带状疱疹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 10 月

目　录

一、概述 1
二、总体考虑 1
（一）目标人群 1
（二）总体设计 2
三、临床试验设计和评价 2
（一）早期探索性临床试验 3
1. 试验设计 3
2. 受试人群 3
3. 对照设置 4
4. 安全性评价 5
5. 免疫原性评价 5
（二）确证性临床试验 6
1. 试验设计 6
2. 有效性评价 7
3. 免疫原性评价 8
4. 安全性评价 9
四、上市后研究 9
五、缩写词列表 10
六、参考文献 10

一、概述

带状疱疹（HZ）是由初次感染后潜伏在脊髓后根神经节或颅内神经节内的水痘-带状疱疹病毒（VZV）再激活引起的感染性疾病，典型临床表现为沿皮节单侧分布的成簇性水疱伴疼痛，可伴有轻度乏力、低热、食欲不振等全身症状。带状疱疹后神经痛（PHN）是其最常见的并发症，严重影响患者的生活质量。随着人口老龄化，带状疱疹的疾病负担逐年上升，预防带状疱疹及其并发症已成为重要的公共卫生问题。

接种带状疱疹疫苗是预防带状疱疹有效且经济的手段。为指导疫苗企业规范研发带状疱疹疫苗，加快相关疫苗的上市，特制定本指导原则。

本指导原则适用于支持带状疱疹疫苗的临床试验设计和评价。应用本指导原则时，还请同时参考药物临床试验质量管理规范（GCP）、国际人用药品注册技术协调会（ICH）和其他国内外已发布的相关指导原则。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识，不具有强制性的法律约束力。随着科学研究的发展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。

二、总体考虑

（一）目标人群

带状疱疹疫苗的临床研发策略需结合带状疱疹流行病学特征、疾病负担及实际临床需求等多方面因素进行综合考

虑。

由于衰老导致免疫系统功能衰退，带状疱疹的发病率和严重程度随年龄的增长而增加，目标人群的选择应优先考虑发病风险相对较高、疾病负担较重的人群，基于现有相关数据，应重点关注 50 岁及以上人群。此外，免疫缺陷或免疫抑制的成年人患带状疱疹的风险也相对较高，如拟申请适用于该人群，则需提供相应的流行病学和疾病负担等支持性数据，并通过临床试验证明该人群的临床获益。

（二）总体设计

鉴于带状疱疹高发病风险人群的基础情况（如既往感染/患病史、健康状态等）较为复杂，该人群免疫应答能力可能存在较大差异。 此外，带状疱疹疫苗的研发有多种技术路线，目前主要集中在重组蛋白疫苗和 mRNA 疫苗，其中重组蛋白疫苗配伍的佐剂或佐剂系统一般较为复杂，mRNA 疫苗递送系统差异较大。综合考虑，应在早期探索性临床试验阶段对疫苗的免疫程序及剂量、抗原/佐剂配比等开展充分的探索，为确证性临床试验提供充分依据。

考虑目前带状疱疹疫苗尚无明确的免疫-保护相关性指标，故需通过保护效力试验确证其在目标人群中的有效性和安全性。同时需提前考虑保护持久性的研究设计，并探索免疫应答与保护效力之间的相关性。

三、临床试验设计和评价

（一）早期探索性临床试验

1. 试验设计

早期探索性临床试验的设计可参考疫苗临床试验技术相关指导原则进行。

Ⅰ期临床试验通常初步评价疫苗的安全性，也可同时探索免疫原性。需根据试验疫苗自身特性及创新程度，合理采取相应措施以保证受试者安全，如采用剂量、年龄递增的顺序入组受试者，合理控制受试者入组速度，设置哨兵受试者，并合理考虑不同组间安全性观察期等。

Ⅱ期临床试验在Ⅰ期临床试验的基础上进一步评价疫苗的安全性和免疫原性，探索疫苗的免疫剂量和免疫程序等，为确证性临床试验的开展提供充分依据。

鉴于目前带状疱疹疫苗最终需通过开展保护效力试验确证有效性，因此鼓励在早期探索性临床试验阶段即进行带状疱疹病例收集，初步评估疫苗的保护效力，以提高确证性临床试验的成功率。

2. 受试人群

早期探索性临床试验的受试人群应至少涵盖目标人群各年龄层，重点关注较高年龄人群的占比（如 70 岁及以上老人）。

早期探索性临床试验应建立明确的受试者入选/排除标准。除疫苗临床试验一般入排标准外，还需设置针对带状疱

疹疫苗关键的入排标准，如受试者有既往带状疱疹患病史及密切接触史、既往带状疱疹疫苗接种史，建议予以排除。若入组的受试者有近期水痘的疫苗接种/患病史，可考虑分析对试验疫苗评价的影响。此外，随着新技术路线疫苗的出现，还需结合技术路线、疫苗成份相关安全性特征，制定相应的受试者排除标准。如对于含新型佐剂或佐剂系统的重组蛋白疫苗，应排除对佐剂或佐剂系统成份过敏者；对于核酸类疫苗，还应排除有心肌炎、心包炎或特发性心肌病等病史的受试者等。

