

新型冠状病毒预防用疫苗临床研究 技术指导原则（试行）

药品审评中心

2020年8月

目 录

一、前言.....	1
二、总体研究思路.....	1
(一) 临床前研究的作用.....	1
(二) 临床试验的目标人群.....	2
(三) 研究的加速与限速.....	2
(四) ADE/VED 的特殊考虑.....	3
(五) 不同类型疫苗试验设计的区别.....	3
三、具体研究设计与评价.....	3
(一) 早期临床试验 (I ~ II 期)	3
1. 受试人群.....	3
2. 试验基本设计.....	5
3. 初步安全性评价.....	8
4. 免疫原性评价.....	11
5. 风险控制计划.....	13
6. 试验质量控制.....	14
(二) 关键性注册临床试验 (II / III 期)	14
1. 进入关键性注册临床试验的条件.....	14
2. 试验的总体考虑.....	16
3. 临床试验设计与结果评价.....	18
4. 风险控制计划.....	24
5. 质量控制.....	25
四、获益/风险评估.....	25
五、参考文献.....	25

一、前言

新型冠状病毒预防用疫苗（简称新冠疫苗）是预防和控制新冠病毒感染所致疾病（COVID-19）的创新型疫苗。目前，新冠疫苗的研发包括病毒灭活疫苗、基因工程重组蛋白疫苗、病毒载体类疫苗、核酸类疫苗（质粒 DNA、mRNA）等主要技术路线和类别。

新冠疫苗临床试验应遵守疫苗临床试验相关法规、疫苗临床试验管理规范 and 疫苗临床试验通用技术指导原则。为了积极应对新冠肺炎疫情的疫情，加快新冠疫苗的研发，特制定本技术指导原则。

本技术指导原则旨在满足注册法规基本原则的基础上，着重提出在新冠肺炎疫情应急情况下的相关考量和临床试验特殊考虑。

鉴于生物医学新技术的迅速发展，同时也受限于对新冠病毒的生物学特性认知，本技术指导原则还有一定的局限性，将随着认识的不断深入和相关研究数据的积累，不断进行完善和适时更新。

二、总体研究思路

（一）临床前研究的作用

新冠疫苗作为创新型疫苗，除借鉴相同技术路线/研发平台的其它疫苗研发和应用经验外，临床试验设计还应充分利用本疫苗非临床研究结果。如动物免疫原性、攻毒保护性研

究及安全性结果是早期临床试验阶段相应免疫剂量和程序探索的依据；临床方案的任何“加速”设计均需得到临床前研究结果的支持；因研发周期限制留待临床阶段开展或完善的部分临床前研究仍可能对临床研究进度造成影响。

（二）临床试验的目标人群

基于目前已有的认识，全年龄人群均对新冠病毒易感，但考虑到目前疫情形势和各年龄人群的临床需求，结合安全性考量，应分步开展不同年龄人群的试验。首先在成年人中获得初步安全性数据，在保持合理间隔后启动老年人临床试验；未成年人需基于成年人、老年人的安全有效性结果独立开展临床试验；6岁以下儿童应基于其他人群的研究结果综合考虑。

（三）研究的加速与限速

通常创新型疫苗的临床研发应体现阶段性、渐进性，本技术指导原则推荐逐步开展各项临床研究，当基于疫情形势、研发周期等客观情况，需加快研发进度时，可考虑采取合理设计（如适应性设计、无缝衔接设计等）缩短临床试验的总体时间。除上述成年人与老年人试验的序贯开展，也包括 I 期与 II 期试验的快速衔接。

尽管临床试验设计可以采用上述“加速”的设计方式，但始终应控制早期暴露于疫苗的受试者数量，最大限度减少安全性风险集中出现的可能。任何加速设计均须在试验开始

前经充分评估并制定完备的临床风险控制计划，同时根据临床试验安全性数据进行调整，必要时放慢研究速度。

（四）ADE/VED 的特殊考虑

借鉴既往其它种类病毒疫苗以及其它冠状病毒疫苗研究结果，新冠疫苗尚不能排除存在抗体介导（感染）增强作用（Antibody dependence enhancement, ADE）或疫苗增强性疾病（Vaccine enhanced disease, VED）的可能，建议有针对性地制定科学、完备的风险控制计划。

