

附件 1

新型冠状病毒预防用疫苗研发技术
指导原则（试行）

药品审评中心

2020 年 8 月

目 录

一、前言.....	4
二、药学研究.....	5
(一) 生产用菌(毒)种研究.....	6
(二) 生产用细胞基质研究.....	8
(三) 生产用主要原材料.....	9
(四) 生产工艺研究.....	9
(五) 质量研究.....	11
(六) 质量标准研究.....	14
(七) 临床试验申请用样品的制造检定记录.....	15
(八) 初步稳定性试验.....	15
(九) 直接接触制品的包装材料和容器的来源、选择依据 及质量标准等研究.....	16
(十) 外源因子安全性评价.....	16
(十一) 临床期间的变更.....	17
三、非临床研究.....	18
(一) 受试物.....	18
(二) 药效学研究.....	18
(三) 毒理研究.....	19
(四) 药代动力学研究.....	20
(五) 佐剂.....	21
四、临床研究.....	21

(一) 临床试验设计.....	21
(二) 风险与质量控制.....	28
五、参考指导原则.....	29

一、前言

新型冠状病毒预防用疫苗（简称新冠疫苗）是预防和控制新型冠状病毒（简称新冠病毒）感染所致疾病（COVID-19）的创新型疫苗。为了积极应对 COVID-19 疫情，国内称新型冠状病毒肺炎（简称新冠肺炎）疫情，加快相关疫苗的研发，结合近期疫苗研发中出现的新问题、疫苗研发工作的新需要，特制定本技术指导原则。

目前，新冠疫苗的研发主要包括病毒灭活疫苗、基因工程重组疫苗、病毒载体类疫苗、核酸类疫苗（质粒 DNA、mRNA 等）等，申请人应根据各类疫苗的作用机制、递呈方式和诱导免疫应答的类型等核心要点，开展相关研究工作。如果有可替代或适用的其他研究，应提供相应说明以及支持性的理由和依据。

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，本技术指导原则将随着研究的不断深入，以及相关研究数据的积累，不断进行完善和适时更新。

在产品研发进程中，申请人可依据相关规定积极与审评机构进行沟通交流。

本技术指导原则适用于灭活疫苗、基因工程重组疫苗、病毒载体类疫苗和 DNA 疫苗的研发，mRNA 疫苗相关技术要求将另行制定。

本技术指导原则是在满足注册法规基本原则的基础上，着重提出在新冠病毒疫情应急情况下的相关考量。具体品种（灭活疫苗、基因工程重组疫苗、病毒载体类疫苗、DNA 疫苗）研发时可一并参考相关指导原则。

二、药学研究

鉴于新冠病毒的生物学特性，为了严格控制生物安全风险，疫苗的研制、生产、检验如涉及到野毒株的使用，必须符合生物安全管理的相关要求，严格执行国家的有关规定。

临床试验用样品应在符合 GMP 的条件下生产。

申请人可参照《中国药典》和国内以及世界卫生组织（以下简称世卫组织）、ICH 等国际机构有关技术要求完成相关部分的研究。既往有关应急疫苗研发或生产的平台知识、工艺知识、产品知识等将有利于本次应急产品研发的评价，鼓励产品知识、工艺知识积累较多的平台化产品与创新结合快速开发。根据各类疫苗的作用机制、递呈方式和免疫应答的诱导等核心要点，对研发制备工艺涉及的重要环节开展研究、建立有效的过程控制条件、技术参数及初步适用的质量控制标准。

新冠疫苗的药学研究针对重大公共卫生紧急需求研发，其阶段性、渐进性的特点需要提前统筹设计考虑，在各阶段若有简化或减免的有关研究，应阐释说明依据和理。

（一）生产用菌（毒）种研究

1. 菌（毒）种的来源、特性和鉴定

需提供生产用菌（毒）种的来源、历史（包括分离、鉴定和减毒等），特性和型别、抗原表达水平、免疫原性、毒力（或者毒性）及保护力试验等研究资料。对于病毒毒种还包括毒种对细胞基质的适应性、感染性滴度等资料。

对于采用基因工程方法构建的工程菌参照治疗用生物制品相关要求；应重点提交新冠病毒基因序列的来源、流行株的代表性，考虑所选目的基因对安全性（如对疫苗抗体依赖性感染增强（ADE）效应、肺部免疫病理反应等的潜在影响）、免疫原性（如，抗原表位分析、不同毒株之间的交叉保护作用等）、抗原表达（如，天然多聚体/VLP 形成等）以及病毒抗原的完整性等方面的影响，可结合必要、适用的细胞水平病毒中和试验、抗原谱或表位的分析试验开展研究。

