

预防用疫苗佐剂药学研究技术指导原则  
(征求意见稿)

国家药品监督管理局药品审评中心

2025年9月

## 目录

一、概述 .....	1
二、适用范围.....	2
三、一般原则.....	3
(一) 添加佐剂的整体风险获益评估 .....	3
(二) 不同情形下佐剂的研发策略.....	4
(三) 疫苗佐剂首次应用于人体临床试验的考虑.....	6
(四) 疫苗佐剂在临床期间和上市后的持续完善.....	6
(五) 不同生产来源佐剂的考虑.....	8
(六) 佐剂变更的考虑.....	9
四、药学研究.....	11
(一) 佐剂的基本情况.....	11
(二) 佐剂的包装形式.....	12
(三) 佐剂的基本要求.....	13
(四) 佐剂生产用原材料.....	14
(五) 佐剂制备 .....	15
1. 工艺开发.....	15
2. 佐剂成分的制备.....	16
3. 佐剂体系的处方 .....	17
4. 佐剂体系的制备.....	18
(六) 制剂处方研究与制备.....	19
1. 制剂处方研究.....	19

2.制剂制备.....	20
(七) 工艺确认/工艺验证.....	20
(八) 质量研究 .....	21
1.佐剂成分的质量研究 .....	22
2.佐剂的质量研究.....	23
3.含佐剂疫苗的质量研究 .....	24
(九) 质量标准 .....	27
1.佐剂的质量标准.....	27
2.疫苗中佐剂相关的标准 .....	29
3.方法学研究及验证 .....	30
4.标准物质.....	31
(十) 稳定性研究 .....	31
(十一) 直接接触制品的包装材料和容器 .....	32
五、注释 .....	33

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22

## 一、概述

疫苗佐剂（vaccine adjuvant）（见注释 1）是指能够辅助抗原应答，调节免疫反应的强度、时间和/或类型的物质，可用于提升疫苗的免疫效力和临床应用效果。佐剂可按其来源、作用机制或物理性质分类。本指导原则提到的佐剂既包括单一佐剂成分（见注释 2），也包括由多种成分组成的佐剂体系。

疫苗佐剂通常不能脱离抗原单独使用，且不能单独注册申报。含佐剂疫苗通常属于复杂制剂，该制剂应能保障佐剂和疫苗抗原协同发挥作用，并达到疫苗有效性和安全性的既定要求。

鉴于疫苗佐剂效应是佐剂、抗原等多种因素共同作用的结果，如无充分证据，佐剂对一种疫苗抗原介导的免疫增强反应不能直接外推到另一种抗原。

佐剂用于疫苗开发时应兼顾考虑其本身的特性、疫苗制剂的安全性和有效性，同时结合疫苗使用人群进行扩展的风险获益评估。早期开发的主要考虑点包括：①前期候选佐剂成分的有效性、安全性确证；②探索佐剂成分对抗原的免疫机制并确定功能性；③佐剂体系及疫苗的制剂处方开发，关注佐剂-抗原相互作用的研究；④影响佐剂体系、疫苗制剂的稳定性因素。

为进一步鼓励创新佐剂及其疫苗制剂的研发，规范药学相关研究和技术要求，加快推动此类产品的临床试验及上市

23 进程，全面提升含佐剂疫苗的生产和质量控制水平，特制定  
24 本指导原则。

25 本指导原则的制定参考了国内外佐剂及含佐剂疫苗  
26 的相关指导原则，同时借鉴了疫苗佐剂的研发经验和结果以及  
27 科学共识，旨在从技术角度阐述预防用含佐剂疫苗从研发到  
28 应用全生命周期不同阶段的基本思路 and 关注点。

29 进行含佐剂疫苗研发时，应符合《中华人民共和国药品  
30 管理法》、《中华人民共和国疫苗管理法》、《药品注册管理办  
31 法》、《药品生产监督管理办法》和《药品上市后变更管理办  
32 法（试行）》等相关法律法规要求。除参考本指导原则外，还  
33 应同时参考世界卫生组织（WHO）、国际人用药品注册技术  
34 协调会（ICH）等相关指导原则的要求。如涉及另有规定和技  
35 术要求的，也应一并参考，如《预防用含铝佐剂疫苗技术指  
36 导原则（试行）》。

37 本指导原则的起草基于当前对佐剂的科学认知。随着技  
38 术的发展、认知程度的深入和相关研究数据的积累，本指导  
39 原则将不断完善和适时更新。

40 佐剂类型及其组合多样、作用机制复杂，与不同抗原形  
41 成的制剂特点各异，鼓励研究者就研发中的技术问题与药品  
42 监管机构进行沟通。

## 43 二、适用范围

44 本指导原则主要适用于预防用疫苗的各类佐剂成分及

45 佐剂体系，如采用天然提取、合成、发酵等不同工艺路线制  
46 备的无机盐类（如铝离子）、皂苷类（如 QS21）、脂多糖类（如  
47 单磷酰脂质 A）、核酸类（如 CpG）等，以及由多种成分组成  
48 的佐剂体系等。

49 用于治疗用生物制品的佐剂，可视具体情况参考本指导  
50 原则。

### 51 三、一般原则

#### 52 （一）添加佐剂的整体风险获益评估

53 研发者应对疫苗中添加佐剂的必要性进行充分且严格  
54 的科学论证，确保佐剂的使用符合疫苗研发和免疫调节的实  
55 际需求。鼓励研发者将调节抗原免疫效果、促进重大传染病  
56 疫苗研发、满足公共卫生应急需要、或解决其他未被满足的  
57 临床需求等作为添加佐剂的主要考虑方向。

58 如需在疫苗中添加佐剂，应确保佐剂带来的提升抗原免  
59 疫效果的获益能够显著超过其可能带来的风险。

60 研发者应充分认识到佐剂类型、成分、剂量等对疫苗制  
61 剂安全性、有效性存在显著影响。因此，在研发过程中，应  
62 通过非临床和临床研究进行充分的佐剂类型筛选、明确佐剂  
63 的剂量-效应关系，优化佐剂的使用剂量，以实现免疫增强作  
64 用和安全性的良好平衡。

65 在进行佐剂类型和剂量的初步筛选研究时，建议以未被  
66 满足的临床需求为核心进行充分评估，包括病原体特点、可

67 能的作用机制、疫苗抗原的技术路线等。无论何种研发情形，  
68 一般均应结合非临床研究结果初步拟定佐剂类型和剂量，并  
69 建议在临床期间持续对佐剂类型、剂量、含佐剂疫苗制剂处  
70 方等方面进行充分的探索和验证研究，最终综合药学、非临  
71 床、临床研究数据进行全面的风险获益评估与分析。

