

疫苗临床试验统计学指导原则
(征求意见稿)

2023年11月

目录

一、概述	1
二、评价指标.....	1
(一) 免疫原性	1
(二) 保护效力	2
(三) 安全性.....	3
三、一般统计学考虑	4
(一) 估计目标	4
1. 人群.....	4
2. 治疗（接种）	4
3. 伴发事件.....	5
(二) 比较类型.....	6
(三) 样本量.....	7
(四) 随机.....	8
(五) 多重性调整	8
(六) 分析集.....	8
(七) 统计分析	9
四、其他	11
(一) 群随机设计	11
1. 保护效力.....	11
2. 样本量.....	11
3. 统计分析	11
(二) 与监管机构的沟通.....	12
五、参考文献.....	12
附录 1: 中英文对照表	16

疫苗临床试验统计学指导原则

1

2

3

4 一、概述

5 疫苗是为预防、控制疾病的发生、流行，用于人体免疫
6 接种的预防性生物制品。与药物临床试验相比，疫苗临床试
7 验有其特殊性，例如，①疫苗产品具有独特的作用机制；②
8 疫苗临床试验选择的受试者大都为暴露于危险因素的未患
9 病人群；③使用规模相对较大；④有效性评价一般从免疫原
10 性和保护效力两个方面进行考虑，⑤有更加严格的安全性要
11 求。

12 本指导原则针对疫苗临床试验中的关键统计学问题进行
13 行阐述，旨在为申办者在疫苗临床试验的设计、实施、分析
14 和评价方面提供指导性建议。本指导原则主要适用于以支持
15 疫苗注册上市为目的的确证性临床试验。

16 二、评价指标

17 (一) 免疫原性

18 免疫原性评价指标是指评估免疫应答的强度和持续时
19 间的相关指标，方案中应根据研究目的明确免疫原性评价指
20 标的评价时点。常用的免疫原性评价指标包括免前和免后不
21 同时点的抗体滴度/浓度、血清阳转、血清保护等。

22 抗体滴度/浓度评价指标的数据多呈近似对数正态分布，
23 群体层面汇总一般使用几何均数，组间比较统计量为试验组
24 与对照组组间的几何均数比值等；通常，还需要提供对数转
25 换后的标准差以及最大值、最小值、中位数、四分位数等。
26 血清阳转/保护的群体层面汇总可表示为血清阳转/保护的受
27 试者占总受试者的比例，即血清阳转/保护率；组间比较统计
28 量为试验组与对照组组间的率差等。

29 (二) 保护效力

30 疫苗保护效力是评价疫苗有效性的直接证据，是指疫苗
31 对受试者的临床保护力，临床保护是指预防临床疾病、疾病
32 进展或病原体感染的发生。当对照组接种另一种与目标疾病
33 不相关的疫苗或安慰剂时，此时获得的是绝对保护效力；当
34 对照组接种对目标疾病具有保护效力的上市疫苗进行头对
35 头研究时，此时获得的是相对保护效力。

36 基于个体随机设计的疫苗临床试验，可以评价疫苗的直接
37 保护作用。疫苗保护效力的群体层面汇总为发病率、风险
38 率等。发病率通常是人时发病率或累积发病率。人时发病率
39 也称发病密度，主要用于流动人群，表示单位时间内的平均
40 发病率，其分子为随访期内发病例数，分母为各受试者的随
41 访时间之和；若受试者在随访期间发病，则该受试者的随访
42 结束时间为首次发病时间。据此可得：

43 保护效力=(1-试验组发病率/对照组发病率)×100%。累
44 积发病率也称为危险度或罹患率,是指在特定期间内,总发
45 病人数占试验总人数的比例。

46 若为事件驱动的试验,可基于风险率使用生存分析的方法
47 计算试验组与对照组的危险比(*HR*),再通过1-*HR*计算出
48 疫苗的保护效力,反映了与对照组相比疫苗降低的风险。当
49 对照组的发病率不太确定时,可考虑使用基于事件驱动的方法。
50 法。

51 在计算保护效力时,需要明确终点病例计数的时间区间。
52 根据研究目的,起始评估时间可以是接种第一剂疫苗时的时
53 间,也可以是完成完整的接种程序等其他时间。结束评估时
54 间可以是最后一名受试者达到了接种后的预先设定随访时
55 间,也可以是已累积至预定的终点病例数等方案中规定的其
56 他时间。

