

## 本周更新内容

### 目录

1.国家药监局药审中心关于发布《司美格鲁肽注射液生物类似药体重管理适应症临床试验设计指导原则》的通告（2024 年第 46 号） .....	2
2.国家药监局关于适用《M12：药物相互作用研究》国际人用药品注册技术协调会指导原则及问答文件的公告（2024 年第 130 号） .....	3
3.国家药监局综合司公开征求《关于加强药品受托生产监督管理工作的公告（征求意见稿）》意见 .....	3
4.国家药监局药审中心关于发布《抗体偶联药物分段生产试点注册申报技术要求》的通告（2024 年第 47 号） .....	4

## 1. 国家药监局药审中心关于发布《司美格鲁肽注射液生物类似药体重管理适应症临床试验设计指导原则》的通告（2024年第46号）

发布机构：国家药品监督管理局药品审评中心

发布日期：2024年11月01日

发布目的：为指导司美格鲁肽注射液生物类似药体重管理适应症临床试验设计。

发布内容如下：

司美格鲁肽注射液是一种长效人胰高血糖素样肽-1（GLP-1）受体激动剂，该品种有用于不同适应症的两个产品，商品名分别为 Ozempic 和 Wegovy。Ozempic 用于 2 型糖尿病成人患者的血糖控制。Wegovy 用于体重管理适应症，2024 年 6 月，在我国大陆获批上市，商品名为诺和盈，用于在控制饮食和增加体力活动的基础上对成人患者的长期体重管理，初始体重指数（BMI）符合以下条件： $\geq 30\text{kg/m}^2$ （肥胖），或  $\geq 27\text{kg/m}^2$  至  $< 30\text{kg/m}^2$ （超重）且存在至少一种体重相关合并症，例如高血糖、高血压、血脂异常、阻塞性睡眠呼吸暂停或心血管疾病等。

司美格鲁肽注射液生物类似药临床研究策略，药应以在我国上市的原研药为参照药（上市许可持有人为丹麦诺和诺德公司 Novo Nordisk A/S），开展药代动力学比对试验和临床安全有效性比对试验，以支持按生物类似药注册上市。药代动力学比对试验需要在健康受试者中完成一项与原研药比对的单次给药生物等效性研究，验证试验药与原研药 PK 特征的相似性。临床安全有效性比对试验需在不合并 2 型糖尿病的中国肥胖人群中进行一项与原研药的临床等效性比对研究。

生物类似药临床试验应进行科学合理的设计，证明试验药与参照药的相似性，设计要点包括以下三方面内容：（一）药代动力学比对试验：试验设计、研究人群、剂量及给药途径、采样点设计、终点指标与界值。（二）临床安全有效性比对试验：实验设计、研究人群、给药方案/剂量、试验疗程、评价指标、等效性界值、样本量。（三）其他需要重点关注的问题：安全性、免疫原性研究、患者药代动力学研究。

司美格鲁肽注射液生物类似药体重管理适应症的研发应遵循生物类似药指导原则的一般要求。目前认为临床相似性评价应至少包括一项药代动力学比对试验和一项临床安全有效性比对试验。对于本文未能覆盖的问题，鼓励申请人积极与监管机构进行沟通交流。

具体内容详见附件 1《司美格鲁肽注射液生物类似药体重管理适应症临床试验设计

指导原则》。

## 2.国家药监局关于适用《M12：药物相互作用研究》国际人用药品注册技术协调会指导原则及问答文件的公告（2024年第130号）

发布机构：国家药监局

发布日期：2024年11月01日

发布目的：为推动药品注册技术标准与国际接轨。

发布内容如下：

为推动药品注册技术标准与国际接轨，经研究，国家药品监督管理局决定适用《M12：药物相互作用研究》国际人用药品注册技术协调会指导原则及问答文件（以下简称 M12 指导原则及问答文件）。现将有关事项公告如下：

一、自 2024 年 10 月 29 日起开始的相关研究（以试验记录时间点为准），均适用 M12 指导原则及问答文件。

二、相关技术指导原则可在国家药品监督管理局药品审评中心网站查询。国家药品监督管理局药品审评中心负责本公告实施过程中的相关技术指导工作。

具体内容详见附件 2 国家药监局关于适用《M12：药物相互作用研究》国际人用药品注册技术协调会指导原则及问答文件的公告（2024 年第 130 号）。

## 3.国家药监局综合司公开征求《关于加强药品受托生产监督管理工作的公告（征求意见稿）》意见

发布机构：国家药监局

发布日期：2024年11月01日

发布目的：为加强药品委托生产监督管理，促进医药产业高质量发展。

发布内容如下：

为进一步督促药品上市许可持有人（以下简称持有人）和受托生产企业共同履行保障药品质量的义务，不断提升药品质量，推动产业深度转型升级，鼓励发展新质生产力，现就加强药品受托生产监督管理工作有关事宜公告如下：

一、强化受托生产企业的质量责任。从总体要求、受托生产企业应具备的条件、受托生产企业对委托方的选择原则、配合技术转移要求、风险防控要求、质量管理体系衔

接要求、双方沟通要求、加强共线生产管理、受托生产同一品种的管理要求、留样和稳定性考察要求、检验要求、配合审核和检查等几方面进行阐述。

二、加强受托生产的监督管理。从受托生产许可原则要求、人员资质及生产管理要求、长期停产的复产要求、严格出具同意受托生产意见书、持有人品种转让的管理要求、许可证发放、委托生产有效期、主动注销许可情形、年度检查全覆盖和抽检要求、关键人员履职能力考核评估、跨省监管协作、违法行为查处等方面进行阐述。