## 72 (二) 不同情形下佐剂的研发策略

73 鼓励研发者采用佐剂研发创新疫苗或公共卫生领域尚  
74 未满足临床需求的重大传染病疫苗。

75 鼓励研发者在风险-获益评估合理的基础上探索对已有  
76 上市品种的佐剂和疫苗进行改良和优化，以获得更优的风险  
77 -获益比，如显著改善疫苗保护力和持久性、或对特定人群的  
78 有效性有明显优势、降低潜在的不良反应等。在改良和优化  
79 方面，可通过疫苗研发科学设计、优化佐剂类型及剂量、调  
80 整佐剂和疫苗制剂处方等方式；可结合现有疫苗技术路线情  
81 况，使用有佐剂效应的新技术路线进行研发；可在保证疫苗  
82 安全性和有效性不降低的基础上，探索采用更易质控的单一  
83 明确佐剂成分替代较难质控的混合佐剂成分，采用对起始物  
84 料无依赖性的合成法替代依赖于特定动植物天然来源的提  
85 取法等；通过上述方式实现提高含佐剂疫苗的免疫效果、保  
86 证安全性、加强质量可控性、确保生产可行性等目标。

87 应在立项阶段充分考虑有/无佐剂的风险-获益评估，明  
88 确添加佐剂的必要性及拟添加佐剂类型、剂量的合理性。可

89 考虑优先选用具有较多人体安全性和有效性数据支持的、以  
90 及生产和质量控制较为成熟的佐剂类型，并开展选用不同类  
91 型佐剂的疫苗效果对比研究，从中优选适合该抗原的佐剂类  
92 型。还应开展与同类已上市疫苗的质量和效果对比研究等。  
93 建议初步明确改良和优化的实际意义。

94 若为新型佐剂，应关注佐剂的安全性限度剂量标准和作  
95 用机理。由于新型佐剂的经验数据有限，在立项阶段应开展  
96 初步评估，新型佐剂需开展能为疫苗提供所需要的免疫应答  
97 类型、免疫应答的时间和水平的相关研究。

98 药学方面，临床前建议重点关注可能影响佐剂和含佐剂  
99 疫苗安全性及有效性的质量属性表征，建立明确的整体控制  
100 策略，如，应开展充分的外源因子安全性评估，监测可能影  
101 响制剂安全性的工艺材料和试剂，并对与安全性有关的生产  
102 工艺及产物进行严格控制等。

103 佐剂可能对联合疫苗中的不同抗原产生不同的免疫应  
104 答效果，应充分开展佐剂与不同抗原之间的相容性及相互作  
105 用研究。对于多联疫苗，每种抗原成分均应提供添加或者不  
106 添加佐剂的充分证据。对于多价疫苗，应重点关注佐剂与不  
107 同抗原之间相互作用是否存在差异。

108 多联疫苗中也可能会选用不同种类的佐剂，应充分开展  
109 各个抗原与不同佐剂之间的相互作用研究。例如，百白破联  
110 合疫苗采用了两种不同类型的铝佐剂分别吸附各个抗原。在

111 多联疫苗的稳定性研究中应重点关注对这些相互作用可能  
112 引起变化的情况。

### 113 （三）疫苗佐剂首次应用于人体临床试验的考虑

114 即使是相同的佐剂成分，在不同佐剂体系或不同疫苗中  
115 的应用可能会表现出差异，包括存在状态、免疫反应类型、  
116 稳定性等。研发者应结合佐剂的特点以及疫苗品种的实际情  
117 况，开展充分的药学研究，并遵循具体情况具体分析的原则。

118 非临床研究批次与临床研究批次应具有代表性。临床研  
119 究批次的质量应不低于非临床研究批次，两者在生产场地、  
120 生产工艺、制剂处方、质量特性、稳定性等方面尽可能保持  
121 一致。对于风险较高的疫苗佐剂，鼓励采用与非临床研究批  
122 次相同批号的抗原、佐剂及含佐剂疫苗作为首次人体临床试  
123 验用样品。若非临床研究批次与临床研究批次之间存在药学  
124 差异，则应详细说明并研究该差异对含佐剂疫苗安全性和免  
125 疫增强效果的潜在影响，必要时考虑补充进行额外的非临床  
126 研究或重新开展非临床研究，以支持开展临床研究。

### 127 （四）疫苗佐剂在临床期间和上市后的持续完善

128 疫苗佐剂的生产和质量控制应随品种研发进程而不断  
129 推进。在临床前研究、临床研究及上市后等不同阶段，均应  
130 不断持续完善药学研究，积累更多的生产平台知识和产品知  
131 识。

132 临床研究批次的制备工艺应满足一定规模要求，并能够

133 持续生产出符合预期的临床试验用样品。

134 对于临床期间的各项变更，需参照国内外相关技术指南  
135 进行充分的可比性研究。

136 在早期临床试验阶段，临床探索研究方案应获得非临床  
137 研究数据的支持，并加强对佐剂安全性和疫苗免疫原性的持  
138 续考察，最终确定佐剂和疫苗剂量以及临床使用方式。

139 在临床期间持续积累对佐剂和含佐剂疫苗的关键质量  
140 属性的认识，并逐步确立佐剂、疫苗制剂特定质量属性与产  
141 品安全性及有效性之间的相关性。建议确证性临床试验用样  
142 品的疫苗佐剂尽可能采用与拟上市商业化规模相同的生产  
143 工艺、规模和场地。

144 在上市阶段应重点考察并验证佐剂和含佐剂疫苗的生  
145 产工艺稳定性和批间一致性，并关注拟上市规模的工艺验证  
146 批次与临床试验用样品的全面的可比性分析。

147 鼓励持有人在上市后不断改进和优化佐剂生产工艺，持  
148 续提高含佐剂疫苗的质量，应充分评估和证明变更未对佐剂  
149 和含佐剂疫苗的安全性、有效性和质量可控性产生不利影响。

150 佐剂平台技术可用于开发生产多种病原体疫苗。基于既  
151 往对佐剂和含佐剂不同疫苗产品的科学理解及研究数据，平  
152 台技术可支持适当减免相关研究，支持或加快新产品开发及  
153 风险获益评估。鼓励开展佐剂平台技术开发研究，建议在现  
154 有法规及相关技术指南要求下，对佐剂物质结构、作用机制、

155 生产工艺、质量特性、检测方法、佐剂-抗原相互作用、生物  
156 学活性、既往非临床和临床验证情况等方面开展充分研究及  
157 评估，并通过持续积累平台数据，论证佐剂平台及相关数据  
158 用于不同产品开发的适用性、合理性及风险可控性，探索建  
159 立相应的佐剂平台技术及研究应用策略。

#### 160 （五）不同生产来源佐剂的考虑

161 本指导原则中，不同来源的佐剂是指来源于不同供应商  
162 （含自制、生产商 A、生产商 B 等）的佐剂。相同类型、不  
163 同生产商来源的佐剂在工艺、部分组分含量纯度、杂质谱及  
164 稳定性等方面可能存在差异，最终可能导致佐剂和含佐剂疫  
165 苗中的结构形态、佐剂与抗原相互作用、生物学活性、体内  
166 代谢清除时间等方面也存在显著差异。

