

《已上市疫苗药学变更研究技术指导原则 (征求意见稿)》 起草和修订说明

一、起草目的

为配合《中华人民共和国疫苗管理法》、《中华人民共和国药品管理法》的颁布实施，落实“四个最严”的要求，加强疫苗全生命周期的管理，指导疫苗上市许可持有人和/或生产企业（以下简称持有人）开展已上市疫苗变更研究，根据国家药监局部署，药审中心于 2019 年 3 月启动了本指导原则的撰写工作。

二、起草过程

2019 年 3-4 月：成立起草工作小组，形成初稿。

2019 年 6 月 20 日：召开第一次专家会座谈会，对初稿进行讨论。

2019 年 6 月 20 日-9 月 1 日：专家会上共收到相关专家及 14 家国内外疫苗生产企业反馈意见 152 条（项），药审中心根据反馈意见进行修订。

2019 年 9 月 2 日-10 月 7 日：在 CDE 网站发布“关于《疫苗上市后生产工艺变更研究技术指导原则》征求意见的通知”公开征求社会各界的意见。共收到 15 家国内外疫苗生产企业及个人反馈意见 302 条（项）。

2019年10月8日-11月21日：根据征求到的意见进行修订。

2019年11月22日：召开第二次专家咨询会。

2019年12月-2021年12月：根据《药品注册管理办法》、《药品上市后变更管理办法》、《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》等的颁布实施进一步修订。

2022年1月-2023年6月：收到国家药监局及直属单位反馈意见8条（项），并结合近年来疫苗上市后变更实际审评案例及代表性问题对指导原则进一步修订。

三、起草思路

随着科学技术的进步、法规制度的完善、市场的变化以及持有人自身生产条件的改变等，持有人开展疫苗上市后变更往往不可避免。疫苗上市后变更与疫苗质量密切相关，必须开展充分的变更研究证明其未对疫苗安全性和有效性产生不利影响后方可实施。

本指导原则以国家颁布的相关法律法规及技术指导原则为基础，立足国内疫苗上市后变更发展现状，借鉴国际先进管理理念，本着科学性、可操作性、前瞻性和先进性相结合原则起草。通过对药审中心近年来受理的疫苗补充申请事项及研究内容进行了梳理，同时结合FDA、WHO、EMA等国际相关变更管理文件拟定了本指导原则的变更分类及

技术要求，明确了本指导原则所涵盖的范围，变更分类、变更管理及研究的必要性，着重阐明了不同类别变更应开展的研究要求及评价标准，以期规范疫苗上市后变更研究，对疫苗上市后变更伴随的上市后监管评价提供支持。

四、主要内容

本指导原则的基本内容分为：前言、基本考量、变更分类、沟通交流、疫苗药学变更分类和技术要求、参考文献、名词解释、缩写词列表共八个部分。

为更好体现疫苗原液和制剂的关联性，将 2019 年 9 月征求意见稿中“原液（抗原）阶段”和“制剂（疫苗）阶段”统一列入“疫苗药学变更的分类和技术要求”中。

基本考量部分：根据疫苗的特点在关联变更、佐剂、质量特性研究、桥接临床等方面进行了针对性的具体论述及修订，但仍然强调基本考量在疫苗药学变更中的重要性，在疫苗药学变更中需结合《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》相关要求充分落实。

变更事项部分：本指导原则对疫苗生产工艺变更进行了重点阐述。疫苗生产工艺变更是指对已获得上市许可疫苗的生产全过程所进行的各项变动，涉及生产工艺、过程控制等各个方面。本指导原则从技术角度阐述疫苗上市后生产工艺变更研究的基本思路和关注重点，明晰目前疫苗生产工艺常见变更事项的分类以及需要开展的支持性技术

要求，对疫苗生产工艺变更事项进行细化，如，将上游发酵工艺按照培养物特性分类分为细菌培养物制备、病毒培养物制备、基因工程细胞培养物制备等部分；将下游工艺按照不同技术路线分类，分为传统疫苗、基因工程疫苗、多糖-蛋白结合疫苗等不同工艺路线。对于工艺变更尽可能涵盖常见的变更事项及共识的共建工艺步骤和/或工艺参数变更。