（五）不同类型疫苗试验设计的区别

不同技术路线新冠疫苗的临床研究设计既具有共同点，也存在不同。例如，总体来说同等考虑 AED/VED 风险的基础上，核酸类（DNA、mRNA）疫苗、病毒载体疫苗较之灭活疫苗、重组蛋白疫苗需考虑的安全性风险因素更多，因此应采取更为常规和保守的试验设计，上述的“加速”设计可能会受到限制。

三、具体研究设计与评价

（一）早期临床试验（I～II期）

早期临床试验的研究重点是考察疫苗的安全性和耐受性，同时尽可能确定免疫原性指标并探索免疫程序和剂量。

1. 受试人群

在疫苗的首次人体试验（FIH）中，建议首选健康易感成年人。在疫苗安全性未知的情况下，原则上不推荐高风险人

群（包括暴露高风险、预后不良高风险人群）作为受试者。

1.1 受试者基线筛查

早期临床试验应建立明确的受试者入选和排除标准，受试者应符合年龄要求，住地固定以确保安全性监测质量。鉴于目前对新冠肺炎以及新冠病毒了解的局限性，以及早期临床试验开始前对新冠疫苗体内免疫反应的不确定性，应最大程度减少早期临床试验中新冠无症状感染者、新冠感染潜伏期患者、新冠肺炎康复者入组，除一般入选排除标准外，建议关注受试者疫区生活史、密切接触史、疫苗接种史、基线感染状态和抗体水平等可能的影响因素。受试者入组前应进行充分的流行病学史排查，同时进行血清新冠病毒抗体（IgM、IgG 或中和抗体）的筛查；推荐进行能够即时获得结果的鼻/咽拭子核酸检测、肺部 CT 等筛查，尤其是处于疫情高发区、存在输入风险的地区或流行病学史不明的受试者。同时考虑到既往感染 SARS 者是否会增加 ADE 的风险或产生交叉免疫尚不确定，因此建议在早期临床试验中也排除 SARS 既往感染者（如必要时进行 SARS 的抗体检测）。

对于核酸类新冠疫苗，还需严格排除妊娠期女性或 12 个月内有妊娠计划的女性或其伴侣以及哺乳期妇女。

1.2 受试者入组顺序

临床试验应首先在成年人开展。若还拟包括未成年和老年人群，则应按照成年人、老年人、未成年人的顺序逐步

开展。原则上应在成年人和老年人群中获得初步的安全有效性数据后再启动未成年人人群的试验。

各年龄组人群间隔应充分考虑候选疫苗的特性和非临床试验的安全性结果。

对于开展未成年人人群临床试验，可考虑分为不同的年龄亚组（例如 12~17 岁、6~11 岁）序贯入组。

关于 3~5 岁人群，应视 ≥ 6 岁人群的安全有效性研究结果，并结合疫情形势发展和临床需求等进一步综合评价确定。该人群若需开展临床试验，应充分借鉴 ≥ 6 岁人群的研究结果，减少无效剂量和程序的探索。

关于 3 岁以下人群，该人群新冠病毒的暴露风险相对较低且临床表现轻，且可依赖全人群建立的免疫屏障进行预防，同时考虑到新冠疫苗的创新性和风险未知，综合考虑目前的风险/获益及伦理等因素，暂不建议入组 3 岁以下人群开展临床试验。

2. 试验基本设计

新冠疫苗作为创新型疫苗，I 期临床试验的重点是考察疫苗的安全性和耐受性，因此应首先考虑保证受试者的安全。各受试人群间、各期试验间都应设立充足的安全性观察期。如引进新的佐剂或佐剂系统，则应充分探索佐剂或佐剂系统的安全性。II 期临床试验则应考虑进行充分的免疫剂量、免疫程序（剂次、间隔）探索。

对于临床试验拟采用剂次、间隔和剂量的探索，除了平台数据的支持，还应有候选疫苗非临床研究数据的充分支持。

2.1 试验分期

常规情况下，建议优先考虑采用 I、II 期单独开展的设计。根据不同疫苗类型，应待 I 期临床试验获得所有剂量组全程免后至少 7 天（灭活疫苗）或更长时间的安全性结果并评估后，再启动 II 期试验。

