

预防用含铝佐剂疫苗技术指导原则

二〇一九年十二月

预防用含铝佐剂疫苗技术指导原则

一、前言

为指导含铝佐剂疫苗的研发,加强铝佐剂及含铝佐剂疫苗的生产 and 质量控制,进一步提升疫苗的安全、有效和质量可控性,特起草本指导原则。

佐剂是指能够辅助抗原应答,调节免疫反应强度和类型的物质。佐剂的作用包括在制品中提高抗原的免疫原性、改变免疫应答性质、减少免疫成功所需的抗原量及免疫剂次数、提高免疫功能低下人群的免疫应答等^[1, 2]。

铝佐剂是迄今为止使用最广泛的人用疫苗佐剂,在已上市疫苗中显示了可接受的安全性和有效性。疫苗中常用的铝佐剂包括氢氧化铝佐剂、磷酸铝佐剂;此外,还包括上述铝佐剂的混合系统,以及铝佐剂与其他佐剂成分组成的佐剂系统,如 AS04 佐剂系统等。目前铝佐剂的作用机理尚未完全确定,已有的研究结果认为可能的作用方式主要有^[3]: 抗原储存作用;提高机体固有免疫应答;增强抗原递呈;增强 Th2 细胞介导的适应性免疫应答;激活 B 细胞诱导抗体产生;激活补体作用等。

含铝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。必须对疫苗添加佐剂的必要性进行严格论证^[2]。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^[2, 4, 5]，且佐剂的使用所带来的增强免疫应答的潜在利益，必须超过其所带来的风险^[2]。

国际上采用法规或通则的形式明确提出了铝佐剂的安全性限度标准，均以铝离子含量为单位计，世界卫生组织及欧盟为不高于 1.25mg /剂^[6]，美国要求为不高于 0.85mg/剂^[7]。而目前上市疫苗铝佐剂多为 0.3—0.5mg/剂，个别疫苗采用的 0.85mg/剂是上市疫苗使用铝佐剂的最高剂量。在我国药典的各论中^[8]，多个疫苗均以氢氧化铝含量计算，为 0.35—3.0mg/ml，该标准以已上市疫苗铝佐剂含量范围拟定。如疫苗需使用铝佐剂，需参考国际通用的铝佐剂上限要求、已上市疫苗大规模人群使用经验（普遍选用不超过 0.5mg/剂）等，上述备选参考剂量只是一个推荐的参考范围，针对具体疫苗及其适用的最优剂量，还需要通过必要的临床前研究和临床研究筛选确定，以求能够达到预期目的的最小使用剂量。既往同类品种铝佐剂使用信息可作为铝佐剂添加的依据。

含铝佐剂疫苗的质量评价涉及的诸多特殊考虑包括佐剂与疫苗抗原组分的相互作用及相容性、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。

含铝佐剂疫苗均应开展必要的临床前研究和临床研究。一般在非临床研究阶段，首先应对铝佐剂或铝佐剂系统的类型、佐剂与抗原的剂量及疫苗安全性和有效性进行全面系统的研究（包括铝佐剂和其他佐剂联合应用的组合）；初步确定拟用于临床试验的制剂处方。如果缺乏可靠的动物模型或者免疫学指标预测免疫效果，则应考虑在早期临床试验中完成相关的探索性研究。在研

发联合疫苗时,对于联合疫苗的每种抗原成分均应提供添加或者不添加铝佐剂的充分证据。同类产品已有研究数据可为非临床和临床研究提供重要指导信息^[2, 4, 5]。

二、适用范围

本指导原则根据国内外常见铝佐剂和含佐剂疫苗的研究经验和结果,以及相关技术指导原则的科学共识,提出含铝佐剂疫苗相关的药学、临床前研究、临床研究及上市后的生产质量控制等方面的技术要求。适用于含单一类型铝盐或不同类型铝盐组合的人用预防性疫苗的研发及上市后变更,包括单价疫苗、联合疫苗等。对于已上市含铝佐剂的疫苗也参照该指导原则,即已上市铝佐剂疫苗生产企业应参照本指导原则,加强对铝佐剂和含佐剂疫苗的生产工艺和质量标准的研究和监测,不断改进和提高铝佐剂疫苗的质控水平,开展佐剂质量研究、稳定性研究,提高疫苗质量水平。

对于铝佐剂与其他佐剂成分(如,CpG、MPL等)形成的佐剂系统^[9],在借鉴本指导原则时还需根据产品特点和特定佐剂的性质开展相应研究。

铝佐剂及铝佐剂疫苗的研发一般应满足现行药典通用要求及相关指导原则要求。对于创新疫苗或改良疫苗,铝佐剂的类型及用量等不宜简单理解和套用《中国药典》各论,还需通过充分的研究和风险-效益评估以最终确定。

