**指导原则编号：**

**疫苗上市后生产工艺变更研究技术**

**指导原则（上网征求意见稿）**

**国家药品监督管理局 药品审评中心**

**二〇一九年八月**

**目 录**

一、前言……………………………………………………………………3

二、总体考量………………………………………………………………4

（一）主体责任和持续合规…………………………………………4

（二）变更控制策略与管理……………………………………………………4

（三）变更可比性研究………………………………………………7

三、变更分类…………………………………………………………………11

四、沟通与交流………………………………………………………………………13

五、原液（抗原）生产工艺变更……………………………………………………14

（一）生产用菌（毒）种库、细胞库和原材料………………………14

（二）细菌培养物制备……………………………………………18

（三）病毒培养物的制备………………………………………………23

（四）抗原纯化、修饰和加工……………………………………………27

（五）其他…………………………………………………………………33

六、制剂（疫苗）生产工艺变更…………………………………………………38

（一）生产工艺……………………………………………………………38

（二）其他………………………………………………………………………39

七、参考文献……………………………………………………………49

八、名词解释………………………………………………………………51

九、缩写词列表………………………………………………………………52

一、前言

本指导原则主要用于指导疫苗上市许可持有人和/或生产企业（以下简称持有人）开展已上市疫苗的生产工艺变更研究。本指导原则所指生产工艺变更是指对已获得批准疫苗的生产全过程所进行的各项变动，涵盖原液（抗原）和/或制剂生产工艺、过程控制等各个方面。变更研究是指针对拟进行的变更可能给疫苗安全性、有效性和质量可控性产生的影响应开展的研究验证工作。

疫苗生产工艺变更是疫苗上市后变更常见的情形，是持有人持续优化疫苗生产工艺、维持工艺稳定和控制的先进性、保证疫苗质量的重要手段。为了持有人有针对性地开展疫苗工艺变更研究，引导和促进持有人对疫苗生产工艺的持续改进，加强疫苗生产变更的监督管理，确保变更后疫苗的安全性、有效性和质量可控性，制订本指导原则。

本指导原则所称疫苗，是指为预防、控制疾病的发生、流行，用于人体免疫接种的预防性生物制品，包括免疫规划疫苗和非免疫规划疫苗，涉及灭活疫苗、减毒活疫苗、亚单位疫苗、基因工程重组蛋白疫苗以及其他类疫苗（如联合疫苗）等，但不包括DNA疫苗、合成肽疫苗等新型疫苗。本指导原则也可对研发期间疫苗工艺变更提供参考。

本指导原则旨在从技术角度阐述疫苗上市后生产工艺变更研究的基本研究思路和关注重点，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。变更类别的划分考虑了目前药品注册管理对补充申请的有关规定，并参考了国外的有关技术要求。由于疫苗上市后生产工艺变更情况复杂多样，持有人应结合具体疫苗变更事项，在开展充分的变更研究和风险评估的基础上实施变更。

严格实施疫苗药品生产质量管理规范和具有完备的疫苗生产质量管理体系是执行疫苗上市后变更和本指导原则的前提和必要条件。

本指导原则仅反映了当前对疫苗工艺变更技术问题的认知水平，各项具体研究工作的要求可参见已颁布的生物制品相关技术指导原则。如果通过其他科学的研究工作所得到的结论亦能证明变更对疫苗的安全性、有效性和质量可控性不产生负面影响，在有充分依据的基础上，也可以不必完全按照本指导原则的要求进行变更研究。

二、总体考量

**（一）主体责任和持续合规**

持有人应当遵守法律、法规、规章、标准和规范，按照核准的生产工艺和质量控制标准组织疫苗生产和检验；对疫苗上市后所有变更研究、研究结果自我评估和持续、动态的变更管理担负主体责任；应在健全、有效的疫苗全生命周期质量管理体系（PQS）下，严格执行企业内部变更的申请、评估、审核、批准和实施程序。疫苗上市后所有变更必须按照现行药品生产管理规范（GMP）进行管理和执行，确保疫苗生产过程持续合规。任何疫苗上市后变更均应按照疫苗注册管理的相关规定及程序提交年度报告、备案或补充申请。

**（二）变更控制策略与管理**

**1、风险评估**

风险管理是构成有效药品质量体系极其重要的部分，也是上市后变更管理的重要保障, 其最终目的在于保护接种者。上市后生产工艺变更给疫苗质量带来的风险各有不同，应根据疫苗的性质，变更涉及的范围和程度，对产品质量、安全性和有效性的可能影响程度，识别并综合评估工艺变更的风险高低，基于科学研究数据进行风险评估，确认变更的风险分类，制定风险管控措施。风险管理过程的工作内容、形式及文件管理应与风险级别相称。

为了支持疫苗上市后生产工艺变更，持有人自身应具有足够的知识储备和变更风险管理经验。风险评估的结果可以是定量的，也可以是定性的，抑或是两者的结合。风险评估除了评估变更事项本身潜在的风险，还应考虑执行变更中伴随的不确定性，这些主要来源于申请人在工艺理解、工艺变异性、工艺失效模式和检测能力等方面与应具备的产品和工艺知识等方面的差距。持有人应基于自身现状建立系统化的质量风险管理流程，参考国内外风险管理指导原则，采用公认的风险管理工具和/或内部程序评估及管理风险。

**2、变更控制策略**

疫苗上市后生产工艺变更原则上应在持续优化生产工艺、提高或保证疫苗安全性、有效性和质量可控性的基础上进行相关改进。同时，应结合疫苗供给情况，有前瞻性设计并有计划地逐步推进疫苗生产工艺变更过程。每年应将疫苗上市后研究、风险管理等情况按照规定如实向药品监督机构报告。

生产工艺变更研究工作应以既往疫苗注册阶段以及实际生产过程中的研究和数据积累为基础，研究工作越系统、深入，生产过程中积累的数据越充分，对上市后的工艺变更研究越有帮助。

实施每一变更前，持有人应结合疫苗特点、依据变更风险等级和程度、并参照本指导原则的要求设计规划并开展充分的研究和验证；持有人应以变更研究验证数据为依据，经科学论证和评估，确保变更没有改变疫苗的理化性质和生物学特性，没有对疫苗安全性、有效性和质量可控性产生负面影响。

**3、变更管理工具**

为鼓励持有人持续进行工艺改进，应用各种新技术并促进技术进步，保证疫苗供给和疫苗质量不断提升，在以风险为依据划分变更类别的基础上，持有人可随着知识和经验的积累，选择性地使用变更管理工具，使疫苗上市后工艺变更具有可规划性、可预测性和透明度（申请人与监管部门之间已达成协议，认可方案），实现对未来的疫苗上市后变更策略性的规划和更高效的管理，也有助于解决变更研究与技术审评要求不匹配，过度申报或漏报等问题,在具备充分条件的情形下，经审定，可降低变更分类级别，提升监管效能。

**上市后变更管理方案（PACMPs）：**持有人应在方案中描述在疫苗[生命周期](http://lib.shilinx.com/wiki/index.php?title=%E5%88%86%E7%B1%BB:%E7%94%9F%E5%91%BD%E5%91%A8%E6%9C%9F)中拟实施的生产工艺变更以及如何准备和验证该变更，包括变更的详细说明、拟进行的研究和应符合的具体条件及可接受标准、评估拟定变更的影响和质量风险管理计划、拟定的变更申报类别以及其他支持信息等。一个PACMP对变更描述的详细程度应与变更的复杂程度相匹配。上市后变更管理方案可随注册申请或以上市后补充申请的方式递交。变更实施必须符合方案中制定的条件和可接受标准，确认控制策略能继续保证产品在实施变更后被持续稳定生产。对于可能导致疫苗质量具有不可接受的高风险或不确定风险的CMC变更，或需要非临床/临床数据支撑的变更不宜提交PACMP。

**既定条件（ECs）**: 是指对有关产品、生产工艺、设施设备以及相关控制策略具有法定效力的限制性规定，用于确保工艺性能和批准的产品质量，申请人可以在上市申请时或通过上市后补充申请的方式提出ECs申请和支持依据，约定ECs内容及其变更的类别。对非ECs的任何变更不需要申报。持有人应提供拟订的既定条件的足够详细的信息，以确保已批准产品的生产工艺性能和质量。

**产品生命周期管理（PLCM）文件：**是指持有人对产品生命周期实施全过程管理的规范性文件，呈现内容主要包括控制策略的关键要素、ECs、ECs变更的拟定报告类别、PACMP（如使用）以及任何批准后的CMC承诺。这将有助于上市许可持有人的前瞻性生命周期管理计划，并促进监管评估和检查。

变更管理工具具体实施依赖于持有人对产品、工艺的持续认知和研究的深入，依赖于完备生产质量管理系统的建立，依赖于各方面经验不断的积累。

（**三**）**变更可比性研究**

可比性研究是疫苗工艺变更评价的基础和成功的关键，包括工艺可比性和产品本身的可比性。疫苗变更可比性研究，应根据变更类型、变更对疫苗影响程度的预期以及对疫苗安全性和免疫原性（保护效果）潜在影响确定研究策略和范围，通过收集变更前后工艺性能、放行检验和特性表征、稳定性等数据，客观的、合理的统计学的评估、判定变更前后疫苗质量是否等同或高度相似，并且既有知识足以预测质量属性的细微差异不会对疫苗的安全性和免疫原性（保护效果）产生不利影响。在某些情况下，应开展非临床和/或临床桥接研究。

**1、可比性验收标准和研究样本**

为了证明可比性，应采用预先设定的验收标准。一般应该以已上市后所有的销售批次数据作为变更前数据，采用统计分析确定可比性验收标准（如容许区间的范围）。对于没有包括在放行检验中的产品质量特性，前期注册申请、工艺研究和验证试验的数据将被用于制定验收标准。剔除作为可比性研究区间的任何数据都应该有充分的理由解释。应该记录用于建立可比性验收标准的历史数据的分析方法所发生的变更，并且在定义可比性标准时应认真考虑这些变更。

