



法规框架下疫苗人体安全评价关键点的实践与思考

王慎玉^{1†}, 张馨月^{2†}, 胡晓松¹, 李玉凤², 邱凌娴¹, 张旭松³, 王维婷¹, 王俐君¹, 李尤¹, 陈直平^{1*}, 时念民^{2*}

1. 浙江省疾病预防控制中心免疫规划所, 杭州 310051

2. 北京生物制品研究会, 北京 100021

3. 重庆市疾病预防控制中心, 重庆 400707

† 同等贡献

* 联系人, E-mail: zhpchen@cdc.zj.cn; shinianmin@sina.com

收稿日期: 2026-05-10; 接受日期: 2026-06-04; 网络版发表日期: 2026-06-17

新发突发与重大传染病防控国家科技重大专项(批准号: 2025ZD01902100)和国家重点研发计划(批准号: 2024YFC2310600)资助

摘要 安全性评价贯穿疫苗的全生命周期, 是保障公众健康和提升疫苗接种信心的关键环节。当前, 中国已建立起疫苗安全性评价体系并持续优化完善, 但在具体实践中仍然面临诸多挑战, 如疫苗研发阶段征集性不良事件选择、不良事件严重程度及相关性评价、临床试验安全性亚组设定以及疫苗说明书制定与修订; 疫苗上市后阶段主被动监测体系构建、罕见不良事件病例定义与标准化、安全性信号验证与评价、获益-风险评估与风险控制等。本文围绕疫苗研发和上市后应用阶段安全性评价的关键点, 系统梳理了国内外法规和方法指南, 针对性地分析了当前国内实践中存在的局限性并就此提出未来发展展望。

关键词 疫苗, 安全性评价, 因果关联评估, 主被动监测模式, 闭环风险管控

疫苗的安全性评价贯穿疫苗全生命周期, 是保障人群生命健康和广泛使用的基石。与治疗性药物不同, 疫苗的使用对象通常为健康人群, 也包括婴幼儿、孕妇等特殊人群, 这一特殊性从根本上决定了其安全性的容忍度更低, 对安全性数据收集、评价和风险处置的要求更为严格。2019年, 《中华人民共和国疫苗管理法》实施后(http://www.npc.gov.cn/npc/c2/c30834/201907/t20190702_299288.html), 我国疫苗监管进入“四个最严”时代, 对安全性数据收集、评价和利用的全链条提出了更高标准。从研发阶段的不良事件发现到上市后的风险闭环管理, 疫苗安全性评价涉及多个

技术与管理环节, 其核心目标可归纳为三个层面: 及时捕捉安全信号、准确推断因果关系和科学指导风险管控^[1]。

近年来, 我国疫苗临床试验和上市后安全性管理相关法规、指导原则和行业规范持续完善。2025年初, 《疫苗说明书临床相关信息撰写指导原则(试行)》正式施行, 首次系统性地规定了临床试验安全数据如何向药品说明书转化(<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/eb9d0876f81aea8e16ed3215-cafd70e>)。同年, 《疫苗临床试验技术指导原则》(<https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzId->

引用格式: 王慎玉, 张馨月, 胡晓松, 等. 法规框架下疫苗人体安全评价关键点的实践与思考. 中国科学: 生命科学, 2026, 56: 1686–1698

Wang S Y, Zhang X Y, Hu X S, et al. Practice and reflections on key points in human safety evaluation of vaccines under the regulatory framework (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2026, 56: 1686–1698, doi: [10.1360/SSV-2026-0119](https://doi.org/10.1360/SSV-2026-0119)

CODE=557ac806eb1a6fcea806c70581819738)发布; 4月, 中国疫苗行业协会发布《疫苗临床试验现场不良事件评价医学协作工作规范》(T/CAV 017-2025)和《疫苗临床试验安全性数据收集与报告规范》(T/CAV 026-2025)等团体标准(https://www.cav.org.cn/article/13_1304_0_2149067.html). 国家药品监督管理局药品审评中心(Center for Drug Evaluation, CDE)于2025年12月发布《疫苗临床试验不良事件分级标准指导原则(修订版)》(<https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfo-page?zdyzIdCODE=e7c82c40e4b5b69f151581e58-cacc06f>). 这些规范性文件与《E6(R3): 药物临床试验质量管理规范技术指导原则》(<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtgtg/20251224111804135.html>)、《疫苗临床试验严重不良事件报告管理规定(试行)》(<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20140117145701524.html?type=pc&m=>)等法规指南文件共同组成了一套日趋完备的制度和他技术框架, 为疫苗安全性评价的规范化、标准化和全生命周期管理提供了重要支撑. 但与此同时, 现行制度在落地实施过程中仍面临一系列现实挑战.

本文围绕研发期间安全性评价的五个关键环节及上市后监测和风险控制的路径, 从国际做法与国内现状两个层面进行梳理, 分析当前实践中存在的难点、痛点, 并提出相应的对策思考, 以期在疫苗在人体应用安全性评价的规范化和科学化提供参考.

1 研发期间疫苗安全性评价关键点

1.1 征集性不良事件选择和评价

反应原性是疫苗接种后预期出现的炎症反应的身体表现. 在疫苗临床试验中, 评估反应原性的常规做法是在接种后规定时间内主动收集预先设定的症状和体征, 即征集性不良事件^[2]. 世界卫生组织(World Health Organization, WHO)、国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)和欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)均推荐根据疫苗类型, 收集接种后7天内(非活/非复制型疫苗)或14天内(减毒活/复制型疫苗、核酸疫苗等)的征集性不良事件. 与此同时, 非征集性不良事件、特别关注不良事件(adverse event of special interest, AESI)、严重不良事件(serious adverse event, SAE)等通过被动收集方式

收集, 两者在捕捉试验用疫苗接种后安全性信号方面形成互补(<https://www.who.int/publications/m/item/clinical-evaluation-of-vaccines-annex-9-trs-no-1004>, <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfo-page?zdyzIdCODE=557ac806eb1a6fcea806c70581819738>, <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-evaluation-new-vaccines-scientific-guideline>).

目前, 征集性不良事件清单的设置, 可直接参照NMPA《疫苗临床试验不良事件分级标准指导原则(修订版)》(<https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfo-page?zdyzIdCODE=e7c82c40e4b5b69f151581e58-cacc06f>)和美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)《预防性疫苗临床试验的健康成人和青少年志愿者的毒性分级量表》(<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/vaccines-licensed-use-united-states>). 两个分级指南均表明可从中选择适宜的观察指标进行安全性监测与评价, 如未涵盖需观察的指标, 应根据具体情况进行完善, NMPA标准结合了中国人群生理特征, 更适于境内注册申报. WHO和EMA同样建议按年龄和接种途径调整清单(<https://www.who.int/publications/m/item/clinical-evaluation-of-vaccines-annex-9-trs-no-1004>, <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-evaluation-new-vaccines-scientific-guideline>), NMPA的《疫苗临床试验技术指导原则》提供了更为科学和全面的考虑, 即“征集性不良事件的内容及观察期应根据疫苗自身特性、目标人群的特点、非临床研究提示的安全性风险、同类疫苗临床试验或上市后监测的安全性风险信息合理设置”(<https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfo-page?zdyzIdCODE=557ac806eb1a6fcea806c70581819738>). 此外, 随着对疫苗安全性信息的积累, 例如, 注射类疫苗的注射部位疼痛/红斑/肿胀、口服疫苗的恶心/呕吐/腹泻、鼻内接种疫苗的呼吸道症状或佐剂疫苗的关节痛等应至少包括在征集性清单(<https://www.who.int/publications/m/item/clinical-evaluation-of-vaccines-annex-9-trs-no-1004>, <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfo-page?zdyzIdCODE=557ac806eb1a6fcea806c70581819738>, <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-evaluation-new-vaccines-scientific-guideline>)^[3].

