

食品药品监管总局关于印发疫苗生产场地变更质量可比性研究技术指导原则的通知

食药监药化管〔2014〕1号

发布时间：2014-01-08

各省、自治区、直辖市食品药品监督管理局：

为进一步加强疫苗生产场地变更的注册管理，指导和规范该类变更事项，国家食品药品监督管理局组织制定了《疫苗生产场地变更质量可比性研究技术指导原则》，现予印发。

国家食品药品监督管理局
2014年1月8日

疫苗生产场地变更质量可比性 研究技术指导原则

疫苗生产场地变更是指疫苗生产企业在异地或原址新建疫苗生产厂房并搬迁至新厂房。为指导该类变更事项，保证变更前后产品的一致性，特制定本指导原则。异地新建和原址新建车间需按本指导原则执行，原生产车间改建、扩建可参照本指导原则进行相关可比性研究。

原则上场地变更不应改变疫苗的生产工艺和质量标准，但生产场地变更过程中可能伴随淘汰落后工艺引入先进技术而进行的设备更新、生产规模调整和部分工艺调整，如将转瓶生产调整为细胞工厂生产，透析工艺调整为超滤工艺，同种原理的层析柱介质的升级等。上述调整可能伴随工艺参数的改变，变更后生产工艺的过程控制应达到与变更前相似或更有效的控制水平，产品质量应高度相似或有所提高。

一、可比性研究的基本原则

可比性是指通过对生产场地变更前后的生产工艺、过程控制、质量指标等的研究，证明场地变更前后产品质量属性高度相似，变更未对产品的安全性、有效性产生不利影响。

质量可比性是变更评价的基础。可比性研究应通过获得场地变更前后的数据，将得到的结果和预先定义的可接受标准相比较，以客观的评估产品在场地变更前后是否具有可比性。可比性研究内容可以为一系列质量分析比较实验，在有些情况下还包括非临床和临床数据。如果企业能够仅通过质量分析即可确保可比性，则无需进行生产场地变更后的临床试验。当质量分析对比结果不被接受或变更前后产品出现较大差异或可比性研究项目存在欠缺，无法通过非临床研究证实变更对产品安全性、有效性产生的影响时，需要进行桥接性或确证性的临床试验。

证明可比性并不意味着产品的质量属性在场地变更前后是完全等同的，但应该是高度相似的，并且依据现有的知识和研究结果足以预期其在产品质量属性方面的差异不会对产品的安全性和有效性产生任何不良影响。

二、可比性研究方案设计

作为变更研究实施的主体，疫苗生产企业应做好完整的设计和研究计划，建立完善的风险控制和管理机制，对于场地变更应从技术层面给予充分的评估和验证，保证场地变更不会导致产品质量发生变化。

可比性研究为一个体系，包括研究设计、实施及对研究数据的评价等。企业应根据产品质量属性和工艺特点合理地、规范地进行可比性研究设计。可比性研究设计应基于风险评估的原则。疫苗生产企业应评估场地变更过程中伴随的原材料变更风险，引入的设备变更或工艺调整是否涉及关键工艺，该工艺与产品质量属性的关联性及其可能影响产品的哪些特征，这些特征历史数据收集的具体情况用于可比性研究是否充分，以确定可比性研究的策略和具体研究内容。

整体上，质量可比性研究包括两产地原材料、生产工艺、产品质量的可比和稳定性可比等，其中预设的比较参数及其验收标准的科学性、全面性、合理性是评价的重点。疫苗生产企业需对可比性研究项目进行认真梳理，包括从投料开始至生产出成品整个过程中各个步骤的中间产品、原液、半成品及成品的质控指标，尤其是影响疫苗安全性和有效性的重要指标；同时需确定可比性研究需要比较的工艺参数和产品质量参数、取样阶段、检测方法和验收标准，确定工艺验证的范围、方法和接受标准。

