

多联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 11 月

目 录

一、前言	1
二、立题相关考虑	2
(一) 免疫程序	2
1. 免疫程序相同	3
2. 免疫程序不同	3
(二) 研发基础	4
(三) 其他考虑	5
三、临床试验设计	5
(一) 通用考虑	5
1. 总体设计	5
2. 安全性研究	6
3. 有效性研究	7
(二) 其他考虑	7
1. 基于单苗研发基础的考虑	7
2. 仅用于加强免疫的考虑	8
四、上市后变更	8
参考文献	10

一、前言

多联疫苗可减少受种者尤其是婴幼儿的接种次数，有利于提高综合接种率和促进传染病防控，具有较大的临床需求和公共卫生价值。世界卫生组织（WHO）一直积极倡导，我国《中华人民共和国疫苗管理法》等也均鼓励多联疫苗的研制。

原国家食品药品监督管理总局于 2005 年发布了《联合疫苗临床前和临床研究技术指导原则》，该指导原则主要关注于临床试验实施阶段的原则性要求。为更加适应当前多联疫苗的研发形势和公众需求，现根据国内外研发及临床实践经验，结合我国疫苗产业现状和研发水平特点，制定本技术指导原则。本指导原则主要包括立题相关考虑、临床试验设计和上市后变更三个部分。

根据 2025 年版《中华人民共和国药典》，联合疫苗指由两个或以上活的、灭活的病原微生物或抗原成分联合配制而成的疫苗，用于预防不同病原微生物或同一种病原微生物的不同血清型/株引起的疾病。联合疫苗包括多联疫苗和多价疫苗。多联疫苗用于预防不同病原微生物引起的疾病。

本指导原则适用于多联疫苗的临床研发，多联疫苗是指含有不同**种**病原体相关抗原的疫苗，采用按生物分类学的“种（Species）”进行定义，主要用于预防多种疾病。同时，本指导原则中所称“单苗”是指每**种**病原体对应的疫苗。针

对目前生物学分类尚未形成国际共识的病原体开展疫苗研发的，建议参照多联疫苗的策略进行研发。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的认识和观点，不具有强制性法律约束力。随着科学研究的进展，本指导原则中的相关内容将不断完善和适时更新。

二、立题相关考虑

多联疫苗与单苗相同，研发应首先从传染病防控的角度考虑其临床需求，力求在感染及发病高峰前建立免疫保护以有效预防疾病，尤其需要更好的满足国家免疫规划及不断完善的需求。目前全球范围内，用于婴幼儿免疫规划的多联疫苗主要包括百白破联合疫苗及以其为基础进一步联合脊髓灰质炎疫苗、b型流感嗜血杆菌结合疫苗等形成的多联疫苗，以及麻腮风联合疫苗等。主要适用于成年人及老年人的呼吸道病原体联合疫苗近年来也逐渐成为研发热点。

由于多联疫苗通常含有两个或以上单苗抗原成份，因此在立题时，较之单苗研发需更应关注免疫程序、研发基础等相关内容。

（一）免疫程序

需考虑预防不同疾病所需要的免疫程序及相互间的适配性，即各单苗之间免疫程序的相似程度，应重点关注基础免疫阶段的免疫程序。

1.免疫程序相同

各单苗基础免疫程序（包括初免时间、间隔、剂次）相同时，可考虑直接开展多联疫苗的研发。

其中对于婴儿人群，考虑到该人群年龄较小、疫苗接种剂次较为密集等因素，在首剂接种时间相同的前提下，综合该人群生理特点，若认为各单苗后续相应剂次的接种间隔及剂次差异较小，可视为相同免疫程序的，建议提供相关支持依据。

2.免疫程序不同

各单苗基础免疫程序不同时，多联疫苗的研发可能需调整部分单苗的免疫程序以增加适配性。该调整也应基于获益和风险综合考虑，需首先关注对传染病防控的影响，尤其是对国家免疫规划，或已广泛应用且已获得较好预防效果的其他疫苗使用的影响。

（1）若为首剂接种时间不同，则涉及适用人群的改变，尤其是在更低月龄婴儿中接种，需充分考虑在疾病风险极低、不需群体免疫的人群中增加单苗接种可能导致的获益低于风险。相关免疫程序的改变需要临床试验数据的充分支持。

