

团 体 标 准

T/JPMA 023—2024

疫苗临床试验安全性随访工作规范

Specification for safety follow-up of vaccine clinical trials



2024 - 09 - 02 发布

2024 - 09 - 09 实施

江苏省预防医学会 发布

目 次

前 言	II
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 人员职责	1
5 安全性随访观察期	2
6 随访前准备	2
7 随访内容	4
8 群体安全性事件的调查处置	6
9 信息与资料汇总	6
10 质量控制	7



前 言

本文件按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

本文件由江苏省疾病预防控制中心（江苏省预防医学科学院）提出。

本文件由江苏省预防医学会归口。

本文件起草单位：江苏省疾病预防控制中心（江苏省预防医学科学院）、江苏省中医院、南京医科大学附属无锡人民医院。

本文件主要起草人：梁祁、魏明伟、潘红星、陈彦君、金鹏飞、张军、王家莹、李靖欣、王文娟、唐蓉、翟祥军。



疫苗临床试验安全性随访工作规范

1 范围

本文件规定了疫苗临床试验对受试者免疫后开展安全性随访工作的主要内容和工作程序。
本文件适用于疫苗临床试验中对受试者免疫后的不良事件随访工作。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

《药物临床试验质量管理规范》（国家药监局 国家卫生健康委 [2020]57号）

《疫苗临床试验质量管理指导原则（试行）》（国家食品药品监督管理总局 食药监药化管 [2013]228号）

《预防用疫苗临床试验不良事件分级标准指导原则》（国家药监局 [2019]102号）

《预防接种工作规范（2023年版）》（国家疾控局综合司 国家卫生健康委办公厅 国疾控综卫免发[2023]17号）

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

受试者日记卡 subject diary

在临床试验中运用的由受试者或协助受试者完成安全性观察的人员（包括受试者法定监护人、看护人或受试者指定的其他人员）记录参与临床试验过程中相关信息的第一手资料。

3.2

随访 follow-up

疫苗临床试验机构或现场单位研究人员在试验方案规定的安全性数据收集期间，对参加疫苗临床试验的受试者以通讯或其他的方式，进行定期或不定期了解其接种试验用疫苗后不良事件发生和变化情况，并指导受试者康复的一种观察方法。随访时应应对不良事件信息做全面、客观的记录。

4 人员职责

4.1 主要研究者

4.1.1 培训或组织培训不良事件调查员，对培训合格者授权。

4.1.2 批准安全性随访计划。

4.1.3 组织临床试验中不良事件和方案规定的其他事件（如妊娠事件）报告和处理。

4.2 试验现场负责研究者

4.2.1 审核安全性随访计划。

4.2.2 组织本临床试验现场各类不良事件和方案规定的其他事件（如妊娠事件）的报告。

4.2.3 协调本临床试验现场不良事件和方案规定的其他事件（如妊娠事件）的处理。

4.2.4 及时向主要研究者汇报超出处置能力范围的特殊或较复杂不良事件。

4.3 不良事件调查员

4.3.1 按照临床试验方案要求，制定安全性随访计划。

- 4.3.2 负责对受试者或协助受试者完成安全性观察的人员（包括受试者法定监护人、看护人或受试者指定的其他人员，以下称“协助人员”）开展安全性观察的培训。
- 4.3.3 负责按照随访计划对受试者实施随访，包括不良事件的收集、分级、与试验用疫苗的相关性判定、处理等环节的工作。
- 4.3.4 协助对不良事件（包括严重不良事件、特别关注不良事件）和妊娠事件等的处理。
- 4.3.5 及时向试验现场负责研究者汇报超出处置能力范围的特殊或较复杂不良事件。

