

联合疫苗分段生产药学研究技术要求 (征求意见稿)

国家药品监督管理局药品审评中心

2026 年 9 月

目 录

一、前言	1
二、一般原则.....	2
三、药学技术要求.....	2
（一）风险评估	3
（二）分段生产设计	3
1. 分段节点的考量	4
2. 相关生产企业的遴选与审核.....	4
（三）生产工艺	5
（四）质量研究	6
（五）稳定性	6
（六）变更研究	7
四、参考文献.....	8

一、前言

联合疫苗指由两个或以上活的、灭活的病原微生物或抗原成分联合配制而成的疫苗，用于预防不同病原微生物或同一种病原微生物的不同血清型/株引起的疾病。联合疫苗包括多联疫苗和多价疫苗，其可减少疫苗的接种剂次，扩大疾病预防范围，在提高疫苗接种覆盖率、防控传染病爆发流行、提升疫苗的经济和社会效益等方面具有重要意义。然而，联合疫苗开发存在较高技术壁垒，涉及多个抗原的制备和联合配制，其生产工艺、制剂处方等通常需要在单苗基础上进行二次开发。

联合疫苗分段生产，可通过企业协同生产，优化资源配置、加强高水平专业化分工、提升整体工艺水平与效率，从而加快联合疫苗研发进度，进一步满足临床需求。分段生产本质为一种生产组织模式，在满足疫苗研发通用技术要求的基础上，需对分段生产引入环节及潜在风险等予以重点关注。

本技术要求旨在为联合疫苗分段生产的上市申请及补充申请提供技术指导，其适用情形、基本条件、生产许可等需符合《中华人民共和国药品管理法》、《中华人民共和国疫苗管理法》、《中华人民共和国药品管理法实施条例》、《药品注册管理办法》、《药品生产监督管理办法》、《疫苗生产流通管理规定》等相关要求。除联合疫苗外，其他疫苗分段生产在符合相关法规条件下，可借鉴本技术要求。

23

24 二、一般原则

25 上市许可持有人作为主体责任人，应当充分评估分段生
26 产可能产生的各类风险，重点关注由单一场地生产转变为分
27 段组织生产所引入的潜在风险，以及在这种组织生产模式下
28 是否已获得充分的疫苗安全性、有效性和质量可控性的数据
29 支持，确保联合疫苗的质量可控性、工艺稳定性、批间一致
30 性及可追溯性。

31 上市许可持有人及分段生产的相关企业应当建立覆盖
32 生产全过程和全部生产场地的统一质量管理体系，确保不同
33 生产场地的有效、稳步衔接，生产全过程持续符合相关法规
34 和技术要求。同时，该体系应包括相应的数据管理机制，上
35 市许可持有人应对批生产记录、质控数据、分段中间产物转
36 运记录、偏差记录等进行审核，确保分段生产全过程受控、
37 可追溯。

38

39 三、药学技术要求

40 与单苗相比，联合疫苗因含有多种抗原，且各抗原通常
41 在理化性质、稳定性等方面存在差异，各组分间的相容性存
42 在较高挑战。分段生产任何单一环节的微小波动或中间产物
43 的细微差异均可能影响不同组分间的适配性，最终影响制剂
44 的质量可控性、批间一致性、稳定性以及免疫原性，因此应

重点关注各中间产物关键质量属性的波动变化对联合疫苗整体工艺、质量的协同影响。在早期研究及工艺验证中基于科学认知和风险管理策略，结合含有同类抗原产品的先验知识和生产经验，开展与风险等级相适应的过程控制和质量研究。

（一）风险评估

上市许可持有人应结合联合疫苗特点及实际情况充分评估分段生产对疫苗安全性、有效性和质量可控性的影响，根据风险评估结果制定全面的风险控制策略和研究计划。

风险评估范围应覆盖全部生产过程，可从以下方面开展，包括但不限于：生产方面，生产过程中的协同性和连续性、工艺稳健性和耐用性、引入杂质和污染物的潜在风险、无菌保证、生产偏差的持续识别、偏差及处理措施信息在各节点间的传递和闭环；质量方面，中间产物质量控制的同步性、分析方法转移对检测结果一致性的影响、质量漂移的持续识别；稳定性方面，中间产物在储存和运输过程中的稳定性以及对最终产品质量的影响等。