铝佐剂及含铝佐剂疫苗的生产应符合现行GMP的相关要求。

三、药学研究

目前疫苗中使用的铝佐剂包括外购和疫苗企业自行制备两种来源，无论何种来源，在佐剂及疫苗研究过程中均应参照本指导原则的对应部分，对佐剂、佐剂-抗原结合物、疫苗成品，从原材料、制备工艺、质量控制、有效性和安全性进行全面的分析。

（一）铝佐剂

1. 铝佐剂描述

应详细描述佐剂的性质和化学组成。若适用，应提供佐剂分子式/化学式。当应用一种或多种佐剂和/或佐剂含有一种以上的成分时，必须根据已获取的产品知识描述每种佐剂和/或每种佐剂成分的功能^[2]。

不同类型的铝佐剂在结构形态、抗原吸附选择性、体内代谢清除时间等方面存在显著差异。同时，铝佐剂的质量特性高度依赖于生产工艺，不同工艺制备出的铝佐剂在粒径大小和分布、等电点等方面的质量属性也不同。应根据充分的研究结果，提供铝佐剂的相关基本信息。

2. 来源及制备

（1）生产用原材料及质量控制

铝佐剂制备的原材料为无机盐，原则上应符合《中国药典》“生物制品生产用原材料和辅料质量控制规程”相关规定。

（2）制备及生产工艺

应提供铝佐剂生产工艺的详细信息，包括但不限于工艺研究的相关数据、过程控制及工艺验证数据。

严格的质量属性设计和工艺参数设计是工艺开发的重要前提。铝佐剂的工艺开发可参照 ICH Q8^[10]等国际通行原则，以铝佐剂和/或疫苗的候选关键质量属性确定工艺路线、工艺参数并明确工艺过程控制策略。

常见的氢氧化铝佐剂制备方法有氢氧化钠法和氨水法。常见的磷酸铝佐剂制备方法为铝盐/磷酸盐混合液与氢氧化钠溶液进行反应，或铝盐和磷酸盐进行反应。铝佐剂制备可能包括铝盐的生成反应、反应终止、沉淀洗涤、铝佐剂浓度调整、无菌处理等步骤^[11]。工艺开发阶段，应进行各步工艺参数对铝佐剂质量特性影响的研究。

铝盐生产反应研究需考察的工艺参数例如：反应温度、pH 值、物料的混合/添加速度和方式、反应时的搅拌速度或气体流量、反应时间、反应罐容积、每批次的生产量等；反应终点研究需考察的工艺参数例如：反应终点 pH 值或其他指标等；铝佐剂沉淀洗涤需考察的工艺参数例如：沉淀洗涤液选择、沉淀和洗涤液比例、洗涤次数等；铝佐剂浓度调整需考察的工艺参数例如：稀释剂的选择（如，考虑与成品的相容性等）、铝佐剂目标浓度；在佐剂的无菌处理方面，对于采用灭菌工艺的，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验证。研发阶段应通过上述工艺参数的研究和优化，确立铝佐剂的生产工艺。

上市生产开始前应明确影响铝佐剂制备的关键工艺参数，在

此基础上建立充分的生产工艺过程控制策略,包括关键及主要工艺操作参数控制、中间产品性能参数检测等。

上市生产开始前应参照国内外技术指南,通过连续生产批次关键工艺参数和关键质量属性等指标的评价进行充分的工艺验证,证实铝佐剂生产工艺连续、稳定、可控。工艺验证批次除放行检测项目外,还应包括重要的铝佐剂质量特性研究项目,如零电荷点等。工艺验证中需关注铝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,并且不会对铝佐剂的质量属性带来不利影响。

3.质量研究

(1) 质量特性研究

在铝佐剂生产工艺开发、初步的工艺确证等阶段应对铝佐剂进行全面特性研究,确定关键质量属性(CQA),以作为质量标准建立的基础。此外,在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全面的质量特性研究。

铝佐剂质量研究可包括但不限于:1)化学成分,包括定性和定量检测;2)理化特性,如外观、粘度、pH、沉降率、粒径大小及分布、表面电荷;3)生物化学特性(如,吸附率等);4)纯度,如内毒素含量、生物限度、工艺杂质检测。

通常认为,氢氧化铝佐剂及磷酸铝佐剂均需表征的质量特性指标包括:化学组成、铝含量、pH、等电点、电镜结构、粒径大小及分布、吸附率、对相关抗原的最大吸附能力、工艺相关杂

