

# **预防用疫苗佐剂药学研究技术指导原则**

## **(试行)**

**国家药品监督管理局药品审评中心**

**2026年1月**

## 目录

一、概述 .....	1
二、适用范围.....	3
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.....	7
(六) 佐剂变更的考虑.....	9
(七) 对佐剂平台技术的考虑.....	10
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 .....	17
(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) 工艺验证 .....	20
(八) 扩展的质量研究.....	21
1.佐剂成分的质量研究 .....	22
2.佐剂的质量研究.....	22
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.方法学研究及验证 .....	30
3.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 .....	33
五、注释 .....	33
六、参考文献.....	33

## 一、概述

疫苗佐剂 (vaccine adjuvant) 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，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。含佐剂疫苗的制剂体系通常较为复杂，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等进行全面的风险-获益评估。含佐剂疫苗的早期开发阶段研究的主要考虑点包括：①早期候选佐剂成分的有效性、安全性确证；②探索佐剂成分与特定抗原组合后的免疫机制并确定其功能性；③佐剂体系及疫苗的制剂处方开发，包括佐剂-抗原相互作用等研究；④影响佐剂体系、疫苗制剂的稳定性因素。佐剂使用的类型、成分及剂量等将在后续临床研究中不断得以研究和验证，最终根据产品不断开发积累数据及临床研究结果等

建立适宜的药学控制策略。

为进一步鼓励佐剂创新及含佐剂疫苗的研发，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进程，全面提升含佐剂疫苗的生产和质量控制水平，特制定本指导原则。

本指导原则的制定参考了国内外佐剂及含佐剂疫苗的相关指导原则，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应用全生命周期不同阶段的基本思路和关注点。

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

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

佐剂类型及其组合多样、作用机制复杂，与不同抗原形成的制剂特点各异，鼓励研发者就研发过程中的技术问题与

药品监管机构进行沟通。

## 二、适用范围

本指导原则主要适用于预防用疫苗的各类佐剂成分，如不同工艺路线制备的无机盐类(如铝离子)、皂昔类(如 QS21)、脂多糖类(如单磷酰脂质 A)、核酸类(如 CpG)等，以及由多种成分组成的佐剂体系。

用于治疗用生物制品的佐剂，可视具体情况参考本指导原则。

## 三、一般原则

### (一) 添加佐剂的整体风险获益评估

研发者应对疫苗中添加佐剂的必要性进行充分的科学论证，确保佐剂的使用符合疫苗研发和免疫调节的实际需求。鼓励研发者将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。

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

研发者应充分认识到佐剂类型、成分、剂量等对疫苗制剂的安全性、有效性存在显著影响。因此，在研发过程中，建议结合佐剂的创新程度、目标人群、临床使用风险、工艺可及性等，通过非临床和临床研究进行充分的佐剂类型筛选、开展佐剂的配伍研究，优化佐剂的使用剂量，以实现免疫增

强作用和安全性的良好平衡。

含佐剂疫苗在进行佐剂类型和剂量的初步筛选研究时，建议以未被满足的临床需求为核心进行充分评估，还应考虑病原体特点、可能的作用机制、疫苗抗原的技术路线等。无论何种研发情形，一般均应结合非临床研究结果初步拟定佐剂类型和剂量，并建议在临床期间持续对佐剂类型、剂量、含佐剂疫苗制剂处方等方面进行充分的研究和验证，最终综合药学、非临床、临床研究数据进行全面的风险-获益评估与分析。

## （二）不同情形下佐剂的研发策略

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

鼓励研发者在风险-获益评估合理的基础上，探索对已有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-获益比，如显著改善疫苗保护力和持久性、或对特定人群的有效性有明显优势、降低潜在的不良反应等。在改良和优化方面，可通过科学设计，优化佐剂类型及剂量、调整佐剂和疫苗制剂处方等方式予以临床安全、有效性的改良；也可在保证疫苗安全性和有效性不降低的基础上，探索佐剂药学改良，如，采用更易质控的单一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取法等。鼓励通过相关可行的方

