

## 本周更新内容

### 目录

1.关于公开征求《化药口服固体制剂中间产品/待包装产品存放时限研究技术指导原则（征求意见稿）》意见的通知 .....	1
2.关于公开征求《发酵或半合成化学仿制药抗生素有关物质限度制定指导原则（征求意见稿）》意见的通知 .....	1
3.关于公开征求《化学仿制药口服制剂经肠内营养管给药体外对比研究技术指导原则（征求意见稿）》意见的通知 .....	2
4.关于公开征求《模型引导的创新药物剂量探索和优化技术指导原则(征求意见稿)》意见的通知 .....	4
5.关于公开征求《多糖结合疫苗质量控制技术指导原则（征求意见稿）》意见的通知	5
6.2024年7月25日中药品种保护受理公示 .....	7

## 1.关于公开征求《化药口服固体制剂中间产品/待包装产品存放时限研究技术指导原则（征求意见稿）》意见的通知

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07月24日

发布目的：明确化药口服固体制剂中间产品/待包装产品存放时限研究技术要求，更好地指导企业进行研究以及统一监管要求。

发布内容如下：

化药口服固体制剂中间产品/待包装产品质量作为生产过程控制的关键部分，是药品符合质量标准的重要保证。

本指导原则适用于化药口服固体制剂，旨在解决制剂工业上关注的化药口服固体制剂在非连续生产时不同生产工序中中间产品/待包装产品需要短暂存贮的问题，以期为药物研发和生产过程中中间产品/待包装产品的存放时限研究提供技术指导和参考。通常情况，当制剂整个生产过程超过30天时，应进行中间产品/待包装产品存放时限研究。当制剂整个生产过程不超过30天时，应通过风险评估决定是否需要进行中间产品/待包装产品存放时限研究。

主要研究内容包括：（一）样品要求、（二）研究对象、考察时间和考察项目、（三）研究样品的存放条件、（四）质量标准与分析方法、（五）存放时限的确定。

明确了样品要求（至少一批中试规模批次），并提及多规格制剂的研究思路。以口服包衣片剂为例，对生产工序、研究对象、考察项目的设置进行了举例说明，对于考察时间点和时长未进行具体规定，需要申请人根据剂型特点和生产需要并结合产品稳定性情况，依据本指导原则研究思路并基于风险评估进行选择和调整。同时对研究样品的存放条件进行了详细说明，包括存放环境条件、暂存容器、容器的顶部空间等。另外对中间产品/待包装产品存放时限研究的质量标准和存放时限的确定也进行了说明，并强调如果中间产品/待包装产品在存放时限研究期间内的研究数据显示有不良趋势（如含量降低、降解产物增加），则应考虑进行序贯研究。

具体内容详见附件1《化药口服固体制剂中间产品/待包装产品存放时限研究技术指导原则（征求意见稿）》。

## 2.关于公开征求《发酵或半合成化学仿制药抗生素有关物质限度制定指导原则（征求意见稿）》意见的通知

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07月24日

发布目的：为明确发酵或半合成化学仿制药抗生素有关物质限度制定的技术要求，更好地指导企业进行研究以及统一监管要求。

发布内容如下：

抗生素原料药的生产方法主要包括发酵法、半合成法和化学合成法。与化学合成工艺相比，发酵工艺可变性大、可控性低，发酵或半合成原料药的杂质谱通常更复杂且难以预测。

本指导原则旨在为发酵或半合成来源的化学仿制药中抗细菌类抗生素原料药及制剂中有关物质研究和限度制定提供一般性指导。发酵或半合成抗真菌化学仿制药可参考本指导原则开展研究。

本指导原则规定了发酵或半合成化学仿制药抗生素有关物质的报告限度、鉴定限度和界定限度。如发现杂质存在安全性隐患，应适当收紧限度；如需设定更宽的限度，应进行充分论证。

发酵或半合成化学仿制药抗生素的有关物质限度部分，结合发酵或半合成化学仿制药抗生素的制备工艺、产品特点等因素，规定了发酵或半合成化学仿制药抗生素有关物质的报告限度、鉴定限度和界定限度。包括原料药和制剂两方面，其中原料药包括半合成原料药、单组分发酵原料药、多组分发酵原料药、多肽类。同时，对每一类情形有关物质限度制定时的主要考虑因素进行了阐述。

其他考虑方面，针对杂质谱非常复杂的药物，可通过描述性的质量标准来表征其杂质谱，提供了该描述性标准通常应包括的参数。结合抗生素的工艺特点和杂质特征，对纯化工艺、分析方法研究中通常需要注意的事项进行了阐述。

具体内容详见附件2《发酵或半合成化学仿制药抗生素有关物质限度制定指导原则（征求意见稿）》。

### 3.关于公开征求《化学仿制药口服制剂经肠内营养管给药体外对比研究技术指导原则（征求意见稿）》意见的通知

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07月19日

发布目的：为完善化学仿制药口服制剂经肠内营养管给药体外对比研究的技术要求，以更好的指导企业进行研究以及统一监管要求。

发布内容如下：

肠内营养管（Enteral Feeding Tube，以下简称“肠内管”）给药是指通过肠内管将药物直接输送到胃肠道，进而发挥疗效的给药方式，适用于不能自行口服用药的危重、长期昏迷或吞咽困难患者。肠内管一般包括鼻胃管、十二指肠营养管、胃造口术管、空肠造口术管等。通过肠内管给药的药品，应保证给药剂量的准确性以确保药物达到预期的安全性和有效性。

目前，肠内管给药的仿制药未要求针对该给药途径进行专门的生物等效性试验，对于此类仿制药通常采用体外对比研究来替代肠内管给药途径的 BE 试验。为完善仿制口服制剂经肠内管给药体外对比研究技术要求，制定了化学仿制药口服制剂经肠内营养管给药体外对比研究技术指导原则，为经肠内管给药的口服药物（溶液型产品除外）体外试验的设计、实施以及结果评价提供技术建议。当参比制剂说明书中有肠内管给药的相关描述时，仿制药企业可参考本指导原则开展肠内管给药的体外对比研究，以支持仿制药使用中可以采用拟定的肠内管给药途径。本指导原则适用剂型包括但不限于颗粒剂、散剂、混悬剂、胶囊剂和片剂。

体外试验建议中包括1.体外对比试验设计应考虑的问题：处方工艺设计、操作方法和取样时间点选择、研究样品选择、肠内管选择、分散介质选择；2.体外对比研究项目建议有回收率试验、沉降体积和再分散性试验、在指定分散介质的使用中稳定性试验、粒度分布试验、肠溶衣药品的耐酸性试验、缓释制剂溶出度试验；3.其他注意事项：在进行肠管内给药后的体外对比研究时，应描述试验条件，包括：试验单位数和所用参比制剂，应记录制备用于肠内管给药药品的详细说明。应提交所用分析方法的详细方法学验证报告，以证明其适用于预期目的；应提交每个试验的单独数据、平均值、标准差和变异系数（CV）；应分析数据，包括任何离群点和异常结果，并说明数据是否符合合格标准；应在适当的时候使用统计分析方法，进行试验结果数据分析，并说明是否符合合格标准；应提交照片来支持观察现象和结果。

具体内容详见附件3《化学仿制药口服制剂经肠内营养管给药体外对比研究技术指导原则（征求意见稿）》。

#### 4.关于公开征求《模型引导的创新药物剂量探索和优化技术指导原则(征求意见稿)》 意见的通知

发布机构：国家药监局药审中心

发布日期：2024年07月25日

发布目的：为推动创新药物高质量发展，进一步指导我国创新药物临床研究阶段剂量探索和优化，提供可参考的技术标准。

发布内容如下：

创新药物临床研究阶段剂量探索和优化至关重要。模型引导的药物研发（MIDD）采用建模模拟形成补充证据，可有效支持剂量探索和优化，减少临床研究过程中的不确定性。

本指导原则中的剂量探索和优化是指给药方案的探索和选择优化，包括给药剂量、给药间隔、给药总时长、持续/间歇给药、滴定/维持剂量等。本指导原则主要阐述化学药品和生物制品在确证性临床试验之前、探索性临床试验阶段进行的剂量探索与优化、试验设计和模型分析的基本原则与总体考虑，充分支持确证性临床试验给药方案的科学合理性。

剂量探索和优化应贯穿药物研发和上市后的全过程。随着药物研发的推进，不断验证药物的作用机制，发现药物的作用特点。通常情况下，可从以下三个主要方面考虑并综合评价总体证据的获益/风险，以支持剂量探索和优化：（1）安全有效性相关临床研究证据；（2）支持给药方案的转化医学证据；（3）同靶点或同类药物的推荐给药方案及作用机制等。剂量探索和优化是一个不断迭代过程，随着新数据的获得而不断更新和确认。

本指导原则旨在为化学药品和生物制品在确证性临床试验之前、探索性临床试验阶段进行的剂量探索与优化提供指导和建议，主要对剂量探索优化的基本原则、模型引导的研究设计、建模与模拟、剂量合理性评估等予以具体阐述。

指导原则旨在规范和指导创新药剂量探索相关研究，在前期调研的基础上，结合国内外相关技术指导原则和技术要求，明确了模型引导的研究设计类型、剂量设置、数据需求与收集，以及基于已有研究数据选择适宜模型的考量。建议从具有临床意义的有效性安全性证据、充分的剂量-暴露-效应关系分析等多个方面综合评估整体证据链，以支持拟选择剂量的合理性。

详见附件4《模型引导的创新药物剂量探索和优化技术指导原则(征求意见稿)》。

## 5.关于公开征求《多糖结合疫苗质量控制技术指导原则（征求意见稿）》意见的通知

发布机构：国家药监局药审中心

发布日期：2024年07月25日

发布目的：多糖结合疫苗是近年来的研发与申报热点，为鼓励、规范和指导多糖结合疫苗的研发。

发布内容如下：

多糖结合疫苗（Polysaccharide Conjugate Vaccine），是指采用化学或其他方法将病原微生物的多糖抗原结合在载体蛋白上所制备成的多糖-蛋白结合疫苗，用于提高细菌疫苗多糖抗原的免疫原性，如b型流感嗜血杆菌多糖结合疫苗、脑膜炎球菌多糖结合疫苗和肺炎球菌多糖结合疫苗等。

本指导原则适用于采用化学法制备的共价结合多糖结合疫苗及其为组分开发的联合疫苗。对于包含多糖结合疫苗的多价疫苗以及联合疫苗，在进行药学研究时应一并参考联合疫苗的相关指导原则。对于采用新型蛋白载体，新型结合技术路线如基因工程表达的结合疫苗、多抗原呈递系统（Multiple Antigen-Presenting System, MAPS）非共价结合多糖结合疫苗等，以及其它技术生产的多糖结合疫苗，在借鉴本指导原则时需根据产品相关特点和属性开展相应研究。本指导原则需结合国内外其他指导原则一并应用。

生产用菌种及种子批、培养基和生产用原材料、生产工艺、质量特性研究、质量标准、稳定性研究、贮存容器及包装系统等章节明确了多糖结合疫苗药学研究内容。整体上，本指南强调了多糖结合疫苗涉及的生物、理化反应多样，结合物成品安全有效性较大程度依赖于早期产品设计，如多糖抗原处理、载体蛋白类型、结合工艺路线选用等；且在各步生产工艺中均可能出现多糖和/或载体蛋白抗原表位、分子量大小、结合位点等的多种变化，影响最终结合物质量特性和免疫原性。因此，强调了质量源于设计、自多糖生产到结合的整个生产工艺和各个步骤控制决定了最终产品均一性和可控性等理念，对各个工艺步骤的药学开发关注点进行详细阐述。

质量研究需选择代表性批次（如非临床研究批次、临床研究批次和（或）商业化工艺批次等）和/或适当生产阶段的样品作为研究对象，除进行常规放行检验分析外，应

采用适宜分析方法进行质量特性分析研究，通常包括结构特征、纯度、杂质分析（工艺相关杂质及产品相关杂质）、生物学活性等研究，应提供尽可能全面的信息以反映样品的质量属性。鼓励根据产品自身特点，开发更先进的分析方法，同时应关注样品的处理和分析过程，避免样品预处理等分析过程对产品质量产生影响，导致分析结果无法代表样品的实际质量。

多糖蛋白结合疫苗生产过程通常包括多糖纯化、多糖水解、多糖/蛋白载体活化或衍生、多糖蛋白结合、结合反应终止等一系列化学反应过程。整个生产过程的各个工艺步骤均可能影响多糖分子量、多糖结构及抗原表位、多糖结合位点、结合物性质等质量特性，且存在一定程度的随机化，因此需要对上述质量特性在整个工艺流程中的物质基础变化情况及免疫原性特征的保留情况进行充分研究、表征及验证。

多糖结合疫苗生产过程中部分原材料会对产品反应动力学、批间一致性及免疫原性等产生明显影响，如，氰基硼氢化钠中含有硼氢化钠杂质，该杂质的存在会提前封闭结合位点，引起结合物中游离多糖、游离蛋白等的增加；生物素连接臂的分子大小及端基基团含量对结合物理化性质及稳定性等会产生显著影响。应根据产品特点对原材料进行充分评估，进行适宜的预处理或建立其他适宜的控制措施。动力学曲线研究有助于原材料对结合物影响的表征。

各个结合反应均存在终止反应的过程，但原理不尽相同，应对终止反应予以明确，并开展相关研究，将拟定的工艺及工艺参数纳入上市产品的制造及检定规程。

为确保结合物的均一性和质量可控性，应尽可能提高载体蛋白的纯度对于类毒素类载体蛋白，其纯度控制高度依赖于毒素纯度，因此在本《指导原则》中明确，多糖结合疫苗中的类毒素类载体蛋白生产工艺可以与其作为类毒素组分的生产工艺不一致，可进行脱毒工艺的进一步优化或设置额外的纯化工艺。目前载体蛋白单体纯度放行检测存在检测结果不能真实反映单体纯度等问题。因此本《指导原则》强调需进行充分地方法学验证，开展杂质分离度验证及各个峰的组分分析，避免“主峰”与“单体纯度”概念混淆。

核磁研究是多糖结合疫苗研发有力的技术手段，如鉴定、结构解析、表位研究等，但其技术要求较高，通常需要专门的人才，且不同配置设备检测出的化学位移等数据分辨率及数据质量存在显著差异。此外，核磁存在不同的样本处理方式及谱图，如一维谱、二维谱等，可用于不同的目的，包括糖链的解析、修饰基团的确证、杂质的分析等。本

《指导原则》明确先以规范的一维核磁图谱作为基本要求，二维图谱为鼓励方向，但强调对未知多糖需进行全面的结构解析和解谱。

详见附件5《多糖结合疫苗质量控制技术指导原则（征求意见稿）》。

## 6.2024年7月25日中药品种保护受理公示

发布机构：国家药监局

发布日期：2024年07月25日

发布内容如下：

序号	申请事项	品种名称	剂型	生产企业	受理日期
1	初保	注射用黄芪多糖	注射剂	天津赛诺制药有限公司	2024.7.25

详细内容见附件6 2024年7月25日中药品种保护受理公示。

附件 1

化药口服固体制剂中间产品/待包装产品  
存放时限研究技术指导原则  
(征求意见稿)

2024 年 6 月

# 目录

一、 概述.....	3
二、 主要研究内容.....	4
(一) 样品要求.....	4
(二) 研究对象、考察时间和考察项目.....	4
(三) 研究样品的存放条件.....	5
(四) 质量标准与分析方法.....	6
(五) 存放时限的确定.....	6
三、 参考文献.....	6

## 一、概述

化药口服固体制剂中间产品/待包装产品质量作为生产过程控制的关键部分，是药品符合质量标准的重要保证。该类制剂工艺通常包括多个生产工序，因生产安排等原因，可能导致中间产品/待包装产品无法及时进行下一工序生产而需要暂存的情况，注册申请人/生产企业在研发及生产过程中应关注中间产品/待包装产品的存放时限研究，存放时限是指中间产品/待包装产品在特定条件下存放并能维持其符合既定的质量标准的时间长度。为进一步加强国际人用药品注册技术协调会（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）质量源于设计（QbD）理念在实际生产中的运用，提高化药口服固体制剂生产过程中的风险控制水平，明确中间产品/待包装产品存放的相关技术要求，制定本指导原则。

本指导原则适用于化药口服固体制剂，旨在解决制剂工业上关注的化药口服固体制剂在非连续生产时不同生产工序中中间产品/待包装产品需要短暂存贮的问题，以期为药物研发和生产过程中中间产品/待包装产品的存放时限研究提供技术指导和参考。通常情况，当制剂整个生产过程超过 30 天时，应进行中间产品/待包装产品存放时限研究。当制剂整个生产过程不超过 30 天时，应通过风险评估决定是否需要进行中间产品/待包装产品存放时限研究。

