附件5

新型冠状病毒预防用疫苗临床评价指导原则（试行）

药品审评中心

2020年8月

**目录**

[一、目的 1](#_Toc48217933)

[二、疫苗上市的评价标准 1](#_Toc48217934)

[（一）临床需求 1](#_Toc48217935)

[（二）安全性 2](#_Toc48217936)

[（三）有效性 2](#_Toc48217937)

[1.保护效力 3](#_Toc48217938)

[2.保护持久性 3](#_Toc48217939)

[3.免疫程序和接种途径 3](#_Toc48217940)

[（四）上市评价 4](#_Toc48217941)

[（五）关于境外临床试验数据 4](#_Toc48217942)

[三、上市后要求 4](#_Toc48217943)

一、目的

自2020年1月31日，新型冠状病毒（SARS-CoV-2）感染所致的疾病（COVID-19）被世界卫生组织（简称“世卫组织”）列为“国际关注的突发公共卫生事件”以来，国际社会和世界各国都在采取积极的政策和激励措施,鼓励新型冠状病毒预防用疫苗（简称新冠疫苗）的研发。为加强对新冠疫苗临床评价的指导,推动新冠疫苗尽快上市,参考世卫组织发布的目标产品特性(TPP)，形成本指导原则。

本指导原则代表了现阶段的观点和认知，随着相关研究和认识的深入、数据的积累，将不断修订和完善。

二、疫苗上市的评价标准

（一）临床需求

目前对于SARS-CoV-2感染所致的COVID-19尚无可用的预防用疫苗。

新冠疫苗作为创新型疫苗，在考虑批准上市临床评价标准时，需要结合当时的疾病流行状况、传播能力、预防和治疗手段、公共卫生需求等综合考虑。

临床上所需要的新冠疫苗应可用于所有易感人群的主动免疫，可以预防COVID-19的发生或减轻疾病的严重程度，最好可以预防SARS-CoV-2的感染，并具有长期的保护性。在COVID-19疫情暴发时，新冠疫苗可与其他防控措施一同使用，遏制或终止疫情暴发。

目前资料显示，所有年龄段人群均对SARS-CoV-2病毒易感，需要大规模接种以形成群体免疫屏障和阻断传播。因此候选新冠疫苗最好能适用于所有年龄段，包括孕妇及哺乳期女性；至少应适用于成年人，包括老年人。

（二）安全性

疫苗是用于健康人群预防疾病的特殊药品，因此疫苗本身的安全性应该是最基本的底线，通常需要在大规模的临床试验中进行观察。疫苗的安全性风险主要来源于以下几个方面：（1）疫苗主要活性成分的安全性；（2）工艺相关的安全性：如载体/递送系统、佐剂、辅料等；（3）人体免疫反应带来的安全性问题：如抗体依赖增强效应（Antibody dependence enhancement, ADE）/疫苗增强性疾病（Vaccine enhanced disease，VED）。

疫苗接种可能带来的风险，除来源于上述疫苗本身的安全性外，还会因接种疫苗而导致受种者在疫情中行为模式发生改变，使之置于高暴露风险之中。无效的疫苗则会加大这一风险。

在已观察到保护效力的前提下，疫苗的安全性结果应足够支持其具有较高的获益风险比，即疫苗的不良反应较轻、持续时间较短，无严重不良反应或发生率极低。新冠疫苗不应具有ADE风险。

（三）有效性

### 1.保护效力

为确保上市广泛应用的新冠疫苗能产生预期的效果，有效性评价的主要终点应为预防COVID-19发病。以安慰剂为对照的试验，目标人群的保护效力最好能达到70%以上（点估计值），至少应达到50%（点估计值），95%置信区间下限不低于30%。

建议同时评价疫苗预防重症疾病的保护效力，也可从减少患者排毒或病毒传播能力的角度进行评价。

### 2.保护持久性

疫苗最好能提供1年及以上的保护，至少提供6个月的保护。保护持久性研究可通过上市后持续的人体试验或动物研究积累数据。

### 3.免疫程序和接种途径

免疫程序应经过充分研究（包括非临床研究、早期临床试验、确证性临床试验等）予以确认。为加快新冠疫苗研发和上市进程，允许在确定最适宜的免疫程序和剂量前进入Ⅲ期临床试验，可以考虑在Ⅲ期临床试验过程中变更免疫程序（如增加接种剂次），或在上市后再行优化。

