

本周更新内容

目录

1.关于公开征求《新药全球同步研发中基于多区域临床试验数据进行获益风险评估的指导原则》意见的通知	1
2.关于将 FHND1002 颗粒纳入《以患者为中心的罕见疾病药物研发试点工作计划（“关爱计划”）》试点项目的通知	2
3.关于公开征求《治疗用生物制品申报临床试验申请模块 2.3 药学资料撰写要求（征求意见稿）》意见的通知	2
4.关于公开征求《重组胰高血糖素样肽-1 受体激动剂药学研究与评价技术指导原则（征求意见稿）》意见的通知	3
5.关于将 ALXN2350 注射液纳入《以患者为中心的罕见疾病药物研发试点工作计划（“关爱计划”）》试点项目的公示	5
6.关于将 VGR-R01 纳入《以患者为中心的罕见疾病药物研发试点工作计划（“关爱计划”）》试点项目的通知	5
7.国家药品监督管理局特殊药品检查中心关于发布《麻醉药品精神药品和药品类易制毒化学品生产安全管理指南（试行）》《放射性药品生产检查指南（试行）》的通告	6
8.中药品种保护受理公示	7

1.关于公开征求《新药全球同步研发中基于多区域临床试验数据进行获益风险评估的指导意见》意见的通知

发布机构：国家药监局药品审评中心

发布日期：2024年12月13日

发布目的：为进一步鼓励新药全球同步研发、同步申报、同步审评和同步上市

发布内容如下：

近年来，药物研发日趋全球化，申办者越来越多的采用多区域临床试验策略支持药物全球同步注册申请。药物全球同步研发，是一种共享资源的开发模式，可以减少不必要的重复临床试验，缩短区域或国家间药物上市延迟，提高患者获得新药的可及性。目前，ICH 已经发布了《E17：多区域临床试验计划与设计的一般原则》，目前是中国审评机构评价多区域临床试验(MRCT)所遵循的主要依据。

与此同时，药物全球同步研发也给申办者和监管机构都带来了许多新的挑战，如全球同步研发时早期临床研究如何开展、MRCT 中区域间样本量如何分配、如何评价各区域间受试者由于内在和/或外在因素导致的异质性、如何进行区域间疗效和安全性一致性评估等。在研发实践中，业界呼吁审评机构能够给出更明确的技术要求，以更好地指导开展新药全球同步临床研发，以及基于多区域临床试验数据进行区域间疗效一致性评价和不确定性分析，以支持基于 MRCT 进行单区域获益风险评估。为此在 ICH E17 的基础上，审评机构出台相关技术考虑和规范性要求非常有必要，是对 ICH E17 在中国落地实施的进一步细化和补充。目前尚未见其他监管机构从获益风险评估角度制订相关指南。

本指导原则是在 ICH E17 以及药品审评中心发布的《新药获益-风险评估技术指导原则》基础上制订，主要阐述基于全球新药研发临床试验数据在中国进行上市申请时，对单区域进行获益-风险评估的一般要求，重点关注在获益-风险评估框架下对于全球同步研发试验数据的具体技术考虑。

本指导原则分为五个部分，内容如下：

第一部分为“概述”，首先介绍了全球新药研发及获益-风险评估的相关概念和意义，并进而引出了本指导原则的起草目的。

第二部分为“全球新药研发临床试验的研究设计考量”，主要描述在设计确证性全球新药研发临床试验时，应对有关区域间差异及其对有效性和安全性的潜在影响进行充

分的预先考虑，同时将区域与总体间一致性评价纳入设计考量，以满足对全球和区域的评价需求。

第三部分为“基于全球新药研发临床试验数据进行获益-风险评估”，基于上市申请的获益-风险评估的要点，包括治疗背景、获益评估、风险评估和风险管理、获益-风险评估及结论，介绍了在全球新药研发临床试验数据背景下的考虑思路。

第四部分为“监管考虑”，介绍了监管机构对全球新药研发策略的基本考虑，鼓励申办者按照 ICH E17 指导原则的思路考虑、设计和实施 MRCT，同时也鼓励申办者在获益-风险评估的框架下对试验数据进行充分的分析和探索。

第五部分为“参考文献”。

具体内容详见附件 1《新药全球同步研发中基于多区域临床试验数据进行获益风险评估的指导原则（征求意见稿）》。

2.关于将FHND1002颗粒纳入《以患者为中心的罕见疾病药物研发试点工作计划（“关爱计划”）》试点项目的通知

发布机构：国家药监局药品审评中心

发布日期：2024年12月16日

发布内容如下：

依据《以患者为中心的罕见疾病药物研发试点工作计划（“关爱计划”）申报指南》，现将 FHND1002 颗粒纳入“关爱计划”，试点项目的基本信息如下：

品种名称：FHND1002 颗粒

申报单位：江苏正大丰海制药有限公司

适应症：肌萎缩侧索硬化（ALS）

申报阶段：B 阶段-临床试验开展前（Pre-IND）阶段

工作要点：计划开展一项 ALS 患者体验数据研究，并拟基于收集到的患者体验数据探索 ALS 疗效指标的优化；同时，计划在患者临床试验中应用数字健康技术，探索实施 DCT 试验等。

3.关于公开征求《治疗用生物制品申报临床试验申请模块2.3药学资料撰写要求（征求意见稿）》意见的通知

发布机构：国家药监局药品审评中心

北京总部地址：北京市朝阳区龙湖长楹天街星座 2 栋 2603-2606

联系电话：400-606-8752

发布日期：2024年12月16日

发布目的：为了更好地服务申请人，指导临床试验申报资料中药学研究相关内容的撰写，提高申报资料质量。

发布内容如下：

近年来，生物制品申报数量与日剧增，尤其是临床试验申报数量占比较大。为了更好地服务申请人，指导首次临床试验申报资料中药学研究相关内容的撰写，提高申报资料质量；起草小组在部门内已试行的《创新抗体类药物 IND 申请药学研究信息汇总表（试行）》基础上，结合审评工作实践和 ICH 相关指南，起草了《治疗用生物制品申报临床试验申请模块 2.3 药学资料撰写要求（征求意见稿）》。

本文件包含了创新型重组蛋白类产品、抗体偶联药物以及生物类似药三类生物制品的药学资料撰写要求，鼓励申请人参照撰写首次临床试验申请药学资料，提高申报资料质量。

本文件包含“前言”和“适用范围”两部分以及三个附件。考虑到创新重组蛋白类产品、抗体偶联药物、生物类似药的申报量较大，结合审评工作实践以及申报情况和产品特点，分别制定了创新型重组蛋白产品、抗体偶联药物和生物类似药在首次申报临床试验申请时模块 2.3 药学资料的撰写考虑要求。

附件主体框架与 CTD 格式一致。《创新型重组蛋白产品首次申报临床试验申请模块 2.3 药学资料撰写考虑》（附件一）包括“前言”、“2.3.S 原料药”、“2.3.P 制剂”、“2.3.A 附录”、“2.3.R 区域性信息”。《抗体偶联药物首次申报临床试验申请模块 2.3 药学资料撰写考虑》（附件二）在附件一基础上，增加了“2.3.S 小分子”部分和“2.3.S 裸抗”部分。《生物类似药首次申报临床试验申请模块 2.3 药学资料撰写考虑》（附件三）在附件一基础上，在“2.3.R 区域性信息”中增加了“生物类似药相似性分析”相关内容。此外，基于上述三种产品特点和审评关注点，撰写要求内容方面也有所区别。

具体内容详见附件 2《治疗用生物制品申报临床试验申请模块 2.3 药学资料撰写要求（征求意见稿）》。

4.关于公开征求《重组胰高血糖素样肽-1受体激动剂药学研究与评价技术指导原则（征求意见稿）》意见的通知

发布机构：国家药监局药品审评中心

北京总部地址：北京市朝阳区龙湖长楹天街星座 2 栋 2603-2606

联系电话：400-606-8752

发布日期：2024年12月16日

发布内容如下：

胰高血糖素样肽-1（glucagon-like peptide 1, GLP-1）受体激动剂通过与 GLP-1 受体结合，发挥广泛的生物学作用。目前临床已用于糖尿病、肥胖症等的治疗，并在心脑血管疾病获益及治疗等领域体现出巨大潜力，掀起了 GLP-1 受体激动剂的研发热潮。

GLP-1 受体激动剂从产品设计、生产工艺、处方开发、质量研究和控制等方面均面临诸多挑战。产品的开发从起始物料、工艺开发到质量控制均可能会涉及化学和生物学等多学科参与。其分子结构复杂多样，虽然 GLP-1 序列本身保守程度高，但不同的分子设计会在药代动力学、生物学活性、临床安全有效性等方面出现显著差异。不同分子设计的 GLP-1 受体激动剂的生产工艺和控制策略各有其特点。

目前，国内外尚无针对重组 GLP-1 受体激动剂药学研究与评价的技术指导原则。考虑到重组 GLP-1 受体激动剂类别的复杂性、使用的特殊性以及当前的研究现状，为了规范和指导重组 GLP-1 受体激动剂研发与申报，制定本指导原则。起草小组结合既往国内已上市重组 GLP-1 受体激动剂的审评技术要求的基础上，基于当前的技术发展和科学的认知，针对重组 GLP-1 受体激动剂申报上市阶段的药学研究提出建议性技术要求，后续随着技术的发展、认知的深入和经验的积累，将逐步完善本指导原则。

本指导原则主要适用于重组 DNA 技术生产的 GLP-1 受体激动剂上市申请阶段的药学考虑，适用于创新药和生物类似药。重组 GLP-1 受体激动剂的研发首先应遵循一般药物的研发原则及规律，但在产品结构、生产工艺、质量研究与控制等方面存在特殊性，因此在产品的开发中有其特殊的考虑要点。

本指导原则主体内容包括八个章节，分别为“前言”、“适用范围”、“一般原则”、“原液生产工艺”、“制剂处方和生产工艺”、“质量研究与质量控制”、“包装系统”、“稳定性研究”。前三个章节从本指导原则起草背景、主要适用的产品类型、该产品研发的一般原则等方面展开说明，后五个章节涵盖了重组 GLP-1 受体激动剂生产和质量控制的各个环节，针对性的阐述此类产品在药学研发中应关注的内容。

考虑到重组 GLP-1 受体激动剂的分子类别较为复杂，本指导原则按照生产工艺中是否有化学分子连接步骤，大致将其划分为了化学分子修饰的 GLP-1 受体激动剂和与其他蛋白序列融合的 GLP-1 受体激动剂两类。在生产工艺和质量控制部分分类别进行阐述。

重组 GLP-1 受体激动剂通常需要长期用药，且与传统生物制品注射剂相比，多开发为多种特殊剂型，如多剂量皮下注射剂、复方制剂、口服制剂等。因此本指导原则特别关注了该类产品的杂质研究、处方开发和制剂质量控制。在相应章节予以阐述。

具体内容详见附件3《重组胰高血糖素样肽-1受体激动剂药学研究与评价技术指导原则（征求意见稿）》。

5.关于将ALXN2350注射液纳入《以患者为中心的罕见疾病药物研发试点工作计划（“关爱计划”）》试点项目的公示

发布机构：国家药监局药品审评中心

发布日期：2024年12月16日

发布内容如下：

依据《以患者为中心的罕见疾病药物研发试点工作计划（“关爱计划”）申报指南》，现将拟纳入“关爱计划”试点项目品种的基本信息予以公示，公示时间截止至2024年12月23日。

品种名称：ALXN2350 注射液

申报单位：阿斯利康全球研发（中国）有限公司

适应症：成人 BAG3 突变扩张型心肌病的治疗

申报阶段：A 阶段-研发立项阶段

工作要点：通过对中国患者和医生调研（访谈），收集并验证患者体验数据（PED），以深入了解 DCM 疾病诊疗实际和患者需求，指导研发策略。拟进一步开展前瞻性疾病自然史研究。

6.关于将VGR-R01纳入《以患者为中心的罕见疾病药物研发试点工作计划（“关爱计划”）》试点项目的通知

发布机构：国家药监局药品审评中心

发布日期：2024年12月16日

发布内容如下：

依据《以患者为中心的罕见疾病药物研发试点工作计划（“关爱计划”）申报指南》，现将 VGR-R01 纳入“关爱计划”，试点项目的基本信息如下：

品种名称：VGR-R01

申报单位：上海天泽云泰生物医药有限公司

适应症：结晶样视网膜变性

申报阶段：C 阶段-关键研究前阶段

工作要点：关键临床试验统计学方法采用优效试验设计，拟应用的临床结局评估包括患者报告的结局（PRO）和功能结局（PerfO）。

7.国家药品监督管理局特殊药品检查中心关于发布《麻醉药品精神药品和药品类易制毒化学品生产安全管理指南（试行）》《放射性药品生产检查指南（试行）》的通告

发布机构：国家药监局食品药品审查中心

发布日期：2024年12月17日

发布目的：为加强对麻醉药品、精神药品、药品类易制毒化学品和放射性药品的监督检查。

发布内容如下：

为加强麻醉药品、精神药品和药品类易制毒化学品（以下统称“特殊药品”）的生产安全管理，明确特殊药品生产的安全管理技术要求，根据国家相关法律法规，制定本指南。本指南所指特殊药品为列入麻醉药品品种目录、精神药品品种目录和药品类易制毒化学品品种目录的品种。

特殊药品上市许可持有人（含原料药登记人）和生产企业（以下统称“企业”）的计划管理、原料采购等生产全过程涉及特殊药品安全管理的，应符合本指南要求。使用特殊药品生产其他药品或原料药，涉及特殊药品的采购、运输、检验、使用、储存等环节的安全管理，参照本指南相关要求执行。

具体内容详见附件4-1《麻醉药品精神药品和药品类易制毒化学品生产安全管理指南（试行）》。

放射性药物除具备普通药物的特点外，还具有放射性、不恒定性、自辐射分解、化学量少等特点。《中华人民共和国药品管理法》将放射性药品定为特殊管理的药品。放射性药品因存在一定的特殊性，其监管与普通药品存在较大差别。

本指南旨在为放射性药品生产现场检查提供指导。检查员可参照本指南要求检查放射性药品生产质量管理情况，科学客观地评价放射性药品生产企业在能力适应性、行为规范性和数据可靠性等方面是否达到要求。

本指南适用于放射性药品生产环节的检查，包括放射性药品生产、检验、放行、发运的全过程。适用本指南的放射性药品是指含放射性核素的用于临床诊断或者治疗的制剂及其标记药物，包括医用放射性核素发生器及其配套药盒、即时标记放射性药品、正电子类放射性药品、放射性体内植入制品、放射免疫分析药盒、其他反应堆和加速器制备的放射性药品。

具体内容详见附件4-2《放射性药品生产检查指南（试行）》。

8. 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12月20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	小儿化食口服液	合剂	重庆香雪医药有限公司	2024.12.20
2	初保	天丹通络片	片剂	山东凤凰制药股份有限公司	2024.12.20

《新药全球同步研发中基于多区域临床试验数据进行 获益风险评估的指导原则（征求意见稿）》 起草说明

一、起草目的

近年来，药物研发日趋全球化，申办者越来越多的采用多区域临床试验策略支持药物全球同步注册申请。药物全球同步研发，是一种共享资源的开发模式，可以减少不必要的重复临床试验，缩短区域或国家间药物上市延迟，提高患者获得新药的可及性。目前，ICH已经发布了《E17：多区域临床试验计划与设计的一般原则》，目前是中国审评机构评价多区域临床试验(MRCT)所遵循的主要依据。

与此同时，药物全球同步研发也给申办者和监管机构都带来了许多新的挑战，如全球同步研发时早期临床研究如何开展、MRCT中区域间样本量如何分配、如何评价各区域间受试者由于内在和/或外在因素导致的异质性、如何进行区域间疗效和安全性一致性评估等。在研发实践中，业界呼吁审评机构能够给出更明确的技术要求，以更好地指导开展新药全球同步临床研发，以及基于多区域临床试验数据进行区域间疗效一致性评价和不确定性分析，以支持基于MRCT进行单区域获益风险评估。为此在ICHE17的基础上，审评机构出台相关技术考虑和规范性要求非常有必要，是对ICH E17在中国落地实施的进一步细化和补充。目前尚未见其他监管

机构从获益风险评估角度制订相关指南。

本指导原则是在 ICHE17 以及药品审评中心发布的《新药获益-风险评估技术指导原则》基础上制订，主要阐述基于全球新药研发临床试验数据在中国进行上市申请时，对单区域进行获益-风险评估的一般要求，重点关注在获益-风险评估框架下对于全球同步研发试验数据的具体技术考虑。

二、起草过程

本指导原则自 2023 年 3 月正式启动，期间经过多次讨论修订，并于 2023 年 9 月召开专家研讨会，最终形成该征求意见稿。

三、起草思路

指导原则的起草主要参考了国内外发布的相关指南和共识，以及目前国内外临床试验的实践经验。

四、主要内容

本指导原则分为五个部分，内容如下：

第一部分为“概述”，首先介绍了全球新药研发及获益-风险评估的相关概念和意义，并进而引出了本指导原则的起草目的。

第二部分为“全球新药研发临床试验的研究设计考量”，主要描述在设计确证性全球新药研发临床试验时，应对有关区域间差异及其对有效性和安全性的潜在影响进行充分的预先考虑，同时将区域与总体间一致性评价纳入设计考量，

以满足对全球和区域的评价需求。

第三部分为“基于全球新药研发临床试验数据进行获益-风险评估”，基于上市申请的获益-风险评估的要点，包括治疗背景、获益评估、风险评估和风险管理、获益-风险评估及结论，介绍了在全球新药研发临床试验数据背景下的考虑思路。

第四部分为“监管考虑”，介绍了监管机构对全球新药研发策略的基本考虑，鼓励申办者按照 ICH E17 指导原则的思路考虑、设计和实施 MRCT，同时也鼓励申办者在获益-风险评估的框架下对试验数据进行充分的分析和探索。

第五部分为“参考文献”。

五、需要说明的问题

无。

新药全球同步研发中基于多区域临床试验数据
进行获益风险评估的指导原则
(征求意见稿)

2024年12月

目 录

一、概述.....	1
二、全球新药研发临床试验的研究设计考量.....	2
(一) 内在和外在因素.....	2
(二) 早期临床研究的策略.....	5
(三) 区域间样本量分配.....	8
(四) 合并策略.....	9
(五) 区域间疗效一致性评价.....	9
三、基于全球新药研发临床试验数据进行获益-风险评估.....	10
(一) 治疗背景.....	10
(二) 获益评估.....	11
1.整体疗效获益的评估.....	11
2.区域间疗效一致性评价.....	11
3.区域疗效的估计.....	12
4.其他需要关注的预设亚组分析.....	12
(三) 风险评估和风险管理.....	13
(四) 获益-风险评估及结论.....	14
1.不确定性对获益-风险评估的影响.....	15
2.区域间发现获益/风险不一致后的结构化分析.....	17
3.获益-风险结论.....	19
四、监管考虑.....	19
五、参考文献.....	21

1 新药全球同步研发中基于多区域临床试验数据 2 进行获益风险评估的指导原则

3 4 一、概述

5 多区域临床试验（MRCT）指的是在多个区域基于同一
6 研究方案同时开展，并通过统一方式实施的临床研究模式。
7 一个有着科学合理的设计及良好实施的MRCT可以有效的提
8 高试验质量并提升试验效率。近年来，基于MRCT进行全球
9 同步研发并在中国同步申报递交和同步上市的案例逐渐增
10 多。

11 鉴于MRCT在全球同步研发中扮演的重要角色，ICH发
12 布了《多区域临床试验计划与设计的一般原则》(ICHE17)，
13 该指南为MRCT设计及实施提供了基本原则和建议，目前是
14 中国审评机构评价MRCT所遵循的主要依据。中国监管机构
15 鼓励申办者基于ICHE17指导原则开展MRCT，加速全球药物
16 在中国市场的同步研发进程，并促进全球药物在中国的同步
17 申报、审评、上市。

18 MRCT是一种研发策略，而不仅是单个试验的设计和分
19 析方法。因此，研发过程中应预先考虑可能的区域间差异，
20 识别内在和外在因素，预估对研究结果可能的影响，再考虑
21 是否适合采用MRCT。最终对于MRCT结果的评价是结合早
22 期临床研究结果，基于MRCT的整体结果以及区域与整体结

23 果的一致性评价，进行结构化的分析以充分评估证据链的完
24 整性。特别是当发现存在区域和整体结果的不一致时，科学
25 全面的结构化分析显得尤为重要。为此，有必要建立一个全
26 球新药同步研发中针对临床研究数据开展获益风险评估的
27 框架。

28 本指导原则在2023年6月药品审评中心发布的《新药获
29 益-风险评估技术指导原则》，以及ICH E17指导原则的基础
30 上，主要阐述在基于全球新药研发临床试验数据进行上市申
31 请时，对单区域进行获益-风险评估的一般要求。重点关注在
32 获益-风险评估框架下对于全球同步研发临床试验数据的审
33 评考虑。本指导原则主要适用于上市申请的获益-风险评估，
34 也可供其他情况下的获益-风险评估参考。

35 二、全球新药研发临床试验的研究设计考量

36 为了给上市申请的获益-风险评估提供充分支持，在设计
37 确证性MRCT时，应对有关区域间差异及其对有效性和安全
38 性的潜在影响进行充分的预先考虑，并考虑必要的早期临床
39 研究作为基础，同时将MRCT中区域间疗效一致性评价纳入
40 设计考量，以满足对全球和区域的评价需求。此外，还应在
41 设计时考虑尽可能减少导致区域差异的潜在因素来源，如各
42 区域采用统一的受试者选择标准、给药方案、对照、以及有
43 效性和安全性终点等。

44 (一) 内在和外在因素

45 MRCT包括来自不同区域的受试者，因此MRCT的设计
46 除了临床试验的一般考量外，在全球新药研发中还需要重点
47 考虑不同区域间可能影响处理效应的内在和/或外在因素是
48 否存在差异，以及这些差异是否影响获益-风险评估。对该问
49 题的考量应贯穿研发始终，不断加深认知。在探索阶段考察
50 这些因素的潜在影响可为后续确证性试验奠定良好的基础。
51 在确证性试验中应继续收集相关关键因素信息，以供后续评
52 估其对处理效应的影响。

53 内在和外在因素是指与人群的基因和生理（内在）以及
54 环境和文化（外在）特征相关的因素。一般而言，MRCT需
55 考量的重要的内在和外在因素包括：

56 1.病因和病理生理机制

57 应充分了解疾病的生物学基础、发病机制，以及药物的
58 作用机制等，并在此基础上充分考虑可能影响处理效应的内
59 在和/或外在因素。对于不同疾病和/或药物，需要关注的内在
60 和/或外在因素可能不同。

61 2.人口学情况

62 应考虑发病人口的情况（包括性别、年龄、体重、疾病
63 严重程度、共病以及驱动因子突变等）是否一致。比如对于
64 某些药物的治疗，发病年龄或性别是重要的影响因素，区域
65 间可能存在差异。这些差异将影响区域性研究结果的一致性，
66 为此在研究设计的要素中（如入排标准、分层和样本量分配

67 等) 应予以充分考虑。

68 3.药代动力学特征

69 应充分了解药物的吸收、分布、代谢、排泄，以及相关
70 的药物-食物、药物-药物相互作用。鼓励了解药物代谢酶是否
71 存在区域间差异，药物代谢基因多态性是其中重要考量点。

72 4.疾病的诊断

73 疾病的定义、诊断方法和诊断标准是否相同，对受试者
74 入组以及之后终点的判断都会有很大的影响。在研究设计和
75 执行中，可通过准确地定义入排标准以及研究步骤来减少这
76 些差异。

77 5.医疗实践

78 区域间医疗实践及治疗方案的差异可能影响试验结果
79 和/或对试验结果的解释。在研究之初，应充分了解各区域的
80 治疗现状（如目标人群标准治疗、既往治疗、后续治疗、合
81 并用药等）。需采用标准化的方案，同时对研究者和研究工
82 作人员进行标准化培训，尽量减少这部分差异的影响。

83 6.流行病学和临床需求

84 疾病在不同区域的发病情况也是考虑重点。对于区域内
85 发病率高的疾病，一般而言，对获益-风险的确定性的要求高，
86 该区域样本量分配比例应尽量大。因此在研究之初，应予以
87 充分考虑。同时，疾病是否危及生命以及是否严重影响生活
88 质量；不同区域间的治疗现状，以及已有治疗是否经过严格

89 的循证医学论证；不同区域间患者对疾病治疗的期待（治愈、
90 延缓还是改善症状）是否不同等都应是考虑重点。这些因素
91 对于最终的获益-风险评估，以及对于不确定性的接受是重要
92 考量点。比如对于已有治疗选择，改善症状的治疗药物，对
93 于不确定性的容忍程度就会比较低。如果对于危及生命尚无
94 有效治疗的药物，对于不确定性的容忍程度相对较高。

95 7.人文环境以及语言

96 应充分考虑各区域饮食、环境、文化、社会经济等因素
97 的影响，并在研究中采取措施减少差异。试验设计和操作步
98 骤应清晰明确。如果试验相关文件被翻译为当地语言，则应
99 确保文件在不同语言间内容和理解的一致性。