对于病毒载体类疫苗重点关注病毒载体及宿主细胞筛选依据、目的基因选择与研究、重组病毒构建及鉴定等。

DNA 疫苗需关注 DNA 载体及宿主菌选择、目的基因、重组质粒构建及表达产物鉴定等。

2. 种子批的建立和检定

生产用菌（毒）种各级种子建库的有关资料，说明各级种子批传代方法、制备过程、建库规模和限传代次。提供各级种子库（包括生产终末种子）的检定报告，检定项目包括

外源因子检测、鉴别试验、特性和型别、感染性滴度、抗原性、免疫原性及保护性抗原的完整性等；主代种子批菌毒种还须进行基因序列测定。种子批系统的建立、检定等需满足《中国药典》要求。在应急状态下，至少建立一级生产用种子批并完成全面检定；对于种子批免疫原性检测项目可结合药效学研究开展，建立初步的标准，在临床期间逐步完善。

如采用了新型病毒载体，病毒载体类疫苗还需对载体减毒特性进行研究和验证。

DNA 疫苗应保证种子库无外源因子污染及目的基因序列和其他元件的准确性，检定项目包括鉴别、细菌形态学、工程菌活性、培养物纯度、质粒保有率、质粒限制酶切图谱、目的基因和其他元件测序、抗生素抗性等。

3. 菌（毒）种传代稳定性研究

确定限定代次的研究资料；检定项目除参考种子批检定项目外，还需进行基因测序考察，鼓励采用先进的技术方法对传代过程中目标成分基因序列及目的产物质量特性进行考察。在应急状态下，为鼓励疫苗研发，该部分可采用模拟传代方式开展相关研究，在适当传代代次进行有代表性的试验。

4. 工作种子批的复核检定报告

中国食品药品检定研究院对生产用工作种子批的复核检定报告。

（二）生产用细胞基质研究

1. 细胞基质的来源、特性和鉴定资料

生产用细胞基质的来源、可用于生产的研究资料或者证明文件、历史（包括建立细胞系、鉴定和传代等），生物学特性、核型分析、外源因子检查及成瘤性和/或致瘤性检查等研究；如果使用已经正常应用于其他上市疫苗的细胞基质，可简化提供相关的证明性材料或承诺说明。

采用鸡胚制备的减毒活疫苗，毒种传代、制备及疫苗生产用鸡胚应来源于 SPF 鸡群。

2. 细胞库的建立和检定资料

生产用细胞基质原始细胞库、主代细胞库、工作细胞库建库的有关资料，说明各级种子库传代方法、制备过程、建库规模和限传代次。提供各级种子库的检定报告，检定项目包括生物学特性、核型分析及外源因子检查等；在应急状态下，至少建立一级生产用细胞库并完成全面检定。

3. 细胞的传代稳定性研究资料

紧急情况下如无传代稳定性资料，应至少提供生产临床样品生产规模生产终末细胞的目的基因序列（如适用）、致瘤性及外源因子检测资料或相关支持性研究数据。

4. 细胞基质的复核检定报告

中国食品药品检定研究院对生产用细胞基质的复核检定报告。

（三）生产用主要原材料

提供菌毒株、细胞基质以外的生产用其它原材料的来源及质量标准。生产用原材料应符合现行版《中华人民共和国药典》相关规定或与国际通行要求一致。

如所用主要生产用原材料系采用重组技术或生物/化学合成技术自行制备（如 mRNA 疫苗生产中使用的体外转录体系中的工具酶等），需提供相应的生产工艺和质量研究资料。

减毒活疫苗工艺无特定病毒去除或灭活步骤，需特别关注毒种构建及工艺操作中原材料及工艺操作中可能会引入的外源因子风险，需进行充分的原材料及工艺控制和检定。

（四）生产工艺研究

1. 原液生产工艺的研究资料，确定的理论和实验依据及验证资料

疫苗物质基础多样，不同类型疫苗的工艺技术路线、目的及要求不尽相同。应按照国家不同种类的疫苗（灭活疫苗、基因工程疫苗、载体疫苗、核酸疫苗等）的特点及生产工艺开发中对产品及工艺的认识，提交相应疫苗主要工艺步骤的目的、操作参数、中间产物、工艺过程控制等信息。