57 (三) 安全性

58 安全性评价指标一般包括征集性和非征集性不良事件、
59 不良反应、局部/全身(接种部位/非接种部位)不良反应、
60 其他与疫苗无关的不良事件、单个症状(如体征、疾病、临
61 床指标)、严重不良事件等;部分疫苗还需关注特定的不良事
62 件、非预期的严重不良反应等。安全性评价指标的群体层面
63 汇总可表示为发生安全性事件的受试者占总受试者的比例。

64 三、一般统计学考虑

65 (一) 估计目标

66 申办者应根据试验目的确定估计目标，并在试验方案中
67 描述。参考 ICH E9 (R1)，在疫苗的临床试验中，每个估计目
68 标应包括人群、治疗（接种）、变量（终点）、伴发事件及其
69 处理策略和群体层面汇总五个属性。其中，变量和群体层面
70 汇总在前面章节已经介绍，本节主要介绍人群、治疗和伴发
71 事件。

72 1. 人群

73 估计目标中的“人群”定义应与试验的免疫目标人群一
74 致，通过入排标准定义的人群应与疫苗接种的目标人群一致，
75 通常要考虑的因素包括适用人群的年龄、健康状况、免疫功
76 能水平、病史和用药史等。某些疫苗的有效性可能需要在未
77 感染目标病原体的人群中进行科学评估，需在目标人群的定义
78 中明确基线血清学抗体为阴性（-）。此外，对目标人群的定义
79 应与估计目标中对一些伴发事件的处理策略相一致，例如
80 如，当采用主层策略时，在人群的定义中应有所体现。

81 2. 治疗（接种）

82 估计目标中的治疗（接种）应在方案中明确规定，例如
83 研究疫苗的接种程序（包括接种剂次、每剂接种时间窗口等）。
84 如果试验旨在支持同种接种程序的替代接种途径（如皮下注

85 射代替肌肉注射), 方案中还需明确接种的途径。对于伴随试
86 验(例如试验时伴随接种免疫规划疫苗), 通常还需要明确疫
87 苗组是联合接种或非联合接种。

88 3. 伴发事件

89 在进行试验设计时, 需考虑可能影响终点评价的伴发事
90 件, 例如合并禁用药物、随机化错误、合并接种非研究疫苗
91 等; 对于影响终点评价的不良事件, 也应考虑将其作为伴发
92 事件; 视研究目的, 有时还需考虑对疫苗接种程序的不依从
93 等。另外, 伴发事件也会影响估计目标的其他属性(例如人
94 群、治疗和变量)的定义。

95 伴发事件的处理策略需要反映所研究的科学问题, 科学
96 问题应反映临床所关心的问题 and 试验的目的。若科学问题旨
97 在评估对疫苗接种程序依从的人群中的有效性, 与疫苗接种
98 程序依从性相关的伴发事件的处理可采用主层策略, 对潜在
99 疫苗接种程序依从的受试者进行分析; 该策略限定无论分配
100 到试验组还是对照组, 都会以疫苗接种程序依从的受试者作
101 为目标人群; 此时, 疫苗接种的目标人群为注定要遵守疫苗
102 接种程序的受试者, 治疗为方案中定义的完整接种程序。在
103 保护效力试验中, 如果研究进一步关注在未感染的人群中的
104 有效性时, 伴发事件还应考虑早期感染; 对应的保护效力终
105 点通常被定义为发生在完全接种并产生预期免疫力后开始

106 的事件。需要注意的是，需事先明确终点事件的时间窗口，
107 受试者从接种疫苗到观察终点有可能会持续数周甚至数月，
108 这期间由于易感性可能在疫苗提供保护前感染目标病原体，
109 这类早期感染若作为伴发事件，也可采用主层策略，即限定
110 目标人群为潜在不会发生早期感染的受试者。