100 对于 MRCT，区域间内在和外在因素的一致性应在试验
101 设计时进行充分的论证。当存在已知或潜在的差异时，应在
102 临床试验的设计和统计分析计划中予以考虑（如按亚组分层
103 入组），并通过试验结果予以评估。

104 尽管在不同区域，处理效应对内在和/或外在因素的敏感
105 性有所不同，但不应因此而排除应用全球研发策略。可以采
106 用适当的试验设计和良好的执行来尽量减少关键因素造成
107 的差异和提高全球/区域获益-风险评估的效率。

108 （二）早期临床研究的策略

109 早期临床研究通常包括临床药理学研究和探索性临床
110 试验等，是MRCT整体策略制订中的重要组成部分。早期临

111 床研究通过获得药物的药代动力学（PK）、药效学（PD）、
112 剂量-暴露-效应关系等数据，评估区域间可能影响处理效应
113 的内在和/或外在因素差异，为确证性MRCT试验的设计（包
114 括人群、剂量、给药方案、合并策略等）和开展，以及结果
115 的一致性评价提供重要依据。

116 理想情况下，在全球同步研发中，建议尽早在中国开展
117 早期临床研究，在参与确证性 MRCT 之前尽可能了解中国人
118 群的 PK、剂量-暴露-效应关系等必要信息，结合药物特征综
119 合评估中国人群与其他区域人群间潜在的内在和/或外在因
120 素差异（具体可参考 ICH E5(R1)指导原则），更好地设计科
121 学合理的确证性 MRCT，并支持一致性评价和中国患者的获
122 益-风险评估。相同作用机制的其他药物的相关信息亦有助于
123 支持上述评估。

124 对于东亚人群，即使认为代谢酶多态性和基因谱的类型
125 和发生率是相似的，其他内在因素和外在因素（如当地临床
126 实践和社会经济状况等）的差异也可能会影响药物的有效性和
127 安全性。对于早期临床研究中获得的东亚人群药代动力学
128 等数据，需在充分评估区域差异对药物有效性和安全性影响
129 的基础上，综合考虑东亚人群数据对中国人群加入确证性
130 MRCT 的提示作用。

131 若在开展确证性 MRCT 前，缺少中国人群数据，应充分
132 评估中国人群加入 MRCT 可能存在的安全性和有效性风险，

133 谨慎考虑后续确证性 MRCT 策略和设计。包括但不限于：

134 1. 中国人群的安全性风险是否可能高于其他区域人群，
135 特别是对于在其他区域开展的临床试验中发现严重的安全
136 问题且对其机制没有清楚了解的药物，以及无相似产品的新
137 活性成分的药物。

138 2. 中国人群相对西方人群众体重较低，在中国人群中
139 全球临床试验剂量时，暴露量可能不同于西方人群，是否可
140 能带来安全性和有效性差异。

141 3. 对于代谢途径涉及基因多态性代谢酶（如 CYP2D6、
142 2C9、2C19 等）的药物，中国人群与西方人群间可能存在的
143 代谢型差异是否可能使中国人群暴露量升高或降低，是否可
144 能带来安全性和有效性差异。

145 4. 对于药物效应可能存在人种差异（如 β 受体阻断作用、
146 血管紧张素转换酶抑制作用等）的药物，中国人群与其他区
147 域人群相比是否可能产生较强或较弱的药效学效应，是否可
148 能带来安全性和有效性差异。

149 对于经评估认为无法保证中国人群安全性，或已获得的
150 东亚人群数据显示存在区域差异的，建议在确证性 MRCT 前
151 获得中国人群数据以支持后续研究。对于经评估认为中国人
152 群的安全性有一定基础但还存在潜在不确定因素的，应考虑
153 在确证性 MRCT 中针对中国人群采取必要的额外措施以保
154 障中国人群的安全。

155 (三) 区域间样本量分配

156 进行临床试验设计时，除整体样本量必须符合统计学要
157 求，还应考虑为在各区域内评价药物提供充足信息。区域样
158 本量分配应该具有科学依据，以提供监管机构决策所需的信
159 息来支持一致性评价。在MRCT计划中，一般假设各区域的
160 处理效应与整体人群相同。

161 在MRCT中，目前尚无公认的或最佳样本量分配方法。
162 目前常见的样本量分配方法各自存在优点和局限性。一般建
163 议在按比例分配（各区域根据区域规模和疾病患病率按比例
164 分配受试者）和平均分配（各区域分配相同数量的受试者）
165 间保持平衡，确保在实际操作中切实可行，同时为各区域评
166 价药物提供支持。

167 在按比例分配和平均分配间保持平衡的基础上，样本量
168 的分配通常还会把一致性评价纳入考量。相对于采用一个固
169 定的一致性评价标准然后确定样本量，研究多个不同一致性
170 评价的标准在候选样本量范围内的操作特征可以提供更加
171 综合和灵活的整体样本量评估。样本量评估，无论采用哪种
172 策略，一般需要注意确保不存在单个或部分区域样本量占主
173 导地位，从而主导试验结果的情况。

174 应提前考虑样本量分配方案，其中应包括试验计划包含
175 的区域，以及各区域样本量分配计划；区域样本量分配应综
176 合考虑各区域的情况包括但不限于疾病的患病情况，各区域

177 规模及预期入组率，已知（或假设）影响处理效应的内在和
178 外在因素。一个平衡好上述考察因素的整体区域样本量分配
179 策略，将有助于确保及时完成入组，并达成MRCT的目的。

180 **（四）合并策略**

181 在MRCT中适当使用合并策略来预先设定合并区域和/
182 或亚群，可有助于评价处理效应在各区域间的一致性，并支
183 持监管决策。利用合并策略对样本量分配提供更多的灵活性，
184 更好的支持确证性分析和一致性评价。

185 如果计划使用合并策略，对合并策略进行论证应基于已
186 知影响处理效应的内在和外在因素的分布，研究疾病的分布
187 和各区域上述因素的相似性，并在研究方案、统计分析计划
188 或者其他文件中提前定义并进行清晰和详细的说明。

189 在药物临床研发过程中，推荐提早规划合并策略，持续
190 收集和分析相关影响因素，并按照需要评估和调整合并策略。
191 潜在的影响处理效应的内在和/或外在因素，在统计学和流行
192 病学中被广义地定义为效应修饰因子。应尽可能从流行病学
193 和早期临床研究中获取数据，特别是种族敏感性数据，如药
194 代动力学和药效学、基因数据、生物标志物等，确定真实的
195 效应修饰因子和合适的合并策略。

196 **（五）区域间疗效一致性评价**

197 处理效应的一致性定义为不同区域间的处理效应无临
198 床相关差异。应提前考虑并预先指定评价区域间疗效一致性

199 的方法，以及当发现区域间疗效可能不一致时的结构化的探
200 索框架，以考察疗效在各区域间的一致性。

201 不同的评价区域间疗效一致性的分析方法都有其优点
202 和局限性（例如，交互作用检验往往具有极低的效能），在分
203 析计划过程中应慎重考虑，建议采用多种方法进行一致性评
204 价。

205 三、基于全球新药研发临床试验数据进行获益-风险评估

206 （一）治疗背景

207 一般情况下，获益-风险评估中的治疗背景主要关注关键
208 疾病信息（如发病率、患病率、疾病进展特征等）和已有治
209 疗手段及效果，以对相应目标人群中未满足临床需求做出科
210 学判断。

211 对于 MRCT 全球同步研发和申报，应考虑治疗背景可能
212 的区域间差异，从内在因素和外在因素中识别影响研究结果
213 及获益-风险评估的关键因素。对关键因素的识别应贯穿研究
214 始终，最终将成为对区域获益-风险的重要评估点。对于内在
215 和外在因素的考量和评估，尤其是对区域间内在和外因素
216 分布一致性的评价，可参考 2.1 章节。

217 确证性 MRCT 通常会进一步获得 PK、PD 和剂量-暴露-
218 效应关系数据。在完成确证性 MRCT 后，建议结合早期临床
219 研究和确证性 MRCT 中获得的中国人群数据，进一步分析中
220 国人群和其他区域人群间内在和/或外在因素的差异，支持中

221 国患者的获益-风险评估。

222 (二) 获益评估

223 新药的获益评估主要基于疗效，但不局限于疗效。申办
224 者应全面分析所开展 MRCT 的优势和缺陷、所用终点指标与
225 临床结局的相关性、不同区域在获益上的一致性、不同临床
226 试验和不同终点指标结果的一致性、疗效外推的可能性、用
227 药便捷性等，从多个维度，使用充分可靠的证据分析新药的
228 临床获益。

229 在 MRCT 中，完整的疗效评价一般包括整体疗效获益的
230 评估，区域间疗效一致性的评价，区域疗效的估计，以及其
231 他需要关注的预设亚组分析等四个方面。

232 1. 整体疗效获益的评估

233 整体疗效获益的评估结果是 MRCT 的主要分析结果，应
234 根据临床问题构建恰当的估计目标以精确描述处理效应。此
235 外，应充分考虑区域间的相关内在和外在因素以及它们可能
236 对估计目标定义、数据收集、统计分析以及整体疗效可解释
237 性带来的影响。

238 2. 区域间疗效一致性评价

239 MRCT 中对新药的获益评估应包括各区域处理效应一致
240 性的评价。建议采用多种方法，按照整体证据来进行一致性
241 评价，如果多种分析结果展现出一致性，那么区域间疗效一
242 致性的证据较为充分。反之，如果多种分析结果不一致，则

243 区域间疗效一致性的证据强度还比较有限。一致性评价应充
244 分考虑内在和/或外在因素的区域不平衡问题，从而更客观地
245 解释试验结果。申办者应结合疾病背景、临床前研究、同类
246 药物的 MRCT 数据等资料，谨慎考虑对一致性评价结果的解
247 读。

248 3.区域疗效的估计

249 区域疗效的估计对支持相应区域的监管决策十分重要。
250 充分的区域样本量可以支持报告中区域内处理效应的稳健
251 估计。如果一个区域的样本量太小，导致其处理效应的估计
252 值不稳定时，可考虑采用其它方法作为支持性证据，如合并
253 其它共性区域，或采用相应统计模型（如贝叶斯方法）从其
254 它区域借取信息等。方法的选择应反映对内在和/或外在因素
255 如何影响区域估计值的理解，并且应基于适当的统计方法。
256 同时，可根据不同的模型假设，开展相应的敏感性分析。

257 4.其他需要关注的预设亚组分析

258 除了对区域间的疗效差异进行分析外，一些情况下还需
259 考虑不同亚组的疗效差异以及不同亚组在各区域间的疗效
260 是否一致。相较于单区域临床试验，MRCT 中人群的预期变
261 异更大，可能会为亚组的识别和定义带来新的挑战，例如在
262 不同区域中对亚组的定义可能不同。应慎重对待亚组分析中
263 发现的亚组差异，并仔细考察不同亚组在各区域的分布及其
264 对区域间疗效一致性的影响。

265 如果出现非预期的亚组间差异，应进行进一步研究。应
266 考虑生物学上的合理性、内部一致性和/或外部一致性、证据
267 强度、临床相关性、以及统计学不确定性。

268 (三) 风险评估和风险管理

269 在临床试验过程中，对风险的识别和管理是至关重要的
270 环节，尤其是在全球同步研究的背景下。全球化研发为研究
271 带来了更多的机会，同时也带来了更为复杂的风险结构，需
272 要通过综合和系统的方法进行管理。基于全球同步研发临床
273 试验数据进行风险评估时，采用的方法旨在在全球人群中有效
274 识别、评估和管理各种潜在风险，以保障患者安全、确保
275 数据质量并遵守相关法规要求。

276 药物风险评估是一个综合过程，旨在归纳关键风险信息，
277 包括标准安全性评估及其他潜在风险的识别、评价与管理。
278 在常规安全性评估中，需特别关注安全问题的严重程度、发
279 生频率、是否可逆以及耐受性等因素。此外，评估还应涵盖
280 对特定区域影响显著的不良反应、药物间相互作用、与现行
281 疗法相比的独特风险。在进行药物风险评估时，如果能够基
282 于现有信息预测药物风险，那么风险管理计划中就应明确指
283 出如何管理这些风险。

284 基于全球同步研发临床试验数据进行风险评估时，通常
285 先对整体证据进行综合风险评估，基于此得出整体人群的风
286 险结论，随后评价区域与整体风险一致性。应考虑全球风险

287 管理计划，其中应关注风险管理方法的一致性。

288 区域风险评估的逻辑框架与整体及区域疗效一致性评
289 价相似。一致性评估策略包括评估试验组和对照组在区域人
290 群和整体人群中的暴露和安全性是否一致，区域人群中试验
291 组和对照组的组间差异是否和整体人群的组间差异相一致。
292 评估区域人群与整体人群的安全性是否一致，需要考虑统计
293 学的不确定性和是否存在有临床意义的差异。

294 区域风险评估除了需要关注全球风险评估结果之外，还
295 需考虑特定区域的情况，通过深入进行区域风险评估，评价
296 全球风险管理方法在不同区域的适用性，为药物在特定区域
297 的安全和有效使用提供决策支持。通过精确地识别特定区域
298 可能存在的独特风险，如遗传差异、疾病谱的区域特性、药
299 物可及性、医疗实践的差异及药物使用习惯等产生的潜在风
300 险，分析这些风险对受试者安全的潜在影响，包括风险的严
301 重性和发生概率。基于评估结果，制定相应的风险管理措施，
302 如调整剂量、修改用药指南或实施监测计划，以及执行受试
303 者教育，旨在减轻或避免这些风险。

304 (四) 获益-风险评估及结论

305 如同任何新药的评价一样，基于MRCT的获益-风险评估
306 中也需要对不确定性的影响进行合理的分析和探讨，并在最
307 终结果分析时进行描述。这里的不确定性可能来自于一些试
308 验设计阶段未知的影响因素，也可能来自于试验执行中的不

309 可控原因对已知影响因素的影响，通常表现在MRCT中区域
310 间的不一致性，包括但不限于：1) 全球受试者和区域受试者
311 间相应的疾病特征以及内在和外在因素的分布不同；2) 不同
312 区域间由于临床实践的不同导致背景用药以及不良事件的
313 处理方式不同；3) 由于区域入组时间不同导致试验结束时治
314 疗暴露或者随访时间不同；4) 由于区域样本量有限或试验执
315 行不一致导致的区域人群代表性不足、数据变异度高、缺失
316 或偏倚。

317 对于MRCT，不确定性既可能影响整体的试验结果，也
318 可能影响区域和整体试验的结果一致性。

319 1. 不确定性对获益-风险评估的影响

320 对MRCT的评价主要基于试验的整体结论以及区域与全
321 球整体结果的一致性评价。因此，区域的获益-风险评估应该
322 基于全球数据的整体结果，而不是作为独立人群单独分析。
323 同时，对于不确定性的分析和讨论应该在获益-风险评估的框
324 架下围绕影响治疗背景、以及有效性和安全性结果一致性的
325 因素而开展，并且探讨潜在影响的范围和程度。

326 1) 治疗背景的不确定性

327 现实情况中，有关治疗背景一致性的不确定性往往来自
328 对于不同区域受试者的关键疾病信息或者治疗手段（如背景
329 用药）的不充分了解。这些未知因素可能与产品的整体获益
330 -风险特征具有相关性，并影响试验最终的有效性和安全性结

331 果。如果治疗背景中有存在差异、同时又是对获益-风险评估
332 的关键因素，且该区域对不确定性的容忍程度较小，解读区
333 域结果的证据链应更充分。

334 2) 获益评估的不确定性

335 对于获益的关注主要体现在区域间有效性结果的一致
336 性。影响有效性结果一致性的因素很多，而相应的不确定性
337 通常来自不同受试者人群特征（尤其是影响处理效应的内在
338 和/或外在因素）的潜在差异，以及试验执行期间出现的不可
339 控影响。与治疗背景类似，受试者人群特征不确定性的影响
340 应该在试验设计和统计分析计划中充分预判并尽量规避。对
341 于试验执行中的非预期因素（如试验开展过程中局部突发事
342 件对受试者入组、试验结局收集等方面的影响），有可能会
343 导致区域数据产生偏倚，或者因样本量过少而使得一致性评
344 价结论的稳健性降低。对于此类因素应及时且充分记录，并
345 在试验统计分析阶段合理讨论相应的影响。必要情况下，需
346 要通过科学合理的方式调整试验实施以降低潜在不确定性
347 （如特定区域受试者入组的延长）。

348 如果 MRCT 的部分区域启动较晚，可能会导致统计分析
349 时受试者的平均随访时间较短、可用数据不足（例如，以总
350 生存期为主要终点的研究中观察到的死亡事件数有限），进
351 而影响对区域疗效估计的可靠性。申办者应仔细评估分析时
352 间对结果的影响，并预先在统计分析计划中加以说明。

353 3) 风险评估的不确定性和风险管理

354 在风险评估和管理中，虽然影响安全性结果的不确定性
355 因素与获益评估相似，但这些不确定性因素对最终药物风险
356 评估的影响需特别注意。例如，较小的区域样本量或较短的
357 观察期可能不足以全面观察区域人群的安全性问题，特别是
358 对该人群特有的安全性问题。对于已知安全性问题的风险管
359 理计划，这些不确定性可能导致难以充分评估该计划在区域
360 人群中的安全性和实施难度。因此，增加基于其他相关信息
361 源的潜在风险的合理评估和管理成为必要。

362 2.区域间发现获益/风险不一致后的结构化分析

363 **MRCT**的前提假设是不同区域人群之间影响药物获益-
364 风险特征的关键因素，尤其是已知和未知的内在和/或外在因
365 素的分布整体相似。同时，在试验开始前，需对区域间人群
366 的内在和/或外在因素差异开展必要的研究和分析，以建立同
367 步研发的科学基础。因此，基于全球数据的结论应作为不同
368 区域人群获益-风险评估的主要依据，同时参考区域人群数据
369 与试验整体数据的比较，以支持区域人群评价的结论。

370 由于目标人群可能存在潜在异质性特征，或者在试验执
371 行中的一些不可控因素导致了影响药物获益-风险特征的关键
372 因素的不均衡分布，亦或因为数据本身的随机性特征，都
373 可能使得区域数据表现得和全球数据不同。此时，不应该单
374 纯依据区域的结果数值来进行简单的判断，而应该对整体及

375 区域数据进行结构化的分析，得到稳健的区域结论。

376 MRCT结构化的分析应该分为两步走：首先分析区域与
377 整体结果不一致性程度，例如基于多个研究终点的整体一致
378 性。若区域-整体结果的不一致性仅出现在少数临床终点，则
379 需分析不同终点间的相关性，以及出现不一致的临床终点在
380 药物获益-风险特征评价中的重要性。若基于全面信息的分析
381 区域数据的确展现出与全球数据不可忽视的差异，则应围绕
382 前述潜在影响区域-整体结果一致性的不确定性因素开展分
383 析。

384 1) 结果的不一致性是否受统计分析方法的影响。此时，
385 不需要尝试过多的敏感性分析来探索分析方法的影响，而是
386 主要关注现有方法所需假设以及对于已知内在和外在因素
387 的协变量调整是否充分；

388 2) 临床试验执行中是否存在可能影响试验结果一致性的
389 的因素，尤其是和疾病或者试验药物特征相关的因素。例如，
390 受试者随访时间一致性，药物暴露时间一致性，伴发事件特
391 征的一致性等；

392 3) 对于已知的影响药物获益-风险特征的内在和外在一
393 素（如试验药物暴露量、背景用药、年龄、基线疾病严重程
394 度等），是否存在区域与全球数据的分布不一致；

395 a. 如果存在不一致，能否参考在全球样本中与区域内在
396 和外在一素分布相似的其他“区域”，并且探讨相应的一

397 致性情况；
398 b. 如果没有证据显示已知内在和外因素分布不同，则
399 通过数据分析和挖掘探索未知的、可被生物学理论解释
400 的内在和外因素并探讨及其在区域和全球相应的分
401 布情况；

402 4) 在探索内在和外因素分布的同时，尤其是对于区域
403 样本量有限的情形，应探讨数据本身随机特征对于一致性结
404 果的影响。例如，在一致性假设下得到所观察到的不一致结
405 果的几率；同时，可以考虑采取更加宽泛的合并策略来探讨
406 一致性结论的稳健性。

407 如果通过结构性的探索，依然没有发现充分的理由来解
408 释试验区域结果所表现出的不一致性，则应依据整体证据进
409 行获益-风险评估。如需要，可以考虑通过上市后研究继续收
410 集证据，对区域人群的获益-风险特征做出更加稳健的评价。

411 3. 获益-风险结论

412 获益/风险评估的目标是得出评估结论，重点是对以上数
413 据进行解读，并考虑不确定性因素对证据和结论的影响。在
414 此基础上得到最终结论，包括整体获益-风险评估结论，以及
415 对区域和整体一致性的评价（治疗背景的一致性、获益的一
416 致性、风险的一致性）。

417 四、监管考虑

418 基于MRCT的同步研发应具备充分的科学基础和实施条

419 件。临床试验的设计应考虑不同区域的实际情况和监管要求。
420 鼓励申办者按照ICH E17指导原则的思路考虑、设计和实施
421 MRCT，同时也鼓励申办者在获益-风险评估的框架下对试验
422 数据进行充分的分析和探索。

423 若申办者计划通过全球新药研发临床试验数据在中国
424 申报，在制定临床试验方案的过程中，鼓励申办者就整体研
425 究策略和试验设计的关键问题与审评机构沟通。特别地，相
426 应临床试验所回答的科学问题以及所产生数据的充分性（如
427 试验终点、成功标准、区域样本量等）需要与审评机构达成
428 一致。

429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446

五、参考文献

[1] ICH. E9: Statistical Principles for Clinical Trials. 1998.

[2] ICH E5(R1): Ethnic Factors In The Acceptability Of Foreign Clinical Data. 1998.

[3] ICH E17: General Principles For Planning And Design Of Multi-Regional Clinical Trials. 2017.

[4] ICH E9(R1): Addendum On Estimands And Sensitivity Analysis In Clinical Trials To The Guideline On Statistical Principles For Clinical Trials. 2019.

[5] 国家药品监督管理局. 药物临床试验的生物统计学指导原则. 2016.

[6] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物临床试验亚组分析指导原则（试行）. 2020.

[7] 国家药品监督管理局药品审评中心. 新药获益-风险评估技术指导原则. 2023.

[8] PMDA: Basic principles for conducting phase 1 studies in Japanese prior to initiating multi-regional clinical trials including Japan for drugs in which early clinical development is preceding outside Japan. 2023.