质、无菌检查等。由于两种类型铝佐剂性质不同，氢氧化铝佐剂的质量特性研究还包括沉降率、比表面积、X 射线衍射图谱等；磷酸铝佐剂的质量特性研究还包括磷/铝摩尔比等。铝佐剂全面的质量特性研究不限于上述研究项目，鼓励使用先进方法进行铝佐剂质量特性研究。

(2) 质量标准

铝佐剂质量标准的建立可参照ICH Q6A^[12]和ICH Q6B^[13]的相关要求。

氢氧化铝佐剂的质量标准需符合《中国药典》的相关要求。此外，建议将等电点、粒径大小及分布作为工艺表征及工艺验证批次的检测项目，并进行日常控制。

磷酸铝佐剂的常规放行检测项目通常包括：外观、铝含量、氯化钠含量、pH值、无菌检查、内毒素、鉴别（磷酸盐、铝盐）；根据工艺路线及工艺控制情况考虑是否纳入相关重金属、硫酸盐、过氧化物、砷检测等。建议将磷/铝摩尔比、粒径大小及分布、等电点作为工艺表征及工艺验证批次的检测项目，并进行日常控制。

4.稳定性研究

通常认为，铝佐剂可以在无菌密闭容器中于 2—8℃或室温保存，不可冷冻。

铝佐剂的贮存时间可能影响佐剂-抗原的相互作用，因此，铝佐剂的稳定性研究条件应充分考虑到贮存、运输及其使用的整个过程。

除常规放行指标外,稳定性研究的考察项目需包含与佐剂结构和抗原吸附/结合特性相关的指标,如 pH 值、粒径大小及分布、抗原吸附率、免疫学活性等,鼓励将 X-射线衍射图谱等新技术引入到铝佐剂的稳定性研究中。

应在稳定性研究基础上,结合佐剂出厂/制备时间、转移运输情况、佐剂疫苗的整体效期及企业质量要求,制定佐剂母液及稀释液的保存温度、时间和效期。

5.外购铝佐剂的特殊考虑

对于外购铝佐剂,需明确并固定佐剂的生产商,建立全面的质控体系。疫苗生产商需按照相应审计要求开展对铝佐剂供应商的外部审计。

除外部审计外,疫苗生产商需结合佐剂生产商提供的质控项目、《中国药典》相关要求及本指导原则制定铝佐剂的内控质量标准并进行批放行检验。

在佐剂首次选用、供应商变更、佐剂生产变更(如生产工艺、生产地点等)时,建议在常规放行检验的基础上,采用适宜方法对铝佐剂进行扩展的质量特性研究,以积累对铝佐剂的特性认知,确保变更对产品质量不会产生负面影响,如 X 射线衍射图谱、零电荷点测定、比表面积等研究^[14]。

(二) 佐剂-抗原结合物

1.制剂处方开发和吸附工艺研究

含铝佐剂疫苗的制剂处方中含有抗原、佐剂、缓冲液/辅料、防腐剂、稳定剂等,存在多种抗原、佐剂、缓冲液/辅料之间的

相互作用。疫苗制剂需要通过抗原配制、缓冲液配制、佐剂配制、抗原-佐剂吸附、最终配制等多步工艺实现。需基于对相关机理的理解、抗原性质和产品需求进行制剂处方开发和吸附工艺研究。

(1) 制剂处方开发：

由于不同抗原特性不同、铝佐剂与抗原作用机理多种、在不同缓冲体系条件下铝佐剂表面微环境存在显著差异，特定抗原吸附至特定佐剂最适制剂处方仍需基于具体问题具体分析。应明确制剂处方中每种组分的作用及含量，提供佐剂、缓冲液、盐浓度、pH 以及其他辅料的选择依据，考察其对佐剂-抗原相互作用、结合效率、免疫原性、疫苗效力及稳定性的影响，分析抗原和佐剂的结合机理。

通常抗原含量、佐剂含量、抗原/佐剂配比的确定包括临床前和临床研究两个阶段，临床前主要考察不同制剂处方对成品吸附率、动物免疫原性、生产工艺可控性等方面的影响，后续通过临床试验以进一步筛选和确定制剂处方。

需要强调的是，吸附率与免疫原性的关系因产品而异。佐剂吸附抗原的免疫原性受多种因素的影响：吸附率、吸附强度、暴露于体内后解吸附速率等^[15]。因此，应综合工艺验证、临床前/临床研究、稳定性等数据确定吸附率范围。