三、其他事项：从整改要求、政策支持导向、鼓励信息化和高质量发展、执行日期等方面进行阐述。

具体内容详见附件3《关于加强药品受托生产监督管理工作的公告（征求意见稿）》。

#### 4.国家药监局药审中心关于发布《抗体偶联药物分段生产试点注册申报技术要求》的通告（2024年第47号）

发布机构：国家药监局药审中心

发布日期：2024年11月07日

发布目的：为支持生物医药产业高质量发展。

发布内容如下：

生物制品具有复杂多样、易降解等特点，分段生产可能会引入更多风险，且分段越多风险越大。对分段生产所涉及的药品上市许可申请或上市后变更申请，申请人/上市许可持有人（Marketing Authorization Holder, MAH）作为主体责任人，应当充分评估分段生产可能产生的风险，开展充分的研究和必要的验证。分段生产品种申报注册时，重点关注中间产品运输稳定性研究、出入场验收标准的制定、分析方法的转移桥接研究等。

本文件适用于纳入分段生产试点的ADC产品所涉及的上市申请或上市后变更补充申请，指导小分子、原液或制剂分段生产相关研发和注册申报工作。

ADC产品生产工艺复杂且易受多种因素影响，生产过程中使用的物料较多，存在引入外源因子或毒性化学材料的风险，需要基于风险评估建立全面的质量控制策略。上游生产工艺中间产品（如小分子、原液）质量属性差异可能会影响后续工艺或ADC原液/制剂的关键质量属性。因此，需要针对ADC产品的分段生产开展覆盖生产全链条、全生命周期的研究与验证。

相比于非分段生产的工序，ADC产品分段生产模式的新增风险主要在中间产品的转运过程和交接环节上，申请人/MAH应重点关注运输过程中中间产品的质量控制、出场和入场验收标准的制定、变更研究等。

根据药品注册核查检验相关规定，基于风险启动注册核查和注册检验。

详细内容见附件4《抗体偶联药物分段生产试点注册申报技术要求》。

附件1

**司美格鲁肽注射液生物类似药  
体重管理适应症临床试验设计指导原则**

2024年10月

# 目 录

<u>一、概述</u> .....	1
<u>二、司美格鲁肽注射液生物类似药临床研究策略</u> .....	2
<u>三、体重管理适应症临床试验设计要点</u> .....	3
<u>(一) 药代动力学比对试验</u> .....	3
<u>(二) 临床安全有效性比对试验</u> .....	4
<u>(三) 其他需要重点关注的问题</u> .....	6
<u>四、小结</u> .....	6
<u>五、参考文献</u> .....	7

## 一、概述

司美格鲁肽注射液是一种长效人胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂，该品种有用于不同适应症的两个产品，商品名分别为 Ozempic 和 Wegovy。Ozempic 用于 2 型糖尿病成人患者的血糖控制。自 2021 年起，Wegovy 先后在美国、欧洲和日本获批体重管理适应症。2024 年 6 月，在我国大陆获批上市，商品名为诺和盈，用于在控制饮食和增加体力活动的基础上对成人患者的长期体重管理，初始体重指数 (BMI) 符合以下条件： $\geq 30\text{kg/m}^2$  (肥胖)，或  $\geq 27\text{kg/m}^2$  至  $<30\text{kg/m}^2$  (超重) 且存在至少一种体重相关合并症，例如高血糖、高血压、血脂异常、阻塞性睡眠呼吸暂停或心血管疾病等。规格包括 0.68mg/ml, 1.5ml; 1.34mg/ml, 1.5ml; 1.34mg/ml, 3ml; 2.27mg/ml, 3ml 和 3.2mg/ml, 3ml。用法用量为：以 0.25mg 剂量开始司美格鲁肽皮下注射，每周一次。遵循表 1 中的推荐给药方案，以尽量减少胃肠道不良反应；本品的维持剂量为 2.4mg (推荐) 或 1.7mg 每周一次。

表 1 推荐给药方案

治疗	周	每周一次给药剂量
初始剂量	第 1~4 周	0.25mg
递增剂量	第 5~8 周	0.5mg

	第 9~12 周	1mg
	第 13~16 周	1.7mg
维持剂量	第 17 周及以后	1.7mg 或 2.4mg

为了更好地推动我国生物类似药的研发，在原国家食品药品监督管理局已发布的《生物类似药研发与评价技术指导原则（试行）》基础上，讨论形成对司美格鲁肽注射液生物类似药体重管理适应症临床试验设计的建议，为研发机构和研究者提供参考。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认知。随着科学研究的进展，本指导原则中的相关内容将会得到不断完善与更新。应用本指导原则时，请同时参考药物临床试验质量管理规范（Good Clinical Practice, GCP）、人用药品技术要求国际协调理事会（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）和其他国内已发布的相关指导原则。

## 二、司美格鲁肽注射液生物类似药临床研究策略

司美格鲁肽注射液生物类似药应以在我国上市的原研药为参照药（上市许可持有人为丹麦诺和诺德公司 Novo Nordisk A/S），开展药代动力学比对试验和临床安全有效性比对试验，以支持按生物类似药注册上市。

药代动力学比对试验需要在健康受试者中完成一项与原

研药比对的单次给药生物等效性研究，验证试验药与原研药 PK 特征的相似性。临床安全有效性比对试验需在不合并 2 型糖尿病的中国肥胖人群中进行一项与原研药的临床等效性比对研究。