为了获得长期保护性，各种免疫程序及接种途径均可接受。接种剂次少、接种间隔短即可快速发挥保护作用的疫苗以及给药途径便捷的疫苗，在疫情暴发期间更具有优势。对于需多剂次接种的疫苗，建议自首次免疫后即可开始观察终点事件，用于第一剂免疫后保护性的分析。

考虑到世卫组织的预认证要求，鼓励申请人及早开展多人份规格的研究。

（四）上市评价

新冠疫苗的保护效力应通过Ⅲ期临床保护效力试验进行评价。同时，还应对疫苗产品自身的安全性风险和接种带来的风险进行评估。如果疫苗有足够的保护效力，且具有可以接受的安全性，则具备获准上市的条件。

如Ⅲ期临床试验期中分析结果显示出试验疫苗相对于安慰剂在预防COVID-19发病（或SARS-CoV-2病毒感染、或重症/死亡）具有明确可接受的保护效力，但由于临床试验并未结束，结果并不稳健，尚未达到可提前终止试验的标准时，经获益风险评估，可将数据用于申请附条件批准上市，同时继续完成临床试验。

（五）关于境外临床试验数据

按照《药品注册管理办法》、《接受药品境外临床试验数据的技术指导原则》等相关要求，用于疫苗评价的数据无论来源于境内还是境外临床试验，经评估数据来源、数据质量和试验结果均符合要求的，可考虑作为支持疫苗在境内上市的重要依据。

三、上市后要求

疫苗上市后，应继续观察在大范围接种情况下的安全性和临床保护效果，并对保护持久性继续进行研究。

对于附条件批准上市的疫苗，上市后还应开展如下工作：

1.对于使用临床试验期中分析数据的情形，上市后需继续完成Ⅲ期临床试验。

2.对于使用境外临床试验数据的情形，需在上市后按照相关要求开展必要的境内临床研究。

《新型冠状病毒预防用疫苗临床评价

指导原则》起草说明

一、起草背景

世界卫生组织（世卫组织）针对新型冠状病毒（SARS-CoV-2）疫情，于2020年4月9日首次发布了关于新型冠状病毒疫苗（简称新冠疫苗）的目标产品特性（Target Product Profiles for COVID-19 Vaccines,TPP；4月29日更新为第三版），既指导全球范围内的新冠疫苗研发，也指导如何满足世卫组织常规的预认证（Pre-qualification,预认证）和《紧急使用评估和清单程序》（Emergency Use Assessment and Listing，EUAL）的要求。

为了推动新冠疫苗的研发和尽快上市，同时也为了满足世卫组织预认证要求并被其他国家监管机构所接受，按照《药品管理法》、《疫苗管理法》的要求，并参照世卫组织发布的TPP，结合我国新冠疫苗研发的进展情况，组织起草了本指导原则，提出了我国新冠疫苗临床评价和上市许可的相关技术要求。

二、总体思路

本指导原则基于我国新冠疫情形势和防控需要，结合创新疫苗的通用性要求和我国人群免疫屏障的建立可能需要大规模接种的使用预期，提出了对疫苗安全性和有效性评价的具体要求。

三、关于疫苗的规格

考虑到我国疫苗产业发展现状以及临床使用的要求，同时基于我国疫苗冷链系统的现有能力，本指导原则建议国内疫苗的研发和使用应以单人份为主要形式。同时鼓励研发企业兼顾世卫组织等的国际需求,进行多人份、含防腐剂的疫苗的研发，并充分开展相关变更的药学研究以及必要时的临床试验。

四、关于联合接种

基于我国新冠疫情的特点，暂未见对免疫规划疫苗的主要人群婴幼儿进行新冠疫苗大规模接种的必要，同时为了减少对新冠疫苗研发的影响，本指导原则并未纳入对联合接种的考虑。

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，并未突破相关指导原则和法规的要求。起草过程经过多次专家论证：2020年4月16日召开新冠疫苗临床试验设计专家研讨会，就疫苗部分技术要求标准征求了临床研究者、国家疾控中心和高校专家意见；2020年4月24日，国家疾控中心组织中国新冠疫苗TPP研讨会，结合卫生部门初步需求讨论了新冠疫苗技术要求。2020年5月8日，就本指导原则召开专题研讨会，邀请了临床治疗、传染病防控、病毒学、免疫学、临床试验、药理毒理、疫苗检定等各领域专家探讨我国新冠疫苗注册上市阶段对目标人群、安全性、有效性的要求以及实践使用的考虑。会后，以征求意见稿的形式通过函询广泛征求并获得了各领域专家51人、研发企业/团队37家的意见和建议反馈。结合专家和企业反馈意见，对征求意见稿进行了修改。