

附件 1

轮状病毒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

2026 年 7 月

目 录

一、概述.....	1
二、总体考虑.....	2
（一）疫苗型别.....	2
（二）免疫程序.....	2
（三）有效性评价策略.....	3
三、临床试验设计和评价.....	3
（一）早期探索性临床试验.....	3
1.安全性评价.....	4
2.免疫原性评价.....	5
3.初步保护效力的评价.....	5
（二）确证性临床试验.....	6
1.研究终点.....	6
2.研究假设.....	7
3.病例监测.....	7
4.保护效力计算.....	8
5.免疫原性评价.....	9
6.联合接种.....	9
7.安全性评价.....	10
四、上市后研究.....	10
参考文献.....	11

1 一、概述

2 轮状病毒（Rotavirus, RV）是引起婴幼儿急性胃肠炎
3 （Acute Gastroenteritis, AGE）的重要病原体之一。轮状病毒
4 主要通过粪口途径或通过病毒污染物接触传播[1]，婴幼儿感
5 染后可表现为轮状病毒胃肠炎（Rotavirus Gastroenteritis,
6 RVGE），以恶心、呕吐、腹泻和发热为典型表现，严重时
7 可导致休克甚至死亡。多数儿童在5周岁前均可能感染轮状病
8 毒[2]，其中低月龄婴幼儿感染后疾病负担最重。

9 目前没有针对RVGE的特异性治疗药物，接种轮状病毒
10 疫苗是减少婴幼儿RVGE和相关死亡的有效手段之一[3]。境
11 内外已有多种复制型轮状病毒减毒活疫苗上市，亦有非复制
12 型疫苗如灭活疫苗、重组蛋白疫苗等处于研发过程中。轮状
13 病毒遗传多样性和流行毒株更替可能导致防控需求的动态
14 变化，加之不同国家或地区人群免疫背景、卫生条件、营养
15 状况的差异可能影响疫苗的免疫应答和有效性，良好的临床
16 试验设计应全面考虑各类可能影响疫苗安全性和有效性的
17 相关因素。

18 基于轮状病毒所致疾病的负担和防控需求，结合境内外
19 轮状病毒疫苗的研发和应用实践，参考相关指南制定本指导
20 原则。本指导原则主要适用于预防轮状病毒感染所致的轮状
21 病毒胃肠炎的疫苗的临床研发与评价。应用本指导原则时，
22 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）和其他境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）疫苗型别

轮状病毒可根据外衣壳表面糖蛋白(VP7)和蛋白酶敏感纤突蛋白(VP4)划分为不同型别[4, 5]。轮状病毒的流行型别存在长期动态变化的趋势，包括优势流行株更替、区域流行株分布改变及新型流行株出现等[6]，该过程由不同毒株共感染后基因重配、病毒复制过程中的基因变异和重组驱动，也受既往感染和免疫接种等宿主易感性因素影响。目前境内外已上市的轮状病毒减毒活疫苗涵盖多种价次和不同型别的组合，研究数据显示，现有疫苗不仅可对所含型别产生保护作用，还可在一定程度上对非所含型别产生交叉保护效应[2]。开发轮状病毒疫苗，前期应充分收集监测数据，分析流行特征，基于防控需要论证疫苗病毒型别组成的科学性合理性。

（二）免疫程序

轮状病毒疫苗研发应结合疫苗特点和防控需求考虑免疫程序设置，并通过临床试验来验证免疫程序的合理性。确定接种年龄时，需充分调研RVGE年龄分布和疾病负担，尽量在婴幼儿发生严重RVGE的高风险年龄之前完成接种。肠套

叠是当前轮状病毒疫苗临床试验中须特殊关注的不良事件（Adverse Event of Special Interest, AESI），基于既往研究经验[7]，减毒活疫苗应尽可能在肠套叠发生高峰时间前完成接种。如果疫苗拟定的接种时间与肠套叠发生高峰时间重叠，需在临床试验中加强安全性监测。确定接种剂次时，不同的轮状病毒疫苗达到预期保护作用所需接种剂次可能不同，疫苗研发应基于疫苗安全性和免疫原性特征、各剂次免疫应答累积情况、不同剂次后的保护性、保护持久性以及程序依从性及实施可行性等综合考虑接种剂次及免疫间隔。