### **三、体重管理适应症临床试验设计要点**

生物类似药临床试验应进行科学合理的设计，证明试验药与参照药的相似性。

#### **(一) 药代动力学比对试验**

**试验设计：**司美格鲁肽注射液半衰期较长，且具有免疫原性，建议采用单次给药的随机、平行对照的试验设计。在药学物质基础一致的前提下，若分别申报 2 型糖尿病适应症和体重管理适应症的生物类似药时，可共用一套 PK 比对研究数据。

**研究人群：**健康受试者是评价试验药与参照药的药代动力学差异的敏感人群，需注意选择的两组受试者基线可比。建议根据司美格鲁肽注射液 PK 参数的变异度、等效性界值、置信区间和检验效能等参数计算样本量。

**剂量及给药途径：**原则上应选择能检测出试验药与参照药的 PK 差异的敏感剂量开展研究，PK 比对研究中应选择的给药剂量为 0.25mg。若采用其他给药剂量，应事先与监管机

构沟通，并提供相应的支持性证据。皮下给药时尽量选择相同注射部位，将有利于更有效评价试验药与参照药的 PK 差异。

**采样点设计：**采样点设计以能够准确反映试验药和参照药整体 PK 特征为原则，应包括吸收相、分布相和末端消除相，并满足  $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$  比值大于 80%。

**终点指标与界值：**以司美格鲁肽的  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$ 、和  $AUC_{0-\infty}$  作为主要终点指标，试验药与参照药主要终点指标几何均值比的 90% 置信区间应在 80.00%~125.00% 范围内。建议提供全面的 PK 参数，包括但不限于  $C_{max}$ 、 $t_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$  比值、表观分布容积、清除率和消除半衰期等，对次要终点指标进行描述性比较分析。

## **(二) 临床安全有效性比对试验**

**试验设计：**临床有效性比对目的是证明试验药与原研药临床疗效相似，应遵循以原研药为对照的随机分组、平行对照、等效性设计原则。

**研究人群：**选择不合并 2 型糖尿病的肥胖人群。体重指数 BMI 界值建议参照我国对肥胖的判定标准，选择  $BMI \geq 28.0$   $kg/m^2$  的人群作为受试者。

**给药方案/剂量:** 以 0.25mg 剂量开始司美格鲁肽皮下注射，每周一次。遵循表 2 中的推荐给药方案。以 2.4mg 作为维持剂量。

表 2 推荐给药方案

治疗	周	每周一次给药剂量
初始剂量	第 1~4 周	0.25mg
递增剂量	第 5~8 周	0.5mg
	第 9~12 周	1mg
	第 13~16 周	1.7mg
维持剂量	第 17 周及以后	2.4mg

**试验疗程:** 总疗程至少为 44 周。维持剂量为 2.4mg，应包括 16 周的剂量滴定期和 28 周的剂量维持期。

**评价指标:** 主要评价指标为治疗 44 周后试验药组和参照药组之间体重相对基线下降百分比的差值。次要疗效指标建议包括体重相对基线下降百分比 $\geq 5\%$ 的受试者比例、腰围指标等，不必设置过多的次要疗效指标。

**等效性界值:** 汇总司美格鲁肽两项国外关键性研究 STEP 1、STEP 3（68 周）和一项以中国人群为主的研究（44 周）的临床疗效数据，计算试验组与安慰剂组治疗后体重较基线变化的百分比差值的 Meta 分析结果。建议将体重较基线变化的百分比差值的等效性界值按组间均数差值双侧的 95%置信区间设定为 $\pm 4.16\%$ 。

**样本量：** 试验前需充分估计所需的样本量，通常建议  $\alpha$  取双侧 0.05（双单侧 0.025），检验效能至少 80%。

### **（三）其他需要重点关注的问题**

#### **1、安全性**

在药代和有效性比对试验研究中均应对不良反应发生的类型、严重性和频率等进行比较，尤其是特定的重点关注的不良反应。

#### **2、免疫原性研究**

应在临床比对试验中检测抗药抗体（ADA）和中和抗体（Nab），通过抗药抗体/中和抗体阳性率、抗体滴度、抗体出现时间等进行免疫原性评价。建议对所有受试者进行样本检测，采样点应至少包括首次给药前、半程治疗及末次给药后。

#### **3、患者药代动力学研究**

考虑到司美格鲁肽在健康受试者和肥胖患者中吸收、代谢和清除途径基本一致，可不在肥胖患者中开展 PK 比较研究。

### **四、小结**

司美格鲁肽注射液生物类似药体重管理适应症的研发应遵循生物类似药指导原则的一般要求。目前认为临床相似性评价应至少包括一项药代动力学比对试验和一项临床安全

有效性比对试验。本文对司美格鲁肽注射液生物类似药体重管理适应症研究设计要点进行了阐述，对于未能覆盖的问题，鼓励申请人积极与监管机构进行沟通交流。

## 五、参考文献

U.S. Food and Drug Administration. OZEMPIC Label [EB/OL]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/2096371bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/2096371bl.pdf). 2017-12-05.

European Medicines Agency. Ozempic EPAR summary for the public[EB/OL]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_en.pdf). 2018-02-08.

国家药品监督管理局. 司美格鲁肽注射液说明书. 2021-04-27.

U.S. Food and Drug Administration. WEGOVY Label [EB/OL]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/215256s0001bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/215256s0001bl.pdf). 2021-06-04.

European Medicines Agency. Wegovy EPAR summary for the public[EB/OL]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wegovy-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wegovy-epar-product-information_en.pdf). 2022-01-06.

国家药品监督管理局. 司美格鲁肽注射液说明书. 2024-06-18.

国家食品药品监督管理总局. 生物类似药研发与评价技术指导原则（试行）[EB/OL]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/300003.html>. 2015-02-28.

