

治疗用重组蛋白药物首次申报临床试验药学资料撰写 指导原则

国家药品监督管理局药品审评中心

2026年4月

目录

| | |
|--------------------|----|
| 一、前言 | 1 |
| 二、适用范围..... | 1 |
| 三、主要内容..... | 2 |
| 3.1 模块 3 的目录 | 2 |
| 3.2 主体数据 | 2 |
| 3.2.S 原料药..... | 2 |
| 3.2.P 制剂 | 22 |
| 3.2.A 附录 | 33 |
| 3.2.R 区域性信息..... | 36 |
| 四、参考文献..... | 37 |

一、前言

近年来，随着生物医药产业的快速发展，治疗用重组蛋白药物临床试验申请（Investigational New Drug, IND）的申报数量持续增长。为持续深化药品审评审批制度改革，进一步提高治疗用生物制品 IND 申报药学资料的质量，更好地服务申请人，药审中心遵循 ICH M4Q (R1) 指南，结合既往审评实践经验，制定本指导原则。

本指导原则基于 ICH M4Q (R1) 总体框架，格式体例与之保持一致，在其框架下结合治疗用重组蛋白药物的药学研究特点，细化了 IND 申报药学资料的撰写要求，旨在为该类药物 IND 申报的药学资料撰写，提供指导性建议。

申报资料应按照《生物制品注册分类及申报资料要求》、《生物制品注册受理审查指南》等相关法规及指南要求提供。本文件为申报资料的撰写指南，对于技术要求应参考国内外不断更新的相关法规及技术指南。随着 ICH 等相关指南的更新，本指导原则中相关内容将不断完善与更新。

二、适用范围

本指导原则主要适用于治疗用重组蛋白药物首次 IND 申报的药学资料撰写。对于含有重组蛋白组分的其他药物，或其他类似生物制品，其药学资料的撰写也可参考本指导原则。

本指导原则的格式体例与 ICH M4Q (R1) 保持一致，提

供了各部分详细的撰写规范和建议，供申请人参考。申请人可结合申报品种的特点和具体研究情况，评估各条目的适用性，必要时可对内容及呈现形式进行调整。此外，本指导原则中提供了总结示例以供参考，建议在各部分资料末尾针对相应内容，参照总结示例格式进行总结。

三、主要内容

3.1 模块 3 的目录

提供申报资料的目录。

3.2 主体数据

3.2.S 原料药¹

3.2.S.1 基本信息

3.2.S.1.1 药品名称

提供原料药的命名信息，包括但不限于通用名称（如适用）、公司或实验室代号等。

3.2.S.1.2 结构

提供氨基酸序列，明确糖基化位点或其他主要翻译后修饰（如有）和相对分子量，提供分子结构示意图。

3.2.S.1.3 基本性质

提供原料药的物理、化学性质以及其他相关性质，包括外观、pI 值、消光系数、生物学性质（作用机制）等。

¹ 生物制品中习惯称为原液，但与 ICH M4Q (R1) 保持一致，采用原料药的表述。

【总结示例—3.2.S.1 基本信息】

药物结构：本品是一种 IgG1 λ 单克隆抗体，由 2 条相同的重链和 2 条相同的轻链通过四个链间二硫键组成，二硫键位置分别为：CXXX-CXXX、CXXX-CXXX、CXXX-CXXX、CXXX-CXXX。重链含有三处氨基酸突变，分别为 XXX 点位由 XXX 氨基酸突变为 XXX 氨基酸，XXX 点位由 XXX 氨基酸突变为 XXX 氨基酸，XXX 点位由 XXX 氨基酸突变为 XXX 氨基酸，以最大程度降低 Fc 效应子功能。肽链 N 端 100 % 发生焦谷氨酸化，C 端 89.00 % 以上发生赖氨酸缺失，未发现脱酰胺位点，氧化位点在 XXX 位甲硫氨酸。糖基化位点在 XXX 位天冬酰胺，主要糖型为 G0F 和 G1F。结构示意图如下。

作用机制：本品的主要作用机制是通过靶向结合 XXX，从而阻断 XXX 过程来发挥 XXX 作用。

3.2.S.2 生产

3.2.S.2.1 生产商

列表提供生产商以及检验机构的名称、地址和职责。若为委托生产/委托检验，应注明。

【总结示例—3.2.S.2.1 生产商】

生产商：

| 名称 | 地址 | 职责 |
|----|----|----|
| | | |

3.2.S.2.2 生产工艺和工艺控制

提供生产工艺信息，明确培养模式及培养规模。提供生产工艺流程图，对各工艺步骤进行详细描述，明确各步骤工艺参数。流程图应包括所有步骤（如单元操作）和中间体。

【总结示例—3.2.S.2.2 生产工艺和工艺控制】

工艺流程：细胞复苏→摇瓶培养→种子培养→2000L 一次性生物反应器培养→亲和层析→病毒灭活和深层过滤→阴离子交换层析→阳离子交换层析→除病毒过滤→超滤/渗滤→过滤、灌装和贮存。

