

预防用疫苗临床试验不良事件

分级标准指导原则

(征求意见稿)

预防用疫苗（以下简称“疫苗”）为特殊药品，常用于健康人群的疾病预防。大多数疫苗的各阶段临床试验均选择健康的受试者，并且多数为健康儿童，因此安全性方面的考虑在疫苗临床试验过程中尤为重要，其要求应高于一般治疗性药物。

标准化的不良事件分级标准已逐渐广泛应用于评估治疗用药物在特定疾病患者人群中的安全性，现有的分级标准适用于此类因疾病产生了不同程度的实验室检测指标异常的患病人群，但不适用于健康志愿者。本指导原则针对疫苗制定不良事件分级标准的目的，就是更科学的监测和评估疫苗接种相关不良反应，以及最大程度地降低健康受试者在临床试验中的风险。

本指导原则所采用分级标准和依据，既参考了国外监管机构发布的同类指南，也结合了我国的临床实践。

本指导原则的起草基于现行法规和标准体系以及当前认知水平，随着相关法规和标准的不断完善以及认知的提高，本指导原则也将适时修订。

一、概述

本指导原则适于新型疫苗，当临床试验受试者为健康成人、青少年、儿童或婴幼儿时，对试验中发生的临床和实验室检测指标异常的严重程度（即不良事件强度）进行评估，并可作为疫苗临床试验设计中规定的紧急揭盲标准，以及作为是否暂停/终止临床研究的参考。同时，本指导原则提供的统一不良事件分级标准也有助于同一临床试验不同试验组间，或不同临床试验间安全性数据的比较。

疫苗的临床试验应严格遵守《药物临床试验质量管理规范》（GCP）、《疫苗临床试验质量管理指导原则（试行）》并符合相关的法规要求。相关法规要求疫苗临床试验中发生的不良事件需接受有关管理当局的监查和相关各方（注册申请人、伦理委员会和研究者）的监控，并按《疫苗临床试验严重不良事件报告管理规定（试行）》的要求报告。

本指导原则的分级标准适用于对疫苗临床试验不良事件的分级评估，同样适用于接种疫苗后不良反应的分级评估。本指导原则及已发布的疫苗临床试验相关指导原则旨在为疫苗进行临床试验安全性评估时提供参考。

二、基本内容

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（局部反应、生命体征、全身反应），第二部分为实验室检测指标（血液生化、血液常规、尿液常规），但并非涵盖所有疫苗临床试验中所需观察的安全性指标。有的新型疫苗可能需要新增监测指标，或修改表中指标的具体分级标准。新增指标的选择可基于疫苗临床前毒理研究的安全性提示或类似已上市产品的经验。

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，从本指导原则的不良事件分级表中选择适合的观察指标，合理的开展安全性监测与评价。

（一）不良事件分级一般原则

对本指导原则涉及的局部或全身反应、生命体征以及实验室检测指标异常，基本按照以下原则进行分级评估，具体参照相关分级表格。

- 1级 轻度 短时（小于48小时）或轻微不适，无需治疗；
- 2级 中度 轻度或中度活动受限，可能需就诊、不需或仅需轻度治疗；
- 3级 重度 活动明显受限，需就诊并接受治疗，可能需要住院；
- 4级 重症或潜在生命威胁 活动严重受限，需治疗、急诊或住院。

对于分级表中未涉及的临床异常情况，也可参照本原则进行分级评估。

（二）不良事件分级表

1. 临床观察指标（表1~3）

表 1-1 局部反应分级表（成人与青少年）

局部反应	1级	2级	3级	4级
疼痛	不影响活动	影响活动或多次使用非麻醉性止痛药持续24小时以上	日常活动受限或多次使用麻醉性止痛药	急诊或住院
触痛	触碰时轻度不适	活动时不适	静息时明显不适	急诊或住院
皮肤粘膜异常	红斑，瘙痒	弥漫性皮炎，斑丘疹，干燥，脱屑	泡状，潮湿，脱屑或溃疡	脱皮性皮炎，累及粘膜，或多型性红斑，或疑似Stevens-Johnsons综合症

硬结*	25~50 mm 且不影响活动	51~100 mm 或影响活动	>100 mm 或日常活动受限	坏死
肿**	25~50 mm 且不影响活动	51~100 mm 或影响活动	>100 mm 或日常活动受限	坏死
红*	25~50 mm	51~100 mm	>100 mm	坏死或剥脱性皮炎
疹（注射部位）	25~50 mm	51~100 mm	>100 mm	坏死或剥脱性皮炎
瘙痒	注射部位轻度痒	注射侧肢体中度痒	全身痒	急诊或住院