111 安全性评估可能为主要目标或者次要目标。对估计目标
112 的定义，应考虑特定安全性所关注的人群、干预和终点，并
113 识别对应的伴发事件以及采用合理的处理策略。例如，当安
114 全性主要关注的是疫苗接种后的征集性不良事件时，对可能
115 发生的伴发事件（如未完成预定的免疫接种程序），可考虑采
116 用在治策略。此时，对于未完成预定的免疫接种程序的伴发
117 事件，其相应的终点定义为发生在已接种剂次及其安全性评
118 估时间窗内的征集性不良事件。对于其他干扰试验的伴发事
119 件（例如接受禁用的伴随药物或非研究疫苗），可考虑疗法策
120 略。

121 建议尽量收集发生伴发事件后的数据，并提供基于疗法
122 策略的结果。

123 （二）比较类型

124 对于优效性试验，应根据临床获益确定达到优效的判断
125 标准，对于等效/非劣效设计，应设置合理的等效/非劣效界
126 值，非劣效界值的制定需参考《药物临床试验非劣效设计指

127 导原则》。

128 (三) 样本量

129 应在方案及相关文件中阐述样本量估计方法（包括所涉
130 及的参数及其依据）、样本量估计所使用的软件模块等，以及
131 样本量调整计划（若有）。确定的样本量应至少确保对主要估
132 计目标的评价具有足够的检验效能。

133 在样本量估计时应考虑的因素包括比较类型（优效性或
134 等效/非劣效性）、估计目标（包括人群的定义、终点指标、伴
135 发事件及其处理策略、群体汇总指标等）、临床上认为有意义
136 的差异、随机化类型（个体还是群体随机）、随机分配方法、
137 检验统计量、统计假设、统计分析方法、I类错误率、检验
138 效能、多重性等。还应考虑例如免前阴性人群所占比例以及
139 样本量估计所依据的人口学和社会特征与本试验是否同质
140 等。

141 当一个临床试验中包含多个主要试验目的时，例如同时
142 考虑多个保护效力的终点指标、免疫原性指标，需谨慎设计
143 并说明其合理性，确定的样本量应同时满足所有主要终点指
144 标的评估。

145 当以几何平均滴度/几何平均浓度为终点计算样本量时，
146 需考虑对滴度/浓度数据进行转换。

147 对于保护效力试验，在计算样本量时，需要对对照组的

148 发病率进行预估。当观察期固定时，对照组发病率越低，所
149 需要的样本量越大；反之，则需要的样本量相对越小，试验
150 所用的时间也越短。

151 对于安全性终点（特别是罕见的严重不良事件），样本量
152 应足够大以确保对其进行充分评价。如需对安全性终点进行
153 统计学假设检验，样本量要符合统计学要求，通过计算不良
154 事件的率差（绝对风险差异）或率比（相对风险比），按照是
155 否超过预先设定的界值来确定。

156 （四）随机

157 在疫苗临床试验中，随机对照试验仍然是金标准。随机
158 单位为个体或群体。大部分疫苗临床试验主要基于个体随机。

159 （五）多重性调整

160 如果试验存在多重性问题，应在方案中预先制定相应的
161 多重性调整策略，阐明控制总 I/II 类错误率的策略与方法，
162 并在样本量计算和统计分析时进行考虑。

163 （六）分析集

164 应根据不同研究目的描述分析集的定义并明确主要分
165 析集。分析集一般包括基于随机分组的分析集和安全性分析
166 集。基于随机分组的分析集一般适用于人口学资料和基线特
167 征的分析以及不同估计目标的评价。如果用于评价估计目标
168 的人群不是该分析集的全部人群，则应在分析集中对这部分

169 人群进行标记，并描述标记的条件。

170 分析集应与估计目标中定义的人群一致。例如，①当科
171 学问题旨在评估常规使用中可预期的疫苗有效性时，可在接
172 受至少一剂试验疫苗的随机受试者中进行分析。②当科学问
173 题旨在评估完整接种疫苗程序的有效性时，可在主层策略下
174 定义数据集，对潜在主层受试者进行分析，若无法在随机化
175 前识别出主层人群，往往需依赖因果推断的方法识别相应人
176 群；也可将 FAS 或 PPS 作为主要分析集，前者通常需要考虑
177 组间基线是否均衡，后者除了考虑组间基线是否均衡，还需
178 考虑组间主层因素是否均衡。安全性分析集应与关注的安全
179 性问题对应的人群一致，通常为至少接种了一剂疫苗的受试
180 人群。

