



当前位置：新闻中心>>工作动态>>通知公告>>新闻正文

## 国家药监局药审中心关于发布《临床试验期间生物制品药学研究和变更技术指导原则（试行）》和《已上市疫苗药学变更研究技术指导原则（试行）》的通告（2024年第29号）

发布日期：20240614

按照国家药品监督管理局的部署，药审中心组织制定了《临床试验期间生物制品药学研究和变更技术指导原则（试行）》和《已上市疫苗药学变更研究技术指导原则（试行）》（见附件1、2）。根据《国家药监局综合司关于印发药品技术指导原则发布程序的通知》（药监综药管〔2020〕9号）要求，经国家药品监督管理局审查同意，现予发布，自发布之日起施行。

特此通告。

附件：1.临床试验期间生物制品药学研究和变更技术指导原则（试行）  
2.已上市疫苗药学变更研究技术指导原则（试行）

国家药监局药审中心  
2024年6月7日

### 相关附件

#### 序号

#### 附件名称

- 1 临床试验期间生物制品药学研究和变更技术指导原则（试行）.pdf
- 2 已上市疫苗药学变更研究技术指导原则（试行）.pdf

**临床试验期间生物制品药学研究  
和变更技术指导原则  
( 试行 )**

二〇二四年 六月

# 目 录

|                            |    |
|----------------------------|----|
| 一、前言.....                  | 1  |
| 二、一般原则.....                | 2  |
| （一）基本考量 .....              | 2  |
| （二）药学变更风险评估和可比性研究.....     | 5  |
| （三）沟通交流 .....              | 7  |
| 三、药学研究阶段性要求.....           | 7  |
| （一）原液 .....                | 7  |
| （二）制剂 .....                | 15 |
| 四、药学变更评估和可能增加安全性风险的变更事项 .. | 20 |
| 五、参考指南.....                | 23 |
| 六、名词解释.....                | 25 |
| 七、缩写词列表.....               | 26 |

## 一、前言

为规范临床试验期间生物制品药学研究和变更，满足不同阶段临床试验用样品的基本要求，加快生物制品临床试验及上市进程，促进生物制品全生命周期管理，根据《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》和《药品上市后变更管理办法（试行）》，特制定本技术指导原则。

临床试验期间生物制品药学研究具有渐进性、阶段性特征，遵循生物制品的研发规律，推进药学研究和变更，保证临床试验期间获得充分的药学研究数据支持，是生物制品临床试验期间开发的重要目标，也是推进临床试验和上市申请的基础。

本指导原则与生物制品临床试验申请药学技术要求相衔接，并以满足上市许可药学要求为目标，在参考、借鉴国内外相关技术指导原则的基础上，旨在从技术角度阐述临床试验期间如何持续开展生物制品药学研究，以及研究内容的阶段性要求。此外，通过例举临床试验期间可能增加安全性风险的药学变更事项，引导和规范临床试验期间生物制品药学变更申报。

本指导原则适用于在中国境内获得临床试验默示许可的生物制品，包括预防用生物制品和治疗用生物制品，涉及获得临床试验默示许可后到提交上市许可申请前的整个“临床试验期间”发生的药学方面的变化和/或更新，涵盖生产用原材料、生产工艺、质量、稳定性及包装系统等的研究和变更。基因治疗、细胞治疗类生物制品临床试验期间的研究和变更也可借鉴本指导原则基本理念开展研究，同时需结合相应技术指南开展产品特异性的变更研究。本指导原则不适用于血源筛查的体外诊断试剂。

生物制品复杂多样，本指导原则属生物制品临床试验期间药学

研究和变更的一般性要求，仅反映现阶段我们的认知和观点。临床试验申办者在进行临床试验期间生物制品药学研究和变更时，可参考本指导原则，结合品种特点具体问题具体分析，开展充分的评估和研究，推进生物制品上市开发进程。

## 二、一般原则

### （一）基本考量

#### 1. 科学规划

为保证生物制品研发有序开展，减少非预期变更造成的影响，应对临床试验期间药学研究和变更进行科学地规划和管理。因研究数据有限，早期临床试验阶段主要基于研发经验及先验知识（如平台知识）等进行规划。随着临床数据的获得和药学研究数据的积累，还需对该规划进行相应地完善。

平台知识（Platform technology）有助于创新产品的快速开发并为产品开发过程中的变更风险评估提供支持性数据。结合临床变更的阶段性考虑及与上市后变更的不同，本指导原则中平台知识系指制造商用于开发和/或生产类似产品的一种或一系列技术，采用该技术的既往产品已上市或已开展临床研究。如后续产品开发过程中，该技术产品骨架（可能包括核酸载体、病毒载体、蛋白骨架等）、生产工艺、关键质量属性及 GMP 执行情况等要素基本不变，则可视为一个平台。该平台既往获得的经验和知识、生产的数据（关于生产、控制和稳定性）以及方法验证都可作为支持性数据，用于更快速地评估和开发符合平台界限的新产品及新产品开发过程中的药学变更。对于采用平台知识进行风险评估的情况，应提供充分的支持性依据，如具体药学研究数据的比较分析、作用机制相关的分析、既往临床研究进展等。

## 2. 阶段性考量

临床试验期间逐步完善生物制品药学研究符合药物研发的规律。临床试验期间药学变更实质上属于药学研究信息不断充实、完善和修订的过程。临床试验期间药学研究和变更与首次申请临床试验前研究以及上市后变更研究不同，该阶段药学研究和变更的目的是以不增加临床受试者安全性风险为前提，平衡风险与获益，使前期药学研发数据能够支持后期临床试验的开展，并为生物制品最终上市提供充分的依据。

在早期临床试验阶段，生物制品药学研究和变更应着重关注安全性风险，如原材料变化可能引入的外源因子，工艺变更可能对病毒/细菌的清除产生的影响等，并保持生物活性（效价）和纯度等质量属性可比。

原则上，生物制品临床试验期间对安全有效性有重大影响的变更应在确证性临床试验结束前完成，原液生产工艺应基本稳定，制剂处方和工艺应确定，工艺规模和控制应有代表性使确证性临床试验阶段的规模、工艺等方面与商业化生产的衔接更加密切。鼓励临床期间的药学变更获得临床试验安全有效性数据支持。

由于生物制品临床研发具有不确定性，完成确证性临床试验后的药学变更难以避免。即便如此，可能对生物制品安全性和有效性有重大影响的药学变更，一般不建议在该阶段实施，除非有充分的数据支持。

## 3. 不同类型生物制品的考量

不同类型生物制品临床试验期间药学研究和变更的侧重点不同。

对于创新型生物制品，鼓励企业依据质量源于设计（Quality by

Design, QbD) 的框架整体设计开发, 创新型生物制品由于相对缺少先验知识, 需要进行较多风险分析和实验设计 (Design of Experiments, DOE), 逐步确定关键工艺参数 (Critical Process Parameter, CPP) 和关键质量属性 (Critical Quality Attribute, CQA) 的联系。在早期临床试验阶段, 一般应确立安全相关的 CPP 和生产过程控制 (In process controls, IPCs) 项目、可接受限度, 并对非安全相关的 CPP 和 IPCs 进行必要的监测, 随着药学研究的推进, 对药物、生产工艺的理解不断加深, 逐步确定 CPP 及 IPCs 的范围。在确证性临床试验阶段, 鼓励采用拟商业化生产规模的工艺, 并进行质量标准的更新、完善。

对于改良型生物制品, 可根据药物特点、改良程度、改良与安全的相关性等信息, 结合临床试验期间研发策略适时完成各阶段的药学研究 and 变更。

对于按已上市生物制品 (含生物类似药) 申请的生物制品, 因有同类产品可借鉴, 建议开展全面的临床前比较研究, 临床试验期间宜在商业化生产规模的基础上, 着重于局部调整优化和衔接性研究, 为上市做准备。在减免阶段性临床试验及人体数据要求时, 若发生有重大影响的药学变更, 药学研究数据不仅需确保受试者的安全, 还应支持药物有效性的评价。

#### 4. 不同类别生物制品的考量

传统预防用疫苗 (如减毒活疫苗、灭活疫苗等) 通常具有物质基础复杂、纯化困难、难以全面表征等特点, 且临床受试群体有别于治疗用生物制品, 因此, 临床试验期间药学研究 and 变更的要求应与其他产品有所区别, 但基本理念和原则一致。为确保受试者安全, 发生有重大影响的变更时, 除进行药学可比性研究, 建议进一步开展非临床桥接研究, 如免疫原性和必要的安全性比较等。虽然疫苗的评价指标

与保护效力相关性需确证性临床研究最终确认，但在早期临床试验阶段的药学变更在重点关注安全性的同时，还宜兼顾影响有效性评估的药学研究，如体液免疫、细胞免疫等效力数据比较分析。对于多联多价疫苗，应在临床试验期间逐步完善各项活性成分（抗原）的药学研究，并开展疫苗安全性和有效性的综合评估。

基因工程重组蛋白类产品种类繁多，常见的包括抗体类、融合蛋白类、多肽类及偶联/修饰的蛋白或多肽类产品。该类生物制品应高度纯化，并应采用现有先进的分析手段逐步全面确认一级结构、高级结构、翻译后修饰、生物学活性（效价）、产品相关物质和杂质等。对于偶联/修饰的蛋白或多肽类产品，还需参考相关技术指导原则对修饰/偶联的位点、比例等质量属性进行研究。临床试验期间发生变更时，当药学可比性研究不足以排除变更带来的安全性风险时，应开展相应的非临床/临床可比性桥接研究。

用于血液制品生产的人血浆属稀缺性资源，由于存在潜在的病毒污染风险，病毒安全控制是血液制品质量控制的核心内容。对于血液制品工艺的开发，一方面应关注对病毒安全性、产品效价等质量属性的影响；另一方面，临床试验期间研究和上市前工艺验证的规模、批次可结合提高综合利用率和可代表性工艺综合考虑。

## 5. 原液和制剂的关联性

原液和制剂是生物制品药学研究中不可分割的整体，两者引入的风险会共同体现在临床试验用样品中。原液和制剂各自的药学研究和变更均应随临床试验的推进逐步完善，同时原液与制剂之间可能相互影响，因此临床试验期间药学研究和变更还需重点关注原液和制剂研发进程的关联性。若原液变更对制剂有影响，需同时开展原液和制剂的研究。若原液变更不影响制剂，可不开展制剂的研究。

## **（二）药学变更风险评估和可比性研究**

为保证受试者安全，桥接变更前的非临床/临床研究，应充分评估药学变更可能对质量、安全性、有效性的影响，并开展可比性研究予以确认。

### **1. 风险评估**

临床试验期间，生物制品质量控制体系逐渐完善，安全、有效性数据逐步获得，即使是同样的变更，在不同临床试验阶段、不同类型和不同类别生物制品中的风险也存在差别。

早期临床试验阶段，由于申办者对工艺和产品的知识累积有限，药物的人体安全性尚未完全确立，进行变更风险评估时可能不全面，需结合非临床安全性评价结果和早期临床研究评估药学变更对于受试者安全性可能产生的影响。临床试验结果是产品上市时风险获益比评估的主要依据，伴随知识的积累，风险评估系统逐步完善，对变更的风险评估会更加成熟。确证性临床阶段，除需重点关注受试者安全性外，还需兼顾临床试验结果的科学性。对完成确证性临床试验后的变更进行风险评估时，要将药物的质量管理体系是否完善考虑在内。同时风险评估应包括对所有变更的逐项审查，明确变更的原因并考虑变更潜在影响的风险。

因此，应遵循具体情况具体分析的原则，综合分析、判断生物制品变更的潜在风险因素和关联影响。鼓励参照 ICH Q9 等相关指导原则进行科学的风险评估。

### **2. 可比性研究**

临床试验阶段的可比性研究常受研发进程、分析方法适用性、对工艺和药物的认知程度等影响。对临床试验期间发生的所有药学变更，应结合变更发生的阶段、变更影响程度等，参考 ICH Q5E 开

展相适应的变更可比性研究，以评价变更对药物质量、安全性和有效性的影响。

在早期临床试验阶段，可比性研究通常不如上市后的全面，在未对安全性产生负面影响的基础上，鼓励质量不断提高。随着知识和工艺经验的积累，用于可比性研究的信息会逐渐增多，一般而言，越到临床试验后期的药学变更，在可比性研究的全面性、系统性方面的要求越高。如果变更发生在确证性临床试验验证之后，应按照 ICH Q5E 和上市后变更的要求进行全面的可比性研究。

药学变更的可比性研究可从 IPCs（如适用）、放行检验、扩展的表征研究、稳定性研究（强制降解、加速和长期）等方面全面评估变更影响。

若可比性结果显示药学变更对临床试验的安全性或有效性可能产生负面影响（如改变免疫原性、产生新杂质等），或当特定的质量属性与安全性及有效性之间的关系尚未建立且变更前后产品质量属性存在差异时，需要进行变更前后的非临床，甚至临床桥接研究。某些可能对临床试验产生重大影响的变更，仅用药学分析数据无法排除变更影响时，还需要考虑开展非临床和/或临床桥接研究，如新主种子批变更、特殊辅料变更、延长减毒活疫苗生产用毒种代次等。

临床试验期间药学变更往往不是独立发生的，一项变更可能伴随或引发其他变更。建议根据实际情况进行风险评估，总体上按照较高甚至累加的风险开展相关的可比性研究工作。

### **（三）沟通交流**

良好的沟通交流有助于申办者结合变更对产品的开发进程进行合理规划，以控制变更风险，并确定申报策略。临床试验期间发生

变更的，申办者可与药品监管机构就生物制品药学研究和变更重大技术问题（如变更对产品质量安全性的影响是否需要进一步开展临床前研究）、安全性评估及风险管理问题等，进行沟通交流。为保证沟通交流会议的质量与效率，沟通交流会议前，需提交药物临床试验期间研究概况和详实的变更支持性研究数据（及文献资料），对安全性、有效性可能产生影响的评估，以及现有的研究数据是否支持拟开展的临床试验，明确会议主题、拟讨论的问题及初步的解决方案。沟通交流形成的共识可作为后续研发和评价的重要依据。

沟通交流要求细则可参照相关管理规定。

### **三、药学研究阶段性要求**

#### **（一）原液（3.2.S）**

##### **1. 生产（S.2）**

###### **1.1 生产商(S.2.1)**

明确生产商（包括生产、检验）的名称、地址和职责，包括合同商、生产和检验所涉及的各个拟定生产场地（生产线）或设施。

若临床试验期间改变生产商，需结合原液工艺、质量、稳定性等，充分评估变更是否带来药物质量、安全性相关的风险，并开展相关的研究。

###### **1.2 生产工艺和工艺控制(S.2.2)**

明确工艺流程（图），并对各个工艺步骤进行描述，包括规模、培养基和其他生产用原材料、设备，提供工艺参数和 IPCs 信息。明确原液的贮存和运输条件（如适用）。根据开发进度更新对照细胞（若涉及）、未加工收获液（未加工粗品）的外源因子安全性评估信息（如适用）。

早期临床试验阶段，应收集工艺步骤与中间产物控制信息，对工

艺过程中添加的可能影响安全性的关键材料和试剂进行监测/控制。

确证性临床试验阶段，确定生产规模，应结合工艺开发情况，完善工艺及过程控制的项目及限度，并对前期建立的工艺及过程控制的初步可接受限度进行回顾性修订（如适用），以确保生产工艺得到有效的控制。明确关键步骤和 IPCs。

若临床试验期间发生可能对药物安全性或有效性产生影响的生产工艺、规模和/或 IPCs 的变更，则应根据 ICH Q5E 对变更进行评估，开展必要的可比性研究。可比性研究的范围应基于对变更影响的风险评估和临床开发阶段确定。原则上临床期间工艺变更应使变更后的工艺更适合商业化生产，且工艺控制能力逐步提高。

### **1.3 物料控制(S.2.3)**

**细胞库/种子批系统：**结合研发实际适时更新细胞库/种子批建立、检定和贮存的信息。对细胞库/种子批进行全面检定，确保满足《中国药典》、国内外其他相关技术指导原则的要求（如 ICH Q5A 等）。应关注、确认种子批/细胞库的单克隆性。

早期临床试验阶段一般应具备初步的传代稳定性研究数据。确证性临床试验阶段应开展全面的传代稳定性研究，并拟定合理的体外限传代次/体外最高倍增水平。对于疫苗、微生物活菌制品等产品，使用的细胞基质及菌/毒种传代代次应符合《中国药典》相应的总论及各论等要求。