由于部分疫苗在上游培养体系可能存在适用情形的交叉，建议申请人根据具体产品特点，综合不同部分要求开展相关疫苗的生产工艺变更研究，如，采用基因工程菌（如，酵母、大肠杆菌、白喉杆菌等工程菌表达的重组蛋白疫苗或蛋白载体等）表达的重组蛋白疫苗，工艺变更可能需要同时考虑细菌培养物、基因工程细胞培养物及重组蛋白疫苗的技术要求；采用病毒表达载体系统生产的基因工程疫苗（如，杆状病毒系统制备的重组蛋白疫苗）工艺变更可能需要同时考虑细菌培养物、细胞培养物及重组蛋白疫苗的技术要求。

沟通交流部分：由于疫苗药学变更复杂，一个变更事项可能涉及多个变更内容，不同企业在早期研发及上市后持续工艺验证中对产品知识、工艺知识及平台知识积累有所不同，变更分类的前提涉及关键工艺/非关键工艺等判定，且涉及对研究结果的综合判定。此外，由于本指导原则无

法涵盖所有变更事项，且科技创新速度不断加快，为了便于持有人实施变更，本指导原则强调沟通的重要性。

五、需要说明的问题

1、本指导原则的特点

本指导原则引入了 ICH Q12 的管理工具，以期通过事前沟通的方式，与企业就变更级别及变更研究内容方面达成共识，同时也简化了变更实际实施后的监管流程，提高变更效率，更有利于保障疫苗供应，促进疫苗工艺创新。

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）》基础上围绕疫苗变更存在的突出问题（尤其是生产工艺变更方面），针对疫苗特殊性及其特点起草，二者在变更理念、风险把控和技术要求等方面保持一致。相对于已颁布的《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》，本指导原则对疫苗生产工艺变更的指导更具体和深入，前者包含的变更范围更广（如，含质量标准变更等）。

2、关于变更事项扩充

本指导原则在指导产业工艺升级基础上，根据专家咨询会及公开征求意见的反馈意见，将疫苗上市后生产工艺相关变更，包括：生产场地变更、设施设备改变、生产规模调整、最终形成原液、菌毒种或细胞库变更、生产用原

材料变更、辅料变更、佐剂变更等均纳入了常见变更事项，以期使能更好地指导实际变更。此外，为了鼓励申请人开展去除抗生素、去除防腐剂的研究，也增加了相关具体的变更事项及技术要求。

根据变更事项扩充的情况，将《疫苗上市后生产工艺变更研究技术指导原则》更名为《已上市疫苗药学变更研究技术指导原则》。

3、关于增加风险评估与管理

对风险管理原则的应用和有效的药物质量体系是实施本指导原则的基础，对疫苗上市后所有变更进行风险评估与管理是持有人主体责任的重要部分。因此在开展任何变更前，持有人均应根据自身疫苗品种特点、前期积累的生产数据等相关经验开展风险评估，根据风险评估的结果合理判断划分拟进行的变更风险等级，使后续变更策略、变更计划/方案、变更研究、变更实施等相关管理执行更加科学、合规、有效。

4、关于变更分类

本指导原则中对各变更事项风险评估分级是在基于科学和风险的基础上，参考了WHO、FDA、EMA等发布的相关指导原则及既往的实际审评案例进行变更分类，同时考虑到我国疫苗上市后变更将由国家局、省局分级监管，为了便于企业申报及监管机构监管，对部分变更事项的前提进一

步细化。对多个重大和中等级别的变更事项进行梳理，在充分考虑我国疫苗产业实际应用的基础上，通过增加前提条件分别锁定同一变更事项在不同情形下的变更风险，将部分原为单一级别的变更事项细化为梯度风险分级，并补充相应有差别层次的技术要求。例如对关键工艺参数控制范围、增加凝胶使用循环次数、非重大抗原分离纯化工艺、所添加抗生素的去除等进行变更风险分级。但本指导原则不可能穷尽所有变更事项及分类，建议持有人结合产品特点以及变更对产品安全性、有效性和质量可控性可能产生的影响和风险对变更级别进行合理分类，然后按照程序进行申报、备案或报告。