然而, 现阶段征集性不良事件尚存在诸多的局限性, 如: (i) 征集性不良事件因疫苗种类、试验参与

者年龄和申办方等而异(<https://www.fda.gov/media/167805/download?attachment>, <https://www.fda.gov/media/168889/download?attachment>, <https://www.fda.gov/media/179005/download?attachment>, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jcovden-previously-covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_en.pdf, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-astrazeneca-product-information-approved-chmp-29-january-2021-pending-endorsement_en.pdf); (ii) 主动征集行为导致大量常见轻微事件过度报告, 在说明书中过长的不良反应清单可能引起不必要的疫苗犹豫(<https://www.fda.gov/media/144245/download>)^[4,5]; (iii) 过度记录的可能, 即在临床试验实践中主动征集期内发生的SAE或者其他医学诊断, 多数仍将其中符合征集性的症状/体征单独记录为征集性不良事件. 而国际上通常优先使用医学诊断记录不良事件, 如无法明确诊断, 才使用症状/体征/实验室异常值, 后续诊断明确时再以医学诊断予以更新(<https://www.cde.org.cn/ichWeb/guide-Ich/toGuideIch/3/0>, <https://cioms.ch/publications/product/management-of-safety-information-from-clinical-trials-report-of-cioms-working-group-vi/?add-to-cart=155#respond>).

1.2 不良事件严重程度评价

不良事件严重程度评价是疫苗安全性评价中的核心环节, 研究者应基于专业判断, 结合参与者临床表现、自我感受及必要的辅助检查结果, 对事件严重程度进行综合评估^[6]. 目前, 国际上存在多套并行的分级标准, 其中, FDA发布的《预防性疫苗临床试验的健康成人和青少年志愿者的毒性分级量表》主要适用于健康成人和青少年志愿者临床试验, 因此在国外疫苗临床试验不良事件严重程度评价中广泛使用(<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/vaccines-licensed-use-united-states>). 此外, 美国国立癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)制定的《不良事件通用术语标准》(*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE)(<https://dctd.cancer.gov/research/ctep-trials/for-sites/adverse-events>) 在肿瘤临床试验领域已在全球广泛采用, 但其在健康参与者或特定疾病群体试验中的适用性仍存在一定局限. 美国国立

卫生研究院艾滋病部门(Division of AIDS, DAIDS)建立了用于艾滋病疫苗及治疗药物的临床试验不良事件分级表(https://www.academia.edu/96174694/DAIDS_Adverse_Event_Grading_Tables). 法国 I 期临床工作组(French Club Phase I Working Group, CP I)聚焦于早期临床开发阶段, 针对首次人体试验中健康参与者的安全性评价需求, 制定了 I 期临床试验不良事件分级标准^[7]. 我国的《疫苗临床试验不良事件分级标准指导原则(修订版)》是针对在中国开展的疫苗临床试验中健康参与者制定, 其参数界定值综合了已上市疫苗临床试验的经验积累及已公开数据, 并结合我国国情加以制定(<https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfo-page?zdyzIdCODE=e7c82c40e4b5b69f151581e58-cacc06f>).

CDE分级标准与CTCAE的本质差异在于适用人群与设计初衷. CTCAE最初主要用于评价细胞毒性药物在肿瘤患者中应用所带来的毒副反应严重程度, 其在严重程度较高的不良事件分级上更为翔实丰富. 而疫苗临床试验参与者大多无基础疾病, 对安全性评价的敏感度与特异性要求更高^[8]. 因此, CDE标准对不良事件的描述更为精细. 此外, 两者在实验室指标的分级界值方面亦有不同(表1). 而在实践中, 两种标准可互补使用, CDE标准作为我国注册申报的法定依据, CTCAE则在国际多中心临床试验中用于数据报告的标准化和可比性支撑.

实验室检测值异常是不良事件严重程度评价中的难点之一, 其判定不仅涉及分级, 还涉及是否具有临床意义(*clinically significant*, CS), 需综合参考区间、基线状态、动态变化及临床表现等多维信息, 并考虑疫苗临床试验健康参与者与药物临床试验患者之间的本质区别(表2)(<https://www.who.int/publications/m/item/WHO-TRS-1004-web-annex-9>). 在判定实验室检测异常值有无临床意义时, 临床通用的疾病诊断标准在健康参与者中往往不完全适用^[9], 健康人群的个体生理波动可能导致一过性指标偏离而被误判为不良事件^[10]. 相较于单纯套用疾病诊断阈值, 将实验室参考范围与个体基线变异相结合进行判断, 可能更有助于区分“无临床意义的生理波动”与“需关注的真实异常”^[11].

1.3 不良事件相关性评价

目前, 国内外尚无统一、公认的疫苗临床试验期

表 1 CDE与CTCAE分级标准的对比

Table 1 Comparison of CDE and CTCAE grading criteria

比较维度	CDE分级标准	CTCAE分级标准
适用人群	疫苗临床试验健康参与者	主要为肿瘤药物临床试验患者
制定背景	预防用疫苗, 健康人群疾病预防	抗肿瘤治疗, 患病人群疾病治疗
核心分级逻辑	功能受限程度+持续时间+是否需治疗	临床干预强度+日常生活活动受限程度
实验室指标分级阈值	基于健康人群生理范围设定	基于肿瘤患者或一般住院患者数据

表 2 疫苗临床试验与药物临床试验实验室指标判定差异

Table 2 Differences in laboratory indicator assessment in vaccine and drug clinical trials

	疫苗临床试验	药物临床试验
试验参与者	健康参与者	患者人群
基线状态	无基础疾病, 实验室指标通常在正常范围内	存在原发疾病, 基线指标可能异常
异常值的判定	即使无临床症状也可能偏向保守判定为异常, 且有临床意义	通常结合疾病进展、合并用药等综合判断, 可容忍一定阈值内波动
安全性阈值设置	风险容忍度低	基于获益风险平衡, 对某些可预期的反应容忍度较高

间不良事件相关性评价方法和标准, 然而相关性评价却是与多主体关联, 需多方在法规框架下协同推进规范化实施的安全性评价关键点和难点(图1).