采用的比较方式包括与历史数据的比较和平行试验比较，工艺可比性主要为场地变更后验证批次生产过程中的工艺参数、产品质量参数、批放行数据与原产地历史数据的比较，质量属性可比性研究和稳定性可比性研究可选用与历史数据的比较，但平行试验更具有说服力。对于检测方法变异大的比较项目，如某些产品效价测定、动物免疫原性研究，建议采用历史数据的比较并增加平行试验比较。该情况下应注意原场地生产产品的留样，且进行实验时尽量控制可变性因素和主观因素以获得可靠的比较结果。

可比性的验收标准不等于质量标准，其重点在于变更后生产数据与历史数据趋势分析的比较。可比性研究设计中，对于工艺可比性研究、质量属性可比性研究和稳定性可比性研究均应前瞻性地定义可比性研究的验收标准。根据研究方法的性质，可比性研究验收标准可分为定量标准和定性标准。作为定量标准，应基于历史批次数据统计分析，根据统计学建立验收标准。生产企业历史批次的选取将影响验收标准的科学性及全面性，在选取批次时应考虑生产工艺及其控制的全面性、质量标准的不断改进、生产年份等因素，选取足够的、有代表性的历史批次进行数据统计以建立验收标准。一般情况下，应选用近几年的批次，总数应具有统计学意义。对于采用的统计学方法，应详细叙述所用统计学方法的理由和原理。通常定量标准的验收标准采用历史数据的 95% 可信区间，并应不低于质量标准要求。企业可根据具体情况制定更高的、更合理的验

收标准。定性标准作为定量标准的补充，可更全面地展现产品情况，主要指变更前后产品检测图谱具有重叠性。

场地变更后应至少以上市规模进行 3 批产品的连续生产，验证批次的工艺、质量属性及稳定性等方面的研究数据符合预先设定的验收标准方可认为变更前后产品具有可比性。

在符合验收标准的前提下，对于定量标准项目，鼓励对变更后的验证批次进行统计学趋势分析，将变更后产品的研究数据与原生产场地的历史数据趋势、设定的警戒限、纠偏限进行比较，对于符合验收标准但连续超出历史批次范围的参数或显示一定偏离趋势的参数或超出警戒限及纠偏限的参数应进行进一步的分析评估，证实该偏离是否对产品的安全性、有效性产生影响。该分析依赖于变更后生产验证批次的数目，验证批次越少，偏差越大。如果现有的变更后的批次过少无法进行统计学趋势分析，可以在上市后完成。

企业在申请疫苗生产场地变更时需按照上述要求同时提交可比性研究设计方案和研究结果。

三、生产过程及产品质量的可比性研究

（一）生产用原材料方面

场地变更后应使用与变更前相同的原材料，即原材料生产厂家、级别、检测方法、质量标准应与原产地相同。在特殊情况下，如有生产厂家的变更，原材料的级别、标准不应降低，并应采用变更后的原材料进行验证。

企业在申请疫苗生产场地变更时，应按照可比性研究设计方案，以表格的形式汇总比对两个场地所使用的原材料和辅料的等级、涉及的工艺步骤、生产企业、质量标准等，并提交有关资料。

（二）生产工艺方面

疫苗的质量依赖于生产工艺的全过程控制，生产工艺可比性是本指导原则中最重要的部分。疫苗生产企业应按照可比性研究设计方案，提供场地变更前后工艺差异的概述，并说明依据及目的；并以表格的形式提交两个生产场地的设备、工艺参数和产能等的对比。生产工艺可比性研究通常包括操作参数的可比性研究和性能参数可比性研究，此外还包括部分工艺验证。

1. 工艺参数的可比性研究

应结合工艺、产品属性的研发数据和历史经验以及生产企业的生产经验进行工艺关键性分析，通过分析定义需要比较的工艺步骤及其工艺参数，需要考虑的工艺参数包括关键工艺参数和重要工艺参数。国际工业组织对于关键工艺参数和重要工艺参数进行了定义，关键工艺参数为生产企业根据研发经验已证实影响产品关键质量属性需要严格控制的工艺参数。重要工艺参数为除关键工艺参数外仍需要精密控制在一定范围的参数。根据对产品的常规理解，通常关键工艺参数和重要工艺参数包括发酵工艺中的温度、pH、溶氧，病毒接种 MOI，层析纯化工工艺上样量和洗脱体积，灭活工艺中的灭活剂浓度和灭活时间等。由于关键工艺参数分析方法的不同，不同生产企业定义的关键工艺参数和重要工艺参数有所不同。需根据统计学分析建立或根据已有工艺验证结果建立