5 安全性随访观察期

- 5.1 疫苗临床试验中，每剂次疫苗免疫接种后的安全性随访观察期一般分四个时间段进行：
 - a) 第一个时间段为每剂次疫苗免疫接种后留观（至少 30 分钟或方案规定的其他时间）；
 - b) 第二个时间段为留观结束至本剂次疫苗免疫接种后 7 天（或 14 天，或方案规定的其他时间），即以主动监测为主的阶段；
 - c) 第三个时间段为免疫接种后第 8 天（或第 15 天，或方案规定的其他时间）至本剂次疫苗免疫接种后第 30 天，即被动/主动结合监测阶段；
 - d) 第四个时间段为免疫接种 30 天后至全程免疫后 6 个月（或 12 个月，或方案规定的其他时间）。
- 5.2 上述第一至第三时间段可称之为“系统性随访观察期”，第四个时间段可称之为“长期安全性随访观察期”。

6 随访前准备

6.1 培训

6.1.1 不良事件调查员培训

由研究方、申办者或申办者委托的合同研究组织对不良事件调查员开展临床试验方案和安全性随访相关标准操作规程培训，内容包括：试验用疫苗特点及免疫程序、安全性随访工作内容、不良事件的观察方法和记录要求、疫苗免疫接种后常见不良反应及处置原则、以及严重不良事件（视试验方案还可包括妊娠事件、特殊关注不良事件、可疑且非预期严重不良反应等）的确认和报告等。

6.1.2 受试者培训

6.1.2.1 由不良事件调查员采用集中和/或单独培训的方式对受试者或协助人员培训，使其掌握接种疫苗以后应注意的事项，具备不良事件观察的一般技能，能及时、准确、完整填写不良事件观察记录，报告不良事件。

6.1.2.2 在疫苗免疫接种后留观期间，采用集中培训或单独培训方式，并统一发放自我观察的相关器材和资料；在面访、电话访视或视频访视时，采用一对一的单独培训方式。

6.1.2.3 如疫苗免疫接种后的安全性随访观察期内，负责受试者安全性观察的协助人员发生变更时，不良事件调查员应对新加入的协助人员实施安全性观察、记录和报告等相关培训，其经培训后方可从事安全性观察和记录工作。

6.1.2.4 安全性观察培训内容应包括：疫苗免疫接种后安全性观察工作的内容、按日记卡中相关要求记录不良事件及治疗情况、不良事件观察器材的使用方法、严重不良事件（视试验方案还可包括妊娠事件、特殊关注不良事件）的报告方式和途径、常见不良事件的处置措施等。

6.2 授权不良事件调查员

6.2.1 不良事件调查员应为临床或公共卫生医师，且有 1 年以上相关工作经验，其中长期从事免疫规划工作且具有处理疫苗免疫接种后不良反应经验者为佳。不良事件调查员应经岗位培训和主要研究者授权。

6.2.2 不良事件调查员团队中，应至少同时设置有 1 名临床执业医师，凡涉及医学判断或临床决策应当由临床医生做出。

6.3 制定随访计划

6.3.1 受试者入组前，不良事件调查员根据试验方案并参考以下要点制定合理且具操作性的临床试验安全性随访计划：

- a) 临床试验方案访视内容；
- b) 样本量；
- c) 试验目的；
- d) 受试者人群特征；
- e) 安全性观察要求；
- f) 试验用疫苗所预防疾病的特点；
- g) 试验用疫苗的自身特点等。

6.3.2 随访计划的内容包括且不限于：

- a) 不良事件调查员的培训和授权；
- b) 随访频次；
- c) 随访方式；
- d) 随访受试者人数；
- e) 随访记录；
- f) 不良事件处置流程等。

6.3.3 随访计划由试验现场负责研究者审核、主要研究者批准。

6.3.4 随访方式

6.3.4.1 包括面访、电话随访、视频随访、电子邮件或其它方式随访。

6.3.4.2 在以主动监测为主的阶段和被动/主动结合监测阶段，应采用面访或视频方式开展随访，无法面访和视频随访时，采用电话方式，但应做好记录并注明无法面访/视频随访的原因。

