·新药注册与审评技术·

带状疱疹预防用疫苗临床评价的考虑

陈　艳,刘亚琳,贾培媛,李英丽,高晨燕
(国家药品监督管理局药品审评中心,北京 100022)

[摘要] 带状疱疹及其并发症带状疱疹后神经痛严重影响患者生活质量,给社会带来显著的疾病负担。目前尚无治疗带状疱疹的特效药物,接种疫苗仍然是预防带状疱疹及其并发症的最佳方式。我国尚无国产带状疱疹预防用疫苗上市,仍具有未被满足的市场需求。本文将结合疫苗临床试验的一般技术要求,同时考虑国内正在研发的带状疱疹预防用疫苗的分类及特点,分析和总结此类疫苗临床评价中应重点考虑的内容,供国内临床研发人员参考。

[关键词] 带状疱疹;预防用疫苗;临床评价
[中图分类号] R969.4　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003-3734(2021)19-1808-06

Considerations for clinical evaluation of herpes zoster preventive vaccines

CHEN Yan, LIU Ya-lin, JIA Pei-yuan, LI Ying-li, GAO Chen-yan
(*Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing* 100022, *China*)

[**Abstract**] Herpes zoster and its complications postherpetic neuralgia seriously affects the quality of life for patients, and brings significant disease burden to the society. At present, since there is no effective drug for the treatment of herpes zoster, vaccination is still the best approach to prevent herpes zoster and its complications. There is no domestic herpes zoster preventive vaccine authorized in China until now, so there is still unmet demands from market. Combined with the general technical requirements by clinical trials of vaccine, considering classification and characteristics of herpes zoster preventive vaccines in China, the key points that should be considered in clinical evaluation of herpes zoster preventive vaccine will be analyzed and summarized in this article, so as to provide references for domestic clinical trials and studies.

[**Key words**] herpes zoster; preventive vaccines; clinical evaluation

带状疱疹(herpes zoster,HZ)是由长期潜伏在脊髓后神经节或颅神经节内的水痘-带状疱疹病毒(varicella-zoster virus,VZV)经再激活引起的感染性皮肤病[1],主要表现在沿感觉神经支配的区域形成单侧皮疹,通常伴有神经病理性疼痛,部分患者还可能出现视觉、听觉或其他严重的神经系统并发症,甚至导致死亡[2]。带状疱疹后神经痛(postherpetic neuralgia,PHN)是HZ最常见的并发症,定义为HZ皮疹愈合后持续1个月及以上的疼痛,可表现为持续性疼痛,也可缓解一段时间后再次出现[3-4]。现有流行病学数据显示,HZ好发于≥50岁的中老年人,且发病率具有随年龄增加而逐渐升高的趋势[2,5-7]。HZ及其并发症增加了患者就诊次数和住院次数,严重影响患者的生活质量,造成较大的经济及社会负担[1,6]。目前HZ的治疗多以抗病毒及对症治疗为主,尚无特效药物,接种疫苗是预防HZ及其并发症的最佳方式[1,5,8]。

本文将结合预防用疫苗临床试验的一般技术要求,同时考虑国内目前在研带状疱疹预防用疫苗(以下简称HZ疫苗)的分类及特点,分析和总结HZ

[作者简介] 陈艳,女,主管医师,研究方向:疫苗临床专业审评。联系电话:(010)85243007,E-mail:chenyan@cde.org.cn。
[通讯作者] 高晨燕,女,主任药师,研究方向:生物制品临床专业审评。联系电话:(010)85243053,E-mail:gaocy@cde.org.cn。李英丽,女,副研究员,研究方向:疫苗临床专业审评。联系电话:(010)85243005,E-mail:lily@cde.org.cn。

疫苗临床评价中应重点考虑的内容,供国内研发人员参考。

1 国内外 HZ 疫苗研发及使用

目前国外主要有 2 种技术路线的 HZ 疫苗上市使用,包括默沙东公司的带状疱疹减毒活疫苗(zoster vaccine live,ZVL)Zostavax 和葛兰素史克公司的带状疱疹重组亚单位疫苗(recombinant zoster vaccine,RZV)Shingrix。