167 无论佐剂为何种来源，在佐剂及含佐剂疫苗研究过程中  
168 均应参照本指导原则的对应部分，从原材料、生产工艺、质  
169 量控制、有效性和安全性等方面进行研究分析。此外，还应  
170 关注不同来源佐剂的运输条件和储存时间对佐剂及含佐剂  
171 疫苗质量和稳定性的影响。研发者应根据自身所采用的佐剂  
172 的特点和来源，系统性开展佐剂和含佐剂疫苗的研究，提供  
173 与所用佐剂来源相关的基本信息。重点关注不同来源、不同  
174 批次、放置不同时间的疫苗佐剂质量一致性。

175 佐剂本身的研究重点为佐剂成分或关键辅料的含量及  
176 纯度、佐剂生产过程中产品相关杂质和工艺相关杂质对佐剂

177 质量的影响、佐剂形态和结构表征（如涉及）、佐剂微环境表  
178 征（如涉及）、佐剂生物学活性、佐剂的处方研究、安全性、  
179 批间一致性以及稳定性研究等。

180 含佐剂疫苗的研究评价应关注以下方面：疫苗成品生产  
181 过程中佐剂与抗原的配伍顺序及过程控制、佐剂与抗原的相  
182 互作用及相容性、佐剂添加后对疫苗效力的提升或改善程度  
183 的影响、含佐剂疫苗的最终制剂处方研究、佐剂对于抗原组  
184 分检测时产生的影响、整个货架期期间的稳定性等。

185 如适用，在不同来源佐剂（如自制、不同生产商等）的  
186 筛选、首次确定佐剂来源、佐剂变更、周期性监测等重要节  
187 点，研发者应开展严格的供应商审计，明确并固定佐剂的供  
188 应商和生产工艺、过程控制及放行标准，并建立全面的入厂  
189 质控体系。在常规放行标准的基础上，补充进行扩展的结构  
190 确证及质量研究，如分子结构鉴定、核磁分析、活性成分含  
191 量检测、纯度考察等。

#### 192 （六）佐剂变更的考虑

193 常见的佐剂变更包括佐剂来源、生产工艺、处方、质量  
194 标准、分析方法等变更。

195 临床试验期间，对于佐剂变更应进行充分评估，以确定  
196 这些变更是否直接或间接影响疫苗临床试验样品的质量或  
197 安全性。若可比性结果显示佐剂变更对临床试验的安全性或  
198 有效性可能产生负面影响（如改变免疫原性、产生新杂质等），

199 或当佐剂的质量属性与安全性及有效性之间的关系尚未建  
200 立且该质量属性存在差异时，需进行变更前后的非临床研究，  
201 甚至临床桥接研究。某些可能对临床试验产生重大影响的佐  
202 剂变更，需考虑进行额外的非临床和/或临床桥接研究以支持  
203 含佐剂疫苗临床试验用样品的安全性和/或有效性评价。某些  
204 佐剂变更涉及关键佐剂成分物质基础的改变，需考虑按照  
205 《药品注册管理办法》及《生物制品注册分类及申报资料要  
206 求》的规定，重新提交临床试验申请，如增加全新佐剂成分、  
207 更换新佐剂/新佐剂系统、变更佐剂系统中的关键成分等。

208 对于佐剂上市后变更，应慎重分析拟变更事项对含佐剂  
209 疫苗生产控制和质量控制的潜在影响，关注关联变更及累积  
210 风险。如，佐剂工艺变更可能会对制剂体系产生影响，并可  
211 能对含佐剂疫苗整体的安全性、有效性和质量可控性产生影  
212 响等。如必要，应对变更后佐剂加强相应的中间控制及质量  
213 监测。对于佐剂成分来源、佐剂来源等上市后变更，应参照  
214 变更相关指导原则开展充分的研究。由于含佐剂制剂较为复  
215 杂，对于佐剂上市后变更应尽可能达到变更前后在佐剂水平  
216 的质量可比。

217 若佐剂变更可比性研究中出现差异，应结合佐剂类型和  
218 特性、变更风险、可比性研究阶段等方面，慎重考虑差异对  
219 后续步骤产生的中间产物及含佐剂疫苗成品的影响，分析药  
220 学差异与佐剂的安全性、有效性/免疫原性的相关性。应补充

221 佐剂变更前后和含佐剂疫苗变更前后的扩展表征结果，实施  
222 非临床桥接性或确证性研究。鼓励通过药学与非临床的方式  
223 开展变更研究，若在此基础上仍无法证明可比性，应进一步  
224 考虑进行临床研究。

## 225 四、药学研究

### 226 （一）佐剂的基本情况

227 应详细描述佐剂的性质和组成，明确佐剂体系的组成，  
228 说明其为单一佐剂成分、复合佐剂或佐剂系统（见注释 3）  
229 等。如适用，应对佐剂的典型理化特性和所含递送系统（见  
230 注释 4）的情况进行额外说明，如水包油乳剂、脂质体佐剂、  
231 纳米颗粒佐剂等。

232 根据已获取的产品知识描述含佐剂疫苗中每种成分的  
233 作用和功能，应尽可能划分可发挥佐剂效应的核心佐剂成分  
234 及本身无佐剂效应的成分，对不发挥佐剂效应的成分应提供  
235 相关依据。

236 如适用，应提供每种佐剂成分和辅料成分的基本信息，  
237 如分子量、分子序列和化学式等。鼓励对佐剂成分的免疫激  
238 活通路和作用机制进行阐述。此外，还需说明所选缓冲体系  
239 的合理依据，并关注其与疫苗抗原的相容性。

240 若佐剂成分已经被国内外监管机构批准进入临床试验、  
241 批准上市或已商品化，则需提供证明性材料，明确该物质的  
242 组分、化学组成及规格。提供其在国内外使用情况，并包含

243 已完成的药理学、毒理学、安全性研究以及人体使用的安全  
244 性研究数据等。

245 若采用国内外未批准使用的成分，应在临床试验期间继  
246 续对其作用原理、药学质量(包括供应商、新辅料合成工艺、  
247 质量控制、稳定性等)、安全性及其功能效应进行详细的研究。  
248 建议在研发早期与监管机构沟通，确认非临床和临床阶段的  
249 研究计划。

250 应说明最终含佐剂疫苗制剂的组成。明确含佐剂疫苗的  
251 理论规格，提供单剂量含佐剂疫苗中各抗原、各佐剂成分、  
252 各辅料成分等物质的制剂处方。

253 如适用，应单独提供佐剂体系处方、中间产物处方及其  
254 在后续配制步骤时的添加量，并补充说明对最终含佐剂疫苗  
255 制剂处方含量的折算方式。明确佐剂-抗原的相互作用。

