

《多联疫苗临床试验技术指导原则》问答文件
（征求意见稿）

国家药品监督管理局药品审评中心

2026 年 9 月

目 录

一、概述	1
二、常见问题与解答	1
三、参考文献.....	12

1 **一、概述**

2 多联疫苗可预防由不同病原微生物引起的疾病，在保障
3 疫苗可预防疾病覆盖范围的同时，能够有效减少接种次数。
4 特别是对于存在密集接种需求的婴幼儿，可以提高受种者依
5 从性和接种覆盖率，有助于服务我国传染病防控大局，具有
6 显著的公共卫生价值。

7 为鼓励和支持我国多联疫苗研发和上市，国家药品监督
8 管理局药品审评中心于 2025 年 11 月发布了《多联疫苗临床
9 试验技术指导原则》，从研发立题、临床试验设计及评价标
10 准等方面提出了总体技术考虑。

11 在该指导原则的实施过程中，结合当前我国多联疫苗研
12 发基础及进展情况，本问答文件聚焦共性问题，进一步细化
13 临床试验设计，明确评价相关标准，为研发企业提供技术指
14 导，加快推进我国多联疫苗上市进程。

15 本问答文件仅代表药品监管部门当前的认识和观点，不
16 具有强制性法律约束力。随着科学研究的进展，本问答文件
17 中的相关内容将不断完善和适时更新。

18 **二、常见问题与解答**

19 **（一）多联疫苗临床试验如何选择对照疫苗？**

20 对照的选择应基于临床试验总体设计，并充分考虑抗原
21 的匹配性、伦理要求、同类产品研发实践、对照疫苗的可及
22 性等因素。

23 1. 对于需开展保护效力确证性临床试验的多联疫苗，参
24 考疫苗临床试验一般原则，通常采用安慰剂或阴性对照，评
25 价绝对保护效力。

26 2. 对于以免疫原性指标作为替代终点开展确证性临床试
27 验的多联疫苗，应按不同情形合理选择对照：

28 （1）若试验疫苗的部分抗原具有创新性（如多联疫苗中
29 的 B 群脑膜炎球菌抗原），尚无含相同抗原的已上市疫苗可
30 作为对照时，为充分观察单苗联合后的相互影响，提高多联
31 疫苗研发成功率，鼓励增设该抗原对应的在研单苗作为对照。
32 其余抗原对照设置原则同下。

33 （2）若试验疫苗的部分抗原与已上市多联疫苗存在价
34 次/型别、毒株、抗原或佐剂剂量、免疫程序、适用人群或给
35 药途径等差异，鼓励选择相应单苗作为对照，或在选择最相
36 似的已上市多联疫苗作为对照的基础上，增设有可比性的单
37 苗对照用于差异抗原的评价。

38 （3）若试验疫苗与已上市多联疫苗完全相同，建议选择
39 与试验疫苗完全相同的已上市多联疫苗作为对照。

40 针对（2）和（3），以含百白破、脊髓灰质炎和 b 型流
41 感嗜血杆菌的五联疫苗（以下简称五联苗）为例，基于当前
42 同类疫苗上市情况，若试验疫苗中的百日咳抗原为三组分
43 （PT、FHA 和 PRN），鼓励选择已上市的三组分百白破疫
44 苗、b 型流感嗜血杆菌结合疫苗（Hib）和和脊髓灰质炎灭活

45 疫苗 (IPV) 作为对照, 也可选择已上市的五联苗和三组分百
46 白破疫苗共同作为对照; 若试验疫苗中的百日咳抗原为两组
47 分 (PT 和 FHA), 且全部抗原与已上市五联苗相同, 可选择
48 已上市五联苗作为对照。

49 3. 对于确证性临床试验采用保护效力和免疫原性联合终
50 点设计的多联疫苗, 对照疫苗的选择仍应当遵循上述两项基
51 本考虑, 并结合产品特点, 具体问题具体分析。

52 (二) 在单苗已建立免疫原性与保护效力相关性的前提
53 下, 多联疫苗使用该单苗作为阳性对照时, 如何设置免疫原
54 性评价指标及评价标准?