3.2.S.2.3 物料控制

1、上游构建和细胞库

提供目的基因来源、改构位点及原因等信息，提供目的基因序列、氨基酸序列信息，详述目的基因筛选过程。

详述表达载体构建及筛选过程，提供表达载体功能元件、目的基因序列确证结果及确证报告（如有）。

明确宿主菌的表型和基因型，提供宿主细胞/宿主菌来源及其历史信息，包括传代培养以及改造过程、建库检验信息（如有）等。

详述工程细胞/工程菌构建及筛选过程，包括基因转导/转染方法、筛选条件、单克隆挑选、优选克隆筛选等。

详述细胞库/菌种库建立过程以及检定结果，包括细胞库/菌种库名称、批号、代次、培养基组分、冻存液组分、传代

条件、冻存细胞密度、保存条件等信息，并以附件形式提供细胞库/菌种库检定报告。详述细胞库/菌种库稳定性研究过程及结果（如有）。

2、其他生产用原材料

列表提供生产用原材料的情况，包括生产过程中的培养基、添加物、试剂、层析介质、滤膜等的生产商、是否符合药典标准、使用阶段等，提供主要原材料的内控标准（如有），以附件形式提供关键原材料的 COA 文件。明确细胞建库及生产过程中是否使用人源/动物源性材料，如有，明确使用的具体情况，包括使用阶段、使用量等，并进行安全性风险评估。提供 TSE/BSE 声明或供应商外源因子控制等证明性文件。

如涉及自制原材料，明确是否使用人源/动物源性材料，提供上游构建、生产工艺、质量研究与控制、稳定性研究等。若该材料采用 CHO 等真核细胞表达生产，工艺中应包含病毒去除/灭活单元，提供病毒清除验证研究方案及结果，并以附件形式提供验证报告。

【总结示例—3.2.S.2.3 物料控制】

目的基因：通过噬菌体展示技术筛选可变区序列。重链恒定区来源于人 IgG1（XXX 数据库编号为 XXX），轻链恒定区来源于人源 κ 链恒定区（XXX 数据库编号为 XXX）。在重链的 Fc 区域进行 4 个氨基酸改造（L234A、XXX、XXX、

XXX)，将 234 位亮氨酸突变为丙氨酸（L234A），以降低抗体介导的 ADCC 和 CDC 效应。将 XXX 位 XXX 突变为 XXX（XXX），以增强抗体与 FcRn 受体的结合能力，提高抗体体内的半衰期。

表达载体：质粒来自于 XXX，提供了质粒 XXX 的来源证明性文件。分别通过 XXX/XXX 以及 XXX/XXX 双酶切将重链基因与轻链基因插入表达载体中，获得表达载体 XXX。主要功能元件包括：GS 基因、hCMV 启动子、KanR 等。对表达载体进行酶切验证以及序列测定，酶切大小以及测序结果与理论一致，提供了测序报告。

宿主细胞/宿主菌：宿主细胞/宿主菌 XXX（明确宿主菌的表型和基因型）购自 XXX，购入后进行了无血清驯化，建立了 XXX 细胞库，对细胞库进行了 XXX 检测，结果符合药典要求。

工程细胞/工程菌：表达载体经 XXX 酶切后进行线性化，通过电转染方法将表达载体转入宿主细胞，通过 MSX 加压优选细胞后，采用 XXX 方法进行单克隆筛选，经 Fed-batch 培养，通过生长特性、表达量、产品质量筛选获得 XXX 细胞株用于后续细胞库构建。

细胞库：在 GMP 条件下构建了 MCB、WCB（如有）。

| 细胞库名称 | 批号 | 代次 | 培养基 | 细胞密度 | 保存条件 |
|-------|----|----|-----|------|------|
| | | | | | |

细胞库构建过程如下：

PCB：复苏 XXX 细胞株到含有 MSX 的传代培养基（培养基名称/组成）中，每隔 2-3 天进行传代扩增，传代 XXX 次后，细胞活力 > 99%，总细胞数达到 XXX 以上，结束传代，将细胞悬液离心去除上清，用添加 10%（v/v）DMSO 的传代培养基重悬细胞沉淀，随后分装到细胞冻存管中。将冻存管置于程序降温盒中，再转移至 -80℃ 冰箱保存，24 小时后转入液氮罐。共冻存 XXX 支，1ml/支，细胞密度为 XXX，冻存时的活力为 XXX，PDL 为 XXX，名称为 XXX，批号为 XXX。

MCB：同 PCB。

WCB（如有）：同 PCB。

EOPC（如有）：采用临床批 XXX 制备 EOPC。

细胞库检定：委托 XXX 公司进行检定，检测方法符合 ICH 指南/药典要求，结果如下，提供了原始检定报告。

| 项目 | 分析方法 | 标准 | 主细胞库 | 工作细胞库 | EOPC |
|------|---|----|------|-------|------|
| 细胞鉴别 | 依照《中华人民共和国药典》XXX 年版三部“生物制品生产用动物细胞基质制备及质量控制”检查 | | | | |
| 无菌检查 | 依照《中华人民共和国药典》XXX 年版三部“生物制品生 | | | | |

