

《预防用疫苗佐剂药学研究技术指导原则 (征求意见稿)》起草说明

为鼓励疫苗佐剂产业发展与创新，规范并指导创新佐剂疫苗研发及申报，药审中心结合国内外预防用含佐剂疫苗的研发现状，探索建立佐剂技术评价体系要求，起草了《预防用疫苗佐剂药学研究技术指导原则》。现将起草情况说明如下：

一、起草背景

佐剂通常是辅助抗原使用的非特异性免疫增强剂，可增加和/或调整免疫应答水平、类型等。目前，已上市预防用疫苗中使用最广泛的为铝盐佐剂，已应用于多个产品中，如吸附无细胞百白破疫苗、13价肺炎球菌结合疫苗、重组人乳头瘤病毒疫苗等。

随着生物技术产业的快速发展，新型佐剂及含佐剂疫苗成为生物制品研发中的热点领域，为满足的临床需求提供更多选择。除传统铝盐佐剂外，近年来国外已有多款含新型佐剂的预防用疫苗获批上市。同时，我国含新型佐剂的疫苗申报量呈指数级增长，已有几十个产品处于临床前或临床研究阶段，且多个自主研发的含新型佐剂疫苗处于上市申请阶段。药学方面，在研产品涉及了不同的佐剂成分、佐剂类型、佐剂组合、抗原选择等，含佐剂疫苗的物质基础复杂多样，技术路线所有差异、质量特性各不相同。此外，在此类疫苗研

发过程中也存在药学通用型问题，如佐剂相关杂质研究、制剂处方研究等。上述问题也成为疫苗研发和技术评价中的重点和难点问题。

为了更好的解决新型佐剂及含佐剂疫苗的在研发与评价中的共性问题，进一步推进疫苗佐剂的研发工作，鼓励创新，结合国内外佐剂指南、审评实际、行业调研等，撰写并申报了药品监管科学全国重点实验室课题《人用疫苗新型佐剂的技术评价指导原则》（编号：2023SKLDRS0136），聚焦主要问题，形成初步共识，起草了《预防用疫苗佐剂药学研究技术指导原则（征求意见稿）》。

二、指导思想和定位

以国家颁布的相关法规及技术指导原则为基础，立足国内预防性疫苗新型佐剂及佐剂疫苗的研发现状，结合国内外相关研究进展和技术要求，本着科学性、可操作性、前瞻性和先进性相结合原则起草。

本指导原则以解决新型佐剂的共性问题为抓手，根据研发和生产过程中存在的突出问题，提出原则性的技术评价要求与考虑要点；以提出技术评价的指导建议为目的，以期达到提升已上市疫苗质量、规范后续疫苗研究等目的。

起草期间，根据专家意见及业界反馈，将指导原则题目确定为“预防用疫苗佐剂药学研究技术指导原则”。

本指导原则基于现阶段对新型佐剂疫苗的认识，开展相

关调研和起草工作。后续，将根据科学技术和经验积累而逐步完善。

三、起草过程

2023年2月至2024年4月，起草小组查阅国内外佐剂相关指南，并结合近几年审评实践，围绕创新型佐剂、含创新型佐剂疫苗的生产工艺、质量控制、制剂处方开发等对10家国内外代表性疫苗企业开展了问卷调研，对3家企业进行了实地调研，收集并汇总了企业对于新型佐剂的药学研究进展、药学研究情况、主要问题以及未来佐剂的发展方向。

2024年5月至2025年3月，结合国内外佐剂相关指南、审评实际以及调研情况等，初步拟定了指导原则的整体框架、基本原则与药学关注点等，开始指导原则的起草工作。起草小组于2025年3月完成了初稿。

2025年3月4日，药审中心召开专家咨询会，邀请业界专家及企业代表参会，对指导原则的定位、名称、适用范围、以及指导原则的关键问题进行讨论和修订。根据会议意见，于2025年6月完成指导原则的初步修订工作。

2025年6月24日，药审中心召开专家定稿会，对专家咨询会后的反馈意见进行汇总并讨论，并对指导原则（初步修订稿）进行进一步修订，形成《预防用疫苗佐剂药学研究技术指导原则（征求意见稿）》。

2025年8-9月，召开企业座谈会。

2025年9月，拟上网征求意见。

2025年9月，拟召开第二次企业座谈会。

2025年12月，拟正式发布。

四、指南框架和主要内容

本指导原则共分为五个部分，分别为概述、适用范围、一般原则、药学研究以及注释。

首先，在“概述”部分简述了疫苗佐剂的概念、佐剂用于预防用疫苗开发的相关考虑以及制定指导原则的目的等。同时，鼓励研发者在研发过程中与监管机构进行沟通交流。

“适用范围”明确了本指导原则主要适用于预防用疫苗中使用的佐剂成分和佐剂体系。对于含佐剂的治疗用生物制品（如，治疗性疫苗）的研发，可视情况参考本指导原则开展相关研究。

