

带状疱疹疫苗临床试验技术指导原则 (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、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.....	3
(一) 早期探索性临床试验.....	3
1. 试验设计.....	3
2. 受试人群.....	4
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.....	9
4. 安全性评价.....	10
四、上市后研究.....	10
五、 参考文献.....	10

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22

一、概述

带状疱疹（Herpes Zoster, 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（Varicella Zoster Virus, VZV）再激活引起的感染性疾病，典型皮损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（Postherpetic Neuralgia, 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，带状疱疹的发病率逐年上升，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及其并发症最为经济、有效的手段。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预防带状疱疹相关适应症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

23 带状疱疹疫苗的临床研发策略需结合带状疱疹流行病学数据、疾病负担及实际临床需求等多方面因素进行综合考
24 虑。
25

26 由于衰老导致免疫系统功能衰退，带状疱疹的发病率和
27 严重程度随年龄的增长而增加，基于现有相关数据，50岁及
28 以上人群发病率相对较高。原则上，目标人群的选择应重点
29 关注发病风险相对较高、疾病负担较重的人群，如 ≥ 50 岁人
30 群。近年，带状疱疹病毒流行特点发生变化，逐渐呈现出年
31 轻化趋势，此外，免疫缺陷或免疫抑制的成年人患带状疱疹
32 的风险也相对较高。如拟申请适用于其他人群，则需提供相
33 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
34 明该人群的临床获益。

35 (二) 总体设计

36 鉴于目前带状疱疹发病风险较高人群基线情况（如既往
37 感染/患病史、健康状况等）较为复杂，免疫应答能力可能存
38 在较大差异，建议在早期临床试验阶段应对疫苗的免疫程序
39 及剂量、抗原/佐剂配比等开展充分的探索。带状疱疹疫苗技
40 术路线的选择，应充分考虑疫苗的安全性。如对于减毒活疫
41 苗应慎重考虑用于免疫缺陷或免疫抑制人群。此外，目前带
42 状疱疹疫苗的研发主要集中在重组蛋白疫苗和 mRNA 疫苗
43 等技术路线，其中重组蛋白疫苗配伍的佐剂或佐剂系统一般

44 较为复杂，mRNA 疫苗递送系统差异较大，故建议在早期临
45 床试验阶段开展充分研究，为确证性临床试验提供充分依据。

46 考虑目前带状疱疹疫苗尚无明确的免疫-保护相关性指
47 标，故需通过保护效力试验证明其在目标人群的有效性和安
48 全性。同时需提前考虑保护持久性相关设计，并探索免疫原
49 性与保护效力之间的相关性。

50 **三、临床试验设计和评价**

51 **（一）早期探索性临床试验**

52 **1. 试验设计**

53 早期探索性试验的设计可参考疫苗临床试验技术相关
54 指导原则进行。

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

60 II 期临床试验在扩大样本量人群中进一步评价疫苗的
61 安全性和免疫原性，探索疫苗的免疫剂量和免疫程序等，为
62 确证性临床试验的开展提供充分的数据支持。

63 鉴于目前带状疱疹疫苗最终需通过开展保护效力试验
64 确证有效性，因此鼓励在早期探索试验阶段即进行带状疱疹

65 病例收集，初步评估疫苗的保护效力，以提高确证性临床试
66 验的成功率。

67 2. 受试人群

68 早期临床试验的受试人群应涵盖目标人群各年龄层，并
69 确保目标人群的代表性，重点关注较高年龄人群的占比（如
70 70 岁及以上老人）。

71 早期临床试验应建立明确的受试者入选/排除标准。除疫
72 苗临床试验一般入排标准外，还需设置针对带状疱疹疫苗较
73 关键的特异性入排标准，如关注受试者既往带状疱疹或成人
74 水痘患病史及密切接触史、既往水痘或带状疱疹疫苗接种史
75 等对安全性和免疫原性评价的影响。此外，随着新技术路线
76 疫苗的出现，还需结合技术路线、疫苗成份相关安全性特征，
77 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
78 的重组蛋白疫苗，应排除对佐剂或佐剂系统成份过敏者；对
79 于核酸类疫苗，还应排除有心肌炎、心包炎或特发性心肌病
80 等病史的受试者等。