在疫情暴发需加快研发速度的情况下，可考虑采取 I/II 期临床试验相互衔接的方式开展，但应在保证受试者安全的前提下，设立合理的间隔时间。

创新型疫苗的 FIH 应控制受试者入组速度，可考虑通过设立哨兵受试者和保持剂量组间隔（至少 7 天）等方式确保受试者的安全。

2.2 免疫剂量和程序

临床试验中，应进行多个免疫剂量的探索，起始剂量可基于临床前研究的结果和提示进行设计。I 期临床试验中应按照由低剂量到高剂量的顺序开展，各剂量组之间安全性观察间隔应基于不同类型的疫苗特点设立，但不应少于 7 天；II 期临床试验可基于前期数据分析，选择适宜的剂量探索免疫原性和安全性。

免疫程序包括免疫剂次和间隔。根据既往类似产品研发和使用经验，并基于世卫组织和国家卫生部门的疫苗需求，

在非临床研究重复给药毒性试验支持的情况下，进行免疫剂次的探索。依据人体免疫应答机理和既往疫苗使用的临床经验，以及新冠肺炎疫情防控的需求，对免疫间隔进行探索。

对免疫程序和剂量的探索，建议主要在成年人群中进行，其余年龄人群可充分借鉴成年人临床试验的结果，如有必要，也可单独进行免疫剂量和程序的探索。

同一年龄人群和相同剂量下，不同接种程序可同时开始，无需间隔。

2.3 对照设置

为了充分评价疫苗的安全性，基于各类新冠疫苗的特性和临床试验的目的，在充分考虑符合伦理的情况下，可选择设置安慰剂对照、阴性对照、佐剂/新辅料/载体系统对照等。

对于 FIH，建议在剂量递增试验中设立组内安慰剂对照。II 期临床试验中，也应设立对照组，以探索免疫剂量和免疫程序。也可考虑增加已上市疫苗（如有）作为阳性对照，以初步比较免疫原性。如 I / II 期临床试验采用相互衔接的设计方式，则 II 期各试验组均需设置一定数量的对照同时入组。

2.4 不同类型疫苗的特殊考虑

2.4.1 病毒载体类疫苗

基于非临床研究的结果和提示，并充分考虑病毒载体预存抗体的影响，鼓励申请人在临床试验中进行多个免疫剂量的充分探索及多剂次免疫的必要性。

出于安全性考虑，病毒载体类疫苗应采用 I 期、II 期分别开展的方式进行。I 期各剂量组之间安全性观察间隔应至少 14 天。

2.4.2 核酸类疫苗

鉴于预防用核酸类疫苗尚无上市产品和可借鉴的成熟临床研究和实际使用经验，因此，建议在 I 期临床试验各剂量组至少设立 3 名哨兵受试者。哨兵受试者的入组时间应不少于 3 天，首日入组不超过 1 人。待最后 1 名哨兵受试者完成至少 4 天的安全性观察并获得临床实验室指标检测结果，经评估后入组剩余受试者。第 1 剂最后一名受试者至少完成免后 7 天的安全性随访（含临床指标检测）并经评估后，方可开始该组哨兵受试者第 2 剂的接种，并可开始下一剂量组的哨兵受试者入组。

关于未成年人临床试验，考虑到核酸类疫苗的特性，建议未成年人临床试验应待获得成年人 II 期试验免疫原性和安全性观察结果，结合所需的非临床研究结果，与药品审评机构沟通后开展。

对于核酸类疫苗，鼓励增设载体/递送系统对照，可直接使用最高剂量，也可随着核酸剂量实施递送系统剂量爬坡设计。

3. 初步安全性评价

应根据疫苗自身特性、非临床研究结果提示的安全性风

险和受试人群特点，以及同类/相近产品临床试验或上市后监测的安全性风险信息，确定早期临床试验的征集性观察指标，包括常规观察指标和特异性观察指标。

3.1 安全性观察指标

3.1.1 常规安全性观察指标

疫苗临床试验中常规安全性观察指标及分级标准可参考《预防用疫苗临床试验不良事件分级标准指导原则》，如接种部位不良事件、全身不良事件、临床实验室检查指标等。

3.1.2 特殊安全性观察指标

新冠疫苗作为创新型疫苗，除常规观察指标外，还应关注疫苗生产工艺相关以及免疫病理反应相关的特异性指标。在此基础上，至少还应包含同种技术路线疫苗的临床试验中已知的不良反应、临床应用或文献中报告的常见不良反应、预期偶见和非预期不良反应。

(1) 与疫苗工艺相关的指标

除常规安全性评价指标外，应根据疫苗特点增加如血糖、凝血功能等其它临床实验室检测指标。还应包括新佐剂/新辅料、载体等相关的安全性观察指标。任何疫苗若添加铝佐剂，应按相关指导原则进行研究；如引入国内外均未使用的新佐剂，应充分评价新佐剂的安全性风险。病毒载体类新冠疫苗还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；核酸类新冠疫苗应关注脂质体递送系