（三）有效性评价策略

轮状病毒疫苗尚无可靠免疫原性替代指标，须在拟定目标人群中开展以疾病为终点的保护效力临床试验来确证其有效性。目前境内采用安慰剂对照的绝对保护效力临床试验评价疫苗的有效性；开发创新型疫苗，如采用新抗原形式、增加新佐剂等，应采用以已上市疫苗为阳性对照的相对保护效力试验体现临床获益；若改变抗原谱、改变给药途径、改变免疫剂量和免疫程序，以及在已上市疫苗基础上开发新的多联/多价疫苗等，应根据疫苗的特点具体分析，并与药品审评机构进行沟通交流。

三、临床试验设计和评价

（一）早期探索性临床试验

轮状病毒疫苗早期探索性临床试验除应遵循疫苗临床

67 试验相关技术要求并充分参考现行指导原则外，还应结合轮
68 状病毒疫苗的产品特点，关注安全性风险的控制和开展免疫
69 原性探索。

70 1.安全性评价

71 安全性监测与评价应基于疫苗特点、前期研究情况和同
72 类产品安全性特征综合考虑。对于减毒活疫苗，应重点关注
73 疫苗株排毒情况，充分评估疫苗株排出对试验参与者及其密
74 切接触者的风险。基于非临床研究结果和产品特点设计排毒
75 研究。早期探索性临床试验中，目标人群的排毒研究采样设
76 计应覆盖预计的整个排毒周期，并设置尽可能高的采样频率，
77 重点关注排出疫苗株的感染性、排毒时长、水平传播、毒力
78 回复、基因重配风险、免疫缺陷人群相关风险等。根据早期
79 探索性临床试验的排毒研究结果，可能需要在确证性临床试
80 验和上市后研究中对排毒情况进一步评估。对于非复制型疫
81 苗如灭活疫苗、重组蛋白疫苗等的安全性监测与评价应结合
82 疫苗特点设置AESI。

83 既往临床研究及上市后监测提示，接种轮状病毒疫苗与
84 肠套叠之间可能存在关联性，尽管这种风险总体较低，仍应
85 在临床试验全过程关注肠套叠事件并开展评估。在临床试验
86 开展前应建立肠套叠监测和识别机制，包括明确肠套叠病例
87 定义、建立病例快速识别与转诊流程、制定影像学或临床诊
88 断标准、对疑似病例进行完整随访、明确安全性报告流程等。

对于出现疑似肠套叠病例的研究，应结合接种时间、病例特征及背景发生率等进行综合分析。肠套叠风险的系统评价通常需在大样本保护效力试验或上市后研究中进一步开展。

2.免疫原性评价

在早期探索性临床试验中，免疫原性研究的目的是通过测量适应性免疫应答水平，为确定适宜的目标剂量和免疫程序提供依据，并为确证性临床试验设计提供基础。应根据疫苗特点开发特异性的免疫原性检测方法，探索适宜的免疫原性评价指标和评价标准。口服减毒活疫苗临床试验中，通常采用血清抗轮状病毒IgA抗体作为免疫原性评价指标，其评价终点包括抗体阳转率、阳性率、几何平均浓度等，可进一步开展针对不同型别轮状病毒的中和抗体检测，探索型别特异性及交叉免疫应答。鼓励探索评价包括粪便IgA、粘膜相关免疫指标等。对于非复制型疫苗或采用新型技术路线的试验疫苗，结合疫苗特点可考虑开展细胞免疫检测与评价。

轮状病毒疫苗目标人群为婴幼儿，低月龄婴幼儿中存在的母传抗体可能影响免疫应答，因此应重点关注受试者免疫基线水平及自然感染、既往暴露史等对免疫原性的潜在影响。免疫原性检测时间点的选择应能够体现免疫峰值反应及免疫持久性。对于多剂次疫苗，还应考虑各剂次免后的免疫应答情况。

3.初步保护效力的评价

111 鉴于目前轮状病毒疫苗最终需要通过开展保护效力试
112 验确证有效性，鼓励在创新型疫苗研发早期开展保护效力预
113 试验，初步评估疫苗的保护效力，为确证性临床试验设计提
114 供依据。