(2) 吸附及配制工艺研究：

佐剂-抗原结合可以是半成品配制前的独立工序（如，首先形成单价吸附原液），也可以与半成品配制过程同时进行。

佐剂-抗原吸附生产方式主要采用抗原与制备完成的铝佐剂

(预制或外购) 进行吸附, 需要研究并明确的吸附工艺参数可能包括: 抗原浓度、铝浓度、吸附的缓冲体系、盐离子浓度、PH 值、加样顺序、加样速度、吸附时间、温度、搅拌时间、搅拌速度等。

佐剂-抗原吸附也可采用原位吸附。由于原位吸附工艺涉及佐剂、佐剂-抗原复合物的同时生成和控制, 难以分步进行工艺表征和生产过程控制, 因此, 如拟采用原位吸附工艺方式, 应提供充分的选择依据。原位吸附的工艺开发和过程控制除前述吸附工艺参数外, 还需关注更多影响抗原-佐剂结合的工艺操作参数, 如, 洗涤缓冲液类型、沉淀和洗涤液比例、洗涤次数等。此外, 在工艺开发和表征过程中, 建议关注原位吸附化学反应局部放热对抗原-佐剂结合物质量属性及免疫原性的影响。

建议在制剂处方研究、吸附工艺研究及吸附工艺验证中开展抗原-佐剂吸附动力学的研究。通过动力学研究确定结合速度及吸附的工艺条件 (如, pH、离子强度、缓冲系统、佐剂和抗原配比、吸附时间和吸附温度等)。在工艺验证过程中通过对吸附动力学的研究对工艺性能进行进一步确证。鼓励采用新技术进行相关研究。

在工艺确认的基础上, 应识别吸附及配制关键工艺步骤, 建立适宜的过程控制策略, 确保工艺一致性^[10]。

抗原和佐剂吸附后的单价吸附原液等产物可作为中间产品在适当条件下保存, 后续进行制剂配制和灌装。应对含铝佐剂疫苗灌装工艺进行充分的研究, 如, 灌装前中间产物的重悬条件、

灌装期间产品均一性的保持条件(包括连续灌装和意外情况下的中断等),建立明确、可控的灌装工艺参数,进行充分验证以保证灌装成品的均一性。

应明确中间产品的保存阶段、保存条件和保存时间^[2]。应对中间产品开展充分的稳定性研究。

2.佐剂-抗原结合物质量特性研究

整体上,应评价佐剂和抗原之间、佐剂之间(如使用佐剂系统)的相容性和干扰^[4]。对于佐剂-抗原结合物质量特性研究一般需关注:

佐剂-抗原结合水平及其一致性,如,吸附后及整个货架期的佐剂-抗原吸附率、吸附强度及其保持状态等。

吸附前后结合物中的抗原完整性,如,吸附前后及解吸附后抗原结构变化,吸附后的抗原聚集,吸附对蛋白抗原和多糖抗原稳定性(降解)的影响,吸附对佐剂-抗原复合物其他的理化特性影响研究,如,粒径等理化参数^[2]。鼓励采用先进的技术方法研究吸附对抗原结构的影响^[14]。

佐剂-抗原复合物的生物学活性(采用生物学方法的检测)是最关键的综合性指标,尤其是在无法完全理解佐剂疫苗组分/理化特性与疫苗免疫原性/有效性相关性的情况下,可作为理化特性研究的补充,如进行体内/体外效力研究,进行总抗原/游离抗原含量及吸附强度对效力的影响研究等。

如果疫苗是采用与佐剂预混合后共同包装的,应进行成品的效力检测;如果抗原组分、佐剂组分采用了单独包装,除进行吸

附后的成品效力检测外，还需进行吸附前抗原中间产物的效力和抗原含量检测。

3.佐剂-抗原结合物的稳定性研究

佐剂-抗原结合物、成品的稳定性研究可参照《生物制品稳定性研究指导原则》，并根据产品自身特点结合保存、包装和运输的情况设计合理的研究方案。

货架期抗原解吸附可能会对产品的免疫原性和安全性带来影响。因此，除常规放行指标外，佐剂-抗原结合物的稳定性研究应特别关注抗原从佐剂上解离的程度、抗原降解及完整性（如抗原分子量变化、游离多糖变化）^[2, 16]、效力等方面的考察。

（三）容器和密闭系统

可参照《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）》^[17]、《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则（试行）》^[18]对选择的包装容器和密闭系统进行评估和相容性研究。

在联合疫苗的开发过程中，应研究佐剂与其他组分间的相容性及对每一成分的药效和稳定性的影响，从而确定组分的包装形式，如，单一包装还是组合包装。

（四）放行质量标准

1.检测项目

根据疫苗的组分组成、生产工艺等具体情况，佐剂-抗原结合物的质控可能包括吸附前中间产物的控制、吸附单价原液（如有）、半成品和成品的质量控制，上述各个阶段的检测是保证最

