

疫苗临床试验不良事件分级标准指导原则

（修订版）

国家药品监督管理局药品审评中心

2025年12月

目录

一、前言	1
二、适用范围.....	1
三、基本内容	2
(一) 不良事件分级表.....	3
1. 临床观察指标.....	3
2. 实验室检验指标	7
(二) 其他不良事件分级一般原则	9
四、参考文献.....	9

一、前言

疫苗是指为预防、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。

疫苗临床试验应严格遵守《中华人民共和国药品管理法》《中华人民共和国疫苗管理法》，执行《药品注册管理办法》的相关规定，按照《药物临床试验质量管理规范》《疫苗临床试验技术指导原则》等相关要求进行。疫苗通常用于健康人群，多数为健康儿童或婴幼儿，一般情况下其各阶段临床试验均以健康受试者为研究对象，因此针对疫苗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，坚持风险管理与全程管控。

本指导原则为针对疫苗临床试验制定的不良事件严重程度分级（简称不良事件分级）标准，旨在通过对不良事件的严重程度进行合理分析和判定，规范不良事件分级，提高疫苗安全性评估的科学性。同时也可为疫苗临床试验设计中的紧急揭盲、暂停/终止临床试验标准提供参考。本指导原则基于现行法律法规，参考行业标准、行业指南、相关指导原则，并结合我国疫苗临床研发与使用的实践经验制定。本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认知。随着科学的研究的进展，本指导原则中的相关内容将会不断完善与更新。

二、适用范围

本指导原则适用于以境内注册申报为目的的疫苗临床

试验不良事件分级。

三、基本内容

本指导原则提供的疫苗临床试验不良事件分级标准包括两部分观察指标：第一部分为临床观察指标，即症状、体征、疾病等，包括接种部位（局部）和非接种部位（全身）不良事件；第二部分为实验室检验指标，包括血常规、血生化、凝血功能、尿常规等。

可根据目标疾病、疫苗特性、受试者年龄或生理特征等，从本指导原则的不良事件分级表中选择适宜的观察指标进行安全性监测与评价。本指导原则可能并未涵盖疫苗临床试验需观察的所有安全性指标，应根据具体情况进行完善。如可基于疫苗临床前毒理研究的安全性提示或同类产品已知或所关注的安全性风险增加观察指标。所有观察指标相应的不良事件均应使用规范的术语（如参照监管活动医学词典，Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA）进行描述。

本指导原则基于基线正常情况制定，按严重程度将不良事件分为五个级别。当观察指标分级涉及两个及以上维度的评价时，应以分级更高的维度为准（如接种部位硬结按测量直径应判定为 1 级，按对日常生活活动的影响应判定为 2 级，则最终分级应为 2 级）。所有不良事件导致的死亡均为 5 级，因此不在分级表中单独列出。

针对本指导原则未能涵盖的情况，如新增观察指标、由于观察或检验方法的差异而导致临床试验采用的分级标准与本指导原则分级标准不一致等情况，需基于充分依据，科学合理制定分级标准，并在临床试验方案等文件中进行说明。此外，基线超出参考区间时，还需结合接种前后相关指标的改变情况综合考虑。

（一）不良事件分级表

1. 临床观察指标

表 1. 接种部位（局部）不良事件分级表

不良事件	1 级	2 级	3 级	4 级
疼痛、触痛（无法自主表达疼痛的受试者采用触痛）				
疼痛	不影响日常生活活动	轻微影响日常生活活动	严重影响日常生活活动	—
触痛	接触或触碰后抗拒、退缩	接触或触碰后哭闹，但可以安慰	持续哭闹无法安慰	—
硬结、肿胀[#]				
> 14 岁	直径 2.5~<5 cm 且不影响日常生活活动	直径 5~<10 cm 或轻微影响日常生活活动	直径 ≥ 10 cm 或溃烂或继发感染或静脉炎或无菌性肿胀或创口引流或严重影响日常生活活动	脓肿、剥脱性皮炎、真皮或深层组织坏死
≤ 14 岁	直径 < 2.5 cm	直径 2.5~<5 cm 或轻微影响日常生活活动	直径 ≥ 5 cm 或溃烂或继发感染或静脉炎或创口引流或严重影响日常生活活动	脓肿、剥脱性皮炎、真皮或深层组织坏死
红晕（红斑）[#]				
> 14 岁	直径 2.5~<5 cm 且不影响日常生活活动	直径 5~<10 cm 或轻微影响日常生活活动	直径 ≥ 10 cm 或溃烂或继发感染或静脉炎或无菌性肿胀或创口引流或严重影响日常生活活动	脓肿、剥脱性皮炎、真皮或深层组织坏死