若临床试验期间建立工作细胞库/种子库（WCB/WSL）、制备新的 WCB/WSL 或发生可能对 WCB/WSL 生长/传代特性产生影响的变更，应进行充分的风险评估和相应的可比性研究。

**生产用原材料：**明确原液生产中使用的原材料和耗材（包括但不限于起始物料、培养基、生长因子、酶、层析填料、试剂等）及其使

用的生产阶段，并对其进行必要的质量控制。对于生物源性材料（包括在细胞库/种子批系统制备过程中使用的原材料）和关键复杂原材料，要明确来源、生产工艺（若自制）、特性鉴定（如适用）、质量标准 and 稳定性，并进行外源因子安全性（包括 TSE/BSE 风险）评估。对于可能引入具有遗传毒性的生产用原材料/中间产物，应充分评估遗传毒性物质的安全性风险。

生产用原材料若发生变更，相应更新上述信息，并对可能引入的外源因子风险、杂质风险等进行充分的评估和必要的研究。

#### **1.4 关键步骤与中间产物的控制(S.2.4)**

早期临床试验阶段，初步建立工艺参数的操作范围，并应建立可能影响产品安全性相关的 IPCs 参数和可接受限度，并对非安全性相关的 IPCs 参数进行必要的监测。中间产物的保存时间和暂存条件应有初步的理化、生物负荷/无菌等分析数据支持（如适用）。确证性临床试验阶段，逐步确定 IPCs 参数及可接受限度。应在工艺验证之前确立 CPP 和 IPCs 参数及可接受限度。完善中间产物可接受标准/限度，确保中间产物的质量能得到有效控制。中间产物的贮存时间及贮存条件应有研究数据支持。

#### **1.5 工艺验证和/或评价(S.2.5)**

##### **1.5.1 病毒去除/灭活验证**

病毒去除/灭活验证参照《中国药典》和相关技术指导原则进行。如采用病毒去除/灭活平台工艺验证，应参考有关技术指导原则，进行充分评估、确认。

对于基因工程重组蛋白类产品，病毒去除/灭活验证程度取决于药物的开发阶段，并在上市申请前，进行全面的病毒去除/灭活工艺验证研究和整体工艺病毒安全性风险评估。

对于病毒灭活疫苗，继续进行灭活剂和灭活工艺的研究，建立至少连续多批次样品的病毒灭活动力曲线，以验证灭活效果。灭活工艺参数应结合验证结果确定，在上市时应符合《中国药典》的要求。

临床试验过程中如发生对病毒去除/灭活有直接或间接影响的变更（如纳滤膜材质变更、灭活剂种类改变等），应对变更后的工艺进行病毒去除/灭活再验证和安全风险评估。

### **1.5.2 工艺验证/评估**

鼓励在整个临床试验期间收集用于建立和支持工艺验证的数据，以支持在上市申请前完成工艺性能确认（Process Performance Qualification, PPQ）。原则上，上市申请前通常应在商业化规模条件下完成至少连续三批的工艺验证，保证工艺的稳健性和药物质量的一致性。

通常，上游培养工艺验证应关注细胞形态、生长特性、密度、活率、细胞代谢水平、目的产物表达水平、细胞稳定性等；对于涉及菌/毒种培养的疫苗，还需关注病毒滴度或细胞/菌种活性（如适用）、目的抗原含量及纯度（如适用）等。对于多糖蛋白结合疫苗应关注衍化率、衍生/结合动力学、特定的载体蛋白单体或聚体形式等。纯化工艺验证应关注纯度、产品相关杂质和工艺相关杂质去除能力等。对于化学偶联修饰的生物制品还需确认修饰度、游离小分子含量、未偶联蛋白比例、收率等。应开展超滤膜包/层析介质的清洁/贮存/再生和循环使用寿命验证、直接接触原液的设备/容器的相容性评估和研究、中间体贮存稳定性验证、运输验证（如适用）等。

### **1.5.3 工艺开发**

应描述生产工艺的开发过程，明确变更原因并汇总变更情况。应汇总开发过程中代表性工艺的原液批号和用途。对不同开发阶段的变

更进行相应的可比性研究，确定变更的影响。

## **2. 特性鉴定 (S. 3)**

### **2.1 结构和理化性质 (S.3.1)**

在整个临床试验期间需不断完善特性研究（包括理化特性、生物学活性、免疫化学特性、纯度和杂质等）；说明选择所用特性分析方法的依据及其适用性。

在早期临床试验阶段，应持续积累对结构和理化特性的认识；确证性临床试验阶段鼓励采用先进的技术手段和方法进行全面的表征，包括一级结构、高级结构、纯度及生物学活性研究等，为理解药物结构和功能的关系、确定药物的 CQA 和制定分析控制策略提供依据。

对于疫苗，在临床试验期间结合疫苗自身类型和特点，持续推进扩展质量研究，进一步确证疫苗的保护性抗原成分、含量及构象，积累保护性抗原质量与临床免疫效果的相关性。扩展质量研究包括但不限于抗原特异性鉴别、理化性质、结构/序列变异（如涉及）、纯度和杂质分析、感染性（如涉及）、与疫苗免疫效果相关的生物学活性（如抗原性和免疫原性）等方面的研究。对于佐剂疫苗或多联多价疫苗，还应在临床试验期间继续开展全面的佐剂与抗原相互作用、各组分抗原相互作用等研究。

对于血液制品，需结合产品类型、制剂类型以及药物的开发阶段，对相关功能组分（如凝血因子 VIII 中 vWF）、药物激活状态、可能影响效价的组分（如纤维蛋白原中纤溶蛋白原）等进行扩展质量研究。

临床试验期间发生重大工艺变更时应对药物进行充分的表征研究和可比性分析。

### **2.2 杂质 (S.3.2)**

临床试验期间应不断完善对药物相关杂质（如前体、剪切体、降

解产物、聚集物等)及工艺相关杂质(如宿主细胞蛋白、宿主细胞 DNA、培养基残留物等)的分析研究。应明确杂质的定量信息(包括临床最大使用剂量时)。若有充足依据,可对某些杂质进行定性研究或对工艺相关杂质(如消泡剂等)仅进行清除程度的评估。对于新杂质(如适用)需进行定性、定量研究,评估其风险,并综合考虑建立可接受限度。

在上市申请前,应明晰生物制品所含的杂质,明晰药物的降解机制及贮存期间药物相关杂质的相应变化,并制定风险控制策略,以保证药物安全。

### **3. 质量控制 (S. 4)**

#### **3.1 质量标准和制定依据 (S.4.1&S.4.5)**

原液质量标准应包括药物的 CQA,如含量、鉴别、纯度与杂质、生物学活性(效价)、理化特性、无菌/微生物限度、细菌内毒素等。临床试验期间工艺验证/评价数据尚不充分,所以对质量的控制不应仅限于质量标准中设定的检测项目。

早期临床试验阶段,原液质量标准中的含量、鉴别、纯度(主峰)的可接受标准可以相对较宽,但不宜采用“报告结果”的方式;应合理制定杂质和微生物安全限度;对于需要收集足够数据并结合药物表征研究才能制定合理限度的质量属性(如糖型含量、电荷异构体)可以采用“报告结果”的形式。

确证性临床试验期间至上市申请前应对质量标准中“报告结果”的指标制定相应的标准/限度。质量标准的制定应以相关开发数据、平台知识、非临床和临床研究中批次的生产信息、质量特性和稳定性研究数据为基础,同时兼顾检测方法的检测能力。

对于按已上市生物制品(含生物类似药)申报的产品,应当符合

《中国药典》通用技术要求，原则上其质量标准不得低于已上市同品种。

临床试验期间发生质量标准的变化时，应对既往质量标准进行回顾，根据临床开发阶段进行调整，并采用代表性样品批放行和稳定性（如适用）的检验结果作为支持。

### **3.2 分析方法及验证（S.4.2&S.4.3）**

早期临床试验阶段，初步证实检测方法的适用性，并结合质量属性的重要性及研发阶段开展相应的方法学研究。若涉及，应建立灵敏的、特异性、不同原理的检测方法对新增杂质或降解产物进行鉴别和安全性分析，结合安全性分析结果考虑合理的控制策略。鼓励尽早建立能反映药物作用机制的生物学活性（效价）分析方法。

通常，应在确证性临床试验期间，工艺性能确认之前，参照药典、相关技术指导原则要求开展方法学确认或全面的方法学验证。

临床试验期间如发生分析方法的优化或改进，应进行方法的桥接研究和评估（如适用），原则上新分析方法的检测能力不低于旧分析方法。

### **3.3 批分析（S.4.4）**

列表汇总放行批次信息，包括批号、批量、生产场地、生产日期、质量标准和检测结果、工艺版本及批次用途等信息；应包括用于支持申请的非临床和/或临床试验关键批次的批分析数据。

## **4. 标准物质（S.5）**

标准物质的选择和建立是衡量临床试验期间不同批次药物的一致性，以及拟上市药物与临床试验研究用药物之间可比性的关键因素之一，应采用先进的分析方法对标准物质进行充分的表征及生物学活性的标定。尽管采用同一种标准物质进行生物学检测和理化特性研究

是比较理想的，但有时根据实际情况，理化特性、生物学活性及有关物质的研究会分别采用不同的标准物质。鼓励尽早建立内部一级标准物质，工作标准物质应采用一级标准物质进行标定。

若有国际或国家标准物质，则可以作为一级标准物质，并用其标定企业内部工作标准物质。应关注某些标准物质的应用可能限于特定的检测方法。需对药物有关物质、药物相关杂质和工艺相关杂质建立一级标准物质，标定后续的工作标准物质（如适用）。

若没有国际或国家标准物质，应建立企业内部的一级标准物质。对于临床试验过程中不同工艺制备的内部标准物质应进行全面的表征和稳定性考察，以确保不同阶段的标准物质可溯源。通常建议以确证性临床的代表性工艺的批次或工艺验证的批次建立一级标准物质，对一级标准物质进行完全表征后，可以用一级标准物质标定工作标准物质。

## **5. 包装系统（S.6）**

明确临床试验期间用于运输和/或贮存原液的包装系统，并证明包装系统不会对原液质量产生不良影响，确证性临床试验阶段开展原液贮存容器相容性、密封性研究（如适用）。

若临床试验期间原液的包装系统发生改变，应评估对原液质量、稳定性的影响，并开展相容性、密封性研究（如适用）。

## **6. 稳定性（S.7）**

汇总相关原液的稳定性数据，标明批次、生产日期、工艺版本、用途、贮存条件、时间点、质量标准和考察结果。

稳定性考察可以使用与实际包装材料成分相同但规模缩小的包装系统。采用适宜的具有稳定性指示能力的分析方法，以最大程度检出原液的纯度、杂质和生物学活性（效价）等的变化特征。需对稳定

性敏感指标进行趋势分析及评估。若有充分依据，对于贮存期间不改变的关键质量属性可不纳入稳定性考察。

早期临床试验阶段，逐渐积累稳定性研究数据和稳定性特征。稳定性研究的数据应能够支持后期临床试验的开展。

确证性临床试验阶段至上市申请前应参考《中国药典》、ICH 等相关技术指导原则继续完成原液的长期稳定性研究，并完善影响因素试验（如极端 pH、光照、振荡、冻融、高温、氧化等）和加速试验，确认原液潜在的降解途径，并全面了解原液的稳定性特征，为贮存期的设定提供依据。

## **（二）制剂（3.2.P）**

### **1. 产品开发及生产（P.2&P.3）**

#### **1.1 处方组成及批处方（P.2.1&P.3.2）**

明确临床试验期间的剂型、处方（批处方），处方中所有组分来源信息、功能及质量标准。若使用任何新的辅料，应有足够的理由和安全性数据支持。明确临床试验期间代表批次样品的批量信息。若适用，应明确随附稀释剂的来源、处方及稀释剂辅料的质量标准（若涉及）。

确证性临床试验前，应确定制剂的处方及剂型。若涉及通过装置释药的某些制剂的处方，一般应与拟上市药物一致。如适用，确证性临床试验使用的新型给药装置应经过安全性评估验证，并与拟上市保持一致。

因处方和给药装置的改变可能影响到药物质量、稳定性、安全性和临床使用等，对于临床试验阶段的变更均需说明理由，并应有相应的研究数据支持。

#### **1.2 生产商（P.3.1）**

明确临床试验用药物的生产商（包括生产、检验）的名称、地址和职责，包括合同商、生产和检验所涉及的各个拟定生产场地或设施。

若临床试验期间改变生产商，需结合工艺、质量、稳定性等，充分评估变更是否带来药物质量、安全性相关的风险。

### **1.3 生产工艺和工艺控制（P.3.3）**

明确工艺流程(图)，并对各个工艺步骤进行描述，提供工艺参数和 IPCs 信息，逐步完善 IPCs 检测项目和可接受限度。对于半成品配制（如适用），应规定有效成分或活性单位加入的定值。对于需要添加佐剂的疫苗，应继续进行添加佐剂必要性及使用剂量的研究。对于过滤除菌，关注过滤之前最大可接受的生物负荷。

若临床试验期间发生制剂生产工艺和 IPCs 变更(如冻干、吸附、脂质包封/包装)，应根据 ICH Q5E 开展必要的可比性研究。

### **1.4 关键步骤与中间产物的控制（P.3.4）**

临床试验阶段，应逐步确认关键步骤工艺参数和限度。

早期临床试验阶段，控制策略需侧重于安全性相关的 IPCs，并建立安全性相关 IPCs 的可接受限度；需对其他 IPCs 进行监测。如保存中间产物，应具备充足的理由，贮存时间及贮存条件应有数据支持。

确证性临床试验阶段，逐步确定工艺流程中 IPCs 项目以及可接受标准/限度，逐步识别和确证 CPP。确定生产批量和规模。

### **1.5 工艺验证和 / 或评价（P.3.5）**

通常上市申请前在拟上市的生产规模下完成工艺验证，以确认和评估工艺的稳健性和质量批间一致性。若适用，说明无菌灌装工艺和冻干工艺的验证情况。

对于多剂量包装系统的无菌药物或非无菌药物，若处方组成及 pH、包装系统发生变更可能对抑菌效力的测试方法或抑菌效果产生

影响，应对抑菌效力测试方法进行重新确认/验证，并在长期稳定性研究的关键时间点监测抑菌效力。对于含终端病毒灭活（如干热法灭活）工艺的药物，若工艺变更可能影响终端病毒灭活工艺，应进行再验证。

## **2. 辅料的控制（P. 4 & A. 3）**

一般应采用药典收载的辅料，符合制剂的要求，制定内控标准。对于人或动物源性辅料，应明确外源因子安全性评估的信息，以及TSE/BSE 无风险声明。对于首次用于药物或用于新的给药途径的辅料、佐剂，建议参考国内外相关技术指导原则进行研究，并在临床试验期间不断完善研究。

## **3. 质量控制（P. 5）**

### **3.1 质量标准及制定依据（P.5.1&P.5.6）**

制剂质量研究和控制的基本原则与原液相同。通常制剂质量标准中至少应包含含量、鉴别、纯度、生物学活性（效价）检测，还需考虑处方中添加的关键辅料、特殊辅料、佐剂等功能组分的控制。对于无菌药物，需进行无菌和细菌内毒素检测。若涉及，应对原液检测中未涵盖的杂质（如制剂生产过程和/或贮存过程中引入）进行定性定量控制。

早期临床试验阶段，可基于有限的开发及非临床和临床研究批次设定初步的可接受标准。对于部分检定项目可采取“报告结果”的方式。原则上，临床试验用样品的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）等所支持的相应杂质水平，如有必要，应设定杂质上限。

确证性临床试验阶段，应全面考虑质量标准和生产工艺的关联性、原液和制剂的稳定性、相容性、临床前及临床研究用历史批次数据和分析方法特性等因素，完善并确定制剂质量标准。对含有多种活性成

