附件2

《预防用疫苗临床试验不良事件分级标准

指导原则》修订说明

一、背景

2005年首次制定发布的《预防用疫苗临床试验不良反应分级标准指导原则》，是专门针对疫苗临床研究相关的不良反应制定的分级标准，旨在更科学的监测和评估健康受试者接种候选疫苗后的相关不良反应，以及最大程度地降低临床试验的风险。该指导原则发布至今已应用14年，对推动我国疫苗临床试验科学规范发展并与国际接轨，特别是在WHO对我国NRA疫苗监管体系评估中发挥了重要的作用。

2005年版指导原则的内容适用于健康成人及青少年受试者，部分不良事件的分级判定指标不完全适用于婴幼儿；此外，随着临床研究实践和对人体医学认知的深入，以及实验室检测技术的进步，特别是《中华人民共和国疫苗管理法》的颁布实施，对疫苗临床研究提出更高的监管需求，因此在充分借鉴国外监管机构发布的同类指南和行业标准的基础上，结合我国临床实践经验，国家药品监督管理局决定对2005年版指导原则进行修订。药审中心专门成立了起草小组，在广泛调研基础上，根据专家意见，参考境外监管机构发布的同类指导原则和行业指南，并结合我国的临床实践经验，形成征求意见稿并在中心网站公开征求意见。之后，在对征集的意见汇总分析基础上，修改完善了指导原则，并根据《中华人民共和国疫苗管理法》有关规定更新了相关技术要求。

二、主要框架和内容

本指导原则提供的疫苗临床试验不良事件的分级指标包括两部分，第一部分为临床观察指标，包括接种部位（局部）不良事件、生命体征和非接种部位（全身）不良事件；第二部分为实验室检测指标（包括血液生化、血液常规、尿液常规等）。此外，本指导原还对其他不良事件分级一般原则、关联性评价和安全性报告进行相应说明和规定。

三、修订说明

主要修订内容包括：

（一）关于不良事件分级一般原则：对分级表中未涉及的临床异常情况，明确分级评估的一般原则。

（二）关于临床观察指标

1. 更新接种部位不良事件分级表中硬结、肿胀、红晕、皮疹、瘙痒分级标准；增加蜂窝组织炎分级标准。

2. 更新生命体征分级表中发热、高血压分级标准；增加低血压分级标准。

3. 参照MedDRA SOC术语对非接种部位不良事件按系统归类。

4. 更新非接种部位不良事件分级表中头痛、呼吸困难、新发惊厥、厌食等分级标准；增加失眠、精神失常、非接种部位瘙痒、非接种部位疼痛等分级标准。

（三）关于实验室检测指标

1. 更新血液生化指标分级表中肌酐升高、胆红素升高、高血钠、低血钠、高血钾、低血钾、高血钙、低血钙、胰酶、肌酸磷酸激酶等分级标准；增加高血糖（空腹）、低血糖分级标准。

2. 更新血液常规检查分级表中低血红蛋白、白细胞降低、中性粒细胞降低、血小板减少分级标准；

3. 更新尿液常规检查分级表中尿蛋白、尿糖、尿红细胞分级标准。

（四）增加关联性评价和安全性报告

为强调不良事件与试验疫苗的相关性判断，以及安全性报告的要求，在前言部分和最后增加接种疫苗后因果关联性评价，需特别关注与疫苗接种相关的不良反应，并按ICH相关要求及时上报非预期严重不良反应报告（SUSAR）和研发进程中的定期安全性报告（DSUR）。

（五）其他修订

1. 将原题目《预防用疫苗临床试验不良反应分级标准指导原则》变更为《预防用疫苗临床试验不良事件分级标准指导原则》，以减少歧义并与国外同类指南接轨。

2. 将“局部/全身不良事件”修订为“接种部位/非接种部位不良事件”，便于描述更准确；同时兼顾原表述方式符合既往临床研究的习惯。

3. 对整体文句表达、措辞及语序问题进行了修改，详见本指导原则正文内容。