4、关于场地变更的要求

根据《国家食品药品监督管理局关于进一步加强疫苗质量安全监管工作的通知》（国食药监注[2010]498号）要求，综合《药品生产场地变更研究技术指导原则（征求意见稿）》、《疫苗生产场地变更质量可比性研究技术指导原则》、《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则》等指南中对疫苗场地变更相关的考虑，对于疫苗原液及制剂场地变更界定为中等的前提进一步明晰：变更后场地既往应有同类产品的生产经验。对原液生产场地变更此项前提条件描述进一步明确为：“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”。其他前提条件不变。制剂场地中等变更前提条件描述已较为明确，不再修订。

5、关于佐剂的变更分类

佐剂来源及工艺较为复杂，包括合成来源、化学来源、生物来源等多个来源，且同类佐剂（如，MPL、MF59 等）可能存在不同的来源及工艺。起草小组调研、收集了多个佐剂药学变更导致佐剂质量不可比和/或对应成品质量不可比的实际申报及审评案例，对于佐剂变更建议基于具体问题具体分析的原则，除特定的铝佐剂变更外，其余均参照重大变更管理。

6、关于稀释剂的变更要求

对于稀释剂中含有抗原或者佐剂等功能性组分的情形，稀释剂药学变更需参照制剂药学变更的相关原则。

7、关于去除防腐剂的要求

由于防腐剂与抗原的相互作用可能会对抗原结构、产品免疫原性等产生影响，国外相关指导原则（FDA、WHO 等）中对于去除防腐剂的变更界定为重大变更。去除防腐剂的可比性研究包括对无菌控制影响、抗原结构及活性影响、产品稳定性研究影响及必要的非临床/临床研究等。

为进一步促进疫苗质量的提升，根据《中国药典》要求，鼓励持有人通过改进生产工艺和无菌保障水平等方式开展去除防腐剂研究工作。本指导原则充分考虑我国疫苗

产业提升需求现状，通过增加前提条件细化去除防腐剂变更的分类，对于“符合《中国药典》要求去除防腐剂，且未对抗原质量产生影响”的情形界定为中等变更。持有人在去除防腐剂变更中应根据国内外指南要求开展全面的可比性研究，结合研究结果、产品知识等充分论证去除防腐剂对抗原质量的影响，在充分研究基础上均进行合理分类。鼓励申请人通过沟通交流途径与药品审评机构进行交流。

8、关于稳定性研究

变更后的稳定性研究涉及的问题较为复杂，变更后稳定性研究的范围及程度应在全面风险评估的基础上，应具体问题具体分析。当原液变更会对制剂稳定性造成影响时，应开展制剂稳定性研究。对于需要进行稳定性研究的变更，在药学可比的情况下允许申请人以有限的稳定性研究数据加上上市后承诺的方式，获准全效期的批准。由此可以大大减少变更的时间，提高变更效率。若申请人无法评估变更对稳定性的影响，申请人应考虑以实时、实际的稳定性数据支持变更后产品的有效期。

此外，在稳定性研究中除了纳入质量标准的考察项目，申请人应考虑可反应产品稳定性的敏感指标和/或综合指标，如，不溶性微粒、生物活性等。

9、关于非临床/临床研究的要求

通过调研、收集既往因生产工艺变更而导致需重新开

展临床试验的实际申报及审评案例，起草小组汇总归纳出部分因导致产品重大质量变化、经审评判断要求持有人重新开展临床/非临床研究的变更事项。这些变更事项通常会直接对疫苗质量特性或免疫效果造成本质性改变，或常伴随药学明显不可比的情况。因此在本指导原则中进行了部分列举。但由于生产工艺变更情况复杂多样，各项可比性研究数据呈现的结果和支持性作用不同，持有人仍要基于具体问题具体分析的原则，提供针对开展或不开展临床/非临床研究相关的充分说明和依据。