分的制剂，应结合临床给药剂量对每一种活性组分的含量、纯度、生物学活性（效价）制定质量标准，并确保所用检测方法能准确区分不同组分。对于多剂量/多人份制剂，应确保给药剂量的准确性及使用期间的抑菌效果（如适用）。对缓释制剂、控释制剂、肠溶制剂及透皮贴剂等，应开展药物溶出度/释放度研究。对于疫苗，如适用，还应根据疫苗特点纳入能够综合表征体液免疫或细胞免疫效果的检测指标。对于联合疫苗应继续对各组分间的相互作用，及佐剂对活性成分及检测的影响进行研究。

对于按已上市生物制品（含生物类似药）申报的生物制品，应当符合《中国药典》通用技术要求，原则上其质量标准不得低于已上市同品种。

临床试验期间发生质量标准的变化时，应对既往质量标准进行回顾，根据临床开发阶段进行调整，并采用代表性样品批放行和稳定性（如适用）的检验结果作为支持。当由于工艺改变或药物降解而导致目的产物的异质性与临床试验期间所用药物不一致时，应对这些改变的影响做出评估和必要的研究。

### **3.2 分析方法及验证（P.5.2&P.5.3）**

参考原液部分相应内容。

### **3.3 批分析（P.5.4）**

参考原液部分相应内容。

## **4. 标准物质（P. 6）**

参考原液部分相应内容。

## **5. 包装系统（P. 2. 4 & P. 7）**

应明确包装材料的来源和标准，具备包装材料的合格信息，并说明相关的备案登记情况（如有）。包装材料为药典或国家药包材标准

已收载的材料，应符合中国或其他国家相关技术指导原则要求。如果包装材料为吸入气雾装置、一次性注射器械等非典型的给药装置或者新型材料给药装置，则需明确使用依据，并符合拟定的质量标准。

早期临床试验阶段一般应进行初步的密封性和相容性研究，证明包装系统不会对药物质量产生负面影响。

确证性临床试验阶段应参考相关技术指导原则开展全面的密封性和相容性研究。给药装置应在上市申请前完成模拟实际使用条件研究，证明给药剂量的可重复性和准确性，确证性临床试验中的包装系统原则上与拟上市包装系统一致。

若临床试验期间制剂的包装系统发生变更，应评估对药物质量、稳定性的影响，并开展密封性和相容性研究。

## **6. 稳定性（P. 8）**

制剂稳定性研究的基本考量和阶段性要求可参考原液部分相应内容。

在开展制剂稳定性研究时，应考虑原液稳定性研究概况。早期临床试验阶段，稳定性研究应能支持阶段性临床试验的开展，确证性临床试验阶段，稳定性研究中的制剂批次的质量、包装材料应与拟上市产品一致，参考《中国药典》、ICH 等指导原则进行全面的稳定性考察，为有效期的设定、药物使用等提供支持性依据。制剂稳定性研究通常应采用不同的放置方向（如直立、倒置、水平放置）进行稳定性考察。对于单独包装的稀释剂/佐剂，除应对各包装组分进行稳定性考察外，还应考察覆盖有效期的稀释/混合后的稳定性。对于需要经过复溶、稀释、混合放置后使用的制剂或多剂量/多人份制剂，需进行使用期间的稳定性研究。鼓励考察接近有效期末或可代表接近有效期末样品的使用期间稳定性。

## 四、药学变更评估和可能增加安全性风险的变更事项

根据《药品注册管理办法》，药物临床试验期间，生物制品发生药学的变化或者有新发现的，应充分评估对受试者安全的影响。申办者评估认为可能增加受试者安全性风险的变更，应当按《药品注册管理办法》相关要求提出补充申请，认为不影响受试者安全的，可以直接实施，并在研发期间安全性更新报告中报告。确证性临床试验完成后的生物制品药学变更可在上市申请前提交补充申请或上市申请时一并提交。

临床试验期间，通常可能增加安全性风险的生物制品药学变更事项如后文，建议申办者对于列举的事例重点关注，但仍需按照上述风险分级原则开展评估、研究并确定申报路径，对于判定结果可能存在分歧的建议进行沟通交流。

补充申请的资料包括新获得的药学安全性数据、对前期提交的药学安全性信息的更新资料，以及为了保证后续临床试验开展的药学研究等其他涉及安全性的研究资料。安全性更新报告需详实记录临床试验期间药学研究和变更的所有内容，包含支持性或确证性研究数据、药学安全性综述以及对药品审评机构意见的回复（如有）等。

对于已识别、但未实际实施于临床受试者的具有潜在安全性风险的生物制品药学变更，通常不影响已完成或正在进行的临床试验；但如果发现临床试验存在药学方面的安全性问题或者其他风险的，应立即暂停或者终止该临床试验，并按照《药物临床试验期间安全性数据快速报告标准和程序》向药品审评机构报告其潜在的严重安全性风险信息；通过补充研究解决或排除安全性问题后，方可继续进行临床试

验。

某些变更涉及生物制品物质基础的改变，需要考虑按照《药品注册管理办法》及《生物制品注册分类及申报资料要求》递交新的临床试验申请，如采用新的菌毒株的疫苗、采用新佐剂等。

通常可能增加安全性风险的生物制品药学变更事项如下：

## **1. 原液**

### **1.1 物料控制**

- 1) 新的主细胞库/主种子批。
- 2) 关键原材料的实质性变更。

### **1.2 生产工艺**

- 3) 生产场地的实质性变更。
- 4) 对安全产生不利影响的发酵工艺变更。
- 5) 纯化工艺流程或导致产生新杂质/新产品相关物质的纯化工艺变更。
- 6) 直接或间接影响病毒灭活/去除能力的工艺变更。
- 7) 与安全相关的 IPCs 范围的变更（放宽、删除）。

### **1.3 质量控制**

- 8) 影响原液安全的质量标准的重大变更（增加安全性标准除外）。

### **1.4 包材和稳定性**

- 9) 改变贮存条件且可能对产品质量产生不利影响的变更。

## **2. 制剂**

## 2.1 处方

- 1) 处方或剂型的改变（包括活性成分浓度和辅料组分的变更、水针改粉针、西林瓶注射液改为预充式注射液等）。
- 2) 对制剂安全性可能产生不利影响的辅料变更。
- 3) 佐剂变更。

## 2.2 生产工艺

- 4) 生产场地的实质性变更，不包括次级包装生产厂变更。
- 5) 直接或间接影响病毒灭活/去除能力的工艺变更。
- 6) 影响无菌、杂质清除能力的制剂工艺变更。
- 7) 与安全相关的工艺 IPCs 范围的变更（放宽、删除）。

## 2.3 质量控制

- 8) 影响制剂安全的质量标准的重大变更（增加安全性控制除外）。

## 2.4 包材和稳定性

- 9) 直接接触药物的包装系统的变更（如材质等）。
- 10) 改变贮存条件且可能对产品质量产生不利影响的变更。

3. 对安全可能产生不利影响的新发现的药学信息（如发现新杂质、TSE 风险增加等）。

4. 其他影响安全的重大变更或由于安全原因导致的药学变更。

## 五、参考指南

- 1、《新药 I 期临床试验申请技术指南》（国家药品监督管理局 2018

年第 16 号通告附件), 2018.1。

2、《创新药(化学药)III期临床试验药学研究信息指南》(国家药品监督管理局 2018 年第 48 号通告附件), 2018.3。

3、《创新药(化学药)临床试验期间药学变更技术指导原则(试行)》(国家药监局药审中心 2021 年第 22 号通告附件), 2021.3。

4、《新型冠状病毒预防用疫苗研发技术指导原则(试行)》(国家药监局药审中心 2020 年第 21 号通告附件), 2020.8。

5、《新型冠状病毒中和抗体类药物申报临床药学研究与技术资料要求指导原则(试行)》(国家药监局药审中心通告附件), 2020.9。

6、《血液制品去除/灭活病毒技术方法及验证指导原则》(国药监注[2002]160 号)

7、《生物制品稳定性研究技术指导原则(试行)》(原国家食品药品监督管理局 2015 年第 10 号通告附件), 2015.4。

8、《化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南(试行)》(国家药监局药审中心 2020 年第 33 号通告附件), 2020.10。

9、《化学药品注射剂生产所用的塑料组件系统相容性研究技术指南(试行)》(国家药监局药审中心 2020 年第 33 号通告附件), 2020.10。

10、《化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术指导原则(试行)》(原国家食品药品监督管理局 2015 年第 40 号通告附件), 2015.7。

11、FDA Guidance for Industry: IND Meetings for Human Drugs and Biologics; Chemistry, Manufacturing and Controls Information , 2001.5。

12、Guidance for Industry on INDs for Phase 2 and Phase 3 Studies  
Chemistry, Manufacturing, and Controls Information, FDA, 2003.5。

13、Guideline on the requirements for quality documentation  
concerning biological investigational medicinal products in clinical trials,  
EMA, 2022.2。

14、ICH Q5C: Stability Testing Of Biotechnological/Biological  
Products, 1995.11。

15、ICH Q5D:Derivation And Characterisation Of Cell Substrates  
Used For Production Of Biotechnological/Biological Products ,1997.7。

16、ICH Q5E:Comparability of Biotechnological/Biological Products  
Subject to Change in Their Manufacturing Process, 2004.11。

17、ICH Q6B:Specifications: Test Procedures And Acceptance  
Criteria For Biotechnological/Biological Products,1999.5。

18、ICH Q8(R2): Pharmaceutical Development,2009.8。

19、ICH Q12: Technical And Regulatory Considerations For  
Pharmaceutical Product Lifecycle Management,2019.11。

## **六、名词解释**

确证性临床试验（Confirmatory Clinical Trials）：是指获得用于  
支持上市的核心有效性数据的临床试验。

关联变更（Related Changes）：指一项变更伴随或引发的其他变  
更。

临床期间可比性研究（Comparability Study In Clinical Trials）：

包括试验设计（研究样品，分析方法和预先确定的可比性验收标准等）、研究实施和数据评估在内的活动，评估变更前后产品是否具有可比性。

先验知识（Prior knowledge）：指现有的知识，包括内部知识（如开发和制造经验）、外部知识（如科技出版物，包括供应商的数据、文献和同行评审出版物），或既定科学原理（如化学、物理和工程原理）的应用。

## 七、缩写词列表

| 缩写词     | 全 称                                          | 中文译名              |
|---------|----------------------------------------------|-------------------|
| MCB/MSL | Master Cell Bank/Master Seed Lot             | 主细胞库/主种子批         |
| WCB/WSL | Working Cell Bank/Working Seed Lot           | 工作细胞库/工作种子批       |
| TSE     | Transmissible Spongiform<br>Encephalopathies | 可传播性海绵状脑病         |
| BSE     | Bovine Spongiform Encephalitis               | 牛海绵状脑病            |
| ICH     | International Council for Harmonization      | 国际人用药品注册技术协<br>调会 |
| PPQ     | Process Performance Qualification            | 工艺性能确认            |
| IPC     | In-Process Control                           | 生产过程控制            |

# 已上市疫苗药学变更研究 技术指导原则 (试行)

国家药品监督管理局 药品审评中心

二〇二四年 六月

# 目 录

|                       |    |
|-----------------------|----|
| 一、前言.....             | 2  |
| 二、基本考量.....           | 3  |
| 三、变更分类.....           | 7  |
| 四、沟通交流.....           | 7  |
| 五、疫苗药学变更类别和技术要求 ..... | 8  |
| 六、参考文献.....           | 54 |
| 七、名词解释.....           | 55 |
| 八、缩写词列表.....          | 56 |
| .                     |    |

## 一、前言

为指导疫苗上市许可持有人（以下简称持有人）开展疫苗上市后药学变更研究，引导和促进疫苗生产工艺的持续改进，加强对已上市疫苗药学变更的监督管理，确保疫苗的安全、有效和质量可控性，按《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）》的规定和要求，特制定本指导原则。

本指导原则所称疫苗，是指为预防、控制疾病的发生、流行，用于人体免疫接种的预防用生物制品，涵盖灭活疫苗、减毒活疫苗、亚单位疫苗、基因工程疫苗、结合疫苗以及联合疫苗等国内已上市常见疫苗的药学变更。对于采用新技术生产的疫苗（如，mRNA 疫苗等）可参考国内外其他相关指导原则并借鉴本指南的基本理念开展生产工艺变更研究。

由于疫苗上市后药学变更情况复杂多样，即使相同变更，对于不同品种的风险也存在差别。因此持有人使用本指导原则时应结合具体疫苗变更事项，在开展充分的风险评估和变更研究的基础上实施变更。各项具体研究工作的要求可参见已颁布的疫苗及生物制品相关技术指导原则。

疫苗应用于健康人群且涉及重大公共卫生问题，建议持有人对上市后变更提前进行充分评估和规划，以尽可能降低变更导致的非预期风险。

本指导原则系在《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》基础上针对疫苗特殊性及其特点，围绕疫苗变更的特点（尤其是生产工艺变更方面）起草。本指导原则不再简单重复共性问题，如，《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》已包含的质量标准变更等。本指导原则范围内的变更，以本原则为准；对于本指导原则范围之外的其他药学变更，可参考《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》。

本指导原则仅反映当前对疫苗的科学认知，随着科学研究的进展，相关内容将不断完善与更新。在应用本指导原则时，还应同时参考国际人用药品注册技术协调会（ICH）等指导原则的相关要求。

## **二、基本考量**

持有人是疫苗上市后变更管理的责任主体，承担疫苗全生命周期管理义务，确保疫苗上市后符合不断更新的技术要求。持有人应加强对疫苗质量体系的建设，对疫苗上市后药学所有变更研究、研究结果的自我评估和持续动态的变更管理负责，并持续优化生产工艺，保持生产和控制的先进性。关于疫苗上市后药学变更主体责任和持续合规、变更风险评估和管理、变更可比性研究、关联变更、辅料和包材变更等方面的基本考量参见《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》，基本考量是疫苗变更成功的基础和原则，应充分在疫苗变更研究中予以落实。此外，基于疫苗特点，基本考量方面应尤其关注以下问题：

### 1、关联变更

疫苗上市后变更往往不是独立发生的，一项变更可能伴随或引发其他变更，这称之为关联变更。由于疫苗体系较为复杂、组分之间可能存在相互作用等特点，在疫苗变更中应关注关联变更及其累积风险，并慎重考虑拟变更事项对后续步骤和相关工艺过程控制参数的潜在影响。如，生产场地变更可能同时伴随生产设备及生产工艺的变更，疫苗稀释剂变更（尤其是含有抗原组分或佐剂成分的稀释剂）、联合疫苗中单个组分的变更等均可能会对其他组分及制剂体系产生影响，并可能影响疫苗整体的安全性、有效性和质量可控性等。

对于关联变更，需要参考各项变更要求分别开展研究工作，并开展总体的变更可比性研究，按照其中最高的变更类别进行归类。必要时，需充分考虑收集关键中间产物、原液和制剂等不同阶段数据以支持可比性的结论，并论证对制剂安全性、有效性和质量可控性的叠加影响。

### 2、佐剂

由于已上市疫苗制剂存在不同佐剂及抗原的多种组合，且佐剂需与抗原进行整体的制剂研究及临床验证，因此用于支持佐剂及佐剂系统变更的研究数据将根据产品特点、临床验证数据、变更程度等具体情况具体要求。对于铝佐剂以外的佐剂相关技术指南将另文规定。

### 3、质量特性研究

在实施变更时，应根据变更事项和类别、预期变更对产品造成的影响，以及变更对产品安全性和有效性潜在影响的评估，确定可比性研究的策略和范围。

对于疫苗的重大变更往往需要开展全面的疫苗上市后质量变更研究。全面的疫苗上市后变更质量可比性研究主要包括生产工艺及其过程控制的可比性、放行检测和扩展表征研究可比性、稳定性可比性、动物效力及安全性可比性等方面，需结合上述方面进行综合全面分析，具体详见《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》。

不同类型疫苗抗原及制剂扩展的表征研究可参见《疫苗生产场地变更质量可比性研究技术指导原则》，包括理化特性（组分构成、质谱分子量、翻译后修饰、抗原表位及构象等）、毒性相关指标（有害残留检测、毒力相关基因、毒力逆转等）、有效性相关指标（体外/体内效力、定量的体液免疫和/或细胞免疫分析等）等方面。