## 256 (二) 佐剂的包装形式

257 在进行含佐剂疫苗的研发时，建议优先选择共同包装的  
258 形式，即抗原与佐剂混合制备成单支制剂的包装形式。

259 若拟将佐剂单独包装，即佐剂、抗原分别单独制剂的包  
260 装形式，使用前两者再进行混合。应说明佐剂采用单独包装  
261 形式的必要性，提供含佐剂疫苗无法采用共同包装形式充足  
262 的研究依据，并进行相关研究证明佐剂-抗原混合后未对疫苗  
263 质量产生不利影响等。如，进行含佐剂疫苗在两种包装形式  
264 下的混合前后对比研究，从抗原与佐剂混合后对机体免疫效

265 果和作用特征方面，进行混合前后的抗原佐剂相互作用、相  
266 容性、稳定性、免疫原性等对比研究。

267 此外，若采用佐剂、抗原分别单独制剂的包装形式，需  
268 明确临床使用前的混合操作未对疫苗质量产生不利影响，并  
269 为临床使用标准操作规范的制定以及保证含佐剂疫苗的免  
270 疫剂量提供依据。应对混合后接种前疫苗质量控制进行深入  
271 研究、对混合后疫苗的使用中稳定性进行研究，并对混合操  
272 作进行详细说明，尽量简化和规范化混合操作步骤。

### 273 （三）佐剂的基本要求

274 佐剂成分可能以多种形式发挥佐剂效应，如功能性成分  
275 （免疫刺激剂等）、可形成特定结构的成分（可电离脂质等）、  
276 可能与抗原或佐剂成分相互作用的成分等。

277 早期研发时应开展佐剂的质量筛选和质量考察。重点说  
278 明并关注各佐剂成分在疫苗中的作用，必要时提供相关研究  
279 数据证明其能够发挥佐剂效应。

280 申报临床试验时，建议提供佐剂的选择依据、生产用原  
281 材料、生产工艺、特性鉴定、质量控制和稳定性的初步研究  
282 资料。应说明佐剂来源（包括佐剂成分来源及佐剂体系来源），  
283 并提供各佐剂成分、佐剂体系（如涉及）的质量标准和检验  
284 报告，其中至少包括鉴别、含量、纯度、杂质检查等检测项  
285 目。鼓励研发者对佐剂建立额外的内控标准，设立结构表征、  
286 关键组分的纯度和杂质、功能性等检测指标。例如，对佐剂

287 成分的结构、合成率、结构分布率及纯度等进行检验；可采  
288 用质谱、核磁、HPLC 等方法检测关键组分的代表性杂质等。  
289 重点开展拟用于临床样品的佐剂成分与安全性相关的多批  
290 次质量特性考察分析。

291 临床试验期间，建议对佐剂制备工艺稳定性开展研究和  
292 优化。鉴于不同来源佐剂的生产工艺、杂质谱等可能存在差  
293 异，通常应在首次选用、来源变更（如涉及）、工艺变更时，  
294 开展必要的质量特性研究，确保变更不会对佐剂制剂体系和  
295 含佐剂疫苗的质量产生不利影响。建议尽早固定佐剂来源，  
296 持续积累对佐剂质量特性的认知，鼓励开展不同批次佐剂成  
297 分、不同批次佐剂体系的质量差异研究，并考察其对含佐剂  
298 疫苗制剂关键质量属性的影响，结合所获得的临床支持性数  
299 据开展综合评估。

300 申报注册上市阶段，提供全面完整的研究资料。

#### 301 （四）佐剂生产用原材料

302 应提供生产用原材料的来源及质量标准，生产用原材料  
303 应满足生产需求，且符合《中国药典》中“生物制品生产用  
304 原材料及辅料质量控制规程”及国际相关指导原则规定。

305 对于生产佐剂成分的菌种、毒种、细胞基质等，建议参  
306 照《中国药典》相关要求建立种子批系统和/或细胞库。

307 应提供生产用原材料供应商的检验报告，其中至少包括  
308 鉴别、含量、纯度等检测项目。

309 在生产制备佐剂时尽量避免使用动物源性原材料，从而  
310 有效降低外源因子引入风险。如涉及动物源性原材料，建议  
311 开展外源因子风险评估，包括是否需要特定的病毒清除或灭  
312 活工艺、评估动物源性原材料是否可能携带人体易感病毒等  
313 潜在风险，必要时应开展相关的外源因子检测。

## 314 (五) 佐剂制备

### 315 1. 工艺开发

316 佐剂的物质基础多样且复杂，不同来源的佐剂的工艺技  
317 术路线、生产步骤、关键质量属性可能相差较大。

318 质量属性设计和工艺参数设计是工艺开发的重要前提。  
319 应遵循质量源于设计的理念，参照 ICH Q8/9 等相关指导原  
320 则，根据佐剂和/或含佐剂疫苗的特性拟定产品目标质量概况  
321 (Quality Target Product Profile, QTPP)，初步确定工艺路线、  
322 工艺步骤、工艺参数并明确工艺过程控制策略。

323 早期研发阶段，可基于佐剂和疫苗成分及结构、平台知  
324 识、生产经验、研究基础等开展工艺步骤及参数对候选关键  
325 质量属性影响的风险评估。建议提供佐剂生产工艺各步骤的  
326 开发研究内容(如涉及，包括佐剂成分)，对生产工艺各步骤  
327 中各种工艺参数进行摸索和优化，说明工艺关键步骤确定的  
328 合理性以及工艺参数控制范围的合理性，关注生产工艺参数  
329 的可控性，并制定相应的过程控制策略。临床试验期间，应  
330 不断优化和完善生产工艺，持续积累生产工艺参数控制与候

331 选关键质量属性的相关性研究数据。上市后鼓励持续完善佐  
332 剂的关键工艺参数及过程控制，保证佐剂质量和工艺的一致  
333 性。

## 334 2.佐剂成分的制备

335 应明确佐剂成分的生产商及相应生产检验场地，提供基  
336 本的生产工艺信息，包括批次规模、工艺流程（图）、工艺步  
337 骤及参数、过程控制描述、关键生产设备情况、物料流转及  
338 中间产物等信息。

339 若采用生物培养法生产佐剂成分，可参照常规生物制品  
340 原液制备的技术要求，通常涉及生物体的发酵培养、收获、  
341 分离提取、纯化等工艺步骤，重点关注生物反应器培养条件、  
342 细菌或病毒收获工艺、杀菌工艺、灭活工艺、层析纯化、超  
343 滤工艺等。建议考察生产过程中目标佐剂成分的回收率，以  
344 及各纯化工艺对工艺相关杂质和产品相关杂质的去除性能。