6.3.4.3 在长期安全性随访观察期，采用电话方式随访，必要时采用面访或视频方式随访。

6.3.4.4 可将信息化平台、智能穿戴设备等新技术应用于疫苗临床试验安全性随访工作，以提高数据采集的及时性、准确性和溯源性。

6.3.5 随访频次

不良事件调查员应按照临床试验方案和随访计划规定的时间段和频次对受试者随访。

6.3.6 随访受试者数估算

6.3.6.1 集中面访方式

根据不良事件发生情况和受试者自我观察能力，每个不良事件调查员每小时随访不超过20个受试者。

6.3.6.2 入户面访方式

根据受试者住址分布、不良事件发生情况，每个不良事件调查员每小时随访不超过10个受试者。

6.3.6.3 电话/视频方式

每个不良事件调查员每小时随访不超过15个受试者。

6.4 资料/物资准备

6.4.1 随访器材和资料的准备

- a) 体温计（已校验）；
- b) 刻度尺（适用于注射类疫苗）；
- c) 受试者联系名单；
- d) 随访工作记录表等。

6.4.2 涉及病原学标本采集时的准备

- a) 采样器材；

- b) 样本转运器材, 如生物样本转运箱等;
- c) 采样记录表等。

6.4.3 应用信息系统访视的项目准备

- a) 笔记本电脑或其他信息录入设备;
- b) 保证网络畅通等。

6.5 随访的场所

6.5.1 方案中规定的计划内随访,应在药物临床试验机构备案管理信息平台中已登记备案的场所实施。

6.5.2 方案中未做规定的计划外随访,应根据不良事件的具体情况(如是否需要开展实验室检查等),选择具备相应医疗条件的场所实施。

7 随访内容

7.1 不良事件处理

7.1.1 初步处置

- a) 针对短时(<48h)或轻微不适,不影响活动,且无需治疗的不良事件,可由不良事件调查员给出康复建议。
- b) 活动受限或可能需就诊的不良事件,不良事件调查员报告现场负责研究者协调进一步治疗。

7.1.2 进一步治疗安排

- a) 不良事件调查员报告现场负责研究者;
- b) 现场负责研究者协调“医疗救治绿色通道”协议医院实施诊治,或接受试者、受试者监护人/看护人意愿就近就便诊治;
- c) 嘱受试者(或其法定监护人/看护人)收集保存诊疗资料。

7.1.3 必要时的措施

- a) 现场负责研究者协调受试者救治医院组织专家进行会诊;
- b) 采集受试者样本,开展相关检测用于评估该不良事件与接种疫苗的相关性。

7.2 核实不良事件

7.2.1 核实不良事件整体信息

7.2.1.1 不良事件核实的主要内容包括:

- a) 不良事件是否真实发生;
- b) 是否为入组前已有的医学事件或事件加重;
- c) 具体症状(或疾病);
- d) 起止日期;
- e) 严重程度;
- f) 针对不良事件采取的治疗措施(包括合并用药具体的使用情况);
- g) 发生不良事件的可能原因;
- h) 不良事件转归等。

7.2.1.2 日记卡中不良事件的疾病诊断,如应由临床医生作出的,应以临床医生诊断为主,其他内容可由临床/公卫医生核实。

7.2.2 核实不良事件记录

7.2.2.1 对不良事件记录的核实主要包括:记录是否完整、修改是否规范、是否使用规范用语、是否存在逻辑错误、是否记录后续进展等。

7.2.2.2 不良事件调查员对不良事件的相关核实信息应填写在日记卡专门设计的随访情况备注栏中,并注明核实人和核实日期,不良事件调查员不得在受试者记录中直接新增、修改、删除不良事件信息。

7.2.2.3 不良事件名称

7.2.2.3.1 应使用医学术语，且优先使用医学诊断名称。如受试者未就医或不良事件调查员不具备诊断资质，则可以症状、体征作为不良事件名称。

7.2.2.3.2 每个不良事件名称均应该为一个单一事件，同时有多个诊断或症状/体征时，应分别记录、分别评价，如“上吐下泻”应记录为“呕吐”和“腹泻”两个事件，而非“呕吐和腹泻”或“呕吐、腹泻”。