工艺参数可比性研究的验收标准。

对于不涉及设备或工艺调整的工艺步骤，变更后的批次数据必须在基于历史数据设定的验收标准内。对于涉及设备或工艺调整的工艺步骤，如转瓶生产变更为细胞工厂生产，一些工艺参数会发生改变，故无法预设验收标准，应通过可比性研究或工艺验证保证调整后的工艺控制与变更前一致或更有效，且产品的质量参数与变更前可比，如有必要对变更后工艺应增加中间控制点。

2. 性能参数可比性研究：疫苗生产企业应按照可比性研究设计，分析可比性研究的验收标准，包括整个过程中各个步骤的中间产品、原液、半成品和成品的质控指标，尤其是影响疫苗安全性和有效性的重要指标。一般可分为常规生产中已设定的检测指标和没有设定的检测指标，常规生产中已设定的检测指标通常为企业注册标准或中国药典中包括的指标，例如病毒/细菌收获液的滴度或收获量、灭活试验、铝吸附率等。常规生产中没有设定的检测指标包括纯化工艺中去除工艺相关杂质的效果（如宿主细胞 DNA、蛋白去除率，有机溶剂的去除等）、纯化工艺产物收率、层析洗脱液中目的产物纯度、洗脱液生物负荷及内毒素含量等。由于不同疫苗的生产工艺差异很大，因此本指导原则不可能全面列举所有生产工艺可比性研究项目，企业应结合每个疫苗的特性，分析整个生产工艺中所有可能影响疫苗质量的关键点，尽可能全面地设计生产工艺可比性研究项目。

3. 部分工艺验证：在场地变更中，部分工艺验证数据可在上述可比性研究中得到同步验证。应对重要的生产工艺进行验证，例如病毒/细菌灭活效果验证等。对于发生改变的工艺参数（包括更新的设备等）也需要进行验证，如转瓶生产调整为细胞工厂生产，透析工艺调整为超滤工艺，同种原理的层析柱介质的升级等。通过工艺验证应证实调整后工艺操作范围具有稳定性，工艺过程控制程度、产品质量属性与变更前可比，并具有较好的工艺稳定性。如工艺调整涉及层析柱使用寿命改变、中间产物存放时间改变，则应进行相应的验证研究。

（三）质量对比分析方面

疫苗生产企业应按照可比性研究设计，提供场地变更前后质量方面差异的概述，并说明依据及目的；以表格的形式提交两个生产场地的产品质量分析项目、分析方法、结果、判定标准等。

1. 质量分析方法

可比性研究依赖于分析方法，对工艺过程中间产物的分析或对原液及成品的分析，采用的分析方法均应足够的敏感并可以最大限度的检测到产品质量发生的改变。通常应采用中国药典收载的方法，若采用中国药典尚未收载的方法，需进行系统的方法学验证并达到相关要求。

两个生产场地的产品质量分析方法应保持一致，并应进行场地变更后的方法学适应性验证。如果场地变更存在检测方法的修订（如检测试剂盒生产厂的变更），应说明选用修订后方法的合理性，进行全面的修订后检测方法的方法学验证，并进行与原检测方法的相关性研究，证实修订后检测方法与原检测方法的等效性。如修订前后检测结果存在较大差异，应进行相关分析。对于质量标准检测项目的检测方法修订应谨慎，在场地变更的初始阶段仍需按照原检测

方法进行批次放行，修订后的检测方法可作为补充项目进行平行检测，经大量的验证研究后方可采用修订后的方法替代原检测方法。如适用，验证工作中需考虑新的检测方法与疫苗临床效应的相关性。

2. 产品质量和质量标准

对仅限于生产场地的变更，原则上场地变更后的产品质量和质量标准应与场地变更前一致。如果存在检测方法的修订，并且修订后的方法与原方法存在检测灵敏度的差异并导致质量标准的差异，采用修订后方法建立的质量标准应不低于变更前原产品的实际质量标准，以保证产品质量不降低。

