

疫苗佐剂非临床研究技术指导原则

国家药品监督管理局药品审评中心
2025年8月

目录

一、概述	1
(一) 前言	1
(二) 范围和目的	2
(三) 总体考虑	2
二、非临床研究	4
(一) 受试物	4
(二) 概念验证	4
(三) 药代动力学研究	5
(四) 安全性研究	5
1、动物种属选择	6
2、安全药理学	6
3、单次给药毒性	6
4、重复给药毒性	7
5、生殖毒性	8
6、遗传毒性	8
7、致癌性	8
8、其他	8
三、其他需关注的问题	9
(一) 对于含全新成分的佐剂/佐剂系统的考虑	9
(二) 不同研究情况下的要求	9
四、注释	10

五、参考文献.....	10
-------------	----

一、概述

(一) 前言

疫苗佐剂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，包括单一成分的佐剂或多成分的佐剂/佐剂系统（注释 1）。佐剂的作用主要包括提高抗原的免疫原性、改变免疫应答类型等。佐剂发挥作用的主要方式包括但不限于：（1）抗原递呈；（2）抗原/佐剂摄取；（3）抗原/佐剂靶向分布；（4）免疫增强/调节；（5）防止抗原降解和消减等。

疫苗佐剂主要为免疫刺激剂或增强免疫应答的疫苗抗原递送系统。免疫刺激剂一般通过激活固有免疫系统从而增强对抗原的免疫反应，这通常会引起一系列反应，包括但不限于增加抗原递呈细胞对抗原的摄取、增加刺激分子（如细胞因子）的释放，以及增加抗原在局部淋巴结中的分布。免疫刺激剂可能包括细胞因子或其他可直接刺激免疫细胞的免疫增强剂。递送系统除了能够增强抗原向引流淋巴结的递送外，可能还具有直接的免疫刺激作用。递送系统包括但不限于颗粒、载体和乳剂。

佐剂还可以根据其来源、物理或化学性质进行分类，常见的佐剂类别主要有：矿物盐（如铝盐）；乳剂（如 MF59、AS03）、颗粒佐剂（如脂质体、病毒样颗粒）、天然或合成的微生物衍生物（如 MPL、CpG）、内源性人免疫刺

激剂（如细胞因子）、惰性载体或佐剂系统等。

佐剂的活性是多种因素共同作用的结果，通常佐剂介导的对一种疫苗抗原的免疫增强反应不能外推到另一种抗原。因此，佐剂只能作为疫苗的一种成分，而不能单独申报。

（二）范围和目的

本指导原则适用于感染性疾病的疫苗佐剂，旨在为其非临床研究的设计和开展提供一般性技术建议，以促进新型佐剂以及创新佐剂疫苗的研发。

本指导原则不适用于可对疫苗其他活性成分起佐剂效应的抗原或通过重组 DNA 技术使之成为抗原分子（如融合蛋白）或免疫原（如载体疫苗）的固有组成部分的免疫刺激分子，也不适用于半抗原或抗原的载体蛋白〔如用于结合多糖的 CRM₁₉₇、脑膜炎球菌外膜蛋白(OMP)、破伤风类毒素和白喉类毒素〕。

本指导原则中涉及的新佐剂是指尚未用于已上市疫苗的佐剂，包括以下四种情况：尚未获得安全性信息的佐剂（即全新佐剂）、含有尚未获得安全性信息的全新成分（注释 2）的佐剂/佐剂系统、已获得一定动物和/或人体安全性数据的佐剂、已用于上市疫苗但发生重大变更的佐剂。

（三）总体考虑

含佐剂的疫苗是一种较为复杂的制剂体系，其研发和

生产控制均有较多特殊性，佐剂对疫苗的安全性、有效性、稳定性等均会产生显著影响。必须对疫苗添加佐剂的必要性进行严格论证。如需添加佐剂，应保证添加的佐剂不会引起不可接受的毒性，且佐剂的使用所带来的增强免疫应答的获益应超过其所带来的风险。

一般在临床前研究阶段，应对添加佐剂的必要性、佐剂类型和佐剂剂量选择的合理性以及佐剂的安全性进行全面系统的研究。已有的可评价的相关动物和/或人体数据可以为佐剂的使用提供支持性证据。

应科学合理地设计佐剂的安全性研究策略。佐剂需开展的非临床安全性研究项目取决于佐剂特征、佐剂疫苗的拟定临床用途/适应症和免疫方案以及已有的研究数据。可以单独开展佐剂的安全性研究，也可以在评估疫苗安全性的同时开展佐剂相关研究，在疫苗安全性试验中增加佐剂给药组，同时评价疫苗和佐剂的安全性，以提高佐剂的开发效率。佐剂的非临床安全性研究可参考 ICH M3、ICH S6 等相关指导原则阶段性地开展。

佐剂类型多样、作用机制复杂，应遵循具体问题具体分析的原则，开展科学合理的佐剂非临床研究，鼓励研究者就非临床试验方案及研发中的技术问题与药品监管机构进行沟通。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。