含佐剂疫苗制剂扩展表征研究可能涉及更多特殊考虑。对于含铝佐剂疫苗制剂的扩展表征研究原则可参见《预防用含铝佐剂疫苗技术指导原则》，包括抗原、佐剂、缓冲液/辅料之间的相互作用及相容性研究等。对于含其他类型佐剂的制剂扩展表征总体原则与含铝佐剂疫苗类似，但需根据佐剂或佐剂系统的特点开展更多的表征研究。

#### 4、桥接研究

当特定质量属性与安全性和有效性之间的关系尚未确定，且观察到变更前后产品的质量属性存在差异的情况下，

应实施非临床和/或临床桥接性或确证性研究。此外，部分疫苗产品仅凭药学研究不能全面反映变更可能对安全性和免疫原性(保护效果)产生的影响，如某些关键原料/辅料变更、减毒活疫苗主种子批代次延长、制剂剂型变更、佐剂含量调整、多个可能影响产品质量的关联变更同时开展时等，应要考虑开展非临床和/或临床桥接研究。相关研究的实施可参照已发布的《预防用疫苗临床前研究技术指导原则》、《预防用疫苗临床可比性研究技术指导原则》等技术指南。

#### 5、关于季节性流感疫苗的相关考虑

疫苗生产企业使用 WHO 推荐的季节性流感疫苗病毒株进行的年度更新原则上属于中等变更。对于常规的年度更新，疫苗持有人应提交更新毒种相应的研究资料，并应开展质量回顾、稳定性研究回顾，以相关平台知识支持流感毒株成分的年度变化。具体更新的研究内容至少应包括：病毒种子批的来源信息、三级种子库的建立过程、三级种子批的检验结果、必要的生产工艺验证数据；同时提交本年度的稳定性考察计划并开展稳定性研究；提供本年度流感标准物质的相关信息。此外，应提供更新的产品说明书、包装和标签信息。

季节性流感疫苗的年度更新系一个根据全球流感监测情况和病毒学分析等数据动态调整的过程，存在序列替换及型别组合调整等复杂情形，且随着新型流感疫苗不断上市，对于上述情况可能有额外的考虑，具体变更管理及技术要求另行规定。

与年度更新无关的其他流感疫苗相关变更，应按照国家正常的上市后变更开展研究。由于流感疫苗的生产具有时效性，疫苗持有人应该对与疫苗毒株年度更新无关的变更进行合理安排，不应将这些变更包括在毒株年度更新的变更中，以免延误批准的进度。同时对于毒株年度更新与监管方保持良好沟通，以保障在流感季节开始之前进行流感疫苗生产。

### 三、变更分类

根据疫苗工艺变更性质、变更程度以及变更可能对疫苗质量属性、安全或免疫原性（保护效果）产生潜在影响的程度和风险等级，由高到低划分为三类：重大变更、中等变更、微小变更。变更可能影响疫苗安全性、有效性和质量可控性的，应当经国务院药品监督管理部门批准。

对于某些可能导致疫苗质量属性产生显著差异，进而影响疫苗的安全性、有效性和质量可控性的事项，如，由非纯化或全细胞（细菌、病毒等）疫苗改为纯化或者组份疫苗，采用新的菌毒株、细胞基质或表达体系的疫苗，改变已上市结合疫苗的载体，采用全新的灭活剂（方法）或者脱毒剂（方法）、采用新佐剂等，需要考虑按照《药品注册管理办法》及生物制品注册分类及申报资料要求递交新的临床试验和注册申请。

疫苗上市后变更可根据相关规定、技术审评或审查需要适时进行生产现场核查、标准复核或样品检验。

### 四、沟通交流

疫苗药学变更复杂多样，本指导原则的内容不能就全部

变更情况逐一列举，且变更分类往往需要结合研究结果、产品知识等进行风险评估和综合判断。鼓励持有人按照《药品上市后变更管理办法（试行）》相关要求，通过沟通交流途径，就预期的疫苗变更分类、支持变更的研究事项、上市后变更管理方案等本指导原则没有涵盖的疫苗生产工艺变更关键技术问题与相应药品监管部门及技术单位进行沟通。鼓励持有人对于可能影响免疫规划疫苗、国内疫苗供应可及性的生产工艺变更的特殊情况及早与相应监管机构进行沟通。

## **五、疫苗药学变更类别和技术要求**

本章节列举了常见疫苗药学变更尤其是生产工艺变更事项，界定了具体变更事项的类别、需满足的前提条件和基本的技术要求。变更类别的划分基于变更可能对疫苗质量属性、安全性或免疫原性（保护效果）产生潜在影响的程度和风险等级，并与国际的有关指导原则相协调。若相应变更未满足所有前提条件，该变更应属于更高的类别，直至符合全部前提条件（例如未满足中等变更的所有前提条件，该变更应属于重大变更）。无论何种变更分类及申报途径，对于对应的变更事项，均应参照本指导原则进行全面的可比性研究，并纳入质量管理体系变更控制系统中。

本指导原则中直接涉及药品注册批准证明文件及其附件载明事项或者内容的微小变更，应按照备案进行管理（如注册标准中的微小变更应按照备案管理）。

为了便于申报，本指导原则对各项常见疫苗药学变更事项标注了其所涉及的通用技术文件（CTD）章节，以与 CTD

申报相衔接。

### 1.生产用种子批及细胞库

| 变更事项                  | 前提条件 | 参考类别 | 技术要求           |
|-----------------------|------|------|----------------|
| 表达载体变更                | ①    | 重大   | 1-14           |
| 新主种子批（3.2.S.2.3）      | ②    | 重大   | 1,5-11,13,14   |
|                       | ②⑤⑥  | 中等   | 1,5-10,13,14   |
| 新工作种子批<br>（3.2.S.2.3） | ③④   | 中等   | 1,5-11,13,14   |
|                       | ③④⑤  | 微小   | 5,13           |
| 新主细胞库（3.2.S.2.3）      |      | 重大   | 1,5-11,13,14   |
|                       | ②⑤⑥  | 中等   | 1,5-10,13,14   |
| 新工作细胞库<br>（3.2.S.2.3） | ③④   | 中等   | 1,5,6,11,13,14 |
|                       | ③④⑤  | 微小   | 5              |
| 种子批/细胞库质量标准           | ⑦    | 中等   | 1,5,11,15      |
|                       | ⑧    | 微小   | 1,5,11         |

#### 前提条件：

- ①目的基因和宿主细胞均未改变。
- ②新主种子批/新主细胞库由之前批准的原始种子批/细胞库或已批准的主种子批/主细胞库中制得。
- ③新工作种子批/新工作细胞库由之前批准的主种子批/主细胞库制得。
- ④新工作种子批/新工作细胞库代次不超过之前批准的代次。
- ⑤制备方法不变,种子批/细胞库质量标准缩紧或未发生改变。
- ⑥新主种子批/新细胞库代次未超出已批准的代次。
- ⑦随国内外药典版本更新或变更检测方法，变更后的标准符合《中国药典》要求。
- ⑧增加新检测项目或收紧验收标准，应符合药典及其他国内外相关规范和指导原则。

### 技术要求:

- 1、说明变更原因。详述变更内容、依据和优势等。
- 2、说明表达载体的名称、来源、结构和遗传特性。说明载体组成和功能。使用目前认知有限的特殊载体，应说明在人体应用情况，并对其安全性和使用优势进行评估。
- 3、详细说明表达载体和/或病毒载体构建、筛选方法。酶切鉴定结果是否正确。对插入基因和表达载体两端控制区的核苷酸序列提供测序图谱，并比较说明结果是否符合设计（理论）序列。
- 4、详细说明重组表达载体引入宿主细胞（菌）以及单克隆筛选、确认的方法。基于风险，分析目的基因和相关控制元件在宿主细胞内的状态（是否整合到染色体）、拷贝数以及宿主与载体结合后的遗传稳定性。启动和控制目的基因在宿主细胞中的表达所采用的方法及表达水平等。
- 5、种子批和/或细胞库的制备、管理和检定应符合《中国药典》中“生物制品生产检定用菌毒种管理及质量控制”和/或“生物制品生产检定用动物细胞基质制备及质量控制”等相关要求。如适用，详细说明种子批/细胞库传代过程、制备方法、制备规模等。提供种子批/细胞库完整的检定报告。
- 6、明确各级种子批/细胞库的贮藏地点、方法、条件。如涉及，提供种子批/细胞库的传代稳定性研究数据。分析、确定规模生产过程中可允许的最高倍增代次或传代代次。

7、进行连续三批商业生产规模的原液和制剂(若对制剂有影响)的工艺验证。通过连续批次产品的一致性确认种子批/细胞库的适用性,证实能避免外源因子污染和变异的风险。对于多价疫苗中间体的种子批,持有人可适当减少研究批次(采用括号法、矩阵法等),但应具备充分的依据。

8、除特殊要求外,提供变更前后商业生产规模原液和制剂(如对制剂有影响)至少3个月加速和/或降解条件下的结果(或做到不合格为止)。提供变更前后商业生产规模原液和制剂(如对制剂有影响)至少3-6个月的实时/实际条件下的稳定性研究数据,或做到不合格为止。对变更前后的原液和制剂(如对制剂有影响)的加速和/或强制降解以及实时/实际条件下的稳定性进行可比性研究。变更前的数据可为历史稳定性检定结果。

9、制定稳定性研究方案。继续进行长期稳定性研究,以确证原液和制剂(若有影响)的放置时间/有效期。承诺报告长期稳定性研究中出现的不合格情况。

10、当药学可比性研究数据不足以支持变更可比性时,应进行非临床和/或临床的桥接研究。如申请免除,应有充足的理由和依据。

11、如涉及,更新种子批/细胞库质量标准。提供变更种子批/细胞库质量标准的依据和检验结果。

12、如涉及,明确菌(毒)种的来源和特点。

13、进行生产终末代次和/或超生产终末代次种子批/细胞库的全面检定,包括生产期间细胞和菌(毒)株的遗传

稳定性和微生物污染方面的检测，检定结果应符合《中国药典》、国际其他相关指导原则要求。

14、提供连续三批商业生产规模的原液和制剂（若对制剂有影响）变更前后质量可比性研究。

15、对于药典已有方法，在首次采用前应进行分析方法确认；开展变更前后标准对比研究；考察分析方法适用性，证明拟定分析方法与已批准等效或更优。

## 2.培养基和生产用原材料

| 变更事项                        | 前提条件  | 参考类别 | 技术要求                             |
|-----------------------------|-------|------|----------------------------------|
| 培养基成分变更<br>(3.2.S.2.3)      |       | 重大   | 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,14,15 |
|                             | ①②    | 中等   | 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,15    |
|                             | ②③    | 微小   | 1,6,8,9,13                       |
| 动物源或人源材料来源更改<br>(3.2.S.2.3) |       | 重大   | 1,2,3,4,5,6,7,8,11,12,14,15      |
|                             | ②④    | 中等   | 1,3,4,5,6,7,12,15                |
|                             | ②③/②⑤ | 微小   | 1,2,6,8,11,13                    |
| 非动物源材料来源更改<br>(3.2.S.2.3)   |       | 重大   | 1,3,4,5,6,7,12,14,15             |
|                             | ②     | 中等   | 1,3,4,5,6,7,12                   |
|                             | ②③⑥   | 微小   | 1,6,7,13                         |
|                             | ②③⑦   |      |                                  |

### 前提条件：

①关键成分的变更，如增加、去除、替换、增多、减少、供应商改变。

②不影响产品的关键质量属性。

③非关键成分的变更，如增加、去除、替换、增多、减少、供应商改变。

④替换为非动物源性原材料，如组织或血浆来源的原材料变更为重组产品、由动物来源替换为植物来源或合成来源等。

⑤替换为符合药典标准的动物原材料，如新生牛血清

等。

⑥例如从 A 盐更换为作用机理类似的 B 盐；或者不改变物质种类，只改变供应商。

⑦根据《中国药典》要求，去除生产中的抗生素。

#### 技术要求：

1、说明变更理由。明确生产用原材料的来源，变更前后活性成分改变的情况和质量标准异同。提供质量检定报告。并结合关键原材料的检定报告评价生产用原材料的质量和稳定性。如涉及分析方法变更，需要开展方法学验证/确认。必要时，验证内容还可能涉及病毒灭活/去除验证，中间产物贮藏期的验证，过滤膜和层析介质使用寿命的研究等。

2、如涉及,评价动物源或者人源材料的病毒安全性。牛源性物质应具备非疫区来源证明，进行 TSE 安全性风险评估，符合国家相关规定和“最小化通过人和兽用医疗产品传播动物海绵状脑病风险的指南注释”（EMA）。鼓励使用重组产品替换动物源原材料，最大限度降低外源因子污染风险。

3、进行至少连续三批商业生产规模原液和制剂（若对制剂有影响）的工艺验证。进行变更前后工艺过程控制 and 产品质量可比性研究，证明变更前后的原液和制剂（若对制剂有影响）可比性。

4、如涉及，修订原液质量标准，对新分析方法进行方法学验证。

5、除有特殊要求外，提供变更前后商业生产规模原液和制剂（如对制剂有影响）至少 3 个月加速和/或强制降解

条件下的结果（或做到不合格为止）。提供变更前后商业规模原液和制剂（如对制剂有影响）进行至少 3-6 个月的实时/实际条件下的稳定性研究数据，或做到不合格为止。对变更前后的原液和制剂（如对制剂有影响）的加速和/或强制降解以及实时/实际条件下的稳定性进行可比性研究，变更前稳定性数据可为历史稳定性检定结果。

6、生产用原材料应满足生产需求，且符合《中国药典》中“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。

7、原则上，生产过程中应尽可能避免使用对人体有毒、有害的材料。必须使用时应验证后续工艺的去除效果，除非验证结果提示工艺相关杂质的残留量远低于规定要求，或有依据证明其残留量在人体的可接受范围，通常应在制剂检定或适宜的中间产物控制阶段设定该残留物的检定项。

8、如涉及，应参照国际通用的有关技术指导原则进行研究，提供生物安全性评估或声明。

9、进行培养基适用性检查试验，分析和验证培养基成分改变对活性成分的影响。

10、生产用培养基不得含有可能引起人体不良反应的物质，不得使用青霉素或其他  $\beta$ -内酰胺类抗生素。如涉及用非动物源成分或化学成分明确的培养基替换含动物源成分培养基，则应关注培养基对细胞（菌）生长曲线、病毒增殖曲线、产物等的影响。

11、如涉及，消化细胞用的胰蛋白酶应证明无外源性或内源性病毒污染。除另有规定外，用于制备鸡胚或鸡胚细胞的鸡蛋，应来自无特定病原体（SPF）的鸡群。生产过程中抗生素和防腐剂的使用应符合《中国药典》相关要求。

12、如适用，制定稳定性研究方案。继续进行长期稳定性研究以确证原液和制剂（若对制剂有影响）的完整放置时间/有效期。承诺报告长期稳定性研究中出现的不合格情况。

13、如适用，进行至少一批商业生产规模原液和制剂（若对制剂有影响）的工艺确认（如批次规模覆盖常规生产、生产过程符合预定过程控制标准、产品符合质量标准、无菌保障水平等）并进行变更前后工艺过程控制和产品质量对比。证明两种来源的原材料的适用性和原液及制剂（若对制剂有影响）可比性。

14、当药学可比性研究数据不足以支持变更可比性时，应进行非临床和/或临床的桥接研究。如申请免除，应有充足的理由和依据。

15、如适用，进行细胞传代的遗传稳定性研究。分析、确定规模生产过程中可允许的最高细胞倍增数或传代代次。在生产周期结束时，监测宿主细胞/载体系统的特性，如细胞活率、质粒（目的基因）拷贝数、外源因子、限制性内切酶酶切图谱、目的基因表达水平和核酸测序分析等，证实生产期间细胞（菌）的遗传稳定性。提供生产终末代次外源因子全面的检定数据。