| | | | | | | |
|------------------------|----------------|---|--|--|--|--|
| | | 产用动物细胞基质制备及质量控制”及通则 XXX 检查 | | | | |
| | 分枝杆菌检查 | 依照《中华人民共和国药典》 XXX 年版三部“生物制品生产用动物细胞基质制备及质量控制”及通则 XXX 检查 | | | | |
| | 支原体检查 | 依照《中华人民共和国药典》 XXX 年版三部通则 XXX 检查 | | | | |
| | 螺原体检查 | 培养法/核酸法 | | | | |
| 内、外 源病毒 污染检 查 | 体外培养法 | 体外不同指示细胞接种培养法 (X 细胞、X 细胞、X 细胞， 28 天) | | | | |
| | 动物和鸡胚 体内接种法 | 乳鼠 | | | | |
| | | 成年小鼠 | | | | |
| | | 鸡胚 | | | | |
| | | | | | | |
| | 逆转录病毒 检测 | 逆转录酶活性 | | | | |
| | | 感染性试验 | | | | |
| | | 透射电镜检查法 | | | | |
| | 种属特异性 病毒检查 | (明确检测的病毒种类) | | | | |
| | | | | | | |

| | | | | | |
|-------------|-------------|--|--|--|--|
| 牛源性病毒 检测 | (明确检测的病毒种类) | | | | |
| | | | | | |
| 猪源性病毒 检测 | (明确检测的病毒种类) | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |

细胞库稳定性研究（如有）：开展了细胞库传代稳定性研究以及贮存稳定性研究。

传代稳定性研究（如有）：复苏 1 支 XXX 细胞株，在 XXX 压力/无压力下，在 XXX 培养基中传代至 PDL 为 XXX。在 PDLXXX、PDLXXX、PDLXXX 和 PDLXXX 时分别冻存细胞。复苏冻存细胞，分别进行 Fed-batch 培养，进行生长状态、细胞活力、表达量、产品质量（结合活性、SEC 纯度、nrCE-SDS 纯度、rCE-SDS 纯度、电荷变异体、糖基化、肽图等）、遗传稳定性（基因拷贝数、目的基因序列等）等检测，各代次细胞目的基因序列与理论序列保持一致，各考察项目未见显著差异。初步拟定 WCB 限传代次为 XXX，可满足 XXXL 以上规模的生产需要。

贮存稳定性研究（如有）：可参考传代稳定性研究描述格式，根据实际贮存稳定性研究情况进行描述。

其他生产用原材料

| 名称 | 生产商 | 是否符合药典标准 | 使用阶段 | COA | 内控标准 (如有) |
|----|-----|----------------|------|-------------|--------------|
| | | 符合《中国药典》 标准 | | 已提供/ 未提供 | 已提供/ 未提供 |

是否使用人源/动物源性材料：是 否

3.2.S.2.4 关键步骤和中间体的控制

如有，提供关键步骤的工艺参数或关键工艺参数以及中间体或生产过程中常规控制项目及标准限度。

【总结示例—3.2.S.2.4 关键步骤和中间体的控制】

主要/关键工艺参数

| 工艺步骤 | 工艺参数 | 参数范围 |
|-------|-------|------|
| | | |
| | | |

中间体或过程控制

| 工艺步骤 | 项目 | 分析方法 | 可接受标准 |
|-------|-------|------|-------|
| | | | |
| | | | |

3.2.S.2.5 工艺验证和/或评价

如有，提供工艺验证的方案及结果，以附件形式提供验证报告。

3.2.S.2.6 生产工艺的开发

提供详细的工艺开发资料以及各工艺版本的变更情况。明确开发过程中生产的原料药批次的相关信息，如工艺版本、批号、生产规模和用途（如稳定性、非临床和参比物质），明确已用于临床试验研究（如有）、拟用于中国临床试验研究批次以及毒理批次对应的原料药的批次信息或工艺版本信息。

明确拟用于中国临床试验研究批次与毒理批次对应的原料药生产工艺是否发生变更，若生产工艺发生变更，应提供充分的可比性研究资料。对于已用于临床试验的产品，详细说明拟用于中国临床研究批次与已用于临床试验批次对应原料药生产工艺的异同，提供充分的可比性研究资料。

【总结示例—3.2.S.2.6 生产工艺的开发】

关键批次信息：

| 批号 | 生产规模 | 工艺版本 | 用途（如药理毒理试验、临床试验、稳定性试验、参比品批次等） |
|----|------|------|-------------------------------|
| | | | |
| | | | |

原料药共涉及 X 个版本的生产工艺，分别为工艺 A、工

艺 B 以及工艺 C。其中工艺 B 原料药用于毒理试验研究，工艺 C 原料药拟用于中国临床试验研究。

工艺 B 与工艺 C 的变更情况如下，其余未发生变更：

| 变更对比 | | 工艺 B | 工艺 C |
|--------|---------|------|------|
| 细胞库 | | | |
| 生产用原材料 | | | |
| 生产 | 生产商 | | |
| | 设备 | | |
| | 规模 | | |
| | 工艺步骤及参数 | | |
| | | | |
| 包装系统 | | | |
| | | | |

对工艺 B 与工艺 C 开展了工艺性能对比（含中间体控制）以及质量可比性研究。

工艺性能对比：提供了工艺 B 生产 XXX 批次与工艺 C 生产 XXX 批次的工艺性能对比，包括中间体质量、收率等，除 XXX 外未见显著差异。差异分析如下：XXX。