二、非临床研究

(一) 受试物

非临床研究中所用的受试物应能够代表临床拟用疫苗中的佐剂。当受试物发生重大药学变更时，需评估是否需要开展非临床桥接研究或重新开展非临床研究。

(二) 概念验证

不同抗原的理化性质、生物学活性和免疫原性特征各不相同，对佐剂的需求也不同。应基于所需的免疫反应阐明所选佐剂的合理性，可能包括对特定抗原的免疫反应的强度、广度和/或类型的影响以及对安全性特征的影响。

临床试验申请时应提供添加佐剂的必要性、佐剂类型和佐剂剂量选择的合理性依据。应在相关动物模型中考察相关指标，佐剂/抗原组合应在相关动物模型中显示出增强的免疫应答反应或药理作用。理想状态下，在相关动物模型上佐剂疫苗应能表现出对病原体攻击的保护作用或表现出与人预期生物学反应相似的药理活性。如果没有合适的动物攻毒/感染模型，可选择一种可以诱导与预期的人类免疫反应类似的动物模型。对于新佐剂，应探索其发挥免疫增强作用的机理，研究佐剂是否触发先天免疫系统的反应、佐剂与抗原结合后对体液和细胞免疫功能的影响等。已发表的文献可以用作概念验证的支持性证据。

体外试验有助于了解特定佐剂的作用方式，可以为动物研究提供补充性数据，尤其是因种属特异性差异导致动物模型存在局限性时，如 Toll 样受体（TLR）。抗原递呈细胞或其他免疫细胞活化参数的检测（如细胞表面分子表达和细胞因子分泌模式的变化等）已广泛用于评估和监测佐剂的直接或间接作用。

（三）药代动力学研究

对于新佐剂，应根据佐剂特点、佐剂疫苗的预期使用和佐剂/佐剂成分的生物分布研究信息等评估开展药代动力学的必要性和可行性。对于可能被大量吸收或者生物转化的全新佐剂/全新成分，需要提供药代动力学研究数据。佐剂的生物分布研究有助于了解佐剂作用方式和安全性风险。

（四）安全性研究

佐剂安全性担忧除来自于佐剂本身外，可能还来源于佐剂诱导的免疫调节或炎症反应，如一些佐剂可能引发与抗原免疫反应无关的促炎细胞因子和其他毒性介质水平升高。

佐剂安全性的研究策略应能反映佐剂疫苗的使用模式。对于全新佐剂，应开展佐剂的全面安全性研究。申请人可对佐剂单独进行全面的非临床安全性研究以用于多种疫苗的申报，也可以伴随疫苗开展非临床安全性研究用于支持

该疫苗的申报。

以下是针对全新佐剂的安全性研究策略；对于其他类型的新佐剂，可以结合已有的可评价数据综合考虑是否可简化安全性研究。所有的关键性安全性试验应当在经过药物非临床研究质量管理规范（GLP）认证的机构开展，并遵守 GLP。

1、动物种属选择

应采用相关动物种属开展佐剂安全性研究。理想情况下，佐剂在相关动物种属中增强抗原应答的免疫机制应与人体相似。对于化学类别的佐剂，通常应获得两种相关动物种属的一般毒理学信息，否则应提供合理性依据；对于生物类别的佐剂可能具有种属特异性（例如，细胞因子），应参考 ICH S6 选择相关动物种属开展试验。

2、安全药理学

建议开展安全药理学研究评估佐剂对生理功能潜在的非预期作用，一般包括对中枢神经系统、心血管系统、呼吸系统的影响。通常应在开展首次人体临床试验之前完成安全药理学试验。安全药理学试验可单独开展，也可伴随一般毒理学试验考察。

3、单次给药毒性

单次给药毒性试验能够为佐剂诱导的急性毒性反应提供信息。当急性毒性信息可从其他试验（如重复给药毒性

试验或局部耐受性试验等) 获得时, 可不进行单独的单次给药毒性试验。

4、重复给药毒性

一般应获得两种相关动物种属(啮齿类和非啮齿类)的重复给药毒性信息, 否则应提供合理性依据。若伴随药理学试验进行其中一种动物种属毒理学指标的考察, 应遵守 GLP 相关原则并关注安全性评价指标的全面性。试验中建议探索佐剂剂量-毒性关系, 为首次临床试验剂量选择以及安全信号监测提供参考。

可单独进行佐剂重复给药毒性试验以用于多种疫苗的申报。这种情况下, 可采用临床拟用途径或能更高暴露毒性的其他途径, 综合考虑佐剂特点和疫苗的预期临床使用设置给药频率及给药周期, 充分暴露佐剂的毒性。所获得数据应能支持疫苗拟定临床免疫方案。也可伴随疫苗重复给药毒性试验开展, 给药途径、给药频率和给药次数按拟申报疫苗的给药途径、给药频率和给药次数进行设计, 用于支持该疫苗的申报。

佐剂的毒性除佐剂本身的潜在毒性外, 可能主要来自免疫刺激作用, 因此除常规检测指标外, 试验中还应重点关注免疫功能指标、免疫器官的组织病理学以及与免疫途径相关的局部耐受性等。对于可能被大量吸收产生全身暴露的佐剂, 还应获得佐剂的毒代信息。