为了支持疫苗上市后重大工艺变更，通常需要获得商业生产规模批次的数据，否则要提供充足的理由。

**2、工艺验证和可比性研究**

在实施可比性研究前，持有人需重新评估和/或重新验证改进的工艺步骤，证实工艺的稳健和批间一致性。如果有证据表明一项简单的工艺变更对后续（下游）工艺阶段，或对后续步骤产生的中间体质量无影响，重新评估/重新验证可以限制在被影响的工艺步骤内进行。当变更对多个步骤产生影响时，建议对变更进行更广泛地分析和结果验证。

开展工艺可比性研究需选择上游和下游步骤的工艺性能指标，为工艺性能提供完整的评估。对于未发生变更的工艺步骤，工艺性能应在基于相关生产历史的变异范围之内。应慎重考虑拟变更的工艺对后续步骤和相关过程控制参数的潜在影响，如可接受标准、过程控制标准、在线检验、在线保持时间、可接受限和验证/评估等，将有助于识别可比性研究中应进行哪些检测，哪些在线或批放行的可接受标准或分析方法应重新评估，哪些步骤不受该拟定变更的影响。工艺可比性研究除了比较常规生产中的过程控制参数（如病毒/细菌收获液的滴度或收获量、灭活试验、铝吸附率等）外，还应对必要的额外过程控制参数（如工艺相关杂质在纯化过程中的去除曲线、层析洗脱液中目的产物纯度、洗脱液生物负荷及内毒素含量等）进行比较。改进后的工艺过程控制一般应与原工艺相似或更加有效。当重新确定相关控制时，持有人应确证变更前后工艺和中间品具有可比性。譬如证明改进的工艺具备将工艺相关和产品相关杂质（包括生产工艺变更引入的新杂质）去除到合适水平的能力或者特异性中间体具有可比性。如有必要，应对变更后工艺增加中间控制点。

**3、疫苗可比性研究**

论证疫苗可比性至少需要采用常规批放行方法，并结合多种扩展的理化特性和生物学分析方法进行质量和稳定性分析，将变更后疫苗所获得的结果与预设的验收标准进行比较，客观的评估变更前后的疫苗是否具有可比性。某些情况下，疫苗原液的工艺变更也会影响到制剂。因此，应当同时收集原液和制剂的数据以支持可比性的结论。对于多组分疫苗产品，应考虑其中一种组分的工艺改变是否会对其他组分产生影响。应注意检测方法的适用性，对于可能引入新工艺杂质的工艺变更，应确认已有的方法学能够检测出变更后产品中可能出现的杂质。

稳定性可比性研究是疫苗工艺变更评估重要的环节，任何可能引起疫苗结构、纯度和杂质谱改变的工艺变更都应评估其对疫苗稳定性的影响。强制和/或加速稳定性试验是变更前后疫苗稳定性评估的有力工具，它能够对变更前后的疫苗降解趋势进行直接的比较。同时也应当对可能受变更影响的原液和疫苗进行实时/实际温度的稳定性考察。如果原液的变更可能会影响制剂的稳定性，则需对制剂进行稳定性考察。多组分疫苗应考虑组分之间的相互影响。稳定性试验应在关键时间点对样品进行全检，若有必要，对关键项目采取不同原理的检测方法进行检验，以全面了解疫苗的质量变化。若原液或制剂涉及转移运输，还需进行疫苗转移运输条件和稳定性影响评估。

本着鼓励持有人持续提升疫苗产品质量和安全性的原则，若证明工艺变更可明显提高疫苗的保护效果（免疫原性）和/或安全性，变更后疫苗即使与变更前存在较大差异也可接受，例如，当宿主残留DNA明显降低，其他质量属性变更前后可比，该变更可接受。若证明疫苗上市后工艺变更前后可比，允许以有限的长期储存稳定性数据和批准后的稳定性研究方案支持全效期批准。

**4、桥接研究**

倘若疫苗工艺变更前后生产工艺、质量特性和稳定性的比较研究足以证明可比，则无需对变更后疫苗实施非临床或临床研究。但如观察到变更前和变更后疫苗的质量属性存在差异，或者所用的分析方法并不足以识别能够影响疫苗安全性和保护效果（免疫原性）的差异，考虑到变更可能对疫苗临床使用产生影响，持有人需考虑实施非临床和/或临床桥接性或确证性研究。某些影响疫苗质量的重大变更，如关键原料和辅料、减毒活疫苗主种子批、制剂剂型、多项重大变更同时开展，也需考虑开展非临床和/或临床桥接研究。比较免疫原性（保护效果）和安全性结果通常为桥接研究的主要目的。相关研究的实施可参照已发布的《预防用疫苗临床前研究技术指导原则》、《疫苗临床相似性研究与评价技术指导原则》（征求意见搞）等。

三、变更分类

建立基于科学和风险的疫苗上市后变更分类体系，明确变更分类，并及时有效地引入CMC变更分类的监管机制对于保证变更后疫苗的质量、安全和有效性非常重要。根据疫苗工艺变更性质、变更程度以及变更可能对疫苗质量属性、安全或免疫原性（保护效果）产生潜在影响的程度和风险等级，本指导原则将疫苗上市后生产工艺变更由高至低划分为三类：

**重大变更（**Ⅲ类**）：**指对疫苗的安全性、有效性和质量可控性很可能产生显著影响的工艺变更，需要持有人通过系列的研究证明重大变更对疫苗安全性、有效性和质量可控性不产生负面影响。任何影响疫苗安全性、有效性和质量可控性的重大变更应获得批准后方可实施。重大疫苗生产工艺变更可根据相关管理规定和技术审评需要进行变更生产现场检查和样本检验。

某些重大工艺变更如导致产品质量属性产生显著差异，进而影响疫苗的安全性、有效性和质量可控性，需要考虑递交新的临床试验和注册申请。如变更新的菌毒种、变更新的佐剂、由非纯化或全细胞（细菌、病毒等）疫苗改为纯化或者组份疫苗、新的结合疫苗或者联合疫苗、改变抗原谱的重组疫苗、改变灭活剂（方法）或者脱毒剂（方法）的疫苗、改变剂型等，但要具体问题具体分析。

**中度变更（**Ⅱ类**）：**指对疫苗的安全性、有效性和质量可控性可能具有中等程度影响的工艺变更，需要持有人通过相应的研究证明变更对疫苗的安全性、有效性和质量可控性不产生负面影响。持有人需提交补充申请（或备案），审评机构在规定的期限内未提出否定意见的，可实施该变更。

**微小变更（**Ⅰ类**）：**指对疫苗的安全性、有效性和质量可控性可能具有轻微或基本不产生影响的工艺变更。该类变更对疫苗质量的影响风险较小，持有人不需要提交变更申请，可直接实施。但必须在实施变更当年的年度报告中通知药监部门。持有人应在年度报告中具体说明本年度所有变更事项和内容，包括变更分类依据、变更涉及的产品（规格）、用以评价变更的研究和检测数据资料等，并保留研究、实施批生产检验记录和SOP，以备药监部门的日常监管。若药监部门判断所采用的变更类别、报告方式不恰当，需更正变更类别和/或增补资料，须按规定重新报批。当微小变更与重大、中度变更相关时，应在重大、中度变更申报中说明。

为了更好地指导持有人有针对性地开展疫苗上市后工艺变更研究和申报，本指导原则在以下两个章节例举了疫苗上市后原液（抗原）和制剂（疫苗）的生产工艺常见变更事项的分类、需满足的界定前提条件及需要开展的技术研究要求；并尽可能使之与全球药品上市后变更注册要求相协调。持有人可结合疫苗变更具体情况，参考本指导原则的相关技术要求，开展变更研究验证工作。若未满足某个分类的所有前提条件，该变更应自动转到上一个更高级别的报告类别（例如未满足中度变更中的前提条件，该变更将被视为重大变更）。对于未包含在变更表格中的事项，可参见以下沟通交流章节内容，讨论变更的类别、风险及变更路径。我们将随着对疫苗工艺变更问题认知和对风险识别能力的加深，及时对本指导原则更新、升级。

**关联变更：**疫苗上市后变更往往不是独立发生的，一项变更可能伴随或引发其他变更,这称之为关联变更。由于这些变更对药品安全性、有效性和质量可控性影响程度可能不同，即这些变更可能归属于不同类别，需注意按照不同类别变更的相应技术要求分别开展研究工作，但研究工作总体上应按照技术要求最严格的变更类别进行。生产场地变更、佐剂变更等因已发布相关指导原则，建议参照执行。

四、沟通与交流

鉴于疫苗生产工艺变更的复杂多样，本指导原则的内容不可能涵盖所有变更情况，鼓励持有人通过上市后变更沟通交流途径，就预期的疫苗变更类别、支持变更的研究事项、上市后变更管理方案等现行法规和指导原则没有涵盖的疫苗上市后变更关键技术、管理问题与药品监管审评机构进行交流。鼓励持有人对于可能影响计划免疫疫苗、国内独家供应疫苗可及性的生产工艺变更的特殊情况及早与药品监管审评机构进行沟通。药品监管审评机构通过建立相应的沟通交流机制和可预见性的审评时限公示制度，以体现其可预见性和监管部门的承诺。