181 (七) 统计分析

182 申办者应根据研究目的、试验设计和估计目标等选择合
183 理的统计分析方法并在研究方案中进行描述。对于两组间滴
184 度/浓度的比较，可以使用方差分析模型、协方差分析模型、
185 限制性纵向数据分析模型或者线性混合效应模型等方法进
186 行分析。对于两组间阳转/保护率的比较，可使用两组率差估
187 计的置信区间方法；对于小样本量试验，可采用精确法。对
188 于保护效力的分析，若为二分类(例如是否发病)终点变量，
189 常用统计分析方法包括基于二项分布的精确概率法和渐进 Z

190 检验等；当终点事件发生率较低时，可采用条件精确 Poisson
191 回归法，但该方法可能会受到随访时长单位的影响，如果接
192 种后的随访不超过 1 年，建议按“月”进行人时度量；对于时
193 间-事件型终点，疫苗的保护效力可基于试验疫苗相对于对照
194 疫苗的风险比，在满足 Cox 比例风险假设条件下，可以使用
195 Cox 比例风险回归模型进行分析，并且计算试验组和对照组的
196 风险比。

197 还需在方案中明确缺失数据处理对应的假设和处理方
198 法。为了表明结果的稳健性，建议针对主要估计目标进行充
199 分的敏感性分析和亚组分析。还建议进行补充分析，以提供
200 对疫苗有效性更全面的了解，包括使用不同策略处理伴发事
201 件的分析、基于主分析集之外的其他分析集的分析等。

202 主层策略是对潜在属于该层的受试者进行分析，一般临
203 床试验中无法直接观察到受试者是否属于主层，因此需要基
204 于一定的假设来确定。若将 FAS 或 PPS 作为主要分析集，建
205 议进行敏感性分析以评估偏离主层假设情况下结果的稳健
206 性。

207 安全性终点一般使用描述性分析。如果有统计学假设，
208 统计分析的考虑与有效性相同。

209 值得注意的是，统计学分析应建立在真实、准确、完整
210 和可靠的临床试验数据基础上，申办者需要考虑估计目标所

211 涉及伴发事件的处理策略，收集与既定估计目标相关的必要
212 数据。

213 四、其他

214 （一）群随机设计

215 针对特殊群体、突发传染性疾病（例如传染病大暴发期
216 间）等的疫苗保护效力临床试验，在通过个体随机评价保护
217 效力难以实现时，基于科学性和可行性，可考虑采用群随机
218 设计。主要包括两阶段群随机设计、平行群随机设计和阶梯
219 群随机设计等。

220 1. 保护效力

221 基于群随机设计，可以计算直接保护效力、间接保护效
222 力、总保护效力和整体保护效力。群随机试验的主要终点通
223 常采用总保护效力。

224 2. 样本量

225 基于群随机设计的样本量，由于同一群体中个体之间存
226 在相似性，需设定群内相关系数，可基于既往相关试验或外
227 部数据对其进行估计。不能直接使用基于个体随机的样本量
228 估算方法，否则会导致样本量低估，从而降低试验的效率。
229 由于群内相关系数的估计存在一定的不确定性，建议申办者
230 在方案设计时与监管机构进行沟通。

231 3. 统计分析

232 基于群随机设计的统计分析，主要有基于群水平分析和
233 校正群体水平的个体水平分析，在统计分析时应考虑群水平
234 及群内相关系数的校正，不能直接使用个体统计分析的方法，
235 否则可能会导致 1 类错误膨胀。

236 (二) 与监管机构的沟通

237 由于疫苗临床试验在研究设计、实施、分析和报告的特
238 殊性，鼓励申办者与监管机构就方案设计及实施中的关键统
239 计学问题进行及时沟通。进行沟通前，申办者应该向监管机
240 构预先提供方案及关键统计学问题的详细资料。

241 当进行 MRCT 试验时，建议参考 ICH E17 等指导原则
242 进行设计，建议在方案中描述样本量分配、地区间在发病率
243 和暴露因素等方面的差异、一致性评价等内容。

244 对于需开展上市后保护效力或真实世界保护效果的研究，
245 应与监管机构沟通，进行良好试验设计，并充分考虑影
246 响发病率的混杂因素，保证研究结论的可靠性。

247 五、参考文献

248 [1]中华人民共和国疫苗管理法.2019.