终疫苗成品质量的必要基础，但具体检测阶段的检测项目可根据各个阶段的检测项目要求、检测方法的可行性、批签发要求综合考虑，一些在成品无法检测的项目（如纯度、杂质残留等）可在早期阶段进行检测。对吸附后产物的质控一般包括以下几个阶段：

（1）单价吸附原液

单价吸附原液质控指标可能包括但不限于抗原含量、蛋白含量、吸附率、佐剂含量、pH 值、细菌内毒素、无菌等检定项目。

（2）半成品

半成品检定一般应至少包括无菌试验，对于佐剂含量、吸附率等检定项目，可在成品中予以检定。

（3）成品

成品质控指标通常包括体内效价、体外效价、吸附完全性试验及药典要求的其他必要项目。

2.检测方法

铝佐剂吸附对于抗原组分检测将产生特定的影响，应研究配制后相关的检测方法和检测结果是否会受到影响^[19]，一些特殊的关注点列举如下：

铝吸附后成品无法准确的进行一些工艺相关杂质的检测，如，残留 DNA、宿主细胞蛋白等。应在适宜的敏感步骤予以检测。

铝吸附后成品的一些检测项目（如，体外效价检测等）往往需要进行解吸附的处理，需要进行相应的方法学研究和方法学验证。解吸附方法建立在对抗原佐剂吸附机制的理解基础之上，应

选用适宜、可行的解吸附方法，方法学验证应包括解吸附过程对抗原构象的影响、解吸附后的抗原回收率等研究。

对于含铝佐剂的疫苗，成品体外效力试验主要反映抗原对成品效力的影响，因此，通常成品应进行佐剂含量检测、吸附率检测及体内效力检测。上市后可通过足够批次的体内和体外效力数据及其与临床批次的对比分析，评价体外效力代替体内效力的可行性。

（五）联合疫苗

本原则应与《联合疫苗临床前和临床研究技术指导原则》联合考虑。

联合疫苗可包含多种佐剂-抗原结合物，其制剂研发应综合考虑抗原、佐剂、缓冲体系、辅料的相容性以及检测方法的影响等多个方面。应研究佐剂与其他组分间的相容性及对每种组分的吸附能力。考虑多个组分同时吸附时的吸附效率和动力学^[16]。若有配制前不进行吸附的抗原组分，需评估佐剂对这种非吸附抗原的影响（如配制后是否会被吸附）、以及这种非吸附抗原对佐剂-抗原复合物的影响（如已吸附的组分在配制后是否有解吸附）^[2, 16]。联合疫苗制剂的研发过程中，需选用对各个抗原-佐剂吸附产物均适用的缓冲体系。建议采用矩阵分析的方法，研究不同制剂处方对于各个抗原的吸附、竞争以及相互作用等方面，可能产生的影响。

联合疫苗生产过程中不同抗原成分的混合策略主要有共同吸附、顺序吸附、平行分别吸附，需根据工艺可控程度和抗原竞

争程度选择适宜的混合策略,以保证联合疫苗各抗原较好的免疫原性及生产的可重复性。

(六) 含多种佐剂组分的疫苗

疫苗制剂中可能存在多种佐剂,如,不同抗原组分采用不同佐剂、采用佐剂系统(如已上市的 AS 佐剂系统等)^[6]、虽采用一种铝佐剂但在制剂处方中实际以几种铝佐剂的形式存在等。此类佐剂系统中铝佐剂药学研究部分可参照本指导原则相关内容。对于铝佐剂以外的其他佐剂成分,相关药学研究可参照国外新佐剂相关技术指南等要求,申报资料格式及内容可参考药用辅料研究要求。

除上述每种佐剂的单独药学研究外,对于含有佐剂系统的疫苗,还需对佐剂间的相互结合及干扰^[4]、每种佐剂与每个抗原的相互干扰、佐剂-抗原结合物间的相互干扰情况进行研究,应通过 pH 变化等考察指标证明制剂中佐剂已经达到化学平衡,或后续的平衡不影响产品品质,并保证整个货架期期间上述相互作用处于持续的稳定状态。

四、非临床研究

整体上,非临床研究需采用相关动物模型研究佐剂/抗原的适宜比例、免疫程序、免疫途径等影响疫苗有效性、安全性的因素。

理想的相关动物模型应能对病原体(感染性疾病)的致命性攻击表现出保护作用。如果没有相关动物模型,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^[2]。

