及哺乳期妇女

妊娠期间接种疫苗可能具有保护胎儿免受子宫内感染，通过母传抗体在出生后早期阶段持续保护婴儿，以及保护孕妇等临床意义。

在孕妇中开展临床试验需结合非临床研究、非妊娠女性

数据及同类产品研发经验综合考虑获益/风险比。根据试验疫苗的创新程度，开展临床试验前，可能需获得包括生殖和发育相关毒理学研究在内的非临床研究数据，对孕妇和胎儿的潜在风险进行评估。当试验疫苗尚未获批用于非妊娠女性时，应先获得育龄期非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研究，再决定是否在孕妇中开展临床试验。

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

对于以保护低月龄婴儿为主要目的的孕妇受试者临床试验，应考虑对孕妇分娩时脐带血中的抗体水平进行测定，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影响。此外，还应分析比较接种与未接种疫苗的母亲所分娩婴儿抗体水平及持久性差异。

孕妇受试者的安全性考虑，除遵循疫苗临床试验的一般原则外，还应对妊娠并发症、妊娠持续时间、妊娠结局、婴儿出生时健康状况等进行评价，同时考虑针对孕/产妇和婴儿进行长期安全性随访。

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

（二）老年人

由于老年人免疫功能衰退、合并基础疾病等影响，接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特殊性。因此，若试验疫苗的目标人群包括老年人，应关注研究人群的代表性，如按年龄、健康状况分层入组，并合理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序、剂量探索；关注合并基础疾病或合并用药对免疫应答、安全性的影响。

（三）免疫缺陷人群

免疫缺陷可由先天发育异常或后天损伤等因素导致，免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性风险。因此，在疫苗的安全性、有效性数据积累有限的情况下，一般应谨慎在该人群中直接开展较大样本量的临床试验。应关注不同技术路线疫苗的安全性特征，例如应慎重考虑在免疫缺陷人群中开展减毒活疫苗临床试验等。

由于临床试验无法涵盖所有免疫缺陷类型人群，因此在该人群或该亚组进行免疫程序和剂量探索时，应关注人群类

型的代表性，如选择最有可能影响特定疫苗免疫应答的人群。在没有明确的免疫-保护相关性阈值的情况下，建议优先选择与健康人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和安全性数据进行综合考虑。

八、应对突发公共卫生事件急需的疫苗

应对重大突发公共卫生事件急需的疫苗（简称应急疫苗）应遵循疫苗研发与评价的基本原则，然而围绕临床“急需”，其研制、临床试验设计与实施、评价等方面又存在特殊性，因此应急疫苗应充分考虑上述特殊性进行研发与评价。

应急疫苗通常基于既往相关疫苗研发经验、平台，以快速高效开展研发。若为加速研发，拟基于平台技术简化或减免研究，应阐释说明依据和理由。

应急疫苗的研发需优先考虑可快速发挥保护作用的免疫程序及便捷的疫苗接种途径；由于可能需要大规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有年龄段；必要时可通过临床试验设计缩短总体研发时间。此外，应急疫苗的临床研发通常具有阶段性、渐进性特点，需随着对疾病和病原体的认知、疾病流行病学特征、非药物干预措施以及临床试验实施环境的改变等因素不断动态调整。

应急疫苗的评价需结合病原体的传播与变异、疾病流行

情况、已有预防和治疗手段、公共卫生应急需求等综合考虑。鼓励申请人根据具体情况，与监管机构就应急状态下的试验设计与评价标准、安全性监测等进行沟通交流。

九、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	The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	人用药品技术要求国际协调理事会
DMC	Data Monitoring Committee	临床试验数据监查委员会
GMT	Geometric Mean Titer	几何平均滴度
GMC	Geometric Mean Concentration	几何平均浓度
GMFR	Geometric Mean Fold Rise	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原性指标
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

十、名词解释

单苗：用于预防一种病原体引起的疾病，可能为单价疫苗也可能为多价疫苗。

多价疫苗：指由同种病原体的两个或两个以上群或型别的抗原成份组成的疫苗。

多联疫苗：指两种或两种以上不同病原体的抗原按特定比例混合，制成预防多种疾病的疫苗。

抗体保护率：抗体高于定义的 ICP 阈值水平的受试者百分比。

抗体阳转率：与疫苗接种前相比，接种后抗体达到定义的增量（例如至少增加 4 倍）的受试者百分比。

抗体阳性率：抗体高于预定水平的受试者百分比，预定水平通常与检测方法相关。

征集性不良事件：在疫苗接种后的预定时间段内（即征集性不良事件监测期，一般为 7 天或 14 天）观察到的、预先在临床试验方案或日记卡等资料中明确列出的不良事件。

非征集性不良事件：征集性不良事件监测期内除征集性不良事件以外的任何不良事件，和征集性不良事件监测期以外观察到的所有不良事件。

严重不良事件（SAE）：指受试者在接种疫苗后出现死亡、危及生命、永久或者严重的残疾或者功能丧失、受试者需要住院治疗或者延长住院时间，以及先天性异常或者出生缺陷等不良医学事件。

十一、参考文献

- [1] 全国人大常委会.中华人民共和国药品管理法.2019.
- [2] 全国人大常委会.中华人民共和国疫苗管理法.2019.
- [3] 国家药品监督管理局.药品注册管理办法.2020.
- [4] 国家食品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.2004.
- [5] 国家食品药品监管总局.药物临床试验的一般考虑指导原则.2017.
- [6] 国家药品监督管理局药品审评中心.预防用疫苗临床可比性研究技术指导原则.2019.

[7] 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）.2024.

[8] 国家药品监督管理局.新型冠状病毒预防用疫苗临床研究技术指导原则（试行）.2020.

[9] 国家食品药品监督管理局.药物临床试验生物样本分析实验室管理指南（试行）.2011.

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

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

[12] 国家药品监督管理局药品审评中心.临床试验期间生物制品药学研究和变更技术指导原则（试行）.2024.

[13] 国家药品监督管理局药品审评中心.药物临床试验不良事件相关性评价技术指导原则（试行）.2024.

[14] WHO. Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations. WHO TRS, No. 1004.2017.

[15] EMA. Guideline on clinical evaluation of vaccines.2023.

[16] ICH. E8(R1): General considerations for clinical studies.2022.

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

[18] ICH. E7: Studies in Support of Special Populations:

Geriatrics.1994.

[19] ICH. Q5E: Comparability of Biotechnological /Biological Products Subject to Changes in their Manufacturing Process.2004.