当前, 疫苗临床试验不良事件相关性评价主要参考药物相关性评价方法和标准. 《药物临床试验质量管理规范》中提出, 试验用药品与不良事件之间的因果关系至少有一个合理的可能性, 即不能排除相关性(<https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fwww.gov.cn%2Fzhengce%2Fzhengceku%2F2020-04%2F28%2F5507145%2Ffiles%2F2abe47-c8a1c64bc4b21a3a78389c25e7.doc&wdOrigin=BROWSELINK>). 在疫苗临床试验中, 对于在安全性观察中发现的每个不良事件, 均应依据因果关联判断原则, 区分为与疫苗接种相关的不良反应或与疫苗接种无关的其他不良事件^[12]. 因果关系判断的原则较多参考Bradford-Hill准则, 包含关联的强度、一致性、特异性、时间性、生物梯度、合理性、连贯性、试验证据、类比9条细则^[13].

国外因果关系评估方法大致可分为三大类: 专家判断法、标准化法、概率法, 其中专家判断法最为常用^[14,15]. 专家判断法的依据中, 世界卫生组织乌普萨拉监测中心(WHO-Uppsala Monitoring Centre, WHO-UMC)评定法是目前全球应用最广泛的相关性评价标准之一, 其基于时间关系、药理学合理性、去激发反应、再激发反应、其他可解释原因等维度将因果关系

分为“肯定”“很可能”“可能”“不可能”“有条件的/未评价”和“无法评价/不可归类”6类(https://who-umc.org/media/u4gjgxvv/who-umc-causality-assessment_new-logo.pdf). 国际人用药品注册技术协调会(The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH)E2A提出“合理的因果关系”是指存在事实(证据)或论据提示存在因果关系(https://database.ich.org/sites/default/files/E2A_Guideline.pdf), ICH E3建议在不良事件汇总表中可将不良事件分为“有关”和“无关”两类, 或采用其他因果关系判定方案, 例如, 无关或可能、很可能以及肯定相关等(https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf). 专家判断法对评价人员的专业知识和临床经验要求较高, 且可能出现不同人员评价结果不一致. 标准化方法通过问卷或定量打分将不良事件相关性评价标准化, 减少了人为主观差异, 提高了不同评价者间的一致性. Karch与Lasagna^[16]评定法是较早用于药物临床试验中不良事件相关性评价的方法, 其算法简洁、易于操作, 基于时间合理性, 是否已知反应类型, 去激发试验, 再激发试验, 其他合理解释5个方面的考虑, 将因果关系划分为肯定、很可能、可能、有条件的、无关5类. 但该评定法可重复性较差, 与WHO-UMC一致性不高^[17]. 近年来, Karch与Lasagna评定法和诺氏(Naranjo's)量表较多应用于新冠等疫苗上市后的安全性监测与评价^[18,19]. 概率法/贝叶斯方法



图1 疫苗临床试验不良事件相关性评价多主体协同框架图。CIOMS: 国际医学科学组织理事会; WHO-UMC: 世界卫生组织乌普萨拉监测中心; ICH E2A: 《临床安全性数据管理: 快速报告的定义和标准》; ICH E2B: 《临床安全性数据管理: 个例安全报告的数据元素规范》

Figure 1 A multi-stakeholder collaborative framework for causality assessment of adverse events in vaccine clinical trials. CIOMS: Council for International Organizations of Medical Sciences; WHO-UMC: World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre; ICH E2A: *Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting*; ICH E2B: *Clinical Safety Data Management: Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports*

(<https://conservancy.umn.edu/server/api/core/bitstreams/e94a5dd3-49cb-45ec-9f9a-9cf72524ee48/content>)是基于先验概率和似然比计算后验概率,评价不良事件因果关联,由于其对数据质量要求高、计算复杂,在临床试验中应用较少^[14]。

WHO-UMC评定法并不完全适用于上市前/临床试验期间,Karch与Lasagna评定法和诺氏(Naranjo's)量表等标准化法未明确区分上市前与上市后^[20]。为指导我国药物临床试验期间安全性研究与风险评价工作,提供可参考的技术标准,2024年CDE发布了《药物临床试验不良事件相关性评价技术指导原则(试行)》(<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/0a5ae4924881321c07cce100e99f2a5c>),其本质上属于专家判断法,遵循时序性、合理性、剂量-暴露-效应关系、实验/试验证据支持、可重复性、类比、一致性和特异性等基本原则,根据合理时间关系,已知作用

机制、特性或已知不良反应,去激发结果,再激发结果,其他合理原因解释五个评价要点,进行个例不良事件相关性评价,判定结果分为肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关和无关5类。如进行二分类,可将前3类归为相关,后2类归为不相关。

在疫苗研发期间,不良事件与疫苗接种之间相关性评价面临多重挑战:(i)缺乏国内外统一标准,不同评价方法之间一致性不佳^[21],且不同评价方法存在术语不一致的情况;(ii)CDE发布的技术指导原则(<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/0a5ae4924881321c07cce100e99f2a5c>)主要针对药物制定,缺乏针对疫苗的特异性考虑,且没有配套的操作细则;(iii)在实践中,部分研究倾向于将非征集不良事件判定与疫苗无关、征集性不良事件判定与疫苗有关,甚至出现“一刀切”的做法,影响对疫苗安全性特征的全面认知或不良反应中纳入了本应判定为无关的不良

事件^[22]; (iv) I 期疫苗临床试验中试验疫苗安全性信息较少, 动物毒性研究结果参考价值有限, 缺乏 I 期临床试验适用的相关性判定标准^[23].

1.4 安全性评价亚组的设置

安全性观察的样本量需结合疫苗的创新程度、非临床研究数据、同类疫苗的安全性数据, 以及目标人群的代表性等多方面因素综合考虑. 一般情况下, 上市许可前安全性观察的样本量至少应能估计试验疫苗偶见不良事件(发生率为1/100至1/1000)的发生情况(<https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzId-CODE=557ac806eb1a6fcea806c70581819738>, <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-evaluation-new-vaccines-scientific-guideline>). WHO从统计学角度考虑: 一个涵盖所有试验和人群、总计3000名参与者的数据库, 能够提供95%的概率观察到1/1000的不良事件(<https://www.who.int/publications/m/item/clinical-evaluation-of-vaccines-annex-9-trs-no-1004>).

由多家疫苗制造商专家联合发表的行业观点建议, 在疫苗安全性数据库中, 使用3000例试验参与者来估计非征集性不良事件(发生率为1/1000至1/10000的罕见事件)是常见的做法. 但对于征集性不良事件, 应使用1000例暴露参与者的样本量, 因为更大的安全性观察接种组不会对不良反应发生率带来更有意义的数
据(图2)^[3]. 研究数据表明, 主动征集并不比被动报告更好地检测疫苗潜在不良反应^[24,25]. 多项试验亦证实, 被动和主动监测均能识别潜在不良反应及其严重程度^[26-28].