7.2.2.3.3 医疗措施（如检查、手术等）不应作为不良事件名称，导致其状况的原因应记录为不良事件，如“急性阑尾炎手术”应记录为“急性阑尾炎”。

7.2.2.4 不良事件的起止时间

7.2.2.4.1 不良事件的时间记录

不良事件的开始时间和结束时间应精确到日期。如无法获知精确日期时，可具体到月。

7.2.2.4.2 不良事件的开始时间

7.2.2.4.2.1 一般为出现该症状/体征的时间或疾病的诊断时间。

7.2.2.4.2.2 严重不良事件的开始时间可以是该事件最初的症状出现时间或是原非严重不良事件升级为严重不良事件的时间。

7.2.2.4.2.3 开始时间的定义应在临床试验方案或相关标准操作规程（SOP）中事先规定。

7.2.2.4.3 不良事件的结束时间

7.2.2.4.3.1 一般以不良事件痊愈、状态稳定并不能恢复得更好、得到合理解释、受试者失访作为结束时间，应尽量精确到具体日期。

7.2.2.4.3.2 实验室检测结果作为安全性评估指标时，应以实验室检测指标恢复至正常参考值范围内或恢复至基线水平的的时间作为结束时间，该时间为样本采集时间而非样本检测或报告时间。

7.2.2.4.3.3 结束时间的定义应在临床试验方案或相关 SOP 中事先规定。

7.2.2.4.4 相同不良事件的记录

相同的2个不良事件如存在时间间隔，则按2个不良事件分开记录，除非不良事件调查员判断前序不良事件未实际痊愈，则前后2个不良事件可以合并记录为1个不良事件，但应由不良事件调查员作出说明。

7.2.2.5 不良事件的采取措施

不良事件的采取措施包括：未治疗、自购药治疗、门诊治疗、住院治疗、不详。

7.2.2.6 不良事件的结局

不良事件的结局/转归包括：痊愈、好转/缓解、未好转/未缓解/持续、痊愈伴后遗症、致死、未知。

7.2.2.7 不良事件的分级

各不良事件分级（严重程度）标准依据临床试验方案或《预防用疫苗临床试验不良反应分级标准指导原则》。当不良事件严重程度发生变化时，应记录该事件期间最严重的级别。

7.2.2.8 其他注意事项

7.2.2.8.1 体温：一般采用腋下体温，记录应保留一位小数。疫苗临床试验腋下温度与口腔温度的换算按照临床试验方案或《预防用疫苗临床试验不良反应分级标准指导原则》进行。

7.2.2.8.2 注射部位不良事件：采用注射方式给药的疫苗，注射部位发生皮疹、红晕、肿胀、硬结时，应测量其最大直径，单位应为毫米或厘米。

7.2.2.8.3 急性过敏反应：应核实该反应的症状表现，皮疹数量、大小、形态、发生部位，可能的诱因等，跟踪急性过敏反应进展，拍摄皮疹照片留存。如发生过敏性休克等严重过敏反应，还应详细记录发病及救治全过程。