5、生殖毒性

若目标人群包括育龄妇女，或通过孕妇免疫预防婴儿的传染性疾病，疫苗中的佐剂应根据佐剂特征参考 ICH S5 等相关指导原则进行生殖毒性试验。可在疫苗生殖毒性试验中增加佐剂给药组进行研究，试验设计应能支持疫苗的预期临床使用。

由于疫苗诱导的免疫应答主要可能影响胚胎或新生儿的发育，因此其生殖毒性试验研究一般仅考察对胚胎和幼仔发育的影响。但对于佐剂还应考察其生育力和早期胚胎发育毒性。

6、遗传毒性

对于化学类别的佐剂，需进行标准组合遗传毒性试验。对于生物类别的佐剂/全新成分，通常不需要进行遗传毒性研究，但是对于可能作用于遗传物质具有遗传毒性担忧的大分子需进行遗传毒性研究。

7、致癌性

预防用疫苗佐剂通常不需要进行致癌性试验。

其他类型疫苗的佐剂可参考 ICH S1、ICH S6 等相关指导原则综合评估开展致癌性试验的必要性。

8、其他

对于拟用于新生儿或婴儿的疫苗佐剂，需参考 ICH S11 的相关方法进行儿科用药非临床安全性评估。

对于小分子新佐剂，可以参考 ICH S10、ICH M3，根据具体情况考虑开展光毒性评估。

三、其他需关注的问题

(一) 对于含全新成分的佐剂/佐剂系统的考虑

对于含全新成分的佐剂/佐剂系统，一般应参考全新佐剂安全性的研究策略提供全新成分和/或佐剂/佐剂系统的安全性信息。需关注单一成分与佐剂/佐剂系统的分布和/或安全性特征可能存在差异，应结合佐剂特点采用合适的受试物开展试验。

(二) 不同研究情况下的要求

对于已获得一定可评价的相关动物和/或人体数据的新佐剂，应首先结合佐剂疫苗的使用人群、给药途径、暴露水平和暴露持续时间等综合评价现有数据对该佐剂疫苗预期的使用的支持性。若已有安全性信息尚不能充分评估临床使用中佐剂的剂量水平、暴露持续时间或者给药方式的风险，需参照全新佐剂要求开展必要的非临床研究。

对于已获得一定可评价的相关动物和/或人体数据且可初步提示佐剂疫苗临床预期使用的安全性风险的新佐剂，可在疫苗非临床安全性试验中设置佐剂对照组，用于评价佐剂的安全性，若存在安全性担忧，需参照全新佐剂要求开展必要的非临床研究。

对于用于已上市疫苗的佐剂单独开展佐剂毒性评估可

能不是必要的，但建议在疫苗非临床安全性试验中伴随设置佐剂对照组，主要用于分析所发现的异常反应与抗原和/或佐剂的相关性。

用于已上市疫苗的佐剂发生重大变更（如大分子聚合物的分子结构、佐剂系统组成等），应首先研究或分析该变更是否明显影响佐剂的安全性特征，至少在疫苗非临床安全性试验中设置佐剂对照组，评价佐剂的安全性，在可能会明显影响其安全性特征时，需参照全新佐剂要求开展必要的非临床研究。

四、注释

注释 1：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。佐剂系统相比单一佐剂成分能辅助抗原诱导更强效或更广泛的免疫反应，或是能显著降低其中某种佐剂的毒副作用，提高疫苗整体的安全有效性。

注释 2：佐剂可以是单一成分，也可能是由多种成分组成，其中成分包括佐剂成分和辅料成分。佐剂成分系指可发挥佐剂效应的免疫刺激剂或递送系统。辅料成分本身无佐剂效应，是制剂的一部分。

五、参考文献

- [1] 王军志.《疫苗的质量控制与评价》.2013.P166-175.
- [2] WHO. Guidelines On Nonclinical Evaluation of

vaccines.2005.

[3] WHO.Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines. 2014.

[4]CDE. 预防用生物制品临床前安全性评价技术审评一般原则.2007.

[5]CDE. 新药用辅料非临床安全性评价指导原则.2012.

[6]FDA. Considerations for Developmental Toxicity Studies for Preventive and Therapeutic Vaccines for Infectious Disease Indications.2006.

[7]ICH. Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals. M3(R2). 2009.

[8]ICH. Preclinical safety evaluation of Biotechnology derived pharmaceuticals. S6(R1). 2011.

[9]ICH. Detection of reproductive and developmental toxicity for human pharmaceuticals. S5(R3). 2020.

[10]ICH.Nonclinical Safety Testing In Support of Development of Paediatric Pharmaceuticals. S11.2020.

[11]ICH. Photosafety Evaluation of pharmaceuticals. S10.2013.

[12] ICH. Guideline on the need for carcinogenicity studies of pharmaceuticals. S1A. 1995.

[13] ICH. Testing for carcinogenicity of pharmaceuticals. S1B (R1) . 2022.

[14] ICH. Does selection for carcinogenicity studies of pharmaceuticals. S1C. 2008.