特性鉴定可比性：对工艺 B 生产 XXX 批次与工艺 C 生产 XXX 批次进行了特性鉴定可比性研究，具体见特性鉴定部分。差异分析如下：XXX。

批分析可比性：对工艺 B 生产 XXX 批次与工艺 C 生产

XXX 批次进行了批分析可比性研究，具体见批分析部分。差异分析如下：XXX。

稳定性可比性：对工艺 B 生产 XXX 批次与工艺 C 生产 XXX 批次进行了长期、加速、影响因素及强制降解可比性研究，具体见稳定性部分。差异分析如下：XXX。

3.2.S.3 特性鉴定

3.2.S.3.1 结构和理化性质

提供一级、二级和高级结构、理化性质、翻译后修饰、生物学活性、纯度和免疫化学性质（如适用）的详细信息。以附录形式提供原始研究报告。

3.2.S.3.2 杂质

提供产品相关杂质以及工艺相关杂质研究，包括杂质来源、检测方法以及代表性批次的检测结果或安全性评估结果等。

【总结示例—3.2.S.3 特性鉴定】

| 特性 鉴定 | 检测项目 | | 检测 方法 | 检测结果 | | |
|----------|----------|----------|----------|------|----|----|
| | | | | 批号 | 批号 | 批号 |
| | | | | 工艺版本 | 同左 | 同左 |
| 结构 确证 | 一级 结构 | 完整分子量 | | | | |
| | | 脱糖分子量 | | | | |
| | | 轻链分子量 | | | | |
| | | 非脱糖重链分子量 | | | | |

| | | | | | | | | |
|-------|----------|---------------|-------|--|--|--|--|--|
| | | 脱糖后重链分子量 | | | | | | |
| | | 序列覆盖率 | 一级质谱 | | | | | |
| | | | 二级质谱 | | | | | |
| | | 翻译后修饰 | 修饰 1 | | | | | |
| | | | 修饰 2 | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | CDR 区特征肽段鉴别 | | | | | | |
| | | C/N 端氨基酸序列 | | | | | | |
| | | 游离巯基 | | | | | | |
| | | 二硫键 | | | | | | |
| | 高级 结构 | 圆二色谱 | 远紫外 | | | | | |
| | | | 近紫外 | | | | | |
| | | 荧光光谱 | | | | | | |
| | | 热稳定性 | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | 糖基 化 | N-糖基化位点 | | | | | | |
| | | N-糖链类型 及比例 | G0F | | | | | |
| | | | G0 | | | | | |
| | | | | | | | | |
| 唾液酸修饰 | | NGNA | | | | | | |
| | NANA | | | | | | | |

| | | | | | | | |
|-------|----------------------------|---------------|-------|--|--|--|--|
| 理化特性 | 摩尔消光系数 | | | | | | |
| | 等电点 | | | | | | |
| | 纯度和杂质 | 分子排阻色谱法 | 聚体 | | | | |
| | | | 主峰 | | | | |
| | | | 片段 | | | | |
| | | CE-SDS 还原电泳法 | 轻链+重链 | | | | |
| | | | 片段 | | | | |
| | | CE-SDS 非还原电泳法 | 主峰 | | | | |
| | | | 片段 | | | | |
| | | 电荷变异体 | 酸区 | | | | |
| 主峰 | | | | | | | |
| 碱区 | | | | | | | |
| 生物学功能 | 结合活性 | | | | | | |
| | 生物学活性 | | | | | | |
| | 与 FcγRI 结合力 | | | | | | |
| | 与 FcγRIIa 的结合力 | | | | | | |
| | 与 FcγRIIb 的结合力 (KD, M) | | | | | | |
| | 与 FcγRIIIa 的结合力 (KD, M) | | | | | | |

| | | | | | | |
|----|----------------|------------------------|---------|--|--|--|
| | | 与 FcRn 的结合力 (KD, M) | | | | |
| | | 与 C1q 的结合力 | | | | |
| | | ADCC | | | | |
| | | CDC | | | | |
| | | | | | | |
| 杂质 | 产品 相关 杂质 | | | | | |
| | | 工艺 相关 杂质 | 蛋白 A 残留 | | | |
| | | 外源性 DNA 残留 | | | | |
| | | 宿主蛋白残留 | | | | |
| | | | | | | |

3.2.S.4 原料药的质量控制

3.2.S.4.1 质量标准

列表提供原料药的质量标准，包括考察项目、可接受标准以及分析方法。

3.2.S.4.2 分析方法

提供原料药各检测项目的详细分析方法。

3.2.S.4.3 分析方法的验证

提供方法学验证/确认信息。

3.2.S.4.4 批分析

提供代表性批次的批次信息和批分析结果。

3.2.S.4.5 质量标准制定依据

提供质量标准的制定依据。

【总结示例—3.2.S.4 原料药的质量控制】

质量标准和批分析结果：

| 检测项目 | | 检测方法 | 标准限度 | 检定结果 | | |
|-----------|---------------|------|------|------|------|------|
| | | | | 批次 1 | 批次 2 | 批次 3 |
| 鉴别 试验 | 鉴别检项 1 | | | | | |
| | 鉴别检项 2 | | | | | |
| | | | | | | |
| 糖基化 修饰 | N-糖谱 | | | | | |
| 理化 性质 | 外观 | | | | | |
| | pH 值 | | | | | |
| | | | | | | |
| 纯度和 杂质 | 分子排阻色谱法 | | | | | |
| | 电荷变异体 | | | | | |
| | CE-SDS 还原电泳法 | | | | | |
| | CE-SDS 非还原电泳法 | | | | | |
| | 蛋白 A 残留 | | | | | |
| | 外源性 DNA 残留 | | | | | |

| | | | | | | | |
|-------|--------|--|--|--|--|--|--|
| | 宿主蛋白残留 | | | | | | |
| | | | | | | | |
| 活性 | 结合活性 | | | | | | |
| | 生物学活性 | | | | | | |
| 含量 | | | | | | | |
| 细菌内毒素 | | | | | | | |
| 微生物限度 | | | | | | | |