表 1-2 局部反应分级表（儿童与婴幼儿）

局部反应	1 级	2 级	3 级	4 级
硬结*	<10 mm	10~25 mm	≥26 mm	急诊或住院
肿**	<10 mm	10~25 mm	≥26 mm	急诊或住院
红*	<10 mm	10~25 mm	≥26 mm	急诊或住院
疹（注射部位）	<10 mm	10~25 mm	≥26 mm	急诊或住院
瘙痒	注射部位轻度痒	注射侧肢体中度痒	注射侧与对侧双侧肢体痒	全身痒

*除直接测量直径来分级评价外，还应记录测量结果的发展变化。

**“肿”的评价和分级应根据功能等级和实际测量结果。

表 2-1 生命体征分级表（成人与青少年）

生命体征	1 级	2 级	3 级	4 级
发热，腋温（℃）	37.3~37.9	38.0~38.4	38.5~39.5	>39.5
发热，口温（℃）*	38.0~38.4	38.5~38.9	39.0~40.0	>40.0
心动过速（次/分钟）	101~115	116~130	>130	心律失常需急诊或住院
心动过缓（次/分钟）	50~54	45~49	<45	心律失常需急诊或住院
高血压（收缩压 mmHg）**	141~150	151~155	>155	恶性高血压需急诊或住院
高血压（舒张压 mmHg）**	91~95	96~100	>100	恶性高血压需急诊或住院
低血压（收缩压 mmHg）**	85~89	80~84	<80	低血压休克需急诊或住院
呼吸频率（次/分钟）	17~20	21~25	>25	需气管插管

表 2-2 生命体征分级表（儿童与婴幼儿）

生命体征	1 级	2 级	3 级	4 级
发热，腋温（℃）	37.5~38.0	38.0~39.5	>39.5	>39.5，持续超过 5 天
发热，肛温（℃）	38.0~38.5	38.5~40.0	>40.0	>40.0，持续超过 5 天

* 口温检测前没有喝热的或冷的饮料或吸烟。

** 血压异常的判断需与受试者使用疫苗前的基线血压值对比进行具体分析。

表 3-1 全身反应分级表（成人与青少年）

全身反应	1 级	2 级	3 级	4 级
变态反应	瘙痒无皮疹	局部荨麻疹	广泛荨麻疹，血管性水肿	严重变态反应
头痛	不影响活动，无需治疗	一过性，稍有影响活动，需治疗（多次使用非麻醉性止痛药）	严重影响日常活动，初期麻醉剂治疗有反应	顽固性，重复麻醉剂治疗；需急诊或住院
疲劳、乏力	正常活动减弱<48小时，不影响活动	正常活动减弱20%~50%>48小时，稍影响活动	正常活动减弱>50%，严重影响日常活动，不能工作	急诊或住院
恶心、呕吐	1次/24小时，摄入食物基本正常且不影响活动	2~5次/24小时，摄入食物显著降低，或活动受限	24小时内>6次，或需要静脉补液	由于低血压休克需要住院或其他途径营养
腹泻	轻微或一过性，3~4次稀便/天，或轻微腹泻持续小于1周	中度或持续性，5~7次/天，或腹泻>1周	>7次水样便/天，或出血性腹泻，直立性低血压，电解质失衡，需静脉输液>2L	低血压休克，需住院治疗
肌肉痛	不影响日常活动	非注射部位肌肉触痛，稍影响日常活动	重度肌肉触痛，严重影响日常活动	急诊或住院
咳嗽	一过性，无需治疗	持续咳嗽，治疗有效	阵发咳嗽，治疗无法控制	急诊或住院
急性支气管痉挛	一过性；无需治疗；FEV ₁ %为70%-80%	需要治疗；支气管扩张剂治疗恢复正常；FEV ₁ %为50%-70%	支气管扩张剂治疗不能恢复正常；FEV ₁ %为25%-50%或肋间持续凹陷	发绀；FEV ₁ %<25%；或需要插管
呼吸困难	运动中呼吸困难	正常活动呼吸困难	休息时呼吸困难	呼吸困难，需吸氧治疗
便秘	需要粪便软化剂以及饮食调整	需要通便药物	顽固便秘需手法辅助或灌肠剂	中毒性巨结肠或梗阻
吞咽困难	轻度不适；无吞咽困难	饮食受限制	饮食、谈话非常受限；不能进食固体食物	不能进食液体食物；需要静脉营养
关节炎	轻度疼痛，伴随炎症、红斑或关节肿胀；但不妨碍功能	中度疼痛，伴随炎症、红斑或关节肿胀；妨碍功能，但不影响日常活动	重度疼痛，伴随炎症、红斑或关节肿胀；影响日常活动	永久性和/或失能性关节损伤
关节痛	轻度疼痛，不妨碍功能	中度疼痛；需要止痛剂和/或疼痛妨碍功能，但不影响日常活动	重度疼痛；需要止痛剂和/或疼痛影响日常活动	失能性疼痛