345 若采用化学法（合成或萃取）生产佐剂成分，可参照化  
346 学原料药的技术要求，通常涉及合成反应、终止反应、去除  
347 杂质等工艺步骤，重点关注化学反应条件、物料的混合/添加  
348 速度和方式、反应时间、终止反应条件、萃取工艺、提纯工  
349 艺等。建议考察各项化学反应中佐剂成分有关物质的产生情  
350 况，尽可能去除或降低杂质残留、溶剂残留、（潜在）基因毒  
351 性杂质、重金属残留等，以确保佐剂成分的纯度和无毒性。  
352 生产工艺过程应尽可能避免引入已知对人体有害或环境污

353 染的物质，尤其是具有致瘤或遗传毒性的物质，有机溶剂的  
354 使用应符合《中国药典》通则“残留溶剂测定法”的相关要  
355 求。

356 生产工艺过程中应设立必要的过程控制项目，如在适宜  
357 的工艺步骤设立微生物负载、与佐剂成分功能相关的质量属  
358 性控制、杂质去除性能控制等。鼓励建立尽可能多的过程控  
359 制指标以积累佐剂成分的生产数据，并对可能存在的工艺放  
360 大中可能出现的问题及其可比性研究奠定基础，待积累并验  
361 证充分后再考虑减少控制指标。

### 362 3.佐剂体系的处方

363 佐剂体系可能由单一佐剂成分和缓冲体系组成（如铝佐  
364 剂、CpG 佐剂等），也可能为复合佐剂或佐剂系统（如 MF59、  
365 AS01 佐剂系统等）。

366 佐剂体系中的各个成分（如佐剂成分、辅料等）均应符  
367 合《中国药典》中“生物制品生产用原材料及辅料质量控制  
368 规程”及国际相关指导原则的规定。鼓励建立全面的佐剂成  
369 分和辅料的质量自检标准及平台。

370 申报临床试验时，应根据疫苗种类和抗原特性，围绕不  
371 同成分来源、免疫机制、使用剂量等因素，开展佐剂体系处  
372 方探索研究。结合非临床研究结果，明确佐剂体系中各个佐  
373 剂成分和辅料成分的添加合理性，优选适宜的佐剂体系处方。

374 处方研究中重点关注佐剂体系的安全性、对机体细胞免

375 疫和体液免疫的影响以及抗原-佐剂的量效关系。可后续在临  
376 床试验期间对佐剂处方进行持续研究和调整，必要时补充开  
377 展非临床桥接研究。

#### 378 4.佐剂体系的制备

379 应明确佐剂体系的生产商及相应生产检验场地，提供基  
380 本的生产工艺信息，包括批次规模、工艺流程（图）、工艺步  
381 骤及参数、过程控制描述、关键生产设备情况、物料流转及  
382 中间产物等信息。

383 若佐剂体系以单一佐剂成分为主，制备工艺主要涉及将  
384 该佐剂成分进行缓冲体系的置换及定量配制，以便后续直接  
385 与抗原组分进行半成品配制。需考察的工艺参数包括缓冲体  
386 系的选择（如，考虑与抗原组分的相容性等）、单一佐剂成分  
387 的目标浓度、搅拌转速、超滤倍数等。

388 若佐剂体系是由多种佐剂成分或递送系统形成的复合  
389 佐剂或佐剂系统，制备工艺可能涉及多种佐剂成分或递送系  
390 统的复合。应重点关注佐剂体系制备过程中复合工艺参数，  
391 如各成分的加样顺序、加样速度、混合时间、均质参数、包  
392 封参数等。同时考察佐剂体系在整个制备过程中对应的特性  
393 变化，如形成颗粒的结构大小、颗粒表面电荷随缓冲体系改  
394 变的变化、pH 值变化等。鼓励对佐剂体系内多组分的复合状  
395 态、多种佐剂成分的分布位置等进行研究。

396 无菌控制方面，对于采用高压高温灭菌工艺的，需关注

397 灭菌条件、灭菌次数对佐剂质量特性的影响；对于采用除菌  
398 过滤工艺的，需关注除菌过滤膜材质、孔径、过滤压力等的  
399 选择依据，考察除菌过滤前后佐剂质量特性的变化情况；对  
400 于采用无菌工艺制备的，应对佐剂制备、使用过程的无菌保  
401 障控制进行全面的风险评估和无菌工艺验证；研发阶段应通  
402 过上述工艺参数的研究和优化，进一步保障佐剂的无菌控制  
403 水平。

## 404 （六）制剂处方研究与制备

### 405 1.制剂处方研究

406 由于抗原特性不同，佐剂在疫苗中的处方需具体情况具  
407 体分析。

408 申报临床试验时，应根据疫苗种类和抗原特性，围绕佐  
409 剂类型、抗原含量、佐剂含量、抗原/佐剂配比等因素，开展  
410 特定佐剂与抗原的处方探索研究。结合非临床研究结果，明  
411 确佐剂类型和含佐剂疫苗处方中每种组分的作用及含量，提  
412 供佐剂、抗原、缓冲液、盐浓度、pH 以及其他辅料的选择依  
413 据。

414 处方研究中需筛选适宜的佐剂类型，重点关注佐剂用量、  
415 佐剂对抗原理化性质的影响、抗原佐剂相容性、稳定性等方  
416 面。

417 通过考察不同处方中佐剂和抗原的含量及纯度、相互作  
418 用程度对疫苗效力、免疫原性和稳定性等方面的影响，初步

419 探索抗原/佐剂的量效关系，从而拟定抗原浓度、佐剂类型及  
420 含量、缓冲体系等。可后续通过临床试验进一步筛选和确定  
421 佐剂在疫苗中的处方，必要时补充开展非临床桥接研究。

## 422 2.制剂制备

423 通常，含佐剂疫苗成品需要通过抗原制备、佐剂制备、  
424 两者混合制备制剂、调整浓度、灌装等多步工艺实现。

425 应明确用于疫苗制备的佐剂生产商，提供基本的生产工  
426 艺信息，包括批次规模、工艺流程（图）、工艺步骤及参数、  
427 过程控制描述、关键生产设备情况、物料流转及中间产物等  
428 信息。

429 除参照常规疫苗的研究要求外，还应重点关注疫苗制剂  
430 工艺参数及其对抗原佐剂相互作用产生的影响，包括抗原与  
431 佐剂的配比、加样顺序、加样速度、抗原佐剂相互作用、反  
432 应时间、反应温度等。鼓励开展疫苗制剂过程中抗原佐剂相  
433 互作用的动力学研究，必要时应建立过程控制指标。

### 434 （七）工艺确认/工艺验证

435 申报临床试验时，建议开展佐剂及佐剂用于疫苗制备的  
436 多批次工艺确认，从而初步证明生产工艺的合理性、可重复  
437 性、放大可行性，如提供多批次生产参数确认（关键工艺参  
438 数、重要工艺参数是否在控制范围内）、工艺过程控制确认  
439 （中间产物关键质量属性是否符合可接受标准）、多批次放  
440 行数据结果、必要的杂质去除率和佐剂成分回收率等数据。