鉴于带状疱疹疫苗目标人群以中老年人为主，大多合并有基础疾病，建议入组时收集受试者基础疾病情况，关注对安全性、有效性评价的影响。结合研究目的，必要时可按基础疾病类型进一步进行分析。

3. 对照设置

Ⅰ期临床试验主要评价疫苗的安全性，可选择安慰剂或已上市带状疱疹疫苗为对照。如果试验疫苗采用新型佐剂或佐剂系统，可设置佐剂或佐剂系统对照。

Ⅱ期临床试验应进一步评估疫苗的安全性和免疫原性，为Ⅲ期临床试验疫苗剂量和程序的确定提供依据，建议设置阳性对照。阳性对照可根据疫苗的技术路线、免疫机制、适用人群以及阳性对照疫苗有效性结果等合理选择已上市带状疱疹疫苗。

4. 安全性评价

安全性观察期可根据不同技术路线潜在的安全性风险进行合理设置，包括接种后现场留观时间、征集性和非征集性不良事件观察期、长期安全性观察期等；同时还应确保安全性主动随访频次。

安全性观察内容的设置一般参考非临床研究安全性提示以及同类疫苗临床试验或上市后监测数据等。还应关注不同技术路线的特性，合理设置特殊关注的不良事件（AESI），并在临床试验过程中进行更新完善。如核酸类疫苗还应关注心血管系统疾病风险等；对于含新型佐剂疫苗，还应关注新型佐剂潜在的安全性风险。早期探索性临床试验还需设置合理的实验室检测指标，必要时还应设置如心电图等其他检查。

5. 免疫原性评价

早期探索性临床试验应对疫苗免疫原性开展充分的探索研究，包括免疫原性观察时间点和免疫原性评价指标，并关注免疫原性评价方法的建立和方法学验证情况。

免疫原性评价指标通常包括体液免疫和细胞免疫，在早期探索性临床试验的疫苗免疫程序和免疫剂量探索时，可采用体液免疫指标进行评价，如采用 ELISA 法检测抗 gE 抗体或抗 VZV 抗体，以及采用膜抗原荧光抗体（FAMA）法检测中和抗体等。同时还应设置合理的阳转标准。

鉴于细胞免疫对控制 VZV 细胞内感染、维持 VZV 潜

伏状态并预防带状疱疹发生至关重要，因此在早期探索性临床试验中还应对细胞免疫指标进行探索，并重点关注 VZV 特异性 T 细胞介导的细胞免疫。如可采用 ELISpot 法、胞内细胞因子法（ICS）等检测疫苗诱导的 T 细胞及细胞因子水平，目前已上市带状疱疹疫苗临床试验主要对 CD40 配体（CD40L）的 $CD4^+$ T 细胞频数、干扰素-γ（IFN-γ）、白细胞介素-2（IL-2）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）等进行探索。

鼓励自早期探索性临床试验阶段考虑进行更长时间的体液免疫和细胞免疫观察。

（二）确证性临床试验

1. 试验设计

确证性临床试验应通过保护效力试验评价疫苗的有效性和安全性。一般采用随机、盲法、安慰剂对照设计，以评价预防带状疱疹发病作为主要目的。

确证性临床试验受试人群入排标准基本同早期探索性临床试验。若入组的受试者有既往带状疱疹患病史，建议关注对试验疫苗安全性、有效性评价的影响。应根据带状疱疹发病率和疾病负担、试验疫苗预期保护效力、假设检验界值等对临床试验样本量进行估算。需合理考虑入组受试者各年龄人群的样本量，各年龄层比例应与目标人群年龄构成基本一致，以确保对目标人群的代表性。

若目标人群拟进一步考虑免疫缺陷、免疫抑制等特殊人

群，亦需通过保护效力临床试验进行安全性、有效性评价。受试人群的选择同样需确保对目标人群的代表性，样本量的估算应基于相应人群带状疱疹的发病率、预期保护效力等进行考虑。

2. 有效性评价

2.1 终点指标与评价标准

有效性评价以有效观察期内带状疱疹确诊病例作为主要终点事件。应采用发病密度（人时发病率）作为疫苗保护效力评价指标。试验疫苗申请上市时应获得全程免疫后至少12 个月的有效性数据，并同时满足预设的主要终点事件数。临床试验方案中可基于境内带状疱疹实际流行情况、疾病负担，并结合境内已上市同类产品临床试验结果，合理制定试验假设，预防带状疱疹保护效力双侧 95％置信区间下限应不低于 40%。