统对人体安全性的影响,参考非临床研究的体内分布研究数据确定临床特异性的安全性观察指标。

(2) 与免疫病理反应相关的指标

早期试验期间受试者亦存在暴露于新冠病毒和发生 ADE/VED 的潜在可能。应针对性制定风险控制计划对新冠病毒感染早期疑似症状进行监测;并相应开展与 ADE/VED 发生机制相关的体液免疫和/或细胞免疫指标监测,尽可能对体液免疫应答(如中和抗体在总抗体中的占比、抗体亚型/亚类、亲和力等)和细胞免疫功能评价指标(特异性 T 细胞)及相关的细胞因子进行分析,同时也可考虑增加 N 蛋白抗体(如适用)的检测,有助于深入理解 ADE/VED 的发生机制。

3.2 安全性观察方式和时限

基于疫苗的特点和类型合理确定系统安全性观察和长期安全性观察的随访时限,以及其间主动监测、被动监测的实施频率等。

3.2.1 系统安全性观察

按照一般原则,疫苗接种后需现场留观 30 分钟,灭活和重组疫苗不良事件主动监测应不少于 7 天,病毒载体类和核酸类疫苗不少于 14 天。8(或 15)~30 天不良事件的监测采取主动监测和被动监测相结合的模式,必要时延长系统安全性观察期并确保足够的主动监测频次。

临床实验室检测通常在每剂接种后早期(第 3 或 4 天)

即开始，如出现异常，应加大检测频率并延长检测时间直至恢复正常。

3.2.2 长期安全性观察

由于目前无法排除新冠疫苗发生非预期不良反应的可能性，尤其核酸类疫苗还可能存在潜在的致瘤性和遗传毒性等生物安全性风险，因此建议新冠疫苗的安全性随访监测期至少持续至全程免后 12 个月。

应收集研究期间发生的所有妊娠事件和妊娠结局。对新生儿的随访应至少持续至出生后 12 个月；建议根据非临床试验和前期安全性随访结果，决定是否继续延长随访时间。

4. 免疫原性评价

早期临床试验在安全性评价的同时，建议及早关注受试者的免疫原性指标评价，适时开展免疫剂量和程序的探索，并关注不同目标人群由于生理/病理状态不同而造成的免疫应答差异。

4.1 免疫原性评价指标

4.1.1 体液免疫

建议申请人尽早建立免疫原性检测方法，包括功能性抗体（例如活病毒中和抗体或假病毒中和抗体）的检测方法，并合理区分新冠病毒抗原、载体/佐剂组分以及其他冠状病毒的影响；同时建议自行建立抗体内控品用于方法学质控。

若采用假病毒中和法测定抗体滴度，应有与传统方法或

动物攻毒试验的比较验证结果，确立两者之间的相关性；并在后续确证性临床试验中进一步验证。同时建议早期试验中疫苗免疫血清分别采用假病毒中和试验与活病毒中和试验检测结果的相关性。

除检测中和抗体外，还需同时通过 ELISA 检测总 IgG 抗体，分析总抗体中中和抗体的占比。同时探索抗体亚型/亚类（如 IgG2a、IgG1 及比值）、抗体亲和力等。这些既有助于免疫应答有效性的辅助分析，也有助于对 AED 的发生风险进行分析。同时也可考虑增加 N 蛋白抗体（如适用）的检测，为后续临床试验中 ADE/VED 观察积累研究数据。

建议尽可能开展疫情流行期间不同人群的流行病学研究，测定抗体基线水平，并对以上免疫原性检测的方法进行验证。

4.1.2 细胞免疫

对于细胞免疫功能评价，建议检测抗原特异性 T 细胞反应及相关的细胞因子等。建议考虑的检测指标：

特异性 T 细胞：CD4+、CD8+、Th1、Th2、Th17、Treg 细胞亚群；CD3+T 细胞、CD20+B 细胞和 CD16+NK 细胞的比例。

细胞因子：IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IFN- γ 、TNF- α 水平。

若细胞免疫对于评价疫苗（如病毒载体疫苗、核酸疫苗）的免疫原性具有重要意义，则细胞免疫应作为必需的免疫原

性研究内容。

4.2 免疫原性终点

免疫原性终点应根据不同类型疫苗特点予以确定。体液免疫可参照既往疫苗的研发经验，暂以末次免后 28 天作为免疫原性探索的主要评价终点。同时，建议在早期临床试验设计时一并考虑对免疫持久性进行探索，至少为全程免后 1 年。病毒载体疫苗、核酸疫苗建议进行细胞免疫的持久性观察。