现阶段, 国内外监管机构正在逐步认可这一观点, 已有多项疫苗确证性临床试验, 通过监测部分样本量的征集性不良事件收集接种后的反应原性数据^[29-31]. 通过设置反应原性亚组, 可以精简数据收集方式, 从而提高疫苗临床试验的效率. 重要的是, 这种选择性安全性(即风险相称的)数据收集并不影响试验参与者的监测和临床护理, 符合ICH E19《在特定的上市前期或上市后临床试验中选择性收集安全性数据》原则(https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E19_Guideline_Step4_2022_0826_0.pdf). 但是, 对于安全性信息积累尚不充分的创新性疫苗, 如mRNA疫苗尚需收集全部样本量的征集性不良事件^[4,32]. 另外对于开展多区域的疫苗临床试验, 尚需从种族敏感性、区域

差异等多维度进行考虑, 以确保数据外推的科学性(https://database.ich.org/sites/default/files/E5_R1_Guideline.pdf, https://database.ich.org/sites/default/files/E17_Guideline.pdf).

1.5 疫苗安全性评估对说明书的制定与修订的影响

疫苗说明书是向使用者公开安全性信息的核心载体, 其“不良反应”项主要纳入临床试验中被判定为“有关”的事件, 因此相关性判定结论直接决定说明书的安全性关键信息, 影响上市后的知情告知与风险沟通. 在国际层面, 美国FDA依据21 CFR 601, 210等法规管理疫苗说明书, 同时有《人用处方药及生物制品标签临床研究部分内容与格式》作为操作指导原则, EMA通过产品特性摘要(Summary of Product Characteristics, SmPC)统一规范. 除均要求“不良反应”纳入有合理因果关联的事件外, FDA强调说明书应同时呈现疫苗组与对照组数据, 避免使用单独试验组数据或仅体现试验组与对照组的组间差异而无法充分完整体现疫苗安全性结果, 同时FDA批准的大部分疫苗说明书处方信息均区分征集性与非征集性不良事件, 一定程度上规避主动征集导致的过度报告(<https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-C/part-201?toc=1>, <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/adverse-reactions-section-labeling-human-prescription-drug-and-biological-products-content-and>). FDA及EMA亦均设有专职机构定期审查安全信号并推动说明书修订, 如EMA下设药物警戒风险评估委员会(Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC)召开定期审核会, 2021年建议将面部肿胀(针对有真皮填充物注射史者)列为接种Comirnaty疫苗不良反应(<https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-3-6-may-2021>, <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/adverse-reactions-section-labeling-human-prescription-drug-and-biological-products-content-and>). 2025年又建议更新水痘疫苗产品说明书补充脑炎风险(<https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-7-10-july-2025>). 目前我国说明书管理正在逐步与国际接轨,

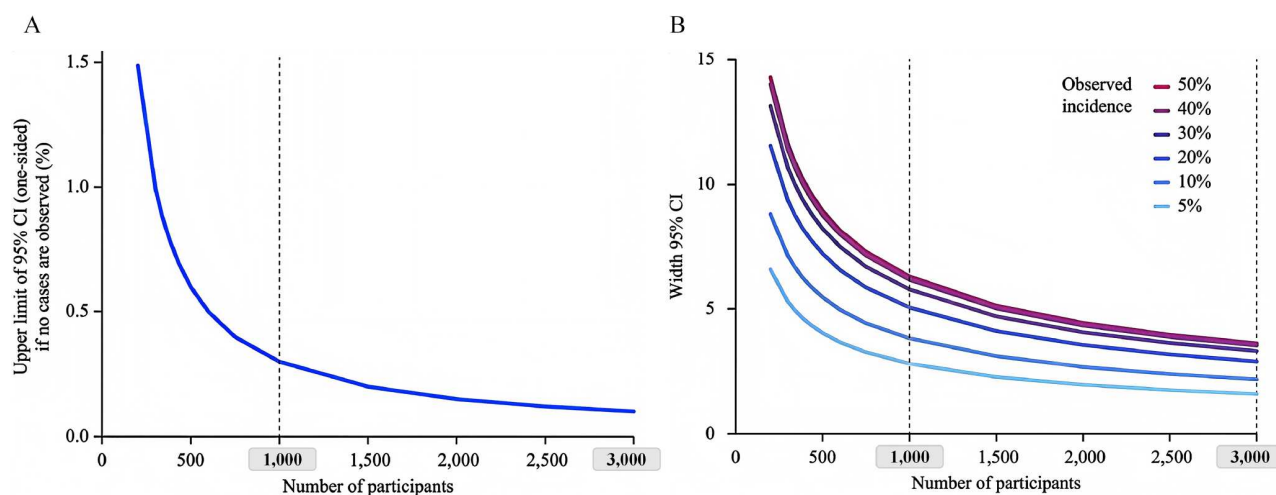


图2 样本量对不良事件真实发生率估计精度的影响。A: 在未报告病例的情况下, 根据参与者数量确定的真实事件发生率的单侧95%置信区间(CI: confidence interval)上限。B: 根据参与者数量及不同观察发生率, 真实事件发生率的双侧95%置信区间宽度^[3]

Figure 2 The effect of sample size on the precision of adverse event incidence estimates. A: Upper limit of the one-sided 95% confidence interval (CI) of the true incidence of an event according to the number of participants in the absence of reported cases. B: Width of the two-sided 95% confidence interval of the true incidence of an event according to the number of participants and for different observed incidences^[3]

除《药品说明书和标签管理规定》《预防用生物制品说明书规范细则》(<https://www.cde.org.cn/main/policy/view/cb5923d6cdf25faa695d47d90069072>)外, CDE于2025年发布的《疫苗说明书临床相关信息撰写指导原则(试行)》(<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/eb9d0876f81aea8e16ed3215cafd70e>)进一步明确了持有人为第一责任人, 要求按本疫苗、同类产品、上市后监测的顺序撰写“不良反应”项, 并对全生命周期管理作出规定, 但目前法规仅要求说明书体现试验疫苗临床试验安全性信息, 同品种不同临床试验因时间、设计等因素可能导致不良事件发生率存在差异, 同时征集性不良反应过度报告普遍存在, 易影响说明书准确性。修订标准触发标准不明, 获益-风险评估驱动动态修订的路径尚缺操作细则。建议借鉴美国双表呈现做法, 区分征集与非征集事件并展示对照组数据, 以提供更客观的解读视角, 降低过度报告引发的疫苗犹豫, 尝试探索建立风险评估职能机构, 推动说明书安全性信息向全生命周期动态管理转变。

2 上市后疫苗安全性评价

上市后安全性评价是疫苗全生命周期监管的重要环节。疫苗上市后应用人群更广, 接种环境更接近真实

世界, 观察时间更长, 因此更有利于发现罕见不良事件、迟发性不良事件以及特定人群中的潜在安全风险^[33]。上市后评价不仅是上市前安全性证据的重要补充, 也是潜在风险识别、免疫策略优化、疫苗说明书修订的关键依据(图3)(https://fda.report/media/130216/19458672_Best+Practices+Document.pdf)。