附件 2

**国家药监局关于适用《M12：药物相互作用研究》国际人用药品注册  
技术协调会指导原则及问答文件的公告（2024 年第 130 号）**

发布时间：2024-11-01

为推动药品注册技术标准与国际接轨，经研究，国家药品监督管理局决定适用《M12：药物相互作用研究》国际人用药品注册技术协调会指导原则及问答文件（以下简称 M12 指导原则及问答文件）。现将有关事项公告如下：

一、自 2024 年 10 月 29 日起开始的相关研究（以试验记录时间点为准），均适用 M12 指导原则及问答文件。

二、相关技术指导原则可在国家药品监督管理局药品审评中心网站查询。国家药品监督管理局药品审评中心负责本公告实施过程中的相关技术指导工作。

特此公告。

国家药监局

2024 年 10 月 29 日

### 附件 3

## 关于加强药品受托生产监督管理工作的公告

(征求意见稿)

为进一步督促药品上市许可持有人(以下简称持有人)和受托生产企业共同履行保障药品质量的义务,不断提升药品质量,推动产业深度转型升级,鼓励发展新质生产力,现就加强药品受托生产监督管理工作有关事宜公告如下。

### 一、强化受托生产企业的质量责任

(一)【总体要求】受托生产企业应当确保药品生产过程持续符合法定要求,严格遵守药品生产质量管理规范(以下简称GMP),严格按照注册标准和核准的生产工艺组织生产,严格履行质量协议和委托生产协议约定的义务。

(二)【受托生产企业应具备的条件】受托生产企业应当具备与受托产品相匹配的机构、人员及质量管理体系,保证双方质量管理体系有效衔接,确保生产过程及药品质量持续符合法定要求;具备与受托产品相匹配的生产线及充足的产能,满足受托产品的生产需求;具有较强技术转移能力、质量保证能力、风险防控能力;具有良好的信用状况、履约能力、运营能力及可持续发展能力。

(三)【受托生产企业对委托方的选择原则】受托生产企业应当建立委托方质量管理体系评估机制。在接受委托生产前,应当对持有人质量管理体系进行全面评估,评估重点应当包括委托

方质量管理体系运行情况、技术转移管理能力、受托生产品种的风险因素、共线生产的可行性等,委托生产企业符合评估要求的,方可签署委托生产协议与质量协议。优先选择组织机构健全、质量管理体系完备、具备研发能力、掌握委托生产药品关键工艺技术、关键人员履职能力良好的持有人开展合作。

(四)【配合技术转移要求】委托双方应当强化产品技术转移过程风险识别、沟通、分析、评估、处置和培训,确保产品技术转移研究充分,转移前后药品质量一致。委托双方在技术转移过程中,如发现对方在硬件条件、生产管理、质量管理等方面难以完成技术转移的、可能产生药品生产质量风险的,应当停止合作。涉及委托研发的产品,持有人、研发机构和受托生产企业之间应当密切配合,共同完成技术转移工作。

受托生产企业在技术转移过程中应当做好以下工作:(1)配备技术转移机构和人员,明确其岗位职责;建立健全产品技术转移质量管理制度,审核持有人制定的产品技术转移方案,并落实方案要求;(2)依法依规做好设施设备的确认、工艺验证、清洁验证、检验方法等确认验证工作和共线生产风险评估工作;(3)配合委托方汇总分析技术转移数据、记录,审核技术转移报告,确保技术转移过程记录和数据真实、准确、完整、可追溯。(4)根据工艺验证、清洁验证、检验方法等确认验证工作和共线生产风险评估结果,与委托方共同制定生产工艺规程、内控质量标准、相关记录 and 操作规程等。

(五)【风险防控要求】受托生产期间,受托生产企业应当

基于品种类型、工艺特点、在产情况，协助持有人开展季度风险研判分析和年度产品质量回顾分析。根据质量协议和委托生产协议约定，对可能存在合规风险、质量风险的委托生产项目，会同持有人及时采取有效的风险控制措施。对存在重大合规风险或质量风险的应当立即停止生产，并向委托生产双方所在地省级药品监督管理部门报告。受托生产企业应当建立药物警戒制度，配合持有人开展疑似不良反应的监测、识别、评估和控制工作。

对持有人的现场派驻人员，受托生产企业应进行必要培训；受托生产无菌制剂等高风险产品的，不得以任何理由拒绝派驻人员进入洁净区。持有人现场派驻人员应定期参加无菌制剂培养基模拟灌装等验证活动。

（六）【质量管理体系衔接要求】受托生产企业应当根据委托生产协议、质量协议和持有人转移的技术文档建立受托生产文件体系，指定专人负责与持有人的质量管理体系衔接工作；质量协议中应当明确持有人有权查阅与受托生产活动直接相关的管理制度和操作，确保受托生产符合法律法规、技术规范以及持有人质量管理等要求。委托双方应当利用信息化手段开展生产、检验全过程文件和记录的审核、传递、数据归档等工作，应当确保质量管理体系有效衔接，强化药品记录和数据管理，保证受托生产信息真实、准确、完整和可追溯。

（七）【双方沟通要求】受托生产企业应当配合持有人建立质量信息沟通程序，按照风险管理原则，制定沟通信息清单（包括但不限于偏差、变更、不符合质量标准的结果、重要的异常趋

势、批生产检验记录、确认与验证、留样观察和稳定性考察、上市后药物警戒信息、接受药品监督管理部门检查情况、不良信用记录等），明确沟通人员名单和职责、沟通方式、沟通时限，就质量协议执行过程中遇到的问题，及时、主动地与持有人沟通协调，并保存沟通记录。