（二）分段生产设计

基于风险评估，结合联合疫苗产品特点及产品生命周期，分段生产应尽早确定生产架构，明确分段生产、检定、储存等涉及的相关企业，并以此为基础开展全面的研究及验证。

1. 分段节点的考量

分段的核心在于对关键节点的控制，其节点的划分应尽可能避免对联合疫苗整体质量产生影响。上市许可持有人应结合多种影响因素合理划分分段节点，包括整体分段数量与联合疫苗所含抗原种类及数量的匹配度、分段节点前后中间产物质量的变异度及稳定性、单一组分因分段生产所引发的工艺变更等。

拟开展分段生产的环节，其对应的中间产物应具备相对稳定的状态与明确的质量属性，以支持其储存和运输稳定性。如必要，可通过生产工艺优化、转运条件研究等提高中间产物的稳定性。

对于涉及减毒活疫苗等活病毒原液，运输过程中应考虑相关的生物安全防护，符合《病原微生物实验室生物安全管理条例》、《人间传染的病原微生物目录》等要求。

2. 相关生产企业的遴选与审核

如涉及委托，上市许可持有人在对分段生产相关企业的生产能力、质量管理体系、风险管控水平等开展全面评估的基础上，还应充分考察其研究基础，重点关注其产出中间产物的质量与稳定性、与其他组分配伍后的相容性、潜在的免疫干扰等。

上市许可持有人需对相关生产企业定期开展审核，持续

保障联合疫苗分段生产全过程合规可控，确保稳定、重复的生产出合格产品。

（三）生产工艺

联合疫苗各组分缓冲体系、脱毒工艺、结合工艺等均可能影响产品的安全性、有效性及质量可控性，相关生产企业应尽可能在联合疫苗研发早期介入，共同进行产品研发以提高抗原相容性和制剂稳定性。在工艺研究中进一步识别关键工艺参数，并对原有工艺参数范围边界值的适用性开展系统研究。若因适配分段生产模式对组分原有工艺进行调整，应考察相应调整对组分质量及稳定性的潜在影响等。

上市许可持有人应组织相关生产企业共同制定覆盖全生产链条和全生命周期的工艺验证方案，通常应进行至少连续三批商业规模的生产工艺验证，工艺验证批中应确保各分段的中间产物和制剂生产的延续性与关联性，并进行生产工艺代表性分析。若不能排除分段生产模式对制剂有影响，应进行原液和制剂的工艺验证。

联合疫苗体系复杂，除终产品放行检验外，应对生产全过程实施有效控制，分段生产模式进一步凸显了强化过程控制的必要性。必要时可在分段节点前后增设能敏感表征组分质量的过程控制项目，强化分段节点的工艺衔接和质量控制。

（四）质量研究

分段生产模式下，联合疫苗需根据分段的环节及风险评估，开展全面的质量研究，包括结构确证、理化性质、生物学活性及杂质水平等。

上市许可持有人应基于分段生产架构建立一套跨场地、统一、可衔接的质量体系，确保产品质量稳定可控。分段中间产物的放行和交接是连接相关生产企业的核心，除放行检测外，还应基于运输过程中可能发生的污染、混淆、降解等风险，结合中间产物的稳定性特征、实际生产和运输确认情况等，合理制定中间产物的入场验收标准并进行检验，确保转移后的中间产物符合后续生产要求。相关生产企业应通过系统的分析方法转移，确认同一检测方法在不同分段生产环节、不同检验场地和设备、不同操作人员下的分析方法适用性与重现性，开展同步检测验证，确保检测结果的一致性。

（五）稳定性

根据分段生产实际情况，参考《生物制品稳定性研究技术指导原则（试行）》及 ICH 相关指导原则的要求，系统开展各中间产物的稳定性研究，涉及中间产物转运的，还应进行运输稳定性研究。

分段生产模式下，运输过程可能对中间产物的质量造成潜在影响，应有针对性地开展运输稳定性研究，充分考虑运

133 输方式、运输时间、运输条件等，以及运输时可能遇到的最
134 差条件等，对运输前、后中间产物的质量进行充分的对比研
135 究和分析，密切关注可能影响安全性和有效性的质量变化情
136 况，确保运输过程不会对中间产物的质量产生不良影响。