5. 风险控制计划

为充分保障受试者的安全，应在临床试验开始前制定科学和完备的风险控制计划，包含对已知风险、预期风险、潜在风险的风险来源、风险信号识别、风险控制等进行详细说明。风险控制并不限于仅依靠研究者实施，也应充分发挥受试者的积极性。

临床试验现场的选择应考虑是否具备支持性条件，包括充足的研究者人力资源以保证安全性监测工作质量，同时具备所需的临床检测检查、鉴别诊断以及临床救治（含急救、新冠肺炎救治）能力等。需强调的是新冠感染的早期表现与疫苗常见不良反应具有一定的相似性（例如发热、乏力、腹泻等），需科学制定具备实操性的判别标准和程序，及时启动鉴别诊断工作。除了研究者实施的监测，应加强对受试者的自我防护和主动报告的培训。

除新冠病毒感染外，也需常规制定较大的潜在安全性风险的判断标准与后续处置流程，合理设定试验的暂停标准和终止标准。

6. 试验质量控制

为最大程度减少受试者安全性风险，应自早期试验开始即建立数据和安全监查委员会（Data And Safety Monitoring Board, DSMB）或数据监查委员会（Data monitoring committee, DMC）。在临床试验中既要关注疫苗通常可以早期识别与检测并可及时实施干预措施的安全性风险，还需关注长期生物安全性风险。

由于新冠疫苗的临床研究包括了加速设计，可能涉及到在临床试验过程中需进行安全有效性分析的情形，此时DSMB/DMC 在分析者揭盲和对研究者盲态继续保持方面也应发挥重要作用。

（二）关键性注册临床试验（II/III期）

依据临床试验的目的和性质，关键性注册临床试验是在临床研发的后期用于确证产品安全有效性的试验，可在II b或III临床试验（或II b、III期无缝衔接的试验）中进行。鉴于该项临床试验为大规模、确证性试验，因此在开展试验前，应完成相关的药理学和非临床研究并与监管机构进行充分的沟通交流。

1. 进入关键性注册临床试验的条件

1.1 药学研究的基本要求

应在早期临床研究期间，基本确定候选疫苗的生产工艺流程、主要工艺参数及制剂处方，并确认工艺放大的可行性及放大后产品的质量可比性，对影响产品安全性/有效性的结构特征及杂质进行初步的分析和确证；需建立初步的工艺过程控制，应特别关注安全性相关过程控制，并建立行动限或初步的可接受标准。建立关键质控方法及质量标准，包括但不限于含量、纯度、鉴别、效价。稳定性研究结果支持产品初步的临床应用等。具备符合 GMP 条件下的生产能力，具备一定(足够)规模的生产能力，并能防止污染和交叉污染，保证可追溯。III期临床研究期间能够完成上市规模的生产工艺验证；完成后能如期、保质保量供应市场。鼓励提交对于III期临床研究后的工艺变更计划及可比性研究方案。应对生产原材料进行足够的控制，特别关注生物来源的原材料。

1.2 非临床研究的基本要求

通过非临床动物攻毒试验提示疫苗对新冠病毒感染的保护作用，并可支持III期临床拟采用的程序、剂量、人群等。进入III期临床试验前需完成临床批件中要求的非临床研究，并按照 ICH M3 《支持药物进行临床试验和上市的非临床安全性研究指导原则》和 S6 《生物制品的临床前安全性评价》技术指导原则要求提供生殖毒性研究资料。

1.3 已有临床研究的基本要求

应已初步完成目标人群的早期临床试验，获得安全性数据，并初步确定了免疫程序和剂量。

根据不同类型疫苗的安全性特征和免疫原性指标动态变化情况，至少完成 II 期试验全程免后 14 天的系统性安全性观察，且早期人体试验的安全性总体可接受，若出现 SUSAR 或与疫苗相关的 SAE，需开展全面的风险/获益评估。早期人体试验中应未提示存在 ADE/VED 的风险信号。