起草说明

一、起草背景和目的

近年来，生物制品申报数量与日剧增，尤其是临床试验申报数量占比较大。为了更好地服务申请人，指导首次临床试验申报资料中药学研究相关内容的撰写，提高申报资料质量；起草小组在部门内已试行的《创新抗体类药物 IND 申请药学研究信息汇总表（试行）》基础上，结合审评工作实践和 ICH 相关指南，起草了《治疗用生物制品申报临床试验申请模块 2.3 药学资料撰写要求（征求意见稿）》。

本文件包含了创新型重组蛋白类产品、抗体偶联药物以及生物类似药三类生物制品的药学资料撰写要求，鼓励申请人参照撰写首次临床试验申请药学资料，提高申报资料质量。

二、起草过程

本文件由生物制品药学部牵头，在部门内已试行的《创新抗体类药物 IND 申请药学研究信息汇总表（试行）》基础上，结合审评工作实践以及申报情况和产品特点于 2023 年 12 月形成《创新重组蛋白产品临床试验申请药学自评估报告》、《抗体偶联药物临床试验申请药学自评估报告》、《生物类似药临床试验申请药学自评估报告》初稿。2021 年 1 月-2024 年 2 月，部门内召开专业讨论会征求意见，就本文件的整体框架和具体细节进行多次深入探讨，经修改后形成初步修订版；于 2024 年 3 月部门内征求意见，进行了修订完善，并提交部门技术委员会审核；于 2024

年 10 月与 RDPAC 会员公司召开座谈会，深入了解了全球主要监管机构对于 IND 申报药学资料的要求。其中申报资料 M2 的 2.3 章节作为对整个 M3 药学主文件的综述概括，应起到呈现关键信息的作用。但在实际审评中发现，由于缺少规范的撰写指南，不同的申请人提供的药学申报资料质量层次不齐，更趋向于流于形式，不仅增加了申请人的工作负担，也无法真正助力审评效率的提高。综合以上原因及现状，并根据会议共识，在自评估报告的基础上修订形成了《治疗用生物制品申报临床试验申请模块 2.3 药学资料撰写要求（征求意见稿）》。

三、主要内容与说明

本文件包含“前言”和“适用范围”两部分以及三个附件。考虑到创新重组蛋白类产品、抗体偶联药物、生物类似药的申报量较大，结合审评工作实践以及申报情况和产品特点，分别制定了创新型重组蛋白产品、抗体偶联药物和生物类似药在首次申报临床试验申请时模块 2.3 药学资料的撰写考虑要求。

附件主体框架与 CTD 格式一致。《创新型重组蛋白产品首次申报临床试验申请模块 2.3 药学资料撰写考虑》（附件一）包括“前言”、“2.3.S 原料药”、“2.3.P 制剂”、“2.3.A 附录”、“2.3.R 区域性信息”。《抗体偶联药物首次申报临床试验申请模块 2.3 药学资料撰写考虑》（附件二）在附件一基础上，增加了“2.3.S 小分子”部分和“2.3.S 裸抗”部分。《生物类似药首次申报临床试

验申请模块 2.3 药学资料撰写考虑》(附件三)在附件一基础上，在“2.3.R 区域性信息”中增加了“生物类似药相似性分析”相关内容。此外，基于上述三种产品特点和审评关注点，撰写要求内容方面也有所区别。

1 治疗用生物制品申报临床试验申请模块 2.3 药学资料撰写要求

2 (征求意见稿)

3 一、前言

4 CTD 格式模块 2 资料中的 M2.3 章节作为对整个 M3 药学主文件的综述概
5 括,应起到呈现关键信息的作用。在实际审评中发现,由于缺少规范的撰写指南,
6 不同的申请人提供的药学申报资料质量层次不齐,更趋向于流于形式,不仅增加
7 了申请人的工作负担,也无法真正助力审评效率的提高。为贯彻党中央、国务院
8 关于加快发展新质生产力的工作部署,持续深化药品审评审批制度改革,进一步
9 提升药品审评审批效能,促进药品研发注册进程,更好地服务申请人。药审中心
10 结合 ICH 相关指南以及审评中的关注点,制定本文件。旨在对申报资料模块 2 的
11 2.3 部分的药学资料撰写提出建议性要求,以期指导临床试验申报资料中药学研
12 究相关内容的撰写,提高申报资料的质量和审评效率。

13 二、适用范围

14 考虑到创新重组蛋白类产品、抗体偶联药物、生物类似药的申报量较大,结
15 合审评工作实践以及申报情况和产品特点,分别制定了创新型重组蛋白产品、抗
16 体偶联药物和生物类似药在首次申报临床试验申请时模块 2.3 药学资料的撰写要
17 求。其他类型产品的撰写也可参考本文件。

18 详见《创新型重组蛋白产品首次申报临床试验申请模块 2.3 药学资料撰写要
19 求》(附件一)、《抗体偶联药物首次申报临床试验申请模块 2.3 药学资料撰写要
20 求》(附件二)、《生物类似药首次申报临床试验申请模块 2.3 药学资料撰写要求》
21 (附件三)。后续根据实施情况及申报情况,逐步扩展其他品种的适用范围。

附件一

创新型重组蛋白产品首次申报临床试验申请模块2.3药学资料撰写要求

(征求意见稿)

2.3: 药学研究信息汇总 (QOS)

前言

药品注册申请人:

生产企业: 包括原液/制剂

注册代理 (如适用):

简述该制品的基本情况, 如定义 (表达系统、制备方法、组成)、剂型和规格、给药方式、适应症以及曾用项目代码 (如适用), 明确注册申报分类。

例如: 本品系采用CHO-K1细胞 (具体至细胞亚型) 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 (若有): XXX。规格: XXX, 给药途径: XXX。现按治疗用生物制品1类申报临床试验, 适应症: XXX。

本品申报情况: 简述本品国内外研发进展, 如获批/申报国家或地区、时间、适应症、临床试验进展等。

同类/同靶点品种申报情况: 简述同类/同靶点品种在全球范围内已批准或在研进展。

例如: XXX公司开发的XXX已在XXX国家开展XXX临床试验。

沟通交流情况: 说明是否有沟通交流, 如有, 简述沟通交流情况及回复意见。

例如: 申请人于XX年XX月提出pre-IND沟通交流申请 (编号: XXX), 于XX年XX月收到答复。药学沟通问题: XXX, 回复意见: XXX。

2.3.S 原料药

2.3.S.1 基本信息

分子结构以及作用机制: 简述品种分子结构以及作用机制, 提供分子结构示意图。

2.3.S.2 生产

1、生产厂、检验厂信息

请列表提供。

名称	地址	职责

31 **2、生产工艺**

32 **2.1 工艺流程**

33 例如，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
34 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/
35 渗滤→过滤、灌装和贮存。

36 **2.2 主要/关键工艺参数**

37 如有，列表提供各步骤的主要工艺参数或关键工艺参数。

38 **2.3 中间体或过程控制**

39 如有，提供中间体或生产过程中常规控制检项及标准限度。

40 **2.3.1 未处理发酵液**

41 简述未处理收获液信息，包括批号、制备方法、检验机构（第三方或自行检
42 定）、检验项目、检验结果（可附列表）等。应对每批临床样品UPB进行常规微生物
43 负荷、支原体、外源病毒等检测。

44 **3、物料控制**

45 **3.1 主要原材料**

46 列表提供生产用主要原材料的情况，包括生产过程中的培养基、添加物、试
47 剂、层析介质、发酵袋、过滤器等的名称、生产商、等级、使用阶段、COA、内控
48 标准（如有）等。

名称	生产商	等级	使用阶段	COA	内控标准 (如有)
		药用级/非 药用级		已提供/未 提供	已提供/未提 供

49 **人源/动物源原材料：**明确细胞建库及生产过程中是否使用人源/动物源原材料，
50 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
51 等。

52 **人源/动物源原材料外源因子安全性证明：**说明是否提供了对应TSE/BSE声明、
53 供应商外源因子控制证明等。

54 如涉及自制原材料，请明确是否使用人源/动物源原材料，简述生产工艺、质量

55 研究与标准、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
56 含病毒去除/灭活单元，并参考 ICH Q5A等对病毒去除/灭活效果进行验证，根据验
57 证研究结果进行安全性评估。

58 3.2 上游构建和细胞库

59 **目的基因：**明确是否提供了目的基因序列及氨基酸序列信息，明确目的基因来
60 源、基因改构位点和理由（如有），简述筛选过程。**表达载体：**简述表达载体构建
61 过程，包括原始载体来源，主要功能元件、构建方法，结果确认（说明是否经测序
62 确认）。

63 **宿主细胞/宿主菌：**简述宿主细胞/宿主菌来源、传代培养或改造，建库检验信息
64 （如有）。明确宿主菌的表型和基因型。

65 **工程细胞/工程菌：**简述工程细胞/工程菌的构建过程，包括基因转导/转染方
66 法、筛选条件、单克隆挑选、优选克隆筛选等。

67 **细胞库：**简述细胞库构建过程，如MCB，WCB，EOPC(如有)。

细胞库名称	批号	代次	制备培养基	支数	细胞密度	保存条件

68 **细胞库检定：**简述细胞库检定情况，包括检定机构、检定项目、结果（可列表
69 说明）等，检测方法应经过全面验证，对比分析是否符合《中国药典》或ICH Q5A
70 （R2）要求。内、外源病毒因子检查（体外不同指示细胞接种培养法），请明确培
71 养天数（如CHO细胞的MCB和WCB（如有）应培养至28天）。以附件形式提供原始
72 鉴定报告。

73 **细胞库稳定性研究（如有）：**简述细胞库稳定性研究，包括研究条件（培养
74 基、筛选压力等）、研究代次、检测项目等。

75 4、工艺验证和/或评价

76 如有，简述中试批次工艺性能参数、收率、中间产物检测结果等，初步说明工艺
77 的稳健性和产品的一致性。

78 4.1 病毒清除验证

79 明确验证机构、模型病毒、验证用样品（批号）、运行次数、验证条件（可列表
80 提供，示例如下）、验证结果以及病毒安全性评估等。应评估验证用样品的代表性，
81 如未使用临床批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
82 重大变更，应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
83 平等。

项目	参数	临床样品工艺	验证条件
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		
.....		

84 **验证研究结果汇总：**列表说明各步骤的验证研究结果。

85 **安全因子范围：**结合病毒清除验证结果评估病毒安全性风险。

86 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
87 验证技术指导原则（试行）》提供相应的研究依据。

88 5、工艺开发

89 简述工艺开发过程，包括工艺版本，各版本工艺差异等。列表详细说明临床批次
90 与毒理批次原液生产工艺的异同，对于已用于临床试验的产品，列表详细说明拟用于
91 中国临床研究批次与已用于临床试验批次原液生产工艺的异同。提供充分的可比性研
92 究资料，临床使用样品质量不得劣于非临床研究样品质量。

93 **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）

94 2.3.S.3 特性鉴定

95 列表提供质量研究的情况，包括代表性批次，研究方法，研究结果等。

96 **示例（以抗体产品为例，可根据产品特性自行列表）：**

特性鉴定	检测项目		检测方法	检测结果		
				原液		
				批号 (用途)	批号 (用途)	批号 (用途)
				明确工艺版本及规模	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 (mol/mol)					
	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	分子排阻色谱法	聚体			
			主峰			
			片段			
		CE-SDS 还原电泳法	单链+重链			
			片段			
		CE-SDS 非还原电泳法	片段 (LMW)			
	主峰					
	电荷变异体	酸区				
主峰						

特性鉴定	检测项目			检测方法	检测结果		
					原液		
					批号 (用途)	批号 (用途)	批号 (用途)
					明确工艺版本及规模	同左	同左
			碱区				
生物学功能	相对结合活性						
	细胞生物学活性						
	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	聚体					
		片段					
						
	工艺相关杂质	蛋白质 A 残留					
		外源性 DNA 残留					
		宿主细胞蛋白质残留					
						
微生物安全	微生物限度						
	细菌内毒素						

97 备注：此表仅为示例，按照实际开展的研究制表，如涉及中和抗体品种，还应开展
98 中和活性等研究。

99 生物学活性（如有）：详细描述生物学活性的分析方法及作用机制，评估是否
100 可以反映本品的MOA。

101 **2.3.S.4 原料药的质量控制**

102 **1、质量标准制定依据**

103 简述标准制定依据。

104 例如，依据中国药典制定了XXX标准，根据已有类似产品经验、初步的批放行
105 和稳定性研究数据制定了XXX标准等。

106 **2、分析方法及方法学验证**

107 列表提供检测项目、分析方法以及方法学的验证情况。

108

示例（以抗体产品为例，可根据产品特性自行列表）：

检测项目		方法	分析方法验证内容							
			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										

109 注：完成初步方法学验证填“+”，否则填“—”

110 3、质量标准和批放行数据

111 示例（以抗体产品为例，可根据产品特性自行列表）：

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					
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					
	蛋白质A残留量					
	外源性DNA残留量					
活性	宿主细胞蛋白质残留量					
	结合活性					
	细胞生物学活性					
	蛋白质含量 (mg/ml)					
	细菌内毒素 (EU/mg)					
	微生物限度 (CFU/10ml)					

112 2.3.S.5 对照品

113 列表提供标准品/对照品信息以及开展的对照品研究，包括特征鉴定、对照品标

114 定以及稳定性等方面。

名称	对照品1	对照品2
批号		
来源		
规格		
数量		
包装容器		
生产日期		
蛋白质含量		
配方		
保存条件		
用途		

115 特性鉴定结果：可列表提供。

116 对照品标定：简述对照品含量及活性的标定过程及结果。

117 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
118 （如有）。

119 2.3.S.6 包装系统

120 列表提供包装系统信息。

项目	包装容器
	原液
包材名称	
包材规格	
包材材质	
包材组成	
包材生产商	

121 注：如没有填“—”。

122 相容性研究：可结合包材供应商完成的包材相容性相关研究资料以及本品的稳定性
123 研究结果，评估本品与包材的相容性。

124

125 2.3.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（如有变更请明确工艺阶段、用途）
考察包装系统	明确包材信息			

项目	放置条件	考察时间 (已完成)	考察项目	考察批次(如有变更请明确工艺阶段、用途)
	是否与申报包装系统一致: 是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/>			
长期				
研究结果	简述考察项目变化趋势以及初步结论。 例如, 考察至XX个月, 各检项未见明显变化趋势。			
加速				
研究结果	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。 例如: 考察至XX个月, 分子大小异构体主峰含量降低(99.2%→98.6%), 高分子含量增高(0.8%→1.4%); 电荷异构体主峰含量降低(69.1%→57.4%), 酸性异构体含量增高(26.5%→36.3%), 其余各检项未见明显变化趋势。批间变化趋势基本一致。			
影响因素试验	高温			
	光照			
	振动			
	冻融			
			
研究结果	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含量降低(99.7%→98.6%), 高聚体含量增加(0.3%→0.8%); 其余各检项未见明显变化趋势。批间变化趋势基本一致。			
运输稳定性(如有)				
研究结果				
储存条件及有效期				

126

127 2.3.P 制剂

128 2.3.P.1 剂型及产品组成

129 提供制剂处方信息, 明确批量等。说明是否有过量投料的情况, 并提供依据和
130 合理性。

成分	含量	作用

131 2.3.P.2 产品开发

132 简述工艺开发过程, 包括工艺版本, 各版本工艺差异等。列表详细说明临床批
133 次与毒理批次制剂生产工艺的异同, 提供充分的可比性研究资料, 临床使用样品质
134 量不得劣于非临床研究样品质量。对于国际多中心临床试验申请, 明确拟用于中国
135 临床试验的批次信息。

136

关键批次信息：

批号（括号内填写对应原液批号）	生产规模	工艺版本	用途

137

2.3.P.3 生产

138

1、生产厂、检验厂信息

139

请列表提供。

名称	地址	职责

140

2、生产工艺

141

2.1 工艺流程

142

例如，原液解冻→合并→无菌过滤→灌装→轧盖→目检→贴签和包装→制剂。

143

2.2 主要/关键工艺参数

144

如有，列表提供各步骤的主要工艺参数或关键工艺参数。

145

2.3 中间体或过程控制

146

如有，提供中间体或生产过程中常规控制检项及标准限度。

147

2.3.P.4 辅料的控制

148

辅料信息：

名称	生产商	质量标准	级别	登记号（如有）

149

如涉及自制辅料等，明确是否使用人源/动物源原材料，简述生产工艺、质量研究与标准、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，并参考 ICH Q5A 等对病毒去除/灭活效果进行验证，根据验证研究结果进行安全性评估。

153

2.3.P.5 制剂的质量控制

154

1、质量标准制定依据

155

简述标准制定依据。

156

例如，依据中国药典制定了XXX标准，根据已有类似产品经验、初步的批放行

157 和稳定性研究数据制定了XXX标准等。

158 **2、分析方法及方法学验证**

159 列表提供检测项目、分析方法以及方法学的验证情况。

160 示例（以抗体产品为例，可根据产品特性自行列表）：

检测项目		方法	分析方法验证内容							
			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										

161 注：完成初步方法学验证填“+”，否则填“—”

162 **3、质量标准和批放行数据**

163 示例（以抗体产品为例，可根据产品特性自行列表）：

检测项目		检测方法	标准限度	检定结果		
				批号 1 批号 a	批号 2 批号 b	批号 3 批号 c
对应原液批号						
鉴别	鉴别检项 1					
	鉴别检项 2					
理化鉴定	颜色					
	澄清度					
	可见异物					
	不溶性微粒					
	装量					
	pH 值					
纯度	渗透压摩尔浓度 (mOsmol/kg)					
	分子排阻色谱法					
	电荷变异体					
	CE-SDS 还原电泳法					
活性	CE-SDS 非还原电泳法					
	相对结合活性					
	细胞生物学活性					

蛋白质含量 (mg/ml)					
无菌检查					
细菌内毒素 (EU/mg)					
异常毒性					
需要控制的辅料成分 (%)					

164 **2.3.P.6 对照品**

165 如有，请按照2.3.S.5 对照品要求提供。若与原料药部分相同无需重复提供，注
166 明同“2.3.S.5 对照品”。

167 **2.3.P.7 包装系统**

168 列表提供包装系统信息。

项目	包装容器		
	制剂		
包材名称			
包材规格			
包材材质			
包材组成			
包材生产商			
包材登记编号 (如有)			

169 注：如没有填“—”。

170 **相容性研究：**可结合包材供应商完成的包材相容性相关研究资料以及本品的稳定
171 性研究结果，评估本品与包材的相容性。

172 **2.3.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 (如有变更请明确工艺阶段、用途)
考察包装系统	明确包材信息 是否与申报包装系统一致：是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/>			
长期				
研究结果	同原液			
加速				
研究结果	同原液			
影响因素 试验	高温			
	光照			
	振动			
			
研究结果	同原液			
使用中稳定性研究	临床需要进行配伍使用及有特殊使用要求的制剂需提供相关稳定性实验结果，评估是否支持临床方案中的拟定用法。			

项目	放置条件	考察时间 (已完成)	考察项目	考察批次(如有变更请明确工艺阶段、用途)
研究结果				
运输稳定性(如有)	制剂运输条件下的运输稳定性, 评估是否支持临床试验。			
研究结果				
储存条件及有效期				

173 **2.3.A 附录**

174 应提供与外源性物质有关的潜在污染的风险评估总结信息。

175 **2.3.R 区域性信息**

176 **1、制检记录**

177 汇总提交的制检记录批次信息:

原液批号	原液规模	自检结果	制剂批号	制剂批量	自检结果

178 是否提供了原液和制剂原始生产和检定记录: 是 否

179 是否提供了QC检验报告: 是 否

180 生产和检定记录是否与申报一致: 是 否

附件二

抗体偶联药物首次申报临床试验申请模块2.3药学资料撰写要求

(征求意见稿)

2.3: 药学研究信息汇总 (QOS)

前言

药品注册申请人:

生产企业: 包括原液/制剂

注册代理 (如适用):

简述该制品的基本情况, 如定义 (表达系统、制备方法、组成)、剂型和规格、给药方式、适应症以及曾用项目代码 (如适用), 明确注册申报分类。

例如: 本品系采用CHO-K1细胞 (具体至细胞亚型) 表达的重组抗XXX人源化单克隆抗体, 通过XXX连接子与XXX小分子偶联而成的ADC产品, DAR值为X。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注射剂/冻干粉。

研发代码 (若有): XXX。规格: XXX, 给药途径: XXX。现按治疗用生物制品1类申报临床试验, 适应症: XXX。

本品申报情况: 简述本品国内外研发进展, 如获批/申报国家或地区、时间、适应症、临床试验进展等, 说明是否在NMPA首次申报, 如存在多次申报, 请参照下表提供历次申报情况。

受理号	通知书编号	批准时间	批准内容	临床研究进展情况

同类/同靶点品种申报情况: 简述同类/同靶点品种在全球范围内已批准或在研进展。

例如: XXX公司开发的XXX已在XXX国家开展XXX临床试验。

沟通交流情况: 说明是否有沟通交流, 如有, 简述沟通交流情况及回复意见。

例如: 申请人于XX年XX月提出pre-IND沟通交流申请 (编号: XXX), 于XX年XX月收到答复。药学沟通问题: XXX, 回复意见: XXX。

2.3.S 小分子

如小分子已获批临床或已上市, 则无需填写该部分内容, 应提供相应的证明性资料。

2.3.S.1 基本信息

化合物名称	申请名称（中、英文）或实验室代号
结构式	明晰化合物的立体构型
分子式	
分子量	

30 **2.3.S.2 生产**

31 提供以下信息：

- 32 1.生产地点、生产厂
- 33 2.反应方程式
- 34 3.工艺路线描述、反应中间体控制，每一步反应的收率
- 35 4.关键物料（包括起始物料、主要反应试剂）的生产商、制备工艺和质控等信
- 36 息。

37 **2.3.S.3 特性鉴定**

38 请提供以下信息：

39 **1、结构确证**

40 结构确证样品的制备、纯度。

41 结构确证的方法、结果。

42 **2、关键理化特性**

43 列出可能与制剂性能相关的小分子的晶型、溶解性、渗透性、粒度等理化特性。

44 如可能，请列明不同介质（如不同pH）中的具体溶解度数据。

45 **2.3.S.4 质量控制**

46 **1、质量标准**

47 对于涉及安全性的关键项目需列出具体的检查方法和方法学验证总结，例如有关

48 物质、残留溶剂、I类重金属检查等。

项目	方法	限度
	简述方法，如HPLC	

49 **2、批放行数据**

50 以列表形式提交关键研究批次（包括用于安全性研究、稳定性研究、临床研究

51 等）的批分析数据。

批号	试制时间	试制地点	试制规模	采用工艺*	主要设备	用途	关键质量数据（比如有关物
----	------	------	------	-------	------	----	--------------

							质*、含量、粒 度、晶型等)

52 *如研究进程中，处方工艺发生变更，请依次编号，表格中填写编号，表格下方列明
53 各编号代表的具体处方工艺

54 *对于有关物质数据的提供，已鉴定结构的杂质按单个已知杂质分别列出检测结果，
55 未鉴定结构但固定出现的杂质按相对保留时间分别列出检测结果。
56 请对临床批样品予以标注。

57 3、杂质研究

58 结合制剂的相关研究信息，提供无机杂质、残留溶剂或有毒试剂以及有机溶剂
59 的杂质谱分析结果。有机杂质以表格形式列出已鉴定的杂质结构，说明其来源及相
60 对保留时间，并结合工艺说明是否存在潜在的遗传毒性杂质。

杂质名称或代号	杂质结构	杂质来源	相对保留时间

61 如有潜在的遗传毒性杂质，应提供初步的控制策略。

62 4、分析方法及方法学验证

63 列表提供检测项目、分析方法以及方法学的验证情况，若为药典方法可不列具
64 体方法，明确采用药典XX法，可简化。

65 2.3.S.5 对照品

66 对对照品信息进行简要总结。

67 2.3.S.6 包装系统

68 对包装系统信息进行简要总结。

69 2.3.S.7 稳定性

70 提供稳定性研究概述，列明稳定性研究的批次、批号、考察条件、（已完成）
71 考察时间、考察项目变化趋势以及初步结论。列明初步的包装贮存条件。

72

73 2.3.S 裸抗

74 如裸抗已获批临床或已上市，则无需填写该部分内容，应提供相应的证明性资
75 料。

76 2.3.S.1 基本信息

77 分子结构：简述裸抗分子结构。

78 **2.3.S.2 生产**

79 **1、生产厂、检验厂信息**

80 请列表提供。

名称	地址	职责

81 **2、生产工艺**

82 **2.1 工艺流程**

83 例如，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
84 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/
85 渗滤→过滤、灌装和贮存。

86 **2.2 主要/关键工艺参数**

87 如有，列表提供各步骤的主要工艺参数或关键工艺参数。

88 **2.3 中间体或过程控制**

89 如有，提供中间体或生产过程中常规控制检项及标准限度。

90 **2.3.1 未处理发酵液**

91 简述未处理收获液信息，包括批号、制备方法、检验机构（第三方或自行检
92 定）、检验项目、检验结果（可附列表）等。应对每批临床样品UPB进行常规微生物
93 负荷、支原体、外源病毒等检测。

94 **3、物料控制**

95 **3.1 主要原材料**

96 列表提供生产用主要原材料的情况，包括生产过程中的培养基、添加物、试剂、
97 层析介质、发酵袋、过滤器等的名称、生产商、等级、使用阶段、COA、内控标准
98 （如有）等。

名称	生产商	等级	使用阶段	COA	内控标准 (如有)
		药用级/非 药用级		已提供/未 提供	已提供/未提 供

99 **人源/动物源原材料：**明确细胞建库及生产过程中是否使用人源/动物源原材料，
100 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等。

101 **人源/动物源原材料外源因子安全性证明：**说明是否提供了对应TSE/BSE声明、

102 供应商外源因子控制证明等。

103 如涉及自制原材料，明确是否使用人源/动物源原材料，简述生产工艺、质量研
104 究与标准、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
105 毒去除/灭活单元，并参考 ICH Q5A等对病毒去除/灭活效果进行验证，根据验证研究
106 结果进行安全性评估。

107 3.2 上游构建和细胞库

108 **目的基因：**明确是否提供了目的基因序列及氨基酸序列信息，明确目的基因来
109 源、基因改构位点和理由（如有），简述筛选过程。

110 **表达载体：**简述表达载体构建过程，包括原始载体来源，主要功能元件、构建方
111 法，结果确认（说明是否经测序确认）。

112 **宿主细胞/宿主菌：**简述宿主细胞/宿主菌来源、传代培养或改造，建库检验信息
113 （如有）。明确宿主菌的表型和基因型。

114 **工程细胞/工程菌：**简述工程细胞/工程菌的构建过程，包括基因转导/转染方法、
115 筛选条件、单克隆挑选、优选克隆筛选等。

116 **细胞库：**简述细胞库构建过程，如MCB，WCB，EOPC(如有)。

细胞库名称	批号	代次	制备培养基	支数	细胞密度	保存条件

117 **细胞库检定：**简述细胞库检定情况，包括检定机构、检定项目、结果（可列表说
118 明）等，检测方法应经过全面验证，对比分析是否符合《中国药典》或ICH Q5A
119 （R2）要求。内、外源病毒因子检查（体外不同指示细胞接种培养法），明确培养
120 天数（如CHO细胞的MCB和WCB（如有）应培养至28天）。以附件形式提供原始检
121 定报告。

122 **细胞库稳定性研究（如有）：**简述细胞库稳定性研究，包括研究条件（培养基、
123 筛选压力等）、研究代次、检测项目等。

124

125 4、工艺验证和/或评价

126 如有，简述中试批次工艺性能参数、收率、中间产物检测结果等，初步说明工艺
127 的稳健性和产品的一致性。

128 4.1 病毒清除验证

129 明确验证机构、模型病毒、验证用样品（批号）、运行次数、验证条件（可列表
130 提供，示例如下）、验证结果以及病毒安全性评估等。应评估验证用样品的代表性，

131 如未使用临床批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
 132 重大变更，应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
 133 平等。

项目	参数	临床样品工艺	验证条件
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		
.....		