Zostavax 采用与水痘疫苗相同的 VZV Oka 株减毒后制成,其病毒含量高于水痘疫苗。Zostavax 最早于 2006 年获得美国 FDA 批准上市,用于≥60 岁人群预防 HZ,2011 年适用范围扩大至≥50 岁人群,采用上臂三角肌皮下注射的方式接种 1 剂次[9]。

Shingrix 为含佐剂重组亚单位疫苗,含 VZV 糖蛋白 E 及佐剂系统(AS01B)。Shingrix 于 2017 年获得美国 FDA 批准上市,用于≥50 岁人群预防 HZ,采用上臂三角肌肌内注射的方式接种 2 剂次,2 剂可间隔 2 ~6 个月[10]。

一项对 Zostavax 和 Shingrix 有效性和安全性的系统性综述和荟萃分析结果显示:Zostavax 的安全性好于 Shingrix,超过 30% 的受试者在接种 Shingrix 后出现接种部位红、肿等不良反应,显著高于 Zostavax。但是,Shingrix 对≥50 岁人群尤其是≥70 岁老年人群 HZ 的临床保护效力显著高于 Zostavax[11]。

WHO 2014 年发布的立场文件[8]对于是否将 HZ 疫苗纳入常规免疫没有提出具体建议,但强调人口老龄化和人口结构趋向老龄化的国家,如果 HZ 疾病负担严重,且认为接种疫苗能够获益,则建议将 HZ 疫苗纳入常规免疫规划。美国免疫接种咨询委员会 2018 年 1 月发表关于 RZV 的接种建议[12],认为在预防 HZ 及其并发症方面,RZV 优于 ZVL,推荐免疫功能正常的≥50 岁人群接种 RZV,推荐接种过 ZVL 的免疫功能正常的人群再次接种 RZV,以充分预防 HZ 及相关并发症。目前,我国国家免疫规划尚未制定针对成人和老年人群的推荐计划。

Shingrix 于 2019 年 5 月在中国附条件批准上市,但目前市场供应不足。国内已有多家企业获得 HZ 疫苗临床试验批件,覆盖 ZVL 和 RZV 这 2 种技术路线。“药物临床试验登记与信息公示平台”查询结果显示,目前共 3 个 ZVL 登记开展Ⅰ,Ⅱ期临床试验,仅 1 个品种登记开展Ⅲ期临床试验。目前尚无国产 HZ 疫苗获批上市。我国人口结构老龄化日益加重,HZ 疫苗尤其是具有较高保护力和良好安全性的 HZ 疫苗仍具有较大的未被满足的市场需求[2-3]。

2 关于 HZ 疫苗临床评价的考虑

预防用疫苗的临床研究除应遵守临床试验相关法规、疫苗临床试验质量管理规范和疫苗临床试验通用指导原则外,还应结合疫苗的药学工艺特征和临床前评价结果综合考虑。在开展人体临床研究前,需通过动物实验进行安全性和药效学研究,为人体临床试验提供数据支持[14-15],其非临床研究或临床前研究的结果必须足以证明试验疫苗在所推荐的目标人群中具有可接受的安全性[16]。HZ 疫苗作为创新型或改良型疫苗,其临床研发应基于所针对目标疾病的流行病学特征和疫苗的特点,确定目标接种人群,制定完整的临床研发计划和系列临床试验方案[17]。

2.1 早期临床试验(Ⅰ~Ⅱ期)

早期临床试验的研究目的是初步评价疫苗的安全性和耐受性,同时尽可能获得免疫原性数据,为选择免疫程序和剂量提供依据。

2.1.1 受试人群的选择 HZ 疫苗首次人体临床试验建议首选健康易感成年人作为受试者[15];后续临床试验中,可基于疾病流行病学特征和临床需求确定目标人群,并有针对性地制定入选和排除标准。