2.1 安全性监测体系

上市后疫苗安全性监测通常包括被动监测与主动监测两类, 两者在信号发现和风险评估中具有互补作用^[34-37]。被动监测主要依托自发报告系统收集疑似预防接种异常反应(adverse events following immunization, AEFI), 如美国的疫苗不良事件报告系统(vaccine adverse event reporting system, VAERS)^[38], 加拿大预防接种不良事件监测系统(Canadian adverse events following immunization surveillance system, CAEFISS)^[39]等。被动监测覆盖范围广、成本较低, 适用于发现罕见或未知安全信号, 但存在漏报、报告偏倚、信息不完整及难以直接判断因果关系等局限。主动监测通常依托电子健康记录、医保数据库、区域卫生信息平台或特定研究队列等开展, 如美国的疫苗安全数据链(vaccine safety datalink, VSD)以及加拿大国家疫苗安全网络(Canadian national vaccine safety network, CANVAS)



图3 疫苗上市后安全性监测和风险管控. SCCS: 自身对照病例系列研究; SCRI: 自身对照风险区间研究; O/E分析: 观察值/期望值分析

Figure 3 Post-marketing safety surveillance and risk management of vaccines. SCCS: self-controlled case series study; SCRI: self-controlled risk interval study; O/E analysis: observed/expected analysis

等^[40], 主动监测能够更准确地估计不良事件发生率, 提高信号识别和初步验证能力。

我国当前的上市后疫苗安全性监测仍以AEFI被动监测信息系统为主, 主动监测体系尚处于探索和发展阶段。既往研究已探索基于区域卫生信息平台、医院病例资料及人群队列开展主动监测, 如利用宁波市区域卫生信息平台评价EV71疫苗接种后热性惊厥的风险^[41]、九价HPV疫苗的女性接种后新发自身免疫性疾病以及不良妊娠结局^[42]、轮状疫苗接种后肠套叠^[43]等风险; 基于江苏省74家医院病例资料评价流感疫苗接种后吉兰-巴雷综合征(Guillain-Barre syndrome, GBS)风险^[44]; 通过人群队列开展疫苗上市后安全性监测^[45]等, 但尚未形成全国性或具有一定人口规模体量的区域性主动监测平台。浙江省基于免疫规划智慧服务信息系统链接舟山市、义乌市和绍兴市区域健康信息平台, 整合包括预防接种、临床诊疗、检验检查、公卫、学籍等多源数据, 建立千万人口规模的疫苗真实世界研究平台亦是开展多维度、区域性疫苗上市后安全性主动监测奠定数据和平台基础的探索。

2.2 罕见不良事件病例定义与标准化

为统一不同国家病例诊断标准, 布莱顿合作研究组织制定了过敏性休克、吉兰-巴雷综合征、血栓伴血小板减少综合征等多种病例的标准化定义指南, 获得WHO采纳并已在多国疫苗上市前后安全性评价和监测、研究中广泛应用^[46]。当前, 我国的AEFI监测主要依据《全国疑似预防接种异常反应监测方案》开展分类管理, 并启用国际疾病分类第十版(ICD-10)编码

以规范疾病名称和统计口径^[47], 但ICD-10编码主要用于疾病分类, 尚不能替代针对特定不良事件的标准化病例定义。布莱顿协作组病例定义标准在我国AEFI监测和上市后安全性研究中的应用仍有限(<https://www.yncdc.cn/dtxx/gjgn/2026/16038.shtml>)。

2.3 安全信号验证与因果关联评价

安全性监测中发现的可能与疫苗接种相关的信号事件并不等同于已确认的因果关系, 仍需通过个案评估和群体研究进行验证。个案层面需要对报告病例进行细致调查和医学评估, 以排除基础疾病、合并用药、偶合事件等混杂因素。国际上, 美国临床免疫安全评估项目(clinical immunization safety assessment, CISA)^[48,49]和欧盟PRAC^[50]等机构在相关性评估中发挥重要作用, 通常结合布莱顿协作组病例定义、WHO-UMC评定法、贝叶斯概率评价等方法对疫苗不良事件的因果关联进行综合判断。而我国则通常由各级疾病预防控制中心组织调查诊断专家组进行调查与判定, 通常依据病例资料、临床诊断、接种时间关系、既往安全性证据、实验室检测及排除其他病因情况进行综合判定, 常规实践中以专家综合判定为主, WHO-UMC评定法、诺氏量表等标准化法亦有应用, 而贝叶斯法等概率法因计算复杂、耗费较大, 国内应用相对有限^[14]。此外, 由于单个病例证据有限, 群体层面的流行病学研究对于验证相关性尤为重要^[51~53]。国际上已建立较为成熟的疫苗不良事件因果关联评价路径, 通常先通过药物警戒、标准化病例定义和流行病学研究识别并评估安全信号, 对于可能存在因果关联的事件,

可进一步结合免疫学、病理学、动物或体外实验以及基因组学、代谢组学等多维度机制研究, 从而为疫苗相关不良事件的发生机制提供支持性证据^[54,55]。

2.4 获益-风险评估与风险控制

获益-风险评估(benefit-risk assessment, BRA)是在安全信号确认和因果关联分析基础上, 对疫苗公共卫生获益与潜在风险进行综合权衡的过程。国际上已开发大量BRA模型, 包括获益-风险行动组项目(benefit-risk action team framework, BRAT)框架、多准则决策分析模型、透明统一的风险-获益概述(transparent uniform risk-benefit overview, TURBO)模型等。美国和欧盟均制定了各自的BRA模型, 如美国免疫实践咨询委员会(Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP)开发的评估框架^[56]以及EMA的疫苗获益风险评估(benefit risk assessment of vaccines, BRAVE)模型^[57]等。相比之下, 我国在BRA领域起步相对较晚, 当前研究仍主要集中于国外模型的引入和实例应用, 但已有研究尝试对既有模型进行本土化改良, 或构建更符合我国疾病负担、免疫策略和数据基础的BRA模型^[58,59]。

BRA的目的在于为监管决策提供依据, 监管机构可据此采取修订疫苗说明书或标签、发布接种建议、强化安全性沟通, 必要时调整使用范围甚至启动退市程序等风险控制措施。国际上修订疫苗说明书或发布推荐意见等风险控制措施响应较为迅速^[60]。WHO的免疫战略咨询专家组(strategic advisory group of experts on immunization, SAGE)产出疫苗立场文件, 为全球疫苗和免疫政策提供基于科学证据的战略指导。美国ACIP经评估可推荐未经批准的适应证人群接种, 指导疫苗的正确使用^[61]。而目前我国的风险控制措施仍相对滞后, 疫苗说明书安全性信息更新、疫苗退市机制等方面仍有待完善^[62,63]。

3 总结与展望

相关性判定仍是疫苗研发期间安全性评价实践的核心技术难点, 对相关性判定的规范化、标准化是亟待解决的重要课题, 但这一课题的解决并不是“头痛医头, 脚痛医脚”的破题方式, 需要与征集性不良事件选择、严重程度分级和安全性亚组设置等关键环节的规