在早期临床试验中，对疫苗的免疫原性进行了初步研究，并对免疫剂量、程序与免疫原性的关系进行了探索。免疫原性指标如 4.1 所述。在开展 III 期临床试验前，应对免疫原性数据进行充分的分析和评估，推荐开展 III 期临床试验的免疫剂量和免疫程序。

建议对早期临床试验中的受试者进行持续随访，进行保护效力和安全性观察。

2. 试验的总体考虑

关键性注册临床试验的目的是评价候选疫苗的有效性和安全性，有效性评价的金标准则是疫苗的保护效力，这是评价疫苗有效性的直接证据。

应采用随机对照（Randomized Controlled Trail, RCT）设计，将可能对临床试验结果产生影响的已知和未知因素均衡的分配至临床试验的各组，降低偏倚。如采用多中心试验（MRCT），应遵循同一个试验方案在统一的组织领导下完

成整个试验；各中心试验组和对照组病例数的比例应与总样本的比例大致相同；多中心试验要求试验前对人员统一培训，并进行一致性评估。

2.1 个体随机化设计

个体随机化设计是基于个体层面随机分组，能够最大限度确保试验组与对照组的均衡可比性，包括基线的均衡性和新冠病毒暴露风险的可比性。可全面、充分的评价疫苗在目标人群的有效性，并观察其安全性，为疫苗的上市注册提供可靠的证据。但该试验的缺点为入组时间相对较长、随访工作质量要求较高，故总体实施速度相对较慢，适用于新冠病毒保持一定时间流行且研究资源较为充分地区。

2.2 群随机化设计

群随机化试验（Cluster Randomized Trials, CRT），基于群体层面随机分组，例如楼栋、小区、街道、班级或医院，无法保证试验组与对照组的完全均衡可比性，尤其是暴露风险的可比性；但具有入组和接种较快，随访工作相对较为容易，可快速实施的优点。获得的保护性结果具有一定的支持性，适用于新冠病毒流行预期不会持久或研究资源较为匮乏的地区。

2.3 主方案设计

为在更短时间内筛选出安全有效的新冠疫苗，可考虑采用主方案（Master Protocol）设计同时开展多个疫苗的临床试

验，可视为多个 RCT 的合并设计。即多个候选疫苗按照统一方案共用一个对照组同步开展保护效力试验。其突出优势在于高效，能够采用同一标准同时验证多个候选疫苗的有效性，并有利于疫苗间的比较。劣势在于主方案设计与单个 RCT 相比设计更为复杂，因此应采用适当的统计方法对该试验进行充分设计。可参考世卫组织基于主方案设计的团结试验。

2.4 适应性设计

适应性设计是指按照预先设定的计划，在期中分析时根据试验期间累积的数据对试验做出相应修改的临床试验设计，这种修改又称为适应性修改。适应性修改计划必须在临床试验开始前的试验方案和统计分析计划中预先设定。

新冠疫苗作为创新型疫苗，随着疫情和临床研究资源可及性的变化，其确证性临床试验可能受到诸多不可预期因素影响。临床研究可采用具有一定灵活性的适应性设计。适应性设计详见相关指导原则。

3. 临床试验设计与结果评价

3.1 试验基本设计

以经典的个体随机双盲对照试验为例，其它类型试验可参照进行设计。

3.1.1 受试人群

关键性注册临床试验应根据 COVID-19 疫情的变化，基于临床需求选择合理的目标人群，基本同早期试验。但出于

确证性试验的特殊要求以及新冠病毒的广泛易感性，需合理考虑入排标准，例如：以预防重症病例为次要目的时，需纳入一定的老年人和/或合并有基础疾病患者；出于接种的实践需要，是否有必要排除既往新冠肺炎的患者，如不排除，是否需要单独分析；根据早期试验的结果具体评价和考虑是否纳入未成年人（尤其是6岁以下儿童）受试者。

3.1.2 对照设置

对照的选择应遵循 ICH-E10(临床试验中对照组的选择)、《预防用含铝佐剂疫苗技术指导原则》等基本要求。

基于各类新冠疫苗的特性和临床试验的目的，在充分考虑符合伦理的情况下，可选择设置安慰剂对照、阴性对照、佐剂/新辅料/载体系统对照、阳性对照（如有）等，也可同时设立多个对照组。

一般情况下选择安慰剂/空白对照，以利于观察候选疫苗的绝对保护效力。若已有安全有效的新冠疫苗获批上市，出于伦理考虑，相同技术路线的候选疫苗可选择该已上市疫苗作为阳性对照。