其他不适或临床上的不良事件	不影响活动	稍有影响活动不需药物治疗	严重影响日常活动需要药物治疗	急诊或住院
---------------	-------	--------------	----------------	-------

FEV1%: 用力一秒呼气容积 (FEV₁) /用力肺活量 (FVC)

表 3-2 全身反应分级表 (儿童与婴幼儿)

全身反应	1 级	2 级	3 级	4 级
小儿惊厥	-	1~2 次, 不需药物治疗	2 次以上, 需要药物治疗	休克, 需住院治疗
哺乳或进食障碍	进食次数或进食量比平时稍减少	进食次数或进食量比平时减少一倍	进食次数或进食量比平时减少一倍以上, 并持续 1 天以上	需就诊并住院治疗
食欲	-	食欲下降	食欲严重下降, 不能进食固体食物	不能进食液体食物
腹泻	轻度粪便性状与排便频率改变	水样便	水样便, 排便次数或排便量大于平常 4 倍	水样便, 排便次数或排便量大于平常 8 倍
活动度 (激惹或抑制)	-	轻度激惹或者轻度抑制	易激惹或者嗜睡	无法抚慰或者反应迟钝

2. 实验室检测指标 (表 4~6)

实验室检测指标异常须结合指标正常值范围以及临床意义进行综合判定。以下分级标准仅供参考。

表 4-1 血液生化指标分级表 (成人与青少年)

(ULN: 正常值范围上限, 下同)

血清	1 级	2 级	3 级	4 级
肝功能—ALT,AST 升高	1.25~2.5 ×ULN	2.6~5×ULN	5.1~10×ULN	> 10×ULN
肌酐 (Cr)	1.1~1.5×ULN	1.6~3.0×ULN	3.1~6.0×ULN	>6.0×ULN
血尿素氮 (BUN)	1.25~2.5×ULN	2.6~5.0×ULN	5.1~10×ULN	>10×ULN
胆红素升高 (TBIL), 肝功能正常	1.1~1.5×ULN	1.6~2.0×ULN	2.0~3.0×ULN	>3.0×ULN
胆红素升高 (TBIL), 伴肝功能检查指标升高	1.1~1.25×ULN	1.26~1.5×ULN	1.51~1.75×ULN	>1.75×ULN
胰酶 (淀粉酶, 脂肪酶)	1.1~1.5×ULN	1.6~2.0×ULN	2.1~5.0×ULN	>5.0×ULN
肌酸磷酸激酶 (CPK)	1.25~1.5×ULN	1.6~3.0×ULN	3.1~10×ULN	>10×ULN
高钠血症 (Na, mmol/L)	146~150	151~157	158~165	>165mmol/L 或钠异常伴精神状态异常或癫痫
低钠血症 (Na, mmol/L)	130~135	129~123	122~116	<116mmol/L 或钠异常伴随精神状态异常或癫痫
高钾血症 (K, mmol/L)	5.6~6.0	6.1~6.5	6.6~7.0	>7.0mmol/L 或钾异常伴随威胁生

				命的心率异常
低钾血症 (K, mmol/L)	3.0~3.4	2.5~2.9	2.0~2.4 或强化补充治疗或需住院治疗	<2.0mmol/L 或钠异常和伴随威胁生命的心率异常
高血钙 (Ca, mmol/L)	2.68~2.82	2.83~2.99	3.00~3.25	>3.25
低血钙 (Ca, mmol/L) (白蛋白校正)	1.95~2.10	1.75~1.94	1.53~1.74	<1.53mmol/L 或钙异常和伴随威胁生命的心率异常或抽搐
高血糖 (Glu, mmol/L) (非糖尿病人非空腹状态)	6.44~8.91	8.92~13.88	13.89~27.75	>27.75 mmol/L 或葡萄糖异常伴随酮酸中毒或癫痫

表 4-2 血液生化指标分级表 (儿童与婴幼儿)