55 多联疫苗接种后的免疫原性评价指标同疫苗临床试验
56 一般原则, 但需针对多联疫苗中所含有的多种抗原组分分别
57 设置。免疫原性指标的选择与疫苗的作用机制、抗原免疫学
58 特性等因素相关。

59 针对同一抗原, 在多联疫苗与阳性对照疫苗技术路线相
60 同的前提下, 若针对该抗原已具有公认保护性阈值 (如白喉、
61 破伤风等), 建议将抗体保护率作为主要终点评价指标, 同
62 时关注抗体水平 (几何平均滴度 [GMT]/几何平均浓度 [GMC])
63 以及长期保护率等指标。若该抗原诱导的抗体保护率极高,
64 难以真实反映联合后对抗体水平的影响, 建议将 GMT/GMC
65 作为共同主要终点或关键次要终点, 并在统计假设中进行预

66 设。若针对该抗原尚无公认保护性阈值（如百日咳等），建
67 议将抗体阳转率和 GMT/GMC 同步纳入主要终点评价。

68 特殊情况下，当多联疫苗（或部分抗原）与阳性对照疫
69 苗的技术路线不同或作用机制存在显著差异时，即使阳性对
70 照疫苗所含抗原已具有公认的保护性阈值，该阈值可能无法
71 完全适用于多联疫苗相应抗原的评价，建议依据抗原特性合
72 理选择评价指标并开展全面评价。

73 通常情况下，多联疫苗与阳性对照疫苗的免疫原性比较
74 多采用非劣效设计。在疫苗一般临床试验要求的基础上，非
75 劣效界值的确定还需关注自研单苗的研发基础、多联疫苗的
76 联合程度等。非劣效界值的设定应与多联疫苗主要终点评价
77 指标相对应。对于抗体阳转率/保护率，通常可接受-10%作为
78 界值，即组间（试验组-对照组）率差的 95%置信区间（CI）
79 下限 $\geq$ -10%。针对抗体保护率或达到参考水平的应答者比例
80 极高的抗原/组分，可接受-5%作为界值。对于抗体水平
81 （GMT/GMC），通常情况下采用 2/3 作为界值，即组间（试
82 验组/对照组）GMC/GMT 比值的双侧 95%CI 下限 $\geq$ 2/3。针
83 对抗体检测方法变异度较高、多联疫苗联合程度或创新性较
84 高的情况，在提供充分依据的前提下，可考虑适当放宽
85 GMT/GMC 的评价标准。考虑到多联疫苗的研发情况较为复
86 杂，本问答文件无法全部预设并列，建议结合实际情况与
87 药审中心进行沟通。

此外，由于多联疫苗的非劣效评价涉及多个抗原以及多个主要终点指标，提醒应基于整体检验效能进行样本量估算。

（三）当各单苗间存在免疫程序差异时，如何开展多联疫苗的研发及临床设计？

原则上，多联疫苗应在各单苗免疫程序相同的基础上研发，即在各单苗间存在免疫程序差异时，完成单苗免疫程序的变更和评价是多联疫苗研发的前提。对于多联疫苗不能覆盖且不宜调整的关键剂次，可保留相应单苗用于序贯接种。特殊情况下，考虑到国家免疫规划要求、伦理要求和临床试验可操作性，也可考虑在多联疫苗临床试验中同步观察评价不同的单苗免疫程序。

以含百白破、脊髓灰质炎、乙型肝炎和 b 型流感嗜血杆菌的六联疫苗（以下简称六联苗）为例，拟定的基础免疫程序为 2-4-6 月龄接种，与当前国家免疫规划（NIP）中乙肝疫苗免疫程序存在差异。基于当前 NIP 要求，所有受试者均应完成 0 月龄乙肝疫苗接种，并在早期临床试验中获得充分的数据证实延迟第 2 剂乙肝疫苗接种至 2 月龄的合理性，以支持确证性临床试验设计。

（四）对于包含基础免疫和加强免疫程序的多联疫苗，临床试验主要终点设计的相关考虑，以及申报上市注册需要满足的数据条件？

对于包含基础免疫和加强免疫程序的多联疫苗，加强免疫是完整免疫程序的重要组成部分，应同时对基础免疫和加强免疫结果进行评价。考虑到加强免疫可能与基础免疫间隔时间较长，试验期间面临混杂因素较多（如自然感染、同类疫苗接种等），可能影响对加强免疫后结果的分析。因此，通常可接受以基础免疫后的抗体应答情况作为临床试验主要终点，加强免疫后的抗体应答情况作为次要终点的评价策略。

为保证试验结果的完整性和评价的可靠性，原则上，申报注册上市时应提交包含受试者完成加强免疫后的分析结果。若多联疫苗中所有自研单苗均已获得加强免疫后的免疫原性结果，在此基础上研发多联疫苗时，可基于基础免疫后的临床试验结果提交多联疫苗的上市注册申请。

（五）什么情况下需在多联疫苗的早期临床试验阶段对单苗的免疫剂量及程序等进行探索？

结合研发数据积累情况，多联疫苗在早期临床试验阶段通常需要开展免疫剂量和（或）免疫程序探索，包括但不限于下列情形：（1）在抗原方面，当引入新抗原、使用新佐剂，或制剂处方发生实质性变更，尤其是当抗原含量或佐剂种类/用量明显不同于已上市单苗时，需开展剂量探索；（2）在抗原免疫干扰方面，若临床前或已有数据提示抗原间可能存在免疫抑制或竞争效应，尤其是涉及载体蛋白重复或高度相似