五、原液（抗原）生产工艺变更

**（一）生产用菌（毒）种库、细胞库和原材料**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **变更事项** | **前提条件** | **参考类型** | **技术要求** |
| 新主代种子/细胞库 |  | 重大 | 1,2,3,4,5,6,7 |
| 1 | 中度 | 1,2,3,6 |
| 新工作种子/细胞库 | 2 | 中度 | 1,2,3,7 |
| 2,3,4 | 微小 | 1,2 |
| 菌（毒）种/细胞库质量检验标准 | 5 | 微小 | 7 |
| 菌（毒）种/细胞库保存条件（动物源性成分）改变 | 6 | 微小 | 8 |
| 培养基成份变更 |  | 重大 | 3,4,5,9.10.11,12,13,14 |
| 7或8 | 中度 | 3,4,5,9,10,11,12,13 |
| 9 | 微小 | 3,4,5,9,11 |
| 培养基来源 |  | 中度 | 3,4,5,9,11,13 |
| 10 | 微小 | 3,4,5 ,9,11 |
| 除培养基外的生物源性原材料变更 |  | 重大 | 3,4,5,9,10,11,12,15 |
| 11 | 中度 | 3,4,5, 9,10,11, 15 |
| 12 | 微小 | 1,2,3, |
| 除培养基外的非生物源原材料变更 |  | 中度 | 1,5,6 |
| 13 | 微小 | 1,5,6 |

**前提条件：**

1、新主代种子/细胞库由之前批准的原始种子/细胞库制得，且代次一致。

2、新工作种子/细胞库由之前批准的主代种子/细胞库制得。

3、新工作种子/细胞库处于之前批准的传代水平。

4、放行细胞库采用的检测/验收标准未发生改变。

5、增加新检测项目或收紧验收标准，应符合药典及其他国内外相关规范和指导原则。

6、去除工作细胞库动物源性成分，如血清。

7、该组分由可能具有TSE风险的生物来源变更为无TSE风险的动物来源。

8、培养基中动物源成分去除或替换为全化学合成组分。

9、培养基组成和质量未发生实质性变化（如仅无机盐来源的变更）。

10、供应商变更，但不改变培养基成分和质量。

11、替换为全化学合成组分。

12、变更为符合药典标准的生物源原材料，如小牛血清、胰蛋白酶、SPF鸡胚等，人血浆衍生物料除外。。

13、限如从A盐更换为作用机理类似的B盐；或者不改变物质种类及标准级别，只改变生产商/供应商的。

**技术要求：**

1、选择与已上市疫苗相同的菌毒种/细胞。菌（毒）种库及细胞库的制备、管理和检定应符合药典中“生物制品生产检定用菌（毒）种管理规程”和“生物制品生产检定用动物细胞基质制备及检定规程”等相关要求。详细说明各级种子库/细胞库传代、制备方法、规模，根据要求提供各级种子库有完整的检定报告。

2、提供种子库/细胞库的传代稳定性研究数据。分析、确定规模生产过程中可允许的最高细胞基质代次及种子批代次。提供生产周期结束时对菌（毒）株/宿主细胞进行的检测结果，证实生产期间细胞和菌（毒）株的稳定性及合规性。如果使用的细胞系有致瘤性，则需进一步考虑致癌性。明确各级种子库的保存地点、方法、条件及预计使用寿命。

3、进行至少连续三批商业化生产规模的原液和制剂(若对制剂有影响)生产和工艺验证。开展生产工艺、产品质量分析（结构确证、理化性质、生物活性、纯度、杂质和污染物），并与变更前进行可比性分析。

4、除有特殊要求外，对变更前后商业化生产规模原液和制剂(如对制剂有影响)进行至少三个月加速和/或强制降解条件下的稳定性对比研究，并通过表格对变更前后的数据进行比较，变更前的数据可以来自历史批次稳定性检测结果。对变更后商业化规模原液进行至少6个月的实时/实际温度条件下的稳定性试验。

5、更新稳定性方案。承诺进行实时批准后稳定性研究，以确证原液和制剂（若对制剂有影响）的有效期/放置时间。承诺报告长期稳定性研究中出现的不合格情况。

6、当可比性研究数据本身不足以确定可比性时，需要进行非临床和/或临床的桥接研究来确认可比性。对于非临床和/或临床研究的程度和种类，需要结合质量可比性的结果，对产品性质了解的知识水平，已完成的相关非临床和临床研究数据，以及该药物的用途，基于具体情况具体分析的原则来确定。如申请免除，应有充足的理由和依据。

7、更新种子/细胞库质量检验标准。提供变更种子/细胞库质量检验方案的依据和检验结果。

8、说明变更原因及优势。详述变更内容和依据。

9、说明变更理由。提供生产用原材料的来源，变更前、后原材料改变的情况、质量标准异同及质量检定报告。关键原材料需提供三批检验报告，评价质量稳定和可接受性。

10、若涉及，评价动物源性或者人源性（生物体液，组织，器官，细胞系）物料的病毒学安全性。涉及牛源性物质的，需进行TSE安全性风险评估。需按具备非疫区来源证明，符合国家相关规定和“最小化通过人和兽用医疗产品传播动物海绵体脑病风险的指南注释”（EMEA）。生产用培养基尽可能避免使用动物来源和可能引起人体不良反应的原材料，建议使用重组产品替换动物源性原材料，最大限度降低产品安全风险。

11、生产用原材料应满足生产需求，符合药典中“生物制品原材料及辅料的质量控制规程”及国际相关指导原则规定。

12、生产过程中应尽可能减少使用对人体有毒、有害的材料，必须使用时，应验证后续工艺的去除效果。除非验证结果提示工艺相关杂质的残留量远低于规定要求，或低于检测方法的检测限，或有依据证明其残留量在人体的可接受范围内，通常应在成品检定或适宜的中间产物控制阶段设定该残留物的检定项。

13、明确变更前、后的培养基成份改变情况、检测方法、质量标准并进行相应检定；进行培养基适用性检查试验。分析、验证培养基成份改变对产品有效成分生物学影响。

14、生产用培养基不得含有可能引起人体不良反应的物质，不得使用青霉素或其他β-内酰胺类抗生素。细胞培养过程中应尽量不添加牛血清，如因培养工艺需要添加，培养细胞用牛血清应来源于无牛海绵状脑病地区的健康牛群，且质量应符合药典的有关规定。用于疫苗生产的液体培养基应避免其成分含有导致纯化荚膜多糖时形成沉淀的物质。

15、消化细胞用的胰蛋白酶应证明无外源性或内源性病毒污染。用于制备鸡胚或鸡胚细胞的鸡蛋，除另有规定外，应来自无特定病原体的鸡群。生产过程中抗生素和防腐剂的使用应符合药典相关要求。

**（二）细菌类疫苗培养物制备**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **变更事项** | **前提条件** | **参考类型** | **技术要求** |
| 关键培养工艺（培养方式、诱导方式、补料等） |  | 重大 | 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,13,14 |
| 非关键培养工艺改变 | 1,2 | 中度 | 1,2,3,4,5,6,10,12,13,14 |
| 1,2,3 | 微小 | 3,11,12 |
| 菌种复苏及预培养方式改变 | 4 | 中度 | 1,2,3,4,5,6,9,10,11,12 |
| 5 | 微小 | 1,2,3,4 |
| 菌体收获/合并方法或程序变更（离心、微滤等） | 6 | 中度 | 1,3,4,10,12,15,16 |
| 6,7,8 | 微小 | 1,3,4,12,15 |
| 杀菌工艺变更（杀菌剂、杀菌时间、规模等） |  | 重大 | 1,2,3,4,5,6,7,10 |
| 毒素脱毒工艺变更（脱毒剂、温度、时间、规模等） |  | 重大 | 1,2,3,4,5,6,7,10,17 |
| 超滤浓缩工艺改变（膜包超滤系统替代透析系统、膜包截留分子量的变更等） |  | 重大 | 1,2,4,5,6,7,10 |
| 2,9 | 中度 | 1,2,4,5,6,10,12 |
| 变更工艺流程（增加、删除或替代操作步骤） |  | 重大 | 1,2,3,4,5,6,7,9,10 |
| 关键工艺控制策略改变 |  | 重大 | 1,3,4,5,6,7,10,18 |
| 10 | 中度 | 1,3,4,5,6,10,12,18 |
| 11 | 微小 | 1,18 |

**前提条件：**

1、该变更不会对工艺细菌/病毒清除和/或灭活效果产生影响。

2、产品的杂质谱的变化未超出已批准的限度。未出现新的杂质峰。

3、生产工艺的改变不应导致药用物质基础的改变。变更工艺后的产品质量应不受到负面影响，更适合于商业化规模生产。

4、细菌在批准代次内。

5、不改变批准的培养参数。

6、不影响安全性指标，如外源因子、杂质残留等。

7、不影响生产、收率、储存条件、生产规模和外源因子检测敏感性。

8、不涉及多糖类疫苗的菌体热处理步骤。

9、不影响抗原谱。

10、由于安全问题增加或缩紧过程控制参数。

11、并非由于安全原因造成在验证范围内缩小或增加过程控制参数。

**技术要求：**

1、说明变更理由。明确变更具体内容，并提供变更前后工艺流程对比资料。评价生产工艺的合理性及可行性。

2、若涉及，明确培养基/培养液中血清、抗生素及其他添加成分的使用情况。明确生产原材料（生产厂家、级别、检测方法、质量标准）和设备、生产工艺和规模、质量标准（分析项目、方法和限度）、包装材料和容器等是否有改变。若涉及，提供支持性资料。如关键原材料变更需提供三批检验报告，评价质量稳定和可接受性。

3、提供变更工艺研究资料，拟定生产工艺流程图，标明工艺步骤和过程控制参数，显示材料加入环节。对拟定生产工艺简要的叙述。应明确细菌发酵工艺模式、批次、规模、培养基。研究接种比例的最佳参数、细菌培养的最佳温度、培养时间和收获时间等等技术参数，确定发酵工艺参数（如温度、pH值、搅拌速度、通气、溶氧等）、内控标准（如菌体密度、活菌数、诱导表达条件、微生物污染监测等）、培养周期等，确定废弃一批培养物的指标，例如微生物污染检测结果超出既定范围的培养物不应放行等。

4、变更可比性研究的方案设计和计划。除特殊要求外，进行至少三批商业化生产规模的原液和制剂（若对制剂有影响）变更后工艺、过程控制和产品质量与变更前历史数据进行可比性研究。