式提高含佐剂疫苗的免疫效果、改良安全性、加强质量可控性、确保生产可行性及产品可及性等。

应在立项阶段充分考虑有/无佐剂的风险-获益评估，明确添加佐剂的必要性及拟添加佐剂类型、剂量的合理性。研发者应关注佐剂的安全性限度剂量标准和作用机理。一般情况下，优先选用具有较多人体安全性和有效性数据支持的、以及生产和质量控制较为成熟的佐剂类型，有利于含佐剂疫苗风险控制。可行的情况下，应开展选用不同类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型，还应开展与同类已上市疫苗的质量和安全性及有效性对比研究等，初步明确佐剂的获益或改良/优化的实际意义。若佐剂的人体经验数据有限，建议在立项前期开展能支持疫苗开发需的免疫应答类型、免疫应答时间和水平的相关研究。

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

对于联合疫苗，佐剂可能对不同抗原产生不同的免疫应答效果，应系统开展佐剂与各抗原之间的相容性及相互作用研究。对于多联疫苗，每种抗原成分均应提供添加或者不添加佐剂的充分证据。对于多价疫苗，应重点关注佐剂与不同

抗原之间相互作用是否存在差异。

多联疫苗中若选用不同种类的佐剂，应充分开展各个抗原与不同佐剂之间的相互作用研究。在多联疫苗的稳定性研究中应重点关注这些相互作用可能引起变化的情况。

### （三）疫苗佐剂首次应用于人体临床试验的考虑

即使是相同的佐剂成分，在不同佐剂体系或不同疫苗中的应用可能会表现出差异，包括存在状态、免疫反应类型、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况，开展充分的药学研究，并遵循具体情况具体分析的原则。

非临床研究批次与临床研究批次应具有代表性。临床研究批次的质量应整体不低于非临床研究批次，两者在生产场地、生产工艺、制剂处方、质量特性、稳定性等方面尽可能保持一致。若非临床研究批次与临床研究批次之间存在药学差异，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研究或重新开展非临床研究，以支持开展临床研究。

### （四）疫苗佐剂在临床期间和上市后的持续完善

疫苗佐剂的生产和质量控制应随品种研发进程而不断推进。在临床前研究、临床研究及上市后等不同阶段，均应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识。

临床研究批次的制备工艺应满足一定规模要求，并能够

持续生产出符合预期的临床试验用样品。

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

在临床期间持续积累对佐剂和含佐剂疫苗的关键质量属性的认识，并逐步确立佐剂、疫苗制剂特定质量属性与产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品的疫苗佐剂采用与拟上市商业化规模相同的生产工艺、规模和场地。对于临床期间的各项变更，需参照国内外相关技术指南进行充分的可比性研究。

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

鼓励持有人在上市后不断改进和优化佐剂生产工艺，持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。

## （五）不同生产来源佐剂的考虑

本指导原则中，不同生产来源的佐剂是指来源于不同生产商（自制；非自制：生产商 A、生产商 B 等）的佐剂。不同生产商来源的相同类型佐剂在工艺、组分含量、纯度、杂质谱及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苗中的结构形态、佐剂与抗原相互作用、生物学活性、

体内代谢清除时间等方面存在显著差异。

无论佐剂为何种生产来源，在佐剂及含佐剂疫苗研究过程中均应参照本指导原则的对应部分，从原材料、生产工艺、质量控制、有效性和安全性等方面进行研究分析。此外，还应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的特点和来源，系统性开展佐剂和含佐剂疫苗的研究，提供与所用佐剂来源相关的基本信息。应重点关注不同来源、不同批次、以及不同放置时间的疫苗佐剂质量一致性。