3.细菌培养物的制备

|      |      |      |      |
|------|------|------|------|
| 变更事项 | 前提条件 | 参考类别 | 技术要求 |
|------|------|------|------|

|                                                   |          |    |                                           |
|---------------------------------------------------|----------|----|-------------------------------------------|
| 关键培养工艺（培养方式、诱导方式等）（3.2.S.2.2）                     |          | 重大 | 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,13,16,18,19,20,23 |
| 非关键培养工艺改变（3.2.S.2.2）                              | ①②⑧⑫     | 中等 | 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,16,19,23    |
|                                                   | ①②③④⑧⑪⑫⑬ | 微小 | 1,2,3,10,11,12,13,16,17,23                |
| 菌种复苏及预培养方式改变（3.2.S.2.2）                           | ④        | 中等 | 1,2,3,4,5,6,7,8,10,11,12,13,16,19,23      |
|                                                   | ④⑤       | 微小 | 1,2,3,10,12,13,16,17                      |
| 菌体收获/合并方法或程序变更（离心、微滤等）（3.2.S.2.2）                 |          | 中等 | 1,2,3,4,5,6,7,8,10,12,14,16,19,23         |
|                                                   | ⑥⑦⑪⑫     | 微小 | 1,2,3,10,12,14,17                         |
| 杀菌工艺变更（杀菌剂、杀菌时间、规模等）（3.2.S.2.2）                   |          | 重大 | 1,2,3,4,5,6,7,8,10,13,16,18,19,20,23      |
| 毒素脱毒工艺变更（脱毒剂、温度、时间、规模等）（3.2.S.2.2）                |          | 重大 | 1,2,3,4,5,6,7,8,10,13,15,16,18,19,20,23   |
| 超滤浓缩工艺改变（膜包超滤系统替代透析系统、膜包截留分子量的变更等）（3.2.S.2.2）     |          | 重大 | 1,2,3,4,5,6,7,8,10,16,18,19,20,23         |
|                                                   | ②⑧       | 中等 | 1,2,3,4,5,6,7,8,10,12,16,19,23            |
| *变更工艺流程（增加、删除或替代操作步骤；变更工艺顺序）（3.2.S.2.2&3.2.S.2.4） |          | 重大 | 1,2,3,4,5,6,7,8,10,16,18,19,23            |
| 工艺控制参数改变（3.2.S.2.4）                               |          | 重大 | 1,3,4,5,6,7,8,11,14,15,16,22,23           |
|                                                   | ⑩⑬       | 中等 | 1,3,4,5,6,7,11,12,14,15,16,22,23          |
|                                                   | ②⑨⑩⑪⑫⑬⑭  | 微小 | 12,16,17,21                               |

\*：如属于表格中已有事项的按本指南执行；如不属于表中事项的，建议沟通交流。

### 前提条件：

- ①该变更不会对杀菌效果产生影响。
- ②非目标成分的变化未超出已批准的限度。未出现新的非目标成分。
- ③抗原不发生明显改变，疫苗质量应不受到不良影响，更适合于商业规模生产。

- ④细菌代次在批准范围内。
- ⑤不改变批准的培养工艺参数。
- ⑥不影响安全性指标，如外源因子、杂质残留等。
- ⑦外源因子检测敏感性不受影响。
- ⑧抗原成分不发生明显改变，对抗原纯度没有影响。
- ⑨工艺过程控制参数不影响产品的关键质量属性。
- ⑩变更不影响产品的安全性和质量。
- ⑪变更不会影响纯化工艺。
- ⑫原液质量未超出已批准的范围和限度。
- ⑬变更不与生产中重复发生的偏差或稳定性担忧相关。
- ⑭如涉及，应在已批准的范围內缩紧过程控制。若替换过程控制方法及限度，则新的方法属于药典方法且不属于生物/免疫/免疫化学的方法或该方法不是使用生物试剂的进行生物活性物质检测的方法（不包括药典微生物检测方法）。

### 技术要求：

1、说明变更理由，明确变更具体内容，详细说明变更的原因及具体变更情况（生产设备、工艺路线、生产过程控制方法、可接受范围等）。进行变更前后工艺对比。评价生产工艺的合理性及可行性。

2、如涉及，明确培养基中血清、抗生素及其他添加成分。说明生产原材料（生产厂家、级别、检测方法、质量标准）和设备、生产工艺和规模、质量标准（分析项目、方法和限度）、包装材料和容器等是否有改变。关注变更前后生产设

施设备的性能、工作原理、生产能力等与生产工艺的匹配性。如涉及，提供支持性依据。

3、进行变更工艺研究。提供生产工艺流程图，标明工艺步骤和过程控制参数，显示材料（物料）加入环节。简述拟定的生产工艺，明确培养基、细菌发酵/收获工艺模式、规模、批次定义等。如涉及，研究确定发酵工艺参数（如接种比例、温度、pH 值、搅拌速度、通气、溶氧等）、过程控制限度（如菌体密度、活菌数、诱导表达条件、微生物污染监测、抗原收率等）、培养周期及收获终点、收获/合并方法、杀菌工艺、超滤浓缩等工艺参数、脱毒工艺等。确定废弃培养物的指标。

4、进行至少连续三批商业生产规模原液和制剂（若对制剂有影响）的工艺验证。应明确验证批次规模（是否与设计生产能力相符）、生产工艺代表性的分析（如，是否可覆盖常规生产规模范围）。验证还应包括对连续生产批次符合其预定过程控制标准及质量标准进行的分析；工艺对产品相关杂质种类和含量影响的分析验证。如涉及，应进行脱毒效果验证；中间产物贮藏期的验证；过滤膜等介质使用寿命的研究等。

5、制定变更可比性研究的方案。除特殊要求外，对至少连续三批变更后商业生产规模的原液和制剂（若对制剂有影响）进行工艺、过程控制和质量分析，研究（鉴别、生物活性、纯度、杂质、污染等），并与变更前进行可比性研究。

6、除有特殊要求外，提供变更前后商业生产规模原液和制剂（如对制剂有影响）至少 3 个月加速和/或强制降解条件下的结果（或做到不合格为止）。提供变更前后商业规模原液和制剂（如对制剂有影响）进行至少 3-6 个月的实时/实际条件下的稳定性研究数据，或做到不合格为止。对变更前后的原液和制剂（如对制剂有影响）的加速和/或强制降解以及实时/实际条件下的稳定性进行可比性研究，变更前稳定性数据可为历史稳定性检定结果。

7、制定稳定性研究方案。承诺继续进行长期稳定性研究，以确证原液和制剂（若对制剂有影响）的完整放置时间/有效期。承诺报告长期稳定性研究中出现的不合格情况。

8、当药学可比性研究数据不足以支持变更可比性时，应进行非临床和/或临床的桥接研究。如申请免除，应有充足的理由和依据。

9、如变更导致细菌生产代次改变，应按照《中国药典》、国际其他相关指导原则要求进行生产终末外源因子和遗传稳定性研究。细菌应进行生产终末纯度、活菌总数等检测。

10、如涉及，生产用原材料应符合《中国药典》、国际相关指导原则的规定。生产过程中，应尽可能避免使用人源或动物源原材料。如确需使用，评价动物源或人源材料的病毒安全性。牛源性物质应具备非疫区来源证明，进行 BSE/TSE 安全性风险评估，符合国家相关规定和“最小化

通过人和兽用医疗产品传播动物海绵状脑病风险的指南注释”（EMA）。鼓励使用重组产品替换动物源原材料，最大限度降低产品安全风险。

11、细菌多糖和组分疫苗，应该通过细菌生长状态、最终生产的多糖/蛋白水平等来验证目标产物的一致性，包括进行鉴别和结构确证等。

12、阐述将变更分为中等或微小变更的理由。

13、生产过程中有机溶剂的使用及残留限值应严格按照《中国药典》、ICH“残留溶剂测定法”的规定，避免使用第一类溶剂，限制使用第二类溶剂。如采用有机溶剂或其他物质进行提取、纯化或灭活处理等，产品的后续纯化工艺应保证可有效去除制品中的有机溶剂或其他物质。

14、对于收获后需进行研磨处理的菌苗，如卡介苗，若研磨方式发生变化，应重点关注对活菌数与菌活力的影响。

15、毒素类疫苗除重点考察脱毒工艺脱毒效果外，还应关注对抗原收率和免疫原性的影响，保证中间产物具有可比性。

16、详述变更生产过程控制参数和范围信息。如适用，说明变更前后生产过程控制参数和范围的可比性。

17、如适用，进行至少一批商业生产规模原液和制剂（若对制剂有影响）的工艺确认（如批次规模覆盖常规生产、生产过程符合预定过程控制标准、产品符合质量标准等）。对过程控制和批放行数据进行对比分析。

18、如涉及，一次性使用系统应具有供应商质量保证/质量体系 and 核心验证文件（包括灭菌验证）。应结合产品生产对一次性使用系统进行研究，包括化学兼容性、吸附能力、细菌挑战、颗粒物、可提取物和/或浸出物、完整性等方面。若可提取物和/或浸出物的种类及含量较变更前发生变化时，应评估这种变化对生产工艺（包括下游工艺）及产品本身的影响，研究新出现的可提取物和/或浸出物是否会与中间产物或原液发生相互作用。

19、如涉及，进行杂菌和外源因子污染的风险评估。

20、必要时，注射剂需进行特殊安全性试验（如，局部刺激试验等）。

21、提供该过程控制不影响关键质量属性的资料。

22、如涉及，提供更新后的原液质量标准，包括检定项目、分析方法。如适用，提供更新的分析方法和方法学验证资料。

23、如涉及，明确拟变更设备的信息，进行变更前后设备操作原理和关键技术参数的相似点和差异性对比。如涉及，对变更后生产工艺和/或设备进行充分验证，包括对无菌生产、灭菌工艺的验证。

4.病毒培养物的制备

| 变更事项                                                             | 前提条件 | 参考类别 | 技术要求                                   |
|------------------------------------------------------------------|------|------|----------------------------------------|
| 关键培养工艺变更（转瓶变细胞工厂；细胞工厂变生物反应器、微载体或其他载体培养方式；工艺参数变更等）<br>(3.2.S.2.2) |      | 重大   | 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,13,16,17,18,22 |
| 非关键培养工艺改变<br>(3.2.S.2.2)                                         | ①②⑧⑫ | 中等   | 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,17,22    |

|                                               |              |    |                                   |
|-----------------------------------------------|--------------|----|-----------------------------------|
|                                               | ①②③④<br>⑧⑪⑫⑬ | 微小 | 1,2,3,10,12,13,15,22              |
| 细胞（毒种）复苏及预培养操作改变（3.2.S.2.2）                   | ④            | 中等 | 1,2,3,4,5,6,7,8,10,11,12,13,17,22 |
|                                               | ④⑤           | 微小 | 1,2,3,10,12,13,15                 |
| 收获方式改变（收获方式、收获次数等）（3.2.S.2.2）                 |              | 中等 | 1,2,3,4,5,6,7,8,10,12,17,22       |
|                                               | ⑥⑦⑪⑫         | 微小 | 1,2,3,10,12,15                    |
| 改变裂解剂/灭活剂的种类,改变裂解/灭活工艺方式（3.2.S.2.2）           | ⑮            | 重大 | 1,2,3,4,5,6,7,8,10,13,16,17,18,22 |
| 超滤浓缩工艺改变（膜包超滤系统替代透析系统、膜包截留分子量的变更等）（3.2.S.2.2） |              | 重大 | 1,2,3,4,5,6,7,8,10,14,16,17,18,22 |
|                                               | ②⑧           | 中等 | 1,2,3,4,5,6,7,8,10,12,14,17,22    |
| *变更工艺流程（增加、删除或替代操作步骤；变更工艺顺序）（3.2.S.2.4）       |              | 重大 | 1,2,3,4,5,6,7,8,10,14,16,17,22    |
| 工艺控制参数改变（3.2.S.2.4）                           |              | 重大 | 1,3,4,5,6,7,8,14,20,21            |
|                                               | ⑩⑬           | 中等 | 1,3,4,5,6,7,12,14,20              |
|                                               | ②⑨⑩⑪<br>⑫⑬⑭  | 微小 | 12,14,15,19                       |

\*：如属于表格中已有事项的按本指南执行；如不属于表中事项的，建议沟通交流。

### 前提条件：

- ①不影响对工艺病毒清除和/或灭活效果。
- ②非目标成分未超出已批准的限度。未出现新的非目标成分。
- ③抗原不发生明显改变，产品质量应不受到不良影响，更适合于商业规模生产。
- ④病毒代次在批准的范围内。
- ⑤不改变批准的培养工艺参数。
- ⑥不影响安全性指标，如外源因子、杂质残留等。
- ⑦不影响外源因子检测敏感性。

- ⑧抗原成分不发生明显改变，对抗原纯度没有影响。
- ⑨工艺过程控制参数不影响产品的关键质量属性。
- ⑩变更不影响产品的安全性和质量。
- ⑪变更不影响纯化工艺。
- ⑫原液质量未超出已批准的范围和限度。
- ⑬变更不与生产中重复发生的偏差或稳定性担忧相关。
- ⑭如涉及，应在已批准的范围內缩紧过程控制范围。若替换过程控制方法及限度，则新的方法属于药典方法且不属于生物/免疫/免疫化学的方法或该方法不是使用生物试剂的进行生物活性物质检测的方法（不包括药典微生物检测方法）。
- ⑮裂解剂/灭活剂系已上市同类产品使用的种类。

**技术要求：**

1、说明变更理由，明确变更具体内容。进行变更前后工艺对比。评价生产工艺的合理性及可行性。

2、如涉及，明确培养基中血清、抗生素及其他添加成分。说明生产原材料（生产厂家、级别、检测方法、质量标准）和设备、生产工艺和规模、质量标准（分析项目、方法和限度）、包装材料和容器等是否有改变。如涉及，提供支持性依据。

3、进行变更工艺研究。提供生产工艺线路（从最初的接种物至最后的收获操作）的流程图，流程图应包括所有步骤（即单元操作）和中间产物，标明工艺步骤和过程控制参数，显示材料（物料）加入环节。简述拟定生产工艺，明确培养

基、细胞培养模式、规模、批次定义。如涉及，研究确定毒种扩增主要工艺参数及控制范围(如病毒接种的 MOI、温度、pH、搅拌速度、通气、溶氧等)、过程控制要求(如细胞密度、细胞活力、病毒滴度、病毒增殖曲线等)、培养周期、收获方式、灭活工艺等。确定废弃培养物的指标。如涉及，应明确对照细胞培养容器、培养条件和检定项目等。

4、进行至少连续三批商业生产规模原液和制剂(若对制剂有影响)工艺验证。应明确验证批次规模(是否与设计生产能力相符)、生产工艺代表性的分析(如，是否可覆盖常规生产规模范围)。验证还应包括对连续生产批次符合其预定过程控制标准及质量标准进行的分析；工艺对相关杂质种类和含量影响的分析验证；中间产物贮藏期的验证。如涉及，应进行病毒灭活/去除效果验证；裂解效果验证；过滤膜等介质使用寿命的研究等。

5、制定变更可比性研究的方案。除特殊要求外，对至少连续三批变更后商业生产规模的原液和制剂(若对制剂有影响)进行生产工艺、过程控制和质量分析，研究(鉴别、生物活性、纯度、杂质、污染等)，并与变更前进行可比性研究。对减毒活疫苗应分析变更是否会导致毒力改变等。

6、除有特殊要求外，提供变更前后商业生产规模原液和制剂(如对制剂有影响)至少 3 个月加速和/或强制降解条件下的结果(或做到不合格为止)。提供变更前后商业规模原液和制剂(如对制剂有影响)进行至少 3-6 个月的实时/实际条件下的稳定性研究数据，或做到不合格为止。对变更前后

的原液和制剂（如对制剂有影响）的加速和/或强制降解以及实时/实际条件下的稳定性进行可比性研究，变更前稳定性数据可为历史稳定性检定结果。

7、制定稳定性研究方案。承诺继续进行长期稳定性研究，以确证原液和制剂（若对制剂有影响）的完整放置时间/有效期。承诺报告长期稳定性研究中出现的不合格情况。

8、当药学可比性研究数据不足以支持可比性时，应进行非临床和/或临床的桥接研究。如申请免除，应有充足的理由和依据。

9、如变更导致细胞基质和/或病毒生产代次改变，应按照《中国药典》、国际其他相关指导原则要求进行生产终末外源因子和遗传稳定性研究，并进行全面检定。

10、如涉及，生产用原材料应符合《中国药典》、国际相关指导原则的规定。生产过程中，应尽可能避免使用人源或动物源原材料。如确需使用，评价动物源或人源材料的病毒安全性。牛源物质应具备非疫区来源证明，进行 BSE/TSE 安全性风险评估，符合国家相关规定和“最小化通过人和兽用医疗产品传播动物海绵状脑病风险的指南注释”（EMA）。鼓励使用重组产品替换动物源原材料，以最大限度降低产品安全风险。