134 **验证研究结果汇总：**列表说明各步骤的验证研究结果。

135 **安全因子范围：**结合病毒清除验证结果评估病毒安全性风险。

136 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
 137 验证技术指导原则（试行）》提供相应的研究依据。

138 5、工艺开发

139 简述工艺开发过程，包括工艺版本，各版本工艺差异等。列表详细说明临床批
 140 次与毒理批次裸抗生产工艺的异同，对于已用于临床试验的产品，列表详细说明拟
 141 用于中国临床研究批次与已用于临床试验批次裸抗生产工艺的异同。提供充分的可
 142 比性研究资料，临床使用样品质量不得劣于非临床研究样品质量。

143 **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）

144 2.3.S.3 特性鉴定

145 列表提供质量研究的情况，包括代表性批次，研究方法，研究结果等。

146 **示例（以抗体产品为例，可根据产品特性自行列表）：**

特性鉴定	检测项目		检测方法	检测结果		
				原液		
				批号 (用途)	批号 (用途)	批号 (用途)
				明确工艺版本及规模	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 (mol/mol)					
	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	分子排阻色谱法	聚体			
			主峰			
			片段			
		CE-SDS 还原电泳法	单链+重链			
			片段			
		CE-SDS 非还原电泳法	片段 (LMW)			
	主峰					
	电荷变异体	酸区				
主峰						

特性鉴定	检测项目			检测方法	检测结果			
					原液			
					批号 (用途)	批号 (用途)	批号 (用途)	
					明确工艺版本及规模	同左	同左	
			碱区					
生物学功能	相对结合活性							
	细胞生物学活性							
	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	聚体						
		片段						
							
	工艺相关杂质	蛋白质 A 残留						
		外源性 DNA 残留						
		宿主细胞蛋白质残留						
.....								
微生物安全	微生物限度							
	细菌内毒素							

147 **2.3.S.4 裸抗的质量控制**

148 **1、质量标准制定依据**

149 简述标准制定依据。

150 例如，依据中国药典制定了XXX标准，根据已有类似产品经验、初步的批放行
151 和稳定性研究数据制定了XXX标准等。

152 **2、分析方法及方法学验证**

153 列表提供检测项目、分析方法以及方法学的验证情况。

154 示例（以抗体产品为例，可根据产品特性自行列表）：

检测项目		方法	分析方法验证内容							
			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										

155 注：完成初步方法学验证填“+”，否则填“—”

156 **3、质量标准和批放行数据**

157 示例（以抗体产品为例，可根据产品特性自行列表）：

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				
纯度和杂质	分子排阻色谱法				
	电荷变异物				
	CE-SDS还原电泳法				
	CE-SDS非还原电泳法				
	蛋白质A残留量				
	外源性DNA残留量				
活性	宿主细胞蛋白质残留量				
	结合活性				
	细胞生物学活性				
	蛋白质含量 (mg/ml)				
	细菌内毒素 (EU/mg)				
	微生物限度(CFU/10ml)				

158 **2.3.S.5 对照品**

159 列表提供标准品/对照品信息以及开展的对照品研究，包括特征鉴定、对照品标
160 定以及稳定性等方面。

名称	对照品1	对照品2
批号		
来源		

规格		
数量		
包装容器		
生产日期		
蛋白质含量		
配方		
保存条件		
用途		

161 **特性鉴定结果：**可列表提供。

162 **对照品标定：**简述对照品含量及活性的标定过程及结果。

163 **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
164 （如有）。

165 2.3.S.6 包装系统

166 列表提供包装系统信息。

项目	包装容器
	裸抗
包材名称	
包材规格	
包材材质	
包材组成	
包材生产商	

167 注：如没有填“—”。

168 **相容性研究：**可结合包材供应商完成的包材相容性相关研究资料以及本品的稳
169 定性研究结果，评估本品与包材的相容性。

170 2.3.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（如有变更请明确工艺阶段、用途）
考察包装系统	明确包材信息 是否与申报包装系统一致：是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/>			
长期				
研究结果	简述考察项目变化趋势以及初步结论。 例如，考察至XX个月，各检项未见明显变化趋势。			
加速				
研究结果	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。 例如：考察至XX个月，分子大小异构体主峰含量降低（99.2%→98.6%），			

项目	放置条件	考察时间 (已完成)	考察项目	考察批次(如有变更请明确工艺阶段、用途)
	高分子含量增高(0.8%→1.4%); 电荷异构体主峰含量降低(69.1%→57.4%), 酸性异构体含量增高(26.5%→36.3%), 其余各检项未见明显变化趋势。批间变化趋势基本一致。			
影响因素试验	高温			
	光照			
	振动			
	冻融			
			
研究结果	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含量降低(99.7%→98.6%), 高聚体含量增加(0.3%→0.8%); 其余各检项未见明显变化趋势。批间变化趋势基本一致。			
运输稳定性(如有)				
研究结果				
储存条件及有效期				

171 **2.3.S 原料药**

172 **2.3.S.1 基本信息**

173 分子结构以及作用机制: 简述品种分子结构以及作用机制, 提供分子结构示意图。
174 图。

175 **2.3.S.2 生产**

176 **1、生产厂、检验厂信息**

177 请列表提供。

名称	地址	职责

178 **2、生产工艺**

179 **2.1 工艺流程**

180 例如, 裸抗解冻→超滤透析→还原反应→偶联反应→淬灭反应→离子层析→超滤
181 透析→原液制备。

182 **2.2 主要/关键工艺参数**

183 如有, 列表提供各步骤的主要工艺参数或关键工艺参数。

184 **2.3 中间体或过程控制**

185 如有, 提供中间体或生产过程中常规控制检项及标准限度。

186 **3、物料控制**

187 **3.1 主要原材料**

188 列表提供生产用主要原材料的情况，包括生产过程中的添加物（如还原剂、偶联
189 试剂、偶联酶等）、试剂、层析介质、过滤器等的名称、生产商、等级、使用阶段、
190 COA、内控标准（如有）等。

名称	生产商	等级	使用阶段	COA	内控标准 (如有)
		药用级/非 药用级		已提供/未 提供	已提供/未提 供

191 **人源/动物源原材料：**明确生产过程中是否使用人源/动物源原材料，如有，包括
192 明确使用的具体情况，使用阶段、使用量等，并进行安全性风险评估。

193 **人源/动物原材料外源因子安全性证明：**说明是否提供了对应TSE/BSE声明、供
194 应商外源因子控制证明等。

195 如涉及自制原材料，明确是否使用人源/动物源原材料，简述生产工艺、质量研
196 究与标准、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
197 毒去除/灭活单元，并参考 ICH Q5A等对病毒去除/灭活效果进行验证，根据验证研究
198 结果进行安全性评估。

199 **4、工艺验证和/或评价**

200 如有，简述中试批次工艺性能参数、中间产物检测结果等，初步说明工艺的稳健
201 性和产品的一致性。

202 **5、工艺开发**

203 简述工艺开发过程，包括工艺版本，各版本工艺差异等。列表详细说明临床批
204 次与毒理批次原液生产工艺的异同，对于已用于临床试验的产品，列表详细说明拟
205 用于中国临床研究批次与已用于临床试验批次原液生产工艺的异同。提供充分的可
206 比性研究资料，临床使用样品质量不得劣于非临床研究样品质量。

207 **关键批次信息：**

裸抗批 号	原液批 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）

208 **2.3.S.3 特性鉴定**

209 列表提供质量研究的情况，包括代表性研究批次，研究方法，研究结果等。

210 示例（可根据产品特性自行列表）：

特性鉴定	检测项目		检测方法	检测结果		
				ADC 原液		
				批号 (用途)	批号 (用途)	批号 (用途)
				明确工艺版本及规模	同左	同左
结构确证	一级结构	完整分子量				
		脱糖分子量				
					
		序列覆盖率	一级质谱			
			二级质谱			
		翻译后修饰	修饰 1			
			修饰 2			
					
	游离巯基 (mol/mol)					
	二硫键					
	偶联特性	偶联位点				
		药物载量分布				
		DAR 值				
	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	分子排阻色谱法	聚体			
			主峰			
			片段			
		CE-SDS 还原电泳法	单链+重链			
			片段			
CE-SDS 非还原电泳法	片段 (LMW)					

特性鉴定	检测项目		检测方法	检测结果		
				ADC 原液		
				批号 (用途)	批号 (用途)	批号 (用途)
				明确工艺版本及规模	同左	同左
		主峰				
	电荷变异体	酸区				
		主峰				
		碱区				
生物学功能	结合活性 (%)					
	细胞生物学活性 (%)					
	ADCC (如有)					
	CDC (如有)					
					
杂质	产品相关杂质	聚体				
		片段				
		游离小分子				
		未偶联裸抗				
					
	工艺相关杂质	还原剂残留				
		偶联试剂/酶残留				
		有机溶剂残留				
		层析填料 (如有) 残留				
					
微生物安全	微生物限度					
	细菌内毒素					

211 生物学活性 (如有) : 详细描述生物学活性的分析方法及作用机制, 评估是否可以反映本品的MOA。

213 2.3.S.4 原液的质量控制

214 1、质量标准制定依据

215 简述标准制定依据。

216 例如, 依据中国药典制定了XXX标准, 根据已有类似产品经验、初步的批放行和稳定性研究数据制定了XXX标准等。

218 2、分析方法及方法学验证

219 列表提供检测项目、分析方法以及方法学的验证情况。

220 示例 (可根据产品特性自行列表) :

检测项目	方法	分析方法验证内容
------	----	----------

			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	+	-	+	-	-	-	-	+
偶联特性										
纯度和杂质										
活性										
含量										
安全性										

221 注：完成初步方法学验证填“+”，否则填“—”

222 3、质量标准和批放行数据

223 示例（可根据产品特性自行列表）：

	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					
					
理化 性质	外观					
	蛋白含量					
	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					
	未偶联裸抗 游离小分子					
偶联 特性	DAR					
	药物载量分布					
活性	结合活性（%）					
	细胞生物学活性（%）					
	蛋白质含量（mg/ml）					
	细菌内毒素检查（EU/mg）					
	微生物限度（CFU/10ml）					

224 **2.3.S.5 对照品**

225 列表提供标准品/对照品信息以及开展的对照品研究，包括特征鉴定、对照品标
226 定以及稳定性等方面。

名称	对照品1	对照品2
批号		
来源		
规格		
数量		
包装容器		
生产日期		
有效期		
蛋白质含量		
配方		
保存条件		
用途		

227 **特性鉴定结果：**可列表提供。

228 **对照品标定：**简述对照品含量及活性的标定过程及结果。

229 **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
230 （如有）。

231 **2.3.S.6 包装系统**

232 列表提供包装系统信息。

项目	包装容器
	原液
包材名称	
包材规格	
包材材质	
包材组成	
包材生产商	

233 注：如没有填“—”。

234 **相容性研究：**可结合包材供应商完成的包材相容性相关研究资料以及本品的稳定
235 性研究结果，评估本品与包材的相容性。

236 **2.3.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（如有变更请明确工艺阶段、用途）
考察包装系统	明确包材信息 是否与申报包装系统一致：是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/>			
长期				
研究结果	简述考察项目变化趋势以及初步结论。 例如，考察至XX个月，各检项未见明显变化趋势。			
加速				
研究结果	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。 例如：考察至XX个月，分子大小异构体主峰含量降低（99.2%→98.6%），高分子含量增高（0.8%→1.4%）；游离小分子含量增高（0.001%→0.004%），其余各检项未见明显变化趋势。批间变化趋势基本一致。			
影响因素试验	高温			
	光照			
	振动			
	冻融			
			
研究结果	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%），游离小分子含量增加（0.001%→0.05%），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含量降低（99.7%→98.6%），高聚体含量增加（0.3%→0.8%）；其余各检项未见明显变化趋势。批间变化趋势基本一致。			
运输稳定性（如有）				
研究结果				
储存条件及有效期				

237 2.3.P 制剂

238 2.3.P.1 剂型及产品组成

239 提供制剂处方信息，明确批量等。说明是否有过量投料的情况，并提供依据和
240 合理性。

成分	含量	作用

241 2.3.P.2 产品开发

242 简述工艺开发过程，包括工艺版本，各版本工艺差异等。列表详细说明临床批
243 次与毒理批次制剂生产工艺的异同，提供充分的可比性研究资料，临床使用样品质
244 量不得劣于非临床研究样品质量。对于国际多中心临床试验申请，应明确拟用于中
245 国临床试验的批次信息。

246 关键批次信息：

裸抗批号	原液批号	制剂批号	生产规模	工艺版本	用途（如药理毒理试验、临床试验、稳定性试验等）

247 **2.3.P.3 生产**

248 **1、生产厂、检验厂信息**

249 请列表提供。

名称	地址	职责

250 **2、生产工艺**

251 **2.1 工艺流程**

252 例如，原液解冻→合并→无菌过滤→灌装→冻干→轧盖→目检→贴签和包装→制
253 剂。

254 **2.2 主要/关键工艺参数**

255 如有，列表提供各步骤的主要工艺参数或关键工艺参数。

256 **2.3 中间体或过程控制**

257 如有，提供中间体或生产过程中常规控制检项及标准限度。

258 **2.3.P.4 辅料的控制**

259 辅料信息：

名称	生产商	质量标准	级别	登记号（如有）

260 如涉及自制辅料等，明确是否使用人源/动物源原材料，简述生产工艺、质量研
261 究与标准、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
262 病毒去除/灭活单元，并参考 ICH Q5A等对病毒去除/灭活效果进行验证，根据验证
263 研究结果进行安全性评估。

264 **2.3.P.5 制剂的质量控制**

265 **1、质量标准制定依据**

266 简述标准制定依据。

267 例如，依据中国药典制定了XXX标准，根据已有类似产品经验、初步的批放行
 268 和稳定性研究数据制定了XXX标准等。

269 **2、分析方法及方法学验证**

270 列表提供检测项目、分析方法以及方法学的验证情况。

271 示例（可根据产品特性自行列表）：

检测项目		方法	分析方法验证内容							
			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	+	-	+	-	-	-	-	+
偶联特性										
纯度和杂质										
活性										
含量										
安全性										

272 注：完成初步方法学验证填“+”，否则填“-”

273 **3、质量标准和批放行数据**

274 示例（可根据产品特性自行列表）：

检测项目		检测方法	标准限度	检定结果		
				批号1 批号a	批号2 批号b	批号3 批号c
对应原液批号						
鉴别	鉴别检项 1					
	鉴别检项 2					
理化 鉴定	外观/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	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					
	游离小分子					
	未偶联裸抗					
偶联特性	DAR值					
活性	结合活性 (%)					
	细胞生物学活性 (%)					
蛋白质含量 (mg/ml)						
水分 (%)						
复溶时间						
无菌检查						
细菌内毒素 (EU/mg)						
异常毒性 (如适用)						
需要控制的辅料成分 (%)						

275 **2.3.P.6 对照品**

276 如有，请按照2.3.S.5 对照品要求提供。若与原液部分相同无需重复提供，注明同
277 “2.3.S 原料药—2.3.S.5 对照品”。

278 **2.3.P.7 包装系统**

279 列表提供包装系统信息。

项目	包装容器		
	制剂		
包材名称			
包材规格			
包材材质			
包材组成			
包材生产商			
包材登记编号 (如有)			

280 注：如没有填“—”。

281 **相容性研究：**可结合包材供应商完成的包材相容性相关研究资料以及本品的稳定
282 性研究结果，评估本品与包材的相容性。

283 **2.3.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 (如有变更请明 确工艺阶段、用途)
考察包装系统	明确包材信息 是否与申报包装系统一致：是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/>			
长期				
研究结果	同原液			

项目	放置条件	考察时间（已完成）	考察项目	考察批次（如有变更请明确工艺阶段、用途）
加速				
研究结果	同原液			
影响因素试验	高温			
	光照			
	振动			
			
研究结果	同原液			
使用中稳定性研究	临床需要进行配伍使用及有特殊使用要求的制剂需提供相关稳定性实验结果，评估是否支持临床方案中的拟定用法。			
研究结果				
运输稳定性（如有）	制剂运输条件下的运输稳定性，评估是否支持临床试验。			
研究结果				
储存条件及有效期				

284 **2.3.A 附录**

285 应提供与外源性物质有关的潜在污染的风险评估总结信息。

286 **2.3.R 区域性信息**

287 **1、制检记录**

288 请汇总提交的制检记录批次信息：

小分子批号	裸抗批号	自检结果	原液批号	原液规模	自检结果	制剂批号	制剂批量	自检结果

289 是否提供了裸抗、原液和制剂原始生产和检定记录：是 否

290 是否提供了QC检验报告：是 否

291 生产和检定记录是否与申报一致：是 否

附件三

生物类似药首次申报临床试验申请模块2.3药学资料撰写要求

(征求意见稿)

2.3: 药学研究信息汇总 (QOS)

前言

药品注册申请人:

生产企业: 包括原液/制剂

注册代理 (如适用):

简述该制品的基本情况, 如定义 (表达系统、制备方法、组成)、剂型和规格、给药方式、适应症以及曾用项目代码 (如适用), 明确注册申报分类以及参照药信息。

例如: 本品系采用CHO-K1细胞 (具体至细胞亚型) 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 (若有): XXX。规格: XXX, 给药途径: XXX。本品是以XXX公司国内外已上市的XXX (商品名: XXX) 为参照药的生物类似药。现按治疗用生物制品3.3类生物类似药申报, 适应症: XXX。

本品申报情况: 简述本品国内外研发进展, 如获批/申报国家或地区、时间、适应症、临床试验进展等。说明是否在NMPA首次申报, 如存在多次申报, 请参照下表提供历次申报情况。

受理号	通知书编号	批准时间	批准内容	临床研究进展情况

参照药申报情况: 简述参照药在全球范围以及国内已批准或在研进展。

例如: XXX (参照药) 于XX年~XX年先后在美国、欧洲、日本等多个国家和地区上市, 临床适应症为XXX。XX年XX月, XXX (参照药) 在中国获批上市。

同品种生物类似药: 简述同品种生物类似药在国内已批准或在研进展。

例如: XXX公司的生物类似药于XX年XX月获批上市, XXX公司的生物类似药于XX年XX月获批进入临床试验。

沟通交流情况: 说明是否有沟通交流, 如有, 简述沟通交流情况及回复意见。

例如: 申请人于XX年XX月提出pre-IND沟通交流申请 (编号: XXX), 于XX年XX月收到答复。药学沟通问题: XXX, 回复意见: XXX。

2.3.S 原料药

30 **2.3.S.1 基本信息**

31 分子结构以及作用机制：简述品种分子结构以及作用机制，提供分子结构示意图。
32 图。

33 **2.3.S.2 生产**

34 **1、生产厂、检验厂信息**

35 请列表提供。

名称	地址	职责

36 **2、生产工艺**

37 **2.1 工艺流程**

38 简述生产工艺流程及生产规模，原则上生产规模应与商业化规模相匹配。

39 例如，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
40 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/
41 渗滤→过滤、灌装和贮存。

42 **2.2 主要/关键工艺参数**

43 列表提供各步骤的主要工艺参数或关键工艺参数。

44 **2.3 中间体或过程控制**

45 提供中间体或生产过程中常规控制检项及标准限度。

46 **2.3.1 未处理发酵液**

47 简述未处理收获液信息，包括批号、制备方法、检验机构、检验项目（第三方或
48 自行检定）、检验结果（可附列表）等。应对每批临床样品UPB进行常规微生物负
49 荷、支原体、外源病毒等检测。

50 **3、物料控制**

51 **3.1 主要原材料**

52 列表提供生产用主要原材料的情况，包括生产过程中的培养基、添加物、试剂、
53 层析介质、发酵袋、过滤器等的名称、生产商、等级、使用阶段、COA、内控标准
54 （如有）等。

名称	生产商	等级	使用阶段	COA	内控标准 (如有)
				已提供/未	已提供/未提

				提供	供
--	--	--	--	----	---

55 人源/动物源原材料：明确细胞建库及生产过程中是否使用人源/动物源原材料，
56 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等。

57 人源/动物源原材料外源因子安全性证明：说明是否提供了对应TSE/BSE声明、
58 供应商外源因子控制证明等。

59 如涉及自制原材料，明确是否使用人源/动物源原材料，简述生产工艺、质量研
60 究与标准、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
61 毒去除/灭活单元，并参考 ICH Q5A等对病毒去除/灭活效果进行验证，根据验证研究
62 结果进行安全性评估。

63 3.2 上游构建和细胞库

64 目的基因：明确是否提供了目的基因序列及氨基酸序列信息，明确目的基因来
65 源、基因改构位点和理由（如有），简述筛选过程。明确本品与参照药氨基酸序列一
66 致，并提供序列对比信息。

67 表达载体：简述表达载体构建过程，包括原始载体来源，主要功能元件、构建方
68 法，结果确认（说明是否经测序确认）。

69 宿主细胞/宿主菌：简述宿主细胞/宿主菌来源、传代培养或改造，建库检验信息
70 （如有）。明确宿主菌的表型和基因型。

71 工程细胞/工程菌：简述工程细胞/工程菌的构建过程，包括基因转导/转染方法、
72 筛选条件、单克隆挑选、优选克隆筛选等。

73 细胞库：简述细胞库构建过程，如MCB，WCB，EOPC。

细胞库名称	批号	代次	制备培养基	支数	细胞密度	保存条件

74 细胞库检定：简述细胞库检定情况，包括检定机构、检定项目、结果（可列表说
75 明）等，检测方法应经过全面验证，对比分析是否符合《中国药典》或ICH Q5A
76 （R2）要求。内、外源病毒因子检查（体外不同指示细胞接种培养法），请明确培
77 养天数（如CHO细胞的MCB和WCB应培养至28天）。以附件形式提供原始鉴定报
78 告。

79 细胞库稳定性研究：简述细胞库稳定性研究，包括研究条件（培养基、筛选压力
80 等）、研究代次、检测项目等。分析评估研究条件是否可以代表实际生产情况、拟定
81 限传代次可否覆盖实际生产规模。

82 4、工艺验证和/或评价

83 简述代表性批次工艺性能参数、收率、中间产物检测结果等，初步说明工艺的稳
84 健性和产品的一致性。

85 **4.1 病毒清除验证**

86 明确验证机构、模型病毒、验证用样品（批号）、运行次数、验证条件（可列表
87 提供，示例如下）、验证结果以及病毒安全性评估等。应评估验证用样品的代表性，
88 如未使用临床批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
89 重大变更，应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
90 平等。

项目	参数	临床样品工艺	验证条件
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		
.....		