佐剂本身的药学研究重点为佐剂成分或/和关键辅料（如有）的含量及纯度、佐剂生产过程中产品相关杂质和工艺相关杂质、佐剂形态和结构表征（如涉及）、佐剂微环境表征（如涉及）、佐剂生物学活性、佐剂的处方研究、批间一致性以及稳定性研究等。

含佐剂疫苗的药学研究评价应关注以下方面：疫苗成品生产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、含佐剂疫苗的最终制剂处方研究、佐剂对于抗原组分检测时产生的影响、整个货架期期间的稳定性等。

如适用，在不同来源佐剂（如自制、不同生产商等）的筛选、首次确定佐剂来源、佐剂变更、周期性监测等重要节点，研发者应开展严格的供应商审计，明确并固定佐剂的供

应商和生产工艺、过程控制及放行标准，并建立全面的入厂质控体系。在常规放行标准的基础上，补充进行扩展的结构确证及质量研究，如分子结构鉴定、核磁分析、活性成分含量检测、纯度考察等。

## （六）佐剂变更的考虑

常见的佐剂变更包括佐剂生产来源、生产工艺、规模、场地、处方、质量标准、分析方法等方面变更。

临床试验期间，对于佐剂变更应进行充分评估，以确定这些变更是否直接或间接影响疫苗的质量或安全性。若可比性结果显示佐剂变更对临床试验的安全性或有效性可能产生负面影响（如免疫原性的改变、杂质谱的变化等），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，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剂变更，仅用药物分析数据无法排除变更影响时，需考虑进行额外的非临床和/或临床桥接研究以支持含佐剂疫苗临床试验用样品的安全性和/或有效性评价。某些佐剂变更涉及关键佐剂成分物质基础的改变，需考虑按照《药品注册管理办法》及《生物制品注册分类及申报资料要求》的规定，重新提交临床试验申请，如增加全新佐剂成分、更换新佐剂/新佐剂系统、变更佐剂系统中的关键成分等。

对于佐剂上市后变更，应慎重分析拟变更事项对含佐剂

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风险。如，佐剂工艺变更可能会对制剂体系产生影响，并可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响等。如必要，应对变更后佐剂加强相应的中间控制及质量监测。对于佐剂成分来源、佐剂体系来源等上市后变更，应参照变更相关指导原则开展充分的研究。

由于含佐剂疫苗的制剂较为复杂，对于佐剂上市后变更，原则上变更前后佐剂水平应质量可比。若可比性研究中显示变更前后佐剂出现差异，应结合佐剂类型和特性、变更风险、可比性研究阶段等方面，慎重考虑佐剂差异对后续工艺步骤（如，疫苗中间产物及含佐剂疫苗成品）产生的影响，分析佐剂药学差异与制剂安全性、有效性/免疫原性的相关性；进一步补充佐剂变更前后和含佐剂疫苗变更前后的扩展表征结果，开展必要的非临床研究。若在此基础上仍无法证明可比性，应进一步考虑进行临床研究。

## （七）对佐剂平台技术的考虑

佐剂平台技术可用于开发生产多种病原体疫苗。基于既往对佐剂和含佐剂不同疫苗产品的科学理解及研究数据，平台技术可支持适当减免相关研究，支持或加快新产品开发，并进行风险-获益评估。鼓励开展佐剂平台技术开发研究，建议在现有法规及相关技术指南要求下，对佐剂物质结构、作用机制、生产工艺、质量特性、检测方法、佐剂-抗原相互作

用、生物学活性、既往非临床和临床验证情况等方面开展充分研究及评估，并通过持续积累平台数据，论证佐剂平台及相关数据用于不同产品开发的适用性、合理性及风险可控性，探索建立相应的佐剂平台技术及研究应用策略。

## 四、药学研究

### (一) 佐剂的基本情况

应详细描述佐剂的性质和组成，明确佐剂体系的组成，说明其为单一佐剂成分、复合佐剂或佐剂系统等。如适用，应对佐剂的典型理化特性和所含递送系统的情况进行额外说明，如水包油乳剂、脂质体、纳米颗粒等。