工艺研究可以在平台先验经验基础上进行，但需有新冠疫苗的研究和验证数据。如有研究简化，需提供充分理由。

临床样品制备工艺应具备一定规模，具有一定的生产连续性和放大可行性。需提供初步的工艺确认资料；提供工艺相关杂质和产品相关杂质去除效果等初步研究资料。

由于应急状态下对病原体知识积累有限，且研发早期批次和数据少，鼓励研究尽可能多的过程控制指标以积累产品知识和工艺知识，并对可能存在的工艺放大中可能出现的问题及其可比性研究奠定基础，待积累并验证充分后再考虑减少控制指标。研发初期，至少提供可支持开展临床试验用疫苗的制备工艺控制要求。

2. 制剂的处方和工艺及其确定依据，辅料的来源及质量标准

应明确制剂处方中每种组分的作用及含量，提供佐剂、缓冲液、盐浓度、pH 值以及其他辅料的选择依据；如使用了特殊的抗原递呈系统，如脂质体、聚合物微粒等，应至少提供递呈系统所用组分的质控标准、递呈系统组分含量的选择依据等。应通过不同制剂处方对抗原-佐剂/递呈系统相互作用（如吸附率、包封率、包封粒径等）、动物药效学研究（免疫原性、保护力研究）、毒理研究、生产工艺可控性等方面的影响筛选和确定初步的制剂处方。

对于国内外制剂中尚未使用过的全新辅料，应进行关联申报。

提供初步的研究资料（包括研究方法、研究结果和研究结论）以说明制剂工艺关键步骤确定的合理性以及工艺参数控制范围的合理性，包括主要工艺参数研究资料，生产工艺参数对产品质量属性的影响等研究资料。

如果产品使用了佐剂，应按照原液申报格式提供原材料、生产、特性鉴定、质量控制和稳定性的研究资料。

（五）质量研究

提供常规放行检验分析和采用先进的分析技术进行的质量研究和特性分析研究数据。特性分析通常包括结构特征、纯度、杂质分析（工艺相关杂质及产品相关杂质）、体内外效力、免疫学特性等研究。除常规放行检验项目外，不同类别疫苗质量研究和特性分析应考虑开展以下研究，并鼓励对影响疫苗效力或安全性的其他结构特征（如，空壳病毒）开展研究。

需对代表性批次进行与研究阶段相适应的、较为全面的质量研究和特性分析研究。

在研发早期，应对样品进行初步结构确证，提交研究数据，完整的结构确证数据可在申报新药上市时提交。疫苗的生物效价研究是反应工艺性能和产品质量的综合指标，建议尽早开展相关研究。

1. 结构确证和理化性质

1.1 灭活疫苗

提供病毒颗粒大小、纯度(电泳、不同原理色谱纯度等)、保护性抗原含量、主要蛋白构成及抗原谱分析和完整性等必要的研究资料。

1.2 基因工程重组疫苗

除参照重组治疗用生物制品要求提供适用的相应资料外,对于形成病毒样颗粒的疫苗,还应提供病毒样颗粒关键结构研究的相关资料。如果是纯化的抗原肽或具有保护性特点的表位肽,提供必要的正确性鉴定研究结果。

1.3 病毒载体类疫苗

应对病毒载体类疫苗纯度、序列活性、生物效价、感染性/转导效率、毒力、复制能力、表达目的抗原的正确性等特性进行分析。

1.4 DNA 疫苗

应对核酸序列(包括影响疫苗稳定性、转录、翻译表达效率的关键元件)、长度、纯度(超螺旋缺刻、生产过程及贮存期间易出现变化的结构)、生物效价、感染性/转导/转录效率等特性进行分析。

如涉及佐剂或新型抗原递呈系统,应结合其与抗原相互作用的结构或特性开展必要的质量研究,理化结构特性如佐

剂等电点、粒径及其分布、与抗原的吸附率等；脂质体包封率、粒径等；生物学活性如佐剂或新的抗原递呈系统对抗原的呈递效果、降低佐剂或抗原毒性和/或增强抗原免疫反应的相关研究等。

2. 杂质

生产工艺、贮存、和/或用于保存原液的密封容器中产生的、和/或稳定性研究批次中发现的潜在杂质，包括工艺相关杂质和疫苗的降解杂质。对于早期临床试验申请，可根据来源、风险及残留量的安全性水平等，列出潜在的杂质及当前拟定的质量标准（建议结合毒理试验结果、文献资料、既往积累的认知信息等综合考虑）。对于开发后期临床试验，除了早期临床试验申请提供的信息之外，还需进一步进行杂质的分离、鉴别、对生物活性影响的分析。考虑其在生产和贮存期间是否显著增加及其与疫苗有效性的相关性，确定是否纳入过程控制或放行标准；对于需纳入质控体系的项目应随研究的逐步推进加强标准要求，如果通过工艺验证可有效清除，可结合工艺进行控制。