91 **验证研究结果汇总：**列表说明各步骤的验证研究结果。

92 **安全因子范围：**结合病毒清除验证结果评估病毒安全性风险。

93 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
94 验证技术指导原则（试行）》提供相应的研究依据。

95 **5、工艺开发**

96 简述工艺开发过程，包括工艺版本，各版本工艺差异等。列表详细说明临床批
97 次与毒理批次原液生产工艺的异同，提供充分的可比性研究资料，临床使用样品质
98 量不得劣于非临床研究样品质量。

99 **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、对照品批次等）
----	------	------	-------------------------------

--	--	--	--

100 **2.3.S.3 特性鉴定**

101 列表提供质量研究的情况，包括代表性研究批次，研究方法，研究结果等。

102 示例（以抗体产品为例，可根据产品特性自行列表）：

特性鉴定	检测项目		检测方法	检测结果		
				原液		
				批号 (用途)	批号 (用途)	批号 (用途)
				明确工艺版本及规模	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 (mol/mol)					
	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	分子排阻色谱法	聚体			
			主峰			
		片段				

特性 鉴定	检测项目		检测方法	检测结果		
				原液		
				批号 (用途)	批号 (用途)	批号 (用途)
				明确工艺版本及规模	同左	同左
生物学功能	CE-SDS 还原电泳法	单链+重链				
		片段				
	CE-SDS 非还原电泳法	片段 (LMW)				
		主峰				
	电荷变异体	酸区				
		主峰				
		碱区				
			相对结合活性 (%)			
			细胞生物学活性 (%)			
		与 FcγRI 结合力				
		与 FcγRIIIa 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	聚体				
		片段				
					
	工艺相关杂质	蛋白质 A 残留				
		外源性 DNA 残留				
		宿主细胞蛋白质残留				
					
微生物安全		微生物限度				
		细菌内毒素				

103 备注：此表仅为示例，按照实际开展的研究制表，如涉及中和抗体品种，还应开展
104 中和活性等研究。

105 生物学活性：详细描述生物学活性的分析方法及作用机制，评估是否可以反映本品
106 的MOA。

107 2.3.S.4 原料药的质量控制

108 1、质量标准制定依据

109 简述标准制定依据。原则上，候选药的质量标准应不低于参照药质量标准。

110 例如，依据中国药典制定了XXX标准，根据已有类似产品经验、初步的批放行
111 和稳定性研究数据制定了XXX标准等。

112 **2、分析方法及方法学验证**

113 列表提供检测项目、分析方法以及方法学的验证情况。

114 示例（以抗体产品为例，可根据产品特性自行列表）：

检测项目	方法	分析方法验证内容							
		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									

115 注：完成初步方法学验证填“+”，否则填“—”

116 **3、质量标准和批放行数据**

117 应提供本品原液的质量标准及批放行数据，并与参照药的质量标准进行对比分
118 析。

119 示例（以抗体产品为例，可根据产品特性自行列表）：

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				
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					
	蛋白质A残留量					
	外源性DNA残留量					
	宿主细胞蛋白质残留量					
活性	结合活性 (%)					
	细胞生物学活性 (%)					
蛋白质含量 (mg/ml)						
细菌内毒素 (EU/mg)						
微生物限度(CFU/10ml)						

120 **2.3.S.5 对照品**

121 列表提供标准品/对照品信息以及开展的对照品研究，包括特征鉴定、对照品标
122 定以及稳定性等方面。

名称	对照品1	对照品2
批号		
来源		
规格		
数量		
包装容器		
生产日期		
蛋白质含量		
配方		
保存条件		
用途		

123 **特性鉴定结果：**可列表提供。

124 **对照品标定：**简述对照品含量及活性的标定过程及结果。

125 **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
126 （如有）。

127 **2.3.S.6 包装系统**

128 列表提供包装系统信息。

项目	包装容器
	原液
包材名称	
包材规格	
包材材质	
包材组成	
包材生产商	

129 注：如没有填“—”。

130 **相容性研究：**可结合包材供应商完成的包材相容性相关研究资料以及本品的稳
131 定性研究结果，评估本品与包材的相容性。

132 2.3.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 (如有变更请明确 工艺阶段、用途)
考察包装系统	明确包材信息。 是否与申报包装系统一致：是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/>			
长期				
研究结果	简述考察项目变化趋势以及初步结论。 例如：考察至XX个月，各检项未见明显变化趋势。			
加速				
研究结果	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。 例如：考察至XX个月，分子大小异构体主峰含量降低（99.2%→98.6%），高分子含量增高（0.8%→1.4%）；电荷异构体主峰含量降低（69.1%→57.4%），酸性异构体含量增高（26.5%→36.3%），其余各检项未见明显变化趋势。批间变化趋势基本一致。			
影响因素 素试验	高温			
	光照			
	振动			
	冻融			
			
研究结果	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含量降低（99.7%→98.6%），高聚体含量增加（0.3%→0.8%）；其余各检项未见明显变化趋势。批间变化趋势基本一致。			
运输稳定性（如有）				
研究结果				
储存条件及有效期				

133

134 2.3.P 制剂

135 2.3.P.1 剂型及产品组成

136 提供制剂处方信息，明确批量，说明是否有过量投料的情况，并提供依据和合
137 理性。列表提供与参照药处方的对比分析。如有差异，提供支持性数据。

本品处方			参照药处方	
成分	含量	作用	成分	含量

138 **2.3.P.2 产品开发**

139 简述工艺开发过程，包括工艺版本，各版本工艺差异等。列表详细说明临床批
140 次与毒理批次制剂生产工艺的异同，提供充分的可比性研究资料，临床使用样品质
141 量不得劣于非临床研究样品质量。

142 关键批次信息：

批号（对应原液批号）	生产规模	工艺版本	用途

143 **2.3.P.3 生产**

144 **1、生产厂、检验厂信息**

145 请列表提供。

名称	地址	职责

146 **2、生产工艺**

147 **2.1 工艺流程**

148 简述生产工艺流程及生产批量。

149 例如，原液解冻→合并→无菌过滤→灌装→轧盖→目检→贴签和包装→制剂。

150 **2.2 主要/关键工艺参数**

151 列表提供各步骤的主要工艺参数或关键工艺参数。

152 **2.3 中间体或过程控制**

153 提供中间体或生产过程中常规控制检项及标准限度。

154 **2.3.P.4 辅料的控制**

155 辅料信息：

名称	生产商	质量标准	级别	登记号（如有）

156 如涉及自制辅料等，明确是否使用人源/动物源原材料，简述生产工艺、质量研
 157 究与标准、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
 158 病毒去除/灭活单元，并参考 ICH Q5A 等对病毒去除/灭活效果进行验证，根据验证
 159 研究结果进行安全性评估。

160 **2.3.P.5 制剂的质量控制**

161 **1、质量标准制定依据**

162 简述标准制定依据。原则上，候选药的质量标准应不低于参照药质量标准。

163 例如，依据中国药典制定了XXX标准，根据已有类似产品经验、初步的批放行
 164 和稳定性研究数据制定了XXX标准等。

165 **2、分析方法及方法学验证**

166 列表提供检测项目、分析方法以及方法学的验证情况。

167 示例（以抗体产品为例，可根据产品特性自行列表）：

检测项目		方法	分析方法验证内容							
			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										

168 注：完成初步方法学验证填“+”，否则填“—”

169 **3、质量标准和批放行数据**

170 应提供本品制剂的质量标准及批放行数据，并与参照药的质量标准进行对比。

171 示例（以抗体产品为例，可根据产品特性自行列表）：

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
对应原液批号			批号a	批号b	批号c

鉴别	鉴别检项1					
	鉴别检项2					
理化 鉴定	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	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 (%)					
	细胞生物学活性 (%)					
	蛋白质含量 (mg/ml)					
	无菌检查					
	细菌内毒素 (EU/mg)					
	异常毒性					
	需要控制的辅料成分 (%)					

172 **2.3.P.6 对照品**

173 如有，请按照2.3.S.5 对照品要求提供。若与原料药部分相同无需重复提供，注明
174 同“2.3.S.5 对照品”。

175 **2.3.P.7 包装系统**

176 列表提供包装系统信息。

项目	包装容器		
	制剂		
包材名称			
包材规格			
包材材质			
包材组成			

包材生产商			
包材登记编号 (如有)			

177 注：如没有填“—”。

178 **相容性研究：**可结合包材供应商完成的包材相容性相关研究资料以及本品的稳
179 定性研究结果，评估本品与包材的相容性。

180 **2.3.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 (如有变更请明确 工艺阶段、用途)
考察包装系统	明确包材信息。 是否与申报包装系统一致：是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/>			
长期				
研究结果	同原液			
加速				
研究结果	同原液			
影响因素 试验	高温			
	光照			
	振动			
			
研究结果	同原液			
使用中稳定性研究	临床需要进行配伍使用及有特殊使用要求的制剂需提供相关稳定性实验结果，评估是否支持临床方案中的拟定用法。			
研究结果				
运输稳定性 (如有)	制剂运输条件下的运输稳定性，评估是否支持临床试验。			
研究结果				
储存条件及有效期				

181 **2.3.A 附录**

182 应提供与外源性物质有关的潜在污染的风险评估总结信息。

183 **2.3.R 区域性信息**

184 **1、制检记录**

185 汇总提交的制检记录批次信息：

原液批号	原液规模	自检结果	制剂批号	制剂批量	自检结果

186 是否提供了原液和制剂原始生产和检定记录：是 否

187 是否提供了QC检验报告：是 否

188 生产和检定记录是否与申报一致：是 否

189 **2、生物类似药相似性分析**

190 **2.1 研究样品**

191 列表提供相似性研究中使用的样品来源、批号等信息。

样品	来源/工艺版本号	批次数量	批号	用途
参照药	中国			
候选药	明确工艺版本号			

192 **2.2 相似性评价方法**

193 如设定了相似性研究标准并进行了分级，请在此列明。

194 示例（可根据研究策略自行修订）：

等级	质量属性	相似性评价方法

195 **2.3 表征研究相似性**

196 列表提供候选药和参照药的表征研究相似性对比分析结果。应包括对杂质的表征
197 对比研究。

质量属性及分析方法	方法分类	风险评估	相似性分级（如有）	参照药				候选药				相似性评价标准
				批次1	批次2	批次3	批次1	批次2	批次3	
	定性											
	定量											

198 如有差异，应对差异进行分析。

199 **2.4 批分析相似性**

200 列表提供候选药与参照药的批分析相似性对比结果。

检测项目	检测方法	标准限度	参照药				候选药				
			批次1	批次2	批次3	批次1	批次2	批次3	
鉴别	鉴别检项1										
	鉴别检项2										
理化鉴定	颜色										
	澄清度										
	可见异物										
	不溶性微粒										

	装量 (ml/瓶)										
	pH值										
	渗透压摩尔浓度 (mOsmol/kg)										
纯度	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	相对结合活性 (%)										
	细胞生物学活性 (%)										
蛋白质含量 (mg/ml)											
无菌检查											
细菌内毒素检查 (EU/mg)											
异常毒性检查											
需要控制的辅料成分 (%)											

201 **2.5 稳定性相似性**

202 提供稳定性相似性评价研究方案及结果。

203 **考察批次：**说明候选药以及参照药批次信息，明确样品用途。

样品	来源/工艺版本号	批次数量	批号	用途
参照药	中国			
候选药	明确工艺版本号			

204 **考察项目：**说明考察项目、考察条件以及检验项目。

考察项目		考察条件	检验项目
长期			
加速			
影响因素	高温		
	光照		
	反复冻融		
	振荡		

	酸碱		
	氧化		
	...		
强制降解			
...			

205 **考察结果：**简述稳定性考察结果，如候选药与参照药在考察期间是否超出可接受
206 标准、分析各检项变化趋势并明确两者趋势差异，进行相似性评价。

207 例如：高温条件下，考察至30天，候选药以及参照药生物学活性均超出可接受标
208 准（65% VS 60%，标准：70%~130%），其余各检项均符合拟定的可接受标准。候
209 选药分子大小异构体主峰含量与参照药降低（99.7%→98.6% VS 99.7%→98.8%），高
210 聚体含量增长速率略高于参照药（0.3%→1.2% VS 0.3%→0.8%）；其余各检项未见明
211 显变化趋势。

212 **2.6 相似性分析**

213 对相似性评价中出现的差异进行分析，包括对生物学活性以及临床安全有效性的
214 影响等。

《重组胰高血糖素样肽-1 受体激动剂药学研究与评价技术指导原则（征求意见稿）》起草说明

一、起草背景和目的

胰高血糖素样肽-1（glucagon-like peptide 1, GLP-1）受体激动剂通过与 GLP-1 受体结合，发挥广泛的生物学作用。目前临床已用于糖尿病、肥胖症等的治疗，并在心脑血管疾病获益及治疗等领域体现出巨大潜力，掀起了 GLP-1 受体激动剂的研发热潮。

GLP-1 受体激动剂从产品设计、生产工艺、处方开发、质量研究和控制等方面均面临诸多挑战。产品的开发从起始物料、工艺开发到质量控制均可能会涉及化学和生物学等多学科参与。其分子结构复杂多样，虽然 GLP-1 序列本身保守程度高，但不同的分子设计会在药代动力学、生物学活性、临床安全有效性等方面出现显著差异。不同分子设计的 GLP-1 受体激动剂的生产工艺和控制策略各有其特点。

目前，国内外尚无针对重组 GLP-1 受体激动剂药学研究与评价的技术指导原则。考虑到重组 GLP-1 受体激动剂类别的复杂性、使用的特殊性以及当前的研究现状，为了规范和指导重组 GLP-1 受体激动剂研发与申报，制定本指导原则。起草小组结合既往国内已上市重组 GLP-1 受体激动剂的审

评技术要求的基础上，基于当前的技术发展和科学的认知，针对重组 GLP-1 受体激动剂申报上市阶段的药学研究提出建议性技术要求，后续随着技术的发展、认知的深入和经验的积累，将逐步完善本指导原则。

二、起草过程

2024 年 2 月-5 月：在前期调研阶段，面向在研企业收集重组 GLP-1 受体激动剂药学研发和申报过程中存在的共性问题，并提出相关意见和建议。

2024 年 5 月-9 月：在前期广泛调研国内外相关指导原则以及重组 GLP-1 受体激动剂相关文献，结合既往国内已申报重组 GLP-1 受体激动剂的审评技术要求，综合前期收到的相关研究单位意见的基础上，形成《重组胰高血糖素样肽-1 受体激动剂药学研究与评价技术指导原则》初稿。

2024 年 10 月-12 月：部门内召开专业讨论会和部门技术委员会就本指导原则的整体框架和具体细节进行多次深入探讨，经修改后形成本次征求意见稿。

三、主要内容与说明

本指导原则主要适用于重组 DNA 技术生产的 GLP-1 受体激动剂上市申请阶段的药学考虑，适用于创新药和生物类似药。重组 GLP-1 受体激动剂的研发首先应遵循一般药物的研发原则及规律，但在产品结构、生产工艺、质量研究与控制等方面存在特殊性，因此在产品的开发中有其特殊的考虑

要点。

本指导原则主体内容包括八个章节，分别为“前言”、“适用范围”、“一般原则”、“原液生产工艺”、“制剂处方和生产工艺”、“质量研究与质量控制”、“包装系统”、“稳定性研究”。前三个章节从本指导原则起草背景、主要适用的产品类型、该类产品研发的一般原则等方面展开说明，后五个章节涵盖了重组 GLP-1 受体激动剂生产和质量控制的各个环节，针对性的阐述此类产品在药学研发中应关注的内容。

考虑到重组 GLP-1 受体激动剂的分子类别较为复杂，本指导原则按照生产工艺中是否有化学分子连接步骤，大致将其划分为了化学分子修饰的 GLP-1 受体激动剂和与其他蛋白序列融合的 GLP-1 受体激动剂两类。在生产工艺和质量控制部分分类别进行阐述。

重组 GLP-1 受体激动剂通常需要长期用药，且与传统生物制品注射剂相比，多开发为多种特殊剂型，如多剂量皮下注射剂、复方制剂、口服制剂等。因此本指导原则特别关注了该类产品的杂质研究、处方开发和制剂质量控制。在相应章节予以阐述。

1 重组胰高血糖素样肽-1 受体激动剂

2 药学研究与评价技术指导原则（征求意见稿）

3

4 一、前言

5 胰高血糖素样肽 1（glucagon-like peptide 1, GLP-1）是
6 天然存在于人体中的一种肽类激素，在体内通过与胰高血糖
7 素样肽-1 受体结合发挥生物学功能。通过激活 GLP-1 受体发
8 挥生物活性的天然 GLP-1 以及其他以天然 GLP-1 序列为基
9 础的、经改造的 GLP-1 类似物，统称为 GLP-1 受体激动剂，
10 已经在临床上广泛应用于血糖控制和体重管理。

11 本指导原则主要针对 GLP-1 受体激动剂申报上市阶段
12 的药学研究提出的技术要求，是基于当前的科学认知和审评
13 认识，不能涵盖在这类药物药研发中遇到的所有情况，申请
14 人亦可基于药物研发的实际情况，采用其他更有效的技术和
15 方法进行相关的研究，但应符合药物研发的规律，并及时与
16 药审中心进行沟通和交流。同时，随着技术的发展、认知的
17 深入和经验的积累，本指导原则的相关内容将逐步完善和更
18 新。

19 二、适用范围

20 本指导原则适用于创新药和生物类似药，主要针对 GLP-
21 1 受体激动剂的特点，提出针对性、需特殊关注的研究内容，
22 对于与重组蛋白类药物共通的技术要求，可参考相关的技术

1 指导原则，本指导原则不再重复阐述。

2 本指导原则所述 GLP-1 受体激动剂是指采用重组 DNA
3 技术生产的，结构中包含天然或改造的 GLP-1 序列，依靠与
4 GLP-1 受体结合发挥生物学功能的重组蛋白类药物。根据分
5 子结构和生产工艺中是否包含与化学分子的连接工艺，本指
6 导原则将 GLP-1 受体激动剂分为 3 类：

7 第一类是 GLP-1 短肽突变体，已上市产品分子如贝那鲁
8 肽。

9 第二类是化学分子修饰的 GLP-1 受体激动剂，已上市产
10 品分子如利拉鲁肽、司美格鲁肽、聚乙二醇洛塞那肽等。

11 第三类是与其他蛋白偶联的或融合表达的 GLP-1 受体
12 激动剂，如与抗体或 Fc 段、白蛋白偶联或其他多肽/蛋白序
13 列偶联等，已上市产品分子如度拉糖肽等。

14 采用化学合成法制备的 GLP-1 受体激动剂，不包括在本
15 指导原则范围内。

16 三、一般原则

17 1、研发策略

18 目前已有多种 GLP-1 受体激动剂及其生物类似药获批
19 上市，还有多种 GLP-1 受体激动剂在研。不同开发路径的药
20 物的研发思路不同。

21 对于按照创新药开发的 GLP-1 受体激动剂，需符合重组
22 蛋白类药物开发的一般原则。应基于质量源于设计的理念，

1 遵循创新药物研发的一般规律，循序渐进的开展相关药学研究
2 究。对于按照生物类似药开发的 GLP-1 受体激动剂，除产品
3 本身药学研究外，还需参考生物类似药相关的指导原则开展
4 研究，证明候选药与原研药的相似性。

5 **2、全生命周期管理**

6 在药品的生命周期中，变更是不可避免的，申请人应根据
7 质量管理体系的要求，对变更的风险进行充分的评估，制
8 定合理的变更控制策略。

9 申请人应基于质量源于设计的理念，明确产品的质量概
10 况，确定产品的关键质量属性。通过对工艺表征的深入研究，
11 建立工艺与产品质量的关系，明确关键工艺参数、重要工艺
12 参数或一般工艺参数。对药品的特性、质量、处方和工艺以
13 及关键原材料相关性的深入研究是变更顺利实施的基础

14 **3、杂质研究**

15 由于GLP-1受体激动剂类药物通常用药频率高、周期长，
16 其杂质和有关物质的研究和控制应更加受关注。产品结构、
17 生产工艺以及使用的原辅料均会对产品杂质产生重要影响。
18 在开展此类药物的研发和生产时，应基于质量源于设计的理
19 念，对杂质的来源或引入的步骤、去除的过程以及残留量等
20 进行分析。在充分的研究和风险评估的基础上，制定杂质的
21 整体控制策略，并考虑是否纳入放行质量标准。

1 四、原液生产工艺

2 1、生产用原材料

3 生产用原材料是生物制品生产的起始物料，其关键物料
4 属性会对产品关键质量属性产生影响。应在对生产用原材料
5 进行风险评估的基础上，按照风险等级进行分类管控，建立
6 符合现行版《中国药典》要求的整体控制策略。对于 GLP-1
7 受体激动剂类药物，还需特别关注以下内容：

8 1.1 种子批/细胞库

9 为保证 GLP-1 的生物活性不受显著影响，在序列改造时，
10 应避免对活性位点的关键氨基酸进行突变。对天然 GLP-1 序
11 列进行长效化的手段应有明确的科学依据，需明确对天然的
12 GLP-1 序列改造的位点和理由，在结构确证时应确认分子改
13 造是否达到了预期的目的。

14 生产用种子批/细胞库，应符合 ICH Q5B、Q5D 和现行
15 版《中华人民共和国药典》（以下简称《中国药典》）的相关
16 要求。对于大肠杆菌表达系统，为保证种子库/细胞库单克隆
17 性和种子库间的一致性，应在工作细胞库建库过程中避免挑
18 取单克隆的操作。

19 1.2 生产用蛋白酶

20 蛋白酶通常用于对 GLP-1 前体的酶切。应避免使用动物
21 来源蛋白酶，鼓励使用自制的重组蛋白酶。蛋白酶生产应避
22 免引起污染或引入其他杂质。

1 对于购买的蛋白酶，申请人应进行严格的供应商审计，
2 并制定内控质量标准。对于自制的蛋白酶，应明确对工艺和
3 质量的整体控制策略，特别注意关键质量属性（如蛋白酶纯
4 度和比活度）的批间一致性，提供酶的全套药学研究资料。
5 在蛋白酶来源或生产工艺变更时，应基于风险，评估变更对
6 最终原料药质量的潜在影响，必要时开展原液的可比性研究。
7 应证明变更不会对最终目的蛋白的质量产生不良影响。

8 **2、化学分子修饰剂**

9 化学分子修饰剂是最终分子结构的一部分，在该类产品的
10 的生产中，应被视为关键中间体进行控制。

11 **GLP-1** 受体激动剂中常用的化学分子修饰剂包括脂肪酸
12 侧链、聚乙二醇（**PEG**）等。化学分子修饰剂可能为自制、
13 委托生产或购买商业化产品等。无论何种来源，均应对质量
14 进行全过程控制，保证其工艺的稳健和质量可控性。重点关
15 注修饰剂的杂质控制（如，活性杂质、降解产物、异构体、
16 遗传毒性杂质、有机溶剂和元素杂质等）。可参考化学原料
17 药的相关技术要求开展化学分子修饰剂的药学研究。

18 化学分子修饰剂在发生相关的变更时，需参考变更相关
19 指导原则开展相关的研究，基于变更的风险、结合产品开发
20 不同阶段，充分评估变更对终产品的质量影响和风险，科学
21 合理的制订原液和/或制剂的可比性研究策略，进行可比性研
22 究。考虑到不同工艺路线引入杂质（种类、数量等）的不同，

1 尽量避免化学分子修饰剂的工艺路线的变更，如不可避免，
2 需在充分的质量研究的基础上，判断不同杂质引入的风险，
3 必要时需要进行非临床的研究，变更不得对终产品质量产生
4 不良影响。

5 **3、重组 GLP-1 短肽的表达和修饰**

6 重组 GLP-1 短肽及其化学分子修饰物的生产工艺开发
7 遵循重组蛋白类药物生产工艺开发的一般规律，其工艺开发、
8 工艺表征、工艺验证要求同重组蛋白类药物。

9 申请人应基于质量源于设计的理念，结合分子特性进行
10 生产工艺设计。对于以 GLP-1 前体表达的 GLP-1，生产工艺
11 中通常需引入酶切步骤，通过酶切获得活性 GLP-1。在开展
12 酶切步骤的表征研究时，应重点关注酶的添加比例、反应温
13 度、反应体系组成、反应时间等工艺参数对工艺性能和产品
14 质量的影响，建立产品质量和工艺的关系。

15 GLP-1 短肽的纯度会影响最终修饰反应杂质的复杂程度，
16 因此应将未修饰的 GLP-1 短肽作为关键中间体进行质量控
17 制，拟定相应的质量控制策略。

18 申请人应确定化学分子（如脂肪酸、PEG）与 GLP-1 的
19 连接反应的反应机理，保证反应的可行性和合理性；关注在
20 拟定的反应条件下，其它杂质是否可能发生与多肽的连接反
21 应，明确可能引入的副产物，采用科学的方法进行工艺表征，
22 明确修饰反应各参数（如反应温度、时间、pH、蛋白/化学分

1 子投料比例、物料浓度、投料顺序、投料速率及是否需搅拌
2 （搅拌转速）、放置等），对工艺性能（如修饰反应率、副产
3 物、蛋白回收率、产物纯度等）和对产品质量的影响。对工
4 艺参数与产品关键质量属性之间的相关性进行完整及全面
5 的研究，明确生产工艺的关键工艺参数和性能参数。

6 在原料药生产过程中，开展暂存中间体的稳定性研究是
7 必要的，用以支持中间体的暂存条件和时间。同时，应评估
8 多个中间体累积放置可能对原料药质量和稳定性的影响。

9 **4、与其他蛋白融合表达生产的 GLP-1 受体激动剂**

10 与其他蛋白融合表达的 GLP-1 受体激动剂，通常不涉及
11 蛋白表达后的酶切和连接步骤，其生产工艺开发遵循重组蛋
12 白药物的一般规律。

13 **五、制剂处方和生产工艺**

14 **1、制剂处方**

15 这类产品的剂型相对较多，常见剂型有：多剂量皮下注
16 射剂、复方制剂、口服制剂等。制剂处方是支持药物稳定性、
17 影响药物临床使用安全性和患者顺应性的关键。申请人应开
18 展充分的制剂处方研究，为辅料选择和处方的制定提供依据。
19 制剂中所用辅料应符合现行版《中国药典》的相关要求。

20 对于多剂量注射剂，在首次开封后，包材的密封完整性被
21 破坏，理论上具有微生物污染的风险。为了保证多剂量注射
22 剂使用过程中的微生物安全性，在充分风险评估基础上，可

1 在多剂量制剂中添加抑菌剂，抑菌剂种类和添加量的选择，
2 应符合现行版《中国药典》要求。应对抑菌剂的最小添加量
3 进行研究，在制剂处方中使用能够达到相应抑菌效力的最小
4 用量的抑菌剂。在抑菌效力研究时，原则上其抑菌效力应达
5 到药典 A 级标准；或提供数据证明，在制剂有效期末期仍能
6 达到药典规定的 B 级标准。对于生物类似药，候选药的制剂
7 处方原则上应与原研药保持一致，候选药加入相同量的抑菌
8 剂所达到的抑菌效力不应低于原研药。