（八）【加强共线生产管理】受托生产企业应对品种共线生产的可行性和可控性负主体责任，应当系统梳理所有生产线上的共线生产品种情况（包括已批准上市药品、临床试验用药品、试制样品等），综合考虑产品特性、物料性质、生产规模、生产工艺等因素，根据《药品共线生产质量风险管理指南》全面系统地开展共线生产风险评估，并根据评估结果及时完善产品共线策略，如采取独立空调控制系统、专用生产设备或配件、阶段性生产等必要的措施，防范污染、交叉污染、混淆、差错、超负荷生产等风险，最大程度降低药品共线生产风险，充分保障药品质量安全。

受托生产企业应每年审核和回顾各阶段共线生产策略，并向所有共线品种委托方通报审核回顾情况；拟引入新品种、物料共线生产时，应当及时将共线生产风险评估情况通报所有共线品种的委托方；对委托方的反馈意见，受托生产企业应当进行认真研判，并采取相应的纠正预防措施。

受托生产企业应当对共线生产实际产能进行充分评估，根据生产线设计的实际产能，合理确定接受委托生产的品种数量和批次数，不得超负荷生产。

(九) 【受托生产同一品种的管理要求】同一受托生产企业接受多家持有人委托生产同一品种,或者受托生产企业自身持有相同品种的,应当分别制定相应的工艺规程,物料管理和生产过程应当相互独立、严格区分;确有需要共用的物料,应该经过严格评估。

(十) 【留样和稳定性考察要求】持有人、受托生产企业应当加强对样品的管理,确保满足委托生产药品的追溯和调查要求。鼓励委托双方对委托生产的物料和制剂产品按照药品 GMP 要求进行留样和开展稳定性考察。

对于贮藏条件严苛(常温保存条件以外)的药品,委托双方均需对委托生产的物料和制剂按照药品 GMP 要求进行留样及稳定性考察。在同一质量管理体系下的母、子公司之间或者不同子公司之间委托生产药品的,可由受托生产企业统一进行留样及稳定性考察。

持有人的稳定性考察工作,可自行开展或者委托具有资质的第三方检验机构,不得委托生产该药品的受托生产企业开展。

(十一) 【检验要求】鼓励持有人与受托生产企业同时具备委托生产品种相适应的检验能力。对无菌药品等重点品种,持有人委托受托生产企业进行检验的,每生产 10 批次成品,对成品至少抽样 1 批次;生产成品不足 10 批次的年度,当年对成品至少抽样 1 批次自行检验或者送至具有资质的第三方检验机构进行检验。同一质量管理体系下的母、子公司之间或者不同子公司之间委托生产药品的,可由受托生产企业统一进行检验。

(十二) **【配合审核和检查】**受托生产企业应当配合持有人开展现场审核工作,配合持有人所在地省级药品监督管理部门开展延伸检查。在审核和检查期间受托生产企业不得隐瞒真实情况或提供虚假材料,不得代替持有人撰写评估报告。

持有人和受托生产企业应当采用符合 GMP 要求的信息化手段记录保存生产、检验全过程数据,确保能够高效的进行质量审核工作。

## 二、加强受托生产的监督管理

(十三) **【受托生产许可原则要求】**申请人拟申请办理受托生产药品生产许可证(以下称 C 类许可证)核发或者申请 C 类许可证许可事项变更的,各省级药品监督管理部门应当按照《药品生产监督管理办法》(市场监管总局令第 28 号)、《国家药监局关于实施新修订〈药品生产监督管理办法〉有关事项的公告》(2020 年第 47 号)等要求严格审核,并结合本公告第(二)项要求进行评估。

(十四) **【人员资质及生产管理要求】**各省级药品监督管理部门在审批许可事项时应当严格审核有关人员资质。拟受托生产无菌药品的,生产负责人、质量负责人、质量授权人均应当具有至少五年从事药品生产和质量管理的实践经验,且其中至少三年为无菌药品生产和质量管理的实践经验。受托生产中药注射剂、多组分生化药的,生产负责人、质量负责人、质量授权人应当具备同类型制剂产品三年以上生产和质量管理的实践经验。

(十五) **【长期停产的复产要求】**长期停产(最近一次药品

再注册周期内未开展商业化规模生产)拟恢复生产的,应当符合国家药监局《境内生产药品再注册申报程序》中关于长期停产药品复产的相关要求。对于国家短缺药品和临床必需易短缺药品,可以通过委托生产形式恢复生产;对于其他药品,需按批准的要求恢复生产并达到放行条件后,方可申请办理委托生产。

相关生产线长期未生产上市放行产品(无菌生产线超过1年、其他类型生产线超过3年)的,受托生产企业应当开展复产前确认和验证,并向所在地省级药品监督管理部门申请药品GMP符合性检查,通过检查后方可接受委托生产。

(十六)【严格出具同意受托生产意见书】拟接受委托生产(含接受本省企业委托)的,由受托生产企业向所在地省级药品监督管理部门提出申请。

受托生产企业所在地省级药品监督管理部门应当严格审核受托生产企业提交的申请资料(清单见附1),结合受托品种的剂型和生产线通过药品GMP符合性检查情况(检查要求见附2)出具《同意受托生产意见书》(模板见附3)。需重新组织开展药品GMP符合性检查的,应当在检查通过后出具《同意受托生产意见书》。

对于以下情形,原则上不得出具《同意受托生产意见书》:

1. 持有人同剂型产品近三年内出现监督抽检不合格、生产检查不符合药品GMP要求等违法违规情形的;

2. 受托生产企业同剂型及生产线近三年内出现监督抽检不合格、生产检查不符合药品GMP要求等违法违规情形的;