分析方法的验证/确认:

| 检测项目 | 方法 | 分析方法验证/确认内容 | | | | | | | | |
|-------|----|-------------|----|-----|-----|-----|-----|----|-----|---|
| | | 专属性 | 线性 | 精密度 | 准确度 | 检测限 | 定量限 | 范围 | 耐用性 | |
| 鉴别 | 肽图 | HPLC | + | - | + | - | - | - | - | + |
| | | | | | | | | | | |
| 纯度和杂质 | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| 活性 | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| 含量 | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| 安全性 | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |

注：完成初步方法学验证填“+”，否则填“-”

3.2.S.5 对照品

提供用于原料药检验的对照品信息，包括对照品的制备过程以及对照品研究，如特性鉴定、批分析、对照品标定（如适用）以及稳定性等。

【总结示例—3.2.S.5 对照品】

| 名称 | 对照品 |
|---------|-----|
| 批号 | |
| 对应原料药批号 | |
| 包装容器 | |
| 含量 | |
| 配方 | |
| 保存条件 | |
| 用途 | |

对照品标定（如适用）：提供了含量标定以及生物学活性标定过程及结果。

含量标定（如适用）：由 X 名实验人员分别对 X 个样品进行含量标定，总 RSD 为 XXX，平均值为 XXX。

生物学活性标定（如适用）：以 XXX 批次为参照对 XXX 批次进行生物学活性标定，由 X 名实验人员分别对 X 个样品进行生物学活性标定，总 RSD 为 XXX，平均值为 XXX。

稳定性：简述稳定性研究方案（包括研究条件、考察项目等）以及研究结果（如有）。

3.2.S.6 包装系统

提供包装系统信息，包括各组件名称、规格、来源、材质等。

【总结示例—3.2.S.6 包装系统】

| 项目 | 包装系统 |
|-------|------|
| 包材名称 | |
| 包材规格 | |
| 包材材质 | |
| 包材生产商 | |

3.2.S.7 稳定性

3.2.S.7.1 稳定性总结和结论

总结所进行的稳定性研究的类型、采用的方案和研究结果。

3.2.S.7.2 批准后稳定性研究方案和承诺

提供后续稳定性研究方案。

3.2.S.7.3 稳定性数据

以适当的形式（如表格、图示和文字叙述等）提供稳定性研究的结果。

【总结示例—3.2.S.7 稳定性】

| 项目 | 放置条件 | 考察时间 (已完成) | 考察项目 | 考察批次 (工艺版本、用途) |
|--------|---|---------------|------|-------------------|
| 考察包装系统 | 是否与申报包装系统材质一致：是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> | | | |

| | | | | | |
|--------|-------|---|--|--|--|
| | | 若不一致，应评估包装系统的代表性。 | | | |
| 长期 | | | | | |
| 研究结果 | | <p>简述考察项目变化趋势以及初步结论。</p> <p>例如：考察至 XXX 个月，各检项未见明显变化趋势。</p> | | | |
| 加速 | | | | | |
| 研究结果 | | <p>简述考察项目变化趋势以及初步结论，如存在明显的变化，需分析降解途径及速率。</p> <p>例如：考察至 XXX 个月，分子大小异构体主峰降低（98.9%-99.2%→96.6-96.9%），高分子杂质增高（0.8%-1.1%→3.1%-3.4%）；电荷变异体主峰降低（68.3%-69.1%→56.5%-57.4%），酸性异构体增高（25.8%-26.5%→35.4%-36.3%），其余各检项未见明显变化趋势。杂质谱比对未见新杂质峰。</p> | | | |
| 影响因素试验 | 高温 | | | | |
| | 光照 | | | | |
| | 冻融 | | | | |
| | | | | | |
| 研究结果 | | <p>简述考察项目变化趋势以及初步结论，如存在明显的变化，需分析降解途径及速率。</p> <p>例如：高温条件下考察至 30 天，生物学活性超出可接受标准（65%，标准：70%~130%），其余各检项均符合拟定的可接受标准。分子大小异构体主峰降低（99.7%→95.6%），高分子杂质增加（0.3%→4.0%）；其余各检项未见明显变化趋势。杂质谱比</p> | | | |

| | |
|---------------|----------|
| | 对未见新杂质峰。 |
| 运输稳定性 (如有) | |
| 研究结果 | |
| 贮存条件及 有效期 | |

3.2.P 制剂

3.2.P.1 剂型及产品组成

提供制剂及其组成的说明，包括处方组成、规格、制剂包装系统类型。提供单位剂量产品的处方组成，列明各成分的作用，执行的标准等。

对于附带复溶稀释剂的制剂，在单独的“P”章节提供关于稀释剂的信息。

【总结示例—3.2.P.1 剂型及产品组成】

本品系采用 CHO-K1 细胞表达的重组抗 XXX 人源化单克隆抗体，辅以蔗糖、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、聚山梨酯 20 和注射用水等制成的无菌注射剂。研发代码(如有): XXX。规格: XXX，给药途径: XXX。