“一般原则”部分以佐剂添加的相关考虑为主，分层次进行详细论述。一是添加佐剂的必要性，研发者应结合非临床研究结果拟定佐剂类型和剂量，并在临床试验期间予以充分的探索和验证研究。二是不同情形下佐剂选择的研究重点。鼓励研发者将调节抗原免疫效果、促进重大传染病疫苗研发、满足公共卫生应急需要、或解决其他未被满足的临床需求等作为添加佐剂的主要考虑方向。三是，佐剂首次应用于人体临床试验时，为保证安全性及非临床批次代表性，对于风险较高的疫苗佐剂，鼓励采用与非临床研究批次相同批号的抗

原、佐剂及含佐剂疫苗用于临床试验。若两者存在药学差异，建议进一步开展相关研究。该部分突出对为满足临床需求的新型佐剂研发的鼓励态度，及其必要的前提、风险-评估的原则等，并详述了不同研发阶段佐剂的技术要求、不同来源佐剂的考虑、佐剂平台技术的相关考虑等。

“药学研究”为本指南的主要内容，分为佐剂本身的药学研究和佐剂在制剂中药学研究两个层次。采用相似的格式全面地描述了佐剂本身的基本情况和基本要求、包装形式、生产用原材料、佐剂制备；含佐剂疫苗制剂处方研究与制备、工艺确认/工艺验证；佐剂和含佐剂疫苗的质量研究、质量标准及方法学研究、标准物质以及稳定性研究等。

“注释”对全文中部分专有名词进行了解释说明，如疫苗佐剂、佐剂成分、复合佐剂或佐剂系统等。

四、其他需要说明的问题

（一）本指导原则的定位

新型佐剂可能是单一组分，也可能是由多组分构成，故其免疫机制、理化性质、生产工艺以及质量特性等较为复杂。本指导原则突出了以下特点：

一是强调佐剂疫苗的研发是一个综合统筹，不断推进的体系研究除考虑抗原性质和佐剂性质等药学特征外，还需结合其作用机制和免疫效果综合考虑，更重要的是需要通过临床试验不断验证。

通过目前佐剂疫苗申报情况可以发现，企业在前期研发时存在盲目创新或佐剂添加依据不足等问题。建议以未被满足的临床需求为基调推动鼓励佐剂创新，并按照“解决临床需求”的不同程度进行佐剂研究要求的分阶段、分层次进行。本指导原则基于现阶段的科学认知和审评实践起草，以鼓励创新为导向，同时兼顾前瞻性、科学性、灵活性。因此，整体认为，基于国内现有行业发展现状及新质生产力发展的需求，仍需不断推进疫苗佐剂研发工作。鼓励创新的同时仍以充分的非临床研究和临床验证为基础。

二是强调本指导原则的通用性要求。现阶段佐剂及佐剂系统的形式多样，物质基础较为复杂，部分佐剂或佐剂系统涉及多种新型辅料或佐剂活性物质，佐剂系统体系也较为复杂，疫苗佐剂指导原则涉及的药学研究内容较多。本指导原则作为预防用疫苗新型佐剂的首个药学指南，本着原则性、通用性要求，旨在鼓励佐剂研发创新，并在佐剂及佐剂疫苗的研发予以引导和规范。各类佐剂的具体药学评价要求各不相同，后续将根据不同佐剂的成熟程度，以各论形式逐步完善。

三是对研发较为集中的佐剂提出了基本要求。如质量标准部分明确了 CpG、QS21、MPL 佐剂成分及铝佐剂、乳液佐剂、脂质体佐剂体系等基本的检项、分析方法等要求；对建立含佐剂疫苗体内效力标准和限度提出了明确建议。

（二）对本指导原则侧重点的考虑

国际惯例明确佐剂不得单独申报。佐剂与抗原不可分割，佐剂必须与抗原一起才能发挥作用，并强调应针对特定的抗原开展研究、不同的佐剂和抗原结合后特性不同，在此研究基础上应对含佐剂疫苗进行合理质控等。

经专家咨询会讨论认为，目前本指导原则的主要内容仍是围绕佐剂展开，以解决当前佐剂问题为导向，包括佐剂的定义、分类、工艺及质控、佐剂的筛选，以及抗原与佐剂配伍使用时的相关考虑等；而未对疫苗抗原部分进行详细论述。

相应地，如果选用以“疫苗佐剂和含佐剂疫苗的药学研究技术指导原则”作为题目，强调佐剂与疫苗联合之后的“佐剂”以及“含佐剂疫苗”，需要补充抗原及含佐剂疫苗的诸多内容，容易冲淡主题。

故最终确定本指导原则题目拟定为“预防性疫苗佐剂药学研究技术指导原则”。

（三）对治疗性疫苗的相关考虑

现阶段，佐剂在疫苗中的应用较为广泛，包括预防用疫苗和治疗用疫苗。但由于目标人群不同，两者在研发阶段的侧重点不同。

治疗用疫苗与以预防病原体感染或暴露后发病的疫苗风险-效益评估存在较大区别。治疗用疫苗的适应症、适用人群、使用剂量、免疫机制等均与预防用疫苗不同。预防用疫

苗主要用于健康人群，剂量较低，主要为辅助增强免疫反应，而治疗用疫苗则常为靶向性、高剂量、佐剂作用较为强烈的疫苗，以达到挽救患者生命的效果。综合评估风险-效益的要求，对风险可接受的程度等，本指导原则的适用范围暂未纳入治疗用疫苗。