范化、科学化协同推进。当前, 我国的相关法规框架和体系已日趋完善, 同时还陆续出台多项相对能够更加精细化指导实践的配套指导原则, 但在疫苗临床试验实践中仍存在较多需进一步明确、强化的痛点, 如研究者对不良事件分级阈值和实验室异常有临床意义的判定一致性有待提高, CDE标准与国际通用标准之间的衔接策略也需进一步明确; 征集性不良事件的主动收集模式虽提高了敏感性, 却可能导致常见轻微事件的过度报告, 将征集性不良事件单独判定为“有关”影响对疫苗安全性的客观解读; 旨在发现一般不良反应的安全性观察样本量过度扩大不利于研发资源的合理配置以及提高临床试验的效率; 相关性评价仍主要沿用药物评价体系, 缺乏针对疫苗“大规模健康人群、高偶合率、特定风险时间窗”等特征的专用细则, 且相关性判定高度依赖研究者专业程度, 多中心、多研究者间判定标准不一的问题制约着评价结论的可靠性。

上市后安全性监测和研究是实现疫苗全生命周期风险管理的延续。我国已建立上市后被动监测疫苗安全性评价体系, 并在人群、医院和特定疫苗的主动监测方面正在开展有益探索。然而, 主动监测的疫苗种类和地理覆盖范围仍然有限, 安全信号发现后的流行病学验证、发病机制研究和因果关联科学评估能力尚显不足, BRA评估模型多停留在初步应用阶段, 本土化方法学体系亟待建立。未来可借鉴国际先行做法, 推进一定人口规模多源数据的整合平台建设, 构建多维措施并举的主动监测体系和网络, 推进药物流行病学方法在中国数据平台的应用和改良, 乃至形成完善的方法学体系, 有效提升安全性信号的侦测、验证与定量评价能力, 为疫苗上市后应用的监管决策提供更高质量的真实世界循证证据。

随着人工智能技术的快速发展, 其在不良事件信号挖掘、因果关联辅助判断等领域的应用潜力日益凸显, 能大幅提升疫苗安全评价的效率与精准度, 未来可能成为该领域重要的技术支撑。此外, 人工智能与数字孪生、虚拟试验^[64]待进一步明确验证标准、跨监管部门协同机制、冲突证据的判定规则以及模型支持获批后的上市后确证要求。因此, 未来需推动疫苗安全性评价从专家定性判断向多维度定量评价模式转变, 并加强人工智能在真实世界数据、虚拟试验与真实试验等场景的融合应用, 并完善模型验证和证据采信标准, 提升安全性评价的科学性与可推广性。

疫苗说明书是安全性信息向应用人群公开的最终载体, 其制修订质量直接关系受种者知情权与公众疫苗信心。《中华人民共和国疫苗管理法》(http://www.npc.gov.cn/npc/c2/c30834/201907/t20190702_299288.html)和《预防用生物制品说明书规范细则》(<https://www.cde.org.cn/main/policy/view/cb5923d6cdaf25-faa695d47d90069072>)等一系列法规已确立“临床试验-上市后监测-说明书修订”的闭环管理法律框架及内容规范, 但实践中, 说明书中征集性不良事件的过度报告仍可能引发不必要的疫苗犹豫, 而上市后信息变更后说明书修订的触发标准仍不明确, 安全信号强度与说明书更新之间的对应关系缺乏量化准则。未来可借鉴国际经验, 优化说明书中不良事件的呈现方式, 如区

分征集性与非征集性不良事件, 或同时呈现疫苗组与对照组数据, 更客观地反映安全性差异, 同时, 应加快建立适合我国国情的BRA模型, 并完善说明书更新、风险沟通和疫苗退出机制, 着力明确获益-风险评估结果驱动说明书修订的具体路径。

综上, 疫苗安全性评价贯穿临床试验与上市后监测的全生命周期, 是保障临床试验参与者安全、维护公众疫苗接种信心的核心支柱。未来应以“多维证据整合、多方协作共评、全生命周期闭环风控管理”为核心思路, 方能推动我国疫苗人体安全评价体系从定性判断向数据驱动的定量评价模式转变, 使我国疫苗人体安全评价体系更加科学化与国际化, 为疫苗的公共卫生价值提供坚实的证据支撑。

参考文献

- 1 Levitan B, Hadler S C, Hurst W, et al. The Brighton collaboration standardized module for vaccine benefit-risk assessment. *Vaccine*, 2024, 42: 972–986
- 2 Hervé C, Laupèze B, Del Giudice G, et al. The how's and what's of vaccine reactogenicity. *npj Vaccines*, 2019, 4: 39
- 3 Cheuvart B, Spiessens B, van Heesbeen R, et al. Harmonizing the collection of solicited adverse events in prophylactic vaccine clinical trials. *Expert Rev Vaccines*, 2023, 22: 849–859
- 4 Baden L R, El Sahly H M, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med*, 2021, 384: 403–416
- 5 Polack F P, Thomas S J, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med*, 2020, 383: 2603–2615
- 6 Liu X N, Du A H, Chen G, et al. Strategies for assessing adverse events in early-phase clinical trials involving healthy volunteers (in Chinese). *Her Med*, 2020, 39: 1445–1447 [刘晓娜, 杜爱华, 陈刚, 等. 以健康受试者为研究对象的早期临床试验不良事件判断策略. *医药导报*, 2020, 39: 1445–1447]
- 7 Sibille M, Patat A, Caplain H, et al. A safety grading scale to support dose escalation and define stopping rules for healthy subject first-entry-into-man studies. *Brit J Clin Pharma*, 2010, 70: 736–748
- 8 Bhattacharya S P. Similarities and differences between clinical trials of drugs and clinical trials of vaccines. *J Epidemiol Found India*, 2025, 3: 300–305
- 9 Amai M, Nojima M, Yuki Y, et al. A review of criteria strictness in “Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials”. *Vaccine*, 2023, 41: 5622–5629
- 10 Hodgson S H, Iveson P, Larwood J, et al. Incidental findings in UK healthy volunteers screened for a COVID-19 vaccine trial. *Clin Transl Sci*, 2022, 15: 524–534
- 11 Eller L A, Eller M A, Ouma B, et al. Reference intervals in healthy adult ugandan blood donors and their impact on conducting international vaccine trials. *PLoS One*, 2008, 3: e3919
- 12 Liu B, Wang Y Z, Yin X, et al. The consideration about safety data analysis and expression in instructions of vaccine clinic trials (in Chinese). *Chin J Prev Med*, 54: 250–255 [刘波, 王远征, 殷霄, 等. 预防用疫苗临床试验安全性分析和报告的考虑. *中华预防医学杂志*, 2020, 54: 250–255]
- 13 Hill A B. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med*, 1965, 58: 295–300
- 14 Liu M, Wang H X. Overview of causality evaluation methods for adverse reactions in drug clinical trials and consideration of existing problems (in Chinese). *Chin J Clin Pharmacol*, 2023, 39: 1206–1211 [刘敏, 王海学. 药物临床试验不良反应因果关系评价方法概述与存在问题的思考. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39: 1206–1211]
- 15 Hammad T A, Afsar S, McAvoy L B, et al. Aspects to consider in causality assessment of safety signals: broadening the thought process. *Front*