药品注册申请人/生产企业作为责任主体，应结合产品和生产工艺的特点，对可能影响中间产品/待包装产品质量的因素如包装形式、存放环境（温度、湿度等）等进行风险评估，设计合理的取样计划，选择影响制剂生产及其关键质量属性的项目作为考察指标，提供支持性研究依据以证明存放时限的合理性。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识，随着科学研究的进展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。应用本指导原则设计和实施研究时，可同时参考药品生产质量管理规范（Good Manufacturing Practice, GMP）和其他国内外相关的技术文件。

## 二、主要研究内容

### （一）样品要求

中间产品/待包装产品的存放时限研究应至少在中试规模批次中进行，如果研究未达到商业化规模，则需承诺在商业化规模（涵盖拟定的生产场地）中进行确认。当产品处方、生产工艺、设备、贮藏条件和包材等发生变更时，可通过风险评估来判定是否需要对其存放时限进行重新研究或再次确认。

至少选择一批中间产品/待包装产品来确定存放时限，也可基于物料的特性和其他相关方面，通过风险评估来确定适当的批次。对于多规格制剂，可以基于风险评估选择代表性的规格来进行研究。

### （二）研究对象、考察时间和考察项目

不同产品应结合剂型、生产工艺的特点，对生产过程进行分析，根据需要特殊存贮和生产过程的时间，以及环境和存贮条件的潜在影响确定合理的考察对象。

确定研究对象后，应结合不同生产工序中中间产品/待包装产品的特性和存贮需求，并结合研究对象对后续工艺及制剂关键质量属性的影响，设定不同的考察时间点和考察项目。考察项目应能反映中间产品/待包装产品质量的变化情况，即在放置过程中易发生变化的，可能影响成品质量、安全性和/或有效性的项目，内容通常涵盖物理、化学和微生物学等特性。存放时限研究的持续时间应该涵盖拟定的最长存放时间，考察时间点应至少包括开始、中间和结束时间。

以口服包衣片剂为例，下表列举了相关存放时限的生产工序、研究对象、考察项目（见示例）。本指导原则推荐的生产工序、研究对象及考察项目等并不包括所有生产情况，申请人可根据剂型特点和生产需要并结合产品稳定性情况，依据本指导原则研究思路并基于风险评估进行选择 and 调整。

### 示例 口服包衣片剂存放时限生产工序、研究对象、考察项目

生产工序	研究对象	考察项目
原料药前处理	处理后原料药	性状、干燥失重/水分、有关物质、含量、粒度、晶型等
粘合剂制备到制粒前	黏合剂	外观、黏度（如必要）、微生物限度等
总混到压片前	总混颗粒	性状、干燥失重/水分、混合均匀度、粒度分布、堆密度/振实密度、有关物质、含量、微生物限度等
压片到包衣前	片芯	性状、干燥失重/水分、硬度、脆碎度、崩解时限、溶出度、有关物质、含量、微生物限度等
包衣液制备到包衣前	包衣液	外观、微生物限度等
包衣片到内包装前	包衣片	性状、崩解时限、溶出度、有关物质、含量、干燥失重/水分、微生物限度等

考察时间点和时长可根据实际情况决定。

### （三）研究样品的存放条件

存放条件不应对后续的生产工艺以及中间产品/待包装产品的稳定性、质量、安全性和/或有效性产生不良影响。实际研究中建议制定存放时限的研究方案，研究样品的存放条件应考虑以下内容：（1）样品存放的环境条件应与暂存区域的条件相当，否则应说明其他条件的合理性；（2）样品的暂存容器应与商业化生产样品暂存所用的容器相同，如果在存放时限考察中必须减小容器尺寸，应使用等同的容器（材质相同，使用与生产相同的密闭系统），并进行合理性论证；

（3）容器的顶部空间：对于有稳定性风险（如易氧化）的产品，暂存过程中应关注中间产品/待包装产品的容器顶部空间对产品质量的潜在影响，必要时存放时限研究应考虑最差情形时的条件，顶部空间与存放容器容量的比例应至少大于常规生产中可能的最大情形（特别要考虑半满容器）。

如果存在跨场地转移，还应考虑转移时间和转移条件，必要时进行加速试验以证明短期偏离存贮条件时的稳定性。

#### **(四) 质量标准与分析方法**

中间产品/待包装产品存放时限研究的标准一般应不低于放行标准，所采用的分析方法应经过方法学验证并能满足研究的要求。

#### **(五) 存放时限的确定**

应根据中间产品/待包装产品的稳定性研究结果和实际生产需要拟定合理的存放时限。必要时，应将所获得的数据进行统计学研究，分析变化趋势，以判定各考察指标拟定限度与存放时限设定的合理性。如果中间产品/待包装产品在存放时限研究期间的研究数据显示有不良趋势（如含量降低、降解产物增加），则应考虑对经最长存放时限研究的中间产品/待包装产品制得的成品批次进行长期稳定性试验。

### **三、参考文献**

- 【1】 WHO Technical Report Series,2015(992): Annex 4 General guidance on hold-time studies.**
- 【2】 EMA Guideline on manufacture of the finished dosage form.**
- 【3】 药品生产质量管理规范. 2010 年版.**
- 【4】 药品 GMP 指南. 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心中心.**
- 【5】 ICH Q8(R2) Pharmaceutical Development.**
- 【6】 化学药物（原料药和制剂）稳定性研究技术指导原则（修订）**

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19

# 发酵或半合成化学仿制药抗生素 有关物质限度制定指导原则 (征求意见稿)

## 目录

一、概述 .....	2
二、发酵或半合成化学仿制药抗生素的有关物质限度 .....	2
(一) 原料药 .....	3
1. 半合成原料药 .....	3
2. 单组分发酵原料药 .....	4
3. 多组分发酵原料药 .....	4
4. 多肽类 .....	4
(二) 制剂 .....	4
三、其他考虑 .....	5
(一) 杂质谱非常复杂的情况 .....	5
(二) 工艺考虑 .....	6
(三) 分析方法 .....	6
四、名词解释 .....	6
五、参考文献 .....	7

20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41

## 一、概述

抗生素原料药的生产方法主要包括发酵法、半合成法和化学合成法。与化学合成工艺相比，发酵工艺可变性大、可控性低，发酵或半合成原料药的杂质谱通常更复杂且难以预测，因此，ICH Q3A、ICH Q3B 等指导原则的适用范围未涵盖发酵或半合成来源的药物。为明确发酵或半合成化学仿制药抗生素类药物有关物质限度制定的技术要求，在参考国内外相关指导原则的基础上，结合我国化学仿制药抗生素研发和生产现状，制定本指导原则。

本指导原则旨在为发酵或半合成来源的化学仿制药中抗细菌类抗生素原料药及制剂中有关物质研究和限度制定提供一般性指导。发酵或半合成抗真菌化学仿制药可参考本指导原则开展研究。

本指导原则仅代表药品监管部门对于该问题的当前认知，随着相关法规的不断完善以及药物研究技术要求的提高，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。

## 二、发酵或半合成化学仿制药抗生素的有关物质限度

发酵或半合成化学仿制药中抗生素的有关物质研究思路要求与ICH Q3A、ICH Q3B等指导原则基本一致，但在限度制定时，需要充分考虑生产工艺的复杂程度、产品特点、药典标准、参比制剂杂质状况等因素。多数情况下，抗生素类药物的治疗持续时间较短，因此，可能接受比ICH Q3A、

42 ICH Q3B更宽的有关物质限度。

43 本指导原则规定了发酵或半合成化学仿制药抗生素有  
44 关物质的报告限度、鉴定限度和界定限度。如发现杂质存在  
45 安全性隐患，应适当收紧限度；如需设定更宽的限度，应进  
46 行充分论证。

47 本指导原则中的有关物质包括发酵来源的起始物料及  
48 其引入的有关物质、发酵或合成副产物、中间体和降解产物  
49 等，不涉及发酵工艺中的残留物（如，微生物、培养基、基  
50 质和前体的残留物）。

## 51 原料药

原料药	半合成*		发酵	发酵	多肽类
	每日最大 剂量≤2g	每日最大 剂量>2g	单组分	多组分	
报告限度	0.05%	0.03%	0.10%	0.10%	0.1%
鉴定限度	0.10%	0.05%	0.15%	0.15%	0.5%
界定限度	0.15%	0.05%	0.15%	0.50%**/0.2%	1.0%

## 52 制剂

制剂	半合成*	发酵 单组分	发酵 多组分	多肽类
报告限度	0.1%	0.15%	0.15%	0.1%
鉴定限度	0.2%	0.2%	0.2%	0.5%
界定限度	0.2%	0.2%	0.5%**/0.2%	1.0%

53 \*) 如果原料药属多组分，则可执行“发酵，多组分”的限度。

54 \*\*) 结构密切相关的杂质。

### 55 (一) 原料药

#### 56 1. 半合成原料药

57 多数情况下，半合成工艺中的起始物料或中间体与合成  
58 工艺制备的起始物料相似，均是经过良好表征、纯度较高的  
59 化合物，因此该类原料药的限度建议参考 ICH Q3A 制定。

60 如果半合成原料药是由多种活性化合物组成的混合物，  
61 经充分的合理性论证，可采用多组分发酵原料药的限度。

## 62 2.单组分发酵原料药

63 与多组分发酵原料药相比，单组分发酵原料药易于纯化，  
64 因此可制定相对严格的限度。

## 65 3.多组分发酵原料药

66 多组分发酵原料药的组分应明确，并在质量标准中规定  
67 各组分的比例，除组分外的化合物建议均按杂质控制。

68 由于多组分发酵原料药组成复杂，通常难以把组分从其  
69 他与母体结构密切相关的化合物中纯化出来，且有些结构密  
70 切相关的化合物与组分具有相似的抗菌活性。因此，对于结  
71 构密切相关的杂质可采用更宽的界定限度，但应提供结构密  
72 切相关的证据。

## 73 4.多肽类

74 对于多肽类抗生素，建议与《化学合成多肽药物药学研  
75 究技术指导原则（试行）》中的限度一致，但该限度不适用  
76 于含有其他修饰部分的肽类（如，糖肽等）。如采用其他限  
77 度，应证明其合理性。

## 78 （二）制剂

79 除多肽类制剂外，对于剂量较低的发酶或半合成抗生素，  
80 如经过合理性论证，可参考 ICH Q3B 指导原则的相应规定，  
81 制订相对较宽的鉴定限度和界定限度。

### 82 三、其他考虑

#### 83 (一) 杂质谱非常复杂的情况

84 对于杂质谱非常复杂或者两个杂质极为相似的药物，若  
85 现有分析技术无法实现杂质峰的分离，可对未分离的峰设置  
86 一个合并的限度，并论证限度的合理性。

87 对于杂质谱非常复杂且无法对单个杂质峰逐一进行鉴  
88 别的药物，建议在与多批参比制剂进行充分对比的前提下，  
89 基于足够生产批次样品的杂质谱信息，至少建立一个描述性  
90 的质量标准来表征其杂质谱，以确保后续生产批次杂质谱的  
91 一致性。

92 该描述性的质量标准应包括以下参数：

93 (1) 在预设的窄的相对保留时间范围内，规定出现色谱  
94 峰的数量及含量总和。

95 (2) 在预设的相对保留时间范围内规定杂质限度(例如：  
96 相对保留时间 X 和 Y 之间至少有一个色谱峰，其含量在 A%  
97 和 B%之间)。

98 (3) 在预设的相对保留时间范围内，规定超过某一限度  
99 值的色谱峰数量(例如：相对保留时间 W 和 Z 之间的任一  
100 单个杂质峰含量不得过 C%，但超过 D%的峰不得多于 1 个，

101 其中  $C > D$ ，例如， $C = 2.0\%$ ， $D = 1.5\%$ ）。

## 102 (二) 工艺考虑

103 一般情况下，对于半合成或单组分发酵原料药，比提供  
104 杂质安全性数据更好的方法是优化生产工艺，使杂质含量满  
105 足限度要求。对于多组分发酵原料药，过度纯化可能会导致  
106 组分的分布发生变化，应优先保证各生产批次原料药组分的一  
107 致性。

## 108 (三) 分析方法

109 有关物质分析方法应对潜在杂质具有良好的分离和检  
110 出能力，推荐采用富含杂质的样品（如，杂质加标样品、原  
111 料药粗品或分离纯化前样品等）确证方法的专属性。杂质定  
112 量方法通常建议采用外标法或加校正因子的主成分自身对  
113 照法。对属于弱发色团的抗生素，应筛选适宜的检测方法，  
114 确保方法定量限不高于报告限度。对于杂质谱复杂的药物，  
115 推荐将分离技术（如，HPLC 法等）与质谱分析等技术联合  
116 应用，经充分的合理性论证后，常规检测时可采用较简单的  
117 方法。

## 118 四、名词解释

119 发酵原料药：系指微生物（例如细菌、真菌和微藻等）  
120 的代谢产物，无论微生物是否通过传统工艺或重组 DNA 技  
121 术进行改良。

122 半合成：系指发酵后进行的一步或多步合成步骤，其中

123 合成步骤包括共价键的断裂和形成。

124 单组分：通常系指活性物质仅由一种化合物组成。

125 多组分：系指原料药是由多种活性化合物组成的混合物。

126 结构密切相关的杂质：系指多组分原料药中，与母体化  
127 合物结构密切相关的化合物。判定二者结构密切相关需论证  
128 的因素包括：（1）杂质应是已鉴定的杂质；（2）杂质与原  
129 原料药的组分应具有相近的理化特性（包括光谱特征）；（3）  
130 杂质与原料药中各组分的主要特征结构应相同；（4）仅允许  
131 与原料药中各组分之间结构不同的部分存在差异，典型的差  
132 异可能是烷基链的微小变化（不同的支链、少或多一个亚甲  
133 基），或不限于烷基链上的氢原子被甲基取代；（5）没有与  
134 毒理学高度相关的新的警示结构，比如 *N*-亚硝基、环氧基以  
135 及氧化偶氮基等。

## 136 五、参考文献

137 1.中国药典 2020 年版四部通则 9102

138 2.国家药品监督管理局. 化学药物杂质研究的技术指导  
139 原则. 2005

140 3. 国家药品监督管理局. 化学合成多肽药物药学研究  
141 技术指导原则（试行）. 2023

142 4. EMA. Guideline on setting specifications for related  
143 impurities in antibiotics.2012

144 5.ICH Steering Committee, Harmonised Tripartite

- 145 Guideline Q3A(R2): Impurities in new drug substances, 2006
- 146 6.ICH Steering Committee, Harmonised Tripartite
- 147 Guideline Q3B(R2): Impurities in new drug products, 2006

# 1 化学仿制药口服制剂经肠内营养管给药体外对比研究

## 2 技术指导原则（征求意见稿）

3

### 4 一、概述

5 肠内营养管（Enteral Feeding Tube，以下简称“肠内管”）  
6 给药是指通过肠内管将药物直接输送到胃肠道，进而发挥疗  
7 效的给药方式，适用于不能自行口服用药的危重、长期昏迷  
8 或吞咽困难患者。肠内管一般包括鼻胃管、十二指肠营养管、  
9 胃造口术管、空肠造口术管等。

10 通过肠内管给药的药品，应保证给药剂量的准确性以确  
11 保药物达到预期的安全性和有效性。目前，肠内管给药的仿  
12 制药未要求针对该给药途径进行专门的生物等效性试验，对  
13 于此类仿制药通常采用体外对比研究来替代肠内管给药途  
14 径的 BE 试验。为完善经肠内管给药的化学仿制药口服制剂  
15 研究和申报的技术要求，现参考各国监管机构相关技术要求  
16 并结合国内仿制药研发与生产现状，制定了化学仿制药口服  
17 制剂经肠内营养管给药体外对比研究技术指导原则，为经肠  
18 内管给药的口服药物（溶液型产品除外）体外试验的设计、  
19 实施以及结果评价提供技术建议。当参比制剂说明书中有肠  
20 内管给药的相关描述时，仿制药企业可参考本指导原则开展  
21 肠内管给药的体外对比研究，以支持仿制药使用中可以采用  
22 拟定的肠内管给药途径。本指导原则适用剂型包括但不限于

23 颗粒剂、散剂、混悬剂、胶囊剂和片剂。

24 该指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识，随  
25 着科学研究的进展，该指导原则中的相关内容将不断完善与  
26 更新。

## 27 二、体外试验建议

### 28 2.1 体外对比试验设计应考虑的问题

#### 29 2.1.1 处方工艺设计

30 仿制药的处方工艺是关键质量属性评价的基础，也是肠  
31 内管给药体外对比试验设计的依据，进行体外试验设计时，  
32 应充分考虑产品特点，如与参比制剂处方工艺的差异、是否  
33 有不溶性成分存在、药品分散液粒径大小及药物与肠内管是  
34 否存在相互作用等，以保证试验设计的合理性。对于处方和  
35 工艺原理差异较大的仿制药，以及已知含有不溶性成分的固  
36 体口服剂型等，可能需要提供更多的证据，证明经肠内管给  
37 药的适宜性和（或）相容性。

