

《多糖结合疫苗质量控制技术指导原则

（征求意见稿）起草说明

一、起草背景和目的

多糖结合疫苗是我国计划免疫亟需加强的临床需求，也是近年来的研发与申报热点，此类疫苗存在工艺路线长、工艺步骤多、物质基础研究难度高、批间变异度大等诸多挑战。此外，新技术的引进也为此类疫苗研发带来新的挑战，包括新的病原体开发、更多价次的迭代、新的结合路线引入等。

2008 年国家药监局发布过《结合疫苗质量控制和临床研究技术指导原则》；世界卫生组织对肺炎链球菌、脑膜炎球菌等多糖结合疫苗颁布过特定产品的技术指南；《美国药典》2022 年颁布了《多糖及多糖结合疫苗》专论。上述指南均侧重于质量控制，目前国内外尚未有多糖结合疫苗通用型指南。

《多糖结合疫苗质量控制技术指导原则》（以下简称《指导原则》）旨在结合产业化过程中实际出现的问题、新技术不断引进等情况，将 ICH 等研发理念、先进的分析方法及分析工具引入多糖结合疫苗研究全生命周期，建立工艺表征、全过程控制、全面的产品结构解析及先进分析方法等综合考虑的药学研究及评价体系，鼓励、规范和指导多糖结合疫苗的研发全面提升。

二、起草过程

22 药审中心于 2023 年 4 月-6 月围绕多糖结合疫苗生产工
23 艺、质量特性研究与质量标准、技术难点、发展方向等，对
24 国内外 17 家多糖结合疫苗研制及生产企业开展问卷调研。

25 2023 年 8 月-10 月进行科研院校、疫苗企业现场调研。

26 2024 年 5 月 29 日召开初稿专家咨询会，对《指导原则》
27 初稿整体框架、基本原则、重点技术问题等进行讨论及修订。

28 现已完成《指导原则》征求意见稿。

29 **三、框架和主要内容**

30 本《指导原则》共分为十个部分。前言主要包括多糖结
31 合疫苗的定义、特点、药学开发的特点和难点、指南适用范
32 围等。明确本《指导原则》适用于采用化学法制备的共价结
33 合多糖结合疫苗及其为组分开发的联合疫苗，对于包含多
34 糖结合疫苗的多价疫苗以及联合疫苗、非共价多糖结合疫苗
35 等在借鉴本《指导原则》时需根据产品相关特点和属性开展
36 相应研究。对于采用生物合成、非共价结合等工艺路线的产
37 品可借鉴本指南理念，但仍需根据产品特点开展相关药学研
38 究。

39 生产用菌种及种子批、培养基和生产用原材料、生产工
40 艺、质量特性研究、质量标准、稳定性研究、贮存容器及包
41 装系统等章节明确了多糖结合疫苗药学研究内容。整体上，
42 本指南强调了多糖结合疫苗涉及的生物、理化反应多样，结

43 合物成品安全有效性较大程度依赖于早期产品设计，如多糖
44 抗原处理、载体蛋白类型、结合工艺路线选用等；且在各步
45 生产工艺中均可能出现多糖和/或载体蛋白抗原表位、分子
46 量大小、结合位点等的多种变化，影响最终结合物质量特性
47 和免疫原性。因此，强调了质量源于设计、自多糖生产到结
48 合的整个生产工艺和各个步骤控制决定了最终产品均一性
49 和可控性等理念，对各个工艺步骤的药学开发关注点进行详
50 细阐述。

51 四、需要说明的问题

52 （一）指导原则的中心思想

53 多糖蛋白结合疫苗生产过程通常包括多糖纯化、多糖水
54 解、多糖/蛋白载体活化或衍生、多糖蛋白结合、结合反应终
55 止等一系列化学反应过程。整个生产过程的各个工艺步骤均
56 可能影响多糖分子量、多糖结构及抗原表位、多糖结合位点、
57 结合物性质等质量特性，且存在一定程度的随机化，因此需
58 要对上述质量特性在整个工艺流程中的物质基础变化情况
59 及免疫原性特征的保留情况进行充分研究、表征及验证。