- [Drug Saf Regul](#), 2023, 3: 1193413
- 16 Karch F E, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. [Clin Pharma Ther](#), 1977, 21: 247–254
- 17 Kyonen M, Folate I, Lagos X, et al. Comparison of two methods to assess causality of adverse drug reactions. [Rev Med Chile](#), 2015, 143: 880–886
- 18 Granja López J, Estebas Armas C, Lorenzo Dieguez M, et al. Neurological manifestations of immune origin after COVID-19 vaccination: retrospective case study. [Front Pharmacol](#), 2024, 15: 1376474
- 19 Dessidianti R, Muzakky F, Samlan K. Causality assessment of adverse events for Covid-19 vaccine in comparison between racial classification using Naranjo algorithm. In: 2nd International Conference on Health Innovation and Technology (ICHIT 2022). Dordrecht: Atlantis Press, 2023. 23–36
- 20 Pei X J, Li H Y, Shen Y F, et al. Analysis and consideration of classification for the causality assessment of adverse events in drug clinical trials (in Chinese). [Chin J New Drugs](#), 2026, 35: 476–480 [裴小静, 李海燕, 沈一峰, 等. 对于药物临床试验期间不良事件相关性评价分类方法的分析与思考. [中国新药杂志](#), 2026, 35: 476–480]
- 21 Théophile H, Arimone Y, Miremont-Salamé G, et al. Comparison of three methods (consensual expert judgement, algorithmic and probabilistic approaches) of causality assessment of adverse drug reactions. [Drug Saf](#), 2010, 33: 1045–1054
- 22 Liu B, Wang Y X, Yin X, et al. The consideration about study design and implementation of vaccine clinic trials (in Chinese). [Chin J Prev Med](#), 2020, 54: 245–249 [刘波, 王远征, 殷霄, 等. 预防用疫苗临床试验安全性研究设计和实施的考虑. [中华预防医学杂志](#), 2020, 54: 245–249]
- 23 Wang C H, Hu X, Yang C C, et al. Causality assessment of adverse events in phase I clinical trials (in Chinese). [Adverse Drug React J](#), 2019, 21: 30–35 [王春华, 胡晓, 杨翠翠, 等. I 期临床试验中不良事件的因果关系评价. [药物不良反应杂志](#), 2019, 21: 30–35]
- 24 Crowe B, Brueckner A, Beasley C, et al. Current practices, challenges, and statistical issues with product safety labeling. [Stat Biopharm Res](#), 2013, 5: 180–193
- 25 Wernicke J F, Faries D, Milton D, et al. Detecting treatment emergent adverse events in clinical trials. [Drug Saf](#), 2005, 28: 1057–1063
- 26 Mathew M, Sanathan S R, Ravi M D. Understanding adverse events following immunisation: evidence of vaccine safety and coincidental events from 3 years of surveillance. [BMJ Paediatr Open](#), 2026, 10: e003938
- 27 Lal H, Cunningham A L, Godeaux O, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. [N Engl J Med](#), 2015, 372: 2087–2096
- 28 Hatz C, Beck B, Steffen R, et al. Real-life versus package insert: a post-marketing study on adverse-event rates of the virosomal hepatitis A vaccine Epaxal® in healthy travellers. [Vaccine](#), 2011, 29: 5000–5006
- 29 Walsh E E, Eiras D, Woodside J, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of the bivalent respiratory syncytial virus (RSV) prefusion F vaccine in older adults over 2 RSV seasons. [Clin Infect Dis](#), 2025, 81: e680–e689
- 30 Voysey M, Clemens S A C, Madhi S A, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. [Lancet](#), 2021, 397: 99–111
- 31 Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, et al. Safety and efficacy of single-dose Ad26.COV2.S vaccine against Covid-19. [N Engl J Med](#), 2021, 384: 2187–2201
- 32 Wilson E, Goswami J, Baqui A H, et al. Efficacy and safety of an mRNA-based RSV PreF vaccine in older adults. [N Engl J Med](#), 2023, 389: 2233–2244
- 33 Pertwee E, Simas C, Larson H J. An epidemic of uncertainty: rumors, conspiracy theories and vaccine hesitancy. [Nat Med](#), 2022, 28: 456–459
- 34 Hause A M, Marquez P, Zhang B, et al. Safety monitoring of mRNA COVID-19 vaccine third doses among children aged 6 months–5 years—United States, June 17, 2022–May 7, 2023. [Morb Mortal Wkly Rep](#), 2023, 72: 621–626
- 35 Moro P L, Getahun A, Romanson B, et al. Safety monitoring of Pfizer’s respiratory syncytial virus vaccine in pregnant women in the vaccine adverse Event reporting system (VAERS), 2023–2024, United States. [Vaccine](#), 2025, 62: 127497
- 36 Salamanca de la Cueva I, Brotons C, Maier P, et al. Safety monitoring of GSK’s quadrivalent seasonal influenza vaccine in European countries during the 2023/24 flu season: a multicenter, non-interventional study. [Hum Vaccines Immunother](#), 2025, 21: 2569735
- 37 Sun Y X, Liu Z K, Nie X L, et al. Review of near real-time vaccine safety surveillance (in Chinese). [Chin J Epidemiol](#), 2021, 42: 351–356 [孙一鑫, 刘志科, 聂晓璐, 等. 疫苗上市后安全性的准实时主动监测. [中华流行病学杂志](#), 2021, 42: 351–356]
- 38 Shimabukuro T T, Nguyen M, Martin D, et al. Safety monitoring in the vaccine adverse event reporting system (VAERS). [Vaccine](#), 2015, 33: 4398–4405