9 对于复方制剂，需在结合临床实际应用的基础上，明确
10 不同活性组分的比例和制剂规格设定的合理性，提供制剂处
11 方开发研究资料，证明两种或多种组分之间，以及不同组分
12 与辅料之间的相容性。对于复方制剂的生物类似药，如制剂
13 中包含的组分有对应的单方制剂，应采用单方制剂原研药开
14 展单一组分的结构和杂质相似性研究后，再对复方制剂开展
15 整体相似性评价。

16 对于口服制剂，若含有吸收促进剂，应研究吸收促进剂
17 对制剂 CQA 的影响程度，如评价其对溶出度和生物利用度
18 的影响。若制剂中使用了新型辅料，需参照《新药用辅料非
19 临床安全性评价指导原则》进行研究，并提供全面的研究资
20 料。在口服制剂处方开发时，应选择合适的制剂质量属性作
21 为处方筛选的关键考察指标，除目标蛋白质量外，还需特别
22 关注中间体颗粒的粒度、粉体学特性（如总混粉的休止角、

1 堆密度、振实密度等)、溶出度等制剂关键质量属性。可参考
2 《化学药物制剂研究基本技术指导原则》以及 ICH 相关指导
3 原则。原则上,对于按照生物类似药开发的口服制剂,需特
4 别关注溶出曲线、溶出度等制剂质量属性与参比品的相似性
5 评价。

6 **2、制剂生产工艺**

7 **GLP-1 受体激动剂制剂生产工艺的开发、表征和验证,**
8 遵循重组治疗类生物制品的一般要求,特别关注以下方面:

9 制剂规模与原液的匹配性:对于生产工艺过程中的任何
10 需要多批原料药/原液混批操作,均应开展相应的验证研究
11 (应包括混合批次的数量、混合总量、混合批次中使用的原
12 料药/原液及混合批次后获得工艺中间体的质量要求等),并
13 提供涉及混批的代表性批次原料药/原液完整的质量研究(包
14 括一般质量属性和扩展质量属性)及稳定性研究数据,以支
15 持最终混批策略的制定。

16 不同包装形式的制剂考虑:如预充式注射针、预充式自
17 动注射笔等,考虑到预充式自动注射笔的组装工艺会影响制
18 剂剂量准确度等关键质量属性,因此其组装工艺也应经过充
19 分的工艺确认研究,工艺确认应覆盖拟定的最大生产批量。

20 复方制剂的考虑:应基于原料药/原液与辅料的相容性研
21 究结果,对原料药/原液、抑菌剂(如涉及)、其他辅料等的添
22 加顺序、混合均一性等进行充分研究。

1 口服制剂的工艺：相比较常规的注射剂生产工艺，口服
2 制剂生产工艺相对复杂，通常包括原料药粉碎、过筛配料、
3 混合、制粒、压片/填充、包装等步骤。在工艺开发时，应特
4 别关注生物制品热不稳定等特性，结合产品质量和稳定性特
5 性，合理选择生产工艺。应提供充分的工艺开发资料，支持
6 关键生产工艺、关键工艺参数的拟定，合理设置过程控制项
7 目及可接受标准。可议参考 ICH Q8-Q11 等相关指导原则，
8 对制剂生产工艺进行表征研究。

9 关注口服固体制剂生产工艺中可能会对制剂的有效剂
10 量、溶出度、脆碎度等关键质量属性产生影响的步骤，通过
11 表征研究明确各工艺参数对制剂关键质量属性的影响。固体
12 制剂的混合均匀度对生产工艺提出了更多的挑战，可参考
13 《化药口服固体制剂混合均匀度和中控剂量单位均匀度研
14 究技术指导原则（试行）》开展充分的研究验证。

15 六、质量研究与质量控制

16 GLP-1 受体激动剂的质量研究与质量控制应遵循重组蛋
17 白类药物的一般原则。在参考重组蛋白相关技术指导原则的
18 基础上，基于质量源于设计的原则，基于产品分子结构和作
19 用机制开展有针对性的研究。

20 1、化学分子修饰的 GLP-1 受体激动剂

21 目前上市的化学分子修饰的 GLP-1 受体激动剂多采用
22 脂肪酸链修饰，因此本指导原则以脂肪酸链修饰的 GLP-1 受

1 体激动剂为例，提出化学分子修饰的 GLP-1 受体激动剂的质
2 量研究一般考虑。其他化学分子修饰的 GLP-1 受体激动剂可
3 酌情参考。

4 **1.1 结构与理化特性**

5 **理化特性：**通常包括产品的性状、pH、等电点、消光系
6 数等，如为固体原料药，应明确其溶解度、引湿性、比旋度、
7 晶型、干燥失重等。

8 **结构确证：**采用科学、先进的方法对分子的一级结构和
9 高级结构进行确证。

10 一级结构主要包括：质谱分子量、肽图、氨基酸序列覆
11 盖率（二级质谱法）、N 端序列、C 端序列、翻译后修饰等；
12 如采用酵母表达系统，还需增加对糖基化位点、糖型分布等
13 的确证。GLP-1 天然序列本身不包含半胱氨酸和二硫键，但
14 如果对 GLP-1 序列进行了位点突变，应结合突变后的序列性
15 质，增加相应的确证项目，如二硫键、游离巯基等。应对化
16 学分子的修饰位点、连接方式进行确证。

17 采用圆二色谱（近紫外和远紫外圆二色谱）、红外光谱、
18 紫外吸收光谱、荧光光谱、X 射线单晶衍射、动态和静态光
19 散射等对分子的二级和高级结构进行确证，采用 DSC 或 DSF
20 法对热稳定性的确证。鼓励采用核磁共振波谱法对化学分子
21 修饰的 GLP-1 受体激动剂进行结构确证，并对其侧链脂肪链
22 及间隔子、位置异构体和手性异构体进行充分的鉴别和研究，

1 以提高对产品和质量控制能力的认识。

2 特别关注化学分子修饰的 GLP-1 受体激动剂高级结构的
3 的确证。如在体内亲水环境中，脂肪酰多肽可自发组成超分
4 子结构的多聚物是此类产品延长半衰期的关键机制。可采用
5 分析超速离心（AUC）、分子排阻-多角度静态光散射（SEC-
6 MALS）或其他先进的分析方法对多聚体结构进行确证。另
7 外，由于肽的低物理稳定性可能导致淀粉样蛋白的原纤维形
8 成，从而使溶液中存在丝状大分子结构或形成凝胶。应采用
9 适当标准品，选择代表性批次样品，开展 MFI 和硫磺素 T 试
10 验或其他类似的纤维化鉴别试验，对分子的纤维化程度开展
11 研究。应能证明制剂中不存在显著的纤维化组分，若未证明
12 明显不存在纤维化，则应考虑在质量标准中增加纤维化试验。

13 **1.2 杂质研究**

14 脂肪酸修饰 GLP-1 的修饰位点一般较为明确，异质性较
15 低，可以得到定点修饰的单一、确定的组分，但在其生产过
16 程中仍会产生多种杂质和异构体。应对杂质开展全面的分析，
17 明确杂质来源；并采用灵敏、先进、稳定的分析方法开展杂
18 质研究、对杂质进行控制。

19 通常根据来源不同，将杂质分为工艺相关杂质和产品相
20 关杂质。

21 **1.2.1 工艺相关杂质**

22 工艺相关杂质是指生产过程中引入的杂质。需结合现行

1 版《中国药典》相关控制限度、人体暴露量和毒理学安全阈
2 值等多方面进行安全性评估。

3 未修饰多肽引入的工艺相关杂质通常包括：宿主细胞相
4 关残留，如宿主细胞蛋白（HCP）、宿主细胞 DNA（HCD）；
5 培养基中使用的特殊物质，如胰岛素、消泡剂、可能有的筛
6 选试剂/抗生素等；纯化过程中使用到的蛋白酶、有机溶剂等。

7 脂肪酸侧链可能引入的工艺相关杂质通常包括：生产反
8 应过程中的副产物和衍生物、残留溶剂以及脂肪酸链立体异
9 构体等。修饰反应过程中引入的工艺相关杂质通常包括：有
10 机试剂以及可能用到的保护基团等。

11 对于最终制剂，应对生产过程中接触的一次性组件开展相
12 容性评价。结合可提取物研究数据开展风险评估，必要时进
13 行规范的相容性研究，保证生产过程中接触的一次性组件不
14 会对产品质量和安全性产生不良影响。应参考 ICH Q3D，开
15 展生产过程中元素杂质和特殊需要关注化合物（如 14 种 N-
16 亚硝胺类、18 种多环芳烃类和 2-巯基苯并噻唑（2-MBT））
17 的检测和风险评估。

18 **1.2.2 产品相关杂质**

19 产品相关杂质和有关物质的全面表征应在临床期间完
20 成。在确证组成和结构的基础上，结合非临床和临床研究数
21 据，明确产品相关杂质和有关物质对产品质量、临床安全性和
22 有效性的影响。应结合表征研究结果以及杂质在稳定性研

1 究中的变化情况进行风险评估，明确产品相关杂质/有关物质
2 的控制策略。

3 产品相关杂质理论上均为目标分子的组成部分或衍生
4 物。GLP-1 序列本身带来的产品相关杂质包括截短、氧化、
5 磷酸化、脱酰胺等翻译后修饰组分。修饰反应中引入的产品
6 相关杂质包括：未反应的脂肪酸链分子、未修饰的 GLP-1、
7 生产过程中存在的目的蛋白前体；还包括具有反应活性的蛋
8 白与非目标个数的脂肪酸侧链的连接形成的杂质分子，如双
9 修饰物、二肽连接分子等。这些异构体因在结构与理化性质
10 上与目标活性分子接近，导致其去除难度更高，且存在影响
11 产品生物学活性、临床安全性和有效性的风险。

12 通过工艺和质量研究，应明确杂质的种类、引入和去除
13 的过程。在风险评估的基础上，结合实际检测数据，证明生
14 产工艺能够将其去除至可接受限度范围内，并提供依据支持
15 杂质可接受限度拟定的合理性。在提供充分的研究资料证明
16 在中间体中即可控制到极低限度的小分子工艺相关杂质，可
17 在拟定相应的过程控制策略的基础上，不在后续步骤持续关注
18 注。

19 对于未修饰的 GLP-1、脱落的或未完全反应的脂肪酸链，
20 以及可能对产品生物活性产生影响的产品相关杂质，如 N 端
21 截短的 GLP-1，应在质量标准中对其进行单独的控制，并在
22 稳定性研究中予以考察。对于可能影响安全性的工艺相关杂

1 质，应纳入质量标准。

2 对于生物类似药，建议将代表性批次候选药和原研药放置
3 在可明显观察到制剂降解趋势的条件下获得研究样品。通过
4 杂质表征，获得不同降解条件下产品的杂质谱。如在比对研
5 究中，出现原研药中没有的产品相关杂质，或候选药中同种
6 类的杂质含量超出了根据原研药检测结果拟定的相似性评
7 价标准，则应进行充分的风险评估，结合非临床和临床数据，
8 明确是否会对产品的安全性和有效性产生不良影响。对于新
9 发现的，含量低于 0.1%，且在稳定性研究中不会增加的杂质，
10 通常认为其安全性风险较低；对于新增的含量高于 0.5%，或
11 会在稳定性研究中增加的产品相关杂质，在定性表征的基础
12 上，应明确其对生物活性以及临床安全有效性的影响。

13 **1.2.3 分析方法及方法学验证**

14 分析方法是杂质控制策略有效实施的基础。选择灵敏、先
15 进的分析方法进行产品相关杂质/有关物质的测定，并选择具
16 有代表性的，可充分反映杂质谱的样品开展分析方法验证。

17 在验证时，需特别关注方法检测限、定量限、以及线性范
18 围的验证。原则上，线性范围应能覆盖正常情况下相关杂质
19 /有关物质的报告值。应对分析方法检出的各峰进行表征，以
20 支持分析方法对相关杂质/有关物质的检出能力。对于检出结
21 果高于 0.5%的杂质，需对其进行定性鉴定，明确组成；对于
22 检出结果超出 1.0%的杂质，除需开展结构表征外，还应明确

1 其对产品生物活性、临床安全有效性的影响。

2 对于脂肪酸链修饰的 GLP-1 受体激动剂，通常使用分子
3 排阻高效液相色谱法（SEC-HPLC）、反向高效液相色谱法
4 （RP-HPLC）法开展产品相关杂质的测定。SEC-HPLC 可实
5 现高分子蛋白和目的蛋白的有效分离，RP-HPLC 可实现亲水
6 疏水杂质的有效分离。结合产品特性，如有其它灵敏的分析
7 方法也可应用于产品的质量控制在。

8 **1.3 生物学活性**

9 生物学活性是反应生物制品有效性的关键质量属性，需
10 特别关注生物学活性的确证。与 GLP-1 受体的结合是 GLP-
11 1 受体激动剂发挥生物学功能的关键机制。可采用 SPR 或
12 BLI 技术测定 GLP-1 与其受体的亲和力、ELISA 法测定受体
13 结合活性、基于受体结合建立的细胞法进行生物活性测定等。
14 脂肪酸链与白蛋白的结合是脂肪酸链修饰的 GLP-1 受体激
15 动剂延长半衰期的关键机制，应对该类分子与白蛋白的结合
16 能力进行确证。

17 对于脂肪酸链修饰的 GLP-1 受体激动剂，在未建立含量
18 与活性显著相关性的情况下，应建立细胞法进行 GLP-1 的活
19 性测定。如将 GLP-1 受体和 cAMP 反应元件（CRE）荧光素
20 酶报告基因同时导入 CHO-K1 细胞或其他合适的细胞系中，
21 通过检测荧光素酶表达量来测定生物学活性。鼓励在产品生
22 命周期内，探索其活性与含量的定量关系，确定比活性。在

1 充分的研究数据积累的基础上，通过总结临床前和临床药效
2 学研究结果进行评估，并合理制定系数。质量单位和效价单
3 位的具体转换应基于产品特性进行充分的质量比较和剂量-
4 效应关系研究。鼓励建立准确度和精密度更好的理化分析方
5 法代替细胞活性方法。

6 **2、与其他蛋白偶联的 GLP-1 受体激动剂**

7 与其他蛋白融合的 GLP-1 受体激动剂，可参考重组蛋白
8 类产品的相关指导原则开展质量研究，结合产品特点开展结
9 构确证、杂质研究和活性确证。在开展结构确证时，需特别
10 关注对突变位点的确证，并应确证突变是否达到了预期的目
11 的。

12 在开展产品相关杂质/有关物质研究时，需特别关注
13 GLP-1 本身稳定性较差带来的产品相关杂质，如截短、氧化
14 等翻译后修饰组分。可采用代表性批次的强制降解样品，对
15 显著影响 GLP-1 活性的 N 端缺失 H 或 HG 的截短异构体，
16 关键活性位点的氧化、甲酰化、磷酸化等异构体进行表征，
17 明确是否会显著影响 GLP-1 活性，明确其对临床安全有效性的
18 影响。若为关键质量属性，应考虑纳入放行质量标准进行
19 控制。

20 在进行生物活性确证时，除需关注 GLP-1 与受体的亲和
21 力、GLP-1 的活性外，对于不同结构的分子，需结合其分子
22 特点和活性功能开展研究。对于双受体或三受体激动剂，如

1 可同时激活 GLP-1 受体、胰高血糖素受体 (GCGR), 或葡萄
2 糖依赖性促胰岛素多肽受体 (GIPR) 的受体激动剂, 或靶向
3 其他位点的活性功能区域, 需对其与多种受体/靶点的亲和力
4 和结合活性分别开展研究, 并开发与其作用机制相关的生物
5 学活性测定方法确证其生物学活性。

6 对于与抗体或抗体 Fc 段偶联的 GLP-1 受体激动剂, 还应
7 对 Fc 段的功能进行确证, 如与 Fc 相关受体 (FcRn、FcγRII、
8 FcγRIII、C1q) 的亲和力、ADCC 活性、ADCP 活性、CDC
9 活性等。

10 对于与其他蛋白融合的 GLP-1 受体激动剂, 如融合伴侣
11 是有活性功能的蛋白, 还需对融合伴侣的生物活性开展研究,
12 明确融合表达对不同结构域的生物活性的影响。如融合了白
13 蛋白, 需考察白蛋白对典型药物的结合力, 以评价其作为药
14 物载体的作用活性。

15 3、需特殊关注的制剂质量属性

16 GLP-1 受体激动剂制剂类型具有多样性, 可能有不同给
17 药途径, 如口服给药、皮下注射给药、静脉注射给药等; 多
18 组分制剂配方, 如单方制剂、复方制剂等; 或特殊包装形式,
19 如预充式注射笔、笔芯等。应有针对性的开展制剂关键质量
20 属性的研究。

21 对于多剂量注射剂, 应关注剂量准确度、抑菌效力的研
22 究。

1 对于复方制剂，应基于对不同组分的相容性研究的结果，
2 明确制剂中是否会出现新的杂质。原则上，对于混合后会产生
3 新杂质的组分，应避免开发为复方制剂。

4 对于口服固体制剂，应特别关注制剂溶出度或释放度，
5 可参考《普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》开展
6 研究。为保证临床给药剂量的准确性，还应关注单位剂量均
7 匀性的研究。

8 对于自动注射笔包装的注射剂，应对自动注射笔的功能
9 进行质量控制，包括在制剂质量标准中增加剂量准确度检项，
10 并增加推动力、滑动力等检项作为生产过程中的内控项目。

11 七、 包装系统

12 包装系统会对产品质量和稳定性产生重要影响，应参考相
13 关指导原则对包装系统的密封完整性、与产品的相容性及其
14 给药功能开展研究。

15 对于使用预充式包装的制剂，应关注预充式制剂与其配套
16 使用的给药装置的适配性，从器械设计、预期用途、使用者、
17 使用环境和标签等各方面，对其使用的风险进行评估。

18 八、 稳定性研究

19 稳定性研究贯穿产品全生命周期，为产品的储存、运输和
20 使用提供支持，为产品有效期和使用方法的制定提供依据。

21 GLP-1 受体激动剂的稳定性研究，可参照《生物制品稳定
22 性研究技术指导原则（试行）》和 ICH Q5C、ICH Q1A 等指

1 导原则的相关要求开展研究。

2 对于多剂量注射剂，应考察有效期末期制剂使用过程中的
3 稳定性，以支持制剂的临床应用。在设计模拟使用稳定性研
4 究方案时，应采用临床实际的最差使用条件开展研究，如最
5 高使用频率、最差放置条件等。研究过程中，除关注外观、
6 不溶性微粒、纯度等项目外，还应考察使用末期的抑菌效力，
7 原则上抑菌效力不得低于现行版《中国药典》中规定的抑菌
8 效力 B 级标准。

9

10 九、参考文献

11 [1] 国家药典委员会.《中华人民共和国药典》(2020 年版).
12 2020.

13 [2] CDE. 人用单克隆抗体质量控制技术指导原则. 2003.

14 [3] CDE. 人用重组 DNA 制品质量控制技术指导原则.
15 2003.

16 [4] CDE. 生物制品稳定性研究技术指导原则. 2015.

17 [5] CDE. 化学药物原料药制备和结构确证研究的技术指
18 导原则. 2005.

19 [6] CDE. 化学药物杂质研究技术指导原则. 2005.

20 [7] ICH Q7. Good Manufacturing Practice for Active
21 Pharmaceutical Ingredients. 2000.

22 [8] ICH Q8. Pharmaceutical Development. 2009.

- 1 [9] ICH Q9. Quality Risk Management. 2005.
- 2 [10] ICH Q11. Development and Manufacture of Drug
- 3 Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological
- 4 Entities). 2011.

附件 4-1

麻醉药品精神药品和药品类易制毒化学品
生产安全管理指南
(试行)

国家药品监督管理局特殊药品检查中心

2024 年 12 月

目 录

一、目的与定义	1
二、法规依据	1
三、范围	1
四、安全管理体系	2
五、机构与人员	2
六、厂房设施与设备	6
七、计划管理	8
八、生产管理	9
九、质量控制与质量保证	11
十、储存管理	15
十一、采购与销售	16
十二、退回、召回与销毁	20
十三、安全保卫	21
十四、术语	22

一、目的与定义

为加强麻醉药品、精神药品和药品类易制毒化学品(以下统称“特殊药品”)的生产安全管理,明确特殊药品生产的安全管理技术要求,根据国家相关法律法规,制定本指南。

本指南所指特殊药品为列入麻醉药品品种目录、精神药品品种目录和药品类易制毒化学品品种目录的品种。

二、法规依据

1. 《中华人民共和国药品管理法》
2. 《中华人民共和国药品管理法实施条例》
3. 《麻醉药品和精神药品管理条例》
4. 《易制毒化学品管理条例》
5. 《药品类易制毒化学品管理办法》
6. 《麻醉药品和精神药品邮寄管理办法》
7. 《麻醉药品和精神药品生产管理办法(试行)》
8. 《麻醉药品和精神药品经营管理办法(试行)》
9. 《麻醉药品和精神药品运输管理办法》
10. 《药品生产质量管理规范(2010年修订)》及其附录

三、范围

特殊药品上市许可持有人(含原料药登记人)和生产企业(以下统称“企业”)的计划管理、原料采购等生产全过程涉及特殊药品安全管理的,应符合本指南要求。

使用特殊药品生产其他药品或原料药,涉及特殊药品的采购、运

输、检验、使用、储存等环节的安全管理，参照本指南相关要求执行。

四、安全管理体系

企业应当建立特殊药品安全管理体系。依据风险管理原则，结合所生产特殊药品的特点和管理级别，配备适宜的人员和符合要求的厂房设施、设备，并制定相应的管理制度，加强特殊药品生产全过程的安全管理，防止特殊药品丢失或流入非法渠道。

（一）安全管理体系基本要求

1. 设立专门的机构或明确相应的机构负责安全管理，配备符合要求的安全管理人员，明确规定安全管理机构和人员的职责。

2. 厂房设施和设备应当符合特殊药品安全管理要求，确保特殊药品的安全生产和储存。

3. 建立与特殊药品安全管理级别相适应的安全管理制度，同时建立完整的文件体系，以保证安全管理体系有效运行。

4. 建立追溯制度，按照国家规定建立信息化追溯系统，实现特殊药品来源可查，去向可追。

5. 定期回顾特殊药品的安全管理情况，评估安全管理措施的有效性。

（二）安全管理目标

企业应当建立安全管理目标，将安全管理的所有要求系统地贯彻到特殊药品生产全过程中，确保安全管理体系有效运行。

五、机构与人员

（一）企业法定代表人的职责

企业法定代表人是特殊药品安全管理第一责任人，指定或授权安全管理负责人组织建立特殊药品安全管理体系，层层落实安全管理责任，确保实现既定的安全管理目标。

(二) 安全管理机构和职责

企业应当建立安全管理机构，并履行以下主要职责：

1. 组织制订安全管理文件，并指导、监督文件的执行。
2. 负责指导并监督特殊药品生产全过程的安全管理工作。
3. 负责对供应商和购买方的合法资质以及供应商销售人员、购买方采购人员的身份证明进行审核。
4. 对安全管理人员和直接接触特殊药品人员进行资质审核，签订安全管理责任书或岗位职责确认文件。
5. 组织开展安全管理教育和培训。
6. 负责对运输单位的资质和安全管理能力进行审核。
7. 负责管理监控系统和报警装置，定期组织检查，保证正常运行。
8. 负责指导设定计算机化系统安全管理功能。
9. 负责对安全管理情况进行回顾分析。
10. 负责异常情况和安全事件的调查、处理及报告。
11. 组织实施安全管理体系的自检，并对安全风险管控措施的有效性进行评估。

(三) 非独立安全管理机构要求

不具备条件单独设置安全管理机构的，可以指定相关机构履行安全管理机构职责。该机构中应有经授权的专人负责组织协调与安全管

理有关的活动，涉及特殊药品安全的相关部门均应指定人员参与安全管理工作。

（四）安全管理负责人设置、资质和主要职责

企业应设立安全管理负责人。安全管理负责人应为高层管理人员，应当至少具有本科学历（或中级专业技术职称或执业药师资格），具有特殊药品生产或管理经验，接受过与所生产特殊药品相关的专业知识培训，熟悉特殊药品和禁毒有关法律法规，确保特殊药品的生产全过程均符合安全管理要求。安全管理负责人主要职责应当包括：

1. 负责建立安全管理体系，审核、批准涉及安全管理的文件。
2. 确保厂房设施和设备的设计建造、使用维护符合安全管理要求。
3. 确保所有相关人员都经过特殊药品和禁毒有关法律法规及相关知识岗前培训和继续教育培训，并根据实际需要调整培训内容。
4. 确保企业按国家相关规定申报生产（需用）计划并组织生产。
5. 负责特殊药品的安全管理审核，确保放行产品的安全管理符合国家相关规定和本指南要求。
6. 确保完成安全管理回顾分析，及时组织开展异常情况和安全事件调查和处理。
7. 定期组织安全管理体系自检，监督本指南的执行情况。