血清	1 级	2 级	3 级	4 级
肝功能 (ALT、AST、GGT 升高)	1.1~2.0×ULN	2.0~3.0×ULN	3.0~8.0×ULN	>8.0×ULN
肌酐 (Cr)				
<7 日龄 (mmol/L)	88.4~154.7	154.8~216.6	216.7~265.2	>265.2
7~60 日龄 (mmol/L)	44.2~79.9	84.0~128.1	128.2~176.8	>176.8
61~90 日龄 (mmol/L)	53.0~75.1	75.2~101.6	101.7~132.6	>132.6
3 月~2 岁	0.6~0.8×ULN	0.9~1.1×ULN	1.2~1.5×ULN	>1.5×ULN
2 岁~12 岁	0.7~1.0×ULN	1.1~1.6×ULN	1.7~2.0×ULN	>2.0×ULN
大于 12 岁	1.0~1.7×ULN	1.8~2.4×ULN	2.5~3.5×ULN	>3.5×ULN
胆红素 (总胆红素 (TBIL) 上升时应增加检测区分直接胆红素和间接胆红素)				
<7 日龄 (μmol/L)	-	342~435	436~513	>513
7~60 日龄	1.1~1.9×ULN	2.0~2.9×ULN	3.0~7.5×ULN	>7.5×ULN
61~90 日龄	1.1~1.9×ULN	2.0~2.9×ULN	3.0~7.5×ULN	>7.5×ULN
>3 月龄, 其他肝功能检查正常	1.1~1.5×ULN	1.5~2.0×ULN	2.0~3.0×ULN	>3.0×ULN
>3 月龄, 伴随肝功能检查指标升高	1.1~1.25×ULN	1.25~1.5×ULN	1.5~1.75×ULN	>1.75×ULN
胰酶 (淀粉酶)	1.1~1.4×ULN	1.5~1.9×ULN	2.0~3.0×ULN	>3.0×ULN
肌肉病变或神经肌肉结合损伤	正常或轻度, CPK<2×ULN	轻度近端肌肉损伤或萎缩, 不影响大的运动功能。轻度肌疼, 伴或不伴 CPK<2×ULN	近端肌肉损伤或萎缩, 不影响大的运动功能。严重肌疼, 伴 CPK>2×ULN。3.1~10×ULN	出现肌无力相似症状, 或神经肌肉结合阻塞症状
高钠血症 (Na, mmol/L)	/	<145~149	150~155	>155mmol/L 或钠异常和精神状态异常
低钠血症 (Na, mmol/L)	/	130~135	129~124	<124mmol/L 或钠异常

				和精神状态异常
高钾血症 (K, mmol/L)	5.0~5.9	6.0~6.4	6.5~7.0	>7.0mmol/L 或钾异常 和心率失常
低钾血症 (K, mmol/L)	3.0~3.5	2.5~2.9	2.0~2.4	<2.0mmol/L 或钠异常 和心率失常
高血钙 (Ca, mmol/L)	2.68~2.80	2.81~2.99	3.00~3.23	>3.23
低血钙 (Ca, mmol/L)	1.95~2.10	1.75~1.94	1.50~1.74	<1.50
低血镁 (Mg, mmol/L)	0.58~0.90	0.43~0.57	0.30~0.42	<0.3mmol/L 或镁异常 和心率失常
高血糖 (Glu, mmol/L)	6.44~8.84	8.85~13.84	13.85~22.20	>22.20mmol/L 或酮酸 中毒
低血糖 (Glu, mmol/L)	3.25~3.61	2.20~3.24	1.67~2.19	<1.67mmol/L 或钠异常 和精神状态异常

表 5-1 血液常规检查分级表 (成人与青少年)

血液	1 级	2 级	3 级	4 级
血红蛋白 (HGB, g/L)	95~105	80~94	65~79	<65
血红蛋白与试验前比较的降低值 (g/L)	0~15	16~20	21~50	>50
白细胞升高 (WBC, 10 ⁹ /L)	11~13	13~15	15~30	>30
白细胞降低 (WBC, 10 ⁹ /L)	2.5~3.5	1.5~2.49	1~1.49	<1.0
凝血时间延长 (PT)	1.0~1.10×ULN	1.11~1.20×ULN	1.21~1.25×ULN	>1.25×ULN
部分促凝血酶原激酶时间延长 (PTT)	1.0~1.2×ULN	1.21~1.4×ULN	1.41~1.5×ULN	>1.5×ULN
淋巴细胞降低 (LY, 10 ⁹ /L)	0.75~1.00	0.5~0.749	0.25~0.49	<0.25
中性粒细胞降低 (Nsg, 10 ⁹ /L)	1.5~2.0	1.0~1.49	0.5~0.9	<0.5
嗜酸性粒细胞 (Eos, 10 ⁹ /L)	0.65~1.5	1.51~5.0	>5.0	高嗜酸性粒细胞综合征
血小板减少 (PLT, 10 ⁹ /L)	125~140	100~124	25~99	<25
纤维蛋白原增加 (Fg, g/L)	4.0~5.0	5.01~6.0	>6.0	-
纤维蛋白原减少 (Fg, g/L)	1.5~2.0	1.25~1.49	1.0~1.24	<1.0, 或出现 严重出血或 DIC

