

# 疫苗临床试验统计学指导原则

## (试行)

2024年12月

# 目录

一、概述 .....	1
二、评价指标 .....	1
(一) 免疫原性 .....	2
(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. 接种 .....	4
3. 伴发事件及其处理策略 .....	5
(二) 比较类型 .....	6
(三) 样本量 .....	6
(四) 盲法与随机 .....	8
(五) 多重性调整 .....	9
(六) 分析集 .....	9
(七) 统计分析 .....	9
四、其他 .....	10
(一) 群随机设计 .....	10
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 .....	11
五、参考文献 .....	12
附录 1: 中英文对照表 .....	13

# 疫苗临床试验统计学指导原则

## (试行)

### 一、概述

疫苗是为预防、控制疾病的发生、流行，用于人体免疫接种的预防性生物制品。与药物临床试验相比，疫苗临床试验有其特殊性，例如，①疫苗产品具有独特的作用机制；②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病人群；③使用规模相对较大；④有效性评价一般从免疫原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求。

本指导原则主要针对疫苗临床试验中的关键统计学问题进行阐述，旨在为申办者在疫苗临床试验的设计、实施、分析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疫苗注册上市为目的的确证性临床试验，也可供其他目的的疫苗临床试验参考。本指导原则仅代表当前的观点和认识，随着研究和认识的深入将予以修订完善。

### 二、评价指标

疫苗临床试验中的主要终点评价指标包括免疫原性、保护效力和安全性，申办者应根据具体情况选择合适的主要终点评价指标。

## （一）免疫原性

免疫原性评价指标是指评估免疫应答的强度和持久性的相关指标，方案中应根据研究目的明确免疫原性评价指标的评价时点。目前常用的免疫原性评价指标为体液免疫相关指标，包括抗体滴度/浓度、血清阳转、血清保护等。

抗体滴度/浓度评价指标的数据多呈近似对数正态分布，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与对照组组间的几何均数比值等；通常，还需要提供标准差以及最大值、最小值、中位数、四分位数等。对于低于定量下限（LLOQ）或高于定量上限（ULOQ）的情形，需在方案或统计分析计划中说明赋值方式及合理性。血清阳转/保护的群体层面汇总可表示为血清阳转/保护的受试者占总受试者的比例，即血清阳转/保护率；组间比较统计量为试验组与对照组组间的率差等。

## （二）保护效力

疫苗保护效力是评价疫苗有效性的直接证据，是指疫苗对受试者的临床保护力，临床保护是指预防临床疾病、疾病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不相关的疫苗或安慰剂时，此时获得的是绝对保护效力；当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头研究时，此时获得的是相对保护效力。

基于个体随机设计的疫苗临床试验，可以评价疫苗的直

接保护作用。疫苗保护效力的群体层面汇总为发病率、风险率等。发病率通常为人时发病率或累积发病率。人时发病率也称发病密度，表示单位时间内的平均发病率，其分子为随访期内的发病例数，分母为各受试者的暴露时间之和；应在方案或统计分析计划中明确受试者随访的开始时间、结束时间和暴露的开始时间、结束时间。累积发病率也称为危险度或罹患率，是指在特定期间内，总发病人数占试验总人数的比例。

保护效力 =  $(1 - \text{试验组发病率} / \text{对照组发病率}) \times 100\%$ 。

若基于风险率，可使用生存分析的方法计算试验组与对照组的危险比(HR)，再通过  $1 - \text{HR}$  计算出疫苗的保护效力，反映了与对照组相比疫苗降低的风险。

在计算保护效力时，需要明确终点病例计数的时间区间。根据研究目的，起始评估时间为接种第一剂疫苗时的时间或完成完整的接种程序的时间等其他时间。结束评估时间为最后一名受试者达到了接种后预先设定的随访时间或累积至预定的终点病例数（当对照组的发病率不太确定时，可考虑使用这种基于事件驱动的方法）等方案中规定的其他时间。

### （三）安全性

在进行临床试验时，可根据疫苗特性、受试者人群特征和疾病危害程度确定安全性评价指标，具体参见疫苗临床试验相关指导原则。安全性评价指标的群体层面汇总可表示为

发生安全性事件的受试者占总受试者的比例。

### 三、一般统计学考虑

#### (一) 估计目标

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

#### 1. 人群

估计目标中的“人群”定义应与试验的免疫目标人群一致，通过入排标准定义的人群应与疫苗接种的目标人群一致，通常要考虑的因素包括适用人群的年龄、健康状况、免疫功能水平、病史和用药史等。某些疫苗的有效性可能需要在未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中明确未感染的定义，例如基线血清学抗体为阴性（-）和/或基线生物样本病原体检测为阴性（-）。此外，一些伴发事件的处理策略应体现在估计目标的人群属性中。