11、培养方式的改变，可能会引起某些病毒基因序列和/或毒力（如，神经毒力）变化，应充分评估变更对其毒力的影响，并进行相应的研究。

12、阐述将变更分为中等或微小变更的理由。详细说明

变更的原因及具体变更情况（如生产设备、工艺路线、生产过程控制方法、可接受范围等）。

13、生产过程中有机溶剂的使用及残留限值应严格按照《中国药典》、ICH“残留溶剂测定法”的规定，避免使用第一类溶剂，限制使用第二类溶剂。如采用有机溶剂或其他物质进行提取、纯化或灭活处理等，产品的后续纯化工艺应保证可有效去除制品中的有机溶剂或其他物质。

14、详述变更生产过程控制参数和范围信息。如适用，说明变更前后生产过程控制参数和范围的可比性。

15、如适用，进行至少一批商业生产规模原液和制剂（若对制剂有影响）的工艺确认，应涵盖批次规模覆盖常规生产、生产过程符合预定过程控制标准、产品符合质量标准，对工艺过程控制和批放行数据进行对比分析。

16、如涉及，一次性使用系统应具有供应商质量保证/质量体系 and 核心验证文件（包括灭菌验证）。应结合产品生产对一次性使用系统进行研究，包括化学兼容性、吸附能力、细菌挑战、颗粒物、可提取物和/或浸出物、完整性等方面。若可提取物和/或浸出物的种类及含量较变更前发生变化时，应进一步评估这种变化对生产工艺（包括下游工艺，如病毒灭活等）及产品本身的影响，研究新出现的可提取物是否会与中间产物或原液发生相互作用。

17、如涉及，进行外源因子污染的检测和风险评估。

18、必要时，注射剂需进行特殊安全性试验（如，局部刺激试验等）。

19、提供该过程控制不影响关键质量属性的资料。

20、如涉及，提供更新后的原液质量标准，包括检定项目、分析方法。如适用，提供更新的分析方法和方法学验证资料。

21、生产工艺中涉及病毒的灭活/去除处理时，应确定灭活/去除工艺的具体步骤及参数并进行工艺验证，以保证灭活/去除效果。

22、如涉及，明确拟变更设备的信息，进行变更前后设备操作原理和关键技术参数的相似点和差异性对比。如涉及，对变更后生产工艺和/或设备进行充分验证，包括对无菌生产、灭菌工艺的验证。

## 5、基因工程细胞培养物的制备

基因工程重组蛋白疫苗中涉及细胞培养物制备工艺变更的风险与其他重组治疗类生物制品相似，因此变更分类和技术要求可同时参照《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》中相关部分。

## 6.抗原纯化、修饰和加工

| 变更事项                                                        | 前提条件 | 参考类别 | 技术要求                                 |
|-------------------------------------------------------------|------|------|--------------------------------------|
| 变更凝胶/过滤材料或柱体积<br>(3.2.S.2.2)                                |      | 重大   | 1,2,3,4,5,6,7,9,10,13,14,16,18,20    |
|                                                             | ①②③④ | 中等   | 1,2,3,4,5,6,7,8,18                   |
| 变更工艺缓冲液组成或配方<br>(如 pH、离子强度、渗透压摩尔浓度、蛋白酶抑制剂、核酸酶等) (3.2.S.2.2) |      | 重大   | 1,2,3,4,5,6,7,9,10,13,14,16,18,20,21 |
| 纯化方法(如柱载量、平衡/洗脱条件、抗原收集范围等) (3.2.S.2.2)                      |      | 重大   | 1,2,3,4,5,6,7,9,10,13,14,16,18,20,21 |
| 非重大的抗原分离、纯化工工艺改变 (3.2.S.2.2)                                | ③④⑤  | 中等   | 1,2,3,4,5,6,7,8,13,14,16,18,20,21    |

|                                                         |            |    |                                      |
|---------------------------------------------------------|------------|----|--------------------------------------|
|                                                         | ②③④<br>⑤⑪  | 微小 | 1,2,8,13,14,17,21                    |
| 病毒样颗粒（VLP）解/重聚工艺改变（3.2.S.2.2）                           |            | 重大 | 1,2,3,4,5,6,7,9,13,14,16,20,21,22    |
| 变更病毒或外源因子去除或灭活方法（3.2.S.2.2）                             |            | 重大 | 1,2,3,4,5,6,7,9,10,13,14,16,18,20,21 |
| 多糖提取、纯化、水解/衍生/活化、冻干、结合工艺等改变（起始材料浓度、孵育时间、温度）（3.2.S.2.2）  |            | 重大 | 1,2,3,4,5,6,7,9,11,12,13,14,16,20,21 |
|                                                         | ⑥          | 中等 | 1,2,3,4,5,6,7,8,11,12,21             |
| 超滤浓缩工艺改变（膜包超滤系统替代透析系统、膜包截留分子量的变更等）（3.2.S.2.2）           |            | 重大 | 1,2,3,4,5,6,7,9,13,14,16,18,20,21    |
|                                                         | ④⑦         | 中等 | 1,2,3,4,5,6,7,8,16,18,21             |
| 增加凝胶、膜包使用循环次数（3.2.S.2.2）                                |            | 重大 | 1,2,3,4,5,6,7,9,10,14,16,18          |
|                                                         | ②③④<br>⑧   | 中等 | 1,2,3,4,5,6,7,8                      |
| *变更工艺流程（增加、删除或替代操作步骤，去除防腐剂；变更工艺顺序）（3.2.S.2.2&3.2.S.2.4） |            | 重大 | 1,2,3,4,5,6,7,9,10,13,14,16,18       |
|                                                         | ⑫          | 中等 | 1,2,3,4,5,6,8,14,16,20               |
| 增加无菌过滤步骤（3.2.S.2.2）                                     |            | 中等 | 1,2,3,4,5,6,8,18,19                  |
|                                                         | ③④⑦<br>⑪   | 微小 | 1,2,8,17                             |
| 工艺控制参数改变（3.2.S.2.4）                                     |            | 重大 | 1,3,4,5,6,7,10,11,12,14,15           |
|                                                         | ⑩⑪         | 中等 | 1,3,4,5,6,8,10,11,12,14,15           |
|                                                         | ④⑤⑨<br>⑩⑪⑬ | 微小 | 1,14,17,19                           |

\*：如属于表格中已有事项的按本指南执行；如不属于表中事项的，建议沟通交流。

### 前提条件：

- ①同型填料升级或更换。
- ②抗原不发生明显改变，产品质量应不受到不良影响，更适合于商业规模生产。
- ③不影响病毒清除和/或灭活效果。

④非目标成分未超出已批准的限度。未出现新的非目标成分。

⑤对抗原质量产生影响的可能性非常小，抗原质量未超出已批准的限度。

⑥不影响多糖蛋白结合物特性。

⑦对抗原纯度等没有影响。

⑧按照已批准的方案增加凝胶或膜包的循环使用次数。

⑨如涉及缩紧过程控制范围，则应在已批准的范围内缩紧。如涉及替换过程控制方法及限度，则新的方法属于药典方法且不属于生物/免疫/免疫化学的方法或该方法不是使用生物试剂的进行生物活性物质检测的方法（不包括药典微生物检测方法）。

⑩变更不影响产品的安全性和质量。

⑪变更不与生产中重复发生的偏差或稳定性担忧相关。

⑫按《中国药典》要求去除防腐剂，且未对抗原产生影响。

⑬过程控制参数不影响关键质量属性（如含量、杂质、任何关键的理化特征等）。

#### **技术要求：**

1、详细说明变更的原因及具体变更情况（包括生产设备、工艺路线、过程控制参数和限度等）。提供生产工艺的流程图，标明工艺步骤和过程控制参数，显示材料（物料）加入环节，简述拟定生产工艺。

2、明确生产原材料（生产厂家、级别、检测方法、质量标准）和设备、生产工艺和规模、质量标准（分析项目、方法和限度）、包装材料和容器等，如有改变，提供支持性资料。如主要生产用原材料系采用重组技术或生物/化学合成技术自行制备（如酶、亲和抗体、化学偶联物等），需提供详细的生产工艺和质量研究资料。

3、进行至少连续三批商业生产规模原液和制剂（若对制剂有影响）工艺验证。应明确验证批次规模（是否与设计生产能力相符）、生产工艺代表性的分析（如是否可覆盖常规生产规模范围）。验证还应包括对连续生产批次符合其预定过程控制标准及质量标准进行的分析，工艺对相关杂质种类和含量影响的分析验证。如涉及，应开展层析填料的循环次数验证、病毒/细菌灭活/去除效果验证；中间产物贮藏期的验证；过滤膜等介质使用寿命的研究等。如适用，应提供中间产物在各步骤、设备、区域和建筑物之间转移的程序以及运输和储存条件。

4、制定变更可比性研究的方案。除特殊要求外，对至少连续三批变更后商业生产规模的原液和制剂（若对制剂有影响）进行工艺、过程控制和质量分析，研究（鉴别、生物活性、纯度、杂质、污染等），并与变更前进行可比性研究。对于结构可较好表征的疫苗（如基因工程疫苗），应分析变更对重组蛋白翻译后修饰和/或对蛋白高级结构的影响；对减毒活疫苗应分析变更是否会导致毒力改变等。为保证变更可比，若毒素类疫苗盐析方式发生变更，应重点考察沉淀量、

血凝（共纯化百日咳）、百日咳组分比例（共纯化百日咳）、总蛋白含量，并关注变更对抗原收率和免疫原性的影响，保证中间产物具有可比性。对于某些毒素类疫苗和基因工程重组蛋白疫苗，若改变超声处理工艺，应关注对抗原可溶性的影响，必要时应对工艺变更抗原结构进行表征研究，保证工艺变更前后抗原结构具有一致性。对于 VLP 疫苗，若解聚/重聚工艺发生变更，除开展常规重组蛋白类产品研究外，还应比较变更前后解聚效果/重组装效果。

5、除有特殊要求外，提供变更前后商业生产规模原液和制剂（如对制剂有影响）至少 3 个月加速和/或强制降解条件下的结果（或做到不合格为止）。提供变更前后商业规模原液和制剂（如对制剂有影响）进行至少 3-6 个月的实时/实际条件下的稳定性研究数据，或做到不合格为止。对变更前后的原液和制剂（如对制剂有影响）的加速和/或强制降解以及实时/实际条件下的稳定性进行可比性研究，变更前稳定性数据可为历史稳定性检定结果。

6、制定稳定性研究方案。承诺继续进行长期稳定性研究，以确证原液和制剂（若对制剂有影响）的完整放置时间/有效期。承诺报告长期稳定性研究中出现的不合格情况。

7、当药学可比性研究数据不足以支持可比性时，应进行非临床和/或临床的桥接研究。如申请免除，应有充足的理由和依据。

8、根据风险评估分析变更对原液质量产生的影响（或对制剂质量产生的影响），阐述将变更分为中等或微小变更的理由。

9、必要时，注射剂需进行特殊安全性试验（如，局部刺激试验等）。

10、生产工艺中涉及病毒的灭活/去除处理时，应确定灭活/去除工艺的具体步骤及参数，以保证灭活/去除效果。

11、化学偶联修饰的抗原应提供拟变更的工艺参数制定依据，如水解/衍化/活化/结合反应体系各组分加量、浓度（糖浓度、活化剂/缩合剂等各种组分加量等）、反应条件等。提供水解/衍化/活化/结合等步骤主要工艺性能指标，如：衍化率、修饰度、总体收率、游离多糖、游离蛋白、多糖蛋白比率、分子大小等。提供额外质量属性对比数据，如：未结合修饰基团、多糖及多糖衍生物的核磁图谱解析（C-多糖占比、多糖完整性）。必要时，开展水解/衍化/活化/结合动力学曲线研究。应进行动物免疫原性对比研究。

12、若多糖疫苗提取方式发生改变，除常规可比性研究外，必要时应对多糖结构开展比较。

13、如涉及，一次性使用系统应具有供应商质量保证/质量体系 and 核心验证文件（包括灭菌验证）。应结合产品生产对一次性使用系统进行验证，包括化学兼容性、吸附能力、细菌挑战、颗粒物、可提取物和/或浸出物（长期储存）、完整性等方面。若可提取物和/或浸出物的种类及含量较变更前发生变化时，应进一步评估这种变化对生产工艺（包括下游

工艺，如病毒灭活等）及产品本身的影响，研究新出现的可提取物是否会与抗原发生相互作用。

14、详述变更生产过程控制参数和范围信息。如适用，说明变更前后生产过程控制参数和范围的可比性。

15、如适用，提供更新后的原液质量标准，包括检验项目、分析方法和可接受标准，更新方法适用性或验证资料。

16、如涉及，明确有效成分分离及纯化等每步工艺的名称、主要操作参数及控制范围。阐述所有步骤和中间产物和各阶段相关信息（如体积、pH、关键加工步骤时间、放置时间、温度以及洗脱图谱、中间产物储存等）。明确层析纯化工艺介质类型、层析柱相关主要参数（样品上样、平衡、洗脱等步骤的主要工艺参数）和收峰条件/收集范围等；滤器或超滤膜孔径、缓冲液组分等；灭活或裂解工艺中的总蛋白浓度、灭活剂/裂解剂浓度和灭活/裂解时间；病毒样颗粒解聚和重聚的主要工艺参数；多糖类疫苗及多糖蛋白结合疫苗，其多糖及蛋白载体纯化、水解/衍生/活化/结合等工艺步骤的主要工艺参数等。

17、如适用，进行至少一批的商业生产规模原液和制剂（若对制剂有影响）的工艺确认，应涵盖批次规模覆盖常规生产、生产过程符合预定过程控制标准、产品符合质量标准，对过程控制和批分析数据进行比较。

18、如涉及，提供外源因子污染的风险评估资料。

19、提供该过程控制不影响关键质量属性的资料。

20、如涉及，对变更后生产工艺和/或设备进行充分验证，包括对无菌生产、灭菌工艺的验证。

21、如涉及，提供生产原料不存在 BSE/TSE 潜在风险的信息和证据，如供应商名称、原料来源的种属和组织、动物的原产地、使用情况。生产过程中有机溶剂的使用及残留限值应严格按照《中国药典》、ICH“残留溶剂测定法”的规定，避免使用第一类溶剂，限制使用第二类溶剂。如采用有机溶剂或其他物质进行提取、纯化或灭活处理等，后续纯化工艺应保证可有效去除制品中的有机溶剂或其他物质，去除工艺应经验证。

22、VLP 疫苗的解聚/重聚应提供拟变更工艺参数的制定依据，如：解离剂浓度、缓冲体系组成、孵育和渗滤时间等。提供解聚/重聚步骤主要过程控制，如：解聚效果、重组装效果、蛋白浓度、纯度、完整单体百分比、总体收率、杂质去除等。提供额外质量属性对比数据，如：颗粒形态、蛋白低聚物含量、粒径大小及分布、二硫键、脱酰胺等。应进行疫苗成品动物免疫原性对比研究。应进行原液、成品的稳定性可比性研究。

7.其他变更（原液）

| 变更事项                              | 前提条件       | 参考类别 | 技术要求                                         |
|-----------------------------------|------------|------|----------------------------------------------|
| 生产场地（变更生产厂/厂房/生产线）<br>(3.2.S.2.1) |            | 重大   | 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,14,15,16,30,31,32 |
|                                   | ①②③        | 中等   | 1,2,3,4,5,6,8,10,12,32                       |
| 发酵培养生产规模<br>(3.2.S.2.2)           |            | 重大   | 1,2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,14,15,16,17         |
|                                   | ④⑤⑥⑦<br>⑮⑯ | 中等   | 1,2,3,4,5,6,8,9,10,11,12,15                  |
| 纯化生产规模<br>(3.2.S.2.2)             |            | 重大   | 1,2,3,4,5,6,7,9,11,12,14,15,16,17            |

|                                        |           |    |                                          |
|----------------------------------------|-----------|----|------------------------------------------|
|                                        | ④⑥⑮⑯<br>⑰ | 中等 | 1,2,3,4,5,6,8,9,11,12,15                 |
| 生产工艺设备变更<br>(3.2.A.1)                  |           | 重大 | 1,2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,14,<br>15,16,17 |
|                                        | ⑧⑨        | 中等 | 1,2,3,4,5,6,8,9,11,12,15,16              |
|                                        | ⑨⑩        | 微小 | 1,2,8,9,11,13,15,16                      |
| 一次性储液袋、储存容器及耗材等变更<br>(3.2.A.1)         |           | 中等 | 1,2,3,4,5,6,8,16,17,18,19                |
|                                        | ⑪         | 微小 | 1,2,8,13,16,17                           |
| 中间产物或原液贮藏条件变更(3.2.S.7.1&<br>3.2.S.7.3) |           | 重大 | 1,20,21,22,23,24,26,27,28,2<br>9         |
|                                        | ⑮         | 中等 | 1,8,20,21,22,23,24,25,26,28              |
|                                        | ⑮⑱        | 微小 | 1,8, 20,23,                              |
| 中间产物或原液贮藏期变更(3.2.S.7.1&<br>3.2.S.7.3)  | ⑮         | 中等 | 1,8,20,21,22,23,24,25,26,28,<br>29       |
|                                        | ⑫⑬⑭       | 微小 | 1,8,20,21,22,23,25,26,28                 |