如场地变更伴随设备更新及规模调整，场地变更后的产品质量和质量标准不能低于场地变更前的质量和质量标准，并鼓励企业提高产品质量和质量标准。

杂质水平比较是产品质量可比性研究的重要部分。应最大限度降低工艺相关杂质和产品相关杂质。除质量标准项目外，还有部分工艺相关杂质和产品相关杂质未纳入到质量标准中，应根据产品类型和生产工艺的具体情况进行全面的工艺相关杂质和产品相关杂质的比较研究。

应通过过程控制参数的设置进行变更后产品全面的污染物水平分析，如收获液检测、层析洗脱液微生物负荷、内毒素含量检测等。

（四）稳定性可比性研究方面

稳定性研究对比是可比性研究重要的组成部分，稳定性试验可发现理化特性分析试验不能发现的细微差异。

稳定性研究可比主要是指加速和/或强制降解稳定性研究中产品的降解模式、降解途径和降解速率可比。建议采用两个生产场地各至少 3 批疫苗进行比对分析；也可以与历史数据进行可比性分析。

加速和强制降解稳定性试验是场地变更前后产品一致性比较的有力工具，考察条件通常采用高温。稳定性研究可比性主要关注降解途径、降解模式和降解率的可比性，应选择可反映降解模式的敏感考察指标，例如效力试验、多糖分子量大小、游离多糖等直接反应疫苗效力的指标以及一般的理化特性，此外，需注意选择适宜的考察条件和考察频率以得到理想的降解曲线。其验收标准可包括降解曲线斜率的一致性、降解曲线的重叠等。

如果稳定性研究结果表明产品间存在差异时，就必需进行额外的研究评价，同时还应对生产工艺及贮存过程采取额外的控制措施以避免不可预期的差异。

关于疫苗保存条件和有效期的确定，应以长期稳定性研究结果为准。在场地变更的特殊情况下，可根据加速稳定性试验和长期稳定性试验的初步结果暂定保存条件和有效期，原则上参照原场地生产疫苗的保存条件和有效期。但是，企业应提交相关长期稳定性研究计划及承诺，如考察期间出现意外情况，应及时通报监管部门。

四、不同疫苗的特性分析

质量标准只是确定产品的常规质量而不是对产品进行全面的鉴定，因此不足以评价场地变更引起的所有影响。可比性研究的质量对比分析需在放行检测项目的基础上进行扩展，通常包括结构特征、纯度、动物免疫原性分析等。特性分析指标中包括的常规检测项目，应按照设计的要求与历史数据进行分析比对；对于非常规检测项目，考虑到生产企业积累的历史数据有限，建议采用两个生产场地各 3 批进行比对分析。

（一）结构特征指标

1. 基因工程重组疫苗：如重组乙型肝炎疫苗。该类疫苗的目的抗原通常能够得到较为全面的结构确证，其可比性研究通常应考虑蛋白抗原的一级结构（N 端、C 端测序，肽指纹图谱、质谱分子量测定）及纯度等；鼓励企业进行空间结构（二硫键配对、二级结构、三级结构等）以及翻译后修饰（脱酰氨、氧化等）的结构分析。此外，对于一些可形成病毒样颗粒的重组疫苗，病毒样颗粒包装的完整性会显著影响疫苗的效力，因此鼓励企业进行病毒样颗粒包装完整性的检测。

2. 多糖疫苗：如 A 群脑膜炎球菌多糖疫苗、A 群 C 群脑膜炎球菌多糖疫苗。该类疫苗的抗原成分为多糖类单一官能团，其免疫原性直接受到多糖分子大小差异的影响，因此，多糖分子大小为可比性研究的重点项目，通常采用色谱法证明分子量分布的一致性。鼓励企业进行与疫苗免疫原性相关的官能团结构确证研究，例如采用核磁共振法测定多糖结构，采用分子尺寸排阻层析法（如 HPLC-MALLS）证明分子量分布的一致性。