60 对于分子量的变化，除在纯化、水解、结合等过程予以
61 关注外，强调了在衍生或活化过程中可能伴随多糖的断裂，
62 应开展相关研究。

63 对于多糖分子结构和抗原表位的改变，多糖结合疫苗生
64 产过程不可避免造成官能团的破坏。目前有效官能团研究仍

65 存在局限性，且在不同产品中可能出现不同的影响，因此需
66 要基于个案分析的判定。总体上，应对官能团在整个工艺过
67 程中的保留比例予以关注，主要是确保上市产品和临床样品
68 的一致性、上市产品批间一致性。由于目前对多糖抗原及多
69 糖结合疫苗有效官能团的了解尚不全面，对于能采用化学法、
70 NMR 方法等检测的官能团建议尽可能全面检定，以期用“可
71 检测官能团”作为代表性官能团确保“有效官能团”的保留。

72 （二）生产用原材料的相关考虑

73 多糖结合疫苗生产过程中部分原材料会对产品反应动
74 力学、批间一致性及免疫原性等产生明显影响，如，氰基硼
75 氢化钠中含有硼氢化钠杂质，该杂质的存在会提前封闭结合
76 位点，引起结合物中游离多糖、游离蛋白等的增加；生物素
77 连接臂的分子大小及端基基团含量对结合物理化性质及稳
78 定性等会产生显著影响。应根据产品特点对原材料进行充分
79 评估，进行适宜的预处理或建立其他适宜的控制措施。动力
80 学曲线研究有助于原材料对结合物影响的表征。

81 （三）结合反应终止反应条件的相关考虑

82 各个结合反应均存在终止反应的过程，但原理不尽相同，
83 如，还原胺法工艺中采用硼氢化钠封闭多余醛基以终止反应
84 （该过程称为“封闭”或“盖帽”）；CDAP 工艺中采用甘氨酸
85 封闭进行反应终止（该过程称为“淬灭”）；EDAC 工艺通过调
86 节 pH 值使 EDAC 丧失活性以终止反应，不涉及活性基团的封

87 闭；点击化学工艺，叠氮化物-炔环加成反应通过加入叠氮钠
88 对炔基基团进行“封闭”或者“盖帽”。应对终止反应予以明
89 确，并开展相关研究，将拟定的工艺及工艺参数纳入上市产
90 品的制造及检定规程。

91 （四）类毒素载体蛋白纯度的相关考虑

92 为确保结合物的均一性和质量可控性，应尽可能提高载
93 体蛋白的纯度，如，设置额外的层析工艺步骤。

94 对于类毒素类载体蛋白，其纯度控制高度依赖于毒素纯
95 度，因此在本《指导原则》中明确，多糖结合疫苗中的类毒
96 素类载体蛋白生产工艺可以与其作为类毒素组分的生产工
97 艺不一致，可进行脱毒工艺的进一步优化或设置额外的纯化
98 工艺。

99 目前载体蛋白单体纯度放行检测存在检测结果不能真
100 实反映单体纯度等问题。因此本《指导原则》强调需进行充
101 分地方法学验证，开展杂质分离度验证及各个峰的组分分析，
102 避免“主峰”与“单体纯度”概念混淆。

103 （五）核磁技术的相关考虑

104 核磁研究是多糖结合疫苗研发有力的技术手段，如鉴定、
105 结构解析、表位研究等，但其技术要求较高，通常需要专门
106 的人才，且不同配置设备检测出的化学位移等数据分辨率及
107 数据质量存在显著差异。此外，核磁存在不同的样本处理方
108 式及谱图，如一维谱、二维谱等，可用于不同的目的，包括

109 糖链的解析、修饰基团的确证、杂质的分析等。本《指导原
110 则》明确先以规范的一维核磁图谱作为基本要求，二维图谱
111 为鼓励方向，但强调对未知多糖需进行全面的结构解析和解
112 谱。

113 核磁研究相对较为复杂，且门槛较高，存在的技术细节
114 较多，也是目前研发的薄弱环节，需要进行方法学的规范和
115 细化，建立规范的标准以推动该技术的落地、应用和实施，
116 后续计划起草“核磁研究 Q&A”作为本《指导原则》配套文
117 件。