5、除非可证明不需要稳定性研究，对变更前后商业化生产规模原液和制剂(如对制剂有影响)进行至少三个月加速和/或强制降解条件下的稳定性对比研究，并通过表格对变更前后的数据进行比较，变更前的数据应为历史稳定性检测结果。对变更后商业化规模原液进行至少6个月或拟定效期的实时/实际温度条件下的稳定性试验。

6、更新稳定性方案，承诺进行批准后的实时稳定性研究，以确证原液和制剂（若对制剂有影响）的有效期/放置时间。承诺报告长期稳定性研究中出现的不合格情况。

7、当可比性研究数据本身不足以确定可比性时，需要进行非临床和/或临床的桥接研究来确认可比性。对于非临床和/或临床研究的程度和种类，需要结合可比性的结果，对产品认识水平，已完成的相关非临床和临床研究数据以及该药物的用途，基于具体情况具体分析（case-by-case）的原则来确定。如申请免除，应有充足的理由和依据。

8、应按照药典进行培养物纯菌检测和遗传稳定性鉴定。

9、若涉及，生产用原材料应符合《中国药典》或国际相关指导原则的规定。生产过程中，应尽可能避免使用人源或动物源性原材料。如确有必要使用动物源性成分，需评价动物源性或者人源性（生物体液，组织，器官，细胞系）物料的病毒学安全性，任何动物源性的成分均应可溯源并提供外源因子风险评估研究资料。涉及牛源性物质的，需进行TSE安全性风险评估。需按具备非疫区来源证明，符合国家相关规定和“最小化通过人和兽用医疗产品传播动物海绵体脑病风险的指南注释”（EMEA）。建议使用重组产品替换动物源性原材料，最大限度降低产品安全风险。

10、进行至少连续三批的商业化规模原液和制剂（若对制剂质量产生影响）生产工艺验证。验证应包括对连续生产批次符合其预定过程控制标准及质量标准进行的分析；细菌灭活/去除效果验证（必要时）；工艺对产品相关杂质种类和含量影响的分析验证；中间产物保存时间的验证；过滤膜等介质使用寿命的研究等。进行生产工艺代表性的分析（如，是否可覆盖常规生产规模范围）。提供该生产检定记录。

11、需提取多糖的细菌发酵应该通过细菌生长状态和最终生产的多糖来验证细菌多糖的一致性，包括进行鉴别和结构确证等。

12、根据风险评估分析变更对原液质量产生的影响，阐述将变更分为重大、中度或微小变更的理由。详细说明变更的原因及具体变更情况（生产设备、工艺路线、生产过程控制方法、可接受范围等）。

1 3、如变更导致菌（毒）种/细胞倍增代次改变，应按照药典进行生产终末外源因子和遗传稳定性鉴定。

14、生产过程中应避免使用ICH分类中的第一类溶剂，限制使用第二类溶剂，如采用有机溶剂或其他物质进行提取、纯化或灭活处理等，产品的后续纯化工艺应保证可有效去除制品中的有机溶剂或其他物质，去除工艺应经验证。生产过程中有机溶剂的使用及残留限值的规定应严格按照药典和ICH“残留溶剂测定法”的相关要求执行。

15、收获后进行研磨处理的菌苗，如卡介苗，若研磨方式发生变化，则应重点关注活菌数与活力测定，并考察对冻干效果的影响。

16、细菌多糖（结合）疫苗对菌体增加/减少热处理步骤，应明确热处理对多糖的影响，以及对去除相关杂质的作用是否发生改变。

17、毒素类疫苗若采用“先脱毒后精制”的方式，需重点考察对抗原收率和免疫原性的影响，保证中间品具有可比性。

18、详述变更生产过程控制参数和范围信息。如适用，说明变更前后生产过程控制参数和范围的可比性。

**（三）病毒类疫苗培养物的制备**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **变更事项** | **前提条件** | **参考类型** | **技术要求** |
| 关键培养工艺变更（转瓶变细胞工厂、细胞工厂变发酵罐、微载体、补料、诱导方式改变等） |  | 重大 | 1,3,4,5,6,7,8,9,10,11,13,14,15 |
| 非关键培养工艺改变 | 1,2 | 中度 | 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13 |
| 1,2,3 | 微小 | 3,11,12 |
| 细胞（毒种）复苏及预培养操作改变 | 4 | 中度 | 1,2,3,4,5,6,9,10,11,12 |
| 5 | 微小 | 1,2,3,4 |
| 收获方式改变（收获方式、收获次数等） | 6 | 中度 | 1,3,4,5,10,12 |
| 7 | 微小 | 1,3,4,12 |
| 改变裂解剂/灭活剂的种类,改变裂解/灭活工艺方式 |  | 重大 | 1,2,3,4,5,6,7,10 |
| 超滤浓缩工艺改变（膜包超滤系统替代透析系统、膜包截留分子量的变更等） |  | 重大 | 1,2,3,4,5,6,10,12 |
| 2,8 | 中度 | 1,2,3,4,5,6,10,12 |
| 变更工艺流程（增加、删除或替代操作步骤） |  | 重大 | 1,2,3,4,5,6,7,9,10 |
| 关键控制策略改变 |  | 重大 | 1,3,4,5,6,7,10,16 |
| 9 | 中度 | 1, 3,4,5,6,12,14,16 |
| 10 | 微小 | 1,16 |

**前提条件：**

1、该变更不会对工艺病毒清除和/或灭活效果产生影响。

2、产品的杂质谱的变化未超出已批准的限度。未出现新的杂质峰。

3、生产工艺的改变不应导致药用物质基础的改变。变更工艺后的产品质量应不受到负面影响，更适合于商业化规模生产。

4、病毒在批准的代次内。

5、不改变批准的培养参数。

6、不影响安全性指标，如外源因子、杂质残留等。

7、不影响生产、收率、储存条件、生产规模、外源因子和杂质残留检测敏感性。

8、对抗原纯度、标准等没有影响。

9、由于安全问题增加或缩紧过程控制参数

10、并非由于安全原因造成在验证范围内缩小或增加过程控制参数。

**技术要求：**

1、说明变更理由。明确变更具体内容，并提供变更前后工艺流程对比资料。评价生产工艺的合理性及可行性。

2、若涉及，明确培养基/培养液中血清、抗生素及其他添加成分的使用情况。明确生产原材料（生产厂家、级别、检测方法、质量标准）和设备、生产工艺和规模、质量标准（分析项目、方法和限度）、包装材料和容器等是否有改变。如有，提供支持性资料。若涉及，提供支持性资料，如关键原材料变更需提供三批检验报告，评价质量稳定和可接受性。

3、提供变更工艺研究资料。阐明生产工艺线路（从最初的接种物至最后的收获操作）的流程图，流程图应包括所有步骤（即单元操作）和中间体，标明工艺步骤和过程控制参数，显示材料加入环节。对生产工艺各阶段做简要的叙述，如群体倍增水平、细胞浓度、体积、pH 和培养时间、放置时间和温度等。明确细胞生长模式、批次、规模、培养基。提供毒种扩增主要操作参数及控制范围，如病毒接种的MOI及培养的主要工艺参数（如温度、pH值、搅拌速度、通气、溶氧等）、内控要求（如细胞密度、细胞活力、病毒滴度、病毒增殖曲线等）、培养周期等。确定废弃一批培养物的指标。若涉及，应明确对照细胞培养容器、培养条件、检定项目。

4、变更可比性研究的方案设计和计划。除特殊要求外，进行至少三批连续商业化生产规模的原液和制剂（若对制剂有影响）变更后工艺、过程控制和产品质量与变更前历史数据进行可比性研究。

5、除有特殊要求外，对变更前后商业化生产规模原液和制剂(如对制剂有影响)进行至少三个月加速和强制降解条件下的稳定性对比研究，并通过表格对变更前后的数据进行比较，变更前的数据应为历史稳定性检测结果。对变更后商业化规模原液进行至少6个月或拟定效期的实时/实际温度条件下的稳定性试验。

6、更新稳定性方案，承诺进行实时批准后稳定性研究，以确证原液和制剂（若对制剂有影响）的有效期/放置时间。承诺报告长期稳定性研究中出现的不合格情况。

7、当可比性研究数据本身不足以确定可比性时，需要进行非临床和/或临床的桥接研究来确认可比性。对于非临床和/或临床研究的程度和种类，需要结合可比性的结果，对产品认识水平，已完成的相关非临床和临床研究数据以及该药物的用途，基于具体情况具体分析（case-by-case）的原则来确定。如申请免除，应有充足的理由和依据。

8、若涉及，应按照药典进行生产终末代细胞检测、提供细胞基质和病毒种子批遗传稳定性研究资料。

9、若涉及，生产用原材料应符合《中国药典》或国际相关指导原则的规定。生产过程中，应尽可能避免使用人源或动物源性原材料。如确有必要，需评价动物源性或者人源性（生物体液，组织，器官，细胞系）物料的病毒学安全性，任何动物源性的成分均应可溯源并提供外源因子风险评估研究资料。涉及牛源性物质的，需进行TSE安全性风险评估。需按具备非疫区来源证明，符合国家相关规定和“最小化通过人和兽用医疗产品传播动物海绵体脑病风险的指南注释”（EMEA）。建议使用重组产品替换动物源性原材料，最大限度降低产品安全风险。

10、进行至少连续三批的商业化规模原液和制剂（若对制剂质量产生影响）生产工艺验证。若涉及，验证应包括对连续生产批次符合其预定过程控制标准及质量标准进行的分析；病毒灭活/去除效果验证（必要时）；工艺对相关杂质种类和含量影响的分析验证；中间产物保存时间的验证；过滤膜等介质使用寿命的研究；对于重组表达类疫苗，应评估变更对重组蛋白翻译后修饰和/或对蛋白组装成高级结构的影响；对减毒活疫苗应评估变更是否会导致毒力改变等。进行生产工艺代表性的分析（如，是否可覆盖常规生产规模范围）。提供该生产检定记录。