制剂处方如下，批量为 XXX。

| 成分 | 含量 | 供应商 | 质量标准 | 登记号 | 作用 |
|----|----|-----|------|-----|----|
| | | | | | |
| | | | | | |

是否存在过量投料：是 否

是否存在过量灌装：是 否

3.2.P.2 产品开发

3.2.P.2.1 处方组成

初步论证辅料与原料药的相容性。对于复方制剂，初步论证各原料药之间的相容性。

3.2.P.2.2 制剂

提供详细的处方开发过程，如辅料、缓冲盐、稳定剂等的种类和浓度筛选、pH 值筛选等。若存在过量投料情况，提供支持性数据。

3.2.P.2.3 生产工艺的开发

提供详细的工艺开发资料以及各工艺版本的变更情况（包括处方变更）。明确开发过程中生产的制剂批次的相关信息，如工艺版本、批号、生产规模和用途（如稳定性、非临床和参比物质），明确已用于临床试验研究（如有）、拟用于中国临床试验研究批次以及毒理批次的批次信息或工艺版本信息。

若拟用于中国临床试验研究批次与毒理批次生产工艺不同，应提供充分的可比性研究资料。对于已用于临床试验的产品，详细说明拟用于中国临床研究批次与已用于临床试验批次制剂生产工艺的异同，提供充分的可比性研究资料。对于国际多中心临床试验申请，明确拟用于中国临床试验的

工艺或批次信息。

3.2.P.2.4 包装系统

对包装系统的适用性进行初步论证，可结合包装系统供应商完成的包材相关研究资料以及本品的稳定性研究结果，评估本品与包材的相容性。

3.2.P.2.5 微生物属性

对产品的无菌性进行初步论证，对包装系统密封性进行评估。

3.2.P.2.6 相容性

说明制剂与复溶稀释剂以及给药装置的相容性，以支持临床方案中的拟定用法。

【总结示例—3.2.P.2 产品开发】

关键批次信息：

| 批号（对应原料药批号） | 生产规模 | 工艺版本 | 用途 |
|-------------|------|------|----|
| | | | |
| | | | |

制剂共涉及 X 个版本的生产工艺，分别为工艺 1、工艺 2 以及工艺 3。其中工艺 2 制剂用于毒理试验研究，工艺 3 制剂拟用于中国临床研究。

工艺 2 与工艺 3 的变更情况如下，其余未发生变更：

| 变更对比 | | 工艺 2 | 工艺 3 |
|-----------|---------|------|------|
| 对应原料药工艺版本 | | 工艺 B | 工艺 C |
| 处方组成 | | | |
| 规格 | | | |
| 生产 | 生产商 | | |
| | 设备 | | |
| | 规模 | | |
| | 工艺步骤及参数 | | |
| | | | |
| 包装系统 | | | |
| | | | |

对工艺 2 与工艺 3 开展了工艺性能对比(含中间体控制)以及质量可比性研究。

工艺性能对比：提供了工艺 2 生产 XXX 批次与工艺 3 生产 XXX 批次的工艺性能对比，包括中间体质量、收率等，除 XXX 外未见显著差异。差异分析如下：XXX。

批分析可比性：对工艺 2 生产 XXX 批次与工艺 3 生产 XXX 批次进行了批分析可比性研究，具体见批分析部分。差异分析如下：XXX。

稳定性可比性：对工艺 2 生产 XXX 批次与工艺 3 生产 XXX 批次进行了长期、加速、影响因素及强制降解可比性研究，具体见稳定性部分。差异分析如下：XXX。

相容性评估：根据包装系统供应商完成的包材相关研究资料以及本品的稳定性研究结果，相容性良好。

使用中稳定性研究：使用 XXX 作为配伍溶液，将制剂稀释至 XXXmg/ml，于 XXX 材质注射器中，在 XXX 条件下考察 XXX 小时，考察项目：XXX。结果：XXX。结论：XXX。

3.2.P.3 生产

3.2.P.3.1 生产商

提供生产商以及检验机构的名称、地址和职责。若为委托生产/委托检验，应注明。

【总结示例—3.2.P.3.1 生产商】

生产商：

| 名称 | 地址 | 职责 |
|----|----|----|
| | | |

3.2.P.3.2 批处方

提供批处方组成，明确制剂生产工艺中使用的所有成分，说明各成分每批的用量和执行的质量标准。明确过量灌装情况。

3.2.P.3.3 生产工艺和工艺控制

提供生产工艺信息，明确申报规模和批量（如有）。提供生产工艺流程图，对各工艺步骤进行详细描述，明确各步骤工艺参数。

【总结示例—3.2.P.3.3 生产工艺和工艺控制】

原料药解冻→合并→无菌过滤→灌装→轧盖→目检→贴签和包装→制剂。

3.2.P.3.4 关键步骤和中间体的控制

如有，提供关键步骤的工艺参数或关键工艺参数以及中间体或生产过程中常规控制项目及标准限度。

【总结示例—3.2.P.3.4 关键步骤和中间体的控制】

主要/关键工艺参数

| 工艺步骤 | 工艺参数 | 参数范围 |
|-------|-------|------|
| | | |
| | | |

中间体或过程控制

| 工艺步骤 | 项目 | 分析方法 | 可接受标准 |
|-------|-------|------|-------|
| | | | |
| | | | |