可能引发载体诱导的表位抑制时，需开展剂量和（或）程序探索；（3）在免疫程序方面，当多联疫苗拟采用的首剂年龄、接种针次和间隔与各单苗原有程序存在显著差异，且缺乏充分的外部数据支持时，需开展程序探索以确定最优接种方案；（4）在目标人群方面，若计划扩展年龄段或扩展至免疫功能特殊的群体，需开展剂量和（或）程序探索；（5）其余经自评估或与药审中心沟通后建议探索的情形。

需特别指出的是，若尚无相应单苗研发基础，拟直接开展多联疫苗研发，则更应关注在早期临床试验期间完成充分的单苗免疫剂量和免疫程序探索。

（六）如何考虑多联疫苗临床试验中时间窗设定以及超窗事件的评价？

临床试验中的时间窗是指特定试验操作（如接种、访视、采血等）所允许的时间范围。时间窗的设定对于临床试验的科学性、可行性和结果的准确性均具有重要影响，应在方案中予以明确规定。时间窗的设定应综合考虑疫苗类型、免疫程序、剂次间隔、目标人群、评价指标及既往研发经验等因素。鼓励在非临床研究或探索性临床试验中积累疫苗接种后免疫应答动态变化特征，为后续确证性临床试验中时间窗的合理设定提供科学依据。

针对接种时间窗，基于重组蛋白或灭活工艺研发的疫苗，若各剂次接种间隔 ≥ 1 个月，接种时间窗通常可接受7~10天；

采用新技术路线（如病毒载体疫苗、核酸疫苗）或新佐剂系统疫苗，其免疫应答特征可能与重组、灭活疫苗存在差异，应根据早期数据探索适宜的接种窗口范围。当各剂次间接种间隔较短（ <1 个月）时，因相邻剂次间隔紧凑，时间窗应从严设定，以避免对后续剂次接种计划产生连锁影响。值得注意的是，多联疫苗通常在 6 月龄以下婴幼儿中进行多剂次密集接种，该年龄段受试者的依从性受诸多因素制约，较短的接种时间窗可能导致超窗比例显著增加。因此，在设定接种时间窗时，应兼顾科学严谨性与操作可行性。若拟设定较长的时间窗（如当接种间隔 ≥ 1 个月时，接种时间窗拟设为 14 天），则应提供相应的支持性依据（如疫苗免疫应答动力学特征、目标人群的流行病学暴露风险等）。

针对采血窗口期，主要基于疫苗免疫应答动力学特征进行设定。一般而言，当抗体水平随时间快速变化时，建议适当收紧采血时间窗，尤其是与主要终点评价相关的采血点；当抗体水平随时间变化较为平缓时，采血时间窗可适当放宽。

针对与保护效力评价相关的访视，可根据病原体的传播特征、感染持续时间、疾病进展速度等合理设定访视时间点及时间窗。对于疾病进展迅速、感染窗口期短或病程呈急性自限性的病原体（如肠道病毒），访视间隔过长易导致终点事件漏检或错判，应适当收紧。

应在临床试验方案中预先设定各项关键操作的时间窗范围，并在统计分析计划中明确超窗数据的处理方式。临床试验中，超出规定时间窗的访视或操作应按方案偏离管理。通常情况下，超窗受试者不宜纳入主要分析集，但应同步开展相应的敏感性分析，以评估超窗对结论的潜在影响。同时，此类事件应在设计阶段作为伴发事件予以识别，并预先明确处理策略，可采用不同的处理策略，相关内容可参考 ICH E 系列指导原则。

（七）针对同一病原体，若多联疫苗中的抗原成份较对照疫苗新增组分，如何评价新增组分的有效性？

针对同一病原体，多联疫苗中的抗原成份较对照疫苗新增组分，可分为两种情形：（1）新增组分为针对同一种病原微生物的不同抗原靶点，如无细胞组分百白破疫苗增加百日咳组分（PT、FHA、PRN、FIM2、FIM3 等）；（2）新增组分拟用于预防同一种病原微生物的不同血清型/株引起的疾病，即拟进一步扩大抗原覆盖血清型/株范围，如研发更高价次的肺炎球菌结合疫苗、脑膜炎球菌疫苗等。

情形一：多联疫苗需在立题依据中充分阐述新增组分的必要性。试验设计与评价中，一方面需考虑新增组分不应影响共有抗原组分的有效性，另一方面需提供支持新增组分有效性的证据。以组分百白破疫苗增加百日咳抗原组分为例，多联疫苗针对共有抗原组分的免疫原性应非劣效于对照疫