81 鉴于带状疱疹疫苗目标人群以中老年人为主，大多合并
82 有基础疾病，建议入组时关注受试者基础疾病情况的收集。
83 结合研究目的，必要时可按基础疾病类型进行分层分析。

84 3. 对照设置

85 I 期临床试验可选择安慰剂或已上市带状疱疹疫苗为
86 对照，评价疫苗的安全性。如引进新型佐剂或佐剂系统，必
87 要时可增设佐剂或佐剂系统对照。

88 II 期临床试验可选择已上市带状疱疹疫苗为阳性对照，
89 以评价疫苗的相对免疫原性和安全性，为 III 期临床试验疫苗
90 剂量和程序的确定提供数据支持。建议根据疫苗的技术路线、
91 免疫机制、适用人群以及阳性对照疫苗有效性结果等，合理
92 选择阳性对照疫苗。

93 4. 安全性评价

94 安全性观察期可根据不同技术路线潜在的安全性风险
95 进行合理设置，包括接种后现场留观时间、征集性不良事件
96 征集期、长期安全性观察期等；同时还应确保安全性随访频
97 次。

98 安全性观察内容的设置一般参考非临床研究安全性提
99 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
100 同技术路线的特异性，合理制定特殊关注的不良事件列表
101 （AESI），并在临床试验过程进行更新完善。如核酸类疫苗
102 还应关注心血管系统疾病等；对于含新型佐剂疫苗，还应关
103 注新型佐剂潜在的安全性风险。

104 早期临床试验还需设置合理的实验室检测指标，必要时
105 还应设置心电图等影像学检查。

106 5. 免疫原性评价

107 早期临床试验应对疫苗免疫原性开展充分的探索研究，
108 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
109 原性评价方法的建立和方法学验证情况。

110 免疫原性评价指标通常包括体液免疫和细胞免疫，在早
111 期临床试验疫苗免疫程序和免疫剂量探索时，可采用体液免
112 疫指标进行评价，并设置合理的阳转标准。如采用 ELISA 法
113 检测抗 gE 抗体水平、采用膜抗原荧光抗体法（FAMA）评价
114 抗 VZV 抗体水平等。

115 鉴于细胞免疫对控制 VZV 细胞内感染、维持 VZV 潜
116 伏状态并预防带状疱疹发生至关重要，因此在早期临床试验
117 中还应对细胞免疫指标进行探索，并重点关注 VZV 特异性
118 T 细胞介导的细胞免疫。如可采用 ELISpot 法、胞内细胞因
119 子法（ICS）等检测疫苗诱导 T 细胞及其细胞因子水平，目
120 前已上市带状疱疹疫苗临床试验主要对 CD40 配体（CD40L）的
121 CD4+ T 细胞频数、干扰素 γ （IFN- γ ）、白细胞介素-2（IL-
122 2）、肿瘤坏死因子- α （TNF- α ）等进行探索。

123 建议结合疫苗生产工艺确定情况，自早期临床试验阶段
124 即开展体液免疫和细胞免疫持久性观察。

125 （二）确证性临床试验

126 1. 试验设计

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

130 根据带状疱疹实际发病率和疾病负担、试验疫苗预期保
131 护效力、合理的假设检验界值等对临床试验样本量进行估算。
132 若目标人群为 50 岁及以上人群，同时还应结合各年龄人群
133 自然占比，合理考虑各年龄人群样本量，以确保对目标人群
134 的代表性，重点关注 70 岁及以上老人占比。如目标人群拟包
135 括其他年龄人群，如带状疱疹发病率较低的更低年龄段人群，
136 则需在临床试验中获得相应保护效力直接证据，以证实该年
137 龄段人群的临床获益。若目标人群为免疫缺陷、免疫抑制等
138 特殊人群，则需基于相应人群的带状疱疹病毒的流行病学数
139 据，合理估算样本量并开展独立的保护效力临床试验，相关
140 设计和评价标准可参考 50 岁及以上人群。

141 确证性临床试验受试人群需考虑受试者既往带状疱疹、
142 既往带状疱疹疫苗或水痘疫苗接种史对试验疫苗保护效力
143 和免疫原性评价的影响，建议同时收集受试者水痘患病史并
144 进行亚组分析，或将其作为协变量纳入模型进行敏感性分析。