#### 2. 接种

估计目标中的接种应在方案中明确规定，例如研究疫苗的接种程序（包括接种剂次、每剂接种时间窗口等）。如果试验目的旨在评价同种接种程序的替代接种途径（如皮下注射

代替肌肉注射)，方案中还需明确接种途径。对于伴随接种（例如试验时伴随接种免疫规划疫苗），通常还需要明确接种是联合接种或非联合接种。

### 3. 伴发事件及其处理策略

在进行试验设计时，需考虑可能影响终点评价的伴发事件，例如合并禁用药物、合并接种非研究疫苗等；对于影响终点评价的不良事件，也应考虑将其作为伴发事件；视研究目的，有时还需考虑对疫苗接种程序的不依从等。另外，伴发事件也会影响估计目标的其他属性（例如人群、接种和变量）的定义。建议尽量收集发生伴发事件后的数据。

伴发事件的处理策略需要反映所研究的科学问题，科学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为目标人群；此时，疫苗接种的目标人群是会遵守疫苗接种程序的受试者，接种为方案中定义的完整接种程序。在保护效力试验中，如果研究进一步关注在未感染的人群中的有效性时，伴发事件还应考虑未产生保护前的早期感染；对应的保护效力终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的事件。需要注意的是，需事先明确终点事件的

时间窗口，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，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，这类早期感染若作为伴发事件，可采用主层策略，即限定目标人群为潜在不会发生早期感染的受试者。

安全性评估可能为主要目标，对估计目标的定义，应考虑特定安全性所关注的人群、接种和终点，并识别对应的伴发事件以及采用合理的处理策略。例如，当安全性主要关注的是疫苗接种后某特定时间内的不良事件时，对可能发生的伴发事件（如未完成预定的免疫接种程序），可考虑采用在治策略。此时，对于未完成预定的免疫接种程序的伴发事件，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件（例如接受禁用的伴随药物或非研究疫苗），可考虑疗法策略。

## （二）比较类型

对于优效性试验，应根据临床获益确定达到优效的判断标准；对于等效/非劣效设计，应设置合理的等效/非劣效界值，非劣效界值的制定建议参考《药物临床试验非劣效设计指导原则》。

## （三）样本量

应在方案及相关文件中阐述样本量估计方法（包括所涉及的参数及其依据）以及样本量调整计划（若有）。确定的样

本量应至少确保对主要估计目标的评价具有足够的检验效能。

在样本量估计时应考虑的因素包括比较类型及界值（例如非劣效界值）、估计目标、临床上认为有意义的差异、随机化类型（个体还是群体随机）、随机分配方法、检验统计量、统计假设、统计分析方法、I类错误率、检验效能、发病率、暴露因素、多重性以及脱落率等。还应考虑例如免前阴性人群所占比例以及样本量估计所依据的人口学和社会特征等。

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

疫苗临床试验在样本量估算时可能还需考虑 II 类错误膨胀问题，例如多联疫苗、多价疫苗的临床试验以及批间一致性临床试验通常涉及多个假设检验，此时需关注多个假设同时达到可能导致的 II 类错误膨胀，建议试验整体的检验效能仍能达到常规确证性试验的水平。

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

对于保护效力试验，在计算样本量时，需要对对照组的发病率进行预估。当观察期固定时，对照组发病率越低，所需要的样本量越大；反之，则需要的样本量相对越小，试验

所用的时间也越短。

对于安全性终点（特别是罕见的严重不良事件），样本量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统计学假设检验，样本量需符合统计学要求，通过计算不良事件的率差（绝对风险差异）或率比（相对风险比），按照是否超过预先设定的界值来确定样本量。

#### （四）盲法与随机

盲法是为了控制在临床试验的过程中，以及对结果的解释时产生有意或无意的偏倚。疫苗临床试验一般为双盲试验，盲法通常由多种设盲措施构成，常见的设盲措施包括分配隐藏、治疗模拟、药物编码、研究参与人员的盲态保持、盲态数据审核和独立评价等。应制定详细的盲法监控计划对盲法实施情况进行全程监控。应按计划开展监控并进行记录以确保监控过程可追溯。在制定临床试验方案的过程中，对拟采用的盲法和选择的设盲措施应与审评机构沟通。