11、病毒培养方式发生改变，可能会引起神经毒力变化，应充分评估其风险，必要时开展非临床药理毒理研究，如脊髓灰质炎病毒。

12、根据风险评估分析变更对原液质量产生的影响，阐述将变更分为中度或微小变更的理由。详细说明变更的原因及具体变更情况（生产设备、工艺路线、生产过程控制方法、可接受范围等）。

1 3、如变更导致菌（毒）种/细胞倍增代次改变，应按照药典进行生产终末外源因子和遗传稳定性鉴定。

14、生产过程中应避免使用ICH分类中的第一类溶剂，限制使用第二类溶剂，如采用有机溶剂或其他物质进行提取、纯化或灭活处理等，产品的后续纯化工艺应保证可有效去除制品中的有机溶剂或其他物质，去除工艺应经验证。生产过程中有机溶剂的使用及残留限值的规定应严格按照药典和ICH“残留溶剂测定法”的相关要求执行。

15、黄热病毒、脊髓灰质炎病毒、狂犬病毒、乙脑病毒、水痘病毒、麻疹病毒、腮腺炎病毒、风疹病毒培养方式发生改变，可能会引起神经毒力变化，应充分评估其风险，必要时开展非临床药理毒理研究。

16、详述变更生产过程控制参数和范围信息。如适用，说明变更前后生产过程控制参数和范围的可比性。

**（四）抗原纯化、修饰和加工**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **变更事项** | **前提条件** | **参考类型** | **技术要求** |
| 变更凝胶/过滤材料或柱体积 |  | 重大 | 1,2,3,4,5,6,7，9,16,17 |
| 1 | 中度 | 1,2,3,4,5,6,8,9 |
| 变更工艺缓冲液、试剂组成或配方（如PH、离子强度、渗透压摩尔浓度、蛋白酶抑制剂、核酸酶等） |  | 重大 | 1,2,3,4,5,6,7,9,16,17 |
| 纯化方法（如柱载量、洗脱率、抗原收集范围） | 2 | 重大 | 1,2,3,4,5,6,7,9,16,17 |
| 非重大抗原分离、纯化工艺影响的改变 | 2,3,4 | 中度 | 1,2,3,4,5,6,7,8 |
| 2,3,4,5 | 微小 | 1,2,3,8 |
| 变更病毒或外源因子去除或灭活方法 | 2 | 重大 | 1,2,3,4,5,6,7,9,10,16,17 |
| 多糖提取、纯化、衍生、冻干、结合工艺等改变（起始材料浓度、孵育时间、温度） |  | 重大 | 1,2,3,4,5,6,7,9,11,12,16,17 |
| 6 | 中度 | 1,2,3,4,5,6,8,11,12 |
| 超滤浓缩工艺改变（膜包超滤系统替代透析系统、膜包截留分子量的变更等） |  | 重大 | 1,2,3,4,5,6,7,13,16,17 |
| 4,7 | 中度 | 1,2,3,4,5,6,8,13 |
| 增加凝胶（膜）使用循环次数 | 8 | 重大 | 1,2,3,4,5,6,7,10,16,17 |
| 1,2,3,4 | 中度 | 1,3,4,5,8,14,15 |
| 变更工艺流程（增加、删除或替代操作步骤） |  | 重大 | 1,2,3,4,5,6,7,9,16,17 |
| 增加降低生物负荷或除菌滤膜 |  | 中度 | 1,4,5,6,8,13 |
| 7 | 微小 | 1,8,13 |
| 引进再过滤返工步骤 | 9,10 | 微小 | 3,4,5,6,8 |
| 关键工艺控制改变 | 8 | 重大 | 3,4,5,6,7，10,14,16,17 |
| 11 | 中度 | 3,10,14,17 |
| 12 | 微小 | 1,15 |

**前提条件：**

1、同类型填料升级。

2、生产工艺的改变不应导致药用物质基础的改变。变更工艺后的产品质量应不受到负面影响，更适合于商业化规模生产。

3、该变更不会对工艺病毒清除和/或灭活效果产生影响。

4、产品的杂质谱的变化未超出已批准的限度。未出现新的杂质峰。

5、对质量产生影响的可能性非常小（如不影响生产方法、回收、纯化工艺、中间体贮存条件，质量标准的变化未超出已批准的限度、生产参数，物料的比例随批量规模呈线性变化（符合注册工艺）。

6、如变更不会影响结合物特性。

7、对抗原纯度、标准等没有影响。

8、超出验证范围。

9、不是由于已验证工艺屡现的差异，原因清楚。只有不影响终产品质量、安全性、有效性,且根据预定、经批准的操作规程以及对相关风险充分评估后,才允许返工。

10、仅限于无菌过滤中因过滤器完整性测试失败时的生物负载。

11、由于安全或质量问题，添加生产过程参数和范围

12、并非由于安全原因造成在验证范围内缩小或增加过程控制参数。

**技术要求：**

1、详细说明变更的原因及具体变更情况（生产设备、工艺路线、生产过程控制方法、可接受范围等）。对拟定生产工艺简要的叙述。阐明纯化步骤（即单元操作，从收获物粗品至原液）的流程图。

2、明确生产原材料（生产厂家、级别、检测方法、质量标准）和设备、生产工艺和规模、质量标准（分析项目、方法和限度）、包装材料和容器等是否有改变。如有，提供支持性资料。如所用主要生产用原材料系采用重组技术或生物/化学合成技术自行制备（如酶、亲和抗体、化学偶联物等），需提供详细的生产工艺和质量研究资料。

3、开展变更研究相关试生产研究。进行至少连续三批的商业化规模,原液和制剂（若对制剂质量产生影响）生产工艺验证。应明确验证批次规模（是否与设计生产能力相符）、生产工艺代表性的分析（如，是否可覆盖常规生产规模范围）。验证应包括对连续生产批次符合其预定过程控制标准及质量标准进行的分析；层析填料的循环次数、病毒/细菌灭活/去除效果验证（必要时）；工艺对产品相关杂质种类和含量影响的分析验证；中间产物保存时间的验证；过滤膜等介质使用寿命的研究等。如适用，应提供中间品在各步骤、设备、区域和建筑物之间转移的程序以及运输和储存条件。提供该生产检定记录。

4、变更可比性研究的方案设计和计划。除特殊要求外，进行至少三批商业化生产规模的原液和制剂（若对制剂有影响）变更前后工艺过程控制和产品质量对比研究。基因工程疫苗由于结构较为明确，因此在生产工艺变更后，除常规放行检测外，应对结构进行表征，以控制抗原结构的可比性。流感病毒裂解疫苗对纯化液灭活和裂解，或调整灭活和裂解的先后顺序，需重点考察对抗原收率和免疫原性的影响，保证中间品具有可比性。

毒素疫苗以及共纯化百日咳疫苗大多采用两段盐析纯化，若盐析方式发生变更，应重点考察沉淀量、血凝（共纯化百日咳）、百日咳组分比例（共纯化百日咳）、总蛋白含量。毒素类疫苗采用“先精制后脱毒”方式，需重点考察对抗原收率和免疫原性的影响，保证中间品具有可比性。部分毒素和重组蛋白疫苗有超声处理的步骤，若改变超声处理工艺，应关注对抗原可溶性的影响，必要时应对工艺变更抗原结构进行表征，保证工艺变更前后抗原结构具有一致性。

5、除有特殊要求外，对变更前后商业化生产规模原液和制剂(如对制剂有影响)进行至少三个月加速和强制降解条件下的稳定性对比研究，并通过表格对变更前后的数据进行比较，变更前的数据应为历史稳定性检测结果。对变更后商业化规模原液进行至少6个月的实时/实际温度条件下的稳定性试验。

6、更新稳定性方案，承诺进行实时批准后稳定性研究，以确证原液和制剂（若对制剂有影响）的有效期/放置时间。承诺报告长期稳定性研究中出现的不合格情况。

7、当可比性研究数据本身不足以确定可比性时，需要进行非临床和/或临床的桥接研究来确认可比性。对于非临床和/或临床研究的程度和种类，需要结合可比性的结果，对产品认识水平，已完成的相关非临床和临床研究数据以及该药物的用途，基于具体情况具体分析（case-by-case）的原则来确定。如申请免除，应有充足的理由和依据。

8、根据风险评估分析变更对原液质量产生的影响，阐述将变更分为重大、中度或微小变更的理由。

9、注射剂需进行特殊安全性试验（过敏、溶血、局部刺激试验）。

10、生产工艺中涉及病毒、细菌的灭活/去除处理时，应确定灭活/去除工艺的具体步骤及参数，以保证灭活效果。

11、化学偶联修饰的制品应提供拟变更的工艺参数制定依据，如衍化率、结合反应糖浓度、EDAC加量等。提供偶联步骤主要工艺性能指标，如修饰度、总体收率、游离修饰基团、非偶联蛋白比例等。提供额外质量属性对比数据，如：游离多糖、游离蛋白、多糖蛋白比率、分子大小、多糖及多糖衍生物的核磁图谱解析（C-多糖占比、多糖完整性）。应提供动物免疫原性考察结果对比。

12、多糖疫苗在提取多糖时，化学反应通常较为剧烈。若提取方式发生改变，除常规可比性研究外，必要时应对多糖结构开展比较。

13、若涉及，一次性使用系统应具有供应商质量保证/质量体系，核心验证文件。进行系统灭菌验证，如γ射线灭菌。对一次性使用系统进行验证，通常需要考虑化学兼容性、吸附能力、细菌挑战、颗粒物、可提取物和浸出物（长期储存）、完整性等方面。若可提取物和浸出物的种类及含量较变更前发生变化时，应进一步评估这种变化对生产工艺（包括下游工艺，如病毒灭活等）及产品本身的影响，研究新出现的可提取物是否会与抗原发生相互作用。