非临床有效性关注疫苗的免疫原性、效价及保护力等方面的作用；非临床安全性对于确定合适的佐剂/抗原比例和安全剂量、免疫程序与途径，以及确定临床试验初期需检测的未知或潜在不良反应非常重要。由于抗原、佐剂以及疫苗成品均有可能导致安全问题，佐剂疫苗的安全性评价应包括佐剂和疫苗成品的毒性研究。非临床安全性研究应按药品非临床研究质量管理规范 (GLP) 进行。

对于传统铝佐剂一般不要求进行单独佐剂的非临床有效性、安全性和药代动力学研究。

铝佐剂与目标抗原组合的非临床研究应符合疫苗药理学和安全性研究的相关指导原则。为了降低临床人群使用的风险，根据铝佐剂与抗原的特性，基于“具体情况具体分析”的原则，科学评价铝佐剂的安全性和有效性。

1.对于不改变已上市疫苗所含铝佐剂与抗原的疫苗：首先应进行与已上市疫苗对比的免疫原性、效价及保护力等研究；如铝佐剂与抗原类型及含量与上市疫苗相同，可进行局部耐受性、过敏性等安全性研究，并与已上市疫苗进行对比。

2. 对于与已上市疫苗相比，铝佐剂类型和/或含量、抗原含量发生改变的疫苗：应进行与已上市疫苗对比的免疫原性、效价及保护力、局部耐受性、过敏性等研究，并与已上市疫苗进行对比；若有可能增加安全性的风险时，应考虑进行重复给药毒性试验。

3.对于铝佐剂与新抗原结合的疫苗：应进行系统的非临床安

全性与有效性研究,包括添加佐剂的必要性、佐剂与疫苗的配比、免疫原性(包括探索免疫程序及免疫途径等)、效价及保护力等有效性研究,及免疫毒性、一种敏感动物种属的单次与重复给药毒性、局部耐受性及过敏性安全性研究等。根据抗原作用机制与适应人群,判断开展生殖毒性试验的必要性。如果抗原存在心血管、呼吸及神经系统的安全性风险时,需进行相关安全药理学研究。

五、临床研究

预防用含铝佐剂疫苗的临床试验应符合我国《药物临床试验质量管理规范》(Good Clinical Practice, GCP)以及疫苗通用技术指导原则的相关要求^[20-22]。

尽管铝佐剂与疫苗抗原组合使用有多年的人用经验,但目前尚无可直接应用的选择和/或配制模式适用于所有疫苗;合理的佐剂-抗原筛选和优化疫苗配方是改进疫苗免疫应答和提高保护效力的关键。由于每种佐剂-抗原组合是独特的,研发含铝佐剂疫苗应首先通过充分的非临床研究,了解各类佐剂的作用机制及对免疫应答的影响。一般在非临床研究阶段,应根据产品分类对铝佐剂的类型、铝佐剂-抗原的最佳剂量配比及疫苗安全性和有效性进行相应的研究,并确定拟用于临床试验的制剂配方。如果缺乏可靠的动物模型或者免疫学指标预测免疫效果,则应考虑在早期临床试验中完成相关的探索性研究^[23]。在研发多联/多价疫苗时,对于其中每种抗原成分均应提供添加或者不添加铝佐剂的充分证据。

含铝佐剂疫苗在临床研究中各类铝佐剂与疫苗抗原应作为一个整体进行安全性和有效性评价。在研发含铝佐剂疫苗时，应考虑加入铝佐剂后可以提高免疫应答，同时不会明显增加接种局部和全身的不良反应，即铝佐剂的使用所带来的增强免疫应答的潜在获益，必须超过其所带来的风险；且安全性风险对于临床可以接受。

含铝佐剂疫苗的关键性临床试验应遵循随机、盲法、对照的原则；应根据抗原和佐剂成分的特性进行设计。对于大多数可采用免疫原性替代终点评价有效性的疫苗，临床试验需要重点评价与保护相关的免疫原性指标。如果不能采用免疫原性作为替代终点，则需要对含铝佐剂疫苗的临床保护效力进行评价。鼓励在目标人群中进行免疫原性与保护效力之间的相关性评价。如果年龄组的跨度较大，在研究设计时，应事先进行分层或者进行多个独立的临床试验。

在本指导原则中，研发含铝佐剂疫苗可按以下分类考虑临床试验设计^[2]：1) 铝佐剂与已上市抗原结合的疫苗，包括不改变已上市疫苗抗原与铝佐剂种类及含量的疫苗，还包括与已上市疫苗相比，对抗原含量、铝佐剂类型和/或含量进行增减、替换的疫苗；2) 铝佐剂与新抗原结合研发的疫苗。具体关注以下方面：