（2）若首剂接种时间相同，后续剂次接种时间不同，且尚不明确差异的程度时，建议提供依据以具体评估改变单苗相关免疫程序是否需要临床试验数据的支持。

（3）基础免疫程序部分相同时，若仅针对程序相同部分

研发多联疫苗，临床试验中需通过接种相应单苗以完成多联疫苗不能覆盖的剂次。若采用其他来源的已上市单苗共同完成免疫接种，则需考虑该多联疫苗中单苗免疫应答的科学评价。

（二）研发基础

根据研发企业已有单苗的临床研发基础，多联疫苗的研发主要可分为三种情形：（1）相应单苗均已具备研发基础，拟开展多联疫苗研发；（2）部分单苗缺乏研发基础，拟同步开展多联疫苗和单苗研发或仅开展多联疫苗研发；（3）尚无相应单苗研发基础，拟直接开展多联疫苗研发。

临床研发基础包括所含单苗或可借鉴的同类疫苗的临床安全性和有效性数据的积累程度，其对于多联疫苗研发时的获益/风险评估、临床试验设计等均存在影响。

目前境内外已上市并成功用于传染病防控的多联疫苗，大多是在相应单苗已获得充分的安全性和有效性数据基础的前提下开展研发。若在尚无充分的单苗安全性和有效性数据的情况下，计划直接开展多联疫苗研发或同步开展多联疫苗和单苗研发，可能不利于最大程度保护受试者的安全、无法观察单苗联合后的相互影响，且同步研发的关键性临床试验设计可能非常复杂，会进一步增加临床研发失败的风险。研发企业需充分评估研发的获益、风险及应对能力，合理制定研发策略。

（三）其他考虑

多联疫苗在立题时还需从物质基础的角度进行必要的药学考虑。例如部分单苗的佐剂对其他不含佐剂单苗抗原成份的可能影响以及相应的工艺要求；多联疫苗较之单苗抗原含量调整的必要性和合理性；其他辅料/非活性成份、有效期等的影响和考虑等。可参见已有的相关指导原则。

多联疫苗的研发、评价和实践使用若均较为成熟，可在后续更高联合程度的多联疫苗临床研发中视为单苗。例如我国现有已上市的麻腮风联合减毒活疫苗、基于共纯化技术的吸附无细胞百白破联合疫苗虽为多联疫苗，在与其他单苗联合进行临床试验时，可将其作为整体视为单苗开展研发和评价工作。组分百白破疫苗具有抗原组分更加明确、拟适用人群范围广泛等优势，目前研发较为集中，经综合分析也可能被视为单苗。同一上市许可持有人的多联疫苗，视具体情况也可在后续更高联合程度的多联疫苗中被视为单苗。

三、临床试验设计

（一）通用考虑

多联疫苗多用于儿童或婴幼儿，较之单苗对安全性的考虑和风险控制的要求应更高。

1. 总体设计

若所含单苗已建立了免疫原性与保护效力的相关性，可考虑基于免疫原性评价开展阳性对照的临床试验。若所含单

苗需以保护效力证实有效性但尚未获得相关研究数据，可考虑采用多联疫苗直接开展以安慰剂为对照的保护效力试验。

现有的多联疫苗一般采用与已证实安全性和有效性的单苗开展临床安全性和免疫原性比较研究，相关设计要素可参照疫苗可比性临床研究的相关指导原则。以下主要针对该类临床试验进行阐述。

对照：一般以相应的单苗作为对照。如具有各单苗同时接种的临床试验数据支持，对照组可采用同时接种；否则应考虑设立间隔接种对照组。如已有完全或部分相同的多联疫苗上市，也可经评估后选择作为对照。对照疫苗选择的基本原则可参考 ICH E10。

盲态：临床试验中应尽可能保持盲态。例如当使用单苗同时接种作为对照时，试验组可能需增加相应剂次的安慰剂接种，以保证盲态的维持。

2. 安全性研究

单苗同时接种组受试者存在不止一个接种部位，可能于各部位同时发生相同症状的局部不良事件，应按照不同部位分别计入例次，更有利于发现多联疫苗可能具有的安全性优势（如总例次数的减少）。