115 （二）确证性临床试验

116 确证性保护效力试验应在拟定目标人群全年龄段开展，
117 结合目标人群的免疫应答特征，必要时按年龄分层独立设计
118 试验。轮状病毒疫苗的临床保护效力和免疫应答可能受到病
119 毒流行、卫生条件、人群营养状况、母传抗体水平、肠道感
120 染背景、共感染情况等多种因素影响从而产生地区间差异[8]，
121 如在卫生条件较好的高收入地区通常可观察到更高的疫苗
122 保护效力[9]。因此，轮状病毒疫苗保护效力试验应为多中心
123 设计，各中心能覆盖境内不同地区的病毒流行背景和社会经
124 济特征等，具有一定的地域代表性。

125 1.研究终点

126 以发病为终点的保护效力临床试验，应事先明确相关定
127 义，包括AGE、RVGE及重度RVGE等。基于我国境内当前轮
128 状病毒的流行特征和临床防控需求，并结合不同血清型间交
129 叉保护作用的现有认知，建议将预防所有型别所致任何严重
130 程度RVGE作为保护效力评价的主要终点；将预防所有型别
131 所致重度RVGE作为关键次要终点。同时，考虑到不同疫苗在
132 型别组成和价次上的差异，建议将预防疫苗所含型别所致任

何严重程度RVGE及预防疫苗所含型别所致重度RVGE亦列为次要终点。

为全面评估疫苗的临床获益和公共卫生价值，鼓励探索更为丰富的终点指标，包括但不限于：预防所有病因（轮状病毒及非轮状病毒）所致任何严重程度胃肠炎、预防所有病因所致重度胃肠炎、降低胃肠炎相关就诊/住院率、预防首次及/或多次发病，以及保护效力持续至5岁或更长年龄的持久性等。

2.研究假设

以预防所有型别轮状病毒所致RVGE为主要终点的保护效力临床试验，应预先设定合理的有效性假设。若采用绝对保护效力评价，则建议疫苗预防任何严重程度RVGE的保护效力点估计值的95%置信区间下限不应低于35%。同时，鼓励根据目标人群的疾病流行病学特征，预先设定预防重症RVGE的保护效力研究假设，以充分体现疫苗在预防重症感染方面的临床获益。对于采用已上市疫苗作为阳性对照的优效性或非劣效性设计，应合理确定可接受的研究假设，并应重点关注新技术路线、疫苗组份变更或新增价次所带来的额外临床获益。

3.病例监测

轮状病毒的流行受到地理、气候和社会经济等多方面因素的影响，建议充分考虑不同地区流行季起止时间的差异。

病例监测一般从首剂接种开始持续至第二个流行季结束或随访至试验参与者满2周岁，鼓励探索更长时间的保护效力持久性。试验疫苗申请上市时，应至少获得上述监测期内的有效性数据，同时收集到的主要终点事件数达到预先设定。

应根据终点病例定义、临床实践和相关指南制定清晰明确可执行的疑似病例收集和样本采集流程、生物样本检测和病例确诊方法。婴幼儿AGE临床表现多样，常伴有排便次数增多、粪便性状改变、呕吐、脱水及发热等症状与体征，临床试验中应清晰界定其诊断标准及主要伴随症状。AGE病因复杂，病原学检测是确诊RVGE的核心依据。样本采集可采用研究者访视、随访现场采样或临床试验参与者（其监护人或受托人）自行采样等多种方式相结合的模式，为确保采样及样本运输保存质量，应优先由研究者完成采样。样本采集时限应根据轮状病毒排毒规律合理设定，且至少应完成间隔 ≥ 24 小时的两次样本采集，采集后应立即按规范储存或送检。RVGE确诊可采用酶联免疫吸附试验等抗原检测方法或核酸检测方法；确诊阳性样本应进一步完成G、P型别鉴定；对于减毒活疫苗临床试验，尚需建立鉴别野毒株与疫苗株的方法。应设立独立终点判定委员会（EAC），采用国际公认的临床评分系统（如Vesikari评分）对病例严重程度进行分级。

4.保护效力计算

病例监测从首剂接种即开始，直至全部试验参与者完成

预设的保护效力观察期结束。保护效力主要终点观察期的起始时间，可根据疫苗特点选择全程接种后的某个特定时间点，如免后第14天或30天。以发病密度计算保护效力时，受试者观察时间按以下规则截断：对于发生终点事件的病例，观察时间计至首次事件发生之日；对于未发生终点事件的受试者，观察时间计至预设观察期结束之日。若参与者首次发病症状消失特定时间（如间隔 ≥ 7 天）后再次发病，应记为两次独立事件纳入次要终点分析。应同步收集首剂接种至主要观察期起始前的全部终点事件等，用于敏感性分析。