3.1.3 样本量的估算

临床试验样本量主要由受试人群的发病率以及疫苗的预期效力水平决定，同时应兼顾安全性评价的需求。基于临床试验的主要终点指标和可接受的有效性标准、疫苗可能的保护效力水平、统计学把握度等进行估算。可参考相关技术

指南或指导原则。

新冠疫苗的Ⅲ期临床试验以保护效力为主要终点指标，因此应首先估算评价疫苗具有可接受的保护效力所需要获得的病例数，再按照临床试验现场新冠的自然感染率计算临床试验所需的样本量。

从统计学的角度，在 RCT 的设计下，推荐候选疫苗与对照疫苗的样本量按照 1:1 的比例设计，以获得最大的统计学效能。

3.1.4 批间一致性研究

新冠疫苗作为创新型疫苗，应结合产品研发的整体进度，适时对批间一致性进行考察。在疫苗加速研发的预期下，可考虑将批间一致性研究纳入Ⅲ期临床试验的设计中，而不需要开展单独的研究。批间一致性的主要评价指标通常可选择免疫原性指标。

3.1.5 长期保护性研究

在临床试验设计中，应事先考虑对免疫持久性和保护持久性的研究或观察，即使试验地区本阶段新冠病毒流行基本结束或虽仍处于流行期但疫苗已获批准上市，仍应继续进行长期的保护性研究。

3.2 有效性评价

3.2.1 有效性评价的终点指标

新冠疫苗的关键注册临床试验应以保护效力为有效性

评价的主要终点指标。应在临床试验设计阶段对保护效力以及纳入保护效力分析的有效病例进行定义。

基于疫苗的特点和临床试验的目的，可以选择预防新冠病毒感染、预防新冠肺炎或预防重症病例/死亡作为评价保护效力的指标。建议选择预防新冠肺炎作为主要评价指标，将其他指标纳入次要指标。降低排毒人群比例也可间接预测疫苗对病毒传播的预防作用，故也可进行探索性研究。

3.2.2 新冠肺炎病例的诊断

在境内开展试验时，新冠肺炎的确诊应参考我国最新版《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》；在境外开展试验时，需参考试验所在国以及世卫组织的相关要求，制定可行的新冠肺炎诊断标准。

基于目前对新冠肺炎的认识，病例的诊断除典型临床表现外，至少应纳入病原学检测（如病毒核酸检测）；方案中应制定严格的病原学样本采样方法及流程，建议采用公认且经过验证的检测方法进行病原学检测。由于疫苗接种后预期抗体水平可能增高，在无特异性检测方法区别疫苗接种产生抗体与自然感染产生抗体的条件下，不建议将新冠病毒抗体纳入诊断标准。

同常规的保护效力试验，应合理设定疑似病例定义，制定触发疑似感染新冠病毒的就诊/诊断/处置程序的标准。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，适当放宽疑似病例的定义，尤其是临床症状、体征及严重程度范围。

建议设立终点判定委员会（Endpoint Assessment or Adjudication Committee, EAC），统一进行主要指标的独立评价和判断。EAC 应由相关临床及实验室专业人员组成，各成员应独立于研究者和申请人，避免利益冲突；临床方案中应事先明确各成员职责及工作流程；EAC 在盲态下对相关结果进行判断，并依据方案中对有效病例的定义进行确诊。尽管均有终点事件复核的职能，但 EAC 成员与 DSMB 成员不应有重叠。

如涉及多中心临床试验，则需考虑设立中心实验室，对各中心判定的新冠肺炎病例按照统一方法进行复核和确认，确保各中心病例定义的一致性。

3.2.3 保护效力评价

应依据疫苗的特点，科学选择纳入有效性分析的病例收集的起始时间，并合理进行保护效力计算。一般情况下，在完成疫苗全部免疫程序预计产生保护作用后（例如全程免后 14 或 28 天）发生的新冠肺炎病例将被纳入保护效力的评价。保护效力分析时，可考虑对不同年龄人群、疾病严重程度进行分层分析。