441 佐剂的生产工艺和制备规模应能支持后续含佐剂疫苗的生  
442 产，并可生产出符合预期质量的疫苗临床试验用样品。若拟  
443 减少工艺确认批次的数量，应提供合理的依据。

444 上市阶段，应明确佐剂成分生产工艺过程中各项关键工  
445 艺参数，并鼓励开展最差工艺参数范围研究，在此基础上建  
446 立充分的过程控制策略。为证明生产一致性，应完成至少连  
447 续三批佐剂及佐剂用于疫苗制备的商业化规模工艺验证，并  
448 提供关键工艺参数和关键质量属性等指标结果。若拟减少工  
449 艺验证批次的数量，应提供合理的依据。鼓励在工艺验证中  
450 尽可能多的积累不同批次的佐剂对成品质量的影响。除提供  
451 放行检测结果外，应在工艺验证中充分证实拟上市的商业化  
452 规模佐剂批间一致性，如考察回收率和杂质去除率等工艺性  
453 能、进行中间产物的扩展质量特性研究、对需要放置中间产  
454 物的保持时间进行考察等。工艺验证中需关注佐剂的无菌生  
455 产验证，证实拟定的无菌处理工艺可达到预期的无菌保障，  
456 并且不会对佐剂带来不利影响。

#### 457 (八) 质量研究

458 除进行常规放行检验分析外，应结合佐剂药学特点开展  
459 全面的质量研究。鼓励采用不同原理的先进方法对关键质量  
460 属性进行考察和相互印证。

461 通常佐剂的理化特性与疫苗安全有效性之间的关系需  
462 持续积累，建议对佐剂成分、佐剂体系、含佐剂疫苗等不同

463 阶段产物均开展质量研究，应对可能影响佐剂活性和可能影  
464 响含佐剂疫苗效力的每种抗原和每种成分进行分析和考察。  
465 对于单独包装的佐剂，还应对混合后疫苗的抗原和佐剂进行  
466 质量研究和稳定性表征。

467 需选择代表性批次和/或适当生产阶段的样品进行佐剂  
468 质量研究，建议包括非临床研究批次、申报临床代表性批次  
469 （如涉及）、用于开展人体临床试验用样品批次、工艺验证批  
470 次、商业化规模生产批次、重大变更前后可比性研究批次等。

471 早期研发阶段，应重点对非临床研究批次和临床试验用  
472 样品进行初步的质量研究，探索潜在关键质量属性（**potential**  
473 **CQAs**），以作为质量标准初步建立的基础。

474 在临床试验期间和拟上市商业化规模工艺验证等阶段，  
475 持续积累对多批次佐剂及含佐剂疫苗全面的质量研究考察  
476 数据。若发生重大药学变更或进行偏差批次溯源性研究时，  
477 也应根据产品特点、生产工艺等特点选择适宜的检测项目进行  
478 质量研究。鼓励上市后持续探索和积累质量研究数据，为  
479 上市后各项药学变更评估和分析奠定基础，为持续完善和提  
480 升质量标准提供依据。

#### 481 1.佐剂成分的质量研究

482 由于某些佐剂成分的复杂性，建议对佐剂成分开展必要  
483 的质量研究，并与其在佐剂体系中的检测结果进行相关性分  
484 析或对比分析。如涉及，建议根据研究结果拟定佐剂成分的

485 检测项目和限度控制范围。

## 486 2.佐剂的质量研究

487 通常包括以下几个方面：

488 2.1 理化特性：如外观、pH、渗透压、干重、黏度等。

489 2.2 鉴别及含量：包括定性和定量检测，通过红外、紫外、  
490 核磁共振和质谱等进行分子量、化学修饰、异构体等结构确  
491 证及含量检测。

492 2.3 佐剂成分的纯度及有关物质（如适用）：根据佐剂成  
493 分的性质和来源，采用灵敏适宜的方法开展纯度分析、分子  
494 量分布、组分大小分布等考察，明确工艺相关杂质和产品相  
495 关杂质的构成，以加强佐剂成分的质量一致性。需对生产过  
496 程中的有机溶剂残留进行考察。

497 2.4 杂质：如工艺相关杂质、产品相关杂质、元素杂质等。

498 2.5 结构和形态（如适用）：若佐剂结构和形态可能对含  
499 佐剂疫苗安全有效性产生影响时，应补充开展结构和形态确  
500 证，重点关注生产过程中间产物的结构和形态变化，对结构  
501 和形态的均一性、稳定性等方面开展研究，必要时设立结构  
502 和形态的过程监测或控制。需持续积累结构和形态与最终疫  
503 苗免疫效果的相关性。如电镜考察、粒径大小及分布等。

504 2.6 生物学活性（如适用）：鼓励对佐剂开展生物学活性  
505 考察，并建立相应的质控，如降低佐剂毒性研究、细胞因子  
506 刺激活性研究等。鼓励结合佐剂对应刺激的免疫信号通路情

507 况，开展佐剂与主要免疫细胞的生物学相互作用研究。

508 2.7 安全性检查：如无菌检查、细菌内毒素和/或热原检  
509 查、溶血活性（QS-21）等。

510 2.8 佐剂体系中的相互作用（如适用）：在复合佐剂或佐  
511 剂系统中，某些佐剂成分可能与佐剂体系中的其他物质产生  
512 相互作用。如涉及，建议开展佐剂成分之间、以及与其他成  
513 分之间的相互作用考察。若该相互作用对佐剂体系的生物学  
514 活性或安全性指标产生重大影响，则应纳入质量标准中，必  
515 要时设定限度范围，并在佐剂体系生产过程中和稳定性研究  
516 中予以关注。

### 517 3.含佐剂疫苗的质量研究

518 含佐剂疫苗的质量研究通常包括理化特性、结构确证、  
519 纯度、杂质分析、免疫学特性等研究，除参照常规疫苗的研究  
520 要求外，还应补充进行以下内容：

#### 521 3.1 佐剂-抗原相互作用方面

522 应结合佐剂创新性、结构特性、相容性、稳定性等影响  
523 因素分析佐剂-抗原潜在的相互作用，并开展必要的质量研究。  
524 鼓励采用先进的理化分析方法对佐剂-抗原相互作用进行互  
525 补分析。

526 早期研发阶段，需对抗原与佐剂之间相互作用的存在状  
527 态进行初步确认，并提供数据明确是否对抗原性、疫苗效力、  
528 疫苗稳定性等产生影响。既往已获得的佐剂-抗原相互作用先

