

多联疫苗临床研究技术指导原则

（征求意见稿）

国家药品监督管理局药品审评中心

2025 年 6 月

目 录

一、前言	3
二、立题相关考虑	4
(一) 免疫程序	4
1. 免疫程序相同	4
2. 免疫程序不同	5
(二) 研发基础	5
(三) 其他考虑	6
三、临床试验设计	7
(一) 通用考虑	7
1. 总体设计	7
2. 安全性研究	8
3. 有效性研究	8
(二) 其他考虑	8
1. 基于单苗研发基础的考虑	9
2. 仅用于加强免疫的考虑	9
四、上市后变更	10
参考文献	11

1 一、前言

2 多联疫苗可减少受种者，尤其是婴幼儿的接种次数，有
3 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
4 求和公共卫生价值。世界卫生组织（WHO）一直积极倡导，
5 我国《中华人民共和国药品管理法》《中华人民共和国疫苗管
6 理法》等也均鼓励多联疫苗的研制。

7 原国家食品药品监督管理局于 2005 年发布了《联合
8 疫苗临床前和临床研究技术指导原则》，该指导原则主要关
9 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
10 疫苗的研发形势，现根据国内外多联疫苗研发及临床实践经
11 验，结合我国疫苗产业现状和研发水平特点，制定本技术指
12 导原则。本指导原则主要包括立题相关考虑、临床试验设计
13 和上市后变更三个部分。

14 根据现行《中华人民共和国药典》，**联合疫苗**指由两个或
15 以上活的、灭活的病原微生物或抗原成份联合配制而成的疫
16 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
17 清型/株引起的疾病。联合疫苗包括多联疫苗和多价疫苗。**多**
18 **联疫苗**用于预防不同病原微生物引起的疾病；**多价疫苗**用于
19 预防同一种病原微生物的不同血清型/株引起的疾病。

20 本指导原则适用于多联疫苗的临床研发，其中多联疫苗
21 的定义基本与药典相同，建议采用按生物分类学的“种
22 （Species）”进行定义，即含有不同**种**病原体相关抗原的为多

联疫苗，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研究的，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，力求在发病高峰前建立免疫保护并有效预防疾病。但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，较之单苗研发需额外关注免疫程序、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、多联疫苗与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接种程序。

1.免疫程序相同

各单苗基础免疫程序相同时，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。该调整应基于获益和风险综合考虑，需关注对传染病防控的影响，尤其是已广泛应用且已获得较好预防效果的免疫程序；同时也需考虑在疾病风险极低/不需群体免疫的人群中增加部分单苗接种可能导致的获益低于风险。

（1）若为首剂接种时间不同，因涉及适用人群的改变，单苗相关免疫程序的改变须基于临床试验数据的支持。

（2）若仅为后续剂次接种时间不同，应具体评估改变单苗相关免疫程序是否需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研发基础，多联疫苗的研发主要可分为三种情形：（1）尚无相应单苗研发基础，拟直接开展多联疫苗研发；（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）相应单苗均已具备研发基础，拟开展多联疫苗研发。

67 研发基础主要包括各单苗或可借鉴的同类疫苗的临床
68 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
69 获益/风险评估、临床试验设计等均存在影响。

70 目前境内外已上市的多联疫苗，大多是在相应单苗已获
71 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
72 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
73 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
74 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
75 影响，且同步研发的关键性临床试验设计可能非常复杂，会
76 进一步增加临床研究失败的风险。研发企业需充分评估研发
77 的获益/风险和应对能力，明确研发策略。

78 （三）其他考虑

79 多联疫苗在立题时还需从物质基础的角度进行必要的
80 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
81 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
82 含量调整的必要性和合理性；防腐剂、其他辅料/非活性成份、
83 稳定期和有效期等的影响和考虑等。可参见已有的相关指导
84 原则。

85 我国现有的**麻腮风**联合减毒活疫苗、基于共纯化技术的
86 吸附无细胞**百白破**联合疫苗虽为多联疫苗，但研发、评价和
87 实践使用均较为成熟。在与其他单苗联合进行临床试验时，
88 可将其作为整体视为单苗开展研发和评价工作。类似的，对

于同一上市许可持有人而言，已上市的多联疫苗（包括组分百白破联合疫苗），视具体情况也可在后续更高联合程度的多联疫苗中视为单苗。

三、临床试验设计

（一）通用考虑

疫苗通常用于健康人群，多数为健康儿童或婴幼儿，临床试验对安全性的考虑和风险控制的要求应高于治疗用药物。

1. 总体设计

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保护效力试验。该类试验的设计考虑可参照相关指导原则，但需关注多联疫苗的总体有效性应基于对各单苗有效性的分别评价。

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。如具有各单苗联合接种（同时在不同部位接种各单苗）的临床试验数据支持，对照组可采用联合接种，否则应考虑设立间隔接种对照组。如已有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，尤其是当使用单苗联合接种作为对照时，试验组可能需增加安慰剂接种，以保证盲态的维持。

2. 安全性研究

单苗联合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，建议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，对联合后安全性的影响进行合理的评价。

3. 有效性研究

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 Sabin 株脊灰灭活疫苗(sIPV)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 sIPV 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

132 1. 基于单苗研发基础的考虑

133 若在尚无相应单苗研发基础的情况下直接研发多联疫
134 苗，对安全性和有效性评价存在较大挑战。建议在充分开展
135 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、
136 单苗联合接种、安全性风险等进行全面探索，以最大程度的
137 保障受试者安全。

138 单苗若与多联疫苗同步研发且同时开展关键性临床试
139 验，试验设计和实施可能非常复杂。以一个单苗缺乏研发基
140 础为例：除了在研的单苗和多联疫苗两个试验组，还需至少
141 设置已上市单苗单独接种组（作为在研单苗的对照组）、单苗
142 联合接种组（作为在研多联疫苗的对照）共至少四个受试者
143 分组，且接种方式不完全相同。若两个及以上的单苗无研发
144 基础，则相关试验复杂程度和盲态保持难度会进一步增加。
145 同时，在研单苗和多联疫苗存在多个研究假设，根据总体目
146 的可能还需关注 I 类错误的膨胀和控制。

147 2. 仅用于加强免疫的考虑

148 建议优先考虑自基础免疫开始入组受试者，可确保各组
149 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
150 量减少对于加强免疫评价的影响。

151 考虑到加强免疫可能与基础免疫间隔较长时间，自基础
152 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。
153 但需考虑加强免前各种客观因素，如基础免前免疫状态、基

154 基础免疫所用疫苗、加强免疫前自然感染等对组间均衡性及加强
155 免疫结果可评价性的影响。除受试者招募时应予考虑外，也
156 应考虑增大样本量以确保组间均衡性。

157 四、上市后变更

158 随着疫苗上市后大规模应用的数据积累和基础研究的
159 不断进展，多联疫苗中所含单苗可能存在变更的情形。相关
160 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
161 全性、有效性。

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

参考文献

1. 原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. 2005
2. U.S. FDA. Guidance for Industry for the Evaluation of Combination Vaccines for Preventable Diseases: Production, Testing and Clinical Studies. 1997
3. Stanley AP, Walter AO, Paul AO, et al. Vaccines. Sixth Edition. 2016
4. 国家药品监督管理局. 疫苗临床试验技术指导原则. 2025
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. 2019
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. 2019
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. 2019
8. EMA. Guideline on clinical evaluation of vaccines. 2018