对于药典中的检测，必须符合药典的标准（如，宿主细胞蛋白残留、宿主细胞 DNA 残留、牛血清残留等）。

3. 疫苗的生物效价

体内效力试验：首选的方法为中和抗体检测方法（如，小鼠ED₅₀法）。应选择适宜的实验动物品系，建立检测动物血

清中和抗体或总抗体的方法，包括中和试验毒株、包被抗原、参比品的研究等。如有必要和可能，鼓励建立抗体性质的评价方法，如亚型测定、针对抗原中和位点的分析等。

体外效价检测：一般是对疫苗抗原含量的检测，需建立疫苗抗原含量的检测方法，包括制备检测用参比品等，并进行方法学验证。

动物保护性试验：系最理想的临床前有效性评价及质量控制手段之一，可结合药效学研究开展。

由于对病原体认知有限及不同类型疫苗免疫机制不尽相同，鼓励对细胞免疫水平的生物学活性开展相关研究。

质量标准中需纳入针对新冠病毒的体内效力指标。

（六）质量标准研究

以列表形式提供质量标准，包括检查项目、检查方法、限度标准。

提供质量标准拟定依据及拟定过程（包括是否符合我国或者国际通用的有关技术指导原则、各国现行版药典的要求等），说明各项目设定的考虑，总结分析各检查方法选择以及限度确定的依据。根据临床前药效/毒理研究批次检定结果、初步的生产工艺知识、稳定性研究等数据分析标准限度范围拟定的合理性。

申报临床时提供的方法学验证资料应能初步证实检测方法的适用性，对重要指标或关键质量属性（如保护效力、抗原量、免疫原性、灭活试验等）的检测方法，应提供与研发阶段的控制及重要性相符或适用的验证资料；上市阶段应按照相关指导原则提供全面的方法学验证资料。

应提供建立的参考品或对照品来源、制备、检定结果、标定过程及稳定性研究（定期复检）等方面的初步研究资料。

（七）临床试验申请用样品的制造检定记录

提供确定用于临床试验的工艺、规模及生产线生产的样品的制造和检定记录。尽可能包括详细的制备控制技术条件和参数，便于溯源、事后分析改进、充实、完善相应的控制要求。

原则上，申报临床试验应提供能代表临床样品工艺的三批产品的制造和检定记录，且批量需满足临床试验需求。应急情况下若考虑减少批次，需提供充分的支持依据，如已有早期数据或平台先验工艺经验支持的、关键参数控制基本明确、过程监测数据较为充分、药学可控度高等；并在开展早期临床研究的同时继续按照常规注册要求进行多批次生产以确认工艺的稳健性和可控程度。

（八）初步稳定性试验

生物制品稳定性研究与评价应当遵循生物制品稳定性研究的有关指导原则开展研究。临床申报阶段应提供能够支持临床试验开展的稳定性研究数据。应提供关键项目的代表性图谱。

建议将新冠疫苗的体内效力指标作为关键指标纳入稳定性研究的考察指标，尤其针对质量特性表征存在局限性的产品。

（九）直接接触制品的包装材料和容器的来源、选择依据及质量标准等研究

如涉及特殊给药装置，如电穿孔装置、鼻喷装置、无针注射器等，需提交相关研究资料或其他适用的支持资料。

如果有可替代或支持性的其他研究资料（如采用与已上市疫苗同样的包材、辅料、处方等），应提交说明。

（十）外源因子安全性评价

可参考《中国药典》通则《生物制品病毒安全性控制》（征求意见稿）、相关各论及 ICH Q5A 等指南要求进行外源因子风险系统分析。传统疫苗参照疫苗相关要求；重组疫苗可参照重组治疗性生物制品相关要求，需提供非目标病毒（如特定细胞的外源因子）的灭活清除验证研究资料及目标病毒灭活验证研究资料；并需考虑按照预防用疫苗的常规要求建立对照细胞、收获液外源因子检测等过程控制。