3. 委托生产无菌药品的，持有人和受托生产企业双方均不具有三年以上同剂型药品商业化生产经验的。

(十七)【持有人品种转让的管理要求】对于持有人变更的，受托生产企业所在地省级药品监督管理部门应当严格审查，对于以下情形原则上不得出具《同意受托生产意见书》：

1. 近三年内拟转让品种多批次不合格或生产环节抽检不合格、注册核查不通过、该品种监督检查结论不符合药品 GMP 要求、出现药品不良反应聚集性事件的；

2. 受让方已持有相同品种的；

3. 持有人持有同一品种多种规格，仅转出部分规格的；

4. 距离上一次持有人变更时间不超过三年的；

5. 上市申请获得批准不超过三年的；

6. 药品审评（含上市申请、补充申请、一致性评价申请）期间的。

(十八)【许可证发放】受托生产企业取得《同意受托生产意见书》后，委托方应在 6 个月内向委托方所在地省级药品监督管理部门申请办理 B 类生产许可事项。受托生产企业所在地省级药品监督管理部门，依据下述情形适时核发或变更 C 类药品生产许可证：

1. 以委托生产形式申请药品上市许可的，在委托方取得 B 类生产许可证后、申请药品上市许可前办理 C 类药品生产许可证。

2. 已上市品种申请委托生产涉及场地变更为备案类变更

的，委托方应当先取得 B 类生产许可证，完成生产场地备案后办理 C 类药品生产许可证；涉及场地变更为补充申请审批的，委托方应当先取得 B 类生产许可证，受托方取得 C 类生产许可证后，委托方再向国家药监局药品审评中心提出补充申请。

3. 已上市品种申请持有人变更的，在委托方取得 B 类生产许可证后、申请药品上市许可持有人变更前办理。

受托生产企业所在地省级药品监督管理部门审核后，按程序办理药品生产许可证核发或变更，并按要求载明相关事项。

（十九）【委托生产有效期】持有人所在地省级药品监督管理部门审批办理许可证委托生产有效期时，委托生产许可有效期自批准之日起 3 年。受托方所在地省级药品监督管理部门审批办理许可证委托有效期时，应当按照委托方登载的有效期进行登载。

在此期间，相关药品生产许可证、药品注册批件或者委托生产协议等资质证明文件失效的，该委托关系自然失效。委托方和受托生产企业在委托关系届满前 6 个月内可申请延期，仅延续委托生产有效期的原则上不开展检查。

（二十）【主动注销许可情形】持有人及受托生产企业应在每年年底前，梳理许可证上注册品种获批情况以及受托品种委托生产情况。如存在因未成功实现技术转移、委托生产品种未获批上市许可、商务合作等因素终止受托活动的，持有人及受托生产企业应当于次年 3 月底前主动向所在地省级药品监督管理部门申请注销或核减相应生产范围。

（二十一）【年度检查全覆盖和抽检要求】受托生产企业所在地省级药品监督管理部门应当每年对受托生产企业实施全覆盖检查，并将同一家生产企业接受多家持有人委托生产同一品种的情形作为检查重点。

各省级药品监督管理部门应当加强对委托生产品种的抽检力度。持有人所在地省级药品监督管理部门可通过生产、进口、流通（含网络）、使用等环节抽样，或者商请受托生产企业所在地省级药品监督管理部门在生产环节抽样和（或）检验，确保完成年度全覆盖抽检。

（二十二）【关键人员履职能力考核评估】省级药品监督管理部门在持有人委托生产许可审批以及日常监管中，应当强化药品委托生产双方企业关键人员履职能力考核评估，根据考核评估和检查情况，可采取不予许可、约谈、告诫、限期整改等措施，必要时可进一步采取暂停生产、销售等风险暂控措施。

（二十三）【跨省监管协作】各省级药品监督管理部门利用药品安全信用档案和国家药品抽检信息系统等平台，做好跨省委托生产品种监督检查信息和质量抽检信息传递。持有人所在地省级药品监督管理部门发起联合、委托检查或质量抽检等商请需求的，受托生产企业所在地省级药品监督管理部门收到需求后应当及时对需求予以回应，确认配合开展检查或抽验的，应当在双方约定的时间内反馈监督检查或质量抽检结果信息。

（二十四）【违法行为查处】药品监督管理部门发现持有人或者药品生产企业在申请生产许可过程中，涉嫌提供虚假人员学

历、履历、提供虚假数据或者记录、编造现场评估报告等的，按照《药品管理法》第一百二十三条查处。

受托生产企业在受托生产期间，存在生产假劣药品、编造生产检验记录、未经批准擅自改变生产工艺或者受托生产行为未遵守《药品生产质量管理规范》等情形的，应当依法承担相应的法律责任，由受托方所在地省级药品监督管理部门按照《药品管理法》第一百一十六条、第一百一十七条、第一百二十四条、第一百二十六条和第一百二十七条等查处。

受托生产企业所在地省级药品监管部门应当及时将上述违法违规行为及查处情况通报持有人所在地省级药品监督管理部门。

### 三、其他事项

（二十五）【整改要求】各省级药品监督管理部门应当加强政策宣贯，督促持有人和受托生产企业对照本公告要求开展全面自查。受托生产情况与本公告要求不一致的，受托生产企业应当与持有人沟通协商，制定整改方案，原则上整改时间不超过一年。省级药品监督管理部门应当督促持有人和受托生产企业限期整改；限期整改不到位的，依法暂停其委托生产活动，或者核减相关生产范围直至依法吊销药品生产许可证。

（二十六）【政策支持导向】鼓励创新药、经卫生健康主管部门确定的临床急需药品、应对突发公共卫生事件急需药品和治疗罕见病药品等通过委托生产方式扩大产能。对于临床价值低、同质化严重的药品，原则上不得委托生产。