根据已获取的产品知识描述含佐剂疫苗中每种成分的作用和功能，应尽可能对可发挥佐剂效应的核心佐剂成分、结构及本身无佐剂效应的成分进行划分，对不发挥佐剂效应的成分应提供相关依据。

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

若佐剂成分已经被国内外监管机构批准进入临床试验、批准上市或已商品化，则需提供证明性材料，明确该物质的组分、化学组成及质量研究相关数据。提供其在国内外使用情况（如，国内外数据披露情况等），以及相应已完成的药理

学、毒理学、安全性研究和人体使用的安全性研究数据等。

若采用国内外未批准使用的成分，应在临床试验期间继续对其作用原理、药学质量(包括供应商、新辅料合成工艺、质量控制、稳定性等)、安全性及其功能效应进行详细的研究。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研究计划。

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

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

## (二) 佐剂的包装形式

在进行含佐剂疫苗的研发时，建议优先抗原与佐剂混合制备成单支制剂的包装形式。

若拟将佐剂单独包装，即佐剂、抗原采用分别单独制剂的包装形式，在使用时将两者混合，则应说明采用该形式的必要性，提供含佐剂疫苗无法采用共同包装形式充足的研究依据，并进行相关研究以证明佐剂-抗原混合后可达到可控状态且未对疫苗质量产生不利影响等；如，进行含佐剂疫苗在混合前后两种包装形式下的对比研究，从机体免疫效果和作用特征等方面，进行混合前后的抗原-佐剂相互作用、相容性、

稳定性、免疫原性等对比研究。

此外，若采用佐剂、抗原分别单独制剂的包装形式，需对混合后接种前疫苗质量控制进行深入研究、对混合后疫苗的使用中稳定性进行研究，以明确临床使用前的混合操作未对疫苗质量产生不利影响，并确保给药剂量的准确控制。以研究结果为依据制定临床使用标准操作规范，对使用前混合操作进行详细说明，建议尽可能简化和规范化混合操作步骤。

### （三）佐剂的基本要求

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

早期研发时应开展佐剂的筛选，重点说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数据证明其特定的佐剂效应。

申报临床试验时，建议提供佐剂的选择依据、生产用原材料、生产工艺、特性鉴定、质量控制和稳定性的初步研究资料。应说明佐剂生产来源（包括佐剂成分来源及佐剂体系来源），并提供各佐剂成分、佐剂体系（如涉及）的质量标准和检验报告，其中至少包括鉴别、含量、纯度、杂质检查等检测项目。鼓励研发者对佐剂建立额外的内控标准，包括结构表征、功能性相关等检测指标，例如，佐剂成分的结构、合成率、特定结构及其分布率及纯度等，推荐采用质谱、核

磁、HPLC 等方法检测关键组分的代表性杂质等。建议开展多批次佐剂质量特性考察分析。

临床试验期间，建议对佐剂制备工艺稳定性开展研究和优化。鉴于不同来源佐剂的生产工艺、杂质谱等可能存在差异，通常应在首次选用、来源变更（如涉及）、工艺变更时，开展必要的质量特性研究，确保变更不会对佐剂和含佐剂疫苗的质量产生不利影响。建议尽早固定佐剂来源，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分、不同批次佐剂体系的质量差异研究，并考察其对含佐剂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据开展综合评估。