鉴于新冠病毒的强感染和强传播特性，以灭活疫苗为例，应从以下几个方面保证产品外源因子的安全性：

(1) 明确、规范、可溯源的毒种分离和纯化过程；

(2) 明确、规范、可溯源的细胞基质；

(3) 对毒种种子批及细胞基质全面的外源因子检定；

(4) 对主要原材料可能引入的外源因子风险进行评估和防范；

(5) 充分的灭活生产工艺研究（灭活剂种类、浓度的选择，灭活工艺关键工艺参数的建立和控制）和灭活效果的验证；

(6) 对收获液、灭活产物的全面检定。

(十一) 临床期间的变更

药品在研发阶段、尤其是研发早期，药学变更往往是不可避免的。鼓励采用工艺代表性批次开展临床前药理毒理研究及临床试验研究。建议在 I / II 期临床阶段应该建立与产品安全相关的过程控制（包括工艺参数和可接受标准）及关键步骤的可接受标准；建议建立尽可能多的过程控制指标以积累产品知识和工艺知识，以对可能存在的工艺放大中可能出现的问题及其可比性研究奠定基础，待积累并验证充分后再考虑减少控制指标。在 III 期临床前采用与未来商业化生产规模相当的工艺和标准。

临床期间可能伴随生产规模放大、工艺优化等持续变更，应开展充分的可比性研究，评估变更对产品质量的潜在影响。需提前进行可比性研究的设计，对取样批次、步骤、需要开展的检测予以提前布局，尤其需关注各个研发阶段的代表性留样问题。此外，抗原含量、动物效力等关键指标标准品的全面研究有利于保证产品质量及标准品的可溯源性。如质量可比性分析研究不足以证实变更未对产品产生不利影响时，可能需要补充非临床、甚至临床研究数据，如免疫原性比较和必要的安全性比较等。鉴于疫苗的复杂性及目前的有限认知，对于临床期间的重大变更，建议开展变更前后的体液免疫、细胞免疫等全面的效力研究的比较分析。

三、非临床研究

根据预防用疫苗相关非临床研究技术指导原则，同时考虑当前疫情的紧急状态，非临床研究的技术考虑如下：

（一）受试物

临床前研究用样品应能代表临床试验样品。原则上应在基本生产工艺流程、主要工艺参数及制剂处方初步确定后进行药效学和毒理学研究，对可能影响疫苗质量属性的关键工艺应尽量不做变更。应明确并提供药效毒理研究批次与申报临床样品的药学差异（如，规模、生产工艺参数、制剂处方等），并考虑和提供相应的考察指标证明产品质量的一致性。

（二）药效学研究

药效学研究主要包括疫苗的作用机制、免疫原性和保护力、免疫程序和接种途径与效果的关系等。应建立适当的试验方法评价疫苗的免疫原性或生物效价。建议进行新冠病毒的攻击试验评价疫苗的保护效果；建立剂量与生物效价的关系，在药效学试验中探索免疫程序和接种途径，为临床试验方案提供参考。

开展临床试验前，需要有疫苗的免疫原性、体内保护力等药效学研究数据。

（三）毒理研究

毒理学方面主要考察接种部位和全身的病理反应和机体对疫苗的非预期免疫应答反应及其持续时间。

（1）应选择免疫系统与人体相近的相关动物种属，免疫后产生与人体相同或相近的免疫反应。申请 IND 时需有在相关动物种属上进行的支持临床拟给药周期的重复给药毒性试验的完整数据。对于已有国外完整规范 I 期临床试验数据的疫苗，完整的重复给药毒性试验数据可在中国进行 I 期临床试验期间提供。

（2）如果有合理、科学的试验设计，安全药理学、免疫毒性、局部刺激性可结合重复给药毒性试验进行考察。

（3）新冠疫苗有广泛的使用人群，应在临床试验中严格控制生殖毒性风险，并阶段性地完成生殖毒性试验。

（4）根据不同疫苗特点，如重组 DNA 接种到人体以后，

可能诱发机体产生抗核酸抗体，如果整合到人体基因，可能造成人体基因断裂或重排而诱发染色体不稳定，可能产生遗传毒性或致瘤反应。如果重组 DNA 分布于大部分组织或器官，且有足够的证据证明发生整合作用，或者该类制品将长期用于控制或预防非致命性疾病时，应考虑遗传毒性和致瘤性研究。

对于平台技术研制的疫苗，若毒性来自共性安全性担忧，可以考虑参考已有上市品种，但应该关注差异性，需经充分评估；若安全性担忧来自不同抗原，I 期临床试验前需提供重复给药毒性试验数据。治疗性疫苗研究数据作为预防性疫苗评价的参考价值尚不明确。

(5) 生殖毒性、致瘤性试验的实施安排和提交资料时间可参考 ICH M3 及 S6 等指导原则的相关建议。

(6) 抗体介导的感染增强作用 (antibody dependent enhancement, ADE)、疫苗增强性疾病 (vaccine-enhanced disease, VED) 是新冠疫苗研发关注的重点。建议攻毒试验及重复给药毒理研究中观察相关指标，结合疫苗诱导细胞免疫应答类型/程度，初步评价疫苗潜在的 ADE、VED 风险。在大规模临床试验前，建立动物模型进行 ADE 和 VED 研究，以预测潜在的安全性风险。