与盲法合用，随机化有助于避免在病例的选择和分组时因处理分配的可预测性而导致可能的偏倚。在疫苗临床试验中，随机对照试验仍然是金标准。随机单位为个体或群体。大部分疫苗临床试验主要基于个体随机。当免疫原性人群是试验人群的一部分时，需在方案中明确免疫原性人群的抽取规则。在临床试验结束后应评估临床试验过程中是否发生随机化错误，若有，应评估其对主要终点的影响。

### （五）多重性调整

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

如有期中分析，建议在方案中明确期中分析目的，并注意盲态保持、I 类错误膨胀及试验完整性等问题。

### （六）分析集

应根据不同研究目的描述分析集的定义并明确主要分析集。需要注意的是，当将符合方案集（PPS）作为主要分析集时，需说明合理性并评估可能的偏倚影响。安全性分析集应与关注的安全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人群。

### （七）统计分析

申办者应根据研究目的、试验设计和估计目标等选择合理的统计分析方法并在研究方案中进行简要描述。相对于临床试验方案中对统计分析的阐述，统计分析计划是具有更多技术性和实际操作细节的一份独立文件，包括针对估计目标及其他数据进行统计分析的详细内容。确证性证据必须是在统计分析计划中事先规定的统计分析内容，其他的分析内容只能是支持性或探索性的。如果涉及期中分析，相应的统计分析计划应最迟在每次期中分析前确定。应给出不同类型资料的描述及统计推断方法（必要时需提供参考文献并说明合

理性)，明确采用的单/双侧检验及其检验水准，并说明所采用的统计软件及版本号。

还需在方案中明确缺失数据处理对应的缺失机制和处理方法。为了表明结果的稳健性，建议针对主要估计目标进行充分的敏感性分析和亚组分析。还需考虑补充分析，以提供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件的分析、基于主要分析集之外的其他分析集的分析等。

主层策略是对潜在主层受试者进行分析，由于一般临床试验无法在随机化前识别出主层人群，无法直接观察到受试者是否属于主层，往往需依赖因果推断的方法基于特定假设估计主层人群的疗效，因此需描述潜在主层所基于的假设及其合理性，且由于大部分假设无法检验，故针对假设的敏感性分析也十分重要。

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

值得注意的是，统计学分析应建立在真实、准确、完整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数据。

## 四、其他

### （一）群随机设计

针对特殊群体、突发传染性疾病（例如传染病大暴发期

间)等的疫苗保护效力临床试验,在通过个体随机评价保护效力难以实现时,基于科学性和可行性,可考虑采用群随机设计。主要包括两阶段群随机设计、平行群随机设计和阶梯群随机设计等。

### 1. 保护效力

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

### 2. 样本量

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

### 3. 统计分析

基于群随机设计的统计分析,主要有基于群水平分析和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及群内相关系数的校正,否则可能导致I类错误膨胀。

## (二) 与监管机构的沟通

由于疫苗临床试验在研究设计、实施、分析和报告的特殊性,鼓励申办者与监管机构就方案设计及实施中的关键统

计学问题进行及时沟通。进行沟通前，申办者应该向监管机构预先提供方案及关键统计学问题的详细资料。

## 五、参考文献

- 1.《中华人民共和国疫苗管理法》.2019.
- 2.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.
- 3.国家药品监督管理局.《非劣效设计临床试验指导原则》.2019.
- 4.国家药品监督管理局.《药物临床试验亚组分析指导原则》.2020.
- 5.国家药品监督管理局.《药物临床试验多重性问题指导原则（试行）》.2020.
- 6.国家药品监督管理局.《药物临床试验协变量校正指导原则》.2020.
- 7.国家药品监督管理局.《药物临床试验随机分配指导原则》.2022.
- 8.国家药品监督管理局.《药物临床试验盲法指导原则》.2023.
- 9.国家药品监督管理局.《药物临床试验数据管理与统计分析计划指导原则》.2022.
- 10.ICH E9(R1). Addendum on Estimands and Sensitivity Analysis in Clinical Trials to the Guideline on Statistical Principles for Clinical Trials. 2019.

## 附录 1：中英文对照表

中文	英文
伴发事件	Intercurrent Event
发病密度	Incidence Density
风险比	Hazard Ratio
符合方案集	Per Protocol Set
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
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	Principal Stratum Strategy