早期临床试验入组受试者时,应重点关注水痘疫苗接种史、水痘疾病发病及密切接触史、HZ 疫苗接种史、HZ 发病及密切接触史、皮肤疾病现患情况等可能影响安全性和免疫原性评价的因素。对于疫苗接种和疾病发病史,可划定合理的时限范围以细化排除标准。对于患有基础性疾病且病情控制稳定的受试者,建议在排除标准中明确对血压、血糖等常见慢性病具体指标的要求。

对于 ZVL 技术路线的 HZ 疫苗,早期临床试验还应针对 ZVL 的已知和潜在安全性风险,制定针对性的排除标准,如受试者免疫功能状态、抗病毒药物使用情况等。

2.1.2 对照组的设置 为了充分评价 HZ 疫苗初次用于人体的安全性,基于不同研发目的和不同技术路线疫苗的特性,应在伦理允许的范围内设置合理的对照组。

通过设置空白对照或阴性对照,可评价试验疫苗整体的安全性;通过设置不含抗原成分的安慰剂对照,可进一步评价新佐剂系统、新辅料成分的安全性;通过设置阳性对照,除评价相对安全性外,还可

进行免疫原性的初步比较,获得免疫程序和剂量选择的数据支持。建议采用随机化的方式对受试者进行分组,并尽量维持试验现场的盲态。

2.1.3 初步的安全性评价 为保证受试者的安全,试验疫苗应按照由低年龄段成人到老年人、由低剂量到高剂量的顺序进行接种[15]。基于不同技术路线 HZ 疫苗的特性,确定合理的受试者入组速度、剂量组间时间间隔、安全性评价指标以及随访方式和时间。

按照一般原则,接种大部分灭活和重组疫苗的安全性主动监测时间不少于接种后 7 d,减毒活疫苗不少于 14 d[15]。对于创新型疫苗,尤其是采用新佐剂系统或辅料的疫苗,首次人体试验时建议适当延长安全性主动观察时间,并同时考虑对新佐剂或新辅料进行安全性评价[18]。早期临床试验全程免后 28 d 初步安全性评价后,仍应对试验组受试者进行至少 6 个月的长期安全性随访,收集观察期内的所有严重不良事件和其他需要特别关注的潜在安全性风险事件。

可根据非临床研究结果提示和受试人群特点,以及同类产品临床试验或上市后监测的安全性数据,确定早期临床试验安全性评价的征集性指标,包括常规指标和特异性指标。常规安全性观察指标及分级标准可参考国内《预防用疫苗临床试验不良事件分级标准指导原则(2019 年版)》,如接种部位(局部)不良事件、非接种部位(全身)不良事件、实验室检查指标等。

HZ 疫苗作为创新型或改良型疫苗,Ⅰ期临床试验免前、每剂免后 3 ~4 d 均应进行必要的实验室指标检测;若存在指标异常,应继续随访,并科学判定是否具有临床意义、是否与接种疫苗有关。

2.1.4 初步的免疫原性评价 建议在疫苗研发早期就同步考虑免疫原性检测方法的开发及验证,在非临床和早期临床研究阶段开展免疫程序和剂量的探索。

目前国内主要采用酶联免疫吸附试验(ELISA)和膜抗原荧光抗体试验(FAMA)进行水痘疫苗和 HZ 疫苗的免疫原性评价[19-20]。为充分评价 HZ 疫苗的免疫原性,建议同时采用 2 种方法进行检测,探索 2 种检测方法的相关性和一致性。方案中应明确免疫原性评价的具体指标,明确抗体阳性率、阳转率的评价标准及依据。建议进行免前抗体水平检测,以充分评估基线感染状态,必要时根据免前抗体水平对免后免疫原性进行分层分析。对于创新型疫苗必要时应考虑检测抗原特异性 T 细胞反应及相关的细胞因子指标等。

2.2 关键性临床试验(Ⅲ期)