1.对于研发铝佐剂与已上市抗原结合的疫苗，若不改变已上市疫苗抗原与佐剂种类及含量配比，通常含铝佐剂疫苗在临床研究期间不需要单独对铝佐剂与抗原配方进行剂量探索研究，铝佐剂-抗原的配方和剂量范围参考已上市同类产品。

如需对铝佐剂含量进行增减调整或改变铝佐剂类型进行替换，应根据实际变化情况，在临床前研究数据支持的前提下，通过临床试验证实变更后的佐剂用量与抗原组合配方的合理性。

在研究铝佐剂对抗原免疫应答的影响时，包括考虑不同类型的铝佐剂（如氢氧化铝、磷酸铝等）及其缓冲体系对含铝佐剂疫苗的有效性和安全性影响。

2.对于研发铝佐剂与新抗原结合的疫苗，或已上市抗原/多种抗原疫苗中拟加入铝佐剂时，由于含铝佐剂疫苗的临床前研究难以充分预测对人体获益的免疫效果，则考虑在设计临床研发计划时应包含必要的对比性研究，如是否添加佐剂、不同佐剂-抗原配比含量、不同佐剂类型等，以探索和证实加入铝佐剂的必要性和佐剂-抗原配比的合理性。

对于研发已上市抗原拟添加铝佐剂组合的疫苗，应选择已上市抗原疫苗作为对照，有效性应获得优效的结果，且未增加安全性风险，经利弊权衡后需体现临床优势。如果使用铝佐剂的目的是为了满足不同公共卫生的迫切需求，在特定条件下减少抗原的需要量，即应用有限的抗原剂量接种使尽可能多的人群达到免疫保护，可以考虑接受非劣效性设计的临床结果。

在含铝佐剂疫苗的临床试验中，应采用标准化方法收集和提供重要的安全性研究数据^[24, 25]。不良反应通常应关注接种相关的局部反应，如疼痛、红肿、硬结、肉芽肿炎症、无菌性脓肿等，以及全身反应，如发热、过敏反应等。还应关注含铝佐剂疫苗其他未知或潜在的不良反应，如潜在的免疫介导性疾病（pIMD）

等。在疫苗上市后应继续进行长期的安全性监测。

在研究铝佐剂对免疫应答的影响和长期安全性时，应结合临床前研究结果，综合评估和阐明佐剂组分对抗原的作用。

对于与铝佐剂系统或其他新型佐剂组合的含佐剂疫苗（包括已上市抗原或多种抗原与佐剂的组合）的临床研究，同样应参考《疫苗临床试验技术指导原则》、《联合疫苗临床前和临床研究技术指导原则》等^[20, 21]国内外指导原则相关要求。

六、已上市疫苗铝佐剂的变更

已上市疫苗铝佐剂的原材料供应商、生产场地、制备工艺或外购铝佐剂供应商发生变更，可能会对疫苗的安全性、有效性产生不良影响。对于产品和工艺知识的全面认知是控制变更风险的重要基础。上市批准后，应持续监测铝佐剂生产工艺，通过对关键工艺参数及产品质量特性的监测以确保产品质量及生产工艺的稳定性，并不断提高对铝佐剂生产工艺及其对铝佐剂、疫苗成品质量影响的理解。在疫苗日常生产时，建议结合铝佐剂和疫苗质量的趋势分析对铝佐剂质量稳定性进行定期分析，结合实际生产经验确保铝佐剂质量特性和终产品有效性之间的相关性。

对铝佐剂发生的变更应参照相关技术指南进行充分评估并展开可比性研究。除对变更前后的铝佐剂质量进行评估外，更为重要的是需对佐剂变更给吸附产物、疫苗成品带来的影响进行可比性研究，以证明铝佐剂的变更未对吸附产物及疫苗成品的安全、有效、质量可控性产生不良影响。

如质量可比性研究结果不能证明质量可比，变更可能影响产

品的有效性和/或安全性，则需要开展与变更前产品对比的动物安全有效性研究。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，有效性方面可考虑进行扩展的免疫原性试验，安全性方面通常考虑进行局部耐受性及过敏性试验，必要时开展重复给药毒性研究^[26]。