申报注册上市阶段，应提供全面完整的研究及验证资料。

#### （四）佐剂生产用原材料

应提供生产用原材料的来源及质量标准，生产用原材料应满足生产需求，且符合《中国药典》中通则 0232“生物制品生产用原材料及辅料质量控制”及国际相关指导原则规定。

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

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

在生产制备佐剂时尽量避免使用动物源性原材料。如涉及动物源性原材料，建议开展外源因子风险评估，必要时应

开展相关的外源因子检测。

## （五）佐剂制备

### 1. 工艺开发

佐剂的物质基础多样且复杂，不同来源佐剂的工艺技术路线、生产参数、关键质量属性可能相差较大。

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

早期研发阶段，可基于佐剂和疫苗成分及结构、平台知识、生产经验、研究基础等开展工艺步骤及参数对候选关键质量属性影响的风险评估。随着研发的不断深入，不断积累相关研究数据。建议提供佐剂生产工艺各步骤的开发研究内容（如涉及，包括佐剂成分），对生产工艺各步骤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，关注生产工艺参数的可控性，并制定相应的过程控制策略。临床试验期间，应不断优化和完善生产工艺，持续积累生产工艺参数与候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性。

## 2.佐剂成分的制备

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

若采用生物培养法生产佐剂成分，可参照常规生物制品原液制备的技术要求，通常涉及生物体的发酵培养、收获、分离提取、纯化等工艺步骤，重点关注生物反应器培养条件、细菌或病毒收获工艺、杀菌或灭活工艺、层析纯化、超滤工艺等。建议考察生产过程中影响目标佐剂成分制备的工艺步骤，以及工艺相关杂质和产品相关杂质的去除性能。

若采用化学法（如，合成或萃取）生产佐剂成分，可参照化学原料药的技术要求，通常涉及合成反应、终止反应、杂质去除等工艺步骤，重点关注化学反应条件、物料的混合/添加速度和方式、反应时间、终止反应条件、萃取工艺、提纯工艺等。建议考察各项化学反应中佐剂成分有关物质的产生情况，尽可能去除或降低杂质残留、溶剂残留、（潜在）遗传毒性杂质、重金属残留等，以确保佐剂成分的纯度和无毒性。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染的物质，尤其是具有致瘤或遗传毒性的物质，有机溶剂的使用应符合《中国药典》通则“残留溶剂”的相关要求。

生产工艺过程中应设立必要的过程控制项目，如在适宜

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性控制、杂质去除性能控制等。鼓励建立充分的过程控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，待积累并验证充分后再考虑减少控制指标。

### 3.佐剂体系的处方

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

佐剂体系中的各个成分（如佐剂成分、辅料等）均应符合《中国药典》中通则 0232“生物制品生产用原材料及辅料质量控制”及国际相关指导原则的规定。鼓励建立全面的佐剂成分和辅料的质量自检标准及平台。

申报临床试验时，应根据疫苗种类和抗原特性，围绕不同成分来源、免疫机制、使用剂量等因素，开展佐剂体系处方探索研究。结合非临床研究结果，明确佐剂体系中各个佐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。

处方研究中重点关注佐剂体系的安全性、对细胞免疫和体液免疫的影响以及抗原-佐剂的配伍研究。可后续在临床试验期间对佐剂处方进行持续研究和调整，必要时补充开展非临床桥接研究。

### 4.佐剂体系的制备

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

若佐剂体系以单一佐剂成分为主，制备工艺主要涉及将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系的选择（如，考虑佐剂成分的稳定性、与抗原组分的相容性等）、单一佐剂成分的目标浓度、搅拌转速、超滤倍数等。

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

无菌控制方面，对于采用高压高温灭菌工艺的，需关注灭菌条件、灭菌次数对佐剂质量特性的影响；对于采用除菌过滤工艺的，需关注除菌过滤膜材质、孔径、过滤压力等的选择依据，考察除菌过滤前后佐剂质量特性的变化情况；对于采用无菌工艺制备的，应对佐剂制备、使用过程的无菌保

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水平。

## （六）制剂处方研究与制备

### 1. 制剂处方研究

由于抗原特性不同，佐剂在疫苗中的处方需具体情况具体分析。

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

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

通过考察不同处方中佐剂和抗原的含量及纯度、抗原-佐剂相互作用程度等对疫苗效力、免疫原性和稳定性等方面的影响，初步探索抗原/佐剂的量效关系，从而拟定抗原浓度、佐剂类型及含量、缓冲体系等。可后续通过临床试验进一步筛选和确定佐剂在疫苗中的处方，必要时补充开展非临床桥接研究。