(四) 药代动力学研究

疫苗通常不需要进行动物的药代动力学研究。根据疫苗

特点，必要时可在敏感动物模型上考察疫苗的生物分布，测定接种疫苗后的病毒血症及持续时间、排毒方式和途径、对是否呈现体内复制及器官组织的感染进行研究。如 DNA 疫苗，应进行组织分布的研究。

（五）佐剂

若使用国内外均未使用的新佐剂，需提供作用原理、安全性及佐剂效应研究数据。

四、临床研究

新冠疫苗作为创新型疫苗，临床研究应体现阶段性、渐进性等特点。应针对目前境内外 COVID-19 疫情防控形势的变化，随着对新冠病毒病原学认知的深入、COVID-19 疾病诊断标准的更新、疾病流行病学特征和临床试验实施环境的改变，综合考虑制定科学可行的临床研发计划和试验方案。预防用疫苗的临床研究除应遵守临床试验相关法规、疫苗临床试验质量管理规范和疫苗临床试验通用指导原则外，还应结合疫苗的药学工艺特征和临床前评价结果综合考虑。

（一）临床试验设计

1. 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，同时尽可能获得免疫学指标并探索免疫程序和剂量。

1.1 受试人群

在疫苗的首次人体试验中，建议首选健康易感成年人群。在疫苗安全性未知的情况下，原则上不推荐选择高风险人群作为受试者。可基于流行病学特征和临床研发需求制定合理的入选和排除标准。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。

由于全人群对于新冠病毒普遍易感，建议整体研发计划中分阶段考虑老年人、青少年、儿童等群体的临床试验。

1.2 对照设置

为了充分评价疫苗初次用于人体的安全性，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。建议采用随机化的方式对受试者进行分组，并尽量维持试验现场的盲态。

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。

1.3 初步安全性评价

为保证受试者的安全，试验疫苗应按照由低剂量到高剂量的顺序进行接种。基于不同疫苗的特性，确定合理的受试者入组速度（必要时采用“哨兵监测”的方式）、剂量组间

时间间隔、安全性指标的主动观察和随访时间。

按照一般原则，接种大部分灭活和重组疫苗的主动监测时间不少于7天，减毒活疫苗不少于14天。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疫后12个月。

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，包括常规指标和特异性指标。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（2019）》，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。

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。

（1）与疫苗生产工艺相关的指标：如新佐剂/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: 应设置与 ADE/VED 发生机制相关的体液免疫和/或细胞免疫等检测指标

建议临床试验设计中尽可能细化和设置体液免疫(如抗体亚型、亚类、亲和力等)以及细胞免疫(特异性 T 细胞及相关的细胞因子)功能评价指标等,以便深入理解 ADE/VED 的发生机制。

1.4 初步免疫原性探索

(1) 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免疫程序的探索,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。

(2) 建议在开展非临床研究和临床用样品检验检定期间,基于疫苗特点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/佐剂组分以及其它冠状病毒的影响;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,确立两者之间关联的可靠性;

并在后续确证性临床试验中进一步验证。同时关注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。

对于体液免疫应答的评价，除进行符合国际标准的功能性抗体的检测外，必要时应对免疫球蛋白的亚类进行研究；可根据需求开展抗体的其他特性（如亲和力）评估。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，特别是采用新佐剂/新辅料或载体系统的疫苗；对采用的检测方法及合理性，均应在申请注册时阐明。

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

(4) 建议在早期临床试验设计时一并考虑对免疫（保护）持久性进行探索。

2. 关键性注册临床试验（III期）

在早期临床试验初步获得疫苗的安全性和免疫原性数据后，建议尽快开展扩大目标人群的关键性临床试验。III期临床试验的目的是评价候选疫苗的有效性和安全性，包括疫苗保护效力评价、免疫原性指标与保护的相关性探索以及扩大人群的安全性评价，长期随访可在整个研究人群或某个相关亚人群中进行。

临床试验开始前，应进行全面而充分的 COVID-19 流行

病学调研，以获得疾病的流行时间/季节、高发地区、感染/罹患人群特征（包括人群感染状态和基线抗体水平）等信息，以便为临床试验选择合理的开展时机、试验现场以及受试人群等。

