**《疫苗上市后生产工艺变更技术指导原则》（上网征求意见稿）**

**起草和修订说明**

为配合《中华人民共和国疫苗管理法》的颁布实施，落实《关于改革和完善疫苗管理体制的意见》（70号文）文件精神，加强疫苗全生命周期的管理，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及相关变更研究，为疫苗上市后变更监督管理提供有力的技术支撑，同时也为疫苗审评人员及奠定原则性的、可供借鉴的评价标准和基础，我们起草了本技术指导原则。现将有关起草及修订情况说明如下：

**一、起草背景：**

由于科学技术的进步、法规制度的完善、市场的变化以及持有人自身生产条件的改变等，疫苗上市后进行各种变更往往不可避免。疫苗上市后生产工艺的变更与疫苗质量密切相关，必须通过适当的变更研究证明其没有对疫苗安全性和有效性产生不利影响，方可实施。

目前我国疫苗的上市后变更按照变更事项进行管理，缺少基于风险的变更分级及管理措施，变更管理缺乏灵活性，同时也缺乏相应的技术指导原则等；同时，持有人普遍存在全生命周期质量管理体系不健全、变更研究水平及风险控制水平参差不齐、对变更控制和管理的重视不够、开展相关研究不充分等问题。

基于上述原因，药审中心从全方位完善疫苗技术指南体系为出发点，举一反三，堵塞漏洞，优化疫苗生产工艺变更程序及配套举措，本着鼓励持有人持续改进工艺，提高和保障疫苗质量的目标，制定本指导原则。

为使本指导原则对实际变更具有指导意义，同时与国际变更管理相接轨。起草小组对药审中心2010-2019年期间曾受理的补充申请事项及研究内容进行了梳理，同时结合FDA、WHO、EMA等国际相关变更管理文件拟定了本指导原则的变更分类及技术要求，在指导原则起草及修订过程中，药审中心充分征求药典委、中检院、核查中心及持有人对技术指南具体内容的多方面诉求，明确了本指导原则所涵盖的范围，变更分类、变更管理及研究的必要性，着重阐明了不同类别变更应开展的研究要求及评价标准，以期对疫苗上市后生产工艺变更伴随的上市后监管评价提供支持。

**二、定位**

本指导原则以国家颁布的相关法规及技术指导原则为基础，立足国内疫苗上市后变更发展现状，借鉴发达国家的先进管理理念，结合国内外相关法规和技术要求，本着科学性、可操作性、前瞻性和先进性相结合原则起草。在监管策略方面，以事前沟通、事中指导、事后监管为原则，通过开展前期沟通交流途径，消除持有人与审评机构在变更认识上的“剪刀差”，促使双方达成以有效控制变更风险为核心的分类等级共识。在执行变更申报的过程中，强调持有人对变更风险管控的主体责任，明晰变更的可比性研究技术要求、分级管理程序。通过有效的风险分级管控，降低持有人申报负担，提升疫苗产业生产工艺升级的灵活性和积极性。将部分变更监管职能传导至适用性更好的省局日常监管。

本指导原则以我国免疫规划疫苗质量提升为核心；定位于常见疫苗生产工艺常见变更事项的分类及需要开展的技术研究要求；在借鉴国外先进生产经验基础上立足于实际生产；通过该指导原则的颁布，规范变更研究，并作为开展不同渠道申报的技术基础。

本指导原则仅从技术角度阐述疫苗工艺变更研究工作的基本思路和关注重点、目前疫苗生产工艺常见变更事项的分类以及需要开展的技术研究要求。相关的管理配套措施及规范需另行规定。

**三、适用范围**

本指导原则与药审中心现实行的疫苗技术审评职责相衔接，仅涉及人体免疫接种的预防性生物制品，如灭活疫苗、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，不包括DNA疫苗、合成肽疫苗等极特殊的新型疫苗或佐剂等。除预防性生物制品之外的生物制品在借鉴本指导原则时应根据自身产品特点和活性物质的性质开展相应研究。

**四、与其它生物制品指导原则的关联性**

本指导原则与已颁布、实施的相关指导原则从原则角度考虑并无明显冲突，且更全面和深入，更具有指导意义，但具体实施方法需参考、遵循相关指导原则。

**五、起草过程**

2019年3月5日：接受总局委托立项、成立起草工作小组、拟定起草工作方案。

2019年3月至4月：学习和了解国外相关技术要求、收集和汇总国内外相关信息和资料，并形成初稿

2019年4月29日：部门内部讨论

2019年5-6月：形成讨论稿（草案)。

2019年6月20日：在北京广西大厦召开了专家会（邀请企业参加），对本指导原则初稿进行了讨论与征求意见。

2019年7月-至今：结合专家会意见，对本指导原则初稿做了全面修订，形成征求意见稿。

**六、主要问题说明和修订意见**

专家会召开后，共收到中检院专家及近14家中外疫苗生产企业的152条（项）意见。现已将所有征求到的意见进行了汇总，并对意见逐条提出了初步处理建议和理由（见所附Excel表）。

对于专家或疫苗生产企业提出的绝大多数意见和诉求，经起草小组讨论通过的，均在后续的上网征求意见稿中明确接受并落实。对于少部分未接受的修订意见，则重新查找撰写依据及支持文件用以佐证和解释。现就主要问题说明如下：