- 39 El Jaouhari M, Johnson K, Anyoti H, et al. National safety monitoring of vaccines from the Canadian adverse events following immunization surveillance system (CAEFISS), 2018–2019. *Can Commun Dis Rep*, 2024, 50: 49–57
- 40 Carter N, Soe P, Deng L, et al. Electronic, self-reported active vaccine safety surveillance: a three-country comparison of AusVaxSafety (Australia), CANVAS (Canada) and V-safe (United States). *Hum Vaccines Immunother*, 2025, 21: 2600189
- 41 Sun Y, Zhang L, Li N, et al. No association between enterovirus 71 (EV71) vaccination and risk of febrile seizures: a population-based near real-time surveillance study. *Expert Rev Vaccines*, 2022, 21: 125–134
- 42 Meng R, Ma R, Wang J, et al. Post-marketing surveillance for the safety of the 9-valent human papillomavirus vaccine: a retrospective real-world study in China. *Expert Rev Vaccines*, 2023, 22: 696–703
- 43 Liu Z, Li N, Liu G, et al. No increased risk of intussusception after pentavalent rotavirus vaccination in China: a retrospective birth cohort using electronic health records of Ningbo city. *Emerg Microbes Infects*, 2023, 12: 2270062
- 44 Chen Y, Zhang J, Chu X, et al. Vaccines and the risk of Guillain-Barré syndrome. *Eur J Epidemiol*, 2020, 35: 363–370
- 45 Liu Z, Meng R, Yang Y, et al. Progress of active surveillance for vaccine safety in China. *China CDC Weekly*, 2021, 3: 581–583
- 46 Kohl K S, Bonhoeffer J, Braun M M, et al. The Brighton collaboration: creating a global standard for case definitions (and guidelines) for adverse events following immunization. In: *Advances in Patient Safety: From Research to Implementation (Volume 2: Concepts and Methodology)*. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality, 2020. 363–370
- 47 Dong D, Wang D, Wang Y L, et al. Brighton collaboration case definition for anaphylaxis following immunization (in Chinese). *Chin J Clin Pharmacol*, 2011, 8: 306–309 [董铎, 王丹, 王亚丽, 等. Brighton协作组预防接种过敏症的病例定义. 中国药物警戒, 2011, 8: 306–309]
- 48 Williams S E, Klein N P, Halsey N, et al. Overview of the Clinical Consult Case Review of adverse events following immunization: clinical immunization safety assessment (CISA) network 2004–2009. *Vaccine*, 2011, 29: 6920–6927
- 49 Campbell P M, Ess G J, Lale A, et al. Clinical immunization safety assessment (CISA) project: COVID-19 vaccine consultations and case reviews. *Vaccine*, 2025, 65: 127781
- 50 Le H, Sindahl P, Andersen M, et al. Understanding the work of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): a quantitative review of the post-authorisation safety evaluation of antidiabetic drugs from 2012 to 2022. *Drug Saf*, 2025, 48: 781–794
- 51 Yih W K, Maro J C, Nguyen M, et al. Assessment of quadrivalent human papillomavirus vaccine safety using the self-controlled tree-temporal scan statistic signal-detection method in the sentinel system. *Am J Epidemiol*, 2018, 187: 1269–1276
- 52 Yih W K, Kulldorff M, Dashevsky I, et al. Using the self-controlled tree-temporal scan statistic to assess the safety of live attenuated herpes zoster vaccine. *Am J Epidemiol*, 2019, 188: 1383–1388
- 53 Liu C H, Huang W T, Chie W C, et al. Safety surveillance of varicella vaccine using tree-temporal scan analysis. *Vaccine*, 2021, 39: 6378–6384
- 54 Huynh A, Kelton J G, Arnold D M, et al. Antibody epitopes in vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Nature*, 2021, 596: 565–569
- 55 Diray-Arce J, Chang A C, Moradipoor S, et al. Longitudinal meta-cohort study protocol using systems biology to identify vaccine safety biomarkers. *Vaccine*, 2025, 62: 127504
- 56 Wallace M, Rosenblum H G, Moulia D L, et al. A summary of the advisory committee for immunization practices (ACIP) use of a benefit-risk assessment framework during the first year of COVID-19 vaccine administration in the United States. *Vaccine*, 2023, 41: 6456–6467
- 57 Loedy N, Dorta H G, Abrams S, et al. An extension of the benefit risk assessment of vaccines toolkit to evaluate Comirnaty and Spikevax vaccination in the European Union. *Eur J Public Health*, 2025, 35: 1007–1013
- 58 Zuo S N, He C L, Zhao J Z. Benefit-risk assessment in drug evaluation (in Chinese). *Chin J Clin Pharmacol*, 2021, 37: 1757–1763 [左书凝, 何春俐, 赵建中. 药品评价中的获益风险评估. 中国临床药理学杂志, 2021, 37: 1757–1763]
- 59 Zeng B Q, Yu S Q, Gao L, et al. Current status and application of benefit-risk models in pharmacoepidemiology (in Chinese). *Chin J Pharmacoepidemiol*, 2022, 31: 686–693 [曾保起, 于树青, 高乐, 等. 获益风险模型在药物流行病学中的现状及应用. 药物流行病学杂志, 2022, 31: 686–693]
- 60 ShamaeiZadeh P A, Jaimes C V, Knoll M D, et al. Landscape review of active vaccine safety surveillance activities for COVID-19 vaccines globally. *Vaccine X*, 2024, 18: 100485
- 61 National Center for I, Respiratory D. General recommendations on immunization—recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*, 2011, 60: 1–64
- 62 Wang Y Z, Liu B, Deng X, et al. Reflections on safety information in preventive vaccine labeling (in Chinese). *Chin J Pharmacovigilance*, 2021,

- 18: 334–337 [王远征, 刘波, 邓霞, 等. 预防用疫苗说明书安全性有关内容的思考. 中国药物警戒, 2021, 18: 334–337]
- 63 Wang R Z, Xu M, Pan H L, et al. Analysis of priority challenges in China's vaccine regulation based on the Hanlon method (in Chinese). *Chin J New Drugs*, 2026, 35: 673–678 [王日珍, 许铭, 潘海龙, 等. 基于Hanlon方法分析我国疫苗监管领域的优先挑战. 中国新药杂志, 2026, 35: 673–678]
- 64 Eadie A L, Lynch H F, Scheinerman N, et al. The arrival of digital twins and in silico trials in drug development. *Nat Med*, 2026, doi: 10.1038/s41591-026-04344-3

Practice and reflections on key points in human safety evaluation of vaccines under the regulatory framework

WANG ShenYu^{1†}, ZHANG XinYue^{2†}, HU XiaoSong¹, LI YuFeng², QIU LingXian¹, ZHANG XuSong³, WANG WeiTing¹, WANG LiJun¹, LI You¹, CHEN ZhiPing^{1*} & SHI NianMin^{2*}

¹ Department of Immunization Program, Zhejiang Provincial Center for Disease Control and Prevention, Hangzhou 310051, China

² Beijing Research Association of Biological Products, Beijing 100021, China

³ Chongqing City Center for Disease Control and Prevention, Chongqing 400707, China

† Contributed equally to this work

* Corresponding authors, E-mail: zhpchen@cdc.zj.cn; shinianmin@sina.com

Vaccines are among the most cost-effective measures for the prevention and control of infectious diseases. Safety evaluation spans the entire vaccine life cycle and is essential for protecting public health and maintaining confidence in immunization programs. China has established a vaccine safety evaluation system that is being continuously refined; however, several practical challenges remain. During vaccine development, these challenges include selecting solicited adverse events, assessing the severity and causality of adverse events, defining safety subgroups in clinical trials, and drafting and revising vaccine package inserts. In the post-marketing phase, key challenges include establishing integrated active and passive surveillance systems, developing and standardizing case definitions for rare adverse events, validating and evaluating safety signals, conducting benefit-risk assessments, and implementing risk-control measures. This article systematically reviews key considerations in vaccine safety evaluation during the development and post-marketing phases, summarizes relevant domestic and international regulations and methodological guidelines, analyzes current limitations in vaccine safety evaluation practices, and proposes directions for future improvement.

vaccine, safety evaluation, causality assessment, active and passive surveillance models, closed-loop risk management

doi: [10.1360/SSV-2026-0119](https://doi.org/10.1360/SSV-2026-0119)