疫苗研发企业也可以通过加入世卫组织团结临床试验，或在其他国家申请开展临床试验等方式，获得境外人群的保护效力数据。

2.1 受试人群的选择

关键性临床试验应根据 COVID-19 疫情的变化，基于临床需求选择合理的目标人群。鉴于目前数据显示重型/危重型患者老年人构成比例较高，应考虑纳入老年人群受试者，并进行合理的年龄分层。

2.2 试验现场的选择

建议根据目前全球 COVID-19 疫情流行情况，结合病毒的毒力和传播力变化，选择合理可行的试验现场。开展关键性临床试验前，应充分了解试验现场的人口学特征、疾病流行病学特征等。

2.3 保护效力评价

进行保护效力评价时，首先应根据试验设计建立合理的统计学假设并设定评价标准和统计学界值，明确纳入保护效

力分析的有效病例的定义。样本量大小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。在伦理许可的范围内，设置合理的对照，并注意维持盲态，以充分评价试验疫苗的保护效力。

应根据拟定适应症在方案中制定明确的临床终点指标。临床终点基于疫苗的特点和临床研究目的，可以选择预防感染、预防发病以及预防重症疾病或死亡，但须阐明确定主要临床终点的依据。应采用国际公认的确诊病例的定义和诊断标准。国内临床试验若以新冠肺炎作为临床终点指标，病例定义建议参考最新版《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》，关注确诊病例病原学诊断和严重程度。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。方案中应制定严格的病原学样本采样方法及流程。采用公认且经过验证的检测方法进行病原学检测。建议设立终点判定委员会，明确相关检测结果的判定方法和流程。

建议设计探索免疫原性指标与保护的相关性，同时开展保护（免疫）持久性研究。

2.4 扩大人群的安全性评价

除常规安全性评价外，建议特别关注重型、危重型病例以及其他 SAE 的发生情况，结合保护效力分析结果以及体液免疫和/或细胞免疫等检测指标，在大规模人群中进一步分

析 ADE/VED 发生的风险。同时，继续关注新佐剂/新辅料或载体系统的长期安全性风险。

应结合疫苗的保护效力结果和临床试验中出现的不良反应（包括潜在的安全性风险），进行风险与获益的评估。

（二）风险与质量控制

1. 伦理和知情考虑

开展疫苗临床试验，应当取得受试者的书面知情同意。研究者应根据受试者年龄、试验阶段制定不同版本的知情同意书，向受试者真实描述参加临床试验的风险与获益，以及出现严重安全性问题后将会接受的救治或补偿措施。建议研究者汇总既往相关研究或文献报道的安全性信息，同时结合新冠疫苗临床前安全性评价的结果，在知情同意书中恰当描述接种试验疫苗可能发生的预期或非预期不良反应，包括可能发生 ADE/VED 的风险。

2. 试验质量控制

试验现场需遵照当地卫生主管部门相关规定，制定在紧急公共卫生状况下的临床试验管理和应对措施，尽量保证临床试验数据质量。

3. 试验风险控制

疫苗临床试验申办方应当建立临床试验安全监测与评价制度，并根据风险程度采取有效措施，保护受试者合法权

益。应基于所研发疫苗的特点，针对与生产工艺相关以及与免疫病理反应相关的可能存在的安全性风险，制定切实可行的控制措施，包括对已知风险、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，以保障受试者安全。

为最大程度减少安全性风险，应自早期试验开始即建立数据和安监委员会（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。

由于目前对新冠病毒认知有限，为保护受试者的安全和避免可能出现的感染传播，必要时应在早期临床研究期间对受试者进行适宜的隔离保护。

4. 疫情状态下的特殊考虑

目前 COVID-19 全球大流行，临床试验可能面临现场研究人员或试验受试者被感染、出于疫情防控需要的现场关闭、旅行限制、甚至试验产品供应链中断等挑战，导致试验无法按照既定程序顺利开展。申办方在进行方案设计时，除考虑由接种疫苗引起的受试者安全性风险外，还应充分考虑由于各种疫情防控措施对疫苗有效性评价结果的影响，在伦理许可的范围内对可能影响试验结果的因素进行控制。

五、参考指导原则

新冠疫苗研发除参照本技术指导原则的建议外，还可参考已发布的指导原则和技术规范等相关技术要求开展研究工作，注意参考使用时需兼顾科学认知的动态更新。具体如下：

- 预防用以病毒为载体的活疫苗制剂的技术指导原则（2003）
- 预防用 DNA 疫苗临床前研究技术指导原则（2003）
- 人用重组 DNA 制品质量控制技术指导原则（2003）
- 多肽疫苗生产及质控技术指导原则（2005）
- 人基因治疗研究和制剂质量控制技术指导原则（2003）
- 疫苗生产用细胞基质研究审评一般原则（2008）
- 预防用含铝佐剂疫苗技术指导原则（2019）
- 预防用疫苗临床前研究技术指导原则（2010）
- 预防用生物制品临床前安全性评价技术审评一般原则（2008）
- 疫苗临床试验技术指导原则（2004）
- 预防用疫苗临床试验不良反应分级标准指导原则（2019）
- 药物临床试验生物样本分析实验室管理指南（试行）（2011）