（五）安全管理机构人员配备要求

安全管理机构应当配备足够的、经培训考核合格并经授权的安全管理人员。安全管理人员应当为专人或为结合岗位工作承担相应的安

全管理职责的人员。

（六）安全管理人员和直接接触特殊药品人员资质要求

企业所有承担安全管理职责的人员、直接接触特殊药品的人员均应当经过培训，并经考核合格，熟悉特殊药品和禁毒有关法律法规，具有与所生产特殊药品相关的安全管理知识和专业知识，并不得有违反特殊药品和禁毒有关法律法规。

（七）人员档案

企业应当为所有承担安全管理职责和直接接触特殊药品的人员建立安全管理档案，每年应当对档案内容进行复核。人员安全管理档案至少应包括以下内容：

1. 人员基本情况、固定住所和家庭详细地址、两种以上的通讯方式（电话、邮件等）及身份证明文件。
2. 因健康原因长期使用特殊药品的主动报告或处理记录。
3. 安全管理责任书或岗位职责确认文件。
4. 特殊药品和禁毒有关法律法规及相关知识培训记录。
5. 遵守特殊药品和禁毒有关法律法规的情况。
6. 违反安全管理规定的处理记录。
7. 人员资质审核记录。

（八）培训要求

企业所有承担安全管理职责和直接接触特殊药品的人员，应当参加特殊药品安全培训，经考核合格后上岗，并定期进行继续培训。

1. 培训计划和方案应由安全管理负责人审核或批准。培训内容应

当与岗位要求相适应，包括特殊药品和禁毒有关法律法规、与所生产特殊药品相关的安全管理知识、计划管理知识、专业知识、禁毒知识、岗位职责和相关操作规程等。

2. 每人每年培训学时应不少于 10 学时。
3. 应定期评估培训效果并保存培训和评估记录。

六、厂房、设施与设备

（一）基本要求

特殊药品的生产厂房、仓库、质量控制实验室及设施设备，应当符合安全管理要求，确保特殊药品的安全生产和储存。

（二）共用生产设施和设备的风险控制

企业应根据特殊药品的特性、工艺等因素，评估采取专用生产线、关键设备专用、多产品共线或共用设备时阶段性生产的可行性，并采取适当措施防止差错、混淆和丢失。生产车间暂存库（柜）应当采取合理有效的安全管理措施（例如上锁管理）区分隔离特殊药品和其他药品，防止特殊药品丢失或流入非法渠道。

（三）安全监控设施设置要求

企业应当根据特殊药品生产安全风险防控的需要配备与特殊药品安全管理相适应的视频监控系统、防盗报警装置和门禁管理设备。

1. 应在特殊药品的关键生产岗位、关键检验岗位、仓库和样品储存场所内部及其出入口、销毁场地等区域安装监控设施。其中，涉及生产和使用麻醉药品、第一类精神药品的企业，其监控设施应当覆盖生产厂房外围，应当设立监控中心（室），统一管理监控系统与防火

防盗自动报警设施。鼓励企业根据安全管理需要设置监控画面异动预警功能。

2. 特殊药品的仓库等关键区域应安装报警装置。其中，生产和使用麻醉药品、第一类精神药品和药品类易制毒化学品的仓库报警装置应与公安机联网。

（四）安全监控设施管理要求

企业应当确保涉及特殊药品的监控、报警、门禁等安防设施正常且稳定运行。监控探头和报警装置应当依据不同监控点的安全风险分级管理。门禁管理设备应当根据需要分区域授权管理，并定期核实授权人员信息及动态调整情况。

1. 应对操作视频监控系统的人员进行分级授权，并对其登录、回放、审核、备份、删除等权限进行规定。针对监控探头分级管理情况，制定合理的监控数据保存时限，应至少保存 3 个月；发现异常情况视频应当立即开展调查，异常情况视频应当保存至药品有效期届满后至少 5 年；应当通过视频监控定期对安全管理措施落实情况进行检查并记录。

根据法规要求建立监控中心（室）的企业，特殊药品在库和生产期间，监控中心（室）应有人员 24 小时值班值守，并明确值班值守岗位要求和重点监控内容。

2. 应当明确撤防的情形，各报警点位应能独立报警、独立撤防；报警处置记录内容至少包括：发生报警的时间、位置、原因、处置措施等；应当定期检查报警记录填写情况和报警处置措施的规范性。

3. 应当定期检查安防设施并有记录，记录内容至少包括：监控探头和报警装置的编号及安装位置、检查时间、检查内容、检查人员，门禁、监控和报警装置应当进行测试和定期确认。

4. 应当建立特殊药品安全监控设施故障和异常处理机制。

（五）鼓励企业采用自动化、信息化技术进行生产管理，应当确保使用的设施设备处于稳定运行的状态，并能满足特殊药品安全管理要求。

七、计划管理

（一）基本要求

企业应当加强麻醉药品和精神药品生产（需用）计划管理，根据市场需求合理申报生产（需用）计划，不得超计划生产、购用和销售。企业应明确计划申报依据并制定按计划生产、购用、销售的具体措施。

（二）计划执行

按照药品监督管理部门下达计划或备案计划的计划年计算计划执行时间，即新计划下达或签署备案意见后，旧计划废止。

1. 生产计划执行

生产麻醉药品和第一类精神药品原料以及制剂、第二类精神药品原料药的，应当按照国务院药品监督管理部门下达的生产计划组织生产。生产第二类精神药品制剂的，应当按照所在地省级药品监督管理部门备案的生产计划组织生产。生产计划执行时间按照产品生产行为开始日期计算。

2. 需用计划执行

需使用麻醉药品及第一类精神药品原料的，应当按照国务院药品监督管理部门下达的需用计划购买；需使用第二类精神药品原料药的，应当根据所在地省级药品监督管理部门备案的需用计划购买；应当加强自产自用原料药的管理，按照药品监督管理部门下达或备案的需用计划使用。需用计划执行时间按照到货日期计算。

3. 收购计划执行

麻醉药品及第一类精神药品定点生产企业应当在国务院药品监督管理部门下达的收购计划限额内根据市场实际需求组织销售。生产企业收购计划执行时间按照发货日期计算。

八、生产管理

（一）基本要求

企业应当按照药品监督管理部门下达或备案的计划组织生产。特殊药品的生产应当合理排产、按需发料，坚持“领料不停产、停产不领料”的原则，生产过程中应当对原料、中间产品、待包装产品和成品严格管理。

（二）特殊药品生产的安全条件确认

企业应当基于特殊药品的生产安全管控风险，定期对特殊药品生产的安全条件进行确认。确认内容至少包括：

1. 对参与特殊药品生产活动的人员资质进行检查，并组织进行安全管理培训考核。
2. 对安防设施及系统的运行情况进行检查，如门禁系统、监控系统、报警系统等。

3. 对特殊药品管理制度、专用账册以及生产区域的设施设备（如专库专柜）等进行检查。

（三）领发料管理

特殊药品原料的领发严格执行双人交接制度。车间应当按需领料，仓库凭专用单据办理发料手续，领发料交接双方各双人签名。领料后转运应当全程受控，车间接收后如需暂存的，应当双人双锁管理，交接、转运和暂存过程应落实安全管理监督措施。

（四）生产过程管理

企业应加强特殊药品的生产过程管理，主要包括以下几方面：

1. 生产操作要求

对于可直接接触特殊药品的关键生产工序应当有实时监控，必须2人以上同时进入车间同一生产岗位，不允许1人单独上岗。生产工序交接应当实行2人复核制。

2. 交接管理

生产车间各工序之间中间产品的交接以及成品入库交接，应当严格执行双方各双人交接制度。转运过程应当全程受控，交接和转运过程应有适当的安全管理监督措施。

3. 物料平衡

企业应当基于特殊药品的生产工艺、以往数据的趋势分析和安全管理风险，制定严格的物料平衡管理标准。每批产品均应从原料领料、投料、生产、成品入库等全过程核定物料平衡，确保符合设定的限度。如有差异，必须查明原因，确认无潜在的安全风险后，方可放行。

4. 溶剂回收、重新加工和返工

企业应对特殊药品的溶剂回收、返工和重新加工行为严格控制，制定相关管理制度，防止丢失或流入非法渠道。

(五) 暂存管理

特殊药品尽量避免在车间暂存，生产过程中确需暂存的，企业应评估后采取严格的安全管理措施，确定暂存时间，设立专用暂存库（柜），双人双锁管理等。

麻醉药品、第一类精神药品和药品类易制毒化学品暂存间应当安装监控和报警系统，第二类精神药品暂存间应当安装监控系统。

九、质量控制与质量保证

(一) 检验管理

企业应当建立特殊药品的取样、留样、分样、退样管理制度，应有安全管理人员监督样品（包括检验样品、留样、持续稳定性考察样品）及对照品管理。样品及对照品管理应当符合以下要求：

1. 样品取样

取样人员要严格履行领取登记手续，按需取样，精确称重或计数并记录，取样应当双方各双人签字。

2. 样品转运及登记

样品应在受控条件下转运，对转运过程进行安全监督。实验室按需发样，收发样品应由交接双方各双人签字。

3. 样品检验

企业应当基于防丢失风险，评估确定关键检验环节。关键检验操

作环节不应单人上岗，企业应严格落实现场监督，设置视频监控系统覆盖关键检验操作环节，确保检验全过程样品受控及数量平衡。检验人员应当及时检验，每批样品检验结束后应进行样品平衡计算。

4. 检验样品管理

样品、对照品以及配置后的对照品溶液应存放在专库（柜）中，双人双锁管理，专库（柜）的位置和材质等应当确保存放安全。出入专库（柜）应当双人交接复核，并落实安全管理监督措施。建立专用账册，做到账物相符，专用账册记录内容应当至少包括：名称、批号、规格、数量、来源，取样日期（对照品购进日期）、使用数量及领用日期、用途、退回数量及退回日期、交接双方各双人签字等。

检验过程中样品需要在岗位暂存的，麻醉药品、第一类精神药品和药品类易制毒化学品样品应当设立专用保险柜，第二类精神药品样品应当设立专柜并有适当的安全管理措施。

若当天不能完成检验且无岗位暂存条件的或者检验完成后有剩余样品的，应当退回集中管理。退回的样品应称重或计数，并登记消耗和退回的数量，由交接双方各双人签字。

5. 重新取样

需重新取样或重新领取样品的，应当经质量管理负责人和安全管理负责人批准。重新取样或领取样品应当在专用账册中记录，并注明理由。

6. 剩余样品及检验废弃物管理

含特殊药品的检验剩余样品（对照品）、到期后的留样、持续稳

定性考察剩余样品及检验过程中产生的可被回收利用的残渣残液应当建立专用账册，按本指南的废弃物管理要求进行处理。企业应当基于风险，评估残渣残液是否可被回收利用，避免丢失或流入非法渠道。

（二）异常情况处置

企业应当建立特殊药品异常情况紧急处理预案。发生特殊药品泄漏、混淆、差错、污染和交叉污染等异常情况时，安全管理人员应对现场情况进行确认，安全管理机构应组织对异常情况的安全风险进行评估和处置，当存在丢失或流入非法渠道风险时，应当依法及时报告相关监管部门。

（三）安全管理审核

安全管理负责人或经授权的人员应在放行前完成特殊药品的安全管理审核，放行产品符合安全管理要求，审核内容至少包括：

1. 领发物料、生产检验操作和储存过程的物料管理。
2. 原料领料、投料、生产、成品入库等全过程的物料平衡、收率。
3. 生产检验过程产生的废弃物的管理。
4. 异常情况和安全事件的调查、处理及报告。
5. 异常监控视频和报警信息的确认。

（四）安全管理回顾分析

企业应当建立安全管理回顾分析制度，每年对特殊药品生产全过程的安全管理进行回顾分析，并形成报告。

企业至少应当对下列情形涉及的安全管理体系运行有效性进行回顾分析：

1. 安全管理人员资质审核及变更情况，特别是违反特殊药品和禁毒有关法律法规。

2. 厂房设施和设备，特别是监控设施和联网报警装置维护、更新及确认情况。

3. 生产、需用及收购计划的执行情况，购用证明使用情况。

4. 产量和物料平衡偏离设定范围的调查情况。

5. 异常情况和安全事件的调查及所采取的纠正预防措施的有效性评估情况。

6. 对购买方合法资格审核及发货运输过程中发现可疑信息的处理情况。

7. 生产、检验、销售退回或召回等环节产生的废弃的特殊药品，过期、损坏、不合格产品等的管控和处置情况。

8. 未经授权或批准擅自进入特殊药品相关生产区、仓储区和质量控制区等关键区域的处理情况。

9. 安全管理审核的相关内容。

(五) 追溯管理

企业应当建立追溯管理制度，按照国家规定建立信息化追溯系统，保证特殊药品数据真实、准确、及时、完整、可追溯，确保数据不可篡改。必须按规定严格执行药品追溯码赋码，及时处理系统预警信息。

应当通过国家规定的特殊药品追溯系统及时报送特殊药品的采购、生产、使用、销售和库存等数据，数据修改应记录修改原因，并

对报送的数据进行审核。企业应当确保追溯数据安全保存，防止数据泄露。

（六）专用账册

企业应当建立真实、可靠和完整的特殊药品专用账册，涵盖特殊药品计划管理、出入库、储存、中间产品和待包装产品暂存、检验和生产的物料交接、留样、废弃物处理等环节。专用账册应做到账物相符，应当与其他记录明显区分。电子化记录应能体现双人电子签名，应能满足实际操作中的安全管理以及数据可靠性要求。

麻醉药品和精神药品专用账册和销售相关凭证等应当保存至药品有效期届满后至少 5 年，药品类易制毒化学品专用账册和销售相关凭证等应当保存至药品有效期届满后至少 2 年。

十、储存管理

（一）基本要求

企业应配备符合规定的储存条件和设施设备，并建立相应管理制度，确保特殊药品的储存安全。

（二）硬件要求

特殊药品应设置专库（柜）储存。

1. 麻醉药品和第一类精神药品定点生产企业和使用单位应当设置储存麻醉药品和第一类精神药品的专库。专库不靠厂区外墙，仓库采用无窗建筑形式，整体具有抗撞击能力，入口采用钢制保险库门，如有通风口，应有防护安全措施。专库应当设有监控设施并安装报警系统，报警系统与公安机联网。麻醉药品和第一类精神药品使用单

位如设立专柜储存麻醉药品和第一类精神药品，专柜应当使用保险柜。

2. 第二类精神药品应当设立专库（柜）或在药品库中设立独立的专库（柜）。专库应当设有监控设施并安装报警系统，专柜应当具有防盗措施或使用保险柜。

3. 药品类易制毒化学品生产企业和使用单位应当设置专库或在药品库中设立独立的专库（柜）储存药品类易制毒化学品。专库应当设有监控设施，安装报警系统并与公安机联网。专柜应当使用保险柜。

4. 专库（柜）应当实行双人双锁管理，应规范钥匙管理，遵循一人不能同时取得双锁钥匙的原则，钥匙交接应有记录。如采用密码管理，密码应当定期更新。

（三）过程管理

应当配备专人负责储存管理，入库双人验收，出库双人复核，过程应双人在场，并落实安全管理监督措施。建立专用账册，做到账物相符，专用账册记录内容至少应当包括：特殊药品名称、批号、规格、数量、出入库日期等关键信息。

十一、采购与销售

（一）供应商管理

使用特殊药品的药品生产企业应当建立供应商档案，特殊药品供应商档案内容至少应当包括：

1. 供应商的合法资质证明文件。

2. 特殊药品的批准证明文件，未实施批准文号管理的特殊药品的合法来源证明文件。

3. 供应商法定代表人、主管特殊药品负责人、销售人员及其联系方式，销售人员身份证明复印件及法定代表人委托书原件。

4. 与供应商签订的相关协议，明确双方在特殊药品采购、销售和运输环节的安全管理责任。

（二）交易方式

禁止使用现金进行特殊药品交易。

（三）采购管理

企业采购特殊药品应符合以下规定：

1. 需使用麻醉药品和精神药品的，应当按照需用计划采购原料；需使用药品类易制毒化学品的，应当根据所在地省级药品监督管理部门发放的购用证明及规定时限一次性购买，自产自用企业按照购用证明在规定时限内使用药品类易制毒化学品。

2. 进口特殊药品应当凭进口许可证明文件购买。

3. 麻醉药品和精神药品的对照品，应当经所在地省级药品监督管理部门批准，向国务院药品监督管理部门批准的单位购买。

用于生产质量检验的药品类易制毒化学品对照品，可豁免办理购用证明。

（四）特殊药品接收

企业应当明确特殊药品的接收相关要求。核实运输方式是否符合要求，是否按照国家有关规定取得运输或邮寄证明等行政许可证明文

件，检查包装的完整性和密封性，并对照随货同行单（票）核对特殊药品名称、数量和规格等，做到票、账、货相符，双人接收并有记录。

（五）购买方资格审核

企业应当明确特殊药品购买方资格审核相关要求，对购买方资格进行有效审核，对新增购买方资格进行现场审核。

企业应当建立购买方档案，对档案定期审核和动态管理。如发现购买方资质存疑的，应当立即报请药品监督管理部门协助核实；发现采购人员身份可疑的，应当立即报请公安机关协助核实。购买方档案内容应当包括：

1. 购买方的合法资质证明文件。
2. 购买方法定代表人、特殊药品负责人、采购人员及其联系方式，采购人员的身份证明复印件及法定代表人委托书原件。
3. 对购买方及其采购人员合法资格进行核实的记录和凭证。
4. 与购买方签订的相关协议，明确双方在特殊药品采购、销售和运输环节的安全管理责任。
5. 购买方有效印章的样章和购买方相关人员签字样本。
6. 购买特殊药品的批准证明文件（如需用计划、购用证明等）。
7. 药品类易制毒化学品的购买方档案还应当包括：销售记录及核实记录。

（六）销售管理

特殊药品不得在网络上销售。企业应按照收购计划、需用计划、购用证明或购买方其他合法资质销售特殊药品。应当关注订单量异常

增长的购买方，经核实无误后，方可销售；发现增量异常情况存在风险的应及时上报所在地药品监管部门。出口特殊药品应当凭出口许可证证明文件销售。

应当加强对购买方和采购人员的管理，每次销售前至少应当核实以下内容：

1. 购买方的合法资质、采购人员身份证明和采购人员在职情况。
2. 购买合同或协议。
3. 对实行计划管理或购买许可管理的，购买方的需用计划或购用证明。

每次销售后应核实购买方返回的加盖购买方有效印章的随货同行单（票）或其他销售凭证。

（七）运输管理

托运和自行运输麻醉药品、第一类精神药品和药品类易制毒化学品的企业，应当取得运输证明文件。运输特殊药品，应当采取安全保障措施，对可能影响产品运输安全的各类风险制定应急措施，防止特殊药品在运输过程中被盗、被抢和丢失。运输管理应符合以下要求：

1. 应当确定收货地址、相对固定运输人员和运输方式，运输途中不应更改收货地址。

2. 如采用托运方式，应当确定托运经办人，选择相对固定的承运单位并进行全程追踪，有条件时采用定位追踪。应对承运方进行资质确认，对承运方运输特殊药品的安全保障能力进行审计，形成审计报告。通过运输过程追踪与反馈、年度审计与考评、签订协议、共建应

急机制方案等方式对承运方进行管理。

3. 如采用自行运输，应采取运输车辆确认、人员资质审查、运输路线固定、全程定位追踪等安全措施。

4. 应当建立包括承运人、车辆牌照、药品信息（品名、规格、批号、生产企业、数量）、购买方信息（名称、地址、联系人）等在内的运输记录。购买方信息中应有购买方印章样章、收货人员签字样本和身份证明，在交接货物时予以核对。每次运输均应有双方确认的相关单据，运输回执交至托运方并保存备查。

5. 应当建立药品订单客户签收定期核对机制，定期对订单送达进行确认，若返回的送达回执出现异常，应立即暂停销售并核实，确有异常的及时上报所在地药品监督管理部门。

（八）邮寄管理

邮寄麻醉药品和精神药品，企业应当取得邮寄证明。

十二、退回、召回与销毁

（一）退回和召回管理

企业应当明确退回和召回过程特殊药品的安全管理要求，并定期对该规程的有效性进行评估。

（二）废弃物管理

企业应当对废弃的特殊药品以及生产检验中产生具有活性成分的残渣残液实行严格管理。

1. 应当统一管理并处置废弃物，处置方式应经安全管理负责人审核批准。

2. 企业应向所在地县级以上药品监督管理部门提出申请，将过期、损坏的特殊药品在其监督下销毁。

3. 企业可自行处理或交由有资质的单位及时处理或销毁具有活性成分的残渣残液。应当评估处理或销毁方法的安全性、有效性以及第三方处理或销毁单位的安全管理能力，对第三方处理或销毁单位进行现场审计，对其运输路线、监控设施、销毁设施以及销毁方式等情况进行现场确认。

4. 废弃物的处理或销毁应当在企业安全管理人员监督下进行，并有记录可追溯。销毁记录内容至少应当包括：废弃物的名称、批号、规格、数量、来源、销毁时间、销毁地点、销毁方式和销毁原因等；应对处理或销毁过程进行视频记录，并留存归档。

十三、安全保卫

（一）安全检查制度

企业应当配备足够的保卫人员和物防设施。生产麻醉药品、第一类精神药品以及使用麻醉药品、第一类精神药品生产原料药和制剂的企业，应当建立安全检查制度，对出入人员、物品和车辆严格管理。

1. 对出入麻醉药品和第一类精神药品生产、检验、储存等区域的物品与车辆应进行安全检查。

2. 外来人员在以上区域访问或活动应进行人员的确认、登记，并全程由安全管理人员陪同。

3. 对出入以上区域的直接接触特殊药品的操作人员，应进行权限管理，防止无关人员出入相关区域。可采取更换无口袋连体工作服、

过安装安检门等方式进行安全检查，防止特殊药品未经批准流出。

（二）应急管理

企业应当制定特殊药品安全事件处置预案，预案应涉及特殊药品治安和运输安全事件等，并组织开展培训和应急演练。

发现特殊药品被盗、被抢、丢失或者其他流入非法渠道的情形，企业应当立即开展调查并采取必要的控制措施，并按照国家有关规定报告所在地省级药品监督管理部门和当地公安机关。

十四、术语

本文中下列术语含义是：

（一）安全管理

涉及特殊药品的生产企业基于相关法律法规，在药品生产过程中，为防止特殊药品丢失或流入非法渠道而采取的管理制度和控制措施，包括建立相应的管理体系，配备适宜的管理人员、厂房设施设备，制定生产（需用）计划以及在生产、检验、储存、采购与销售、安全保卫、废弃物处理等环节采取相应的管控措施。

（二）安全事件

指在特殊药品生产全过程中，发生的特殊药品被盗、被抢、丢失或流入非法渠道的突发事件。

（三）计划年

指从当年计划下达时间或签署备案意见时间至下一年计划下达时间或签署备案意见时间。

附件 4 - 2

放射性药品生产检查指南 (试行)

国家药品监督管理局特殊药品检查中心

2024 年 12 月

目 录

1 目的	4
2 范围	4
3 检查依据	4
4 放射性药品工艺概述	5
4.1 小容量注射剂	7
4.2 植入剂.....	13
4.3 口服溶液剂.....	14
4.4 胶囊剂.....	15
4.5 体外放射性诊断试剂	17
5 放射性药品生产检查要点	20
5.1 厂房设施与设备检查要点.....	20
5.2 放射性药品生产管理检查要点	28
5.3 放射性药品质量控制检查要点	39
5.4 放射性药品质量保证检查要点	51

1 目的

放射性药物除具备普通药物的特点外，还具有放射性、不恒定性、自辐射分解、化学量少等特点。《中华人民共和国药品管理法》将放射性药品定为特殊管理的药品。放射性药品因存在一定的特殊性，其监管与普通药品存在较大差别。

本指南旨在为放射性药品生产现场检查提供指导。检查员可参照本指南要求检查放射性药品生产质量管理情况，科学客观地评价放射性药品生产企业在能力适应性、行为规范性和数据可靠性等方面是否达到要求。

2 范围

本指南适用于放射性药品生产环节的检查，包括放射性药品生产、检验、放行、发运的全过程。

适用本指南的放射性药品是指含放射性核素的用于临床诊断或者治疗的制剂及其标记药物，包括医用放射性核素发生器及其配套药盒、即时标记放射性药品、正电子类放射性药品、放射性体内植入制品、放射免疫分析药盒、其他反应堆和加速器制备的放射性药品。

