

附件 2

《多糖结合疫苗核磁共振研究的技术考虑（征求意见稿）》

起草说明

一、起草背景和目的

《多糖结合疫苗药学研究及评价技术指导原则（试行）》已于 2024 年 12 月发布，该指导原则中强调了核磁共振研究是多糖结合疫苗研发过程中有力的分析技术手段，如用于鉴定、结构解析、表位研究等。核磁共振研究较为复杂，技术门槛较高，操作及解谱等存在的技术细节较多，是目前研发的薄弱环节，如，核磁可用于不同的目的，包括糖链解析、含量检测、杂质分析等，需要不同的样本处理方式、分析条件设置及图谱解析（如一维谱、二维谱等）；不同配置设备检测出的数据分辨率及数据质量存在显著差异。

国内外药典、WHO 技术指南等均提及核磁共振研究可用于多糖结合疫苗鉴别、多糖含量、特异基团含量、产品相关杂质等研究，但均为简单描述，其中《美国药典》通则中仅涵盖鉴别试验操作要点，《中华人民共和国药典》核磁共振技术定量研究仅覆盖少量药用辅料和个别化药品种。综上，目前国内外药典、指南中均未涵盖核磁共振技术在多糖结合疫苗等大分子物质中的具体操作及其关注点，特别是定量研究。

随着核磁共振技术在多糖结合疫苗研发和上市产品中的广泛应用，出现了在检测样品、分析方法、检测报告、检测仪器参数性能等方面的诸多共性问题和法学挑战，药审中心起草形成《多糖结合疫苗核磁共振研究的技术考虑》，以期进行方法学的规范和细化，推动该技术的落地、应用和实施。

二、起草过程

药审中心于 2024 年 8 月-2025 年 2 月对多糖结合疫苗申报资料中的核磁共振研究进行梳理，并结合现场调研、问卷调研等，形成《多糖结合疫苗核磁共振研究的技术考虑》初稿。

2025 年 3 月 25 日召开初稿专家咨询会，对整体框架、基本原则、重点技术问题等进行讨论及修订。

现已完成《多糖结合疫苗核磁共振研究的技术考虑》征求意见稿。

三、框架和主要内容

《多糖结合疫苗核磁共振研究的技术考虑》共分为两大部分。“概述”部分主要包括多糖结合疫苗的定义、核磁共振技术的优势和难点、多糖结合疫苗核磁共振研究中出现的问题。“常见问题及建议”部分阐述了核磁共振技术在多糖结合疫苗中的适用范围和各个中间产物可解析的结构特征,展开介绍了不同生产阶段产物结构的关注点、核磁共振技术方法学。其中,“核磁共振技术方法学”部分介绍 NMR 分析的流程图及各分析步骤的关注点,明确了仪器设备、内标物、样品制备、谱图分析的相关要点及要求。

四、需要说明的问题

1、本技术考虑的基本原则和创新点

国内产业创新发展需要新分析技术的支撑,多糖结合疫苗 NMR 分析在国内外均处于空白状态。本技术考虑首次提出了多糖、多糖结合物等大分子 NMR 分析的基本原则、操作流程和分析关键点,有利于提升产品创新能力,提高产品研发技术门槛。

由于 NMR 在大分子中的积累经验有限,本技术考虑旨在逐步引领和稳步推广该分析方法在产品开发中的应用;同时本核磁技术考虑的起草以整体普及性、企业可操作性为根本原则,既考虑对现状的不断规范,又考虑给未来留有接口。因此,本技术考虑以原则性、理念性为主。

2、本技术考虑与既往小分子 NMR 分析的关系

本技术考虑充分借鉴了 NMR 在小分子药物中的经验,但由于多糖分子量较大、结果不均一且呈连续分布,明确了与小分子 NMR 分析的差异,包括 NMR 设备设置需要根据产品特异性优化、NMR 分析常用的性能指标不再具体设限、定量特征峰不限于单一特征峰、充分考虑样品的预处理条件及处理后是否可代表样品的真实状态等,但均需提供合理性依据和确认数据。