#### 38 2.1.2 操作方法和取样时间点选择

39 体外对比试验通常可根据参比制剂说明书中描述的方法  
40 进行操作，在分散介质中分散仿制制剂（T）和参比制剂  
41 （R），在 0 时间点和按照药品说明书规定的最大允许保持时  
42 间点进行相关的体外对比研究。当说明书中规定在制备后立  
43 即给药时，一般应选择 0 min 和 15 min 两个药品分散液保持  
44 时间点，进行体外对比研究。

### 45 2.1.3 研究样品选择

46 所有体外对比试验，都应使用在效期内的样品进行，研  
47 究批次通常应采用代表性批次样品（如生物等效性批次），同  
48 时应考虑样品批内和批间的变异性。对于可能存在较大变异  
49 的产品，应考虑增加样品量，鼓励采用多批样品进行试验。  
50 一般每批次产品不少于 12 个制剂单位。

51 同时，应考虑药品制剂的规格和给药剂量，选择形成闭  
52 塞/堵塞风险最高的制剂规格进行试验，可根据风险必要时进  
53 行全规格研究。

### 54 2.1.4 肠内管选择

55 肠内管的差异主要包括材质、尺寸、设计等方面，这些  
56 差异可能会影响肠内管的内管直径、通过肠内管的物质的流  
57 动性及药物与肠内管的吸附性等，所以应当根据产品特点和  
58 临床使用情况进行风险评估，选择形成闭塞/堵塞风险最高的  
59 肠内管进行研究，并提供肠内管的选择依据。

60 体外对比研究通常可选择 2~3 种常见材质（如聚氨酯、  
61 聚氯乙烯和硅橡胶等）、较小的管径（如 8 Fr<sup>1</sup>或 12Fr 等）和  
62 风险较高的设计；如参比制剂说明书或相关文献推荐了肠内  
63 管的具体信息，如管型[如鼻胃管（NG）、胃造口术管（G）  
64 等]或尺寸（如 10~16Fr）等，那么体外对比研究应选择其推  
65 荐的肠内管。如制剂的用法用量涉及特殊人群，也应纳入试

---

<sup>1</sup> Fr: French 的缩写，外管径的法式单位，3 Fr=1 mm

66 验设计的考虑范围(如新生儿一般可采用 4-6Fr 的小尺寸管)

### 67 2.1.5 分散介质选择

68 根据参比制剂说明书, 试验一般需要采用特定的分散介  
69 质(如水、苹果汁、牛奶和液体营养补充剂等)进行, 分散  
70 介质的性质可能因品牌或配方而出现差异, 包括成分、pH 值、  
71 浓度等。因此, 应对分散介质的潜在变化而产生的影响进行  
72 必要的评估。原则上, 应首选参比制剂说明书推荐的分散介  
73 质进行研究。

74 一般情况下, 使用的分散介质为水。不同类型水(如蒸  
75 馏水、无菌水和其他类型的水)的 pH 值可能在 5.5~8.5 之  
76 间变化。当使用水作为分散介质时, 分散介质的 pH 值可能  
77 会对肠溶包衣的完整性或调释产品的溶解产生影响。因此,  
78 在这种情况下, 即使参比制剂说明书已规定使用特定类型的  
79 水作为分散介质, 仍建议体外对比试验使用不同 pH 值(如  
80 pH 5.5、7.0、8.5)的水进行。

81 在个别情况下, 参比制剂说明书中可能会选择非水的分  
82 散介质(如果汁等), 此时应根据参比制剂说明书进行试验设  
83 计, 并提供分散介质的选择依据。

### 84 2.2 体外对比研究项目建议

85 应针对仿制药的产品特性进行风险评估, 根据风险评估  
86 结果确定需要的研究项目, 并合理开展体外对比研究试验。  
87 体外对比研究项目通常包括回收率、沉降体积和再分散性、

88 在指定分散介质的使用中稳定性及粒度分布等。

89 下文所述主要为各个研究项目的试验目的、推荐的操作  
90 方法、可接受标准及注意事项等，如使用其它方法，需提供  
91 其它方法的选择依据。

### 92 2.2.1 回收率试验

93 试验目的：回收率试验目的是确定当按照产品说明书中  
94 规定或建议的方法制备并给药时，药物成功通过肠内管的剂  
95 量百分比。

96 推荐的操作方法：在规定的分散介质中制备分散液，配  
97 合使用注射器和相应管径的肠内管，将制备的分散液移入容  
98 器中后，在规定的时间内进行回收率测定。具体方法可参考如  
99 下：①按照肠内管生产商的说明准备肠内管；②按照参比制  
100 剂说明书中的操作规程，在分散介质中制备药品分散液，并  
101 采用适当的方式进行操作，直至药品完全分散，无可见的超  
102 过管内径的颗粒；③将药品分散液转移到注射器中，将注射  
103 器与肠内管连接，然后使用注射器柱塞将药品分散液经由注  
104 射器和肠内管推入收集容器中；④从肠内管上取下注射器，  
105 吸取适量的分散介质冲洗注射器和肠内管；⑤采用经验证的  
106 分析方法检测规定时间肠内管出口处的药物剂量相对于仿  
107 制制剂（T）和参比制剂（R）初始剂量的回收率。应当计算  
108 T/R 回收率比以及 T/R 回收率比的 90%可置信区间  
109 （confidence interval，下文简称为 CI）。

110 可接受的标准：一般情况下，仿制制剂回收率/参比制剂  
111 回收率之比的 90% CI 在 10%范围内，即 0.90~1.10。如超出  
112 范围，应结合参比制剂的研究情况进一步论证。同时，需目  
113 视观察，药品分散液不应发生明显粘连，经过肠内管后，肠  
114 内管及注射器中均不应出现残留粘壁及堵管现象，通过肠内  
115 管后也不应出现粘连现象。

116 注意事项：应目视检查肠内管和注射器，并记录任何聚  
117 集、堆积、堵塞或其他观察结果，应在试验前、中和后，提  
118 供注射器和肠内管内容物的视频或照片；如果 1 种药品在 24  
119 h 内多次给药，应模仿拟定的给药方案，并记录每次给药后  
120 的药物回收率（应使用同一管进行连续给药回收率研究）。

### 121 2.2.2 沉降体积和再分散性试验

122 试验目的：药品中的不溶性成分可能沉降，从而增加堵  
123 塞的风险。沉降体积试验目的是评估药品在肠内管中的沉降  
124 潜力；再分散性试验目的是确定沉降固体是否可以再分散给  
125 药。

126 沉降体积试验推荐的操作方法：为方便操作，可使用注  
127 射器代替肠内管进行该试验。具体方法可参考如下：①按照  
128 “回收率试验”操作方法制备药品分散液；②将注射器垂直于  
129 实验台放置，尖头朝上，然后立即记录沉降高度（0min）；③  
130 在规定的放置时间记录样品的沉降高度。

131 再分散性试验推荐的操作方法：用于沉降体积试验的注

132 射器可用于试验再分散性，在规定的保持时间后，通过振摇  
133 来确定沉降固体是否可以再分散给药。

134 可接受的标准：一般情况下，仿制制剂的沉降程度应与  
135 参比制剂相当；放置后若有沉淀物，经振摇应易再分散；同  
136 时，药品分散液不应发生明显粘连，注射器中不应出现残留  
137 粘壁及堵管现象。

138 注意事项：应提供试验产品的定性描述（如颗粒是否聚  
139 集、是否有黏附在注射器壁上的颗粒）；在整个试验过程中，  
140 应以不同的间隔，拍摄注射器内容物的代表性照片；可利用  
141 注射器上的刻度记录沉降高度，提供定性描述。

### 142 2.2.3 在指定分散介质的使用中稳定性试验

143 试验目的：如果参比制剂说明书中明确规定了药物分散  
144 液在肠内管给药前的保存时限，则应进行使用中稳定性研究。  
145 使用中稳定性研究结果为药物分散液在拟定贮存条件及拟  
146 定保存期限内的理化稳定性提供保证。

147 推荐的操作方法：使用中稳定性的具体操作方法参照参  
148 比制剂说明书进行，在拟定的分散介质和拟定的时间间隔，  
149 考察拟定贮存条件下与药物分散液物理和化学稳定性相关  
150 的关键质量属性。

151 可接受的标准：各考察指标均应符合质量标准要求或与  
152 参比制剂相当。

153 注意事项：对于药品分散后、给药前室温下超过 4 h 或

154 冷藏超过 24 h 的延长保存时间，使用中稳定性应包括微生物  
155 学研究，以支持拟定的贮存条件和贮存时限。

#### 156 2.2.4 粒度分布试验

157 试验目的：粒度是影响给药过程中药物通过肠内管的关键  
158 因素，粒度分布试验可预测肠内管被堵塞的风险。

159 推荐的操作方法：按照回收率中的方法制备药品分散液  
160 并通过肠内管模拟输送，在药品分散液通过肠内管输送前、  
161 后，测定其粒度分布。

162 可接受的标准：一般情况下，仿制制剂的粒度分布趋势  
163 应与参比制剂相当。如不一致应提供充分依据。

164 注意事项：粒度分布测定方法需经验证，以确保其重现  
165 性和灵敏度，一般应提供  $D_{10}$ 、 $D_{50}$ 、 $D_{90}$  水平下的粒径数据  
166 等。

#### 167 2.2.5 肠溶衣药品的耐酸性试验

168 试验目的：应对具有肠溶衣的药品进行耐酸性试验，耐  
169 酸性试验目的是确保肠溶制剂在经肠内管给药期间肠溶衣  
170 的完整性。

171 推荐的操作方法：按照回收率中的方法制备药品分散液  
172 并通过肠内管模拟输送，在肠内管出口处收集药品分散液，  
173 然后测定药品分散液在酸性条件（质量标准中规定的酸性介  
174 质，一般持续1~2 h）下的释放情况。

175 可接受的标准：一般情况下，释放到酸性介质中的药物

176 百分比，应符合药品质量标准中规定的合格标准，且耐酸力  
177 应与参比制剂相当。

178 注意事项：如果原料药不耐酸，应当考虑其降解的可能  
179 性；一般情况下，压片后包肠溶衣的产品不适合肠内管给药，  
180 因为压碎分散药物可能会破坏肠溶衣功能。

### 181 2.2.6 缓释制剂溶出度试验

182 试验目的：应对缓释剂型进行溶出度试验，证明缓释制  
183 剂经肠内管给药后不影响药物的释放行为。

184 推荐的操作方法：按照回收率中的方法制备药品分散液  
185 并通过肠内管模拟输送，在肠内管出口处收集药品分散液，  
186 使用质量标准中规定的试验条件，在质量标准规定的时间点  
187 测定释放的药物量。

188 可接受的标准：药物释放量除以药品的标示含量，以百  
189 分比表示，应符合药品质量标准要求。

## 190 2.3 其他注意事项

191 在进行肠管内给药后的体外对比研究时，应描述试验条  
192 件，包括：试验单位数和所用参比制剂。

193 应记录制备用于肠内管给药药品的详细说明，包括：（1）  
194 分散介质，如水的类型、液体食物类型或果汁品牌等；（2）  
195 分散介质的体积和温度；（3）从分散到经肠内管给药之间的  
196 保持或浸泡时间；（4）根据建议的给药说明，通过肠内管可  
197 能的给药次数（如每天 1 次，每 4 小时 1 次）；（5）关于药

198 品制备和分散方法的详细信息（例如压碎、混悬、溶解、摇  
199 动方法），包括用于制备或分散的任何装置；（6）分散前介质  
200 的 pH 值及药品分散液在初始分散和通过肠内管输送前后的  
201 pH 值；（7）给药前、后使用的冲洗量；（8）使用的管子和注  
202 射器 [例如，品牌商品编号、材料、品牌、内外管直径、有  
203 无气囊（根据管子制造商的说明充气）、孔眼数量、管子长度、  
204 针头类型]；（9）管保持的位置和注射器保持的位置（例如，  
205 水平、垂直）；（10）每个试验的方法、分析地点和试验日期。

206 应提交所用分析方法的详细方法学验证报告，以证明其  
207 适用于预期目的；应提交每个试验的单独数据、平均值、标  
208 准差和变异系数（CV）；应分析数据，包括任何离群点和异  
209 常结果，并说明数据是否符合合格标准；应在适当的时候使  
210 用统计分析方法，进行试验结果数据分析，并说明是否符合  
211 合格标准；应提交照片来支持观察现象和结果。

### 212 三、参考文献

213 1、FDA. Guidance for Industry Oral Drug Products  
214 Administered Via Enteral Feeding Tube: In Vitro Testing and  
215 Labeling Recommendations

216 2、FDA. Guidance for Industry Bioequivalence  
217 Requirements for Solid Oral Generic Drugs Labeled for Sprinkle  
218 or via Enteral Feeding Tubes

219 3、FDA. Draft Guidance on Lansoprazole Delayed-Release  
220 Orally Disintegrating Tablet. 等

221 4、FDA. Guidance for Industry BIOEQUIVALENCE  
222 SUMMARY TABLES FOR IN VITRO FEEDING TUBE  
223 TESTING.

224 5、FDA. Guidance for Industry Size of Beads in Drug  
225 Products Labeled for Sprinkle.

226 6、《中国药典》2020 年版四部通则 0123 口服溶液剂 口  
227 服混悬剂 口服乳剂.

228 7、EMA. Quality of medicines questions and answers: part  
229 2. Administration of oral immediate release medicinal products  
230 through enteral feeding tubes.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19

**模型引导的创新药物剂量探索和优化  
技术指导原则  
(征求意见稿)**

2024 年 7 月

20

21

## 目 录

22

23 一、前言 ..... 1

24 二、基本原则 ..... 2

25 三、模型引导的研究设计 ..... 3

26 (一) 总体考虑 ..... 4

27 (二) 试验设计类型 ..... 5

28 (三) 剂量设置 ..... 6

29 (四) 数据需求与收集 ..... 7

30 (五) 给药方案调整 ..... 11

31 四、建模与模拟 ..... 12

32 五、剂量合理性评估 ..... 15

33 六、相关考虑 ..... 17

34 参考文献 ..... 21

35

# 模型引导的创新药物剂量探索和优化技术指导原则

## 一、前言

剂量探索和优化是创新药物研发过程中的关键研究内容之一。未进行充分的剂量探索可能导致上市的剂量非最佳剂量，患者不能获得疗效最大化和安全性风险最小化的治疗，可能造成治疗失败甚至药物撤市。在药物上市前应综合考虑患者获益风险比，进行充分的剂量研究，以确保上市后适应症人群接受最佳治疗剂量。因此，充分的剂量探索对确证性临床试验所用为最佳剂量提供足够信心具有重要意义。

剂量探索和优化过程涉及多学科知识和方法，是一个多阶段的过程。每个研究阶段均应充分分析已有非临床和临床数据，形成证据链支持下一阶段的剂量探索和优化。模型引导的剂量探索和优化是一种基于数学模型和统计方法的新药研发方法，通过整合并量化不同研究阶段和不同维度的信息，对人体内暴露及安全有效性数据进行充分分析，采用建模模拟形成补充证据，减少临床研究过程中的不确定性。与传统的基于人体“试错型”剂量探索试验相比，模型引导的剂量探索和优化可有效支持剂量探索和优化，优化临床试验设计以及减少不必要的临床试验，高效推进新药开发进程，支持临床研究决策及最终药品说明书撰写，提高研发成功率。

56 本指导原则中的剂量探索和优化是指给药方案的探索和选  
57 择优化，包括给药剂量、给药间隔、给药总时长、持续/间歇给  
58 药、滴定/维持剂量等。

59 本指导原则主要阐述化学药品和生物制品在确证性临床试  
60 验之前、探索性临床试验阶段进行的剂量探索与优化、试验设  
61 计和模型分析的基本原则与总体考虑，充分支持确证性临床试  
62 验给药方案的科学合理性。确证性临床试验阶段或上市后如需  
63 进行剂量优化也可参考本指导原则。放射性药物、细胞和基因  
64 治疗产品可视情况参考本指导原则。

## 65 二、基本原则

66 剂量探索和优化应贯穿药物研发和上市后的全过程。随着  
67 药物研发的推进，不断验证药物的作用机制，发现药物的作用  
68 特点。通常情况下，可从以下三个主要方面考虑并综合评价总  
69 体证据的获益/风险，以支持剂量探索和优化：（1）安全有效性  
70 相关临床研究证据；（2）支持给药方案的转化医学证据；（3）  
71 同靶点或同类药物的推荐给药方案及作用机制等。剂量探索和  
72 优化是一个不断迭代过程，随着新数据的获得而不断更新和确  
73 认。