在早期临床试验获得 HZ 疫苗的初步安全性和有效性数据后,应进一步开展目标人群的大样本确证性临床试验,包括 HZ 疫苗保护效力(vaccine efficacy,VE)研究、免疫原性指标与保护的相关性研究、与已上市同类疫苗的免疫原性比较研究等。此外,还应在大样本受试人群中继续开展全面和长期的安全性评价,长期安全性随访可在整个研究人群或一个相关亚组中进行[17]。

HZ 尚未被纳入我国的法定报告传染病范畴,我国尚缺乏 HZ 大样本流行病学调查[1-2]。确证性临床试验开始前,可进行全面而充分的流行病学调研,获得国内 HZ 的发病率、高发季节、高发地区、感染/罹患人群分布等流行病学基本特征,包括人群感染状态或基线抗体水平,以便为确证性临床试验选择合理的试验现场、开展时机、受试人群,并为计算样本量提供依据。

2.2.1 受试人群的选择 确证性临床试验应根据 HZ 的流行病学数据,基于临床需求选择合理的目标人群。参考已获得的流行病学数据和国外同类疫苗临床研发经验[21-23],建议以≥50 岁人群为主要评价人群;流行病学数据提示年龄越高伴发 PHN 的比例越高[4],因此整体研发计划应考虑纳入一定比例的≥70 岁老年人群;还应考虑各年龄层受试者样本量充足并进行年龄亚组分层分析。

制定受试者排除标准时需充分考虑 HZ 疫苗接种史、HZ 发病史对试验疫苗有效性和免疫原性评价的影响。若拟纳入有 HZ 疫苗接种史和/或 HZ 发病史的受试者,应注意组间分布均衡,并应考虑按照不同接种背景和发病背景分层分析。

鉴于老年人群是本品的主要目标人群,基础性疾病高发,建议制定排除标准时尽可能纳入符合接种条件的基础性疾病控制较为稳定的老年人群,如制定明确的血压、血糖、血脂可纳入试验的标准。对于 ZVL,需慎重考虑纳入特殊免疫状态人群的安全性;对于 RZV,可在完成正常免疫状态老年人群确证性临床试验后,考虑进一步评价特殊免疫状态老年人群的临床研究。

2.2.2 保护效力试验 Ⅲ期临床试验中评价疫苗对预防疾病或感染的金标准是前瞻性随机双盲对照

的保护性效力试验[15]。建议同时考虑开展保护持久性研究并探索免疫原性指标与保护的相关性。

对照组的设置：为评价试验疫苗的绝对保护效力，建议采用安慰剂对照盲法设计。考虑到国内 HZ 疫苗研发和上市进展，可设置阳性对照亚组，同步进行免疫原性和安全性的进一步比较。

终点指标的选择：应根据试验疫苗拟申报的适应证在方案中明确保护效力评价的临床终点指标。临床终点基于疫苗的特点和临床研究目的，一般可以选择预防感染、发病、重症疾病或死亡，但必须阐明确定主要临床终点的依据。

HZ 疫苗通常以预防发病作为拟申报的适应证，临床试验首选 HZ 病例作为主要终点指标。被纳入保护效力计算的“有效终点病例”应是预先定义的监测期范围内的终点病例，参考国外已上市同类品种临床试验，监测期通常可定义为 HZ 疫苗全程接种 28 d 后。基于疾病监测及流行病学调查的基本流程和可操作性，方案中尽量明确“疑似 HZ 病例”、“临床确诊 HZ 病例”、“有效终点病例”等概念的定义及判定的逻辑关系，以及终点病例严重程度的划分标准。若考虑同时评价疫苗预防 PHN 的保护效力，应同时明确 PHN 的定义及严重程度的划分标准。

目前国内 HZ 的临床诊断主要基于典型的皮肤症状，也可通过检测血清抗体的变化或收集皮肤疱疹样本进行病原学诊断，为临床诊断提供充分的依据[1]。目前国内实验室检测方法主要包括以下 3 种：聚合酶链式反应技术（polymerase chain reaction，PCR）可直接检测 VZV-DNA，灵敏度、特异度较高；从疱疹液、痂皮等标本中分离培养 VZV 是公认的检测“金标准”，特异度高，但检出率低、耗时耗力；直接免疫荧光抗体法也可用于快速检测，灵敏度特异度尚可，但对标本中细胞量有一定要求，血清学检测不适用于早期诊断，但操作简洁、可实现批量化[5]。因此，临床研究中建议首选 PCR 方法进行病原学检测。