多联疫苗的安全性数据评价应结合临床意义和耐受性综合考虑并合理评价。

3. 有效性研究

应基于对各单苗有效性的分别评价，以支持多联疫苗总体有效性的综合评价。

在单苗研发充分的前提下，多联疫苗可能无需重复开展部分有效性评价项目。例如，若脊髓灰质炎灭活疫苗（IPV）已开展野毒株交叉中和试验，且未发现联合后的中和抗体水平受到影响，则含 IPV 的多联疫苗无需再开展野毒株交叉中和试验。关于多联疫苗的免疫持久性，若单苗已经获得相关数据，经评估后可考虑减免相关研究。

一般来说，多联疫苗的评价标准应与单苗一致，但联合后各抗原成份可能相互影响，特殊情况需具体分析，必要时与药审中心沟通。

（二）其他考虑

1. 基于单苗研发基础的考虑

若在尚无相应单苗研发基础的情况下直接研发多联疫苗，对安全性和有效性评价存在较大挑战。建议在充分开展临床前研究的前提下，在早期临床试验中对免疫程序和剂量、单苗同时接种、安全性风险等进行全面探索，以最大程度的保障受试者安全。

单苗若与多联疫苗同步研发且同步开展关键性临床试验，若基于免疫原性评价，试验设计和实施可能非常复杂。以一个单苗缺乏研发基础为例：除了在研的单苗和多联疫苗

两个试验组，还需分别设置对照组，共至少四个受试者分组，且各组接种针数不完全相同。若两个及以上的单苗无研发基础，或还需变更单苗免疫程序，则同步开展试验的复杂程度和盲态保持难度会进一步增加。同时，在研单苗和多联疫苗存在多个研究假设，根据总体目的可能还需关注 I 类错误的膨胀和控制。

2. 仅用于加强免疫的考虑

建议优先考虑自基础免疫开始入组受试者，可确保各组受试者使用相同的疫苗完成基础免疫以实现组间均衡性，尽量减少对于加强免疫评价的影响。

考虑到加强免疫可能与基础免疫间隔较长时间，自基础免疫开始入组难度大，也可采用自加强免疫开始入组的设计。但需考虑加强免前各种客观因素，如基础免前免疫状态、基础免疫所用疫苗、加强免前自然感染等对组间均衡性及加强免疫结果可评价性的影响。除受试者招募时应予考虑外，也应考虑增大样本量以确保组间均衡性，同时关注试验实施质量。

四、上市后变更

随着疫苗上市后大规模应用的数据积累和基础研究的不断进展，多联疫苗中所含单苗可能存在变更的情形。相关变更可能会对其他成份产生影响，并可能影响疫苗整体的安全性、有效性。

多联疫苗变更的具体要求应参考变更相关技术指导原则。针对不同的变更情形和具体的变更内容，建议综合考虑，并制定研发计划。

参考文献

1. 国家食品药品监督管理局. 《联合疫苗临床前和临床研究技术指导原则》[EB/OL]. 2005 年 10 月. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20051014010101369_2.html.
2. FDA. Guidance for Industry for the Evaluation of Combination Vaccines for Preventable Diseases: Production, Testing and Clinical Studies [EB/OL]. Apr 1997. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-industry-evaluation-combination-vaccines-preventable-diseases-production-testing-and>.
3. Walter Orenstein, Paul Offit, Kathryn M. Edwards, et al. Plotkin's Vaccines, Eighth Edition [M]. Elsevier, 2023.
4. 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/domesticinfopage?zdyzIdCODE=557ac806eb1a6fcea806c70581819738>.
5. 国家药品监督管理局. 《预防用疫苗临床可比性研究技术指导原则》[EB/OL]. 2019 年 12 月. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/201912241046>

01789.html.

6. 国家药品监督管理局. 《预防用疫苗临床试验不良事件分级标准指导原则》[EB/OL]. 2019 年 12 月. <http://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20191231111901460.html>.
7. 国家药品监督管理局. 《预防用含铝佐剂疫苗技术指导原则》[EB/OL]. 2019 年 12 月. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20191212145901474.html>.
8. EMA. Guideline on clinical evaluation of vaccines [EB/OL]. Jan 2023. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-vaccines-revision-1_en.pdf.
9. ICH. E10 Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials [EB/OL]. July 2000. https://database.ich.org/sites/default/files/E10_Guideline.pdf.