≤ 14 岁	直径 < 2.5 cm	直径 2.5 ~ < 5cm 或 轻微影响日常生活 活动	直径 ≥ 5cm 或溃烂或 继发感染或静脉炎或 创口引流或严重影响 日常生活活动	肿胀、剥脱性皮炎、真皮 或深层组织坏死
其他				
瘙痒 (接种部位)	不影响 日常生活活动	轻微影响 日常生活活动	严重影响 日常生活活动	—
蜂窝织炎	—	需要进行非注射性 治疗 (如口服抗细 菌、抗真菌、抗病 毒类药物治疗)	需要进行静脉注射治 疗 (如静脉抗细菌、 抗真菌、抗病毒类药 物治疗) 或需要进行 其他侵入性的治疗	脓毒血症, 或组织坏死等

注: “—”相应分级标准不适用。

#根据直径分级时, 使用最大测量直径进行分级评价。若拟使用面积进行分级, 应基于充分依据, 科学合理制定分级标准, 并在临床试验方案等文件中进行说明。

表 2. 非接种部位 (全身) 不良事件分级表

器官系统/不良事件	1 级	2 级	3 级	4 级
全身性疾病及给药部位各种反应				
发热* [腋温 (℃) **]				
> 14 岁	37.3 ~ < 38.0	38.0 ~ < 38.5	≥ 38.5	≥ 39.5, 持续 3 天及 以上
≤ 14 岁	37.5 ~ < 38.0	38.0 ~ < 39.5	≥ 39.5	≥ 39.5, 持续 5 天及 以上
各类检查				
血压升高& (mmHg)	收缩压: 140 ~ < 160 或舒张压: 90 ~ < 100	收缩压: 160 ~ < 180 或舒张压: 100 ~ < 110	收缩压: ≥ 180 或舒 张压: ≥ 110	可能威胁生命, 需紧 急治疗
血压降低	无症状, 无需治疗	有症状, 口服补液 可纠正	有症状, 需静脉输液	可能威胁生命, 需紧 急治疗
心脏器官疾病				
房室传导阻滞				
> 16 岁	PR 间期 0.21 ~ < 0.25 秒	PR 间期 ≥ 0.25 秒或 二度房室阻滞 I 型	二度房室阻滞 II 型或 室性间歇 ≥ 3 秒	完全性房室阻滞
≤ 16 岁	一度房室传导阻滞 (PR 间期 > 同年 龄、性别人群正常 值)	二度房室阻滞 I 型	二度房室阻滞 II 型或 室性间歇 ≥ 3 秒	完全性房室阻滞
心律失常	无症状, 无需治疗	需治疗	需急诊或住院治疗	可能威胁生命, 需紧 急治疗
心肌缺血	—	—	有缺血相关症状 (稳 定型心绞痛) 或检查 结果显示缺血	不稳定型心绞痛