表 5-2 血液常规检查分级表 (儿童与婴幼儿)

血液	1 级	2 级	3 级	4 级
血红蛋白 (HGB, g/L)				
1~7 日龄	130~140	120~129	<120	心衰、继发性贫血

8~21 日龄	120~130	100~119	<100	心衰、继发性贫血
22~35 日龄	95~105	80~94	<80	心衰、继发性贫血
36~60 日龄	85~94	70~84	<70	心衰、继发性贫血
61~90 日龄	90~99	70~89	<70	心衰、继发性贫血
3 月~2 岁	90~99	70~89	<70	心衰、继发性贫血
大于 2 岁	100~109/120	70~99	<70	心衰、继发性贫血
中性粒细胞 (Nsg, 10 ⁹ /L)				
1 日龄	5.00~7.00	3.00~4.99	1.5~2.99	<1.50
2~6 日龄	1.75~2.50	1.25~1.74	0.75~1.24	<0.75
7~60 日龄	1.20~1.80	0.90~1.19	0.50~0.89	<0.50
61~90 日龄	0.75~1.20	0.40~0.74	0.25~0.39	<0.25
大于 3 月龄	0.75~1.20	0.40~0.74	0.25~0.39	<0.25
血小板 (PLT, 10 ⁹ /L)	/	50~75	25~49	<25
PT	1.1~1.2×ULN	1.3~1.5×ULN	1.6~3.0×ULN	>3.0×ULN
PTT	1.1~1.6×ULN	1.7~2.3×ULN	2.4~3.0×ULN	>3.0×ULN

表 6-1 尿液常规检查分级表（成人与青少年）

尿液	1 级	2 级	3 级	4 级
蛋白 (PRO)	微量	1+	2+	>2+
尿糖	微量	1+	2+	>2+
红细胞 (镜检) 每个高倍视野下的红 细胞数 (rbc/hpf)	1~10	11~50	>50 或/和红细胞 密布 (满视野)	住院或输血治疗

表 6-2 尿液常规检查分级表（儿童与婴幼儿）

尿液	1 级	2 级	3 级	4 级
蛋白 (PRO)	1+ 或<150 mg/ 天	2+ 或 150~499mg/ 天	3+ 或 500~1000mg/ 天	4+ 或肾病综合征 >1000mg/天
红细胞 (镜检) 每个高倍视野下的红 细胞数 (rbc/hpf)	<25	>25	-	肉眼血尿

并非所有疫苗的临床试验安全性观察都必须全部使用上述实验室检测指标，也不代表以上所列涵盖了所有安全性观察指标，建议根据实际需要选取适宜指标进行临床试验安全性观察。

本指导原则中儿童与婴幼儿观察指标有限，在具体应用时结合实际情况进行

相应调整。

（三）其它严重或危及生命的不良事件

疫苗临床试验中，发生由临床医师认定的任何重症表现或危及生命的临床事件，其强度均为4级。除上述各表所列外，还包括：癫痫、昏迷、手足抽搐、糖尿病酮症酸中毒、弥散性血管内凝血、多发性瘀斑、麻痹或瘫痪、急性精神病、严重抑郁症等被定义为严重或危及生命的不良事件。

与疫苗接种相关的严重或罕见不良事件（即不良反应）常需要大样本的临床试验才能发现，有时可能需上市后进一步评价。但在上市前的临床试验中，应尽可能的增大样本量，以期发现与疫苗接种相关的少见或罕见的严重不良事件。对作为主要适用人群为健康个体并包括婴幼儿的疫苗而言，其安全性的要求较其他药品更为严格，考虑须更为慎重。必要的情况下，还可进行以安全性观察指标作为临床评价终点的临床试验，最低样本量则需符合安全性观察的统计学的要求。