74 剂量探索和优化需充分考虑疾病病理特点、药物靶点信息、  
75 药代动力学特征、暴露-效应关系、患者人群特征、联合用药、

76 临床应用等多个维度。充分的剂量-暴露-效应关系探索，包括充  
77 分的剂量-暴露关系及暴露-效应（安全性和有效性/药效学）关  
78 系，是支持剂量合理性的关键信息。

79 不同适应症的临床试验给药剂量选择应基于充分的数据支  
80 持。当同一个药物应用于不同目标适应症人群，各适应症的给  
81 药剂量均应进行充分的探索和论证。某些情况下，如药代动力  
82 学或作用机制等相关数据，可用于支持多个目标适应症人群剂  
83 量探索和优化。

84 建模与模拟是临床试验剂量探索与优化的重要技术手段。  
85 模型引导的剂量探索和优化需明确研发过程中的具体问题，针  
86 对问题进行研究，需要前瞻性设计并提早准备以便及时收集所  
87 需数据，不断整合多维度数据，注重研究过程的迭代性。需关  
88 注模型引导的剂量探索和优化在证据链中的决策权重，以及模  
89 型误差导致决策错误的风险。在满足研究的科学性基础上，还  
90 应实施严格的质量控制措施，保证分析的完整性和可追溯性。

### 91 **三、模型引导的研究设计**

92 模型引导的剂量探索和优化综合使用多种定量药理学研究  
93 方法建立整体研究策略，建立药动药效学相关的剂量-暴露-效  
94 应模型，以支持临床试验设计和剂量选择。

95 (一) 总体考虑

96 剂量探索和优化是药物研发过程的重要关注点，不同临床  
97 研究阶段面临的剂量问题不同，在建立整体研究策略时，应基  
98 于具体药物特点，针对不同研究阶段剂量探索 and 优化的关键问  
99 题，制定数据收集和模型研究策略，包括进行新的临床前研究  
100 或临床试验，综合利用不同的建模方法推荐剂量。

101 探索性临床试验阶段是为剂量选择提供信息的最关键阶段，  
102 需关注目标患者群体的临床初步有效性和安全耐受性，进而支  
103 持确证性临床试验的剂量选择。一般情况下，建议该阶段纳入  
104 足够数量的受试者评估至少两个及以上的剂量水平，同时需保  
105 证足够的样本量 and 治疗/随访时间。同时考虑药物预期治疗窗以  
106 及模型构建的设计需要，设置合理的剂量探索的范围与间隔、  
107 收集药代动力学、药效动力学、免疫原性以及相关协变量、安  
108 全性数据等。

109 模型引导的剂量探索和优化常需针对未来可能面临的重要  
110 问题（比如安全性）进行前瞻性设计。某些情况下，可开展额  
111 外的非临床或临床研究以获得建模的必需数据。随着临床研究的  
112 逐步推进，数据量不断丰富的同时所研究的问题也在变化，  
113 通过“学习与确认”循环反复，探索剂量的模型研究不断更新，  
114 具体包括参数更新、模型结构更新甚至模型研究策略的更新，

115 从而更准确地反映药物的剂量-暴露量-效应的定量关系。

## 116 (二) 试验设计类型

117 基于已有非临床和早期临床研究数据，在初步评估剂量和  
118 暴露与有效性、安全性和耐受性关系的基础上，可采用不同的  
119 试验设计，比如随机、平行剂量-反应试验设计等，比较在同一  
120 给药途径不同给药方案下药物疗效和安全耐受性。随机化可保  
121 证接受各剂量组患者基线均衡，以支持剂量和暴露-反应关系的  
122 可解释性。每个剂量水平应有充足的样本量以保证获得可靠数  
123 据，为确证性临床试验推荐最佳给药方案。通常情况下，探索  
124 性临床试验无需证明拟选择给药方案相较于对照组的统计学优  
125 势或非劣效性，或不同剂量组间的统计学比较。

126 某些情况下，可以采用无缝的 I/II 或 II/III 两阶段设计。I/II  
127 阶段设计侧重于在早期阶段完成剂量探索，而 II/III 阶段设计将  
128 剂量探索纳入 III 阶段试验。可结合适应症、剂量-暴露-效应关  
129 系和药物治疗窗、是否明确的作用机制及总体证据链的完整性  
130 等采用其他不同试验设计。比如，针对新增适应症或罕见病治  
131 疗药物、基于多周期安全性和耐受性数据认为不存在安全性问  
132 题的药物或作用机制明确的药物，可以利用整体数据链支持具  
133 有良好长期安全性/耐受性的有效剂量。

### 134 (三) 剂量设置

135 在开展确证性临床试验之前,应在足够宽的剂量/暴露范围  
136 下开展剂量优化临床试验,探索剂量-暴露-效应关系,支持可用  
137 于确证性临床试验的给药方案。

138 探索性临床试验中给药方案的设置需考虑给药剂量的水平、  
139 间隔、给药时长(如静脉滴注时长)、给药疗程甚至给药途径等  
140 多种因素。剂量优化临床试验中给药方案的设置应至少包含 2  
141 个剂量,暴露量应可覆盖预期安全有效的剂量范围。其中,低  
142 剂量应高于最低预期有效剂量,高剂量应不超过预期安全且疗  
143 效达平台的剂量或最大安全剂量。同时,还应基于药代动力学  
144 参数个体间变异和早期获得的临床暴露-效应关系,综合考虑剂  
145 量间暴露的连续性,且尽量避免暴露过多重叠。此外,还需考  
146 虑在研发后期纳入更大样本量患者,在更多条件或者情况下进  
147 行临床试验时,由于饮食、药物-药物相互作用或者特殊人群等  
148 因素引起的暴露水平和变异程度的大小进而导致效应变化以及  
149 相应的剂量调整。

150 给药方案除与药物的体内过程特征、预期安全有效的暴露  
151 水平有关,还与其他诸多因素如药物的作用机制有关。某些情  
152 况下,基于药物作用机制和靶标蛋白的周转率及安全指标的恢  
153 复周期等,需考虑间歇或持续给药时间。某些药物可能需考虑

154 先给予负荷剂量，再给予维持剂量，以尽快达到有效的暴露水  
155 平从而控制疾病进展。某些神经系统疾病治疗药物则需充分考  
156 虑患者的耐受情况，首先以较低剂量滴定给药，然后逐步递增  
157 剂量达到目标剂量。充分利用已建立的定量药理学模型，对不  
158 同给药方案下的药动学/药效学、有效性和/或安全性特征进行  
159 模拟。模拟结果可能包括基于非临床数据预测临床数据，以及  
160 基于健康人群数据预测患者数据等，此时应充分评估数据来源、  
161 患者依从性、临床实践和不同临床应用场景的差异对模拟结果  
162 的影响，比如不同种属间或人群间差异。

#### 163 (四) 数据需求与收集

164 采用建模与模拟方法指导剂量探索和优化，所需数据视研  
165 究目的而定，可结合药物作用机制及相应适应症特点等，并从  
166 对信息的需求和证据链的支持作用角度考虑数据收集，探索和  
167 理解剂量-暴露-效应间关系。需要收集的数据通常是多维度多  
168 样化的，在选择与效应敏感的药动学参数（如稳态  $C_{max}$ ，  
169  $C_{trough}/C_{min}$ ，AUC 等）时，同时要考虑时间变量对剂量-暴露-效  
170 应关系所产生的影响。

##### 171 1. 剂量-暴露关系相关数据

172 支持剂量-暴露关系需要收集原形药物及其主要代谢物（如  
173 有）在不同剂量水平下给药后的药动学数据，了解药物在体内

174 暴露水平随剂量和时间变化的规律。需关注药物的药动学特征  
175 在健康受试者和适应症人群之间的异同，选择的药动学参数应  
176 能全面反映药动学特征。具体的试验设计和数据要求可参见《创  
177 新药物临床药理学研究指导原则》、《群体药代动力学研究技术  
178 指导原则》等相关指导原则。

## 179 2. 暴露-有效性关系相关数据

180 明确药物体内暴露水平和有效性之间的关系，需要根据所  
181 研究疾病的特点和进程，以及药物作用机制和早期临床试验中  
182 获得的药动药效学特征等，在目标适应症人群中收集不同时间  
183 点/给药间隔下的密集或稀疏采样药动学数据是必要的，比如初  
184 次用药后和/或达到稳态时的药动学数据，可借助群体药动药效  
185 学等研究方法推算出不同情况下的药动学和药效学参数，以便  
186 获得需重点关注的或对暴露量-有效性关系最敏感的药动学指  
187 标，与有效性指标一起分析。如果探索药动药效学关系时收集  
188 药效学数据如靶点占有率，注意相应时间点的药动学和靶点指  
189 标数据的收集，以更准确地描述药动药效学关系。

190 有效性指标除临床终点指标外，还可选择与临床终点、疾  
191 病进程或者药物作用机制直接/间接相关的药效学指标以及生  
192 物标志物等。暴露-有效性关系分析时所采用的数据分析方法应  
193 考虑有效性数据的类型，如连续型、分类型或者有序性等数据。

194 建立模型时需考虑收集随时间变化的数据。在形成证据链支持  
195 剂量优化的过程中，探索与临床疗效相关的生物标志物是非常  
196 关键的，需要深入进行数据分析并进行生物标志物验证。需要  
197 注意，对于抗肿瘤药物而言，由于疾病和患者的异质性和复杂  
198 性，早期有效性数据可能并不总是一致地转化为长期临床获益  
199 或生存获益。

### 200 3. 暴露-安全性关系相关数据

201 为确定药物暴露水平和安全性之间的关系，需要根据药物  
202 作用机制和安全性事件的发生特点和频次等，收集相应的数据  
203 或由模型估算相应的参数，比如最大峰浓度和某些安全性指标。  
204 安全性指标包括不良反应事件的发生率、发生时间及严重程度  
205 等，应特别关注与疾病或药物作用机制相关的安全性信息和标  
206 志物指标，比如重点关注的不良反应事件，表征安全性严重程  
207 度标志物数值变化或预警信号临界值等。还应关注影响患者依  
208 从性或生活质量的不良反应事件和影响给药剂量的不良反应事  
209 件。需特别关注长期用药的耐受性，一些影响患者生活质量和  
210 患者依从性的不良反应可能导致患者频繁调整剂量或停药，患  
211 者无法继续治疗或无法获得最佳治疗效果，因此需要严格评估  
212 药物的获益-风险，强调剂量优化以确保患者获得最佳治疗。注  
213 意某些安全性指标的时间迟滞性，选择合适的暴露量指标进行

214 分析。

#### 215 4. 其他相关数据

216 支持药物剂量选择的数据可来自多个临床试验，可结合研  
217 究药物体外研究、非临床研究等相关数据进行综合分析，还可  
218 利用其它研究的数据进行分析。基于多个临床试验数据进行模  
219 型构建与分析时应考虑不同临床试验数据的适用性，如在临床  
220 试验过程中药物制剂处方工艺等可能发生改变，需要考虑不同  
221 生物利用度对模型参数的影响。

222 生物药物给药剂量探索还需考虑免疫原性及其与暴露量、  
223 疗效和安全性的相关性。免疫原性数据需在药物研发过程中不  
224 断积累，需根据其潜在产生机制，考虑免疫原性对药物暴露量、  
225 安全性和有效性的影响。

226 与临床疗效或安全性相关的生物标志物在形成证据链的完  
227 整性和支持剂量探索和优化的过程中具有关键的补充作用。尽  
228 可能地非临床研究阶段和临床开发早期收集生物标志物数据，  
229 生物标志物在基于药理和病理机制模型中的作用需要进行不断  
230 探索和验证，并可充分利用已有的非临床/临床数据和其他同类  
231 作用机制药物的数据，借助基于模型的荟萃分析等数据分析手  
232 段筛选适宜的生物标志物，其有助于机制模型的建立和增强对  
233 暴露量-效应关系的理解。

234 给药方案实施过程中相关信息的收集至关重要，如给药中  
235 断、剂量上调/下调、停药等信息，尽量做到剂量水平和给药时  
236 间等给药数据的准确和完整，从而保证给药信息和暴露量、效  
237 应等数据结合分析时尽量减少数据不准确对定量分析造成的偏  
238 差。

239 此外，还应持续收集获得的新数据，包括基于临床发现而  
240 需补充开展的非临床研究数据，外部的同类或相似药物作用机  
241 制的数据，或是与研究药物临床评价非常相关的真实世界数据  
242 等。应及时考虑分析新数据对证据链的支持补充作用，并基于  
243 所需回答的科学问题，整合应用到现有的模型数据分析中，进  
244 一步支持剂量选择。

#### 245 (五) 给药方案调整

246 相较于探索性临床研究入组人群，确证性临床研究以及临  
247 床应用中患者更复杂多样，剂量探索和优化还需特别关注以患  
248 者为出发点，考虑对不同人群可能进行剂量调整。此外，在探  
249 索性临床研究阶段对影响因素的充分了解还可对总体人群在确  
250 证性临床试验中的给药方案选择的调整提供依据。

251 在探索性研究中需收集可能影响剂量-暴露-效应关系的相  
252 关因素数据，为确证性临床试验中不同人群或总体人群的给药  
253 方案调整的必要性提供充足数据，例如体重、性别、年龄等作

254 为常见的影响药物药动学特征的因素，基线时的疾病状态和疾  
255 病进展等相关指标数据可能与药物的有效性及药动学特征有关，  
256 某些基因多态性、共患病或者同服药物可能影响药物的有效性，  
257 或者某些基于药物作用机制可预期反映安全性评估。这些影响  
258 因素如果在给药后随着时间变化出现较大的变化，也应及时收  
259 集更新的数据。必要时可在保证受试者安全的前提下，纳入相  
260 关患者人群至确证性临床试验，以呈现完整科学的证据链，收  
261 集高质量的研究数据并综合临床价值，确保药物在不同人群中的  
262 的安全和有效性。此外，除内在和外在因素可能影响药物剂量的  
263 的调整，必要时还需考虑针对不良反应进行剂量调整。

#### 264 **四、建模与模拟**

265 在新药研发过程中，通过前瞻性收集研究人群生理病理、  
266 疾病进程、暴露、疗效、安全性等相关数据，整合可利用的信  
267 息和模型分析结果，并不断更新模型，对不同情形下的剂量-暴  
268 露-效应关系进行定量和预测，指导药物剂量的探索和优化。

269 建模与模拟方法应用于剂量探索优化时，应基于药物特征  
270 和相应阶段研究目的等，对相关问题的科学合理性进行论证。  
271 当数据充足且具有明确的与临床终点相关的药效学指标以及明  
272 确的量效关系的情况下，可直接进行基于数据的剂量-暴露-效  
273 应模型分析，以支持剂量优化；而处于早期研发阶段且可用数

274 据较少时，基于机制的模型可提供重要证据，指导新药用药方  
275 案的设计与优化。两种方法可相互补充、联合使用，用于剂量  
276 探索和优化研究。

277 常用的模型有群体药动学、生理药动学、药动药效学、定  
278 量系统药理学、基于模型的荟萃分析、人工智能/机器学习等。  
279 群体药动学/药效学建模既可分析密集采样的数据，也可充分利  
280 用临床开发晚期的稀疏采样数据，定量描述药物剂量-暴露-效  
281 应三者间的关系，筛选影响药动学和药效学的重要因素，并基  
282 于此制订和优化用药方案，是剂量探索优化中常用的方法。当  
283 有充分的、可参考的同适应症、同类型、同靶点药物的临床暴  
284 露-效应的既往数据时，也可采用基于经验的药动药效学模型对  
285 临床剂量-暴露-效应关系进行预测。基于机制的模型通常包括  
286 疾病病理生理学以及药物作用机制信息，融合了大量多模式多  
287 维度的疾病-药物相关的数据，重点从机制角度对药物的疗效和  
288 安全性进行可解释的定量评估。生理药动学模型可机制性地结  
289 合生理因素以及药物特征，考察外在因素和内在因素对药物在  
290 人体内暴露的影响，支持剂量调整建议。对于作用机制较复杂  
291 的创新药物，可采用采用基于机制的建模分析指导药物的剂量  
292 探索与优化。QSP模型涵盖丰富的疾病病理生理学及药物作用  
293 机制信息，融合多模式、多维度的疾病-药物相关数据，重点从

294 机制角度对药物的疗效和安全性等进行综合评估。疾病进展模  
295 型可整合临床终点、生物标志物等多种类型和来源的数据，深  
296 入理解疾病进展（如神经退行性疾病等）过程，预测药物治疗  
297 的临床结局，支持剂量优化。基于模型的荟萃分析对文献中多  
298 种来源和多个维度的药物相关信息进行充分整合，从而对药物  
299 的剂量效应、时间效应和影响因素等进行量化，也可为临床界  
300 值，不同临床终点之间的关联性，或者对照组的疗效信息提供  
301 参考，并为剂量优化提供支撑证据。机器学习等大数据分析方  
302 法可以通过分析大量患者的基因组、蛋白质组、临床数据等多  
303 维组学数据，分析和预测患者对给定药物治疗的响应，并为基  
304 于响应的个体治疗剂量优化提供依据。