(二十七) **【鼓励信息化和高质量发展】**鼓励持有人和受托生产企业建立药品生产、检验全过程信息化管理体系。新开办受托生产企业、新增受托生产品种所在生产线涉及国家集采、高风险药品的，鼓励配备制造管理系统(MES)、实验室信息管理系统(LIMS)、文档管理系统(DMS)、仓库管理系统(WMS)等生产质量信息化管理系统，持续改进完善质量管理体系。

鼓励高水平、专业化的合同研发生产型受托生产企业(CDMO)发展，支持其接受委托生产，支持其接受世界卫生组织认定的具有严格监管能力机构(WLA)的监督检查。

(二十八) **【执行日期】**本公告自发布之日起执行。本公告发布前已受理的药品生产许可、药品注册申请与本公告要求不一致的，省级药品监督管理部门、国家药监局药品审评中心应当指导申请人按照最新要求完善申请资料或者重新提出药品生产许可、药品注册申请。法律、法规、规章以及国家药监局另有规定的除外。

- 附：1.药品受托生产意见书申请资料清单  
2.出具《同意受托生产意见书》的检查要求  
3.××省(区、市)药品监督管理局药品受托生产意见书  
(模板)

## 附件 3-1

### 药品受托生产意见书申请资料清单

- 1.受托生产申请（形式自拟，加盖公章）；
- 2.拟接受委托生产的药品的批准证明文件及附件、质量标准的复印件；在研品种的研制进度（包括但不限于是否完成临床试验、如为可豁免临床试验的应当提供相应依据、工艺验证批次情况、是否拟定质量标准等）；持有人同剂型产品近三年未发生监督抽检不合格、生产检查结论不符合药品 GMP 要求等违法违规情形说明；长期停产恢复生产的提供相关情况（情况说明是否满足第十五条的规定）；
- 3.拟接受委托生产车间或生产线许可检查结果或者最近一次 GMP 符合性检查告知书；
- 4.受托生产企业同剂型及生产线近三年未发生产品抽检不合格、生产检查结论不符合药品 GMP 要求等违法违规情形说明；无菌药品委托生产的，持有人和受托生产企业双方同剂型药品商业化生产经验情况说明；
- 5.受托生产企业自评估报告：包括设施设备与申请品种工艺匹配情况、拟受托品种同类型制剂药品实际生产经验情况、共线生产风险评估及相关持有人审批情况、产能情况（包括共线品种数量、各品种近两年生产批次、批量情况，拟受托生产后生产线产能匹配情况）、对持有人的质量管理体系进行评估审核情况（包

括委托方质量管理体系运行情况、技术转移管理能力、受托生产品种的风险因素、分析共线生产的可行性等)、不良信用情况等;

6.委托双方的委托合同和质量协议复印件(涉及商业机密的可不显示);

7.双方关键人员履历;

8.持有人对受托生产企业的评估确认报告:包括对其机构与人员、生产设备、生产经验、生产线产能、检验能力(如需要)和共线生产风险评估能力等;

9.涉及持有人转让的,转出方与受托方应当提供在规定时间内核减原批准委托生产范围的承诺书,以及相关情况说明。情况说明主要包括符合公告中第(十七)条的情况;

10.材料真实性声明;

11.申请企业对于业务办理人员的授权委托书。

## 附件 3-2

# 出具《同意受托生产意见书》的检查要求

### 一、受托生产线有已上市产品

受托生产生物制品、无菌药品等高风险药品，应当依据该品种或者所在生产线一年内检查结论为“符合要求”的药品 GMP 符合性检查结果告知书出具《同意受托生产意见书》；受托品种为其他类型药品的，应当依据该品种或者所在生产线五年内检查结论为“符合要求”的药品 GMP 符合性检查结果告知书，出具《同意受托生产意见书》。

### 二、受托生产线为新建生产线无已上市产品

可以依据一年内该生产线结论为“符合要求”的许可检查结果出具《药品受托生产意见书》。

上述“情形一”中告知书结果超出期限的应当组织开展药品 GMP 符合性检查，“情形二”中许可检查结果超出期限可组织药品 GMP 符合性检查或按许可标准开展检查，组织药品 GMP 符合性检查的可基于受托品种开展，符合要求后予以出具。新建、改建、扩建车间和生产线且已有上市产品的，可基于已上市品种开展药品 GMP 符合性检查。

受托生产线通过相应剂型 GMP 符合性检查，但没有下发药品 GMP 符合性检查结果告知书的，既往检查未发放 GMP 符合

性检查告知书的,省级药品监督管理部门可结合既往检查结果办理《同意受托生产意见书》。如受托生物制品、无菌药品等高风险药品一年内通过相应剂型 **GMP** 符合性检查的报告。

附 3 - 3

××省（区、市）药品监督管理局  
药品受托生产意见书（模板）

签收日期：（签收后 15 日内出具） 编号：（省名首字母大写+年份+流水号 4 位）

委托方企业名称		统一社会信用 代码	
委托方 生产许可证编号	如尚未获得,可填“无”	委托方 注册地址	
受托方企业名称		统一社会信用 代码	
受托方 生产许可证编号			
受托生产地址	填写受托生产涉及生 产地址	受托生产 车间/生产线	仅可填写一个车间/生产线（涉 及多车间生产线的分别开具）
<input type="checkbox"/> GMP 符合性检 查结果	检查周期内的符合性检查告知书，编号**；（非告知书情形的文件，可 在此处予以文字描述，如 xx 检查告知书、检查结果公告等） 是否符合 GMP：是		
<input type="checkbox"/> 许可检查结果	编号**（适用于新建车间或新建生产线、尚未获得上市许可的品种） 许可检查结论为：已通过		
拟受托生产药品	状态	药品批准文号	剂型 规格
药品 1	<input type="checkbox"/> 未上市 <input type="checkbox"/> 已上市场地变更 <input type="checkbox"/> 已上市持有人转让 <input type="checkbox"/> 未上市持有人转让		
药品 2	.....		
省药监局 审查意见	<p>经审核，我局同意/不同意**公司接受**公司委托生产。（“同意” 时备注：此受托意见仅供办理委托生产许可审批使用，相关受托生产品 种应当满足相关法律法规要求后方可上市销售）</p> <p style="text-align: right;">（公 章） 年 月 日</p>		