1. 关于变更事项扩充的考量

根据专家会意见，疫苗上市后生产工艺相关变更通常包括设施设备改变、生产规模调整、生产工艺变更、菌毒种或细胞库变更、生产用原材料变更等。因此在本次修订中补充纳入了上述变更事项及相应技术要求。

1. 关于商业化规模的考量

根据ICHQ5E的要求，上市后工艺变更通常需要商业规模数据的支持。但基于风险的考虑，经达成风险评估共识或已有科学认知明确对产品质量影响不显著的工艺变更，可适当降低规模开展研究。评价所选工艺规模是否合理应基于特定疫苗性质、变更的风险、可比性研究的充分度等方面进行综合分析和确定。持有人应充分阐述选用相应规模的支持性依据。

1. 关于日常监管工作落实的考量

疫苗上市后变更的高效实施、变更后生产工艺稳定情况的核实以及产品质量的持续保障，依赖于长效监管机制的建立及各方监管机构的配合。建立长效的技术审评员、检查员以及和地方药监部门之间的沟通机制将更有效地保障疫苗生产工艺变更的审查和监管。建议国家局根据实际情况做整体考虑。

1. 关于与中国药典要求与GMP要求相关变更的考量

中国药典（CHP）及生产质量管理规范（GMP）是所有上市后疫苗必须遵循的相关法规规范。因中国药典及GMP调整而促使的上市后生产工艺变更，持有人应按相关规定执行。

1. 关于疫苗上市后生产工艺变更的行政申报的考量

在征求意见的过程中收集到持有人提出的诸多关于监管流程、审评时限、批件执行缓冲期等方面的建议。鉴于本指导原则仅围绕疫苗变更技术研究及评价予以阐述，建议国家局根据实际情况做整体考虑相关管理规定。

1. 关于预防性疫苗佐剂变更及场地变更技术要求的考量

为进一步提升已上市疫苗质量，鼓励持有人加强铝佐剂生产工艺和质量控制，药审中心曾受局药化监管司委托，起草了《预防用含铝佐剂疫苗技术指导原则》。鉴于目前大多数预防性疫苗，特别是免疫规划疫苗，如涉及包括佐剂的成分，均为含铝佐剂疫苗，因此佐剂相关变更技术要求，可参考《预防用含铝佐剂疫苗技术指导原则》。

此外，鉴于目前已有《药品生产场地变更研究技术指导原则(征求意见稿)》、《疫苗生产场地变更质量可比性研究技术指导原则》可用于指导已上市疫苗的生产场地变更，因此场地变更相关变更技术要求可参考该指导原则的具体要求，不在本指导原则中再重复。

1. 关于明确需开展临床/非临床研究的变更考量

通过调研、收集既往因生产工艺变更而导致需重新开展临床试验的实际申报及审评案例，起草小组汇总归纳出部分因导致产品重大质量变化、经审评判断要求持有人重新开展临床/非临床研究的变更事项。这些变更事项通常会直接对疫苗质量特性或免疫效果造成本质性改变，或常伴随药学明显不可比的情况。因此在本指导原则中进行了部分列举。但由于生产工艺变更情况复杂多样，各项可比性研究数据呈现的结果和支持性作用不同，持有人仍要基于具体问题具体分析的原则，提供针对开展或不开展临床/非临床研究相关的充分说明和依据。

1. 关于增加风险评估与管理的考量

对风险管理原则的应用和有效的药物质量体系是实施本指导原则的基础，对疫苗上市后所有变更进行风险评估与管理是持有人主体责任的重要部分。因此在开展任何变更前，持有人均应根据自身疫苗品种特点、前期积累的生产数据等相关经验开展风险评估，根据风险评估的结果合理判断划分拟进行的变更风险等级，以使后续变更策略、变更计划/方案、变更研究、变更实施等相关管理执行更加科学、合规、有效。为强调风险管理在疫苗上市后变更管理的重要作用，本指导原则中参考ICHQ9指导原则专门对风险管理的基本原则进行了论述。

1. 关于本指导原则中语言的修改的考量

专有名词部分根据疫苗管理法及相关法规规范了用语，如将指导原则中的“上市申请”改成“注册申请”。

针对部分企业对部分英文缩写内容不理解的情况，本文中参考或援引国外指导原则及ICH相关文件的专有名词均在指导原则中进行标注，本文末尾补充了名词解释及缩写词列表，便于检索查找和统一指向。

此外，起草小组进一步对指导原则整体文字进行了修改，力求用词准确、通顺、简洁。

10、关于对部分变更事项的分级进行必要细化的考量

本指导原则中对各变更事项风险评估分级借鉴了WHO、FDA、EMA等发布的国际共识，因此原则上对各项变更事项的风险分级均应与国际共识保持一致。但由于在专家会中收到多位专家及疫苗生产企业反馈建议细化变更事项分级，故本次修订对多个重大和中等级别的变更事项进行梳理，在充分考虑我国疫苗产业实际应用的基础上，通过增加前提条件分别锁定同一变更事项在不同情形下的变更风险，将部分原为单一级别的变更事项细化为梯度风险分级，并补充相应有差别层次的技术要求。例如对关键工艺参数控制范围、增加凝胶使用循环次数、非重大抗原分离纯化工艺、所添加抗生素的去除等进行变更风险分级。