305 科学可靠的定量药理学模型可为剂量探索和优化提供关键  
306 证据。模型经充分评价或验证后，可模拟和预测不同给药方案  
307 下药物在体内的药效学特征以及暴露-效应关系等。基于药物的  
308 临床剂量和潜在药理效应（包括药动学、药效学、毒性等）相  
309 关因素，运用模型模拟不同临床给药情形下的量效关系，探索  
310 可达到预期暴露或效应的给药方案（如给药剂量/间隔），并在  
311 后续临床研究中进一步验证。针对基于模型化分析提出的用药  
312 方案，临床试验中的适用情况和可接受度需要进行具体品种的  
313 个案讨论。

314

## 五、剂量合理性评估

315

316

317

在开展确证性临床试验之前应进行充分的剂量选择分析，通过回顾、整合、评估目前已知的证据信息，可从以下几个方面综合评估整体证据链支持拟选择剂量的合理性。

318

319

320

321

322

323

324

325

326

拟定剂量/暴露量下具有临床意义的有效性安全性证据，以及不同剂量/暴露量水平多个用药周期的有效性、安全性和耐受性数据是剂量探索和优化的基础。相应数据应能支持拟定剂量下患者具有良好依从性或剂量调整发生率较低。需要注意的是，由于探索研究观察时长通常比确证性研究时长短，可能无法获得一些累积毒性或迟发性毒性的特征，因此基于前期获得的安全性数据可能无法充分表征长期给药的安全耐受性。同样，某些较短时长观察到的有效性指标，也可能无法充分预测需长期观察得到的有效性指标。

327

328

329

330

331

332

333

基于模型得到的充分的剂量-暴露-效应关系分析是剂量选择和评价药物治疗窗的关键支持证据。与临床终点一致或相关性强的有效性指标可为剂量选择提供较为充分的支持。所选择的有效性指标应为临床所接受，可以使用多个疗效终点进行暴露-有效性分析。如果不同的指标均指向相同的剂量，则更有说服力。当充分的暴露-有效性关系显示药物具有较平坦的关系，此时更高的暴露带来的获益可能较小，但如果随着暴露的增加，

334 潜在的安全性风险可能也会增加，因此在满足有效性的基础上  
335 选择较低剂量是更为合理的。当充分的暴露-有效性关系显示药  
336 物具有较陡峭的关系时，需要结合暴露-安全性的关系，及临床  
337 治疗患者需求等充分评价，在患者耐受的前提下选择较高的剂  
338 量可能是合理的。

339 基于机制的靶组织/替代组织中靶标占位或生物标志物的  
340 药动学药效学关系，可作为基础证据的重要组成部分。当循环  
341 系统暴露与效应的相关性不强时，建议充分发挥生物标志物和  
342 基于机制的定量药理学模型在剂量探索和优化中的价值。与临  
343 床相关的生物标志物，无论是靶点占位的标志物、与疾病或者  
344 作用机制相关的信号通路上下游生物标志物，还是与安全性和  
345 有效性相关的生物标志物，都可以成为支持剂量探索和优化的  
346 重要工具，与其他信息一并使用以形成“证据总体”，理想的生  
347 物标志物可与有效性和安全性的建立良好的关系。

348 稳健可靠的模型有助于支持剂量合理性评估，当模型支持  
349 确证性临床研究剂量选择时，建议充分论证相关问题的科学合  
350 理性，并基于风险的可控度评估结果以进一步指导研发策略，  
351 包括用于模型分析的数据代表性和充分性、模型分析过程的科  
352 学性和可靠性、模型假设和协变量选择的合理性以及结果的可  
353 解释性等方面。

354 需要关注的是临床试验中的给药剂量应得到与每个研究阶  
355 段相适应数据的充分支持。在选择剂量时，没有充分理由支持  
356 或考虑相关数据的情况下，直接选择剂量可能具有较大的不确  
357 定性，从而使患者暴露于较大的风险。已获得的全证据链数据  
358 应支持所选择剂量具有较优的获益/风险比。比如对于肿瘤药物，  
359 为了避免患者长期接受无效治疗，在安全性和耐受性可接受的  
360 情况下选择“无悔剂量”以期对靶点调节具有足够的覆盖(例如，  
361 接近最大受体占用或目标抑制)，可能获益大于风险。此外，某  
362 些情况下，还需根据影响暴露-效应关系的内外因素关注亚组人  
363 群中的剂量选择。

## 364 六、相关考虑

### 365 (一) 国际多中心研究中的剂量探索和优化

366 在设计和实施确证性 MRCT 前，建议尽早考察种族因素潜  
367 在影响。在可行性允许的条件下，也可采用探索性 MRCT 对种  
368 族因素潜在影响进行评估，预先考虑不同种族人群中可能存在的  
369 的遗传学、饮食习惯和医疗实践等方面区域性差异，通过建模模  
370 拟方法有效整合已有信息，对药动学和(或)药动药效学的内  
371 在和外在影响因素进行分析，用于辅助支持确证性 MRCT 中不  
372 同区域人群的剂量选择和临床设计。建议在确证性 MRCT 研究  
373 期间，持续收集相关信息，纳入并更新既往模型(如有必要)，

374 以进一步评估这些差异对于药动学和暴露-效应关系的影响。其  
375 他考量要点，建议参考相关技术指导原则，并结合产品本身特  
376 征具体考虑。

## 377 （二）联合用药的剂量探索和优化

378 当需要联合其他药物时，通常需要对联合治疗方案中一种或  
379 多种药物进行剂量探索和优化。当与已上市药物联合时，通常  
380 仅需针对在研药物在联合条件下进行剂量探索，但不排除对已  
381 上市药物在新的联合方案下重新摸索合理剂量的情况；当联合  
382 方案为在研新药，即两种以上新药的联合方案，视情况需要对  
383 每种新药均进行联合治疗下的剂量探索和优化。但某些情况下，  
384 可能联合方案下的某些新药有很充分的数据和理由支持可以固  
385 定一个给药方案下进行联合方案治疗。

386 联合治疗时的剂量方案需要根据药物靶点、作用机制、单个  
387 药物的暴露-效应关系、药物相互作用风险、给药顺序、毒性是  
388 否叠加、临床实践等进行优化和评估。如数据支持，可结合前  
389 期单药研究数据，考虑采用模型手段评估联合治疗对每个药物  
390 在适应症人群中的药动学特征和暴露-效应关系的影响，预测联  
391 合方案对安全性和临床疗效的影响，评价联合给药方案的合理  
392 性，为剂量选择提供支持性依据。

### 393 (三) 适应症扩展的剂量探索和优化

394 由于不同适应症病理机制特点、患者群体、治疗现状和联  
395 合方案等因素的潜在差异，同一药物用于治疗不同适应症可能  
396 需要不同的剂量。通常情况下，在同一或相近治疗领域的适应  
397 症，可能在临床早期已有初步或少量的数据积累，如抗肿瘤药  
398 物早期剂量爬坡和剂量扩展阶段探索的不同瘤种；也存在新适  
399 应症和既往适应症是完全不同的治疗领域的情况。建议首先评  
400 估新适应症预期的剂量范围是否已充分探索的剂量范围所涵盖，  
401 如否，则需对新适应症的剂量范围重新进行摸索。充分利用已  
402 探索适应症的暴露-效应关系和适用于新适应症的非临床、药动  
403 学、药效学、生物标志物和临床数据等，评估既往适应症数据  
404 是否支持新适应症的暴露-效应关系评价。从药物作用机制和疾  
405 病生理机制的异同出发，可以考虑使用机制或半机制模型，指  
406 导新适应症关键临床试验中的剂量选择。

### 407 (四) 后续变更有关的剂量探索和优化

408 当需要对剂型、处方工艺、给药途径、给药方案等进行优  
409 化时，可考虑基于原有临床数据、新的临床前数据等，综合评  
410 估变更后对药物在适应症人群体内药动学和暴露-效应关系的  
411 改变。对于预期改变体内药动学特征的新制剂和新给药方案的  
412 情况，可充分利用在已知药物的数据基础上建立的模型，如群

413 体药动药效学模型或者基于生理的药动学模型，纳入变更引起的  
414 的模型参数和/或模型结构的变化，模拟预测变更后的药动学特  
415 征及有效性/安全性特征，以指导变更后的剂量探索。

#### 416 (五) 不同适应症的剂量探索和优化

417 临床急需的严重危及生命疾病治疗药物与需长期用药的慢  
418 性疾病治疗药物的剂量探索考虑也不尽相同。基于前者治疗疾  
419 病的迫切性，尤其要考虑尽早和及时获得药物的剂量-暴露-效  
420 应关系的相关数据，减少数据缺失(比如较低的有效剂量数据)。  
421 另外，对于剂量-暴露-效应关系曲线相对陡峭，而多重因素如疾  
422 病类型和阶段、药物反应、患者依从性、耐药等等导致剂量-暴  
423 露-效应关系的较大变异度。早期研究确认有较大影响的因素可  
424 以帮助考虑亚组病人甚至个性化给药方案。

425 由于罕见病治疗药物临床实践存在困难，可考虑基于罕见  
426 病人群的特点，参考同类药物的临床数据或历史数据，采用模  
427 型手段和统计方法如贝叶斯方法，考虑适应性设计或合理的患  
428 者分层，结合生物标志物和临床前研究，综合风险-获益评估，  
429 充分利用相关数据，支持罕见病人群的剂量选择。定量系统药  
430 理学模型、疾病自然史研究和/或真实世界数据等数据构建的疾  
431 病进展模型与暴露-效应模型结合等，可以量化和评估不同给药  
432 方案对疾病进展的影响，进而评价获益与风险。由于多数罕见

433 疾病患者的临床症状复杂多样，当可靠的生物标志物可作为临  
434 床试验的终点或替代终点建立暴露-效应关系，可基于定量药理  
435 学方法确定合理给药方案。

#### 436 (六) 与监管机构的沟通交流

437 科学使用建模与模拟技术指导剂量探索和优化可提高研发  
438 效率，确保患者获得更安全、有效的治疗方案。监管机构鼓励  
439 申请人及时就模型引导的剂量探索和优化研究过程中的关键技  
440 术问题提出沟通交流申请，针对模型在剂量探索和优化中遇到  
441 的挑战以及在中国人群中不同剂量的考虑等问题，讨论可能的  
442 解决方案，以共同提高确证性临床试验研发的效率和成功率。

443

#### 444 参考文献

445 [1] 国家药品监督管理局. 《模型引导的药物研发技术指导原  
446 则》. 2020 年 12 月.

447 [2] 国家药品监督管理局. 《创新药临床药理学研究技术指导原  
448 则》. 2021 年 12 月.

449 [3] 国家药品监督管理局. 《群体药代动力学研究技术指导原  
450 则》. 2020 年 12 月.

451 [4] FDA. Optimizing the Dosage of Human Prescription Drugs and  
452 Biological Products for the Treatment of Oncologic Diseases:

453 Draft Guidance for Industry; 2023.1

454 [5] Rong Liu, Ying Yuan, Suman Sen, et al. Design Strategy and  
455 Consideration for Oncology Dose-Optimization: An Industry  
456 Perspective, Statistics in Biopharmaceutical Research, 2024.3.

457 [6] Samineni D, Venkatakrishnan K, Othman AA, et al. Dose  
458 Optimization in Oncology Drug Development: An International  
459 Consortium for Innovation and Quality in Pharmaceutical  
460 Development White Paper. Clin Pharmacol Ther. 2024.5.

461

462

# 多糖结合疫苗质量控制技术指导原则 (征求意见稿)

药品审评中心

2024年7月

# 目 录

一、前言	3
二、生产用菌种及种子批	4
(一) 生产用菌种	5
(二) 种子批	5
三、培养基和生产用原材料	6
四、生产工艺	6
(一) 一般要求	6
(二) 多糖抗原	8
(三) 载体蛋白	9
(四) 结合物原液	10
(五) 制剂处方及生产工艺	13
五、质量研究	14
(一) 产品质量特性研究	14
(二) 杂质分析	17
(三) 生物学活性	18
六、质量标准	19
(一) 精制多糖	20
(二) 多糖降解物	20
(三) 多糖活化物、衍生物	20
(四) 载体蛋白	20
(五) 单价结合物原液	21
(六) 半成品	22
(七) 成品(不含联苗)	22
(八) 分析方法开发和验证	22
(九) 标准物质	26
七、稳定性研究	26
八、直接接触制品的包装材料和容器	27
九、名词解释	27
十、参考文献	28
十一、缩写词列表	29

## 1           **一、前言**

2           多糖结合疫苗 (Polysaccharide Conjugate Vaccine), 是指采  
3 用化学或其他方法将病原微生物的多糖抗原结合在载体蛋白上所制  
4 备成的多糖-蛋白结合疫苗, 用于提高细菌疫苗多糖抗原的免疫原性,  
5 如 b 型流感嗜血杆菌多糖结合疫苗、脑膜炎球菌多糖结合疫苗和肺炎  
6 球菌多糖结合疫苗等。细菌多糖为 T 细胞非依赖性抗原 (Thymus  
7 Independent Antigen ,TI-Ag), 多糖结合疫苗可赋予多糖抗原组分  
8 T 细胞依赖性抗原 (Thymus Dependent Antigen,TD-Ag) 特征, 诱导  
9 产生的抗体可通过同种型转换、亲和力成熟和免疫记忆等功能提升疫  
10 苗的临床有效性。

11           多糖分子的多分散性、活化及结合位点的随机性、化学反应对糖  
12 链的影响等决定了多糖抗原中间体及结合物原液的不均一特征。同时  
13 由于多糖结合疫苗生产涉及多个工艺步骤, 且多糖及蛋白载体的存在  
14 形式、抗原表位等在各工艺步骤中均可能发生变化并用于下一步反应。  
15 因此, 在整个药学开发过程中, 需关注工艺步骤对各个中间体抗原性、  
16 均一性和工艺可控性的影响, 加强工艺控制及过程控制, 开展全面的  
17 工艺研究及验证, 确证工艺参数对质量属性的影响, 确保批间一致性  
18 及工艺稳健性。建议同时关注整个工艺过程中多糖/蛋白结构变化趋  
19 势及生物学活性变化趋势, 采用理化结构解析及免疫反应表征等多种  
20 分析方法和策略综合提升此类产品的开发水平及质量控制, 并鼓励积  
21 累构效关系相关研究数据。

22           多糖结合物的全面结构解析尚存在技术挑战, 因此应建立工艺表  
23 征 (Process Characterization)、工艺过程控制、采用多种分析手  
24 段的综合质控体系。多糖结合疫苗质控方法多为理化方法和免疫化学  
25 方法的组合或联合使用, 应建立敏感、特异性强的检测方法体系, 并

26 需根据不同工艺阶段的产物特性选择适用的方法；对于含量低或需预  
27 处理的方法，应确保检测过程能够反映产品的真实状态；对于多糖含  
28 量等检测方法，如在不同生产阶段使用了不同原理的方法，应确保两  
29 种方法具有相关性。

30 近年来，随着技术的发展和作用机制（B 细胞表位、T 细胞表位  
31 等）的研究，多糖结合疫苗未来的研究方向包括新型病原体的开发、  
32 更高价次多价疫苗或联合疫苗的开发、新型含有更多 T 细胞表位或额  
33 外功能的蛋白载体开发、新型的结合方式（如，生物结合、点击法等）  
34 开发等。

35 本指导原则适用于采用化学法制备的共价结合多糖结合疫苗及  
36 以其为组分开发的联合疫苗。对于包含多糖结合疫苗的多价疫苗以及  
37 联合疫苗，在进行药学研究时应一并参考联合疫苗的相关指导原则。  
38 对于采用新型蛋白载体，新型结合技术路线如基因工程表达的结合疫  
39 苗、多抗原呈递系统（Multiple Antigen-Presenting System, MAPS）  
40 非共价结合多糖结合疫苗等，以及其它技术生产的多糖结合疫苗，在  
41 借鉴本指导原则时需根据产品相关特点和属性开展相应研究。

42 多糖结合疫苗药学研究应符合《中华人民共和国药品管理法》、  
43 《中华人民共和国疫苗管理法》、《药品注册管理办法》、《中华人民共  
44 和国药典》的相关要求。临床试验用样品的生产应符合现行版《药品  
45 生产质量管理规范》临床试验用药品（试行）附录的相关要求。本指  
46 导原则需结合国内外其他指导原则一并应用。