## 2.制剂制备

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

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

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

### （七）工艺验证

申报临床试验时，建议开展佐剂及佐剂用于疫苗制备的多批次工艺确认，从而初步证明生产工艺的合理性、可重复性、放大可行性，如提供多批次生产参数确认（关键工艺参数、重要工艺参数是否在控制范围内）、工艺过程控制确认（中间产物关键质量属性是否符合可接受标准）、多批次放行数据结果、必要的杂质去除率和佐剂成分回收率等数据。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产，并可生产出符合预期质量的疫苗临床试验用样品。若拟减少工艺确认批次的数量，应提供合理的依据。

上市阶段，应明确佐剂成分生产工艺过程中各项关键工艺参数，并鼓励开展最差工艺参数范围研究，在此基础上建立充分的过程控制策略。为证明生产一致性，应完成至少连续三批佐剂及对应含佐剂疫苗的商业化规模工艺验证，并提供关键工艺参数和关键质量属性等指标结果。若拟减少工艺验证批次的数量，应提供合理的依据。鼓励在工艺验证中尽可能多的积累不同批次的佐剂对疫苗成品质量的影响。除提供放行检测结果外，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能、进行中间产物的扩展质量特性研究、对需要放置中间产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产验证，证实拟定的无菌处理工艺可达到预期的无菌保障，并且不会对佐剂带来不利影响。

### （八）扩展的质量研究

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

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

质量研究和稳定性表征。

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

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

在临床试验期间和拟上市商业化规模工艺验证等阶段，持续积累多批次佐剂及含佐剂疫苗全面的质量研究考察数据。若发生重大药学变更或进行偏差批次溯源性研究时，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质量研究。鼓励上市后持续探索和积累质量研究数据，为上市后各项药学变更评估和分析奠定基础，为持续完善和提升质量标准提供依据。

## 1.佐剂成分的质量研究

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

## 2.佐剂的质量研究

通常包括以下几个方面：

2.1 理化特性：如外观、pH、渗透压、干重、黏度等。

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

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

2.4 杂质：如工艺相关杂质、产品相关杂质、元素杂质等。

2.5 结构和形态（如适用）：若佐剂结构和形态可能对含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证，重点关注生产过程中间产物的结构和形态变化，对结构和形态的均一性、稳定性等方面开展研究，必要时设立结构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苗免疫效果的相关性。如电镜考察、粒径大小及分布等。

2.6 生物学活性（如适用）：鼓励对佐剂开展生物学活性考察，并建立相应的质控，如降低佐剂毒性研究、细胞因子刺激活性研究等。如可行，鼓励结合佐剂对应受体及相关信号通路，开展佐剂与主要免疫细胞的生物学相互作用研究，如建立适宜的报告细胞检测体系等。

2.7 安全性检查：如无菌检查、细菌内毒素和/或热原检

查、溶血活性（QS-21）等。

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

### 3.含佐剂疫苗的质量研究

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

#### 3.1 佐剂-抗原相互作用方面

应结合结构特性、相容性、稳定性等影响因素分析佐剂-抗原潜在的相互作用，并开展必要的质量研究。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补分析。

早期研发阶段，需对抗原与佐剂之间相互作用的存在状态进行初步确认，并提供数据明确是否对抗原性、疫苗效力、疫苗稳定性等产生影响。既往已获得的佐剂-抗原相互作用先验知识可作为参考。如涉及，建立初步的标准限度。

临床试验期间，进一步开展研究确证抗原与佐剂之间的相互作用。建议结合抗原和佐剂性质（如抗原和佐剂的粒径、

分子量、电荷差异等)选择适宜的考察方法,如过滤、离心分层、沉淀、色谱分离、电镜考察、等温滴定量热法( ITC )、荧光共振能量转移( FRET )、表面等离子体共振( SPR )等技术手段。