### 前提条件:

①新生产厂/厂房/生产线为已批准的同类产品的原液生产场地，且该场地具有同类产品的生产经验。

②生产线复制(不包括生产工艺和/或过程控制的实质性变更)。

③新生产厂/厂房/生产线与当前生产厂房受控于同一质量保证/质量控制（QA/QC）体系。

④非目标成分的变化未超出已批准的限度。未出现新的非目标成分。

⑤变更不会影响纯化工艺。

⑥原液质量未超出已批准的标准范围和限度。

⑦仅限于发酵规模改变，但仍然使用相同的生物反应器。

⑧设备变更不会对其他设备造成影响。变更前后的设备与原液接触的材质或操作原理不发生改变。

⑨变更设备后工艺参数不能超出已验证范围。不降低无菌水平/微生物限度。

⑩用同等设备（设备设计相似，操作原理相同，采用相同或更高等级的产品接触材料制造。等效设备应提供与前设备加工的产品相同质量的产品）替换现有设备。

⑪变更前后的一次性储液袋、包装材料和容器、滤膜等等效（包括转运稳定性研究等）。变更不增加可提取物/浸出物风险。包装材料和容器、滤膜灭菌工艺均不变。

⑫中间产物或原液的包材及贮藏条件未改变。

⑬按照已批准的稳定性研究方案进行稳定性试验。

⑭已有涵盖拟定贮藏期的完整长期稳定性数据，该稳定性数据来自至少连续三批商业规模中间产物、原液，稳定性研究中未观察到显著变化。

⑮变更不与生产中重复发生的偏差或稳定性担忧相关。

⑯原材料用量随规模线性变化；工艺参数仍在已批准范围内或随规模呈线性变化。

⑰该变更不对病毒清除和/或灭活工艺效果产生影响。

⑱在拟定的温度范围内缩紧。

#### **技术要求：**

1、说明变更理由，详述变更内容（生产设备、工艺路线、生产过程控制方法、可接受范围等）。

2、明确生产原材料（生产厂家、级别、检测方法、质量标准）和设备、生产工艺和规模、质量标准（分析项目、方

法和限度)、包装材料和容器等。如有改变,提供支持性资料。

3、如适用,进行至少连续三批商业生产规模原液和制剂(若对制剂有影响)工艺验证。应明确验证批次规模(是否与设计生产能力相符)、生产工艺代表性的分析(如是否可覆盖常规生产规模范围)。验证还应包括对连续生产批次符合其预定过程控制标准及质量标准进行的分析;工艺对相关杂质种类和含量影响的分析验证。如涉及,进行病毒/细菌灭活/去除效果验证;中间产物贮藏期的验证;过滤膜等介质使用寿命的研究等。如适用,应提供中间产物在各步骤、设备、区域和建筑物之间转移的程序以及储存条件。

4、制定变更可比性研究的方案。除特殊要求外,对至少连续三批变更后商业生产规模的原液和制剂(若对制剂有影响)进行工艺、过程控制和质量分析,并与变更前进行可比性研究。

5、除有特殊要求外,提供变更前后商业生产规模原液和制剂(如对制剂有影响)至少3个月加速和/或强制降解条件下的结果(或做到不合格为止)。提供变更前后商业规模原液和制剂(如对制剂有影响)进行至少3-6个月的实时/实际条件下的稳定性研究数据,或做到不合格为止。对变更前后的原液和制剂(如对制剂有影响)的加速和/或强制降解以及实时/实际条件下的稳定性进行可比性研究,变更前稳定性数据可为历史稳定性检定结果。如涉及,应进行运输稳定性研究。

6、制定稳定性研究方案。继续进行原液和制剂（若对制剂有影响）的长期稳定性研究，以确证原液和制剂的放置时间/有效期。承诺报告长期稳定性研究中出现的不合格情况。

7、当药学可比性研究数据不足以支持可比性时，需要开展非临床和/或临床的桥接研究。如申请免除，应有充足的理由和依据。

8、阐述将变更分为重大、中等或微小变更的理由。

9、如涉及，进行变更工艺研究。提供生产工艺流程图，标明工艺步骤和过程控制参数，显示材料（物料）加入环节。简述拟定生产工艺。

10、如变更导致菌（毒）种/细胞代次改变，应按照《中国药典》、国际其他相关指导原则要求进行生产终末外源因子和遗传稳定性研究。细菌应进行生产终末纯度、活菌总数等检测。

11、如涉及，更新设备的信息，提供新设备和被替换设备操作原理和关键技术参数的相似点和差异性的比较信息。对设备进行验证或再验证。如涉及，提供设备的浸出/提取研究资料。

12、如涉及，提供工艺流程说明，修订关键工艺步骤和中间产物控制策略的信息，进行变更前后工艺及过程控制的对比。

13、至少开展一批商业生产规模原液生产工艺确认（如批次规模覆盖常规生产、生产过程符合预定过程控制标准、

产品符合质量标准等), 并进行变更前后过程控制和批分析数据比较。

14、必要时, 注射剂需进行特殊安全性试验(如, 局部刺激试验等)。

15、如涉及, 应确认与产品接触的共用设备的可行性并说明具体交叉切换的程序。

16、如涉及, 一次性使用系统应具有供应商质量保证/质量体系 and 核心验证文件。持有人应结合疫苗生产对一次性使用系统进行验证, 包括化学兼容性、吸附能力、细菌挑战、颗粒物、可提取物和/或浸出物、完整性等方面。若可提取物和/或浸出物的种类及含量较变更前发生变化时, 应进一步评估这种变化对生产工艺(包括下游工艺, 如病毒灭活等)及产品本身的影响, 研究新出现的可提取物和/或浸出物是否会与中间产物或原液发生相互作用。

17、详细说明更新的包装材料和容器(如外观、构成、直接接触药品包装材料和容器的原材料等), 进行包材相容性研究。证明更新的包装材料和容器在相应特征方面至少与已批准的包装材料和容器相似。

18、更新直接接触药品包装材料和容器质量标准(包括分析方法), 说明标准依据, 并进行变更标准或检定方法的比较。

19、变更生产中使用的其他接触材料, 如生产中使用的中间产物容器等应开展相容性等研究。

20、明确变更贮藏条件和/或贮藏期的依据。除另有规定外，中间产物应按照连续生产过程进入后续的加工处理步骤。如适用，继续进行原液和制剂（若对制剂有影响）的长期稳定性研究，以确证原液和制剂的放置时间/有效期。承诺报告长期稳定性研究中出现的不合格情况。

21、一般完成至少连续三批商业化生产规模中间产物或原液的完整实时/实际条件下稳定性研究。将各中间产物置于拟设定的最苛刻的贮藏条件下（包括最苛刻温度、最长贮藏期、最可能出现的潜在污染风险等因素），至少应取得三批由这些中间产物制成的成品疫苗进行加速和/或强制降解稳定性和实时/实际的稳定性验证。明确变更是否对中间产物或原液质量产生不良影响的数据。如涉及中间产物贮藏条件的放宽或贮藏期的延长，应提供对抗原无不良影响的证明性材料。如涉及，开展相关的转运稳定性验证研究，包括在极端温度下开展的稳定性研究等。

22、如适用，对质量标准、制检规程等内容进行相应的修订。

23、如果稳定性研究方案改变，提供更新的批准后稳定性试验方案及承诺，并提供变更依据。

24、原则上，中间产物和原液应按照连续生产过程进入后续的加工步骤。因等待检测结果需要暂存时，应选择适宜的贮藏方式和条件，并对可能影响有效性和安全性的降解产物、聚合物等进行检定，制定可接受标准。

25、中间产物及原液贮藏期和/或贮藏条件根据变更后的长期稳定性试验结果确定，外推结果对于疫苗原液不适用。

26、明确稳定性研究样品信息，说明样品批号、生产日期、贮藏容器。对已完成的稳定性研究进行汇总。

27、进行变更前后两种贮藏条件下稳定性可比性研究，考察项目应全面。

28、承诺采用拟变更的贮藏期末的原液制备成制剂，完成覆盖制剂全效期的长期稳定性研究数据。

29、如果分析方法发生变化，应详述新分析方法并进行方法学验证。证明新分析方法与已批准的分析方法可比或更优。

30、如涉及，提供生产原料不存在 BSE/TSE 潜在风险的信息和证据，如供应商名称、原料来源的种属和组织、动物的原产地、使用情况。生产过程中有机溶剂的使用及残留限值应严格按照《中国药典》、ICH“残留溶剂测定法”的规定，避免使用第一类溶剂，限制使用第二类溶剂。如采用有机溶剂或其他物质进行提取、纯化或灭活处理等，后续纯化工艺应保证可有效去除制品中的有机溶剂或其他物质，去除工艺应经验证。

31、如涉及，对变更后生产工艺和/或设备进行充分验证，包括对无菌生产、灭菌工艺的验证。

32、必要时应根据产品的特点，选择进行动物安全性、有效性评估。

8.成品生产工艺

|      |      |      |      |
|------|------|------|------|
| 变更事项 | 前提条件 | 参考类别 | 技术要求 |
|------|------|------|------|

|                                               |         |    |                                     |
|-----------------------------------------------|---------|----|-------------------------------------|
| 变更规格（不同抗原或佐剂浓度）(3.2.P.1)                      | ②       | 重大 | 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,14,24    |
| 变更装量（相同浓度，不同体积）(3.2.P.1)                      | ②       | 重大 | 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,24          |
|                                               | ①②③⑪    | 中等 | 1,2,3,4,5,6,8,9,24                  |
| 佐剂变更（来源、生产工艺等）(3.2.P&3.2.A.3)                 |         | 重大 | 1,2,4,5,8,9,10,11,12,17,18,19,20,21 |
|                                               | ①⑫⑬⑭    | 中等 | 1,2,4,8,9,12,17,18,19,20            |
| 去除防腐剂(3.2.P.2.1.2)                            |         | 重大 | 1,2,3,4,5,6,8,9,10,11,12,24         |
|                                               | ⑩       | 中等 | 1,2,3,4,5,6,8,9,10,12               |
| 配制工艺的变更（吸附时间、添加顺序、流加速度、半成品实际配制方式等）(3.2.P.3.3) |         | 重大 | 1,3,4,5,6,8,9,10,11,13,14,15,16,30  |
|                                               | ⑤⑱      | 中等 | 1,3,4,5,8,9,13,14,15                |
| 灌装工艺变更                                        |         | 重大 | 1,3,4,5,6,7,8,9,10,11,13,14,15,30   |
|                                               | ⑤⑱      | 中等 | 1,3,4,5,6,7,8,9,13,14,15            |
|                                               | ⑥⑱      | 微小 | 1,19,22                             |
| 冻干工艺的变更（冻干参数、冻干曲线等）(3.2.P.3.3)                |         | 重大 | 1,3,4,5,6,8,9,10,11,13,14,15,30     |
|                                               | ⑤⑱      | 中等 | 1,4,5,8,9,10,13,14                  |
|                                               | ⑥⑦⑱     | 微小 | 1,13,14,15,22                       |
| 稀释剂工艺变更                                       |         | 重大 | 1,4,11,25,26,27,28,29,30            |
|                                               | ⑲⑳      | 中等 | 25,26,27,28,29                      |
|                                               | ⑲⑳㉑     | 微小 | 25,26,29                            |
| *变更工艺流程（增加、删除或替代操作步骤；变更工艺顺序）(3.2.P.3.4)       |         | 重大 | 1,3,4,5,6,8,9,10,11,13,14,15,16,30  |
|                                               | ④⑤⑧     | 中等 | 1,3,4,5,8,9,13,14,15,30             |
| 工艺控制参数改变(3.2.P.3.4)                           |         | 重大 | 1,4,5,6,8,9,11,13,15                |
|                                               | ⑤⑧⑯⑰    | 中等 | 1,4,5,8,9,13,15                     |
|                                               | ⑥⑧⑨⑮⑯⑰⑱ | 微小 | 1,13,15,22,23                       |

\*：如属于表格中已有事项的按本指南执行；如不属于表中事项的，建议沟通交流。

**前提条件：**

- ①生产工艺无重大变更。
- ②已批准的适应症、用法用量和适用人群不改变。
- ③减少或增加附加装量。
- ④例如增加半成品制备中除菌过滤步骤，或灌装过程中增加在线除菌过滤步骤等。
- ⑤变更不影响半成品各组分的配制点，对疫苗抗原含量和总体质量无显著影响。
- ⑥在已批准的验证工艺范围内，变更对疫苗抗原含量和总体质量无影响。
- ⑦在已验证的冻干参数范围内，冻干曲线基本不变。
- ⑧变更不与生产中重复发生的偏差或稳定性担忧相关。
- ⑨检查方法相同、或仅发生微小变更。
- ⑩符合《中国药典》要求去除防腐剂，且未对抗原产生影响。
- ⑪未改变包装材料和容器的材质和类型。
- ⑫佐剂类型为含铝佐剂。
- ⑬铝佐剂质量特性不因变更而发生变化。
- ⑭生产商未发生变更，变更后工艺参数不超出已验证范围。
- ⑮如涉及，则应在已批准的范围内缩紧过程控制范围。替换过程控制方法及限度时，则新的方法属于药典方法且不涉及生物/免疫/免疫化学的方法，或新方法不是使用生物试剂进行生物活性物质检测的方法（不包括药典微生物检测方法）。

- ⑯不涉及安全和质量问题。
- ⑰工艺过程控制参数不影响关键质量属性。
- ⑱制剂无菌水平/微生物限度水平不受影响。
- ⑲变更不涉及稀释剂无菌水平。
- ⑳指注射用水或缓冲盐溶液，即其中不含活性成分（如，佐剂等）；且稀释剂组成成分未发生变化。
- ㉑对复溶后制剂质量没有显著影响。

#### 技术要求：

1、详实阐述变更的具体内容。提供变更的必要性、科学性和合理性依据。

2、详述新批处方组成信息。提供新处方确定的依据，包括文献信息、研究信息（包括处方设计、处方筛选和优化、处方确定等研究内容）、处方中的佐剂、稳定剂、缓冲液以及赋形剂等是否对疫苗的免疫原性和安全性造成影响的评述等。批处方应列出该成品生产工艺中使用的所有成分清单，每一批中各成分的用量，包括过量投料情况，以及各成分的来源、质量标准。

3、提供工艺流程图，显示样品进入工艺的步骤。提供半成品配制方法、关键工艺参数及过程控制范围。配制工艺描述应体现“点配制”理念。应明确批规模。进行规模生产工艺研究，详述直接影响疫苗质量的新型工艺和包装操作。

4、开展新生产工艺至少连续三批的商业规模生产工艺验证。应明确验证批次规模是否与设计生产能力相符并进行生产工艺代表性的分析（如，是否可覆盖常规生产规模范围；

是否可代表最差工艺条件)。验证应包括对连续生产批次符合其预定过程控制标准及质量标准进行的分析; 无菌工艺验证; 溶液均一性验证; 冻干工艺验证(如适用); 吸附动力学曲线(如适用); 等。