心肌梗死	—	—	—	可能威胁生命，需紧急治疗
心肌炎	—	中度活动或劳累时出现症状	静息状态下或低于平时一般活动或劳累时便出现明显症状	可能威胁生命，需紧急治疗
血管与淋巴管类疾病				
血栓形成、栓塞 (可选择使用)	无需治疗 (如浅表性血栓形成)	需治疗	需急诊或住院治疗	可能威胁生命，需紧急治疗
胃肠道系统疾病				
腹泻	粪便性状异常且3~4次/24小时	粪便性状异常且5~7次/24小时	粪便性状异常且>7次/24小时或出血性腹泻或直立性低血压或电解质失衡，需静脉输液>2L	可能威胁生命 (如低血压休克)，需紧急治疗
便秘	需要饮食及生活方式调整	需要泻剂等药物干预	需手工疏通或使用灌肠剂	中毒性巨结肠或肠梗阻
食欲减退	食欲下降，但不减少食物摄入	食欲下降，食物摄入减少，但体重未明显降低	食欲下降，食物摄入减少，且体重明显降低	需要措施干预 (如经胃管或鼻饲进行肠内营养、肠外营养)
呕吐	1~2次/24小时且不需要进行治疗	3~5次/24小时或需要进行治疗 (如口服补液)	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支持
恶心	一过性或间歇性恶心且摄入食物基本正常	持续或间歇性的恶心导致食物摄入减少	持续的恶心导致几乎无食物摄入或需要静脉补液	—
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病				
肌痛 (非接种部位)	轻度疼痛，不影响日常生活活动	中度疼痛，轻微影响日常生活活动	重度疼痛，严重影响日常生活活动	—
关节痛	轻度疼痛，不影响日常生活活动	中度疼痛，轻微影响日常生活活动	重度疼痛，严重影响日常生活活动	失能性疼痛
各类神经系统疾病				
头痛	不影响日常生活活动	轻微影响日常生活活动	严重影响日常生活活动	—
晕厥	接近晕厥，无意识丧失 (如：先兆晕厥)	意识丧失，无需治疗	意识丧失且需要治疗	—
惊厥发作				
>14岁	—	—	1~3次惊厥	长时间和多次惊厥 (如：惊厥持续状态) 或难以控制 (如：顽固性癫痫)

≤ 14 岁	惊厥持续时间 < 5 分钟和惊厥发作后状态 < 24 小时	惊厥持续时间 ≥ 5 ~ < 20 分钟和惊厥发作后状态 < 24 小时	惊厥持续时间 ≥ 20 分钟或惊厥发作后状态 > 24 小时	长时间和多次惊厥 (如: 惊厥持续状态) 或难以控制 (如: 顽固性癫痫)
脑缺血	—	—	短暂性脑缺血发作	脑血管意外 (如卒中伴神经功能缺损)
呼吸系统、胸及纵膈疾病				
咳嗽	轻微咳嗽, 不影响日常生活活动, 无需治疗	持续咳嗽, 轻微影响日常生活活动, 治疗有效	持续剧烈咳嗽, 严重影响日常生活活动, 治疗无法控制	—
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	正常活动呼吸困难或血氧饱和度 90~ < 95%	静息时呼吸困难或血氧饱和度 < 90%	可能威胁生命, 需紧急治疗 (如辅助呼吸)
皮肤及皮下组织类疾病				
瘙痒 (非接种部位)	不影响日常生活活动	轻微影响日常生活活动	严重影响日常生活活动	—
瘀点、瘀斑 (非接种部位) (可选择使用)	局限于一个部位	超过一个部位, 但非广泛性	广泛性	—
皮疹 (非接种部位)				
精神病类				
失眠	轻度入睡困难, 不影响日常生活活动	中度入睡困难, 轻微影响日常生活活动	严重入睡困难, 严重影响日常生活活动或需急诊或住院治疗	—
易激惹	易安抚	不易安抚	无法安抚	—
婴儿哭闹				
精神萎靡	轻度倦怠	嗜睡	反应低下	—
精神障碍 (包括焦虑、抑郁、躁狂等精神障碍, 应报告详细症状)	不影响日常生活活动, 无需就诊	需要就诊或行为轻微影响日常生活活动	需要住院或行为能力严重影响日常生活活动	有伤害自己或他人倾向或急性精神障碍
免疫系统疾病				
超敏反应^	—	—	广泛皮疹或血管性水肿, 需治疗或支气管痉挛	过敏性休克或威胁生命的支气管痉挛或喉头水肿

耳及迷路类疾病				
眩晕	不影响 日常生活活动	轻微影响 日常生活活动	严重影响 日常生活活动	—
其他				
疲劳	不影响日常生活活动	轻微影响 日常生活活动	严重影响 日常生活活动	—
乏力	不影响日常生活活动, 休息后可缓解	—	—	—
寒战	不影响 日常生活活动	轻微影响 日常生活活动	严重影响 日常生活活动	—

注: *应按照当次发热的最高体温进行分级。该指标中“持续 3 天 (5 天) 及以上”指连续 3 天 (5 天) 及以上的日最高体温 $\geq 39.5^{\circ}\text{C}$ 。