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

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

上市阶段,应完成抗原与佐剂相互作用的状态及对含佐剂疫苗的影响的确证研究。若不具有相互作用,需关注佐剂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征情况。若存在相互作用,应提供抗原与佐剂相互作用的分析数据,并明确相互作用与含佐剂疫苗安全性和有效性的相

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行标准。在稳定性研究中，对抗原-佐剂的相互作用水平应进行定期监测。

### 3.2 杂质方面

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

早期研发阶段，可从杂质来源入手进行分析和评估，预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。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研究、前期临床试验或先验知识(如平台知识)等所支持的相应风险范围。如有必要，应在质量标准中设定合理的杂质残量上限。

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

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

### 3.3 生物学活性方面

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

早期研发阶段，鉴于佐剂及佐剂体系的关键质量属性对疫苗安全性和有效性影响的数据有限，建议开展广泛的生物学活性研究，如体内效力检测、体内免疫抗体水平检测、体外效力检测、佐剂对抗原的递呈效果研究、抗原表达产物正确性研究、降低抗原毒性研究、增强抗原免疫反应研究等。鼓励对细胞免疫水平、刺激免疫信号通路的生物学活性开展相关研究。

临床试验期间，建议持续完善含佐剂疫苗效力检测的方法学研究，同步探索含佐剂疫苗效力检测结果与人体临床试验结果的相关性。

### （九）质量标准

应对佐剂、抗原和含佐剂疫苗分别设立明确的质量标准，以确保其纯度、无菌、均一性、含量、生物学活性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效力有关的每种抗原、每种佐剂成分的变化情况。

#### 1. 佐剂的质量标准

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

佐剂成分和佐剂体系的质量标准可结合质量研究探索

情况综合考虑。以下类型佐剂质量标准仅为举例，包括但不限于：

### 1.1 佐剂成分

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

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

提取的皂昔类佐剂成分（如 QS21）常规放行检测项目通常包括外观、鉴别、纯度和有关物质、杂质分析（残留溶剂、重金属元素杂质；根据原材料和工艺特点确定是否纳入蛋白质含量检测）、内毒素、微生物限度或无菌等。

### 1.2 佐剂体系

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

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

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

佐剂系统（如以脂质体为载体的佐剂）的常规放行检测项目通常包括外观、pH值、渗透压、佐剂成分和脂质体成分含量、粒径大小及分布、包封率（如涉及，嵌合/吸附）、佐剂成分有关物质、脂质相关降解产物检测（如溶血磷脂、过氧化物等）、杂质分析（残留溶剂等）、内毒素、无菌等。

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

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

考虑到佐剂作用机制复杂，建议建立体内效力指标。早期研发阶段，应初步建立含佐剂疫苗体内效力的质量标准和限度范围。临床试验期间逐步优化体内效力方法学，积累体内效力数据，完善体内效力限度标准，并持续开展疫苗体内效力与临床有效性、体外检测指标之间的相关性分析。上市阶段，原则上应在建议含佐剂疫苗质量标准中纳入体内效力指标作为质控项目。

如拟采用体外方法代替体内效力，应综合考虑含佐剂疫苗开发的产品知识、产品可表征程度、产品整体质量控制策

略等，提供充分的支持性数据，包括充分的质量特性表征研究、性能良好的检测方法、体内-体外效力相关性、与临床效果的相关性、上市后生产的连续稳定性等。应同时考虑含量、纯度、功能性等多种检测方法的组合确定替代后的品质控，避免方法替代引入的潜在风险。当发生重大变更时，仍建议进行体内效力检测及变更可比性研究。

## 2.方法学研究及验证

申报临床试验前，应关注所选择的检测方法的适用性，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验证资料。

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

建议在早期研发到确证性临床试验的过程中，优先采用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。在确定疫苗效力分析方法学时，应提供充分的支持性依据。

建议在确证性临床和商业化规模生产验证之前完成分析方法的充分验证，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