529 验知识可作为参考。如涉及，建立初步的标准限度。

530 临床试验期间，进一步开展研究确证抗原与佐剂之间的  
531 相互作用。建议结合抗原和佐剂性质（如抗原和佐剂的粒径、  
532 分子量、电荷差异等）选择适宜的考察方法，如过滤、离心  
533 分层、沉淀、色谱分离、电镜考察、等温滴定（ITC）、荧光  
534 共振能量转移（FRET）、表面等离子体共振（SPR）等。

535 若不具有相互作用，推荐采用非破坏性的考察方法（如  
536 示踪法）对抗原和佐剂进行可分离化的确证；如果一种方法  
537 无法明确证明，需结合多种原理的方法来相互佐证。

538 若存在相互作用，建议进一步采用多种不同原理的方法  
539 对抗原与佐剂之间的相互作用模式进行确证，如吸附、包封  
540 /包埋、偶联键合、乳滴插入等。持续考察佐剂抗原相互作用  
541 水平及是否达到稳态，如，相互作用的强度和保持状态、在  
542 稳定性研究中相互作用的一致性。对于吸附、包封/包埋类  
543 的相互作用，应提供动力学曲线相关表征数据，并明确吸附  
544 率、包封率等关键质量属性变化范围。鼓励采用先进的技术  
545 方法研究相互作用对抗原表位结构的影响。此外，还需开展  
546 相互作用后对生物学活性的考察，明确相互作用对疫苗免疫  
547 效果是否产生影响。

548 上市阶段，应完成抗原与佐剂相互作用的状态及对含佐  
549 剂疫苗的影响的确证研究。若不具有相互作用，需关注佐剂  
550 和抗原各自的关键质量属性变化趋势，并持续积累稳定性表

551 征情况。若存在相互作用，应提供抗原与佐剂相互作用的分  
552 析数据，并明确相互作用与含佐剂疫苗安全性和有效性的相  
553 关性，决定是否将相互作用相关指标纳入生产过程控制或放  
554 行标准。在稳定性研究中，对抗原-佐剂的相互作用水平应进  
555 行定期监测。

### 556 3.2 杂质方面

557 含佐剂疫苗佐剂相关杂质来源可能由于佐剂添加而直  
558 接引入，也可能在疫苗制剂阶段由于佐剂自身发生变化或与  
559 抗原相互作用而产生新的杂质（如降解、氧化、相互作用等）。

560 早期研发阶段，可从杂质来源入手进行分析和评估，预  
561 测含佐剂疫苗中潜在的杂质概况，建立适宜的杂质分析方法。  
562 佐剂在疫苗中的杂质风险和杂质水平不得超出动物安全性  
563 研究、前期临床试验或先验知识（如平台知识）等所支持的  
564 相应风险范围。如有必要，应在质量标准中设定合理的杂质  
565 残量上限。

566 临床试验期间，进一步对与佐剂复合前后的抗原完整性、  
567 纯度及活性变化进行研究，对与抗原复合前后的佐剂杂质鉴  
568 定和杂质残留量的安全性风险持续考察。如涉及佐剂-抗原相  
569 互作用，应开展杂质谱的分析。

570 上市阶段，应提供商业化规模多批次佐剂在疫苗中的杂  
571 质谱分析数据，以及杂质标准限度控制的支持性数据。

### 572 3.3 生物学活性方面

573 抗原佐剂复合物的生物学活性（采用生物学方法的检测）  
574 是含佐剂疫苗关键的综合性指标。

575 早期研发阶段，通常尚未积累足够的佐剂关键质量属性  
576 对疫苗安全性和有效性影响的数据。建议开展广泛的生物学  
577 活性研究，如体内效力测定、体内免疫抗体水平检测、体外  
578 效力检测、佐剂对抗原的递呈效果、抗原表达产物正确性、  
579 降低抗原毒性研究、增强抗原免疫反应研究等。鼓励对细胞  
580 免疫水平、刺激免疫信号通路的生物学活性开展相关研究。

581 临床试验期间，持续完善含佐剂疫苗效力检测方法学，  
582 同步探索含佐剂疫苗效力测定结果与人体临床试验结果的  
583 相关性数据。

#### 584 （九）质量标准

585 应对佐剂、抗原和含佐剂疫苗分别设立明确的质量标准，  
586 以确保其纯度、无菌、均一性、含量、生物学活性（如涉及）  
587 等关键质量属性的可控，同时评估与佐剂活性和含佐剂疫苗  
588 效力有关的每种抗原、每种佐剂成分的变化情况。

##### 589 1. 佐剂的质量标准

590 考虑到佐剂通常含有一种或多种佐剂成分，质量特性各  
591 不相同，应综合考虑佐剂组成及特性、质量研究、影响疫苗  
592 质量的因素等合理设置质量标准，至少包括理化性质、关键  
593 成分的含量检测、结构特征、纯度及杂质分析等。鼓励对佐  
594 剂建立单独的生物学活性检项。

595 创新佐剂成分和佐剂体系的质量标准可结合质量研究  
596 探索情况综合考虑。以下类型佐剂质量标准仅为举例，包括  
597 但不限于：

### 598 1.1 佐剂成分

599 不同工艺制备的核酸类佐剂成分（如 CpG）的常规放行  
600 检测项目可能存在差异，通常包括外观、鉴别、分子量、纯  
601 度和产品相关杂质分析、硫代修饰（如涉及）、残留溶剂（如  
602 涉及）、元素杂质（如涉及）、核酸大小及分布（如涉及）、内  
603 毒素、微生物限度或无菌等。

604 细菌提取的脂多糖类佐剂成分（如 MPL）的放行检测项  
605 目通常包括外观、鉴别、同系物分布及占比、三乙胺含量、  
606 己糖胺含量、磷含量、杂质分析（蛋白质含量、残留溶剂、  
607 核酸、游离脂肪酸、KDO 含量）、热原检查、微生物限度或  
608 无菌等。

609 提取的皂苷类佐剂成分（如 QS21）常规放行检测项目通  
610 常包括外观、鉴别、纯度和有关物质、杂质分析（蛋白质含  
611 量、残留溶剂）、内毒素、微生物限度或无菌等。

### 612 1.2 佐剂体系

613 铝佐剂的质量标准包括外观、鉴别、pH 值、铝含量、对  
614 抗原的吸附能力、内毒素、无菌等。

615 乳液佐剂的常规放行检测项目通常包括外观、鉴别、pH  
616 值、黏度、分层检查、渗透压、油相和表面活性剂含量、粒

617 径大小及分布、有效成分降解产物含量（如角鲨烯氧化分解  
618 产物丙酮）、内毒素、无菌等。

619 佐剂系统（如脂质体佐剂）的常规放行检测项目通常包  
620 括外观、pH 值、渗透压、佐剂成分和脂质体成分含量、粒径  
621 大小及分布、佐剂成分有关物质、脂质相关降解产物检测（如  
622 溶血磷脂、过氧化物等）、杂质分析（残留溶剂等）、内毒素、  
623 无菌等。