方案中应明确“临床确诊 HZ 病例”的判定条件，即除症状外是否具备实验室检测结果；并进一步明确判定为“有效终点病例”的条件。建议根据“临床确诊 HZ 病例”是否具备病原学检测结果、病例严重程度、是否伴随疼痛及疼痛的严重程度等划分主要终点和次要终点。

病例监测及流行病学调查：由于 HZ 尚未纳入国家法定传染病报告范围，为提高病例监测效率应建立有效的疾病监测网络，以主动监测和被动监测相结合的方式进行终点病例收集。建议在方案规定的监测期范围内增加主动监测的频次，采用面访、电话、电子邮件等多种方式进行定期随访，以便及时获取 HZ 病例信息。

对 HZ 病例访视时应制定规范的病例调查表，明确“发病日期”、“采样日期”、“PHN 持续时间”等关键时间节点的定义。考虑到皮肤疱疹液、痂皮样本病原学检测对“有效终点病例”判定的意义，方案中还应明确疱疹液、痂皮样本的采样操作规范、保存和运输条件、病原学检测规范及结果判定原则；建议可对病变皮肤进行拍照存档。

若为 ZVL，建议同时对试验疫苗组的突破病例进行病原学分型测定，以区别野毒株或疫苗株感染。

临床终点判定委员会（Clinical Endpoint Committee，CEC）是一个由相关研究领域专家组成的独立委员会，在临床试验中负责对终点事件进行裁定，避免中心与中心之间事件判定的偏差，以达到更准确地评估试验结果的目的，是临床试验质量控制的关键环节之一[24]。为科学、客观判定 HZ 终点病例是否符合方案评价标准，建议成立 CEC 并制定详细的 CEC 章程，章程中需明确从“疑似 HZ 病例”→“临床确诊 HZ 病例”→“有效终点病例”的逻辑关系和判定流程。

研究假设及统计学评价标准：Zostavax 和 Shingrix 注册临床试验均以“每 1 000 人-年”为单位计算整个研究期内试验疫苗组与安慰剂组 HZ 的发病密度和相对危险度（relative risk，RR），VE = 1 − RR。作为首个上市的 ZVL 和 RZV，其临床研究中预设的统计学评价标准为，如果 VE 的双侧 95% 可信区间（confidence interval，CI）的下限高于 25%，则证实试验疫苗预防 HZ 的保护效力具有临床意义[21-23]。

鉴于 2 个已上市 HZ 疫苗已获得的临床研究数据显示，对于≥50 岁人群的Ⅲ期临床 VE 95% CI 下限均远大于 25%，为证明在研 HZ 疫苗的临床优势，建议适当提高统计学评价标准。保护效力分析时，可考虑对不同年龄层、性别、疾病严重程度、基线抗体水平等进行分层分析。

2.2.3 安全性评价 除常规安全性评价外，长期安全性评价建议特别关注 ZVL 或 RZV 的潜在安全性风险。若为 ZVL，需额外关注突破病例的病原学分型是否疫苗株以及排毒情况；若 RZV 采用新佐剂、新辅料，还需关注潜在的免疫介导性疾病等安全性

风险。需结合 HZ 疫苗的保护效力结果和临床试验中出现的不良反应,包括潜在的安全性风险,综合评价试验疫苗的获益与风险。

2.2.4 免疫原性评价 考虑到国内 HZ 疫苗研发和上市进展,建议设置阳性对照亚组,同步进行免疫原性和安全性的进一步比较。与阳性对照疫苗进行免疫原性比较时,可参考相关指导原则进行评价[25-26]。