**采用其他体温测量方式, 应基于充分依据, 科学合理制定分级标准, 并在临床试验方案等文件中进行说明。

[¶]原则上适用于 ≥ 18 岁成人, < 18 岁可根据受试者年龄、生理特征等具体情况, 参考中国儿童和青少年性别、年龄别和身高别血压参照标准制定。

FEV₁%指第一秒用力呼气容积 (FEV₁) /用力肺活量 (FVC)

[^] 主要针对 I 型超敏反应

2. 实验室检验指标

实验室检验指标作为安全性评价的参考标准时, 除依据行业认可的科学标准外, 还需考虑当前临床采用的检验技术和检验方法的更新, 因此在临床试验方案设计中, 其指标和标准的选择需有充分依据, 即应符合规定或公认的生理生化指标参考区间以证明其合理性和可行性。表 3 中各类检验结果相关不良事件的分级标准多基于成人的检验指标参考区间制定。由于年龄、生理特征等差异, 部分检验指标在不同人群中的参考区间有所差异 (如婴儿的总胆红素、中性粒细胞、血红蛋白等的参考区间与成人差异较大), 应根据受试者具体情况制定相关检验指标的分级标准。

对于介于参考区间限值与 1 级不良事件之间的实验室检验结果, 不作为不良事件报告。

表 3. 各类实验室检验结果相关不良事件分级表

实验室检验结果相关不良事件	1 级	2 级	3 级	4 级
白细胞计数升高 (WBC, $10^9/L$)	11.00~<13.00	13.00~<15.00	15.00~<30.00	≥ 30.00
白细胞计数降低 (WBC, $10^9/L$)	2.00~2.50	1.50~<2.00	1.00~<1.50	<1.00
淋巴细胞计数降低 (LY#, $10^9/L$)	0.75~1.00	0.50~<0.75	0.25~<0.50	<0.25
中性粒细胞计数降低 (NE#, $10^9/L$)	0.80~1.00	0.60~<0.80	0.40~<0.60	<0.40
嗜酸性粒细胞计数升高 (EO#, $10^9/L$)	0.65~1.50	1.51~<5.00	≥ 5.00	高嗜酸性粒细胞综合征
血小板计数降低 (PLT, $10^9/L$)	75~<100	50~<75	25~<50	<25
血红蛋白降低 (HGB, g/L)				
男性	10.0~10.9	9.0~<10.0	7.0~<9.0	<7.0
女性	9.5~10.4	8.5~<9.5	6.5~<8.5	<6.5
血清丙氨酸氨基转移酶升高 (ALT, U/L)	1.25~<2.5 ×ULN	2.5~<5.0×ULN	5.0~< 10.0×ULN	$\geq 10.0 \times ULN$
血清天门冬氨酸氨基转移酶升高 (AST, U/L)				
血清总胆红素升高 (TBIL, $\mu mol/L$)	1.1~<1.6×ULN	1.6~<2.6×ULN	2.6~<5.0×ULN	$\geq 5.0 \times ULN$
血清肌酐升高 (Crea, mmol/L)	1.1~<1.3×ULN	1.3~<1.8×ULN	1.8~<3.5×ULN	$\geq 3.5 \times ULN$
血清淀粉酶升高 (AMY, U/L)	1.1~<1.5×ULN	1.5~<3.0×ULN	3.0~<5.0×ULN	$\geq 5.0 \times ULN$
血清脂肪酶升高 (LPS, U/L)				
血清肌酸激酶升高 (CK, U/L)	1.25~<1.5×ULN	1.5~<3.0×ULN	3.0~< 10.0×ULN	$\geq 10.0 \times ULN$
血清钠升高 (Na, mmol/L)	146~<150	150~<154	154~<160	≥ 160
血清钠降低 (Na, mmol/L)	130~<135	125~<130	121~<125	≤ 120
血清钾升高 (K, mmol/L)	5.6~<6.0	6.0~<6.5	6.5~<7.0	≥ 7.0
血清钾降低 (K, mmol/L)	3.0~<3.4	2.5~<3.0	2.0~<2.5	<2.0
血清钙升高 (Ca, mmol/L)	2.65~<2.88	2.88~<3.13	3.13~<3.38	≥ 3.38
血清钙降低 (Ca, mmol/L)	1.95~<2.10	1.75~<1.95	1.53~<1.75	<1.53
血清葡萄糖升高 (Glu, mmol/L) (空腹)	6.11~<6.95	6.95~<13.89	13.89~<27.75	≥ 27.75
血清葡萄糖降低 (Glu, mmol/L)	3.05~<3.55	2.22~<3.05	1.67~<2.22	<1.67
凝血功能国际标准化比值升高 (INR)	1.1~<1.5×ULN	1.5~<2.0×ULN	2.0~<3.0×ULN	$\geq 3.0 \times ULN$
凝血酶原时间延长 (PT, S)	1.1~<1.25×ULN	1.25~<1.5×ULN	1.5~<3.0×ULN	$\geq 3.0 \times ULN$
活化部分凝血活酶时间延长 (APTT, S)	1.1~<1.5×ULN	1.5~<2.5×ULN	$\geq 2.5 \times ULN$	—
血纤维蛋白原降低 (FIB, g/L)	0.75~<1.00 ×LLN	0.50~< 0.75×LLN	0.25~<0.50× LLN	$<0.25 \times LLN$
尿蛋白 (PRO) (尿液试纸检测)	1+	2+	3+或更高	—
尿糖 (Glu) (尿液试纸检测)				
尿红细胞 (人工镜检每个高倍视野下红细胞数 [RBC/HPF], 排除女性经期)	6~<10	≥ 10	肉眼血尿或尿红细胞管形或需要进行治疗	需急诊或住院治疗