47

## 48 **二、生产用菌种及种子批**

49 多糖结合疫苗的生产用菌种包括用于多糖抗原生产的菌种和用  
50 于载体蛋白生产的菌种。载体蛋白生产用菌种包括天然分离菌种及经  
51 遗传学改造菌种。对于生物合成多糖结合疫苗等技术路线使用的遗传

52 学改造菌种，建议根据产品特点开展更为充分的研究。

### 53 （一）生产用菌种

54 生产用菌种应符合《中华人民共和国药典》相关规定。应参照《中  
55 华人民共和国药典》及相关指南要求，明确生产用菌种来源，提供生  
56 产用菌种的来源、历史（包括分离、鉴定、谱系图等）、构建过程、特  
57 性和型别等研究资料。应结合多糖产物等结构确证对多糖抗原生产用  
58 菌株进行确证和鉴定，必要时可采用核磁等方法对多糖产物进行构型  
59 确认。

### 60 （二）种子批

61 应按现行版《中华人民共和国药典》相关规定或与国际通行要求  
62 建立种子批，并提供国家药品检定机构相应的检定报告。

63 应提供各级种子的制造及检定记录，说明种子扩增的培养基和培  
64 养条件、传代方法、制备规模和保存方式，对传代次数应严格限定。

65 种子批的检定，应根据特定菌株确定检测项目，通常包括培养特  
66 性、染色镜检、生化反应、免疫学试验、纯菌检查等；类毒素生产用  
67 菌种还包括产毒试验和特异性中和试验等。采用重组基因工程技术表  
68 达的重组载体蛋白生产用种子批检定，还应对表达系统的遗传稳定性、  
69 目的基因表达稳定性和生产稳定性等的相关指标进行考察。

70 稳定性研究包括贮存稳定性和传代稳定性，应通过贮存稳定性研  
71 究确定种子批的保存条件和效期，根据传代稳定性研究明确各级种子  
72 批的限定传代次数。对于传代稳定性研究，应开展模拟传代稳定性研  
73 究及实际生产工艺传代稳定性研究，除常规种子批放行检测外，对于  
74 基因工程构建的蛋白种子批，应在临床试验申请时尽可能提供目的基  
75 因及两翼关键元件测序研究数据，并关注与载体蛋白减毒等功能相关  
76 位点的遗传稳定性。对于多糖生产的种子批，由于多糖抗原表达不遵

77 循中心法则，但其表达及结构受相关表达酶基因的影响，应关注针对  
78 多糖表达及结构相关基因的传代稳定性开展研究，在上市申报前应完  
79 成产物表达相关基因的分子遗传学特性研究，并建议进一步结合多糖  
80 抗原的结构评估种子批的传代稳定性及商业化生产的适用性。

81

### 82 **三、培养基和生产用原材料**

83 多糖结合疫苗生产过程中使用的所有生物原材料和化学原材料  
84 与产品的安全性、有效性和批间一致性密切相关，包括生产过程中使  
85 用或添加的物料（如培养基及其添加成分、纯化试剂、偶联试剂等）  
86 等。应参照《中华人民共和国药典》等相关要求基于风险评估的原则  
87 进行质量控制。部分原材料会对产品反应动力学、批间一致性及免疫  
88 原性等产生明显影响，应进行充分评估，对原材料进行适宜的预处理  
89 或建立其他适宜的控制措施。

90 对于动物源性材料（包括在细胞库/种子批系统制备过程中使用  
91 的原材料）和关键复杂原材料，要明确来源、特性鉴定（如适用）、质  
92 量标准和稳定性，并进行外源因子安全性（包括 TSE/BSE 风险）评估。  
93 对于可能引入毒性的生产用原材料/中间产物，应充分评估安全性风  
94 险。培养基成分应尽可能避免使用动物源性材料，禁止使用来自疯牛  
95 病疫区的牛源性材料。鼓励尽可能减少或避免动物源性原材料的使用。

96

### 97 **四、生产工艺**

#### 98 **（一）一般要求**

99 多糖结合疫苗工艺开发，应遵循质量源于设计的理念，根据多糖、  
100 载体蛋白和结合物等特性设计目标产品质量概况（Quality Target  
101 Product Profile, QTPP），综合考虑临床预期（预期临床用途、给药  
102 系统、剂量规格等）、质量特性、工艺路线匹配性、工艺的可控性及操

103 作性等因素合理设计工艺路线。

104 整体上，应围绕中间品和成品预期的关键质量属性及工艺特点，  
105 开展工艺参数的研究和优化。在整个生产工艺过程中，尽可能保持多  
106 糖分子的抗原决定簇、结构或者特异基团等不被显著破坏，并实现预  
107 期的免疫原性。应关注全工艺过程不同工艺步骤及工艺参数对分子大  
108 小、抗原性、特异基团等的影响，为工艺路线及参数的确立提供科学  
109 依据。建议以理化指标、动物体内免疫原性等为考察指标，对关键工  
110 艺参数范围、质量属性范围进行充分研究及表征，以确保拟定工艺的  
111 可控性和稳健性，确保在拟定工艺参数及质量标准范围内的产品安全  
112 性和有效性可比。以代表性型别进行工艺研究时，需明确代表型别的  
113 选择依据，关注型别之间的差异及拟定工艺在不同型别产品中的适用  
114 性。

115 在工艺研究和工艺开发过程中，应对关键工艺参数及其控制范围  
116 进行建立、优化和确认，逐步明确工艺过程控制策略。可依据工艺开  
117 发和多批次中间品及制剂生产阶段的工艺过程控制信息，拟定合理的  
118 过程控制项目及限度。

119 非临床研究批次与临床研究批次相比应具有一定的代表性。临床  
120 研究批次制备工艺应具备一定规模，并且还应具有一定的生产连续性和  
121 规模放大可行性。建议确证性临床用样品采用与拟上市产品一致的生  
122 产工艺、规模和场地，对于临床期间的变更，需参照国内外相关技  
123 术指南进行充分的可比性研究。

124 对于商业化生产工艺验证，应根据产品的生产工艺和质量属性，  
125 以风险评估的方式确定工艺验证内容，一般包括工艺的一致性、关键  
126 工艺参数的稳健性、产品相关杂质和工艺相关杂质的去除、产品质量  
127 属性批间一致性等。执行工艺验证时，除常规的过程控制及放行检测

128 项目外，应适当增加取样节点和测试项目，以考察工艺过程控制、中  
129 间产品及最终成品的一致性及工艺的稳健性。建议扩展的验证项目包  
130 括但不限于不同工艺阶段产物分子量大小及其分布、特异基团保留状  
131 态的研究验证。

132 此外，多糖蛋白结合疫苗生产过程通常包括多糖水解、多糖活化  
133 或衍生、多糖蛋白结合、未结合的活化位点封闭等一系列化学反应过  
134 程。参与反应的多糖与蛋白质均为大分子物质，各个工艺参数都有可  
135 能影响最终的结果，反应过程的一致性较大程度决定了产品质量一致  
136 性。工艺研究、确认及验证时建议进行反应动力学研究，以评估反应  
137 过程的一致性，从而更好的控制产品质量。

138 多糖结合疫苗在不同生产阶段可划分为不同的阶段（多糖生产、  
139 结合物生产等）和工艺类型，上市申请阶段应固定生产架构和模式，  
140 并完成全面的工艺验证。由于多糖性质等差异，不同群/型工艺参数  
141 不完全一致，应谨慎评估采用括号法/矩阵法进行工艺验证的策略，  
142 并基于生产线的设置情况，合理制定商业化规模工艺验证方案，上市  
143 前对各个型别应至少完成连续三批次验证。上市后应在商业化生产过  
144 程中开展持续的工艺验证。

## 145 （二）多糖抗原

146 多糖抗原生产工艺一般包括发酵、杀菌、纯化等三个阶段。

147 发酵工艺，应根据菌种的生长代谢和产物生物合成途径，合理选  
148 择培养基和发酵工艺。应对培养基成分及 pH、接种比例、发酵工艺参  
149 数（温度、通气、溶氧、转速、罐压等）、补料时间节点、发酵终点等  
150 进行研究与优化，明确发酵用菌种的传代次数、制备条件和发酵终点，  
151 加强不同批或不同培养罐中细菌生长及多糖表达量的一致性研究，通  
152 常考察指标包括收获终点时的菌体密度和单位体积培养基中的粗糖

153 产量等。建议开展细菌生长曲线和多糖表达量曲线等研究，合理确定  
154 发酵终点。细菌发酵结束后应取样进行纯菌试验，证明发酵过程为纯  
155 菌培养。

156 杀菌工艺，应对杀菌剂种类和浓度、杀菌条件（温度、时间、细  
157 菌浓度、抗原浓度和纯度等）进行研究优化。应进行杀菌效果、杀菌  
158 动力学曲线等研究和验证。杀菌工艺若为细菌的自溶过程，可能产生  
159 C 多糖等产品相关杂质，建议进行杀菌工艺对多糖质量和结构的影响  
160 研究，并在工艺验证批予以确认。

161 纯化工艺，多采用沉淀法（有机溶剂沉淀、变性沉淀、表面活性  
162 剂沉淀等）、过滤法（深层过滤、炭滤等）、层析和超滤等。应根据产  
163 品特性合理设计纯化工艺路线，根据目标产物特性和纯化原理，对目  
164 标产物浓度、温度、流速、试剂配方及浓度、pH 值、离子强度、处理  
165 时间、压力、载量等关键参数及其控制范围进行研究与优化，考察各  
166 项工艺参数对多糖抗原关键质量属性的影响，如分子大小、官能团的  
167 变化、杂质残留等，并对目标产物回收率、产品及工艺相关杂质去除  
168 率开展研究，根据研究结果确定工艺参数及过程控制策略。对确定的  
169 生产工艺开展充分的工艺验证，除常规放行指标外，应验证各工艺步  
170 骤的工艺杂质去除率等，鼓励采用 NMR 等先进方法进行额外表征。如  
171 生产用菌株为革兰氏阴性菌，生产工艺中应包含去除内毒素的工艺步  
172 骤并予以充分验证。

### 173 （三）载体蛋白

174 载体蛋白包括破伤风类毒素、白喉类毒素突变体、细菌外膜蛋白  
175 等多种类型。不同蛋白载体质量属性、可结合位点丰度、免疫原性等  
176 均存在较大差异。应提供选择载体蛋白的依据、载体蛋白的优势等资  
177 料。载体蛋白应能有效的将多糖抗原由 TI-Ag 转化为 TD-Ag ，激发

178 机体的体液免疫和/或细胞免疫，诱导免疫记忆，不引起机体产生严  
179 重超敏反应。载体蛋白的种类、结构、纯度、氨基含量等均影响结合  
180 反应效率、结合物免疫原性及安全性，应综合考虑载体蛋白对结合疫  
181 苗安全性及有效性的影响，结合原液生产工艺、质控策略、规模化生  
182 产可行性等进行蛋白载体的选择。对含结合疫苗组分的多价、多联疫  
183 苗，还需结合成品总蛋白含量、免疫剂次对接种后可能的免疫抑制、  
184 免疫干扰、安全性等进行充分评估及研究，合理选择载体蛋白种类及  
185 添加量。

186 载体蛋白生产工艺主要包括发酵、纯化等工艺步骤，应合理选择  
187 工艺路线，以确保蛋白质氨基含量和单体蛋白纯度满足结合工艺要求。  
188 可参考类毒素和基因工程重组蛋白等相关指南开展工艺研究，建立全  
189 面的过程控制策略，对各工艺步骤中非目标蛋白、蛋白聚体、工艺相  
190 关杂质的去除效果及结合位点保留比例进行研究。类毒素载体蛋白因  
191 脱毒工艺会形成蛋白聚体并封闭氨基等活化位点，与其作为类毒素疫  
192 苗（如，破伤风疫苗等）组分的考虑不一致，可进行脱毒工艺的进一  
193 步优化，在确保脱毒完全基础上尽可能保留更多活化位点。为确保结  
194 合物的均一性和质量可控性，应尽可能提高载体蛋白的纯度，建议在  
195 传统类毒素生产工艺基础上设置有效的纯化工艺以将类毒素分子大  
196 小及分布控制在一定范围内。

#### 197 （四）结合物原液

198 基于多糖抗原结构及特性、载体蛋白种类、工艺路线原理、工艺  
199 可控性、结合物免疫原性等多种因素，在保证工艺可行性、工艺可控  
200 性、免疫原性的基础上，综合评估并选择适宜的工艺路线，如，是否  
201 需要进行多糖降解、多糖和/或载体蛋白活化/衍生处理、是否需要连  
202 接臂等。此外，需关注各个工艺阶段可能存在的副反应（Side

203 Reaction) 及可能出现在终产品中的副产物。

#### 204 1、多糖降解

205 多糖降解可提高结合物的均一性、批间一致性及工艺操作性(如,  
206 降低黏度等), 另外某些多糖抗原可通过降解引入结合位点(如, 邻  
207 位羟基等)。通常采用物理(超声、机械剪切)和化学(水解、氧化  
208 等)等方法进行多糖降解。此外, 部分活化、衍生工艺可能伴随多糖  
209 的降解(如, 高碘酸钠氧化、溴化氰活化等)。降解产物的分子量大小  
210 及分布将影响结合物的免疫原性, 降解过程中由于糖链的断裂可能影  
211 响特异官能团的含量, 因此应提供多糖降解分子大小及分布范围的拟  
212 定依据, 以多糖降解物的分子大小及分布、抗原性等关键质量属性为  
213 考察指标对降解工艺路线以及工艺参数进行研究与优化, 开展降解动  
214 力学曲线研究。在工艺验证中对非目标分子大小多糖去除效果、特异  
215 性官能团含量、抗原性、降解动力学等予以确认。

#### 216 2、活化、衍生

217 活化和衍生工艺通过对多糖或蛋白质分子的化学修饰, 引入新的  
218 化学位点的过程。多糖分子上可供化学修饰的反应基团有羟基、羧基、  
219 磷酸基团、氨基和末端醛基。其中, 除羟基外, 其它基团不需活化即  
220 可被衍生。利用末端醛基的结合工艺理论上可形成单末端连接, 其它  
221 结合方式则形成网状交联。蛋白质分子上可供衍生位点为羧基或氨基。  
222 目前常见的活化、衍生工艺路线包括氰化法、碳二亚胺缩合法、还原  
223 胺法、活性酯法等。

224 工艺开发过程中应评估新化学位点的引入及其数量对抗原结构  
225 和抗原性的影响, 按照结合工艺需求拟定活化率、衍生率等关键质量  
226 属性范围, 据此研究确定化学反应的抗原浓度、反应溶液体系、活化  
227 和衍生试剂加入量、温度、pH 值、反应时间等关键工艺参数, 开展活

228 化、衍生动力学曲线研究，确认工艺参数与活化度或衍生率的关系。  
229 对于多糖的化学修饰，还应考虑化学反应对特异基团（如 O-乙酰基  
230 等）含量、多糖分子大小和抗原性等的影响，制定参数范围，采取有  
231 效的工艺控制策略。对于载体蛋白的化学修饰，应考虑化学修饰过程  
232 对蛋白质单体含量的影响，避免形成过度交联。

233 应选择有效的纯化工艺去除工艺相关杂质，包括活化试剂、有机  
234 溶剂、淬灭剂、未被结合的间隔剂等，并对生产过程中可能引入或产  
235 生的杂质进行全面评估验证以确定纯化效果。

236 对于衍生、活化工艺的验证，除放行检测外，建议开展化学反应  
237 对多糖特异基团（如 O-乙酰基等）含量、多糖分子大小和抗原性等  
238 的影响验证；对蛋白单体含量、氨基含量影响的验证，在验证批开展衍  
239 生、活化动力学曲线研究；进行杂质去除效果验证。

### 240 3、结合工艺

241 结合工艺系将多糖和载体蛋白进行共价或非共价结合，应提供结  
242 合工艺路线选择依据及其反应原理。

243 工艺开发应对关键工艺参数及其控制范围进行研究与确认，包括  
244 多糖蛋白投料比及投料量、反应 pH、温度、反应时长、终止反应条件  
245 等。应开展结合动力学曲线研究，关注活化和衍生基团的利用效率，  
246 对未反应基团含量进行研究，并优化反应参数以降低未反应基团比例。  
247 应明确各纯化工艺步骤目的，并对纯化工艺的关键工艺参数进行研究与  
248 确认，根据结合物的关键质量属性，对不同收集组分的多糖结合物  
249 进行评估，合理地确定收集组分。结合反应和纯化工艺均应建立相应  
250 的过程控制策略，通过对反应参数和纯化参数的监测和控制实现保证  
251 结合物质量。

252 多糖/蛋白质比例、总蛋白含量、结合物分子大小及分布、游离

253 多糖、游离蛋白等关键质量属性，均对免疫原性产生影响，建议在工  
254 艺开发过程中开展可覆盖工艺及产品质量属性变异范围的动物免疫  
255 原性研究，以确认工艺的稳健性。