由于技术路线与物质基础的差异,我国在研 HZ 疫苗与 Shingrix 在外观、免疫程序和剂量、接种途径等方面可能存在不同,选择 Shingrix 疫苗作为阳性对照时应采取措施尽量维持现场盲态。

建议在整体临床研发计划时一并考虑对免疫原性持久性进行评价。

3 知情同意与风险控制

3.1 知情同意

开展疫苗临床试验,应当取得受试者的书面知情同意[27]。研究者应根据受试者年龄、试验阶段制定不同版本的知情同意书,向受试者真实描述参加临床试验的风险与获益,以及出现严重安全性问题后将会接受的救治或补偿措施。建议研究者汇总既往相关研究或文献报道的安全性信息,同时结合带状疱疹疫苗临床前安全性评价的结果,在知情同意书中恰当描述接种试验疫苗可能发生的预期或非预期不良反应。

3.2 风险控制

疫苗临床试验申办者应当建立临床试验安全监测与评价制度,并根据风险程度采取有效措施,保护受试者合法权益[27]。建议针对在研 HZ 疫苗已知或潜在风险制定具体可行的风险控制计划,同时设置独立的数据监查委员会。数据监查委员会是一个独立的具有相关专业知识和经验的专家组,负责定期审阅来自一项或多项正在开展的临床试验的累计数据,从而保护受试者的安全性、保证试验的可靠性以及试验结果的有效性[28]。

4 结语

疫苗是一种特殊的药品,主要应用于健康人群,应用人群和范围广泛。在疫苗的临床试验中,对安全性方面的考虑和风险控制的要求应高于治疗性药物,实行最严格的管理制度[29]。HZ 疫苗作为创新型或改良型疫苗,临床试验应遵守已发布的相关指导原则和疫苗临床试验质量管理规范等要求。

HZ 疫苗的临床研发需具有阶段性和渐进性,通过设计科学合理的临床试验方案,充分评价疫苗的安全性和有效性。早期临床试验中,除重点关注安全性评价外,研究者还应对已知或潜在的安全性风险进行充分的评估,制定切实可行的风险控制措施,以保障受试者的安全。开展确证性临床试验前,需要获得充分的流行病学资料,以便在恰当的时机选择适宜的试验现场,在较大规模人群中开展保护效力试验,从而获得充分的有效性数据支持疫苗注册上市。

本文结合预防用疫苗临床试验设计的一般原则,对 HZ 疫苗临床评价中需重点考虑的要点进行了初步汇总,未涵盖 HZ 疫苗临床评价的所有要点。目前的认知和阐述的观点可能会随相关研究的进展适时进行更新和完善。

[参 考 文 献]

[1] 中国医师协会皮肤科医师分会带状疱疹专家共识工作组. 带状疱疹中国专家共识[J]. 中华皮肤科杂志, 2018, 51(6): 403-408.

[2] 闵小雨, 许松涛, 许文波. 带状疱疹流行病学及疫苗的研究进展[J]. 病毒学报, 2020, 36(1): 109-114.

[3] 带状疱疹后神经痛诊疗共识编写专家组. 带状疱疹后神经痛诊疗中国专家共识[J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(3): 161-167.

[4] KAWAI K, GEBREMESKEL BG, ACOSTA CJ. Systematic review of incidence and complications of Herpes zoster: towards a global perspective[J]. *BMJ Open*, 2014, 4(6): e004833.

[5] 马心静,卫飞雪,苏迎盈,等. 带状疱疹流行病学研究进展[J]. 中华微生物学和免疫学杂志,2016,36(12):948-953.

[6] 徐文体, 王奇凡. 带状疱疹及带状疱疹后神经痛流行病学及经济负担研究进展[J]. 天津医药, 2018, 46(5): 552-556.

[7] YAWN BP, GILDEN D. The global epidemiology of Herpes zoster[J]. *Neurology*, 2013, 81(10): 928-930.

[8] Varicella and Herpes zoster vaccines: WHO position paper, June 2014[J]. *Wkly Epidemiol Rec*, 2014, 89(25): 265-287.