249 [2]Amy Richardson, Michael G. Hudgens, Peter B. Gilbert,
250 et al. Nonparametric Bounds and Sensitivity Analysis of
251 Treatment Effects. Statistical Science. 2014, Vol. 29, No. 4:596–
252 618.

253 [3]Schwartz S, Fan L, Reiter JP. Sensitivity analysis for
254 unmeasured confounding in principal stratification settings with
255 binary variables. Stat Med. 2012, 31:949-962.

256 [4]Stuart, E. A.; Jo, B. Assessing the sensitivity of methods
257 for estimating principal causal effects. Statistical Methods in
258 Medical Research. 2011, 24(6):657–674.

259 [5]Björn B., Kaspar R., Jianchang L., et al. Principal
260 stratum strategy: Potential role in drug development.
261 Pharmaceutical Statistics. 2021, 20:737–751.

262 [6]Content and Format of Chemistry, Manufacturing and
263 Controls, Information and Establishment, Description
264 Information for a Vaccine or Related Product. FDA. 1999.

265 [7]Correlates of vaccine-induced protection: methods and
266 implications. WHO. 2013.

267 [8]Guidance for Industry for the Evaluation of
268 Combination Vaccines for Preventable Diseases: Production,
269 Testing and Clinical Studies. FDA. 1997.

270 [9]Guideline on clinical evaluation of new Vaccines.
271 EMEA. 2006.

272 [10]联合疫苗临床前和临床研究技术指导原则.国家食品
273 药品监督管理局.2005.

274 [11]疫苗临床试验技术指导原则.国家食品药品监督管理局
275 局.2004.

276 [12]多联疫苗临床研究技术指导原则(征求意见稿).国
277 家食品药品监督管理局.2020.

278 [13]预防用疫苗临床可比性研究技术指导原则.国家食品
279 药品监督管理局.2019.

280 [14]Henao-Restrepo AM. The ring vaccination trial: a
281 novel cluster randomized controlled trial design to evaluate
282 vaccine efficacy and effectiveness during outbreaks, with special
283 reference to Ebola. BMJ. 2015, 351:h3740.

284 [15]非劣效设计临床试验指导原则.国家食品药品监督管理局
285 理局.2019.

286 [16]Chan ISF, Wang WWB, Heyse J. Vaccine clinical trials.
287 encyclopedia of biopharmaceutical statistics, 3rd ed. New York:
288 Dekker. 2010.

289 [17]药物临床试验亚组分析指导原则.国家食品药品监督管理局
290 管理局.2020.

291 [18]Direct, Indirect, Total, and Overall Effectiveness of the
292 Rotavirus Vaccines for the Prevention of Gastroenteritis
293 Hospitalizations in Privately Insured US Children, 2007–2010.
294 2014.

295 [19]Halloran ME, Struchiner CJ, Longini IM., Jr Study
296 designs for evaluating different efficacy and effectiveness
297 aspects of vaccines. Am J Epidemiol. 1997, 146(10):789–803.
298 [20]Jozef Nauta.Statistics in Clinical Vaccine Trials. New
299 York Dordrecht Heidelberg London:Springer,2011.
300 [21]M. Elizabeth Halloran • Ira M. Longini, Jr. Claudio J.
301 Struchiner. Design and Analysis of Vaccine Studies. New York
302 Dordrecht Heidelberg London: Springer,2010.
303

中文	英文
伴发事件	Intercurrent Event
发病密度	Incidence Density
估计目标	Estimand
几何均数	Geometric Mean
阶梯群随机	Stepped Wedge Cluster Randomization
累积发病率	Cumulative Incidence
两阶段群随机	Two-stage Cluster Randomization
疗法策略	Treatment Policy Strategy
免疫原性	Immunogenicity
平行群随机	Parallel Cluster Randomization
群随机	Cluster Randomization
人时发病率	Person-time Incidence Rate
特定的不良事件	Adverse Event of Special Interest
血清保护	Seroprotection
血清阳转	Seroconversion
疫苗保护效力	Vaccine Efficacy
在治策略	While on Treatment Strategy
征集性不良事件	Solicited Adverse Event
主层策略	Principle Stratum Strategy