256 结合及纯化工艺验证除常规放行检测项目外，应对目标分子大小  
257 的单价结合物的回收率，游离蛋白、游离多糖、非结合的活化位点和  
258 工艺相关杂质的去除率等予以关注。应开展结合动力学曲线的验证，  
259 通过游离蛋白/游离多糖-时间曲线进行工艺可控性的验证。

#### 260 (五) 制剂处方及生产工艺

261 多糖结合疫苗涉及含佐剂疫苗、多价疫苗、联合疫苗等多种形式。  
262 制剂中含有结合抗原、游离抗原、游离蛋白等多种组分，可能存在多  
263 种抗原、佐剂、缓冲液/辅料之间的相互作用。疫苗制剂可能需要通  
264 过抗原配制、缓冲液配制、佐剂配制、抗原-佐剂吸附、半成品配制、  
265 冻干等多步工艺实现。应提供制剂处方、工艺及其确定依据，辅料来  
266 源、质量标准及检验报告。

267 制剂处方应明确每种组分的作用(包括佐剂、稳定剂、缓冲体系、  
268 表面活性剂等)、含量以及选择的依据；可结合既往同类品种研发情  
269 况、平台知识，通过不同制剂处方/工艺对动物药效学研究(免疫原  
270 性、保护力研究)、毒理研究、生产工艺可控性、稳定性等方面的影响  
271 筛选和确定初步的制剂处方，提供相关依据。对于多价/多联疫苗抗  
272 原含量，应对不同血清型/抗原之间的相容性开展研究，并建议对免  
273 疫原性潜在干扰予以关注。应通过非临床研究及早期临床研究初步确  
274 定抗原含量，并在确证性临床试验中予以验证。拟上市产品的制剂处  
275 方(包括配制点、规格等)应与确证性临床用样品一致。

276 制剂工艺开发应提供初步的研究资料(包括研究方法、研究结果  
277 和研究结论)以说明关键工艺步骤及其参数控制范围的合理性。半成

278 品配制工艺，对原液和辅料的加入顺序及加入量、混合搅拌的速度、  
279 时间和温度控制等参数进行研究与优化。确保制剂过程中保持结合物  
280 的完整性和制剂的批间一致性。如为冻干制剂，应对冷冻温度、冷冻  
281 时间、干燥温度、干燥真空度和干燥时间等关键参数及其控制范围进  
282 行研究与优化，确定以上参数的控制范围，提供冻干曲线；开展冻干  
283 工艺对冻干前后结合疫苗质量及相关特性、效力等影响的研究。

284 如需添加佐剂，应说明添加佐剂的合理性及必要性，提供佐剂种  
285 类、用量以及与抗原的最佳配伍剂量相关研究数据。使用佐剂所带来  
286 的潜在获益必须超过其所带来的风险等。应参照佐剂相关研究指南提  
287 交全套的佐剂药学研究资料，并提供吸附动力学曲线，在产品开发过  
288 程中开展各个型别结合物吸附率的相关研究。

289 根据多糖结合疫苗工艺研究及验证、质量标准、稳定性考察、临  
290 床试验结果确定产品规格。多糖结合疫苗的产品规格原则上应与配制  
291 点一致。

292

## 293 **五、质量研究**

294 质量研究需选择代表性批次（如非临床研究批次、临床研究批次  
295 和（或）商业化工工艺批次等）和/或适当生产阶段的样品作为研究对  
296 象，除进行常规放行检验分析外，应采用适宜分析方法进行质量特性  
297 分析研究，通常包括结构特征、纯度、杂质分析（工艺相关杂质及产  
298 品相关杂质）、生物学活性等研究，应提供尽可能全面的信息以反映  
299 样品的质量属性。鼓励根据产品自身特点，开发更先进的分析方法，  
300 同时应关注样品的处理和分析过程，避免样品预处理等分析过程对产  
301 品质量产生影响，导致分析结果无法代表样品的实际质量。

### 302 （一）产品质量特性研究

303 1、不同阶段中间产物糖链相关的质量特性研究（精制多糖、降

304 解产物、活化物、衍生物、结合物原液等)

305 糖链的解析高度依赖于先验知识, 如为已知多糖, 可参考国内外  
306 药典、技术指南及相关文献开展研究; 如为未知多糖, 则需要进行完  
307 整的结构解析。

308 精制多糖、降解产物、活化物、衍生物、结合物原液等质量特性  
309 研究项目主要包括单糖组成、结构(鉴别、特异基团含量)、分子大小  
310 及分布、糖链与蛋白载体的结合状态(结合方式、比例、氨基酸利用  
311 率等)、产品相关杂质和工艺相关杂质残留、安全性指标(细菌内毒  
312 素、无菌)等。

313 多糖降解物的质量研究一般采用与精制多糖相同的方法, 并关注  
314 相应质量属性的变化情况。活化物、衍生物是经过化学修饰的中间体,  
315 应根据活化、衍生基团的物理化学特性选择适宜的方法对修饰度予以  
316 表征。修饰度范围应通过理化指标、生物学活性进行确认, 避免对天  
317 然抗原的过度修饰。可采用定量或半定量的免疫化学方法(如 ELISA  
318 法、速率比浊法), 考察多糖抗原修饰前后的抗原表位变化情况。

319 单价结合物原液质量特性研究项目主要包括多糖/蛋白比、游离  
320 多糖、游离蛋白、糖链与蛋白载体的结合状态、未反应的结合位点含  
321 量等。多糖/蛋白比、游离多糖、游离蛋白等既与结合物免疫原性相  
322 关, 又是衡量批间一致性的重要指标, 应采用适宜方法进行检测。多  
323 糖和蛋白质形成结合物后, 有些特异性化学基团采用原有方法难以检  
324 测, 应尽量采用其它适宜、可行的方法予以检测。应当采用适宜方法  
325 证明化学修饰后的多糖或载体蛋白上不含活化的功能基团, 或者通过  
326 监测封闭反应的产物或可检测封闭反应以显示未发生反应的功能团  
327 的残留情况。结合状态系目前结合物解析的难点, 可采用核磁共振技  
328 术(NMR)、液质联用分析(LC-MS)、氨基酸分析等方法开展研究。

329 核磁共振技术可用于不同阶段的中间产物（精制多糖、多糖降解  
330 物、多糖活化物、多糖衍生物、多糖结合物）中糖链结构的完整解析，  
331 包括单糖种类、连接方式、修饰基团等。部分多糖结合物样品核磁解  
332 析存在技术难度，建议在临床研究期间不断完善相关检测。

333 核磁共振技术包括采用一维核磁谱图（氢谱、碳谱、磷谱）、二维  
334 核磁谱图（ $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY、 $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC、 $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC），通过对化学  
335 位移、积分、偶合常数信息的整合分析，完成对糖链结构的完整解析。  
336 对于已知多糖，应至少提供一维核磁图谱，明确特征化学位移范围及  
337 其对应的质子或化学元素，鼓励开展二维核磁图谱研究。定量核磁共  
338 振法整合了定量氢谱法和定量磷谱法，可高效进行精制多糖和多糖降  
339 解物中多糖、磷、以及各特异基团（糖醛酸、氨基己糖、甲基戊糖、  
340 O-乙酰基、甘油基团和丙酮酸基团等）含量的测定。应根据多糖结构  
341 和含量分析的目的，选用检测性能足够高的核磁共振仪，选择适宜分  
342 析方法和样品预处理方式进行综合解析；对于核磁共振图谱解析过程  
343 应建立综合分析及验证的手段。

344 鼓励采用高效液相色谱联用多角度激光散射(High Performance  
345 Size Exclusion ChromatographyMultiangle Laser Light  
346 Scattering, HPSEC-MALLS)、密度梯度离心等方法进行精确分子量和  
347 分子大小及分布等研究。

## 348 2、载体蛋白

349 应依据载体蛋白类型、工艺路线开展质量特性研究，关注蛋白单  
350 体含量/均一性、结合位点含量等影响结合反应的质量特性。

351 类毒素载体蛋白，除参照《中华人民共和国药典》要求的项目外，  
352 还应对均一性、氨基含量开展研究。重组载体蛋白，除纯度、单体含  
353 量、结合位点丰度外，应按重组 DNA 蛋白制品要求开展质量研究，包

354 括一级结构（氨基酸组成、游离巯基、翻译后修饰、序列覆盖率、分  
355 子量、肽图、氨基酸序列、末端氨基酸序列分析等）、高级结构（圆二  
356 色谱等）、电荷异质性（等电点测定、电荷异质体等）及分子大小异质  
357 体（单体、聚体、降解片段等）开展研究。载体蛋白的纯度高度依赖  
358 于检测方法，应选用对单体和聚体分离度较好的方法，并开展对各峰  
359 组分归属解析等研究。

360 部分工艺涉及衍生载体蛋白，应对衍生率和衍生过程中对单体含  
361 量及纯度的影响进行研究，鼓励采用肽指纹图谱、氨基酸分析等适宜  
362 方法对蛋白质衍生位点进行分析。

### 363 3、制剂

364 应开展制剂工艺对结合疫苗质量特性、效力等影响的研究，包括  
365 制剂过程对结合物稳定性影响的研究，如多糖结合物分子大小及其分  
366 布、粒径、游离糖含量变化等；如为多价疫苗或含佐剂疫苗，应开展  
367 全面的组分相容性研究，包括多个抗原、抗原-佐剂-缓冲体系之间的  
368 相容性等。对于含佐剂疫苗还应开展各个型别结合物的吸附状态、吸  
369 附动力学研究、吸附率等研究。

#### 370 （二）杂质分析

371 生产过程、贮存过程中产生的、和/或稳定性研究批次中发现的  
372 潜在杂质，包括工艺相关杂质和产品相关杂质。对于早期临床试验申  
373 请，可根据来源、风险及残留量的安全性水平等，列出潜在的产品相  
374 关杂质（建议结合毒理试验结果、文献资料、既往积累的科学认知以  
375 及同类产品的相关信息等综合考虑）及工艺相关杂质，对主要杂质进  
376 行监测与分析，必要时纳入质量标准和/或进行安全性初步评价。在  
377 上市申报前需进一步进行杂质的分离、鉴别等分析研究。考虑其在生  
378 产和贮存期间是否显著增加及其与疫苗有效性的相关性，参考 ICH

379 Q6B 的理念评估其安全性风险，确定是否纳入过程控制或放行标准；  
380 对于需纳入质控体系的项目应随着研究的逐步推进加强限度标准要求。  
381 对于《中华人民共和国药典》收纳的检项，必须符合相应标准。

382 产品相关杂质是指生产或储存过程中由目标产物衍生的非预期  
383 产物，包括细菌杂多糖（C 多糖等）、蛋白聚集体、降解产物（杂蛋白  
384 等）、未结合产物（游离多糖、游离蛋白等）等。对于 C 多糖等产品  
385 相关杂质建议采用定量核磁共振法等适宜方法进行测定。

386 工艺相关杂质是指生产过程中添加的非制剂组成部分的各种试  
387 剂残留产生的杂质，应结合生产用原材料、生产工艺等鉴定潜在的工  
388 艺相关杂质，并根据风险进行定性和/或定量研究，评估杂质残留的  
389 安全性风险，必要时将具有潜在安全性风险的杂质残留纳入质量标准  
390 进行控制。考虑加入的反应试剂多为有活性的试剂，部分试剂化学性  
391 质不稳定性，应依据试剂最终分子特性开发适宜的检测方法。对于与  
392 疫苗关键质量属性相关的工艺杂质，如因产品特性无法在成品中检测  
393 时，应在适当的中间产物（如精制多糖、结合物等）取样检测，其检  
394 测结果应能准确反映每一成品剂量中的残留水平。

### 395 （三）生物学活性

396 生物学活性是反映产品质量和临床有效性的重要指标，其通常可  
397 作为工艺开发阶段工艺路线、关键工艺参数范围及成品制剂处方的重  
398 要参考依据，同时也是稳定性考察中的敏感指标。

399 体外抗原性检测是工艺开发、工艺确认和工艺验证中的常用手段。  
400 鼓励建立适宜的标准血清用于考察不同阶段的中间产物其抗原性、总  
401 体免疫表位等在生产过程中保留的整体情况，但需关注标准血清的质  
402 量，尤其是对标准血清的特异性、效价和保存稳定性予以关注。

403 体内效力研究包括总抗体和功能性抗体的研究，建议进行多糖含

404 量、总抗体、功能抗体相关性研究，选择适宜的效力方法进行成品质  
405 控。试验动物的种属及品系、免疫剂量、免疫程序和免疫途径等因素  
406 均会对免疫应答产生较大影响，因此在试验方法开发过程中应进行充  
407 分考察及优化。

408 此外，随着新技术的发展，可考虑采用糖芯片等技术进行中间产  
409 物中糖链的免疫活性分析、利用单克隆抗体开展糖抗原的免疫表位解  
410 析等研究。非特异性多糖、连接臂或生产过程中过度破坏的糖链等结  
411 构可能导致非预期的免疫学反应，鼓励开展相关研究。

412

## 413 **六、质量标准**

414 质量标准的建立可参照《中华人民共和国药典》、ICH Q6B和国内  
415 外相关指导原则等，根据多糖结合疫苗产品特点、生产工艺、各阶段  
416 质量研究数据、批次放行检测结果及稳定性研究结果，结合非临床研  
417 究和临床研究批次综合确定，原则上应不低于国家标准及已上市同类  
418 产品。对于一般工艺相关杂质，如经充分验证证明生产工艺可对其有  
419 效、稳定地清除，可结合工艺进行控制，相关残留物检测可不列于放  
420 行检定项目中。对于易受贮存过程影响、变化幅度较大且与产品安全、  
421 有效性相关的检测项目，建议同时设置放行标准和货架期标准。鼓励  
422 采用先进的理化分析方法进行质量控制，但应提供方法的适用性验证  
423 等资料。通常先进质控方法在不同研发阶段的方法适用性验证和不同  
424 实验室之间的方法转移中存在较大挑战，应关注不同研发阶段方法适  
425 用性验证的差异，并采用适宜方法对方法转移前后检测结果的一致性  
426 进行评价。

427 申报临床时可根据工艺确认资料初步确定质量标准；上市阶段应  
428 按照相关指导原则进行风险控制分析并基于工艺验证情况提供完整  
429 的质量标准及方法学验证资料。

430           （一）精制多糖

431           建议考虑以下质控项目：固体总量、鉴别试验、多糖含量、特异  
432 基团含量、分子大小及分布、核酸残留量、蛋白质残留量、其他工艺  
433 杂质残留、细菌内毒素、无菌等检测。采用冻干保存的精制多糖，应  
434 对水分残留量进行质控。

435           对于特异基团，应提供检测基团选择的依据。

436           （二）多糖降解物

437           考虑降解多糖分子大小与后续生产工艺及结合物免疫原性密切  
438 相关，应对多糖降解物分子大小及分布进行质量控制。如在工艺开发  
439 和质量特性研究中证明多糖降解工艺对特异基团含量有影响，则需对  
440 特异基团含量进行质量控制。

441           多糖物理降解可以黏度作为分子大小的过程控制指标，并研究黏  
442 度与分子大小的关系，为制定黏度范围提供依据。

443           （三）多糖活化物、衍生物

444           应采用适宜的方法检测化学修饰的效果，即活化度或衍生率；另  
445 外，可采用凝胶过滤或高效液相色谱等适宜方法测定活化物、衍生物  
446 的分子大小及分布，以确保多糖-蛋白结合反应的批间一致性。

447           （四）载体蛋白

448           若采用已有国家标准的破伤风类毒素和白喉类毒素等作为载体，  
449 其各项质量指标应符合现行版《中华人民共和国药典》的要求。此外，  
450 应采用高效液相色谱等方法进行单体含量质控；采用适宜方法进行结  
451 合位点含量（如，氨基含量）检测。方法学验证中应关注所选用方法  
452 是否可有效分离载体蛋白单体、聚体，同时建议进行各峰归属解析等  
453 研究。

454           采用上述以外的其它蛋白作为载体，除参照上述蛋白载体质量标

455 准要求外，结合其自身特点及生产工艺建立相应的质量标准，比如纯  
456 度、蛋白含量、细菌内毒素、宿主 DNA 残留、活性/特异性毒性（如  
457 适用）等。以重组蛋白为载体的，同时应参照重组 DNA 蛋白制品相关  
458 要求进行质量控制，建议采用两种不同原理的检测方法对纯度进行质  
459 控。

460 结合前，对载体蛋白进行衍生处理的，应进行衍生率、纯度（如  
461 单体含量、分子大小及分布等）质控，以确保批间一致性。

#### 462 （五）单价结合物原液

463 不同多糖结合疫苗可能采用不同的结合工艺，但均需进行多步反  
464 应。为了确保结合物的稳定性、安全性、有效性和批间一致性，应建  
465 立相应的质量控制方法。建议考虑以下质控项目：