14、说明变更的原因。提供增加或替换生产过程控制参数和范围，及变更的依据。如适用，论证在生产中（例如未加工原液或病毒清除后检测）进行的病毒检测的选择依据。提供未加工原液的病毒检测结果。

15、详述变更生产过程控制参数和范围信息。如适用，说明变更前后生产过程控制参数和范围的可比性。

16、如适用，提供更新后的原液质量标准，包括检测项目、分析方法和可接受标准。提供更新的分析方法和方法适用性或验证资料。

17、如涉及，明确有效成分分离及纯化等每步工艺的名称、主要操作参数及控制范围，阐述所有步骤和中间体和各阶段相关信息（例如体积、pH、关键加工步骤时间、放置时间、温度以及洗脱图谱和馏分选择、中间体储存（如适用））应包括在内。明确诸如层析纯化工艺介质类型及层析柱相关主要参数，样品上样、平衡、洗脱等步骤的主要工艺参数，收峰条件/收集范围等；滤器或超滤膜截留值、使用缓冲液组分等；灭活或裂解工艺中的总蛋白浓度、灭活剂/裂解剂浓度和灭活/裂解时间；病毒样颗粒解聚和重聚的主要工艺参数；多糖类疫苗及多糖蛋白结合疫苗，其多糖及蛋白载体纯化、活化、结合等工艺步骤的主要工艺参数等。

**（四）其他**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **变更事项** | **前提条件** | **参考类型** | **技术要求** |
| 生产规模 |  | 重大 | 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,14,15,16 |
| 1,2,3,4, | 中度 | 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10 |
| 主要（关键）设备（如重组产品细胞发酵培养罐，离心机、超滤系统、沉淀罐等） |  | 重大 | 1,3,4,5,6,7,8,11,12,13,14,15,16 |
| 5,6 | 中度 | 1,3,4,5,6,8,11,12,13,14,15 |
| 一般（非关键）设备 | 7 | 微小 | 8,11,12,13,14,15 |
| 储存容器或一次性储液袋变更 |  | 重大 | 1,5,6,17,18,19,20 |
| 8 | 中度 | 1,5,6,17,18,19,20 |
| 8,9 | 微小 | 1,17,18,20 |
| 中间品或原液贮存条件变更 |  | 中度 | 21,22,23,24 |
| 9,10,11,12 | 微小 | 21,22,23,24 |
| 中间品或原液贮存期,变更 |  | 中度 | 21,22,23,24,25 |
| 9,10,11,12 | 微小 | 21,22,23,24 |
| 转运条件的改变 |  | 中度 | 26 |

**前提条件：**

1、产品的杂质谱的变化未超出已批准的限度。未出现新的杂质峰。

2、变更不会影响纯化工艺。

3、原液质量标准的变化未超出已批准的限度。

4、仅限于发酵规模改变，但仍然使用相同的生物反应器（即不使用更大的生物反应器）。

5、基于同样的操作原理，

6、变更不会引起工艺参数的改变。

7、经风险评估，该变更不会对抗原的质量、安全性或疗效产生影响。

8、拟定包装材料和容器在相应特征方面至少与已批准的包装材料和容器等效（如适用，包括运输研究和相容性研究结果）。变更不增加浸出物风险，没有新增可能影响安全性的可萃取物质。

9、中间体或原液的储存容器未。

10、按照已批准的稳定性方案的要求进行稳定性试验，获得的稳定性数据。或在已验证的范围内缩短贮存时间或缩紧贮存条件。

11、提供涵盖拟定保存期的完整长期稳定性数据，该稳定性数据来自至少三批商业规模中间体或原液，稳定性研究中未观察到显著变化。

12、变更不是因生产期间重复出现的事件或由于稳定性担忧而引起的。

**技术要求：**

1、说明变更理由，详述变更内容。

2、明确生产原材料（生产厂家、级别、检测方法、质量标准）和设备、生产工艺和规模、质量标准（分析项目、方法和限度）、包装材料和容器等是否有改变。如有，提供支持性资料。

3、如果需要，开展变更相关试生产研究并进行至少连续三批的商业化规模原液和制剂（若对制剂质量产生影响）生产工艺验证。应明确验证批次规模（是否与设计生产能力相符）、生产工艺代表性的分析（如，是否可覆盖常规生产规模范围）。验证应包括对连续生产批次符合其预定过程控制标准及质量标准进行的分析；病毒/细菌灭活/去除效果验证（必要时）；工艺对产品相关杂质种类和含量影响的分析验证；中间产物保存时间的验证；过滤膜等介质使用寿命的研究等。

4、变更可比性研究的方案设计和计划。除特殊要求外，进行至少三批商业化生产规模的原液和制剂（若对制剂有影响）变更前后工艺过程控制和产品质量对比研究。

5、除有特殊要求外，对变更前后商业化生产规模原液和制剂(如对制剂有影响)进行至少三个月加速和强制降解条件下的稳定性对比研究，并通过表格对变更前后的数据进行比较，变更前的数据应为历史稳定性检测结果。对变更后商业化规模原液进行至少6个月的实时/实际温度条件下的稳定性试验。

6、更新稳定性方案，承诺进行实时批准后稳定性研究，以确证原液和制剂（若对制剂有影响）的有效期/放置时间。承诺报告长期稳定性研究中出现的不合格情况。

7、当可比性研究数据本身不足以确定可比性时，需要进行非临床和/或临床的桥接研究来确认可比性。对于非临床和/或临床研究的程度和种类，需要结合可比性的结果，对产品认识水平，已完成的相关非临床和临床研究数据以及该药物的用途，基于具体情况具体分析（case-by-case）的原则来确定。如申请免除，应有充足的理由和依据。

8、根据风险评估分析变更对原液质量产生的影响，阐述将变更分为重大、中度或微小变更的理由。详细说明变更的原因及具体变更情况（生产设备、工艺路线、生产过程控制方法、可接受范围等）。

9、拟定生产工艺流程图，标明工艺步骤和过程控制参数，显示材料加入环节。对拟定生产工艺简要的叙述。

10、如变更导致菌（毒）种/细胞倍增代次改变，应按照药典进行生产终末外源因子和遗传稳定性鉴定。

11、若涉及，明确新设备的信息，新设备和被替换设备操作原理和质量标准的相似点和差异性的比较信息。

12、详述生产工艺及过程控制信息。

13、对变更后生产工艺和设备进行充分验证研究，包括对无菌生产、灭菌工艺的验证研究。

14、若涉及，注射剂需进行特殊安全性试验（过敏、溶血、局部刺激试验）。

15、若涉及，与产品接触的共用设备提供共享设备的交叉变更程序的信息。

16、若涉及，一次性使用系统应具有供应商质量保证/质量体系，核心验证文件。进行系统γ射线灭菌验证。对一次性使用系统进行验证，通常需要考虑化学兼容性、吸附能力、细菌挑战、颗粒物、可提取物和浸出物、完整性等方面。若可提取物和浸出物的种类及含量较变更前发生变化时，应进一步评估这种变化对生产工艺（包括下游工艺，如病毒灭活等）及产品本身的影响，研究新出现的可提取物是否会与药物发生相互作用。

17、详细说明更新包装材料和容器（如外观、构成、直接接触药品包装材料和容器的原材料等）。进行包材相容性研究。证明拟定包装材料和容器在相应特征方面至少与已批准的包装材料和容器等效。如涉及，需进行运输研究。

18、更新直接接触药品包装材料和容器质量标准，说明标准依据，并提供标准变更前后的可比性表格。

19、详述分析方法并进行方法学验证。

20、变更生产中使用的其他接触材料，如生产中使用的中间品盛放容器等应参照内包材的有关要求开展相容性等研究，并提供研究资料。进行风险评估，如发现不相容，再进行相关研究。

21、如适用，拟定贮存条件和保存期。

22、获得的涵盖拟定保存期的完整实时/实际温度条件下稳定性数据至少来自三批商业化生产规模中间体或原液。明确变更是否对中间体或原液质量产生不利影响的数据。若涉及中间体贮存条件的放宽或贮存时间的延长，应提供对抗原无不良影响的证明性材料。如原液变更对制剂可能产生影响，还应考虑进行制剂稳定性考察。

23、更新稳定性方案，以确证中间体或原液的有效期/放置时间。承诺报告长期稳定性研究中出现的不合格情况。

24、明确变更贮存条件的依据。

25、原液及中间产物应按照连续生产过程进入后续的加工处理步骤。因等待检测结果需要暂存时，应选择适宜的保存方式和条件，并对可能影响有效性和安全性的降解产物进行检测，制定可接受的标准。

26、说明变更的理由。开展相关的运输稳定性验证研究，包括在极端温度下开展的稳定性研究等。

六、制剂（疫苗）生产工艺变更

**（一）生产工艺**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **变更事项** | **前提条件** | **参考类型** | **技术要求** |
| 变更规格（不同抗原浓度） |  | 重大 | 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11 |
| 变更装量（相同浓度，不同体积） |  | 重大 | 1,2,,3,4,5,6,7,8,9,10,11 |
| 1,2 | 中度 | 1,3,5,6,7,8,11 |
| 1,2,3 | 微小 | 1,6 |
| 辅料变更 |  | 重大 | 1,2,3,4,5,7,8,9,10,11,12 |
| 4 | 中度 | 1,2,4,7,8,9,11,12 |
| 5 | 微小 | 1,4,7,8,11,12 |
| 配制工艺的变更（吸附时间、流加速度、半成品实际配制方式等） |  | 重大 | 1, 3,4,5,7,8,9,10,11 |
| 6 | 中度 | 1,3,4,7,8,11,12,13,14 |
| 7 | 微小 | 1,3,4,7,8,11 |
| 改变冻干参数或冻干曲线 | 8 | 中度 | 1,7,8,9,11,12,13,14,15 |
| 8,9 | 微小 | 1,14,15 |
| 变更工艺流程（增加、删除或替代操作步骤） |  | 重大 | 1,3,4,5,7,8, 10,11,13,14,16 |
| 10 | 中度 | 1,3,4,7,8, 11,14 |
| 11 | 微小 | 1,3,4,7,8, |
| 关键工艺控制策略改变 |  | 重大 | 1,5,8,12,14,15 |
| 8,12 | 中度 | 1,4,11,13,15 |
| 12,13 | 微小 | 1,13,15 |