## 624 2.疫苗中佐剂相关的标准

625 佐剂在疫苗中的标准可参照常规疫苗的质量标准设置  
626 原则。如涉及抗原-佐剂的相互作用，建议将相互作用相关指  
627 标纳入含佐剂疫苗质量标准。

628 对于单独包装的佐剂，还应对混合后疫苗设置合理的质  
629 量标准，通常包括疫苗效力、佐剂含量等，以证明混合后佐  
630 剂未对疫苗的最终效力产生不利影响。

631 考虑到佐剂作用机制复杂，体外检测方法可能无法直接  
632 反映出佐剂对疫苗效力的贡献，建议建立体内效力指标。早  
633 期研发阶段，应初步建立含佐剂疫苗体内效力的质量标准 and  
634 限度范围。临床试验期间逐步优化体内效力方法学，积累体  
635 内效力数据，完善体内效力限度标准，并持续开展疫苗体内  
636 效力与临床有效性之间的相关性分析。上市阶段，建议含佐  
637 剂疫苗质量标准中至少纳入体内效力指标作为生物学活性  
638 控制项目。如能提供充分的支持性数据，可免除含佐剂疫苗

639 体内效力质量标准的设立。

### 640 3.方法学研究及验证

641 申报临床试验前，应关注所选择的检测方法的适用性，  
642 以及所设定标准限度的合理性，对重要指标或关键质量属性  
643 的检测方法提供与研发阶段的控制及重要性相符或适用的  
644 验证资料。

645 随着含佐剂疫苗临床试验研究进程，逐步提升和完善抗  
646 原和佐剂的各项分析方法，特别是用于评估佐剂含量、纯度、  
647 抗原与佐剂相互作用（如涉及）、疫苗效力检测等分析方法。

648 建议在早期研发到确证性临床试验的过程中，优先采用  
649 体内效力分析方法用于含佐剂疫苗效力检测；尽可能多的探  
650 索不同检测方法学和指标，并持续积累不同检测方法的结果  
651 与非临床药效学研究和临床有效性的相关性分析。在确定疫  
652 苗效力分析方法学时，应提供充分的支持性依据。

653 建议在确证性临床和商业化规模生产验证之前完成分  
654 析方法的充分验证，并用于含佐剂疫苗代表性样品的批次的  
655 质量控制和放行。上市阶段应按照相关指导原则提供全面的  
656 方法学验证资料。

657 某些佐剂可能会对检测方法产生干扰（如内毒素检测、  
658 异常毒性检测）。如涉及，应进一步开展方法相关的专属性验  
659 证，支持开发的方法符合预期的目标。如发现干扰，则应研  
660 究其他检测方法或进行方法学调整和优化。

661 4.标准物质

662 标准物质的建立和制备可参照《中国药典》和其他相关  
663 指导原则。

664 在申报临床阶段，应提供建立的含佐剂疫苗的临时工作  
665 标准品、参考品和对照品的来源、制备、表征、检定结果、  
666 标定过程及稳定性研究（包括定期监测数据）等方面的初步  
667 研究资料。如涉及，应开发佐剂成分特定的标准物质，并提  
668 供其来源、标准化过程和稳定性数据。

669 上市阶段，应提供采用确证性临床试验批次建立关键质  
670 量属性检测的标准物质建立的相关资料，并关注标准物质的  
671 可溯源性。

672 （十）稳定性研究

673 可参照生物制品稳定性相关指导原则开展佐剂和含佐  
674 剂疫苗的稳定性研究。

675 对于佐剂稳定性研究，根据佐剂的实际保存运输需要和  
676 质量特性，设置稳定性考察条件和考察项目。考察条件包括  
677 长期、加速、影响因素试验等。除常规放行指标外，稳定性  
678 考察项目应涵盖反映佐剂质量特性的敏感指标，如佐剂含量  
679 及纯度变化、佐剂成分和关键成分的特性变化、佐剂整体形  
680 态和结构的维持等。佐剂的稳定性数据应能支持下游含佐剂  
681 疫苗的生产。

682 对于共同包装的含佐剂疫苗的稳定性研究，可参照常规

683 疫苗的稳定性研究方案，并额外关注佐剂相关的以下方面，  
684 如外观、可见异物、不溶性微粒、抗原含量、纯度、疫苗效  
685 力、佐剂成分的降解情况及完整性、佐剂生物学活性、形态  
686 结构、无菌检查等。若发现某些降解产物在佐剂或含佐剂疫  
687 苗的有效期内持续增多或积累，则应在稳定性研究中对其进  
688 行评估。

689 对于单独包装的佐剂，需分别开展佐剂制剂和抗原制剂  
690 的稳定性研究。应明确接种前混合操作的详细步骤，以及混  
691 合操作的控制条件和时间。在此基础上，还应开展混合后疫  
692 苗的使用中稳定性考察，说明混合后疫苗的外观，并提供  
693 稳定性数据以支持拟定在接种前的暂存条件和时间。如涉及，  
694 鼓励考察不同存放时间对抗原佐剂相互作用的影响及表征  
695 动力学-稳态研究。

696 申报临床试验时，应提供能够支持临床使用的佐剂和疫  
697 苗的稳定性研究数据。上市阶段，应明确佐剂和疫苗的保存  
698 条件和效期，并提供全面的稳定性考察支持性数据。鼓励进  
699 行累积稳定性考察。

#### 700 (十一) 直接接触制品的包装材料和容器

701 共同包装的含佐剂疫苗的包材相容性研究可参照常规  
702 疫苗的研究要求，在稳定性研究方案中额外关注包材对佐剂  
703 的影响。对于单独包装的佐剂，应选择适宜的包材，并按照  
704 相关指导原则开展佐剂制剂的包材相容性研究。

705 生产工艺中使用的所有与产品接触的耗材（如储存袋、  
706 硅胶管、微流控芯片、管道等），需提交相关研究资料或其他  
707 适用的支持资料，并提供支持储存容器相容性的研究数据。

## 708 五、注释

709 疫苗佐剂：指能够辅助抗原应答，调节免疫反应的强度、  
710 时间和/或类型的物质，例如可激活机体对抗原的免疫应答能  
711 力、提高抗原的免疫原性、改变免疫应答类型、改变抗体类  
712 型等。

713 佐剂成分：佐剂成分系指可发挥佐剂效应的免疫刺激剂  
714 或递送系统。

715 复合佐剂或佐剂系统：通常指多种佐剂成分或佐剂成分  
716 与递送系统组合而形成的复合佐剂体系。

717 递送系统：通常能够增强抗原递呈至局部淋巴结的效果，  
718 有时也具有直接刺激免疫反应的作用。递送系统通常包括但  
719 不限于乳剂、脂质体、颗粒、载体等体系。