5、提供变更可比性研究方案, 基于风险全面开展变更前后商业化生产规模疫苗稀释剂(如涉及)、佐剂(如涉及)、制剂的生产工艺、质量可比性研究。

6、如涉及, 结合变更对疫苗质量的影响进行标准研究和必要的标准修订。详述分析方法并进行必要的方法学验证。

7、详述包装材料和容器信息。如涉及, 对包装材料和容器密闭完整性开展研究。如直接接触的包装材料和容器类型发生改变, 还应开展制剂稳定性研究和包材相容性研究。

8、除有特殊要求外, 提供变更前后商业生产规模制剂至少 3 个月加速和/或强制降解条件下的结果(或做到不合格为止), 提供变更前后商业生产规模制剂至少 3-6 个月的实时/实际条件下的稳定性研究数据, 或做到不合格为止。对变更前后制剂的加速和/或强制降解以及实时/实际条件下的稳定性进行可比性研究。变更前的数据可为历史稳定性检定结果。对于多剂量疫苗, 应承诺提供变更后制剂有效期末期使用期间的稳定性数据, 证明变更后产品在实际多次使用过程中的质量一致性。如涉及, 应进行运输稳定性研究。制剂规格(浓度、体积)变更后, 可能导致无法以有限的变更后稳定性研究数据支持全效期的获批, 应提供能够覆盖拟定效期的变更后制剂的稳定性研究数据, 以支持全效期的批准。

9、承诺进行长期稳定性研究以确证在正常贮藏条件下疫苗的完整效期。承诺报告长期稳定性研究中出现的任何不合格情况。

10、如涉及，注射剂应进行特殊安全性试验（如，局部刺激试验等）。如辅料、佐剂的用量超过常用范围，因可能存在一定的安全性担忧，应进行相应的毒理研究或提供相关文献资料，证明其用量安全。

11、当药学可比性研究数据不足以支持变更可比性时，应进行非临床和/或临床的桥接研究。如申请免除，应有充足的理由和依据。

12、明确辅料的选择、来源、级别、质量标准和检测方法信息。辅料一般须为药用来源且符合药用标准，符合《中国药典》“生物制品生产用原材料及辅料的质量控制”。

13、修改关键生产工艺步骤和中间产物工艺控制参数的信息。进行变更前后生产过程控制的对比。

14、明确生产用原辅料（生产厂家、级别、检定方法、质量标准）、设备、制剂工艺（工艺方法、参数、灌装方式/体积等）和规模（批量）、质量标准（检定项目、标准限度和分析方法）、疫苗包装材料和容器等是否有改变。如涉及，提供支持性依据。

15、如涉及，详述变更工艺过程控制参数和范围及依据。如适用，详述任何新的分析方法并进行方法学验证。

16、联合疫苗吸附或配制顺序发生变更，应重点考察疫苗各组分的相容性，并开展变更前后制剂质量可比性研究及

免疫原性的对比研究。

17、如涉及，提供外源因子评估的信息。

18、如涉及，提供变更前后佐剂生产用原材料的质量信息。

19、如涉及，提供变更前后佐剂生产工艺流程图，明确生产工艺关键步骤、关键工艺参数及过程控制策略。

20、如涉及，进行至少连续三批商业化规模佐剂生产工艺验证，进行变更前后佐剂质量对比研究，进行变更前后佐剂稳定性对比研究。

21、如涉及，对佐剂质量标准进行修订。

22、至少开展一批商业生产规模疫苗生产工艺确认，(如批次规模覆盖常规生产、生产过程符合预定过程控制标准、产品符合质量标准等)，并进行变更前后过程控制和批分析数据比较。

23、证明工艺过程控制参数不会对疫苗关键质量属性产生影响。

24、如涉及，对药品说明书和包装标签的相关内容进行修订。

25、说明变更理由。拟定生产工艺流程图，标明工艺步骤、工艺过程控制参数和所用原辅材料，显示材料加入环节。简要叙述生产工艺。

26、如适用，拟定稀释剂质量标准。

27、进行连续三批稀释剂变更后批放行检定，并与变更前历史数据进行可比性分析。

28、开展稀释剂稳定性以及使用新稀释剂进行产品的复溶稳定性研究，并与变更前历史数据进行稳定性可比性分析。

29、复溶冻干制品的稀释剂应符合药典的规定，若药典未收载，工艺和标准应充分论证。

30、如涉及，更新设备信息，提供新设备和被替换设备操作原理和关键技术参数的相似点和差异性的比较信息。对设备进行验证或再验证。如涉及，提供设备的浸出/提取研究资料。

## 9.其他变更（成品）

| 变更事项                                | 前提条件 | 参考类别 | 技术要求                                     |
|-------------------------------------|------|------|------------------------------------------|
| 放大规模（配制/灌装）<br>(3.2.P.3.2)          |      | 重大   | 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11                  |
|                                     | ①②③④ | 中等   | 1,2,3,4,5,6,9,10,11                      |
| 生产工艺设备变更(3.2.A.1)                   |      | 重大   | 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11                  |
|                                     | ⑤⑥   | 中等   | 1,2,3,4,5,6,7,9,10,11                    |
|                                     | ⑥⑦   | 微小   | 1,2,9,11,24                              |
| 增加新包装形式/给药装置<br>(3.2.P.2.4&3.2.P.7) |      | 重大   | 1,3,4,5,6,7,8,10,12,13,14,15,16,17,18,25 |
|                                     | ⑧    | 中等   | 1,3,5,6,12,16,18,25                      |
| 贮藏运输条件变更<br>(3.2.P.8.1& 3.2.P.8.3)  | ⑨    | 重大   | 1,16,19,20,21,22,23,25                   |
|                                     | ⑨⑩⑪  | 中等   | 1,16,19,20,21,22                         |
|                                     | ⑨⑩⑫  | 微小   | 1,16,19,20,21,22                         |
| 延长效期（3.2.P.8.1& 3.2.P.8.3）          |      | 重大   | 1,16,19,20,21,22,25                      |
|                                     | ⑬    | 中等   | 1,16,19,20,21,22                         |
| 缩短效期（3.2.P.8.1& 3.2.P.8.3）          |      | 重大   | 1,16,19,20,21,22,25                      |
|                                     | ⑫    | 中等   | 1,16,19,20,21,22                         |

### 前提条件：

- ①变更前后使用的设备不变或等效。
- ②变更生产工艺和/或过程控制的原因仅是因为批量改变。

③不涉及安全和质量问题，变更不与生产中重复发生的偏差或稳定性担忧相关。

④疫苗无菌水平未发生变更。

⑤设备变更不会对其他设备造成影响。变更前后的设备基于相同的操作原理，或变更前后设备与疫苗接触的材质不发生改变。

⑥变更前后执行相同的、已验证的生产工艺。制剂无菌水平/微生物限度水平不受影响。

⑦同等设备（设备设计相似，操作原理相同，采用相同或更高等级的产品接触材料制造。等效设备应提供与前设备加工的产品相同质量的产品）替换现有设备。

⑧给药装置不与疫苗直接接触，且仅对给药装置的耐用性和精密度上有要求。

⑨修改贮藏条件应以疫苗的稳定性不降低为前提。

⑩疫苗生产工艺及生产质控方法、处方、质量标准、直接接触药品的包装材料和容器、贮藏条件等方面情况没有发生任何变化，且稳定性试验是按照疫苗上市注册时所报的稳定性试验方案进行的。

⑪如成品复溶/稀释后保存条件的变更等。

⑫缩短疫苗有效期和/或疫苗贮藏条件更严格不与生产中重复发生的偏差或稳定性担忧相关；且不涉及重大安全性问题。

⑬采用至少三批商业规模制剂，根据已批准的稳定性研究方案获得的结果延长有效期，包括延长疫苗包装上的市售

有效期，开封、稀释或复溶后允许使用的时间等。因生产工艺或处方中已有药用辅料发生变更而延长疫苗有效期不属于此类变更的范畴；因检定方法发生变更，使批准的稳定性方案发生变化的有效期改变也不属于此类变更的范畴。

### **技术要求：**

1、说明变更理由，描述变更具体事项。提供变更的必要性、科学性和合理性依据。

2、如涉及，提供变更所涉及的生产和检验厂的名称（全称）、地址（具体到厂房/车间、生产线）和职责等；变更后生产设施设备的工作原理、生产能力、生产厂家及型号等。进行变更后生产设施设备的验证工作。关注变更前后生产设施设备的性能、工作原理、生产能力、生产厂家及型号等与生产工艺的匹配性。

3、开展至少连续三批的商业规模产品生产工艺验证。应明确验证批次规模是否与设计生产能力相符并进行生产工艺代表性的分析（如，是否可覆盖常规生产规模范围；是否可代表最差工艺条件）。验证应包括对连续生产批次符合其预定过程控制标准及质量标准进行的分析。如涉及，应开展灌装冻干工艺验证；无菌工艺验证等。

4、如适用，提供变更可比性研究方案，开展变更前后工艺、质量可比性研究。

5、除有特殊要求外，提供变更前后商业生产规模制剂至少3个月加速和/或强制降解条件下的结果（或做到不合格为止）。提供变更前后商业生产规模制剂至少3-6个月的实时/实

实际条件下的稳定性研究数据，或做到不合格为止。对变更前后制剂的加速和/或强制降解以及实时/实际条件下的稳定性进行可比性研究。变更前的数据可为历史稳定性检定结果。对于多剂量产品，应承诺提供变更后制剂有效期末期使用期间的稳定性数据，证明变更后产品在实际多次使用过程中的质量一致性。如涉及，应进行运输稳定性研究。

6、制定疫苗稳定性研究方案，承诺继续进行长期稳定性研究以确证在正常贮藏条件下疫苗的完整有效期，并承诺报告长期稳定性研究中出现的任何不合格情况。

7、必要时，注射剂应进行特殊安全性试验（如，局部刺激试验等）。

8、当药学可比性研究数据不足以支持变更可比性时，应进行非临床和/或临床的桥接研究。如申请免除，应有充足的理由和依据。

9、如涉及，更新设备信息，提供新设备和被替换设备操作原理和关键技术参数的相似点和差异性的比较信息。对设备进行验证或再验证。如涉及，提供设备的浸出/提取研究资料。

10、如涉及，提供工艺流程说明，明确关键生产工艺步骤和中间产物控制策略的信息。配制工艺描述应体现“点配制”理念。提供变更前后工艺参数及控制措施的对比信息。

11、如涉及，应确认与产品接触的共用设备的可行性并说明具体交叉切换的程序。

12、说明变更原因。阐述包装材料和容器的选择依据，

提供合理性和适用性的信息。如涉及，提供疫苗包装材料和容器关联审评信息。不得使用国家公布禁止或者淘汰的药包材。

13、对比变更前后疫苗包装材料和容器的信息，如描述、构成材质、规格、结构组成、质量标准、检查方法及批分析数据等。

14、提供新包装工艺的验证资料。将采用新包装连续生产的三批产品与已批准包装材料和容器的批分析数据对比。必要时，应进行疫苗扩展质量研究，证明变更前后包装材料和容器疫苗质量可比。

15、按照国内外指导原则，对新包装材料和容器的密闭完整性和相容性进行研究。相容性研究可以参考国内外相关指导原则。原则上，改变包装材料和容器后疫苗的质量及稳定性不降低。

16、如适用，对质量标准、说明书、包装标签样稿内容进行相应的修订。

17、如适用，明确批处方。批处方应列出该疫苗生产工艺中使用的所有成分清单，每一批中各成分的用量，包括过量投料情况，以及各成分的质量标准。

18、详述给药装置信息。给药系统装置变更应根据给药装置的特点进行相应的研究工作，证明变更前后给药剂量准确性保持一致。

19、明确拟定有效期和/或贮藏条件。如适用，提供批准的稳定性试验方案及承诺。疫苗的贮藏应符合药典等相关规

定。

20、如稳定性研究方案改变，提供更新的批准后稳定性试验方案及承诺，并提供制定方案的依据。

21、一般采用至少连续三批商业规模工艺生产的疫苗按照疫苗上市注册时批准的稳定性试验方案，获取实时/实际条件下涵盖拟定有效期的稳定性试验结果。稳定性考察的条件应能代表实际最差条件，稳定性考察样品的包装方式和包装材质应当与上市疫苗相同或相仿。

22、疫苗有效期和/或贮藏条件应根据变更后的长期稳定性试验结果确定，外推结果对于疫苗不适用。

23、进行变更前后两种贮藏条件下疫苗的稳定性可比性研究，考察项目应全面，关注效价、高分子聚合物、降解产物及无菌等稳定性敏感指标。如涉及，提供商业规模制剂在复溶/稀释后贮藏条件变更后涵盖拟定贮藏期的稳定性研究数据。稳定性考察的条件应能代表实际最差条件，稳定性考察的容器/包装材料应能代表实际条件。

24、至少开展一批商业生产规模制剂生产工艺确认，应涵盖批次规模覆盖常规疫苗生产、疫苗生产过程符合预定过程控制标准、产品符合质量标准，对工艺过程控制和批分析数据进行比较。

25、如涉及，对质量标准进行修订。如采用新的分析方法，应提供方法学验证资料，证明拟定的分析方法与已批准的分析方法等效或者更优。

## 六、参考文献

- 1、生物制品生产工艺过程变更管理技术指导原则.CFDA.2005.
- 2、预防用疫苗临床前研究技术指导原则.CFDA.2005.
- 3、疫苗生产场地变更质量可比性研究技术指导原则.CFDA.2014.
- 4、预防用疫苗临床可比性研究技术指导原则.NMPA.2019.
- 5、已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）.2021.
- 6、预防用含铝佐剂疫苗技术指导原则.NMPA.2019.
- 7、《中华人民共和国药典》（2020版）.
- 8、《疫苗学》第七版.2018.
- 9、Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved vaccines.WHO.2014.
- 10、Guidance for Industry. Chemistry, Manufacturing, and Controls Changes to an Approved Application: Certain Biological Products. FDA.2021.
- 11、Guideline on the details of the various categories of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products .EC(2010/C 17/01).
- 12、Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in

Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures(2013/C 223/01).

13 、 ICH Q5C:Stability Testing of Biotechnological Biological Products.1995.

14、 ICH Q5A(R2): Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin.2022.

15、 ICH Q5E:Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Change in Their Manufacturing Process. November 2004.

16、 ICH Q12: Technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management. 2019.

## 七、名词解释

**抗原 ( Antigen ):** 是指所有能激活和诱导免疫应答的物质，通常能被 T、B 淋巴细胞表面特异性抗原受体(TCR 或 BCR)识别及结合，激活 T、B 细胞增殖、分化、产生免疫应答效应产物(特异性淋巴细胞或抗体)，并与效应产物结合，进而发挥适应性免疫应答效应的物质。

**上市后变更 (Post approval Changes)**: 在获得上市批准以及已批准的变更之后发生的任何需要报告的变动, 如生产工艺、分析方法 (包括质量标准)、贮藏条件等的变更。

**关联变更 (Related Changes)**: 指一项变更伴随或引发的其他变更。

**可比性研究 (Comparability Study)**: 是指通过研究设计、研究实施及数据评价等一系列活动, 分析确认变更前后产品质量是否等同或高度相似, 并且既有知识足以预测质量属性差异不会对产品的安全性和有效性产生不良影响。

**可比性桥接研究 (Comparability Bridging Study)**: 通过提供非临床或临床研究数据, 允许以当前工艺生产药品的数据外推到变更工艺生产的药品中。

**生产过程控制 (In-process Control)**: 生产期间实施的检查, 用于监测或调整生产过程, 以确保中间或最终产品符合相应的质量标准。生产环境或设备控制也视为生产过程中控制的一部分。

八、缩写词列表

| 缩写词 | 全称                                        | 中文译名          |
|-----|-------------------------------------------|---------------|
| CTD | Common Technical Document                 | 通用技术文件        |
| MOI | Multiplicity of Infection                 | 病毒感染复数        |
| BSE | Bovine Spongiform Encephalitis            | 牛海绵状脑病        |
| TSE | Transmissible Spongiform Encephalopathies | 可传播性海绵状脑病     |
| SPF | Specific Pathogen Free                    | 无特定病原体        |
| VLP | Virus-Like Particle                       | 病毒样颗粒         |
| WHO | World Health Organization                 | 世界卫生组织        |
| EMA | European Medicines Agency                 | 欧洲药物管理局       |
| FDA | Food and Drug Administration              | 美国食品药品监督管理局   |
| ICH | International Council for Harmonization   | 国际人用药品注册技术协调会 |