注：女性尿红细胞检查需结合月经期等因素综合考虑临床意义。

(二) 其他不良事件分级一般原则

对分级表中未涉及的不良事件，按照下列标准进行强度评估。

1 级	2 级	3 级	4 级
轻度：轻微不适，不影响日常生活活动，无需治疗	中度：轻微影响日常生活活动，需治疗	重度：严重影响日常生活活动，需接受治疗，可能需要急诊、住院或延长住院时间	危重：可能威胁生命，需紧急治疗

注：轻微影响日常生活活动：通常指影响生活所需的，反映言语、认知、精细的运动等高级技能，如做饭、购物、打电话等。

严重影响日常生活活动：通常指影响和年龄相匹配的，坐、站、行走等有关的基本运动和/或自理活动，如洗漱、更衣、进食、如厕、服药等。

四、参考文献

1. 全国人大常委会.中华人民共和国疫苗管理法. 2019.
2. 中华人民共和国卫生部.药品不良反应报告和监测管理办法（卫生部令第 81 号）. 2011.
3. 国家食品药品监督管理局.食品药品监管总局关于印发疫苗临床试验严重不良事件报告管理规定（试行）的通知（食药监药化管〔2014〕6 号）. 2014.
4. 国家药品监督管理局药品审评中心.疫苗临床试验技术指导原则. 2024.
5. 中国高血压防治指南修订委员会,高血压联盟(中国),中国医疗保健国际交流促进会高血压分会,等. 中国高血压防治指南(2024 年修订版)[J]. 中华高血压杂志,2024,32(7):603-700.

6. 中华人民共和国卫生部.中华人民共和国卫生行业标准 WS/T405-2012 血细胞分析参考区间. 2012.
7. 中华人民共和国国家卫生健康委员会.中华人民共和国卫生行业标准 WS/T779-2021 儿童血细胞分析参考区间. 2021.
8. 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 中华人民共和国卫生行业标准 WS/T404.5-2015 临床常用生化检验项目参考区间第 5 部分: 血清尿素、肌酐.2015.
9. 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 中华人民共和国卫生行业标准 WS/T404.6-2015 临床常用生化检验项目参考区间第 6 部分: 血清总钙、无机磷、镁、铁.2015.
10. 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 中华人民共和国卫生行业标准 WS/T404.7-2015 临床常用生化检验项目参考区间第 7 部分: 血清乳酸脱氢酶、肌酸激酶.2015.
11. 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 中华人民共和国卫生行业标准 WS/T404.8-2015 临床常用生化检验项目参考区间第 8 部分: 血清淀粉酶.2015.
12. ICH. E2A: Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting. 1994.
13. ICH. E2E: Pharmacovigilance Planning. 2004.
14. ICH. E2F: Development Safety Update Report. 2010.
15. WHO. Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations, TRS 1004, Annex9. 2017.

16. FDA. Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials. 2007.

17. NIH. Division of AIDS(DAIDS)Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events. 2017.

18. HHS. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2017.