为确保上市广泛应用的新冠疫苗能产生预期的效果，以安慰剂为对照的试验，保护效力点估计值应至少为 50%，95%

置信区间下限不低于 30%。

3.2.4 替代终点的探索

替代终点是指用于间接反映临床获益的终点指标，其本身并不能衡量临床获益，但可以预测临床获益。新冠疫苗作为创新疫苗，要验证某项指标是否能（或很可能）预测临床获益，进而作为替代终点指标，需要有充分的数据支持。以新冠病毒中和抗体为例，如果要认定新冠病毒中和抗体为替代终点，这些数据和证据至少应包括（但不限于）：(1)新冠病毒的致病机理、机体对病毒产生免疫应答机理；(2)新冠病毒感染产生的血清抗体水平与疾病发生、发展、预后之间的关系；(3)血清抗体水平与保护效力的关系及其预测价值；(4)新冠疫苗接种后机体的免疫反应、是否产生中和抗体以及中和抗体的水平；(5)新冠疫苗具有保护效力情况下的中和抗体水平以及相关性和相关性。

鼓励在新冠疫苗临床研发的整个过程中，对新冠疫苗免疫原性与保护力的相关性进行研究，以便探索合理的免疫学替代指标（包括体液免疫和细胞免疫指标）。

3.3 安全性评价

3.3.1 常规考虑

基本要求同早期临床试验。作为创新型疫苗，III期试验仍应注意保持安全性主动监测的频次。若早期试验临床实验室指标未发现异常，确证性试验可不再继续监测实验室指标。

但对妊娠事件的监测和随访仍应同早期试验，随访时间至少持续至妊娠结局或胎儿出生后 12 个月。同时，如早期试验的受试者在长期安全性观察中发现迟发性安全性问题（如自身免疫性疾病），则应在确证性临床试验中相应增加受试者的安全性监测。

3.3.2 ADE/VED 的识别

ADE/VED 是目前对新冠疫苗安全性方面的关注点。现尚无在个体水平科学判断 ADE/VED 的实践和标准。早期试验可以对所有受试者开展诸如特异性 T 细胞、细胞因子等检测，从而辅助分析 ADE/VED 的可能；III 期临床试验可通过群体水平（试验组与对照组）的比较进行分析和识别。因此，应全面搜集临床试验受试者发病情况、预后和临床诊疗信息，例如通过重症、死亡的进一步比较进行 ADE/VED 潜在风险的识别。

4. 风险控制计划

III 期临床试验的现场一般设在疫情流行地区，应结合当地疫情变化情况，以及关键性注册临床试验规模大（如多中心）、接种人群集中、罕见不良反应最可能暴露等特点，在试验开始前制定科学、可行的风险控制计划，为应对研究期间可能出现的风险制定相应的预案。

除早期临床试验风险控制计划中的内容外，还应关注大样本量所带来的管理风险以及已知和潜在风险信号识别难

度的增加。

5. 质量控制

质量控制措施参见早期试验的要求。在此基础上，需考虑到III期临床试验受试者规模激增后，盲态维持、受试者依从性、安全性观察与随访、病例搜集和判断等各方面工作激增后的质量保障。再次强调III期试验中设立独立的 DSMB/DMC 和 EAC，并确保具有恰当的工作程序和章程，尤其是在大量的确诊病例判定需要复核以及可能存在期中分析情况下，DSMB 应能良好履行职能。

四、获益/风险评估

创新型疫苗的获益/风险评估，应结合疫苗所针对疾病现有防治手段的效果，以及候选疫苗的保护效力与不良反应（包括潜在的安全性风险），进行风险与获益的比较和权衡，以体现研发新型疫苗的临床价值。

对于新冠肺炎，基于现有的非药物预防措施和药物治疗手段，其疾病负担/公共卫生危害以及社会学影响是巨大的，具有保护效力的疫苗是获益的有力证据。

新冠疫苗的风险评估包括疫苗产品自身的安全性风险和接种带来的风险。新冠疫苗作为创新疫苗，对其安全性特征的认识将逐步深入，对其风险的评估应该是动态的，不能仅限于注册上市时所掌握的情况。

五、参考文献

1. 疫苗临床试验技术指导原则（2004）
2. 疫苗临床试验质量管理指导原则（试行）（2013）
3. 预防用疫苗临床试验不良反应分级标准指导原则（2019）
4. 药物临床试验生物样本分析实验室管理指南（试行）（2011）
5. ICH-M3 《支持药物进行临床试验和上市的非临床安全性研究指导原则》
6. ICH-S6 《生物制品的临床前安全性评价》
7. ICH-E10 《临床试验中对照组的选择和相关问题》
8. 药物临床试验的生物统计学指导原则（2016）
9. 药物临床试验适应性设计指导原则（征求意见稿）（2020）
10. 世界卫生组织 Target Product Profiles for COVID-19 vaccines