3.2.P.3.5 工艺验证和/或评价

如有，提供工艺验证的方案及结果，以附件形式提供验证报告。

3.2.P.4 辅料的控制

提供辅料的基本信息，包括名称、生产商、质量标准、登记号（如有）。提供各辅料的检测方法（如适用）、方法学验证结果及报告（如适用），提供辅料质量标准的制定依据（如适用）。

明确是否使用人源/动物源性辅料以及新型辅料。

如涉及自制辅料，明确是否使用人源/动物源性材料，简述上游构建、生产工艺、质量研究与控制、稳定性研究等。若该辅料采用 CHO 等真核细胞表达生产，工艺中应包含病毒去除/灭活单元，提供病毒清除验证研究方案及结果，并以附件形式提供验证报告。

【总结示例—3.2.P.4 辅料的控制】

| 名称 | 生产商 | 质量标准 | 登记号（如有） |
|----|-----|-----------|---------|
| | | 药典标准/企业标准 | |
| | | | |

是否使用人源/动物源性辅料：是 否

是否使用新型辅料：是 否

3.2.P.5 制剂的质量控制

3.2.P.5.1 质量标准

提供制剂的质量标准，包括考察项目、可接受标准以及分析方法。

3.2.P.5.2 分析方法

提供制剂各检测项目的分析方法。

3.2.P.5.3 分析方法的验证

提供方法学验证/确认信息，与原料药部分相同的验证内容无需重复提供。

3.2.P.5.4 批分析

提供代表性批次的批次信息和批分析结果。

3.2.P.5.5 杂质分析

提供杂质分析的信息。

3.2.P.5.6 质量标准制定依据

提供质量标准的制定依据。

【总结示例—3.2.P.5 制剂的质量控制】

质量标准和批分析结果：

| 检测项目 | 检测方法 | 标准 限度 | 检定结果 | | |
|----------|--------|----------|------|------|------|
| | | | 批号 1 | 批号 2 | 批号 3 |
| 对应原料药批号 | | | 批号 a | 批号 b | 批号 c |
| 鉴别 | 鉴别检项 1 | | | | |
| | 鉴别检项 2 | | | | |
| 理化 性质 | 颜色 | | | | |
| | 澄清度 | | | | |
| | 可见异物 | | | | |
| | 不溶性微粒 | | | | |

| | | | | | | |
|-------|--------------------------|--|--|--|--|--|
| | 装量 | | | | | |
| | pH 值 | | | | | |
| | 渗透压摩尔浓度 (mOsmol/kg) | | | | | |
| 纯度和杂质 | 分子排阻色谱法 | | | | | |
| | 电荷变异体 | | | | | |
| | CE-SDS 还原电泳法 | | | | | |
| | CE-SDS 非还原电泳法 | | | | | |
| 活性 | 结合活性 | | | | | |
| | 生物学活性 | | | | | |
| | 含量 | | | | | |
| | 无菌检查 | | | | | |
| | 细菌内毒素 | | | | | |
| | 异常毒性 | | | | | |
| | 需要控制的辅料成分 | | | | | |
| | | | | | | |

分析方法的验证/确认:

| 检测项目 | | 方法 | 分析方法验证/确认内容 | | | | | | | |
|------|------|------|-------------|----|-----|-----|-----|-----|----|-----|
| | | | 专属性 | 线性 | 精密度 | 准确度 | 检测限 | 定量限 | 范围 | 耐用性 |
| 鉴别 | 方法 1 | HPLC | + | - | + | - | - | - | - | + |
| | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | |
|-----------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| 纯度和 杂质 | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| 活性 | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| 含量 | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| 安全性 | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |

注：完成初步方法学验证填“+”，否则填“-”

3.2.P.6 对照品

提供用于制剂检验的对照品信息，资料撰写要求同原料药部分。若与原料药部分相同无需重复提供，注明同原料药对照品。

3.2.P.7 包装系统

提供包装系统信息，包括各组件名称、规格、来源、材质等。

【总结示例—3.2.P.7 包装系统】

| 项目 | 包装系统 | | |
|-------|------|--|--|
| 包材名称 | | | |
| 包材规格 | | | |
| 包材材质 | | | |
| 包材生产商 | | | |

| | | | |
|------------|--|--|--|
| 包材登记编号（如有） | | | |
|------------|--|--|--|

3.2.P.8 稳定性

3.2.P.8.1 稳定性总结和结论

总结所进行的稳定性研究的类型、采用的方案和研究结果。

3.2.P.8.2 批准后稳定性研究方案和承诺

提供后续稳定性研究方案。

3.2.P.8.3 稳定性数据

以适当的形式（如表格、图示和文字叙述等）提供稳定性研究的结果。

【总结示例—3.2.P.8 稳定性】

| 项目 | 放置条件 | 考察时间 (已完成) | 考察项目 | 考察批次 (工艺版本、用途) |
|-------------|---|---------------|------|-------------------|
| 考察包装系统 | 是否与申报包装系统的材质一致：是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 若不一致，应评估包装系统的代表性。 | | | |
| 长期 | | | | |
| 研究结果 | 同原料药 | | | |
| 加速 | | | | |
| 研究结果 | 同原料药 | | | |
| 影响因素 素试验 | 高温 | | | |
| | 光照 | | | |
| | …… | | | |

| | |
|---------------|-------------------------------|
| 研究结果 | 同原料药 |
| 运输稳定性 (如有) | 提供制剂运输稳定性研究结果, 评估是否支持临床试验的开展。 |
| 研究结果 | |
| 贮存条件及 有效期 | |