暴露后疫苗是指对感染病毒但尚未发病阶段产生治疗效果的疫苗（适用于病毒感染后携带者的疫苗）。通常病原体潜伏感染，尚未形成疾病，例如治疗性乙肝疫苗、治疗性 HPV 疫苗等。目前指南中体内效力、安全性等质控要求对于暴露后疫苗的适用性有待商榷，故适用范围也未包括暴露后疫苗。

经专家咨询会讨论认为，本指导原则的适用范围拟定为预防用疫苗所使用的佐剂成分或佐剂体系。治疗用疫苗佐剂在研发时可参考本指导原则的要求进行药学研究。

（四）对不同非自制来源佐剂的考虑

原则上，无论佐剂为何种来源，均应参照本指导原则的要求进行全面研究。一是，佐剂对于疫苗的安全性有效性至关重要，应进一步统一相同类型、不同来源佐剂的技术要求，技术要求不因佐剂来源差异而降低，即使是外购佐剂，建议佐剂供应商也参考指导原则的要求开展研究，强化对佐剂作为生物制品组成部分的质量要求的理解；二是，从含佐剂疫苗开发的角度出发，佐剂质量可能严重影响最终疫苗产品质量，申请人作为疫苗产品注册申报和生产的第一负责人，建

议申请人对外购佐剂质量进行重点关注。申请人全面掌握佐剂的理化特性、免疫机制、生产工艺、质量特性等，有利于佐剂与抗原的配伍研究以及产品开发。

但考虑申请人通常无法获得外购佐剂的全套药学研究资料，特别是工艺研究及质量研究；若外购佐剂的供应商不能提供完整的研究资料，申请人可结合对外购佐剂的风险评估情况（如外购佐剂本身的物质特性、外购佐剂的工艺流程和路线、外购佐剂工艺参数范围、当前对杂质谱考察结果的掌握程度、外购佐剂对疫苗安全性有效性的潜在影响、外购佐剂当前质量表征的充分程度），考虑按照指导原则要求进行补充研究和质量控制，并提交相应资料。

（五）对佐剂-抗原相互作用方面的考虑

对于不同类型的疫苗抗原，佐剂和抗原的相互作用存在明显差异。既往的佐剂/疫苗相互作用，如铝盐佐剂，多集中在抗原-佐剂的吸附作用，主要为物理单反应。但含佐剂疫苗可能涉及佐剂和抗原的物理/化学反应，应该分层次考虑。此外，抗原佐剂相互作用研究应以成分安全性和有效性关联性、稳定性关联性为核心，在对佐剂/抗原相互作用的特性分析的基础上，针对新佐剂研发提供一个引导性方案，提供一定的探索空间和灵活性。

（六）对含佐剂疫苗设立体内效力指标的考虑

虽然国外监管机构一直鼓励采用 3R 原则，尽量减少动

物试验。但经专家会讨论认为，仍建议对含佐剂疫苗建立体内效力指标，并纳入质量标准。一是佐剂对疫苗的作用机制复杂，体外检测方法可能无法直接反映出佐剂对疫苗效力的贡献，体内效力更能够综合反应佐剂和抗体共同在体内发挥作用情况，具有很好的含佐剂疫苗效果表征意义。二是在含佐剂疫苗的研发早期，申请人对产品知识、佐剂机制、有效性指标的认识尚浅，为更好确保疫苗批次的批间一致性，为临床期间变更的评价奠定基础，应将体内效力指标纳入质控。三是，尽早建立体内效力指标，可在临床期间同步研发体内效力检测方法以及体外效力检测方法，积累数据并探究其相关性。若研究证明体外效力与体内效力存在较好的相关性时，提供充分的支持性数据，可用体外效力替代体内效力。

疫苗体内效力方法较多，主要包括攻毒保护试验、结合抗体检测 ED50 法、中和抗体检测 ED50 法，以及单稀释度检测效力法、体内中和抗体水平检测等，申请人应结合自身佐剂和疫苗品种特性开展方法学探索和优化。

（七）将佐剂作为平台技术的考虑

在现行法规框架下，佐剂按照辅料管理，但未纳入原辅包关联审评审批系统。从生产和质控的角度，佐剂可以作为一个独立的部分进行研究，并与不同疫苗进行配伍使用，随着抗原一起组成含佐剂疫苗进行审评。借鉴国际监管机构的监管新工具，在本指导原则中引入佐剂平台技术的概念，可

支持适当减免相关研究，加快或支持新产品开发及风险获益评估，为未来加快佐剂及佐剂疫苗的研发留有接口。