方法学验证资料。

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

### 3. 标准物质

标准物质（Reference Material）的建立和制备可参照《中国药典》和其他相关指导原则。

在申报临床阶段，应提供含佐剂疫苗所用的标准物质的来源、制备、表征、检定、标定及稳定性研究（包括定期监测数据）等方面的初步研究资料。如涉及，应开发佐剂成分特定的标准物质，并提供其来源、标准化过程和稳定性研究数据。

上市阶段，应采用确证性临床试验批次建立关键质量属性检测的标准物质，关注标准物质的可溯源性，并提供相关资料。

### （十）稳定性研究

可参照生物制品稳定性相关指导原则开展佐剂和含佐剂疫苗的稳定性研究。

对于佐剂稳定性研究，根据佐剂的实际保存及运输的需要和质量特性，设置稳定性考察条件和考察项目。考察条件包括长期、加速、影响因素试验等。除常规放行指标外，稳

定性考察项目应涵盖反映佐剂质量特性的敏感指标，如佐剂含量及纯度变化、佐剂成分和关键成分的特性变化、佐剂整体形态和结构的维持等。佐剂的稳定性数据应能支持下游含佐剂疫苗的生产。

对于共同包装的含佐剂疫苗的稳定性研究，可参照常规疫苗的稳定性研究方案，并额外关注佐剂相关的以下方面，如外观、可见异物、不溶性微粒、抗原含量、纯度、疫苗效力、佐剂成分的降解情况及完整性、佐剂生物学活性、形态结构、无菌检查等。若发现某些降解产物在佐剂或含佐剂疫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行评估。

对于单独包装的佐剂，需分别开展佐剂制剂和抗原制剂的稳定性研究。应明确接种前混合操作的详细步骤，以及混合操作的控制条件和时间。在此基础上，还应开展混合后疫苗的使用中稳定性考察，说明混合后疫苗的外观，并应提供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，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动力学-稳态研究。

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

## (十一) 直接接触制品的包装材料和容器

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

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

## 五、注释

1. 疫苗佐剂：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，例如可激活机体对抗原的免疫应答能力、提高抗原的免疫原性、改变免疫应答类型、改变抗体类型等。

2. 佐剂成分：佐剂成分系指可发挥佐剂效应的免疫刺激剂或递送系统。

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

4. 递送系统：通常能够增强抗原递呈至局部淋巴结的效果，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不限于乳剂、脂质体、颗粒、载体等体系。

## 六、参考文献

- [1] 国家药典委员会.《中华人民共和国药典》(2025年

版).2025.

- [2] WHO. Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines.2014.
- [3] EMA. Guideline on adjuvants in vaccines for human use.2005.
- [4] FDA. Regulatory Considerations in the Safety Assessment of Adjuvants and Adjuvanted Preventive Vaccines.2015.
- [5] FDA. Liposome Drug Products Guidance for Industry. 2018.
- [6] 国家药品监督管理局.预防用疫苗铝佐剂技术指导原则(试行).2018.
- [7] 国家药品管理局药品审评中心.纳米药物质量控制研究技术指导原则(试行).2021.
- [8] 国家药品管理局药品审评中心.脂质体药物质量控制研究技术指导原则(试行).2023.
- [9] ICH Q5A(R2). Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin.2023.
- [10] ICH Q5C. Stability Testing of Biotechnological Biological Products.1995.
- [11] ICH Q6B.Specifications Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological Biological Products.1999.
- [12] ICH Q8(R2).Pharmaceutical Development.2009.
- [13] ICH Q9(R1).Quality Risk Management.2023.
- [14] ICH Q10.Pharmaceutical Quality System.2008.

[15] ICH Q11. Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities). 2012.

[16] 国家药品管理局药品审评中心.生物制品稳定性研究技术指导原则（试行）.2015.

[17] 国家药品管理局药品审评中心.疫苗佐剂非临床研究技术指导原则（试行）.2025.