3.2.A 附录

3.2.A.1 设施和设备

简要描述生产流程的流程图, 包括物料、人员、废弃物和中间体在生产区域内外的流向。

提供与产品接触的设备及其用途(专用或多用)的总结说明。

3.2.A.2 外源因子的安全性评价

提供与外源因子有关的潜在污染的风险评估信息, 包括非病毒性外源因子以及病毒性外源因子。

从细胞系、动物和人源性材料、未加工收获液、病毒清除研究方面详述对病毒性外源因子的控制。

提供未加工收获液信息, 包括批号、制备过程、检验机构(第三方或自行检定)、检验项目、检验结果(可附列表)等。以附件形式提供未加工收获液检定报告。

提供病毒清除验证研究过程及结果, 以附件形式提供验证报告(如适用)。

病毒清除验证（如适用）

明确验证机构、模型病毒、验证用样品（批号、工艺版本）、运行次数、缩小模型代表性分析、验证结果以及病毒安全性评估等。评估验证用样品的代表性，如未使用临床申报工艺代表性批次样品进行病毒清除验证且验证用样品所用工艺与临床样品工艺间存在变更，提供各验证步骤上样样品的质量对比，包括但不限于蛋白浓度、杂质水平等。

如涉及平台工艺，可参照《治疗用重组蛋白产品临床试验申请病毒清除工艺平台验证技术指导原则（试行）》提供相应的研究依据。

【总结示例—3.2.A.2 外源因子的安全性评价】

未加工收获液：委托 XXX 公司对临床批（批号）UPB 进行检测，提供了原始检测报告。

| 名称 | 项目 | 分析方法 | 可接受标准 | 批号 |
|---------------------|-------|-----------------------|-------|----|
| 未加工 收获液 (UPB) | 支原体 | 《中国药典》XXX 年版 培养法 | | |
| | | 《中国药典》XXX 年版 指示细胞法 | | |
| | 微生物限度 | 《中国药典》XXX 年版 薄膜过滤法 | | |
| | 鼠细小病毒 | qPCR | | |
| | 内外源病毒 | 《中国药典》XXX 年版 | | |

| | | | | |
|--|-------|-------------------|--|--|
| | 污染检查 | 体外不同指示细胞接种 培养法 | | |
| | | | | |

病毒清除验证（如适用）

验证机构：XXX

模型病毒：XXX

研究样品（批号）：XXX（工艺版本，用途）

运行次数：2次。

研究条件对比：

| 项目 | 参数 | 临床样品工 艺参数范围 | 缩小模型验证 工艺参数范围 | 经评估最差 工艺条件 |
|----------------|----------------------------|----------------|------------------|---------------|
| 低 pH 灭活 | 温度 | | | |
| | 蛋白浓度 | | | |
| | 灭活 pH | | | |
| | 孵育时间 | | | |
| | | | | |
| 病毒 截留 过滤 | 滤器型号 | | | |
| | 跨膜压差 (明确供应商验 证的最差条件) | | | |
| | 体积载量 | | | |
| | | | | |

验证研究结果汇总：

| 工艺步骤 | 模型病毒 | Log ₁₀ 下降因子 | |
|---------|------|------------------------|------|
| | | 运行 1 | 运行 2 |
| 低 pH 灭活 | | | |
| | | | |
| 病毒截留过滤 | | | |
| | | | |
| | | | |

安全因子范围：按照最大临床剂量以及 UPB 中最大逆转录病毒样颗粒数量等最差条件进行计算，每 XXX 剂量中可能会有一个潜在的逆转录病毒颗粒。

3.2.A.3 辅料

3.2.R 区域性信息

3.2.R.1 工艺验证

如有，提供工艺验证方案和报告。

3.2.R.2 批记录

提供代表临床试验用样品工艺的批生产、检验记录。

提供上述批次的检验报告。

3.2.R.3 分析方法验证报告

提供分析方法验证/确认报告，包含典型图谱（如有）。

3.2.R.4 稳定性图谱

提供稳定性研究的典型图谱。

3.2.R.5 可比性方案（如适用）

3.2.R.6 其他

四、参考文献

[1] 国家药典委员会.中华人民共和国药典[S].2025 版.北京: 中国医药科技出版社, 2025: 470-480.

[2] 国家药品监督管理局药品审评中心.《治疗用重组蛋白产品临床试验申请病毒清除工艺平台验证技术指导原则(试行)》[EB/OL].2024 年 1 月. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/52daa6be5e529f9e3b1f5c89fc5607ce>.

[3] ICH Q5A(R2). Viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin. 2023.

[4] ICH M4Q(R1). The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use : Quality. 2002.