5. 免疫原性评价

轮状病毒疫苗免疫保护机制较为复杂，粘膜免疫、体液免疫及细胞免疫协同发挥保护作用，目前尚无公认的可用于推测疫苗保护性的免疫原性替代指标。鼓励结合保护效力试验，探索抗轮状病毒IgA、中和抗体及其他免疫原性指标与保护性之间的关联。

6. 联合接种

如轮状病毒疫苗拟定的接种年龄与国家免疫规划疫苗存在重叠，应考虑不同疫苗免疫程序之间的协调性，以及同时接种轮状病毒疫苗对免疫规划疫苗的可能影响。建议适时开展与计划免疫疫苗的联合接种研究，评估轮状病毒疫苗是否干扰计划免疫疫苗的免疫原性，可考虑开展专门的联合接种试验或在关键保护效力临床试验中设置联合接种队列。

7.安全性评价

确证性临床试验应充分利用大样本量和长试验周期条件，在前期探索性临床试验的基础上进一步开展安全性研究，如对肠套叠的监测和评估等。对口服减毒活疫苗还应继续评估传播风险和对试验参与者的密切接触者可能影响。由于轮状病毒疫苗接种者为低龄婴儿，如患有免疫缺陷往往不能在接种前识别和确诊，并在临床试验中预先排除，因此临床试验期间应对试验参与者是否出现反复或严重感染、慢性腹泻、发育停滞等免疫缺陷相关迹象开展主动监测，持续评估相关风险。

总体上，轮状病毒疫苗主要用于婴儿接种，结合轮状病毒感染已有预防治疗手段和疾病负担，开发轮状病毒疫苗应开展全面审慎的安全性研究，确保其总体风险处于较低的水平。

四、上市后研究

基于产品特点、上市前研究结果及风险管理要求，制定合理的上市后研究计划。除开展常规的安全性监测之外，应评估在上市后开展肠套叠监测研究的方式并在上市前提交研究计划，可依据风险程度，考虑开展主动监测研究，如大规模队列研究、病例对照研究等。对于减毒活疫苗，建议关注免疫缺陷相关风险、疫苗株长期排毒、水平传播、基因重配风险等。上市后应密切关注毒株流行情况，如优势流行株

221 发生变化或出现新型流行株，应考虑适时开展疫苗对届时流
222 行株的保护性评价。

223

224 **参考文献**

- 225 [1] World Health Organization, Rotavirus vaccines: WHO
226 position paper. 2021.
- 227 [2] World Health Organization, The immunological basis for
228 immunization series. Module 21: rotavirus vaccines. 2019.
- 229 [3] World Health Organization, Recommendations to assure the
230 quality, safety and efficacy of rotavirus vaccines
231 (Replacement of Annex 3 of WHO Technical Report Series,
232 No. 941). 2024.
- 233 [4] Jelle Matthijnsens, Max Ciarlet, Mustafizur Rahman, et al.,
234 Recommendations for the classification of group A
235 rotaviruses using all 11 genomic RNA segments. Arch Virol,
236 2008. 153(8): p. 1621–9.
- 237 [5] Hoshino, Y. and A.Z. Kapikian, Rotavirus Serotypes:
238 Classification and Importance in Epidemiology, Immunity,
239 and Vaccine Development. Journal of Health, Population
240 and Nutrition, 2000. 18(1): p. 5–14.
- 241 [6] 段招军, et al., 儿童轮状病毒胃肠炎免疫预防专家共识
242 (2024 年版). 中国疫苗和免疫, 2024. 30(01): p. 95-126.

- 243 [7] James Jiang, Baoming Jiang, Umesh Parashar, et al.,
244 Childhood intussusception: a literature review. PLoS One,
245 2013. 8(7): p. e68482.
- 246 [8] Roberto Cárcamo-Calvo, Carlos Muñoz, Javier Buesa, et al.,
247 The Rotavirus Vaccine Landscape, an Update, in Pathogens.
248 2021: Switzerland.
- 249 [9] Andrew Clark, Kevin van Zandvoort, Stefan Flasche, et al.,
250 Efficacy of live oral rotavirus vaccines by duration of
251 follow-up: a meta -regression of randomised controlled
252 trials. Lancet Infect Dis, 2019. 19(7): p. 717–727.
- 253