# 抗体偶联药物分段生产试点注册申报 技术要求

国家药品监督管理局药品审评中心

2024年11月

## 一、前言

为支持生物医药产业高质量发展，国家药品监督管理局制定了《生物制品分段生产试点工作方案》。生物制品具有复杂多样、易降解等特点，分段生产可能会引入更多风险，且分段越多风险越大。对分段生产所涉及的药品上市许可申请或上市后变更申请，申请人/上市许可持有人（Marketing Authorization Holder, MAH）作为主体责任人，应当充分评估分段生产可能产生的风险，开展充分的研究和必要的验证。

分段生产品种申报注册时，重点关注中间产品运输稳定性研究、出入场验收标准的制定、分析方法的转移桥接研究等。目前，我国已经发布的技术指导原则以及施行的 ICH 技术指南基本可以满足生物制品分段生产研究需求。抗体偶联药物（Antibody-Drug Conjugate, ADC）在常规生物制品的基础上偶联了小分子等，在生产方面有其特殊性，药审中心在已发布的《抗体偶联药物药学研究与评价技术指导原则》基础上，针对该类产品的分段生产制定本技术要求，旨在为试点品种提供技术指导。后续结合分段生产试点工作的实施情况，根据需要完善和更新相关技术要求。

## 二、适用范围

本文件适用于纳入分段生产试点的 ADC 产品所涉及的上市申请或上市后变更补充申请，指导小分子、原液或制剂分段生产相关研发和注册申报工作。

### **三、一般原则**

按照《生物制品分段生产试点工作方案》要求，参加试点的申请人/MAH 及分段生产的相关受托生产企业应当执行统一的质量管理体系，确保产品生产过程持续符合相关法规和技术要求。ADC 产品生产工艺复杂且易受多种因素影响，生产过程中使用的物料较多，存在引入外源因子或毒性化学材料的风险，需要基于风险评估建立全面的质量控制策略。上游生产工艺中间产品（如小分子、原液）质量属性差异可能会影响后续工艺或 ADC 原液/制剂的关键质量属性。因此，需要针对 ADC 产品的分段生产开展覆盖生产全链条、全生命周期的研究与验证。

### **四、技术要求**

相比于非分段生产的工序，ADC 产品分段生产模式的新增风险主要在中间产品的转运过程和交接环节上，申请人/MAH 应重点关注运输过程中中间产品的质量控制在、出场和入场验收标准的制定、变更研究等。

#### **（一）中间产品的运输**

由于运输过程可能对中间产品的质量造成潜在影响，申请人/MAH 应基于运输过程中的潜在不利因素进行风险评估和研究验证，综合考虑运输时的最差条件，可参考《生物制品稳定性研究技术指导原则（试行）》和《抗体偶联药物药学研究与评价技术指导原则》以及 ICH 等相关指导原则的要求，

规范开展中间产品的运输确认研究/运输稳定性研究。商业化生产中应对中间产品的运输条件控制情况进行实时监测和记录。对于毒性小分子，运输过程中应考虑相关的安全性防护。

运输确认研究应充分考虑运输路线和运输方式(陆运/空运/海运)、运输条件(温度、湿度、光照暴露、振动情况等)、季节性气温(冬季与夏季)、内/外包装、运输容器的配置和产品运输过程温度监控管理(温度监控探头的数量、位置等),关注运输过程中各段生产产品包装完整性。在研究过程中,还应对运输前、后中间产品的质量进行充分的对比研究和分析,根据其结构和理化特点及潜在降解方式合理设定稳定性检测指标,密切关注可能影响安全性和有效性的质量变化情况,如蛋白的聚体水平、有效载荷脱落水平等,确保运输过程不会对中间产品的质量产生不良影响。

## **(二) 中间产品转出方和接收方之间的交接和出场、入场验收标准的制定**

申请人/MAH 应针对分段生产不同主体之间中间产品的储存、转运、交接的风险进行充分研究,明确各方的分工和责任。

前一阶段的出场放行检验应按照中间产品的放行标准进行,检验合格后方可放行成品。申请人/MAH 应基于运输过程中可能发生的混淆、污染等风险以及中间产品的稳定性

特征，结合实际生产和运输确认情况，合理制定后一阶段中间产品的入场验收标准。申请人/MAH 应提供出场放行和入场验收标准制定的依据并阐明其合理性，确保转移后的中间产品符合质量要求，可以用于后续工艺步骤的生产。

申请人/MAH 可参考《中国药典》和 ICH 相关指导原则规范开展分析方法的转移研究，确保不同检验场所执行的分析方法对同一样品的检测结果具有一致性。

### **（三）变更研究**

分段生产可能伴随着中间产品/制剂的生产场地变更。申请人/MAH 应基于变更阶段、变更事项、变更风险级别等，参考《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）》、《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》、《创新药（化学药）临床试验期间药学变更技术指导原则（试行）》、《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》和 ICH 等相关指导原则的技术要求规范开展变更相关的可比性研究和工艺验证等工作。

## **五、核查与检验**

根据药品注册核查检验相关规定，基于风险启动注册核查和注册检验。