**前提条件：**

1、生产工艺未实施重大变更。

2、已批准的适应症、用法用量或者适用人群不同时改变。

3、在维持可抽取体积下限的同时缩小装量。

4、不改变辅料的种类和含量，变更的辅料来源于同样安全级别或生物源性的辅料（如由已批准的人血白蛋白更换成另一家已批准的人血白蛋白）。

5、不改变辅料种类和含量，变更辅料属于非生物来源辅料（如无机盐），且变更的辅料不改变产品杂质谱。

6、如增加半成品制备中除菌过滤步骤，或灌装过程中增加在线除菌过滤步骤，或引进返工步骤。

7、对临床使用剂量没有影响。

8、对成品总体质量没有显著影响。

9、在已验证的工艺参数范围内。

10、如灌装过程中增加在线除菌过滤步骤。

11、控制由于过滤器完整性测试失败时的生物负载，引进返工步骤。

12、制剂生产工艺及原有生产过程质量控制方法没有改变。因为制剂生产过程中出现意外事件或发现药品存在稳定性问题而进行的上述变更，不属于此类变更的范围。

13、检查方法相同、或仅发生微小变更。

**技术要求：**

1、详实阐述变更的具体内容。提供变更的必要性、科学性和合理性依据。

2、详述新批处方组成信息。提供新处方确定的依据，包括文献信息、研究信息（包括处方设计、处方筛选和优化、处方确定等研究内容）、处方中的稳定剂、缓冲液、以及赋形剂等是否对疫苗的免疫原性和安全性造成影响的评述等。批处方应列出该成品生产工艺中使用的所有成分清单，每一批中各成分的用量，包括过量投料情况，以及各成分的质量标准。

3、应提供工艺流程图，给出工艺步骤，显示样品进入工艺的步骤。提供半成品配制方法、主要操作参数及控制范围。配制工艺描述应体现“点配制”理念。应明确批规模。进行新处方工艺产品规模生产工艺研究，详细地描述直接影响产品质量的新型工艺或技术和包装操作。应至少标明相关设备类型（如转鼓式混合器、在线均质器）和工作容量。应确定关键工艺步骤以及过程控制、中间体检验或成品控制的参数和限度。

4、提供变更可比性研究方案，全面地开展变更前和变更后生产工艺、产品质量对比研究。

5、结合变更对质量标准的影响进行研究和必要的标准修订。详述分析方法并进行必要的分析方法验证。处方中如增加抗氧剂、抑菌剂、稳定剂和增溶剂等可能影响产品安全有效性的辅料时，应视具体情况进行定量检查，酌情订入标准；因辅料的干扰或产生新的杂质，应进行方法的修订。多次使用制剂产品需进行抑菌效能及耐用性考察，并达到药典规定的1类注射剂抑菌效力标准要求。

6、详述包装材料信息。对包装材料密闭完整性及与药品的相容性开展研究。

7、对变更前后商业化规模产品进行至少三个月加速强制降解条件下的稳定性对比研究，并通过表格对变更前后的数据进行比较，变更前的数据应为历史稳定性检测结果。对变更后商业化规模制剂进行至少6个月的实时/实际温度条件下的稳定性试验。

8、承诺进行实时稳定性研究以确证在正常贮存条件下制剂的完整有效期/放置时间，并承诺报告正在进行的长期稳定性研究中出现的任何不合格情况。

9、注射剂应进行特殊安全性试验（包括过敏性、溶血性和局部刺激性等）。辅料、佐剂的用量超过常用范围，因可能存在一定的安全性担忧，应进行相应的毒理研究或提供相关文献资料，证明其用量安全。

10、应考虑开展进一步非临床和/或临床的桥接研究，或具备国外研究数据，以评估并确保变更后产品的质量和安全有效性不降低，或详述无需此类研究原因的依据。

11、开展新生产工艺试生产并进行至少连续三批的商业化规模(微小变更可适当减少商业化规模验证批次)制剂生产工艺验证。应明确验证批次规模（是否与设计生产能力相符）、生产工艺代表性的分析（如，是否可覆盖常规生产规模范围；是否可代表最差工艺条件）。验证应包括对连续生产批次符合其预定过程控制标准及质量标准进行的分析；冻干工艺验证；无菌工艺验证等。提供该生产检定记录。

12、明确制剂辅料的选择、来源、级别、质量标准和检测方法资料。制剂使用的辅料须为药用来源且符合药用标准，符合“生物制品原材料及辅料的质量控制规程”及药典的相关规定。

13、修改关键生产工艺步骤和中间体控制策略的信息。进行当前和拟定生产过程控制的对比。

14、明确生产原辅料、设备、制剂工艺（工艺方法、参数、灌装方式/体积等）和规模（批量）、质量标准（项目、分析方法和限度）、药品包装材料等是否有改变。如有，提供支持性资料。

15、明确新生产过程检查和限度的依据。如适用，详述任何新的分析方法并进行方法学验证。

16、联合疫苗吸附或配制顺序发生变更，应重点考察疫苗各组分的相容性研究，并开展变更前后免疫原性的对比研究。

**（二）其他**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **变更事项** | **前提条件** | **参考类型** | **技术要求** |
| 放大规模（配制/灌装） |  | 重大 | 1,2,3,4,,5,6, 7,8 |
| 1,2,3,4 | 中度 | 1,2,3,4,,5,6, |
| 设备变更 | 5 | 重大 | 1,2,3,4,5,6,7,8 ,9 |
| 6 | 中度 | 1,2,3,4,5,6,7,8 ,9 |
| 7 | 微小 | 4,9 |
| 删除（或降低）质控项目和/或限度标准 |  | 重大 | 10,11,12,13 |
| 8 | 中度 | 10,11,12, |
| 增加新的(或提高)质控项目并规定其限度 | 9,10 | 微小 | 10,11,13,14 |
| 变更直接接触药包装材料和容器 | 11 | 重大 | 15,16,17,18,19,20 |
| 12,13 | 中度 | 15,16,17,18,19,20 |
| 1314,15,16 | 微小 | 15,16 |
| 增加新包装形式/给药装置 | 17 | 重大 | 3,4,5,6,7,8,15 ,21,22 |
| 18,19 | 中度 | 5,6,15,21, |
| 贮转运条件变更 | 20 | 重大 | 23, 25,26,27 |
| 20,21, 22 | 中度 | 23,24,25,26 |
| 21,23 | 微小 | 23,25,27 |
| 延长效期 |  | 重大 | 23,24,25,26 |
| 24 | 中度 | 23,24,25,26 |
| 缩短效期 | 25 | 中度 | 23,24,25 |

**前提条件：**

1、拟定生产规模使用的设备与已批准设备具有相似/可比性。变更设备大小不属于使用相似/可比性设备。

2、变更生产工艺和/或过程控制的原因仅是因为批量变更（如，采用相同处方、控制措施和SOP）。

3、导致变更的原因不是因生产期间重复出现的事件或由于稳定性问题而引起的。

4、制剂灭菌步骤的原则未发生变更。

5、关键设备，如冻干注射剂的冻干机、灌装头、制剂罐等。

6、关键设备，但变更生产设备不应降低产品的无菌保证水平。

7、非关键设备。

8、删除可能对活性物质和/或成品的总体质量产生影响较小的质量标准参数。此类变更是指原液自身没有发生任何变化，性状变更是为了对原液描述更加科学和准确。对于因处方、制备工艺等变更引起的制剂颜色、形状等性状变化不属于此类变更的范畴。变更标准不应引起产品质量控制水平的降低，如将成品检查变更为工艺过程控制（实时放行检测、工艺过程监测）。

9、因生产工艺改变导致药学方面特性发生变化，而在标准中增加检验项目不属于此类变更范畴。

10、通常增加检验项目、严格限度范围或提高检验方法的专属性等可以更好地控制和保证产品质量。

11、系指将玻璃安瓿变更为带有丁基胶塞的西林瓶、管制玻璃瓶等。由西林瓶增加预充式注射器包装变更属于补充增加新包装形式变更。

12、规格等不变。

13、未变更产品包装材料和容器的材质、类型。

14、变更目的仅是为了提高容器质量。包装材料和容器形状和尺寸未发生变更。

15、改良部分不与制剂直接接触等。

16、产品的稳定性不下降。

17、如在西林瓶包装的基础上增加预充式包装规格等。

18、处方不变。制剂使用的辅料须为药用来源且符合标准，符合“生物制品原材料及辅的质量控制规程”及药典的相关规定。

19、装置不会与药液直接接触，不改变处方，仅在装置耐用性和精密度上有要求。

20、修改贮存条件应以不降低药品的稳定性为前提。成品疫苗的贮存应符合药典的规定，除另有规定外，不得冻存，尤其是液体剂型的疫苗（特别是含铝佐剂的疫苗）。

21、药品生产工艺及生产质控方法、处方、质量标准、直接接触药品的包装材料和容器、贮存条件等方面情况没有发生任何变化，且稳定性试验是按照药品上市注册时批准的稳定性试验方案进行的。

22、如成品复溶/稀释后保存条件的变更。

23、条件更加格，不包括因生产中的意外事件或稳定性试验中出现问题而要求缩短药品有效期和/或严格药品贮存条件。

24、根据已批准的稳定性方案和其他情况延长有效期，包括延长制剂包装上的市售有效期，开封、稀释或复溶后的静置时间等。因生产工艺或处方中已有药用辅料发生变更而延长药品有效期不属于此类变更的范围；因有关物质检查方法发生变更，使药品上市注册时批准的稳定性试验方案发生变化的有效期改变也不属于此类变更的范围。