137 联合疫苗各中间产物在储存、流转过程中的质量衰减与
138 波动存在叠加累积效应，直接影响制剂关键质量属性、稳定
139 性及使用安全性，因此上市许可持有人需协同相关生产企业
140 持续开展累积稳定性研究，并进行相关数据分析。关注不同
141 中间产物稳定性变化与制剂整体稳定性的关联影响，识别多
142 组分叠加引发的累积质量风险，科学确定各中间产物最大允
143 许放置时限与工序衔接时限，保障产品全生产过程质量稳定。

145 （六）变更研究

146 对于联合疫苗，任何变更都不是单一事件，应基于变更
147 阶段、变更事项等，参考《临床试验期间生物制品药学研究
148 和变更技术指导原则（试行）》、《已上市生物制品药学变
149 更研究技术指导原则（试行）》、《已上市疫苗药学变更研
150 究技术指导原则（试行）》和 ICH 等相关指导原则的技术要
151 求，由上市许可持有人确定变更类别，制定变更研究及验证
152 方案，规范开展研究和验证等工作。

153 对于由单一场地生产变更为分段生产模式或相关生产
154 企业发生变更，其通常可能伴随设备、生产规模和工艺等变

更，应重点关注关联变更和累积风险，充分考虑相关变更对后续步骤及联合疫苗整体的潜在影响，参照上述指导原则开展全面的药学和非临床可比性研究，并基于变更风险及可比性研究数据，必要时开展临床研究。

在分段生产模式下，如单一组分生产工艺等变更，需上市许可持有人组织各生产企业评估该变更对抗原相容性、制剂质量及稳定性的影响等，应基于风险开展变更前后全面的药学可比性研究，必要时开展非临床和/或临床研究。

四、参考文献

[1] 原国家食品药品监督管理局.《联合疫苗临床前和临床研究技术指导原则》[EB/OL].2005 年 10 月.

<https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=0e94e3802cf31d2434d4a387b4cee4c5>.

[2] 国家药品监督管理局.《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》[EB/OL].2021 年 6 月.

<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/7ef3a0d630aea8a49186f49f31a6fd3c>.

[3] 国家药品监督管理局.《临床试验期间生物制品药学研究和变更技术指导原则（试行）》[EB/OL].2024 年 6 月.

<https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=19c885fef6bbcf405ff796a35f1a2e1d>.

- 177 [4] 国家药品监督管理局.《已上市疫苗药学变更研究技术指
178 导原则（试行）》[EB/OL].2024 年 6 月.
179 [https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=4](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=4db855643ea84e447c6b542ba4b595e9)
180 [db855643ea84e447c6b542ba4b595e9](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=4db855643ea84e447c6b542ba4b595e9).
- 181 [5] 国家药品监督管理局.《抗体偶联药物分段生产试点注册
182 申报技术要求》[EB/OL].2024 年 11 月.
183 [https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=6](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=60c2272e8acd5d529834e787306ef0c0)
184 [0c2272e8acd5d529834e787306ef0c0](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=60c2272e8acd5d529834e787306ef0c0).
- 185 [6] 国家药典委员会.《中华人民共和国药典》（2025 年
186 版）[EB/OL]. 2025 年. <https://2025.chp.org.cn/#/main>.
- 187 [7] 国家药品监督管理局.《生物制品分段生产现场检查指
188 南》[EB/OL]. 2024 年 11 月.
189 <https://cfdi.org.cn/cfdi/resource/newsmobile/16139.html>.
- 190 [8] ICH. Q1A(R2): Stability Testing of Drug Substances and
191 Drug Products [EB/OL]. Feb 2003.
192 <https://www.cde.org.cn/ichWeb/guideIch/toGuideIch/1/0>.
- 193 [9] ICH Q2 (R2): Validation of Analytical Procedures [EB/OL].
194 Nov 2023.
195 <https://www.cde.org.cn/ichWeb/guideIch/toGuideIch/1/0>.
- 196 [10] ICH Q8 (R2): Pharmaceutical Development [EB/OL]. Aug
197 2009. <https://www.cde.org.cn/ichWeb/guideIch/toGuideIch/1/0>.
- 198 [11] ICH Q9 (R1): Quality Risk Management [EB/OL]. Jan

199 2023. <https://www.cde.org.cn/ichWeb/guideIch/toGuideIch/1/0>.

200 [12] ICH Q10: Pharmaceutical Quality System [EB/OL]. Jun

201 2008. <https://www.cde.org.cn/ichWeb/guideIch/toGuideIch/1/0>.