

# 疫苗佐剂非临床研究技术指导原则

2024年7月

# 目录

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

四、注释.....	11
五、参考文献.....	11

# 1 一、概述

## 2 (一) 前言

3 疫苗佐剂 (Vaccine adjuvants) 是指能够辅助抗原应答,  
4 调节免疫反应强度和/或类型的物质, 包括单一佐剂成分或  
5 由多种佐剂成分组成的佐剂系统 (注释 1)。佐剂的作用主  
6 要包括提高抗原的免疫原性、改变免疫应答类型等。佐剂  
7 发挥作用的主要方式包括但不限于: (1) 抗原递呈, 由疫  
8 苗中抗原的理化性质决定; (2) 抗原/佐剂摄取; (3) 分布  
9 (靶向特定细胞); (4) 免疫增强/调节, 包括从数量和质量  
10 两方面调节免疫应答; (5) 防止抗原降解和消减等。

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

20 佐剂还可以根据其来源、物理或化学性质进行分类,  
21 常见的佐剂类别主要有: 矿物盐 (如铝盐); 水乳剂 (如  
22 MF59、AS03)、颗粒佐剂 (如脂质体、病毒样颗粒)、天然

23 或合成的微生物衍生物（如 MPL、CpG）、内源性人免疫刺  
24 激剂（如细胞因子）、惰性载体或佐剂系统等。

25 佐剂的活性是多种因素共同作用的结果，通常佐剂介  
26 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  
27 原。因此，佐剂只能作为疫苗的一种成分，而不能单独申  
28 报。

## 29 （二）范围和目的

30 本指导原则适用于预防和治疗感染性疾病的疫苗中的  
31 佐剂，旨在为其非临床研究的设计和开展提供一般性技术  
32 建议，以促进新型佐剂以及创新佐剂疫苗的研发。

33 本指导原则不适用于可对疫苗其他活性成分起佐剂效  
34 应的抗原或通过重组 DNA 技术使之成为抗原分子（如融合  
35 蛋白）或免疫原（如载体疫苗）的固有组成部分的免疫刺  
36 激分子，也不适用于半抗原或抗原的载体蛋白〔如用于结  
37 合多糖的 CRM<sub>197</sub>、脑膜炎球菌外膜蛋白(OMP)、破伤风类  
38 毒素和白喉类毒素〕。

39 本指导原则中涉及的新佐剂是指尚未用于已上市疫苗  
40 的佐剂，包括以往未研究过的全新佐剂或含有以往未研究  
41 过的全新成分（注释 2）的佐剂/佐剂系统、已获得一定安全  
42 性数据（动物和/或人体数据）但尚未上市的佐剂或在已用  
43 于上市疫苗的佐剂基础上发生重大变更的佐剂。

### 44 (三) 总体考虑

45 含佐剂的疫苗是一种较为复杂的制剂体系，其研发和  
46 生产控制均有较多特殊性，佐剂对疫苗的安全、有效性、  
47 稳定性等均会产生显著影响。必须对疫苗添加佐剂的必要  
48 性进行严格论证。如需添加佐剂，应保证添加的佐剂不会  
49 引起不可接受的毒性，且佐剂的使用所带来的增强免疫应  
50 答的潜在获益，必须超过其所带来的风险。对用于健康人群  
51 的预防用疫苗，对其免疫接种利弊的态度是安全性重于有  
52 效性。但是，对于治疗用疫苗，可根据风险获益评估原则，  
53 具体问题具体分析。

54 一般在非临床研究阶段，应对添加佐剂的必要性、佐  
55 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  
56 面系统的研究和评价。已有的可评价的相关动物和/或人体  
57 数据可以为佐剂的使用提供支持性证据。

58 佐剂需开展的非临床安全性研究项目取决于佐剂特征、  
59 佐剂疫苗的拟用适应症和免疫方案以及已有的研究数  
60 据。应科学合理地设计佐剂的安全性评价策略。可以在评  
61 估疫苗安全性的同时开展佐剂相关研究，在疫苗安全性评  
62 价试验中增加佐剂给药组，同时评价疫苗和佐剂的安全性，  
63 以提高佐剂的开发效率。佐剂非临床安全性评价的考虑点、  
64 试验周期、检测指标等与药物的非临床安全性评价相似，  
65 可参考 ICH M3、ICH S6 等相关指导原则进行设计，阶段性

66 开展新佐剂的非临床安全性研究。

67 佐剂类型多样、作用机制复杂，鼓励研究者就非临床  
68 试验方案及研发中的技术问题与药品监管机构进行沟通。

69 本指导原则的起草基于当前对佐剂的科学认知，随着技术  
70 的发展、认知程度的深入和相关研究数据的积累，本指导  
71 原则将不断完善和适时更新。

## 72 **二、非临床研究**

### 73 **（一）受试物**

74 非临床研究中所用的受试物应能够代表临床拟用疫苗  
75 中的佐剂。当受试物发生重大药学变更时，需评估是否需  
76 要开展非临床桥接研究或重新开展非临床研究。对于含全  
77 新成分的佐剂或佐剂系统，某些情况下可能需要采用全新  
78 成分开展非临床研究。