次要终点事件可包括所有带状疱疹确诊病例、带状疱疹相关并发症（如后遗神经痛等）、带状疱疹重症病例、带状疱疹死亡病例等。

2.2 病例监测与诊断

临床试验方案需设置合理的临床病例监测方式，一般采用主动和被动相结合的方式进行监测，并保证一定的主动随访频率。同时应设置终点事件判定委员会（EAC）并制定 EAC 章程，在章程中需明确终点病例确诊的具体流程及判定原则

等。临床试验方案中还应对疑似病例、确诊病例等进行明确定义，并提供科学、公认的依据。目前，较典型的带状疱疹临床表现为沿皮节单侧分布的成簇性水疱，常伴有神经病理性疼痛，好发部位为肋间神经、颈神经、三叉神经及腰骶部神经相应的皮节。对于特殊临床类型带状疱疹，如眼带状疱疹、耳带状疱疹、无疹型带状疱疹等，也应在方案中进行明确定义。如拟针对 PHN 的保护效力进行评价，可考虑观察持续时间和疼痛严重程度等指标，对于疼痛严重程度的评价需明确标准及依据。

由于带状疱疹疑似病例的皮损等临床表现可能存在差异，因此终点病例包括实验室确诊病例和临床诊断病例。所有终点病例均应经 EAC 审核判定。实验室确诊病例为通过对疑似病例采集皮损样本并开展 PCR 检测，并以 PCR 结果为终点病例判定的依据。当存在无典型皮损或病灶较少等情况导致无法采集充分的皮损样本时，采用临床诊断病例作为终点病例，应重点关注诊断的准确性。

皮损样本可按照水疱液、斑丘疹、结痂的优先级顺序进行采集，一般建议在同一天采集每例受试者不同部位多份样本。如果在病例首次就诊至临床观察期间，无法采集充分的皮损样本，则还需在受试者出现皮损进展时重新采集样本（一般不超过首次就诊后 7 天），采样原则同首次采样。

3. 免疫原性评价

确证性临床试验中除评价保护效力外，建议通过设置免疫原性亚组对疫苗的免疫原性进一步开展评价。可根据早期探索性临床试验数据设置合理的检测时间点及免疫原性评价指标，建议同时开展体液免疫和细胞免疫指标的检测。

鼓励在确证性临床试验中进一步探索免疫应答与保护效力的相关性，并进行疫苗免疫持久性观察。

4. 安全性评价

确证性临床试验的安全性评价要求基本同早期探索性临床试验，仍应注意保持安全性主动随访的频次，并根据早期探索性临床试验安全性数据进一步完善确证性临床试验安全性观察内容及风险管理计划。此外，还应充分利用确证性临床试验的大样本量和长试验周期条件，收集整个试验期间受试者新发疾病，如潜在的免疫介导性疾病等，关注发生潜伏水痘-带状疱疹病毒再激活而导致带状疱疹的安全性风险。

四、上市后研究

带状疱疹疫苗上市后应重点关注疫苗在实际应用中的有效性和安全性。

上市后应持续开展保护持久性和免疫持久性研究，包括确证性临床试验受试者的继续随访等，同时进行长期安全性观察。可参考已上市产品相关数据，合理设置随访时间（如随访至接种后 36 个月），鼓励更长期的研究和观察。

五、缩写词列表

缩写词	全称	中文译名
AESI	Adverse Event of Special Interest	特殊关注的不良事件
EAC	Endpoint Adjudication Committee	终点判定委员会
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay	酶联免疫吸附测定法
ELISpot	Enzyme-Linked ImmunoSpot Assay	酶联免疫斑点法
FAMA	Fluorescent Antibody to Membrane Antigen test	膜抗原荧光抗体法
GCP	Good Clinical Practice	药物临床试验质量管理规范
HZ	Herpes Zoster	带状疱疹
ICH	The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	国际人用药品注册技术协调会
ICS	Intracellular Cytokine Staining	胞内细胞因子法
mRNA	Messenger Ribonucleic Acid	信使核糖核酸
PHN	Postherpetic Neuralgia	带状疱疹后神经痛
VZV	Varicella Zoster Virus	水痘-带状疱疹病毒

六、参考文献

1. 国家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[EB/OL]. 2025 年 3 月. https://www.cde.org.cn/zdyz/opinioninfopage?zdyzIdCODE=3e23108aa065ae187ffb353794f7b1d4.

2. 中国医师协会皮肤科医师分会带状疱疹专家共识工作组,国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心. 中国带状疱疹诊疗专家共识(2022 版)[J]. 中华皮肤科杂志,2022,55(12):1033-1040.

3. 中国医疗保健国际交流促进会皮肤科分会,中华医学会皮肤性病学分会老年性皮肤病研究中心. 带状疱疹疫苗预防接种专家共识[J]. 中华医学杂志,2022,102(8):538-543.

4. WHO. WHO position paper on herpes zoster vaccin

es.2025.