如上述临床前研究结果不能证实铝佐剂变更未对疫苗有效性和/或安全性产生不利影响，则需开展必要的桥接临床研究，进一步验证变更前后含铝佐剂疫苗的安全性和有效性。

名词解释

佐剂：是指能够辅助抗原应答，调节免疫反应强度和类型的物质。

佐剂系统：是指由多种免疫调控分子和递呈系统组合形成的特定组合，通过有效调整先天免疫或/和获得性免疫反应，获得针对特定病原体及目标人群更好、更广的疫苗保护效力。

铝佐剂：指发挥佐剂作用的铝盐或者铝盐混合物，如，氢氧化铝、磷酸铝、无定型羟基磷酸铝以及上述铝佐剂的混合系统等。

含铝佐剂系统：是指以铝佐剂为基础，与其他佐剂成分或递呈系统（如，CpG、MPL、脂质体、QS21 等）共同形成的复合佐剂系统，如，AS04 佐剂系统。

含铝佐剂疫苗：是指铝佐剂以吸附、结合或混合等方式与抗原一起配制形成的疫苗。疫苗中除铝佐剂外，可能同时包括佐剂

系统，但本指南中“含铝佐剂疫苗”除特殊注明外，仅针对铝佐剂和抗原配制形成的疫苗。

共同吸附：多种抗原与佐剂共同混合进行吸附。该方法生产步骤简单，但可能因不同抗原间的吸附竞争导致部分抗原吸附率较低并可能影响批间一致性。

顺序吸附：在铝佐剂及缓冲液中顺序加入单个抗原。抗原加入顺序可能对各抗原的吸附率产生影响。

平行分别吸附：单一抗原分别与佐剂吸附，然后混合，或无需事先吸附的抗原混合。该方法可以较好控制单个抗原的吸附程度，减少吸附率的批间差异；单独吸附的佐剂-抗原结合物稳定性较好并按需使用。但需要更多的过程控制和放行检验。

参考文献：

- [1]王军志.《疫苗的质量控制与评价》，北京：人民卫生出版社，2013：166-175.
- [2]EMA. GUIDELINE ON ADJUVANTS IN VACCINES FOR HUMAN USE.2005.
- [3]He P, Zou Y, Hu Z. Hum Vaccin Immunother. Advances in aluminum hydroxide-based adjuvant research and its mechanism. 2015;11(2):477-88.
- [4]WHO. Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines. TRS 987, Annex2.
- [5]FDA. Regulatory Considerations in the Safety Assessment of Adjuvants and Adjuvanted Preventive Vaccines. www.fda.gov/media/81720/download
- [6]EUROPEAN PHARMACOPOEIA - 9th EDITION
- [7]Code of Federal Regulation Title 21. <https://www.accessdatafda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcr/cfrsearch.cfm>.
- [8]国家药典委员会.中华人民共和国药典（三部）[S]. 北京：中国医药科技出版

社.2015.

[9]Stanley A.P, Walter A.O, Paul A.O. 《Vaccines》 Sixth Edition, 2016: 84-85. (in Chinese).罗凤基, 杨晓明等.北京: 人民卫生出版社, 2016:84-85.

[10]Pharmaceutical Development, ICH Q8, 2009

[11]Gupta, R. K., Rost, B. E. Aluminum compounds as vaccine adjuvants, in (O'Hagan D. T., ed.), Vaccine Adjuvants, Preparation Methods and Research Protocols. Humana Press, Totowa, NJ, 2000:65–89.

[12]Specification test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products chemical substance, ICH Q6A, 1999

[13]Specification test procedures and acceptance criteria for biotechnological biological products, ICH Q6B, 1999

[14]Dey AK, Malyala P, Singh M. Physicochemical and functional characterization of vaccine antigens and adjuvants. Expert Rev Vaccines. 2014;13(5):671-85.

[15]Hansen B, Sokolovska A, HogenEsch H, Hem SL. Relationship between the strength of antigen adsorption to an aluminum-containing adjuvant and the immune response. Vaccine. 2007;25(36):6618-24.

[16]WHO GUIDELINES ON NONCLINICAL EVALUATION OF VACCINES, TRS 927, Annex1.

[17]《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)》, 2015

[18]NMPA.《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则(试行)》, 2018

[19]FDA.GUIDANCE FOR INDUSTRY FOR THE EVALUATION OF COMBINATION VACCINES FOR PREVENTABLE DISEASES: PRODUCTION, TESTING AND CLINICAL STUDIES, 1997

[20]NMPA. 疫苗临床试验技术指导原则 .2004.12. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=46>

[21]NMPA. 联合疫苗临床前和临床研究技术指导原则 .2005. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=50>

[22]NMPA. 结合疫苗质量控制和临床研究技术指导原则 .2005.
<http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=49>

[23]NMPA. 药物 I 期临床试验管理指导原则（试行） .2011.12.
<http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=118>

[24]NMPA. 药物临床试验生物样本分析实验室管理指南（试行） .2011.12.
<http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=119>

[25]NMPA. 预防性疫苗临床试验的不良反应分级标准指导原则（修订中） . 2005.
<http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=58>

[26]NMPA. 疫苗生产场地变更质量可比性研究技术指导原则 .2014.
www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2196/324051.html.