### 79 **（二）概念验证**

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

84 临床试验申请时应提供添加佐剂的必要性、佐剂类型  
85 和佐剂剂量选择的合理性依据。应在相关动物模型中考察  
86 添加佐剂的必要性和佐剂/抗原的适宜比例，佐剂/抗原复合  
87 物应在相关动物模型中显示出增强的免疫应答反应或药理

88 作用。理想状态下，在相关动物模型上佐剂疫苗应能表现  
89 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  
90 相似的药理活性。如果没有相关动物模型，可选择一种可  
91 以诱导与预期的人类免疫反应类似的动物模型。对于新佐  
92 剂，应探索其发挥免疫增强作用的机理，研究佐剂是否触  
93 发先天免疫系统的反应、佐剂与抗原结合后对体液和细胞  
94 免疫功能的影响等。已发表的文献可以用作概念验证的支  
95 持性证据。

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

### 102 （三）非临床药代动力学研究

103 佐剂疫苗一般不需进行药代动力学研究，但对于新佐  
104 剂，应根据佐剂特点、佐剂疫苗的预期使用和佐剂/全新成  
105 分的生物分布研究信息等评估开展药代动力学研究的必要  
106 性和可行性。对于可能被大量吸收或者生物转化的佐剂/全  
107 新成分，需要提供药代动力学研究数据。值得注意的是，  
108 佐剂的生物分布研究有助于理解佐剂作用模式和安全性风  
109 险。



#### 110 （四）安全性研究

111 佐剂安全性担忧除来自于佐剂的固有毒性外，可能还  
112 来源于佐剂诱导的免疫调节或炎症反应，如一些佐剂可能  
113 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  
114 水平升高。

115 用于研究佐剂安全性的方法应能反映佐剂疫苗的使用  
116 模式。佐剂安全性的评价策略需考虑并反映其在疫苗中作  
117 为佐剂的用途。对于以往未研究过的新佐剂或计划用于多  
118 种疫苗的新佐剂，单独开展佐剂的全面安全性评估是有必  
119 要的。申请人可对佐剂单独进行全面的非临床安全性研究  
120 以用于多种疫苗的申报，也可以伴随疫苗开展非临床安全  
121 性研究用于支持该疫苗的申报。

122 以下是针对以往未研究过的全新佐剂进行安全性评价  
123 时的研究策略；对于其他类型的新佐剂，可以根据创新程  
124 度和风险分析结果，考虑简化安全性评价研究。所有的关  
125 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  
126 （GLP）认证的机构开展，并遵守 GLP。

##### 127 1、动物种属选择

128 应采用相关动物种属开展佐剂安全性评价。对于化学  
129 类别的佐剂，通常应选择两种相关动物种属开展试验，否  
130 则应提供合理性理由；对于生物类别的佐剂可能具有种属  
131 特异性（例如，细胞因子），应参考 ICH S6 选择相关动物种

132 属开展试验。理想情况下，选择的动物种属应该与概念验  
133 证的种属相同。影响动物种属选择的因素包括佐剂类型、  
134 诱导的免疫反应类型和给药途径等。

## 135 2、安全药理学

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

## 141 3、单次给药毒性

142 单次给药毒性试验能够反映出佐剂对机体的直接损伤，  
143 为佐剂的急性毒性反应提供信息。当急性毒性信息可从其  
144 他试验（如重复给药毒性试验或局部耐受性试验等）获得  
145 时，不推荐进行单独的单次给药毒性试验。

## 146 4、重复给药毒性

147 一般应在两种相关动物种属（啮齿类和非啮齿类）中  
148 进行重复给药毒性试验，否则需提供合理性依据。试验中  
149 建议探索佐剂剂量-毒性关系，至少确定佐剂的未见不良反  
150 应剂量(NOAEI)，为首次临床试验安全剂量的选择以及安  
151 全信号监测提供依据。

152 申请人可对佐剂单独进行重复给药毒性试验以用于多  
153 种疫苗的申报。这种情况下，可采用临床拟用途径或能更

154 高暴露毒性的其他途径，根据佐剂特点设置给药频率及给  
155 药周期，充分暴露佐剂的毒性。所获得数据应能支持疫苗  
156 拟定临床给药频率和给药周期。也可伴随疫苗重复给药毒  
157 性试验开展，给药途径、给药频率按拟申报疫苗的给药频  
158 率和给药周期进行设计，用于支持该疫苗的申报。

159 佐剂的毒性可能主要来自免疫刺激作用，但也不能排  
160 除对其他组织器官的直接毒性。除常规检测指标外，佐剂  
161 重复给药毒性试验应重点考察免疫学指标、免疫器官的组  
162 织病理学以及注射局部的耐受性等。