苗，评价指标及非劣效界值标准同常规疫苗临床试验。新增组分的免疫应答往往与共有组分具有同质性，如诱导粘附抑制、增强对病原微生物的清除作用等，通过保护效力试验证实新增组分的有效性增益往往不具可行性。参考既往品种研发经验，基于免疫-保护相关性、检测方法可比性等考虑，可考虑与共有组分中已有临床评价基础、免疫应答最低的组分进行比较，或达到预设的成功标准（如抗体阳转率达到某绝对数值），评估新增组分的有效性贡献。具体评价指标和标准，可结合同类品种和对照疫苗临床试验数据等因素综合考虑。综上，不同新增组分评价策略可能存在差异，建议在研发早期与药审中心沟通立题依据、试验设计、评价指标及标准。

情形二相关考虑详见问题（八）。

（八）多价疫苗临床研发的关键考量有哪些？

多联疫苗旨在通过联合接种减少接种针次，评价重点在于组分间的免疫干扰和联合制剂的安全性；多价疫苗旨在扩大针对同一病原体的血清型/株覆盖范围，评价重点在于不同型/株间免疫应答的交叉或干扰以及由此带来的抗原配比优化和临床有效性验证的复杂性。因此，多价疫苗的临床研发需结合其自身特点进行考量。目前，境内尚无专门针对多价疫苗的临床试验技术指导原则，考虑到其评价可参考多联疫

苗的一般原则，且多联疫苗中亦可能存在多联多价疫苗，本次问答文件简要概述多价疫苗临床研发的关键考量：

应提供充分的、具有代表性的流行病学数据支持多价疫苗的研发立题，在常规疫苗的基础上，还需重点考虑：（1）不同血清型/株所致疾病负担、流行病学特征及其影响因素；（2）不同血清型/株的抗原特征、交叉保护或免疫干扰情况；（3）血清型/株分布的时间变化趋势，以及疫苗广泛使用后可能出现的流行型别构成的变化等。全球同步研发的多价疫苗还需关注境内外流行病学数据的差异。

值得注意的是，应避免“价次越高越好”的思维，除了药学方面生产工艺、制剂等挑战外，随着价次升高对应的临床评价指标及假设检验次数增加，临床试验难度显著上升（如样本量扩大、采血量增加等），评价方面还需谨慎权衡扩大血清型/株覆盖率的边际效益与特定血清型/株应答偏低、不良反应增加的风险等。建议基于流行病学数据确定候选价次、血清型/株后，开展充分的药学和非临床研究，必要时在早期临床试验中探索含不同价次或不同抗原配比的候选制剂，基于各型别/毒株免疫应答和安全性确定最优制剂处方。

根据特定类型疫苗临床研发策略的不同，多价疫苗的临床试验设计及评价指标有所不同。针对共有型别，通常关注新增型别对共有型别的免疫干扰，应在方案中预先规定各型别的非劣效标准。针对新增型别，根据免疫-保护相关性研究

数据的积累情况，可能需开展保护效力优效试验（如肠道病毒疫苗），或与共有型别中已有临床评价基础、免疫应答最低的型别进行比较，或达到预设的成功标准（如抗体阳转率达到某绝对数值）。若拟采用型别组合评价，应充分阐述依据，建议提前与药审中心沟通并达成共识。

针对疫苗广泛使用后可能出现的型别构成变化，建议上市后持续开展型别相关的有效性监测，为后续增加、调整或减少型别提供依据。

三、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/domesticinfopage?zdyzIdCODE=557ac806eb1a6fcea806c70581819738>.
- [2] 国家药品监督管理局药品审评中心.《疫苗临床试验统计学指导原则（试行）》[EB/OL]. 2024 年 12 月. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/50c3206e4050c986c01cbbced0eb583f>.
- [3] 国家药品监督管理局药品审评中心.《药物临床试验多重性问题指导原则（试行）》[EB/OL]. 2020 年 12 月. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/a1fd04ab94ffa83aadee4bd1c0327a7f>.

- 260 [4] 国家药监局，国家卫生健康委，国家中医药局，国家
261 疾控局.《关于发布药物临床试验质量管理规范的公告
262 (2026 年第 50 号)》[EB/OL]. 2026 年 6 月. [https://w
263 ww.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/202606081
264 03856150.html](https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20260608103856150.html).
- 265 [5] ICH. E6(R3): Guideline for Good Clinical Practice
266 [EB/OL]. Jun 2025. [https://database.ich.org/sites/default
267 /files/ICH_E6%28R3%29_Step4_FinalGuideline_2025_0
268 106.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E6%28R3%29_Step4_FinalGuideline_2025_0106.pdf).
- 269 [6] ICH. E9(R1): Addendum on E stimands and Sensitiv
270 ity Analysis in Clinical Trials. Nov 2019. [https://data
271 base.ich.org/sites/default/files/E9-R1_Step4_Guideline_2
272 019_1203.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E9-R1_Step4_Guideline_2019_1203.pdf).