25、不包括因生产中的意外事件或稳定性试验中出现问题而要求缩短药品有效期和/或严格药品贮存条件。

**技术要求：**

1、变更的理由。变更事项的具体描述,与变更前的比较。

2、变更后生产设施设备的验证工作。关注对变更前后生产设施设备的性能、工作原理、生产能力、生产厂家及型号等与生产工艺的匹配性。

3、变更后连续三批的制剂生产工艺验证。验证应包括对连续生产批次符合其预定过程控制标准及质量标准进行的分析；病毒灭活/去除效果验证；灌装冻干工艺验证；无菌工艺验证等。生产工艺代表性的分析（如，是否可覆盖常规生产规模范围；是否可代表最差工艺条件）。提供该生产检定记录。

4、提供变更可比性研究方案。提供变更前后工艺、质量可比性研究资料。

5、除特殊要求外，对变更前后商业化规模产品进行至少三个月加速和强制降解条件下的稳定性对比研究，并通过表格对变更前后的数据进行比较，变更前的数据应为历史稳定性检测结果。对变更后商业化规模制剂进行至少6个月的实时/实际温度条件下的稳定性试验。

6、更新稳定性方案，承诺进行实时批准后稳定性研究，以确证制剂的有效期/放置时间。承诺报告长期稳定性研究中出现的不合格情况。

7、必要时，进行特殊安全性试验（过敏、溶血、血管刺激）。

8、当研究数据本身不足以确定可比性时，应考虑进行进一步非临床和/或临床的桥接研究，以评估并确保变更后产品的安全有效，或提供不需要进行非临床/临床研究的充分依据。

9、更新设备的信息以及新设备和替换设备操作原则。对设备进行验证或变更再验证。

10、说明变更理由，提供删除及/或拟变更控制策略的依据。

11、更新的质量标准（包括检定项目、分析方法、限度）。提供新旧质量标准的对比表。对于贮存期间易产生变化的检测项目建议分别建立放行标准和货架期标准。

12、证明维持质量和生产工艺一致性的资料。放宽注册标准限度，或删除部分检测项，或变更含量测定方法，降低了方法的精密度、准确度或专属性等变更，可能对产品质量保证产生影响，需结合药品生产过程控制、药品研发过程及药品性质等综合分析和证明标准中该项变更不会引起产品质量控制水平的降低。

13、详述质量标准拟定依据及拟定过程，证明质量标准制定的合理性。限度修订一般基于一定批次产品的检测数据及同类产品注册标准。如适用，进行与已上市产品的质量标准对比研究。原则上其质量标准不得低于药典要求, 不得低于已上市同类产品要求。变更药品标准尚需考虑是否会影响到产品的有效期，如对标准进行了提高（例如缩小限度、增加检验项目等），需考证在原定的有效期内，产品是否符合修订后质量标准的要求。残留溶剂的验收标准在认可或批准的验收限度内（如3类残留溶剂在ICH限度内或药典要求的范围内）。量化指标的质量标准应设定具体上、下限。

14、如果采用新的分析方法，详述分析方法并进行方法学验证。应符合药典分析方法验证指导原则。

15、说明变更原因。阐述包材的选择依据、合理性和适用性的信息。国家公布禁止使用或者淘汰的药包材不得使用。

16、对比变更前后药品包装材料和容器的供应商和构成信息（如描述、构成材质、规格、结构组成、质量标准、检查方法及批分析数据）。如有，提供药品包装材料和容器注册证。

17、提供新包装工艺的验证资料。提供采用新包装连续生产三批产品自检报告，并与已批准包装材料和容器的批分析数据对比。必要时，需对产品进行扩展质量研究以证明变更前后包装材料/容器对产品质量的影响可比。

18、除特殊要求外，对应对商业化规模生产的新包装制剂进行至少三个月加速强制降解条件下的稳定性研究，并通过表格对对比原包装产品的加速.强制稳定性数据，变更前的数据应为历史稳定性检测结果。对商业化规模生产的新包装制剂进行至少6个月的实时/实际温度条件下的稳定性试验。承诺按照批准后稳定性方案进行研究。

19、对新包装材料或容器与药品密闭完整性和相容性进行研究。相容性研究中应该包括新包材/容器制造过程中残留的添加物质（如润滑剂、灭菌剂等）对产品的影响。通过有针对性地开展相应的研究工作证明新包装材料对药品质量、安全性的影响，包括相容性试验的内容、试验设计、考察指标、检测方法及方法学验证、样品制备方法、试验结果及对结果的分析等。相容性研究可以参考国内外相关指导原则进行。原则上，改变包装材料或容器后产品的质量及稳定性应不降低。

20、如适用，修改制剂的说明书信息。

21、适用时，明确变更后批处方、工艺方法、工艺关键步骤和中间体的控制、工艺验证资料。批处方应列出该成品生产工艺中使用的所有成分清单，每一批中各成分的用量，包括过量投料情况，以及各成分的质量标准。

22、详述包装材料信息。给药系统装置变更需根据给药装置的特点进行相应的研究工作，证明变更前后给药剂量准确性保持一致。对包装材料密闭完整性及与药品的相容性开展研究。

23、拟定有效期和/或贮存条件。如适用，提供批准的稳定性试验方案及承诺。

24、如适用，对质量标准、说明书、包装标签样稿内容进行相应的修订。

25、如果稳定性方案改变，提供更新的批准后稳定性试验方案及承诺。提供更新的批准后稳定性试验方案或承诺的依据。

26、一般采用至少三批商业化规模工艺生产制剂。按照产品上市注册时批准的稳定性试验方案，实时/实际温度条件下涵盖拟定有效期的稳定性试验结果。稳定性考察样品的包装方式和包装材质应当与上市产品相同或相仿。

27、生物制品有效期根据变更后的长期稳定性试验结果确定，外推结果对于生物学、免疫学制品不适用。

28、进行变更前后两种贮存条件下样本的稳定性可比性研究，考察指标需全面。特别关注效价、高分子聚合物、降解物、抑菌效率及微生物挑战试验等。多次使用制剂需提供使用中的产品稳定性研究数据。预混产品应提供使用中和使用终末期可保证充分混匀以及剩余量方面的情况。

七、参考文献

1、Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved vaccines.WHO.2014.

2、Draft Guidance for Industry. Chemistry, Manufacturing, and Controls Changes to an Approved Application: Certain Biological Products. FDA2017.

3、Guideline on the details of the various categories of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products .EC(2010/C 17/01)

4、Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures(2013/C 223/01)

5、ICH Q5C:Stability Testing of BiotechnologicalBiological Products.1995.

6、ICH Q5A(R1): Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin.1999.

7、ICH Q5E:Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Change in Their Manufacturing Process. November 2004.

8、生物制品生产工艺过程变更管理技术指导原则.CFDA. 2005.

9、预防用疫苗临床前研究技术指导原则CFDA,.2005.

10、药品注册管理办法,CFDA.2007.

11、疫苗生产场地变更质量可比性研究技术指导原则,CFDA，2014.

12、疫苗临床相似性研究与评价技术指导原则（征求意见稿）,2015.

13、生物制品上市后CMC变更研究技术指导原则（征求意见修订稿）.2018.

14、生物制品上市后CMC变更研究技术指导原则（征求意见修订稿）.2018.

15、预防用疫苗铝佐剂技术指导原则.

16、疫苗学第七版.

八、名词解释

**疫苗上市许可持有人：**是指依法取得疫苗的药品注册证书和药品生产许可证的企业。

**抗原：**是指所有能诱导机体发生免疫应答的物质。即能被T/B淋巴细胞表面的抗原受体(TCR/BCR)特异性识别与结合，活化T/B细胞使之增殖分化，产生免疫应答产物(致敏淋巴细胞或抗体)，并能与相应产物在体内外发生特异性结合的物质。

**上市后变更**:在获得上市批准以及已批准的变更之后发生的任何需要报告的变动，如生产工艺、分析方法（包括质量标准）、储存条件和生产设备等的变更。

**关联变更：**指一项变更伴随或引发的其他变更。

**可比性：**是指生产工艺变更前后产品质量特征具有高度相似性，产品质量的任何差异不会对药品的安全性、有效性和质量可控性产生不良影响。

**变更桥接研究：**通过提供非临床或临床研究数据，允许用以当前工艺生产药品的数据外推到变更工艺生产的药品中。

**工艺过程控制：**系指为保证中间体和原液符合质量标准的要求，在生产过程中完成的检查和检验，必要时可调整工艺。工艺控制应考虑以下内容：工作细胞库的维护（如果适用）。合理的菌毒种接种和扩增培养。发酵和细胞培养过程中对关键操作参数的控制。对细胞的生产过程、存活率、产量的必要的监控。为保护中间体或原液免受污染和防止质量损失而进行的去除细胞、细胞碎片和培养基组份的收集和纯化过程。在合适步骤对生物负荷和内毒素水平进行的监控。

九、缩写词列表

|  |  |
| --- | --- |
| CMC | 化学、制造和控制即通常意义上的药学部分 |
| PACMP | 上市后变更管理方案 |
| EC | 既定条件 |
| PLCM | 产品生命周期管理 |
| QbD | 质量源于设计 |
| MCB | 主细胞库 |
| WCB | 工作细胞库 |
| MOI | 病毒感染复数 |
| TSE | 可传播性海绵体脑炎 |
| EDAC | 碳二亚胺 |
| SPF | 无特定病原体 |
| WHO | 世界卫生组织 |
| EMEA | 欧洲药物管理局 |
| FDA | 美国食品药品监督管理局 |
| ICH | 人用药品注册技术要求国际协调会议 |
| GMP | 药品生产质量管理规范 |
| PQS | 质量管理体系 |
| SOP | 标准作业程序 |