3. 减毒活疫苗：如麻疹减毒活疫苗、腮腺炎减毒活疫苗、风疹减毒活疫苗等。减毒活疫苗系采用减毒株生产，减毒株的特点系毒力基因发生突变，导致毒力丧失或明显下降，并且保护性抗原基因没有发生突变。因此，鼓励企业进行生产终末代次产品的基因测序，重点进行毒力基因及保护性抗原基因的比对分析。

4. 灭活疫苗：如无细胞百白破联合疫苗、甲型肝炎灭活疫苗等。可根据疫苗特点在适宜的情况下进行以下结构特征分析：采用电镜分析病毒颗粒大小，色谱法分析纯度，SDS-PAGE 电泳分析及免疫印迹或其他适宜的方法分析保护性抗原的存在。鼓励企业采用质谱法分析 SDS-PAGE 条带的组分和主要蛋白构成。

5. 结合疫苗：结合疫苗为多糖抗原与载体蛋白偶联的产物，除需分别进行多糖和蛋白的理化结构特征分析外，还需要对多糖/蛋白结合物进行特征分析，通常进行鉴别、应用分子尺寸排阻层析法（如 HPLC-MALLS）证明分子量分布的一致性等。鼓励企业进行官能团状态和功能的研究分析，例如测定从多糖活化开始至多糖/蛋白结合物形成后各个步骤的多糖结构，分析每一步多糖结构的变化；测定未结合的活化基团含量；分析多糖和蛋白的结合方式等。

（二）动物安全性有效性研究

疫苗生产场地变更是一个比较复杂的过程，为了降低临床上大量人群使用的风险，一般需要进行动物安全性和有效性的可比性研究。可根据不同疫苗的

特点，选择安全性、有效性的评价方法和/或指标。安全性方面通常考虑进行局部刺激性试验和过敏试验，有效性方面可考虑进行动物免疫原性试验。如果质量分析对比结果不被接受或变更前后产品出现较大差异或可比性研究项目存在欠缺，可进行更多的安全性和/或有效性研究，如重复给药毒性研究等。

动物免疫原性在质量标准中称为体内效力试验，是疫苗有效性的一个重要质量控制指标。对于某些成分复杂，有效成分尚未完全明确的疫苗，如一些灭活疫苗，可比性研究应包括动物免疫原性的对比。一些减毒活疫苗目前无成熟的动物免疫原性检测方法，如果可以确证场地变更前后生产终末代次毒株毒力基因及保护性抗原基因未发生显著改变，可不再进行动物免疫原性的比较。

对于质量标准中含有体内效力试验的疫苗，可进行扩展的动物免疫原性分析，例如炭疽减毒活疫苗、百白破联合疫苗需按照质量标准进行攻毒保护力试验并增加中和抗体水平研究；出血热灭活疫苗、卡介苗、钩端螺旋体灭活疫苗需按照质量标准进行免疫动物后抗体的检测并增加功能性抗体水平研究；乙型肝炎疫苗可采用动物免疫原性方法（小鼠 ED₅₀ 法）进行检测分析。开展动物免疫原性试验比较时需进行盲法设计，以减少主观因素对试验结果的影响。

鼓励企业进行“比活性”（活性或抗原含量/总蛋白含量）的研究和分析。鼓励企业建立系列的相关免疫学功能分析方法，全面评估疫苗的免疫原性。

五、注解

工艺相关杂质：在生产过程中产生的杂质，包括来源于宿主细胞的杂质（如残留的宿主细胞 DNA、残留的宿主细胞蛋白等）、来源于细胞培养基的杂质（如牛血清、抗生素等）、下游工艺杂质（如有机溶剂、核酸酶、金属离子等）。

产品相关杂质：与产品有关的杂质，其安全性、有效性、免疫原性等性质与预期产品不同，如包装不完整的病毒样颗粒、多糖疫苗中低分子量的部分、多糖结合疫苗中的游离多糖等。

工艺参数：生产工艺中的输入变量和生产工艺条件，这些参数通常是物理或化学参数（如：温度、工艺时间、柱流速、柱的洗脱体积、试剂浓度或缓冲液 pH 等）。

质量参数：中间产物或产品的质量特性，可用于评估工艺性能是否达到预期目的，如中间产物或产品的杂质含量、纯度、外源因子检测结果等。