

《疫苗佐剂非临床研究技术指导原则

（征求意见稿）》起草说明

为更好的指导疫苗佐剂非临床研究和评价，促进新型佐剂以及创新佐剂疫苗的研发，药品审评中心组织撰写了《疫苗佐剂非临床研究技术指导原则》，现形成征求意见稿征求各方意见。

一、起草背景和目的

佐剂是一种非特异性免疫增强剂，可增强抗原的免疫原性，提高机体对抗原的免疫应答水平，对疫苗的成药性具有重要意义。目前应用最为广泛的佐剂是传统铝佐剂，但传统铝佐剂并不能满足创新疫苗的研发需求，目前已有多个已上市的创新预防性疫苗（如带状疱疹、结核疫苗、HPV疫苗）采用了非传统铝佐剂的新型佐剂/佐剂系统，提示未来佐剂呈更加多样、更加丰富的发展趋势，尤其是新冠疫情暴发以来，为提高疫苗有效性，研发者在新型佐剂方面更加关注。WHO、EMA、FDA均发布了佐剂或含佐剂疫苗相关指导原则，国内尚无新型佐剂相关指导原则可参考。

现阶段，国外疫苗企业已开发多种含新型佐剂的创新疫苗并获批上市。我国新型佐剂开发与应用仍处于探索阶段，已有多家企业正在开展含新型佐剂的创新疫苗的研发工作，并申报临床试验，多个科研院校单位也已投入新型佐剂的开发和机制研究，急需制定相关指导原则明确相关非临床评价

技术要求，以推进新型佐剂科研攻关，助力新型佐剂和创新疫苗的研发。基于以上情况，本部门起草了《疫苗佐剂非临床研究技术指导原则》。本指导原则系根据国外发布的相关指导原则，结合国外已上市疫苗中新型佐剂的非临床研究情况起草，旨在为新型佐剂的非临床试验设计及评价提供建议，以促进新型佐剂的快速研发。

二、起草过程

本指导原则由药理毒理学部牵头，于2023年11月启动立项，在广泛调研了相关指导原则、文献资料以及国外新型佐剂的非临床研究情况后，经多次指导原则起草小组会议，于2024年5月形成正式初稿。药审中心于2024年5月30日组织召开初稿专家研讨会，邀请学界业界专家、企业代表针对疫苗佐剂非临床研究设计和评价的关键点及存在的问题进行充分讨论，指出尚需完善及斟酌的内容；起草小组根据专家会意见完成修订后于2024年6月25日提交部门技术委员会审核，并根据技术委员会意见修改完善后形成征求意见稿。

三、主要内容与说明

本指导原则主要分为5个章节，分别为概述、非临床研究、其他需关注的问题、注释及参考文献。需要关注和说明的问题有：

- 1、疫苗佐剂的定义：本文中疫苗佐剂定义为能够辅助抗

原应答,调节免疫反应强度和/或类型的物质,系参考 2019 年发布的《预防用含铝佐剂疫苗技术指导原则》,且在专家会中有专家提出目前已有负向调控的佐剂在研发,故选择该版本。WHO《Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines》、EMA《GUIDELINE ON ADJUVANTS IN VACCINES》中均明确是正向增强作用。当前版本疫苗佐剂的定义是否合理尚需进一步讨论。

2、本指导原则适用范围为预防和治疗感染性疾病的疫苗中的佐剂,仅考虑非临床评价思路及要求的相似性,用于预防和治疗其他疾病的疫苗佐剂是否也可参考本指导原则尚需进一步讨论。

3、本指导原则中的新佐剂定义系参照 WHO《Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines》指导原则中定义,又根据不同的研究情况,对新佐剂进行了进一步区分,并针对每一种情况提出具体要求,提高指导原则的可操作性,基本原则就是在“保证安全守底线”的前提下,通过科学合理的设计,减少不必要的非临床研究,提高佐剂的开发效率。

4、对于安全性评价中所采用的动物种属问题,WHO《Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines》中明确“*When properly designed, conducted and interpreted, and when no major safety signals are revealed in the study results, one repeated-dose toxicity study in*

one relevant species should be sufficient.”，EMA《GUIDELINE ON ADJUVANTS IN VACCINES》中明确“Adjuvants can be used in relation with different antigens and are often not very species-specific. They should be tested in two species unless otherwise justified (rodent and non-rodent)”，意见有所不同。本指导原则中明确对于以往未研究过的全新佐剂若有2种相关动物种属且试验可行，需采用2种相关动物种属，主要是基于国外已上市疫苗中新型佐剂的研究情况，参考《新药用辅料非临床安全性评价指导原则》，其次是考虑到国内尚无任何自主研发的新型佐剂已成功用于疫苗，国内对新型佐剂的研发和评价经验较少，且根据疫苗研究情况，目前疫苗非临床研究中出现的安全性风险基本与新型佐剂相关，故现阶段认为对于全新佐剂需进行深入的研究，以充分表征其安全性风险。

5、对于佐剂或佐剂系统中的全新成分，包括佐剂成分和辅料成分，经讨论认为，非临床要求不在进行区分，在可行的前提下，应对全新成分进行表征。若佐剂/佐剂系统分布和安全性特征与全新成分相比发生明显改变，还需提供佐剂/佐剂系统的安全性信息。

6、需强调的是，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。