[9] FDA. ZOSTAVAX (zoster vaccine live) refrigerated package insert[EB/OL]. [2021-07-31]. https://www.fda.gov/media/82524/download.

[10] FDA. SHINGRIX (zoster vaccine recombinant, adjuvanted), suspension for intramuscular injection) package insert[EB/OL]. [2021-07-31]. https://www.fda.gov/media/108597/download.

[11] TRICCO AC, ZARIN W, CARDOSO R, *et al*. Efficacy, effectiveness, and safety of Herpes zoster vaccines in adults aged 50 and older: systematic review and network meta-analysis[J]. *BMJ Clin Res Ed*, 2018, 363: k4029.

[12] DOOLING KL, GUO A, PATEL M, *et al*. Recommendations of the advisory committee on immunization practices for use of Herpes zoster vaccines[J]. *Morb Mortal Wkly Rep*, 2018, 67(3): 103-108.

[13] 董彦宏, 时念民, 和彦苓, 等. 带状疱疹流行病学及其疫苗研究进展[J]. 中国预防医学杂志, 2016, 17(8): 621-624.

[14] ICH. E6(R2) Guideline for good clinical practice[EB/OL]. [2021-07-31]. https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf.

[15] 国家药品监督管理局. 疫苗临床试验技术指导原则[EB/OL]. (2004-12-03)[2021-07-31]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20041203010101968.html.

[16] ICH. E8 General consideration for clinical trials[EB/OL]. [2021-07-31]. https://database.ich.org/sites/default/files/E8_

Guideline. pdf.
[17] 艾星，杨志敏，杨焕. 创新性疫苗临床试验的技术评价要求[J]. 中国新药杂志，2014，23(12)：1367－1370，1417.
[18] 国家药品监督管理局. 预防用含铝佐剂疫苗技术指导原则[EB/OL]. (2019－12－09)[2021－07－31]. https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20191212145901474.html.
[19] 周铁群，陈震，英志芳，等. 两种方法检测人血清中抗水痘抗体的比较[J]. 中国生物制品学杂志，2005，18(1)：64.
[20] 张磊，赖文辉，许瑛，等. 膜抗原荧光抗体法与ELISA法检测水痘-带状疱疹病毒血清抗体的比较[J]. 中国生物制品学杂志，2016，29(4)：425－428.
[21] SCHMADER KE，LEVIN MJ，GNANN JW，*et al*. Efficacy，safety，and tolerability of Herpes zoster vaccine in persons aged 50～59 years[J]. *Clin Infect Dis*，2012，54(7)：922－928.
[22] LAL H，CUNNINGHAM AL，GODEAUX O，*et al*. Efficacy of an adjuvanted Herpes zoster subunit vaccine in older adults[J]. *N Engl J Med*，2015，372(22)：2087－2096.
[23] CUNNINGHAM AL，LAL H，KOVAC M，*et al*. Efficacy of the Herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older[J]. *N Engl J Med*，2016，375(11)：1019－1032.
[24] 王彩虹，赵叶琳，邢君，等. 临床终点委员会在临床事件判定过程中的重要作用[J]. 中国循证医学杂志，2013，13(10)：1269－1272.
[25] 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[EB/OL]. (2019－12－18)[2021－07－31]. https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20191224104601789.html.
[26] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物临床试验非劣效设计指导原则[EB/OL]. (2020－07－24)[2021－07－31]. http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=31c0a47beeb92f8f.
[27] 全国人民代表大会. 中国人民共和国疫苗管理法[EB/OL]. [2021－07－31]. http://www.npc.gov.cn/npc/c30834/201907/11447c85e05840b9b12c62b5b645fe9d.shtml.
[28] 国家药品监督管理局. 药物临床试验数据监查委员会指导原则[EB/OL]. (2020－09－21)[2021－07－31]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20201016145738190.html.
[29] 国家药品监督管理局. 预防用疫苗临床试验不良事件分级标准指导原则[EB/OL]. (2019－12－26)[2021－07－31]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20191231111901460.html.

编辑：杨青/接受日期：2021－09－13