466 1、鉴别：采用适当方法进行多糖的鉴别试验。

467 2、含量检测：包括多糖含量、蛋白质含量等。

468 3、多糖/蛋白比：该指标对结合物的免疫原性、一致性、稳定性  
469 产生影响，可作为判断结合反应的一个间接标志。如果化学结合反应  
470 过程能产生独特的结合标志（例如某一独特的氨基酸），可通过测定  
471 该标志物定量分析多糖—蛋白结合反应的程度。

472 4、分子大小及分布：检测方法包括已收录《中华人民共和国药  
473 典》的 Sepharose CL-4B/CL-2B 和 HPLC-MALLS 等方法，鼓励采用先  
474 进的方法进行分子大小及分布的检测放行。

475 5、产品相关杂质：包括但不限于游离多糖、游离蛋白含量等，游  
476 离多糖测定应设立试验成功的条件，如每次沉淀游离多糖的回收率要  
477 求等。游离蛋白检测方法包括 SDS-PAGE 电泳、HPLC 等方法。

478 6、工艺相关杂质：应结合杂质残留的安全风险、工艺路线和去  
479 除效果进行综合考虑，将具有潜在安全性风险的杂质残留纳入质量标

480 准进行控制。

481 7、安全性指标：包括无菌检查、细菌内毒素检查。

482 对于含佐剂的多价疫苗，如采用先添加佐剂（如，吸附等）后混  
483 合工艺，则应对吸附后单价原液的多糖含量、游离多糖含量、佐剂含  
484 量、吸附率和无菌等进行检测。

485 （六）半成品

486 在充分的质量研究和工艺验证的前提下，半成品应进行无菌检查。

487 （七）成品（不含联苗）

488 建议考虑以下质控项目：产品鉴别、理化特性、含量、安全性指  
489 标、生物学活性等。冻干剂型，应对复溶用稀释剂进行检测。联合疫  
490 苗应参照相关指南进行检查。

491 1、鉴别：通常采用多糖的特异性抗体进行免疫学测定。

492 2、理化特性：包括外观、pH值、装量、渗透压摩尔浓度等、分  
493 子大小及分布。如为冻干制品，应进行水分质控。

494 3、含量检测：各型多糖含量、总蛋白含量、游离糖含量、结合抗  
495 原含量、结合蛋白含量、辅料含量。如使用佐剂，应进行佐剂含量、  
496 吸附率质控。

497 4、安全性指标：通常包括内毒素、异常毒性、无菌检查等。

498 5、生物学活性检测：由于动物体内免疫原性检测方法存在较大  
499 变异性，建议设立参考疫苗以适宜的比值方法拟定标准限度。不同多  
500 糖蛋白结合疫苗对试验用动物的敏感性不同，建议结合先验知识、药  
501 效学研究等，合理选择试验用动物、免疫程序及免疫剂量等。

502 （八）分析方法开发和验证

503 申请人应根据多糖结合疫苗的产品特点和工艺特点选择合理的分  
504 析方法。成品存在型别多、糖含量低的品种，可分别或组合使用理化、

505 免疫学方法进行全面质控。原液和成品检测均涉及进行样品的预处理，  
506 如游离多糖沉淀、佐剂解吸附、多糖水解为特异单糖等，预处理过程  
507 可能引入系统误差，原则上，应确保预处理过程可保持产品的固有状  
508 态或反映产品的原始状态，获得可接受的回收率，必要时应建立试验  
509 成立的内控。鼓励采用先进方法进行质控，如，采用 NMR 等方法对多  
510 糖鉴别、特异基团和杂质等进行质量控制；采用 HPLC 等方法对工艺  
511 相关杂质残留进行检测；采用 HPLC-MALLS 等进行分子量大小及分布  
512 的质控。

513 对于《中华人民共和国药典》方法，应评估后进行适用性确认。  
514 自建方法应经全面验证后根据方法检测目的物质的不同，确认并验证  
515 方法的准确度、精密度（包括重复性、中间精密度和重现性）、专属  
516 性、检测限、定量限、线性、范围和耐用性等指标。

517 申报临床时提供的方法学验证资料应能初步证实检测方法的适  
518 用性，分析方法的开发和验证应随着产品的开发和研究的不断深入逐  
519 步优化完善并验证；上市阶段应按照相关指导原则提供全面的方法学  
520 验证资料。研发期间若发生方法学变更或转移，应开展相应的检测方  
521 法桥接研究。

#### 522 1、分子大小及分布

523 应基于产品特性及生产工艺采用适宜方法客观反映分子量大小  
524 及分布情况，所用方法应在适当的分子量范围内具有足够的分离度。  
525 由于不同工艺阶段的产物（多糖、活化多糖、某些蛋白载体、结合物  
526 等）均具有分子量连续分布等特点，对于分子量大小及其分布的检测，  
527 应关注方法分离范围与待检产品的适用性及产品分离度验证。

528 基于 Kd 值及其回收率表征分子大小及分布的方法，应选择能较  
529 敏感地反映产品批间一致性的 Kd 界值，同时推荐对 50%峰面积对应  
530 的 Kd 值进行相关研究并积累数据。

531 基于 SEC-MALLS 测定重均分子量的检测方法，需要关注多糖结构、  
532 纯度对 dn/dc 的影响，开展本方法与《中华人民共和国药典》方法的  
533 相关性研究。

534 多价疫苗成品因单价结合物抗原无法分离且含量低，可采用总抗  
535 原分子大小检测方法，以反映总抗原的稳定性。如有必要，应该开发  
536 单价原液特异性的分子大小检测方法。

## 537 2、多糖含量检测

538 通常包括化学方法和免疫学方法的检测，应关注以下方面：（1）  
539 化学方法包括粒子色谱法（等），多用于剂次较少的结合疫苗，采用  
540 多糖特异性官能团含量进行计算，需关注各种抗原中特异性单糖或化  
541 学基团的水解及洗脱、对照品的选择；明确对应型别的计算公式，如  
542 使用特定的校正因子，应提供相应的依据。（2）免疫学方法包括 ELISA、  
543 火箭电泳、速率比浊法等，如使用免疫学方法，应关注血清的特异性，  
544 血清的标定和质控、血清替换时的可溯源性，建议尽可能在研发早期  
545 建立足够的标准血清库支持产品的商业化生产。（3）单价结合物原  
546 液一般采用化学法检测多糖含量，多价多糖结合疫苗成品常采用免疫  
547 法进行多糖含量检测，考虑两种方法多糖含量检测结果存在系统差异，  
548 建议在前期研发中对两种方法的相关性进行充分研究及数据积累，避  
549 免因检测方法导致拟上市产品与确证性临床批次配制点存在差异。（4）  
550 成品抗原含量相关检测方法，易受冻干保护剂、铝佐剂和表面活性剂  
551 干扰，通常需要分离抗原后检测，需进行解吸附等预处理效果等验证。

## 552 3、游离糖含量检测

553 结合物原液多采用脱氧胆酸钠法、高盐高醇析出法、氢氧化铝凝  
554 胶结合法对游离多糖和结合多糖进行分离；多价产品因含量低、佐剂  
555 和组分干扰等因素，部分产品原液游离多糖方法在成品检测时不适用。  
556 冻干疫苗可采用减少复溶体积的方式实现成品含量的富集，用以检测  
557 游离多糖和游离蛋白。抗原含量低的多价液体/佐剂吸附疫苗，游离  
558 多糖和游离蛋白检测方法需满足相应的定量限或检出限要求。应关注  
559 不同预处理方式对检测结果的影响，建议对方法成立条件进行控制；  
560 通过加标试验等方法学验证证实方法学的适用性，验证时应采用与残  
561 留水平一致的样品进行掺入。

562 4、结合抗原含量/结合蛋白含量 (bound antigen/bound protein)  
563 用以表征总吸附率和总结合率，应验证吸附成分和非吸附成分的分  
564 离效果，采用上清或沉淀含量的测定方法均可接受，如检测方法与  
565 总抗原或蛋白检测方法有差异，应证明方法差异不影响检测结果。

#### 566 5、残留量检测

567 鼓励采用色谱法等更为敏感的方法进行相关残留的研究。准确度  
568 验证中应添加与产品实际浓度相当的标准物质行验证。

#### 569 6、检测用血清

570 检测用血清用于产品工艺开发、质控方法开发，是影响产品成功  
571 开发的关键因素之一，需要关注其对多糖抗原表位保留能力的表征、  
572 特异性、效价、批间一致性、储备量和保存稳定性。应尽可能采用质  
573 量较高的抗原进行血清的制备。多价疫苗血清易发生抗原与血清的交  
574 叉反应，可采取适当的纯化或交叉吸附以减少交叉反应，保证特异性。  
575 应对标准血清效价（或特异性抗体含量）进行质量控制，低效价血清  
576 往往无法满足多价疫苗抗原定量检测的要求。企业应建立及储备较充  
577 足的检测用血清，同时采用适宜的保存条件，以保证其在效期内满足

578 检测要求。

### 579 (九) 标准物质

580 标准物质的建立和制备可参照《中华人民共和国药典》和其它相  
581 关指导原则要求。若采用国际/国家标准物质，应明确所用的标准物  
582 质信息（来源、批次、检定等）。若为自制标准物质，应进行制备工  
583 艺、标定、稳定性等相关研究。建议采用关键临床试验批次建立关键  
584 质量属性检测的标准物质，关注标准物质可溯源性的相关研究。

585 由于存在多个中间产物、多种检测方法，多糖结合疫苗检测涉及  
586 到多种种类的标准物质。以单一成分存在的中间体或成品，标准物质  
587 可选择相应的单一成分或特性相似的物质。多价疫苗成品多糖抗原含  
588 量检测的标准物质，采用化学法检测的，标准物质应与抗原有相同的  
589 化学反应特性，如采用离子色谱法测定多糖含量时，当结合物中的多  
590 糖可被完全水解为单糖，则以单糖为标准物质，当结合物中的多糖不  
591 可被完全水解为单糖，则考虑以多糖为标准物质。采用免疫学检测方  
592 法的，标准物质应保持稳定的抗原性，以保证其参与抗原-抗体结合  
593 反应的稳定性。以含多糖的抗原作为标准物质的，应采用适宜的方法  
594 对抗原含量进行赋值。应选择适宜的标准物质，如有国际标准物质或  
595 国家标准物质，建议进行相关标定。

596 抗原分子大小检测方法如需使用标准物质，则应选择稳定的多糖，  
597 并对其稳定性进行考察。如需与《中华人民共和国药典》规定的 Kd 值  
598 桥接，应提供桥接验证数据。

599

## 600 七、稳定性研究

601 多糖结合疫苗稳定性研究应当遵循《中华人民共和国药典》中“生  
602 物制品稳定性试验指导原则”、《生物制品稳定性研究技术指导原则  
603 (试行)》和 ICH 相关指导原则的要求，并应符合《中华人民共和国

604 药典》中“生物制品贮藏和运输规程”相关规定的要求。在上市申报  
605 前完成全面的稳定性考察，选择适宜的包装材料，明确贮存、运输条  
606 件，制定合理的有效期。

607 稳定性研究方案应结合多糖结合疫苗剂型特点、生产工艺、临床  
608 用药方案等情况设计，一般包括长期试验、加速试验、影响因素试验、  
609 运输稳定性试验和使用稳定性试验（尤其是部分型别采用冻干独立包  
610 装的情形）等，研究条件应充分考虑未来生产、贮存、运输和使用中  
611 可能遇到的情况。

612 多糖结合疫苗产品的稳定性研究包括需要保存的中间产物，如纯  
613 化多糖、降解/衍生多糖、载体蛋白、结合物原液等，以及半成品和成  
614 品，在关键时间点进行全检。除放行检测指标外，还应根据产品特点  
615 选择其他研究性敏感指标，如中间产物增加分子大小及分布、特异基  
616 团等，成品增加吸附率、结合抗原、结合蛋白、体内效力检测等指标。

617 为更好的对临床期间变更或上市后变更进行可比性研究，各中间  
618 产物除长期稳定性外均应开展加速稳定性研究。因多糖结合疫苗中间  
619 产物较多，如涉及多阶段的贮存，应开展累积稳定性考察。

620

## 621 八、直接接触制品的包装材料和容器

622 多糖结合疫苗生产过程中使用的所有与产品接触的耗材（如层析  
623 填料、过滤器、膜包、储液袋、移液管路等）及包装系统应具有稳定  
624 的物理和化学特性，并与直接接触的中间产物和溶液有良好的相容性。  
625 需按照国内外相关指导原则开展各个生产阶段包材相容性研究或提  
626 供其他适用的支持资料，并在上市申报时提交商业化产品及包材开展  
627 的相容性研究资料。

628

## 629 九、名词解释

630 载体蛋白:指用化学方法等方法与细菌多糖抗原共价结合后,以  
631 增强抗原 T 细胞依赖性免疫应答的蛋白质。

632 多糖降解:指采用物理、化学或生物学方法处理天然多糖,使糖  
633 链断裂的过程,所生成的产物称为多糖降解物。

634 活化:指采用活化反应,生成的具有化学反应活性的多糖或蛋白  
635 质的过程,所生成的产物称为活化物。

636 衍生:指将具有反应活性的分子连接至多糖或蛋白质的过程,所  
637 生成的产物称为衍生物。

638 工艺表征:通过系统性地研究工艺参数对产品质量和工艺性能的  
639 影响,制定完整的工艺控制策略,以确保生产过程的稳定性和产品  
640 的一致性。

641 工艺稳健性:生产工艺受到原辅料、工艺设备、工艺操作参数、  
642 环境和人为因素等变异带来的影响,工艺稳健性是指工艺可承受上述  
643 因素影响、对产品质量未带来不利影响的能力。

644 特异基团:指多糖分子骨架或侧链上连接的能决定多糖群/型特  
645 异性的化学基团,如 O-乙酰基、甲基等。

646

## 647 十、参考文献

648 [1] 国家药典委员会.《中华人民共和国药典》(2020 年版). 2020.

649 [2] CDE. 结合疫苗质量控制和临床研究技术指导原则. 2005.

650 [3] ICH Q5D. Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used  
651 for Production of Biotechnological/Biological Products. [EB/OL].  
652 [1997].

653 [4] ICH Q11. Development and Manufacture of Drug Substances. [EB/OL].  
654 [2012].

655 [5] CDE.《预防用含铝佐剂疫苗技术指导原则》. 2019.

656 [6] WHO EXPERT COMMITTEE ON BIOLOGICAL STANDARDIZATION (51st WHO TRS

657 N°897 (A1): 2000) Recommendations for the production and control of  
658 *Haemophilus influenzae* conjugate vaccines.  
659 [7] WHO EXPERT COMMITTEE ON BIOLOGICAL STANDARDIZATION (57th report:  
660 WHO TRS N°962 (A2): 2006) Recommendations to assure the quality, safety  
661 and efficacy of group A meningococcal conjugate vaccines.  
662 [8] WHO EXPERT COMMITTEE ON BIOLOGICAL STANDARDIZATION (55th report:  
663 WHO TRS N°924 (A2): 2004) Recommendations for the production and  
664 control of group C meningococcal conjugate vaccines.  
665 [9]WHO EXPERT COMMITTEE ON BIOLOGICAL STANDARDIZATION (60th report:  
666 WHO TRS N°927 (A2): 2009) Recommendations to assure the quality, safety  
667 and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines.  
668 [10] CDE. 生物制品稳定性研究技术指导原则（试行）. 2015.  
669 [11] The United States Pharmacopeial Convention. 《VACCINES FOR HUMAN  
670 USE-POLYSACCHARIDE AND GLYCOCONJUGATE VACCINES》. 2017.

671

## 672 十一、缩写词列表

缩写词	全称	中文译名
BSE	Bovine Spongiform Encephalitis	牛海绵状脑病
TSE	Transmissible Spongiform Encephalopathies	可传播性海绵状脑病
WHO	World Health Organization	世界卫生组织
ICH	International Council for Harmonization	国际人用药品注册技术协调会
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay	酶联免疫吸附实验
NMR	Nuclear Magnetic Resonance	核磁共振成像
LC-MS	Liquid Chromatograph Mass Spectrometer	液相色谱-质谱联用仪
DNA	Deoxyribonucleic Acid	脱氧核苷酸
SDS-PAGE	SDS-polyacrylamide Gel Electrophoresis	SDS 聚丙烯酰胺凝胶电泳
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	高效液相色谱

673

## 2024年7月25日中药品种保护受理公示

发布时间：2024-07-25

序号	申请事项	品种名称	剂型	生产企业	受理日期
1	初保	注射用黄芪多糖	注射剂	天津赛诺制药有限公司	2024.7.25