## 163 5、生殖毒性

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

169 由于疫苗诱导的免疫应答主要可能影响胚胎或新生儿的  
170 发育，因此其生殖毒性试验研究一般仅考察对胚胎和幼  
171 仔发育的影响。若新佐剂伴随疫苗开展了 II/III 段生殖毒性  
172 评价，应额外考察新佐剂的生育力和早期胚胎发育毒性。

## 173 6、遗传毒性

174 对于化学类别的佐剂，需进行标准组合遗传毒性试验。  
175 对于生物类别的佐剂/全新成分，通常不需要进行遗传毒性

176 研究，但是对于可能作用于遗传物质具有遗传毒性担忧的  
177 大分子需进行遗传毒性研究。

## 178 7、致癌性

179 由于预防用疫苗佐剂的使用剂量较低、使用次数较少，  
180 其直接诱导肿瘤的风险可忽略不计，且佐剂一般不具有广  
181 泛免疫抑制作用，通常可以不进行致癌性试验。对于用于  
182 治疗用疫苗的佐剂，参考 ICH S1、ICH S6 等相关指导原则  
183 综合评估开展致癌性试验的必要性。

## 184 8、其他

185 注射用佐剂可能引起免疫性溶血或非免疫性溶血反应，  
186 应关注溶血性风险。佐剂本身可能具有免疫原性，需在合  
187 适的动物模型中观察过敏反应（如主动全身过敏试验等）。  
188 应根据给药途径研究佐剂的局部刺激性，可伴随开展。

189 对于拟用于新生儿或婴儿的疫苗佐剂，需参考 ICH S11  
190 考虑进行儿科用药非临床安全性评价。

191 对于小分子新佐剂，需参考 ICH S10、ICH M3 及其问  
192 答考虑开展光毒性评估。

## 193 三、其他需关注的问题

### 194 （一）对于含全新成分的佐剂/佐剂系统的特殊考虑

195 对于含全新成分的佐剂/佐剂系统，一般应参考未研究  
196 过的全新佐剂安全性的评价策略提供全新成分的安全性信  
197 息（如可行）。若佐剂/佐剂系统分布和安全性特征与全新成

198 分相比发生明显改变，还需提供佐剂/佐剂系统的安全性信  
199 息。此外，应在疫苗安全性试验中设置佐剂/佐剂系统的对  
200 照组，用于分析所发现的异常反应与抗原和/或佐剂系统的  
201 相关性。

## 202 (二) 不同研究情况下的要求

203 对于已获得一定可评价的相关动物和/或人体数据的新  
204 佐剂，应首先结合佐剂疫苗的使用人群、给药途径、暴露  
205 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  
206 期的使用的支持性。若已有安全性信息尚不能充分评估临  
207 床使用中佐剂的剂量水平、暴露持续时间或者给药方式的  
208 风险，需参照全新佐剂要求开展必要的非临床研究。

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

214 对于用于已上市疫苗的佐剂单独开展佐剂毒性评估可  
215 能不是必要的，但建议在疫苗安全性试验中伴随设置佐剂  
216 对照组，主要用于分析所发现的异常反应与抗原和/或佐剂  
217 的相关性。

218 对于用于已上市疫苗的佐剂发生重大变更（如大分子  
219 聚合物的分子结构、佐剂系统组成等），应首先研究或分析

220 该变更是否会明显影响佐剂的安全性特征，至少在疫苗安  
221 全性试验中设置佐剂对照组，评价佐剂的安全性，对于可  
222 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  
223 要的非临床研究。

#### 224 **四、注释**

225 注释 1: 佐剂系统通常指多种佐剂成分或佐剂成分与递  
226 送系统组合而形成的复合佐剂体系。佐剂系统相比单一佐  
227 剂成分能辅助抗原诱导更强效或更广泛的免疫反应，或是  
228 能显著降低其中某种佐剂的毒副作用，提高疫苗整体的安  
229 全性。

230 注释 2: 佐剂可由单一成分或多种成分组成，其中成分  
231 包括佐剂成分和辅料成分。佐剂成分系指可发挥佐剂效应  
232 的免疫刺激剂或递送系统。辅料成分本身无佐剂效应，但  
233 是制剂的一部分。

#### 234 **五、参考文献**

235 [1] 王军志.《疫苗的质量控制与评价》, 2013, P166-175.

236 [2] EMA. GUIDELINE ON ADJUVANTS IN VACCINES FOR  
237 HUMAN USE.2005.

238 [3] FDA. Regulatory Considerations in the Safety Assessment of  
239 Adjuvants and Adjuvanted Preventive Vaccines.2015.

240 [4] WHO.Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine  
241 adjuvants and adjuvanted vaccines. 2013.

242 [5]CDE. 预防用生物制品临床前安全性评价技术审评一般原

243 则.2007.

244 [6]CDE. 新药用辅料非临床安全性评价指导原则.2012.

245 [7]FDA. Considerations for Developmental Toxicity Studies for  
246 Preventive and Therapeutic Vaccines for Infectious Disease  
247 Indications.2006.