145 2. 有效性评价

146 (1) 终点指标

147 有效性评价以有效观察期内带状疱疹确诊病例作为主
148 要终点。次要终点可包括所有带状疱疹确诊病例、带状疱疹

149 相关并发症（如后遗神经痛等）、重症带状疱疹病例、住院
150 和死亡带状疱疹病例等。应采用发病密度（人时发病率）作
151 为疫苗保护效力评价指标。

152 试验疫苗申请上市需至少获得全程免后 12 个月有效性
153 结果并满足预设的主要终点事件数，此后应继续进行至少 36
154 个月的持久性观察。

155 （2）评价标准

156 临床试验方案中可基于境内带状疱疹实际流行情况、疾
157 病负担，并结合境内已上市同类产品临床试验结果，合理制
158 定研究假设，预防带状疱疹保护效力 95% 置信区间下限应
159 不低于 40%。

160 （3）病例监测流程、病例确诊

161 临床试验方案需设置合理的临床病例监测流程，可采用
162 定期随访和自发报告相结合的方式监测，并保证一定的
163 定期主动随访频率。同时应设置终点事件判定委员会（EAC）
164 并制定 EAC 章程，在章程中需明确终点病例确诊的具体流
165 程及判定原则等。临床试验方案中还应参照国内相关诊疗指
166 南对疑似病例、确诊病例等进行明确定义。目前，较典型的
167 带状疱疹病例表现为沿皮节单侧分布的成簇性水泡，常伴有
168 神经根疼痛，好发部位为肋间神经、颈神经、三叉神经及腰
169 骶部神经相应的皮节。对于特殊临床类型带状疱疹，如眼带
170 状疱疹、耳带状疱疹、无疹型带状疱疹等，也应在方案中进

171 行明确定义，具体可参照相关诊疗指南执行。如拟针对 PHN
172 的保护效力进行评价，还应明确其疼痛严重程度评价的标准
173 及依据。

174 带状疱疹终点病例需通过对疑似病例采集皮损临床标
175 本并开展 PCR 检测。一般以 PCR 结果为终点病例判定的依
176 据，仅当存在无皮损样本或核酸检测体系经验证无效（如 β -
177 肌动蛋白为阴性时），才可采用临床诊断病例作为终点病例。

178 皮损标本可按照水泡液、结痂、斑丘疹的优先级顺序进
179 行采集，需在同一天采集每例受试者的 3 份样本。如果在病
180 例首次就诊至临床观察期间，无法采集充分的皮损标本（如：
181 少于 3 处病灶，或者仅出现斑丘疹等），则还需在受试者出
182 现皮损进展时（如：若最初少于 3 处病灶，皮疹进展指出现
183 新的/额外的病灶；若最初仅出现丘疹，皮疹进展则为出现水
184 疱）重新采集样本（一般不超过首次就诊后 7 天），采样原
185 则同首次采样。

186 3. 免疫原性评价

187 确证性临床试验中除评价保护效力外，还需对疫苗的免
188 疫原性进一步开展评价。可根据早期临床试验数据设置合理
189 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
190 和细胞免疫指标的检测。

191 鼓励在确证性临床试验中进一步探索免疫原性与保护
192 效力的相关性（CoP）。鼓励探索疫苗免疫原性持久性。

193 4. 安全性评价

194 确证性临床试验的安全性评价要求基本同早期临床试
195 验，仍应注意保持安全性主动监测的频次，并根据早期临床
196 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
197 容及风险管理计划。此外，还应充分利用确证性临床试验的
198 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
199 自身免疫性疾病等，关注发生潜伏水痘-带状疱疹病毒再激活
200 而导致带状疱疹的安全性风险。

201 **四、上市后研究**

202 带状疱疹疫苗上市后应继续开展保护持久性和免疫持
203 久性研究，重点关注疫苗在实际应用中的有效性和安全性。
204 受试者的有效性随访应至少持续至全程接种后 3 年，鼓励更
205 长期的观察。

206 **五、参考文献**

- 207 1. 国家药品监督管理局. 疫苗临床试验技术指导原则
208 (2025 年)
- 209 2. 中国带状疱疹诊疗专家共识 (2022 年)
- 210 3. 带状疱疹疫苗预防接种专家共识 (2022 年)
- 211 4. World Health Organization. Herpes Zoster Vaccine: WHO
212 position paper. Weekly Epidemiological Record, 2014