7.2.2.8.4 腹泻、呕吐：应核实清楚 24 小时内腹泻/呕吐的次数、粪便/呕吐物性状、既往有无类似病

史、可能的诱因等。

7.2.2.8.5 肌肉痛：应核实具体疼痛部位，区分是否为接种部位疼痛，核实疼痛性质、有无缓解方式等。

7.3 合并用药

7.3.1 观察期内所有合并用药均应核实药物的通用名称、用药起止时间、给药途径、剂量、频次、用药原因等。

7.3.2 应核实药物、非药物治疗适应症是否与记录的不良事件名称一致。

7.3.3 应提醒受试者或协助人员在随访时出示就诊病历、处方或药品包装盒、说明书等，以便不良事件调查员核实并记录，或指导受试者或协助人员记录。

7.4 合并用疫苗

不良事件调查员核实观察期内合并用疫苗的名称、接种部位、接种途径、接种剂量、接种时间等信息后，记录或指导受试者或协助人员记录在日记卡中。

7.5 受试者再培训

7.5.1 随访过程中，不良事件调查员应指导受试者或协助人员填写日记卡，如发现受试者或协助人员未掌握或不熟悉不良事件观察要求时，应对其开展再培训。

7.5.2 随访过程中，不良事件调查员应再次提醒受试者或协助人员，当受试者发生严重不良事件（或妊娠事件、方案规定的特殊关注不良事件）时，应及时向不良事件调查员报告。

7.6 随访的结束

不良事件调查员应对前次随访时未痊愈的不良事件进行持续随访（必要时增加随访频次），直到不良事件痊愈、恢复至入组时基线、状态稳定并不能恢复得更好、得到合理解释、受试者失访或死亡。

7.7 不良事件相关性评估

7.7.1 主要研究者根据疫苗临床试验方案中的不良事件相关性判定的原则，制定具体的判定规程。

7.7.2 经主要研究者授权，不良事件调查员在随访时实施不良事件与疫苗接种相关性的初步判定。

7.7.3 不良事件相关性评估流程包括：

- a) 不良事件调查员对不良事件相关性评估；
- b) 主要研究者对不良事件调查员评估结果的审核和修正；
- c) 主要研究者可寻求研究团队以外的医学团队协作评估后，再最终确定不良事件相关性评估结果。

8 群体安全性事件的调查处置

8.1 主要研究者和试验现场负责研究者应在疫苗临床试验中建立群体安全性事件的处置预案。

8.2 不良事件调查员在随访时发现与疫苗接种相关的，具有突发性、广泛性的公共卫生事件时，应立即向试验现场负责研究者报告，由现场负责研究者协调事件的调查、处置。

9 信息与资料汇总

9.1 随访过程中，不良事件调查员获知严重不良事件或方案规定报告的妊娠事件、特殊关注不良事件，应立即向现场负责研究者报告，现场负责研究者组织授权的研究人员按照《药物临床试验质量管理规范》和临床试验方案的要求开展后续报告。

9.2 随访结束后，不良事件调查员应及时将随访记录汇总至现场负责研究者处。

9.3 受试者日记卡、受试者医疗相关文件（或其核证副本）、随访记录应作为疫苗临床试验必备文件归档，并按照《药物临床试验质量管理规范》和《药物临床试验必备文件保存指导原则》要求管理和保存。

9.4 在遵守《药物临床试验质量管理规范》原则的条件下，受试者的个人隐私应得到充分的保护。

10 质量控制

主要研究者对随访工作开展质量控制，内容包括但不限于：随访的真实性、随访完成率、及时率，日记卡填写准确率、完整率、规范率，不良事件的报告率和及时率等。



参 考 文 献

- [1] 《中华人民共和国疫苗管理法》（中华人民共和国主席令 第三十号）。
- [2] 《药物临床试验质量管理规范》（国家药监局 国家卫生健康委 [2020]57号）
- [3] 《预防接种工作规范（2023年版）》（国疾控综卫免发 [2023]17号）
- [4] 《涉及人的生命科学和医学研究伦理审查办法》（国卫科教发 [2023]4号）
- [5] 《疫苗临床试验质量管理指导原则（试行）》（食药监药化管 [2013]228号）
- [6] 《预防用疫苗临床试验不良反应分级标准指导原则》（国家药监局 [2019]102号）
- [7] 《药物临床试验必备文件保存指导原则》（国家药监局关于发布药物临床试验必备文件保存指导原则的公告 2020年第37号）
- [8] 《个例安全性报告E2B(R3)区域实施指南》（国家药品监督管理局药品评价中心通告 2019年11月22日）