《新型冠状病毒预防用疫苗研发技术 指导原则（试行）》起草说明

一、背景

新型冠状病毒预防用疫苗（简称新冠疫苗）是预防和控制新型冠状病毒感染所致疾病（COVID-19）的创新型疫苗。为了积极应对 COVID-19（国内简称为新冠肺炎）的疫情，加快相关疫苗的研发，特制定本技术指导原则。

二、适用范围

目前，新冠疫苗的研发主要包括病毒灭活疫苗、基因工程重组疫苗、病毒载体类疫苗、核酸类疫苗（质粒 DNA、mRNA 等）等，本技术指导原则适用于灭活疫苗、基因工程重组疫苗、病毒载体类疫苗和 DNA 疫苗的研发，mRNA 疫苗相关要求将另行制定。

三、本指导原则的特点

本指导原则依据新型冠状病毒的特点，结合不同类型疫苗的技术要点，对既往的指导原则进行了梳理，对药学、药理毒理、临床专业相关要求进行了全面的整合，形成了针对新冠疫苗研发技术完整的指导原则。

既往疫苗研发相关的 12 项指导原则，适用于相应类型疫苗的药学研究、临床前研究以及临床试验。这些指导原则

在本次指导原则的起草中发挥了很大作用。

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，随着研究的不断深入及相关研究数据的积累，本技术指导原则将不断进行完善和适时更新。

四、指导原则整体结构

本指导原则分为五个部分，分别为前言、药学研究、非临床研究、临床研究和参考指导原则。

（一）前言

对本指导原则的起草背景和适用范围进行了说明，并强调了指导原则尚需不断完善和更新。

（二）药学研究

药学研究部分包括了生产用菌（毒）种的研究、细胞基质、主要原材料、生产工艺、质量研究、制造检定记录、稳定性研究、包装材料、外源因子控制以及临床试验期间的变更等共 11 项内容。同时强调了研究中的生物安全性风险控制以及各项研究的阶段性和渐进性，希望能提醒申请人提前和统筹安排相关的研究工作，并对可利用的国内外相关指南和平台进行了说明。

（三）非临床研究

非临床研究部分对受试物的选择、药效学研究、毒理研究、药代动力学研究以及佐剂研究等进行了说明，强调临床前研究用样品应能代表临床试验用样品，以及有效性研究和

安全性研究的内容和时间节点。

（四）临床研究

针对新冠肺炎疫情的情况，可采用较为灵活的方法进行临床试验设计。在保护受试者安全的前提下，通过灵活的临床试验设计获取尽量多的信息和数据，达到缩短临床试验进程、加快临床研究的目的。

（五）参考指导原则

列出了已发布的指导原则和技术规范可供开展研究工作时参考，采用时需注意随科学认知的深入而动态更新。

五、征求意见情况

本指导原则是在既往指导原则基础上的整合，并未突破原指导原则和法规的要求，指导原则中部分特定内容已征求了特别专家组的意见，并于3月8日召开专家会进行了讨论。

本指导原则（试行）曾于3月10日对国内部分新冠疫苗研发企业/机构进行网络会议宣贯，并通过点对点邮件方式发送给相关企业/机构。经过4个月的试行，随着对新冠肺炎疫情认识的深入与疫苗研发经验的积累，本次对指导原则再次进行了修改和完善。

创泽智能机器人集团主要产品



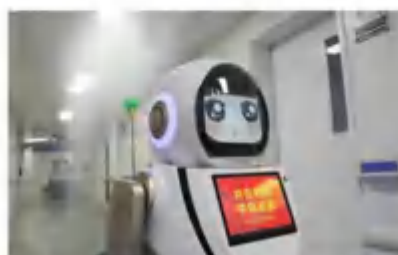
智能服务机器人



智能陪护机器人



安防巡检机器人



消毒机器人



智能党建机器人



智能教育机器人



智能导诊机器人



银行智能机器人



室外智能消毒机器人



多功能消毒机器人



全自动智能消毒杀菌机器人



智能医用消毒机器人



了解更多登录官网

www.chuangze.cn