3 检查依据

3.1 《中华人民共和国药品管理法》（2019年修订）（中华人民共和国主席令第31号，发布日期：2019年8月26日）。

3.2 《中华人民共和国药品管理法实施条例》（2019 年修订）（中华人民共和国国务院令 第 360 号，发布日期：2019 年 3 月 2 日）。

3.3 《放射性药品管理办法》（2022 年修订）（中华人民共和国国务院令 第 752 号，发布日期：2022 年 3 月 29 日）。

3.4 《中华人民共和国药典》（2020 年版）（国家药监局 国家卫生健康委 2020 年第 78 号公告）。

3.5 《钨^[99mTc]放射性药品质量控制指导原则》（《中华人民共和国药典》（2020 年版）四部）。

3.6 《正电子类放射性药品质量控制指导原则》（《中华人民共和国药典》（2020 年版）四部）。

3.7 《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》及其附录。

4 放射性药品工艺概述

本章节所描述的工艺基于《中华人民共和国药典》（以下简称《中国药典》）（2020 年版）收录的品种和行业内普遍认知的通用工艺技术路线，旨在为检查员的放射性药品知识普及提供基础参考。本章节所提及的工艺仅为示例性质，展示了一种或几种典型的操作流程或工艺技术路线。

放射性药品主要分为以下几大类：含有核素的无机小分子，放射性核素标记的小分子化合物、多肽、抗体、纳米颗粒、微球等。在医学上，

只有少数放射性核素可以直接用于诊断、治疗和研究；大多数情况下，必须将放射性核素制成标记化合物才可作为放射性药品使用。因此，放射性药品的生产一般包括三个部分：一是放射性核素的生产，二是配体的生产，三是放射性核素与配体的结合。

放射性核素发生器是一种能从较长半衰期的放射性母体核素中分离出由它衰变而产生的较短半衰期放射性子体核素的装置。钼^[⁹⁹Mo]-锝^[^{99m}Tc]发生器是最常用的医用核素发生器，俗称“母牛”，用来生产锝^[^{99m}Tc]。放射性标记是指化合物中某一个或多个原子或其化学基团被放射性核素所取代或络合的过程。在使用前进行放射性标记的称为“即时标记”。

放射性药品配套药盒是指含有配制放射性药品所需成分（除放射性核素之外）的预配制好的产品。

即时标记放射性药品是指将放射性核素溶液（如发生器淋洗得到的洗脱液）加入放射性药品配套药盒中制备而得到的一类放射性药品。

正电子类放射性药品是指含有发射正电子的放射性核素的药品。

热室是指用于放射性物质生产和处理的，具有辐射防护功能的设施。

卡套是指一种一次性流体管路系统，可以将合成放射性药物所需的试剂和辅助材料加入其中。卡套可以作为空流体管路系统提供，在药物生产场地合成之前将所需的试剂和辅助材料添加到该系统上。或者提供

完全组装的，其中包含合成特定药物所需的所有试剂和辅助材料。

4.1 小容量注射剂

4.1.1 锝^[99mTc]放射性药品

锝^[99mTc]放射性药品系指含有放射性核素锝^[99mTc]用于临床诊断的药品。它包括从钼^[99Mo]-锝^[99mTc]发生器淋洗得到的高锝^[99mTc]酸钠注射液和利用高锝^[99mTc]酸钠注射液标记注射用配套药盒制备得到的放射性药品。《中国药典》（2020年版）收录的锝^[99mTc]放射性药品注射液有 10 个品种，收录的注射用配套药盒有 6 个品种。

高锝^[99mTc]酸钠注射液制备工艺：锝^[99mTc]由钼^[99Mo]衰变而得，高锝^[99mTc]酸钠注射液是制备锝^[99mTc]标记放射性药品的基础，锝^[99mTc]的半衰期只有 6.02 小时，必须在使用前制备。钼^[99Mo]-锝^[99mTc]发生器是以钼^[99Mo]为原料，将其吸附在色谱柱上，母体核素钼^[99Mo]衰变后产生子体锝^[99mTc]，用 0.9% 氯化钠注射液淋洗色谱柱上由钼^[99Mo]衰变产生的锝^[99mTc]，用无菌负压西林瓶接收洗脱液，即得到高锝^[99mTc]酸钠注射液，详见钼^[99Mo]-锝^[99mTc]发生器示意图（图 1）和钼^[99Mo]-锝^[99mTc]发生器生产工艺流程图（图 2）。钼^[99Mo]具有较高能量的 γ 射线（0.739MeV），为安全运输和使用，必须将吸附钼^[99Mo]的色谱柱装入铅罐以屏蔽射线。高锝^[99mTc]酸钠注射液直接使用或制备锝^[99mTc]标记的化合物，在核医学中用于人体器官的显像或功能测定。

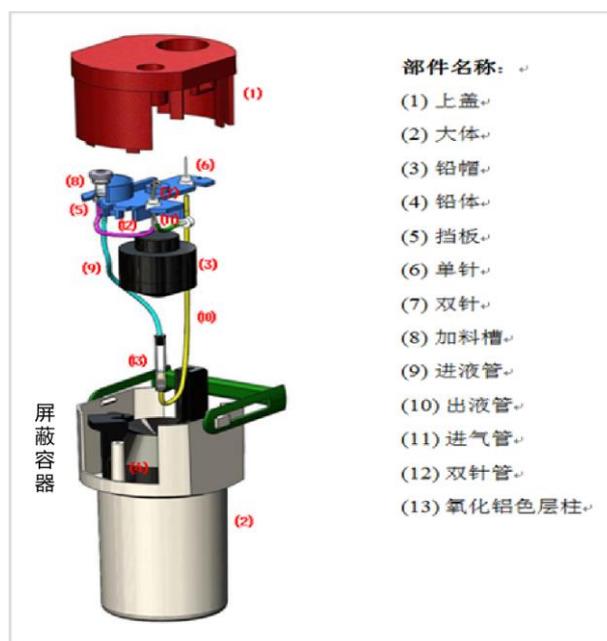


图 1. 钼^[99Mo]-锝^[99mTc]发生器示意图（示例）

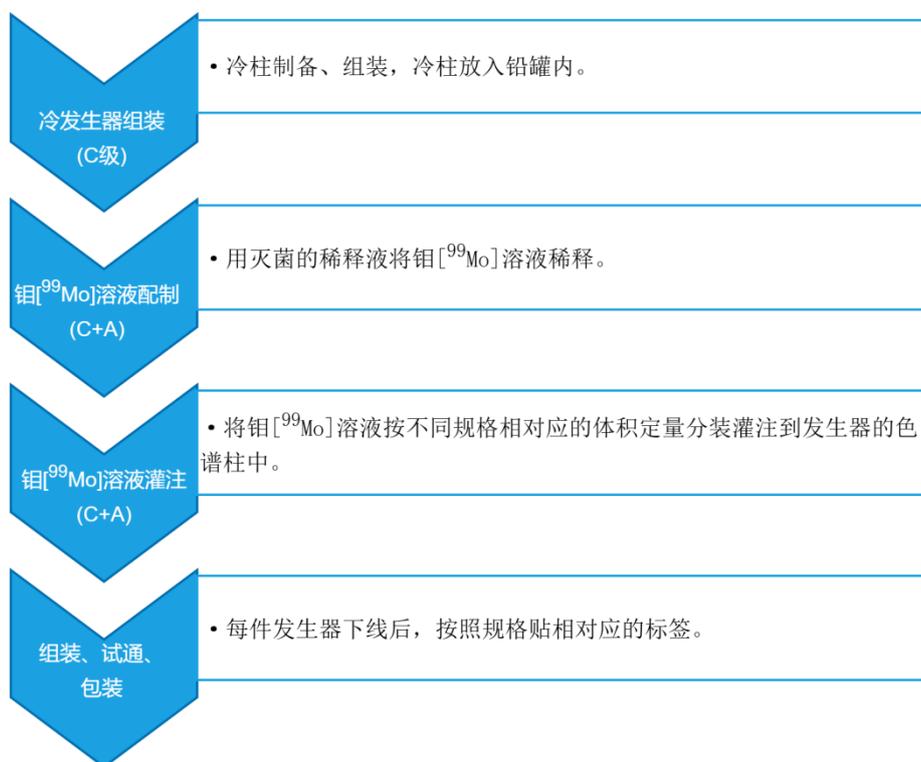


图 2. 钼^[99Mo]-锝^[99mTc]发生器生产工艺流程图（示例）

锝^[99mTc]的配套药盒是指将临床核医学诊断中需要的锝^[99mTc]标记的配体和试剂预先制成各种冻干粉针剂或其他制剂。这些药盒的处方组成包括适量的配体、还原剂、赋形剂、稳定剂、缓冲液等。因为从钼^[99Mo]-锝^[99mTc]发生器淋洗的 $\text{Na}^{99\text{mTcO}_4}$ 是高价锝，高锝酸根通常不与配体或其他医学常用的分子结合，必须先还原成低价态才能结合到各种配体上。还原剂（氯化亚锡的二水合物）的作用是将高价锝还原成低价态。药盒本身没有放射性，因用于与钼^[99Mo]-锝^[99mTc]发生器配套使用，纳入放射性药品进行管理。注射用配套药盒的生产工艺与普通药品的生产工艺相似。以冻干粉针剂为例，工艺流程为：药液配制、除菌过滤、定量分装、冷冻干燥、压盖包装。详见工艺流程图（图3）。

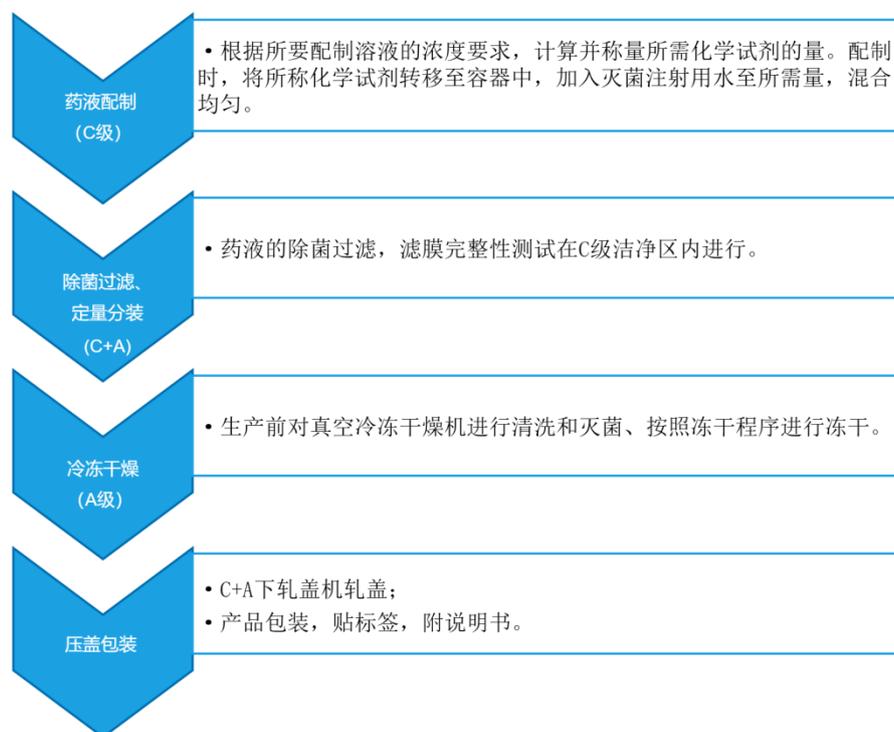


图3. 注射用配套药盒工艺流程图（以冻干粉针剂为例）

锝^[99mTc]标记放射性药品生产工艺：锝^[99mTc]标记放射性药品的生产过程就是用锝^[99mTc]标记注射用配套药盒的过程。以锝^[99mTc]甲氧异腓注射液为例，在无菌操作条件下，取一定量的高锝^[99mTc]酸钠注射液注入相应注射用配套药盒中，充分振摇，使冻干粉完全溶解，在密封条件下，直立于沸水浴中加热 5~15 分钟，按照临床需要的活度规格分装至一次性无菌注射器中。详见锝^[99mTc]甲氧异腓注射液生产工艺流程图 (图 4)。



图 4. 锝^[99mTc]甲氧异腓注射液生产工艺流程图 (示例)

4.1.2 正电子类放射性药品

正电子类放射性药品系指含有发射正电子的放射性核素的药品。发

射正电子的放射性核素的来源有两种，一是通过加速器制备，二是通过发生器制备。《中国药典》（2020年版）收录的正电子类放射性药品氟^[18F]脱氧葡萄糖注射液中的氟^[18F]是采用加速器制备得到。氟^[18F]脱氧葡萄糖（^{18F}-FDG）注射液临床用于正电子发射型计算机断层显像（PET），利用病灶异常糖代谢的特点进行定位诊断与评估。

^{18F}-FDG 的合成是在自动合成系统及配套设备组成的合成模块上完成的，工艺流程为：加速器生产的氟^[18F]离子经过阴离子交换柱（QMA柱）被捕获（QMA 根据工艺可经过适当的活化），再用氨基聚醚（Kryptofix 2.2.2）（即 K_{2.2.2}）和 K₂CO₃ 混合溶液或其他淋洗液洗脱氟^[18F]离子，氟^[18F]离子氟化三氟甘露糖，经水解得到 ^{18F}-FDG 粗品，^{18F}-FDG 经纯化精制，药液经 0.22μm 滤膜除菌过滤得到终产品，测量活度后按照生产指令具体要求分装，见氟^[18F]脱氧葡萄糖注射液生产工艺流程图（图 5）。工艺说明：从氟^[18F]离子制备、到 ^{18F}-FDG 合成、到产品分装，整个制备过程料液的传输靠高纯惰性工艺用气推动、通过传输管道转移；合成热室和分装热室均为具有辐射防护功能的设施；回旋加速器、自动合成装置操作通过计算机面板控制；不同厂家的自动合成模块所采用的水解方式有所不同。

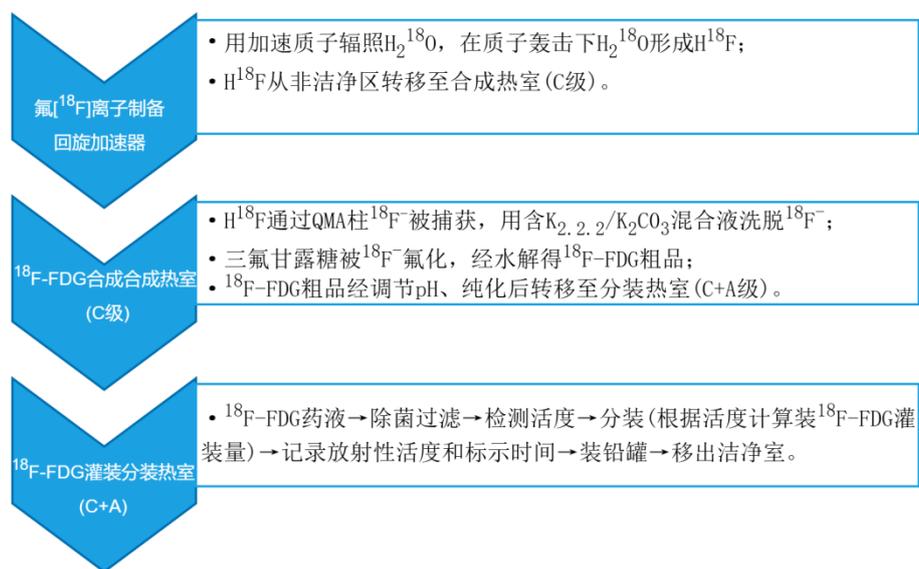


图 5. 氟¹⁸F脱氧葡萄糖注射液生产工艺流程图 (示例)

4.1.3 其他放射性核素药品

《中国药典》(2020年版)收录的放射性药品小容量注射液品种还有氙^[133Xe]注射液、铬^[51Cr]酸钠注射液、邻碘^[131I]马尿酸注射液、磷^[32P]酸钠盐注射液、胶体磷^[32P]酸铬注射液、枸橼酸镓^[67Ga]注射液、氯化亚铊^[201Tl]注射液、氯化锶^[89Sr]注射液、来昔决南钐^[153Sm]注射液。放射性药品生产工艺特点为：生产过程中药液的配制、过滤、分装、灭菌均在具有辐射防护功能的设施内进行，一般通过机械臂操作，生产批量小。

以氯化锶^[89Sr]注射液的工艺为例，生产工艺如下：由反应堆制备的锶^[89Sr]核素，经外包装清洁后转移至氯化锶分装箱内待用。取一定量的锶^[89Sr]核素，即氯化锶^[89Sr]源液，用灭菌注射用水和六水氯化锶配制成的氯化锶溶液进行稀释，必要时调节 pH。经过滤器过滤后，在 C 级环境

下分装, 在 121℃条件下进行最终灭菌后进行产品包装。详见氯化锶^[89Sr]注射液生产工艺流程图 (图 6)。

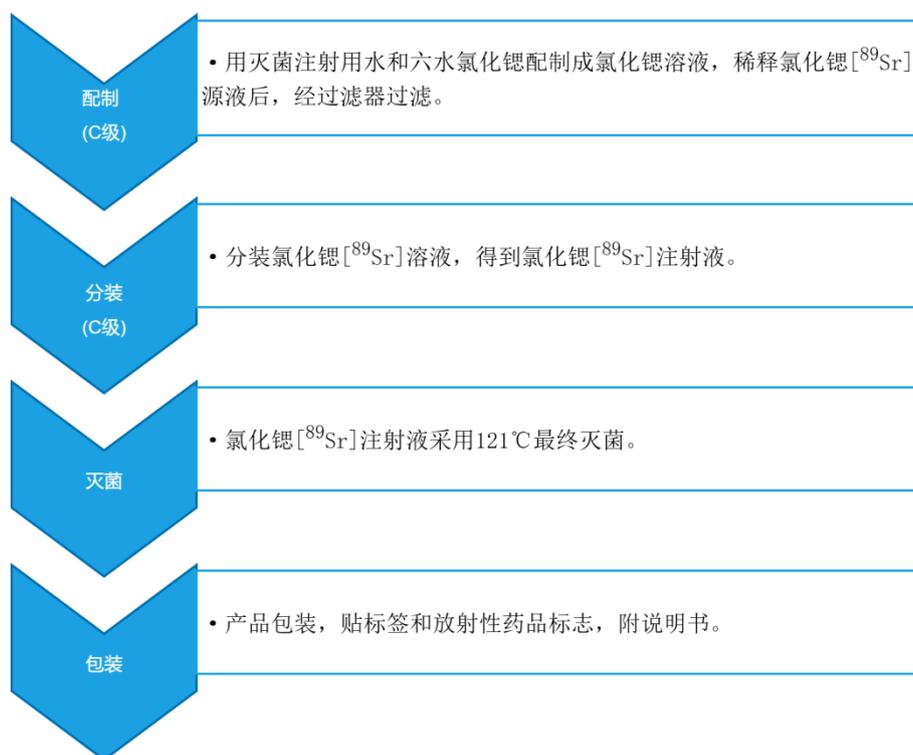


图 6. 氯化锶^[89Sr]注射液生产工艺流程图 (示例)

4.2 植入剂

《中国药典》(2020年版)收录的放射性药品植入剂为碘^[125I]密封籽源, 即将吸附有碘^[125I]的金属银或钽丝封闭在医用钛或医用钛合金管中, 使用前灭菌。临床用于浅表、胸腹腔内的肿瘤(如头颈部肿瘤、肺癌、胰腺癌、早期前列腺肿瘤)的治疗。

碘^[125I]密封籽源的生产大致分为源芯制备、源芯装配、产品分装、外包装过程, 特点是先将装配好的密封籽源入库, 再根据临床需要分装

成不同规格的产品。详见碘^[125I]密封籽源生产工艺流程图（图 7）。

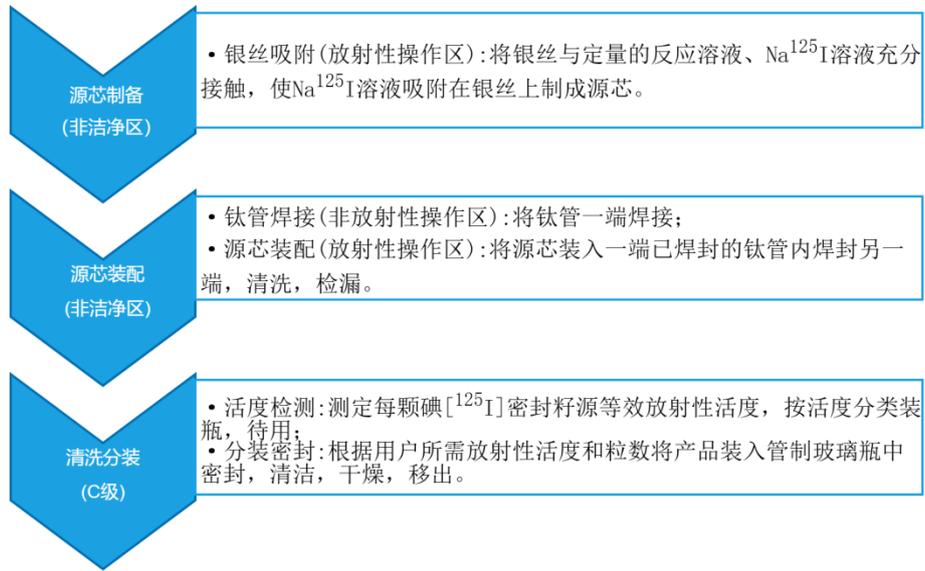


图 7. 碘^[125I]密封籽源生产工艺流程图（示例）

4.3 口服溶液剂

《中国药典》（2020 年版）收录的放射性药品口服溶液剂有磷^[32P]酸钠盐口服溶液和碘^[131I]化钠口服溶液 2 个品种。磷^[32P]酸钠盐口服溶液用于治疗真性红细胞增多症、原发性血小板增多症等疾病，也可制成外用敷贴器治疗皮肤病。碘^[131I]化钠口服溶液用于诊断和治疗甲状腺疾病。

4.3.1 磷^[32P]酸钠盐口服溶液生产工艺

磷^[32P]是在反应堆中通过 $^{31}\text{P}(n,\gamma)^{32}\text{P}$ 核反应，中子辐照 P_2O_5 靶件，用水溶解得到磷^[32P]酸溶液。制备磷^[32P]酸钠盐口服溶液时，向磷^[32P]酸溶液加入氢氧化钠溶液，进行中和反应，调节溶液 pH 值，生成以

$\text{Na}_2\text{H}^{32}\text{PO}_4$ 为主要成分的磷 ^{32}P 酸钠盐口服溶液。磷 ^{32}P 酸钠盐口服溶液装在注射剂瓶中，为了产品的使用和运输安全，注射剂瓶装入射线屏蔽容器内。

4.3.2 碘 ^{131}I 化钠口服溶液生产工艺

碘 ^{131}I 是在反应堆中通过中子辐照碲靶或从铀裂变产物中提取得到。国产 Na^{131}I 溶液采用干法蒸馏工艺，通过高温加热辐照后的碲靶生成的碘 ^{131}I 升华成气态分子，随载气进入氢氧化钠溶液中得到。进口 Na^{131}I 溶液有从铀裂变产物中提取碘 ^{131}I ，得到高浓度 Na^{131}I 溶液。将 Na^{131}I 溶液稀释到合适浓度，用合适的缓冲溶液调节 pH 值，加入适量亚硫酸钠或硫代硫酸钠溶液等稳定剂，即得到碘 ^{131}I 化钠口服溶液。将碘 ^{131}I 化钠口服溶液装入注射剂瓶中，为了产品的使用和运输安全，注射剂瓶装入射线屏蔽容器内。

4.4 胶囊剂

《中国药典》(2020 年版) 收录的放射性药品胶囊剂有诊断用碘 ^{131}I 化钠胶囊，用于甲状腺功能疾病的诊断。临床常用的还有尿素 ^{14}C 胶囊、尿素 ^{14}C 呼气试验药盒，用于幽门螺旋杆菌感染的诊断。

4.4.1 碘 ^{131}I 化钠胶囊生产工艺

碘 ^{131}I 化钠胶囊的制备有别于非放射性药品胶囊的制备，工艺流程分为溶液配制、胶囊填充、中间品检测、成品包装四步。在具有辐射防

护功能的设施内，打开空心胶囊帽，加入填充剂，滴加一定体积事先配制好的 Na^{131}I 溶液，盖好胶囊帽，制成碘 ^{131}I 化钠胶囊，将活度合格的碘 ^{131}I 化钠胶囊按照注册批准的工艺进行内包装，为了产品的使用和运输安全，内包装完后装入射线屏蔽容器内。

4.4.2 尿素 ^{14}C 胶囊、尿素 ^{14}C 呼气试验药盒生产工艺

尿素 ^{14}C 胶囊由尿素 ^{14}C 和尿素按规定比例溶解于药用无水乙醇中，通常经过微量分装、减压干燥、辅料填充（如需）后制得。尿素 ^{14}C 胶囊用于诊断幽门螺杆菌感染，样本检测时需借助医疗器械等多种方式。

尿素 ^{14}C 呼气试验药盒由药品尿素 ^{14}C 胶囊和其他非药用组分组成，非药用组分通常为集气剂、浓缩闪烁液、吹气用塑料管等。其中尿素 ^{14}C 胶囊装袋前需在 D 级洁净区内生产包装。以液闪法为例，详见尿素 ^{14}C 呼气试验药盒生产工艺流程图（图 8）。

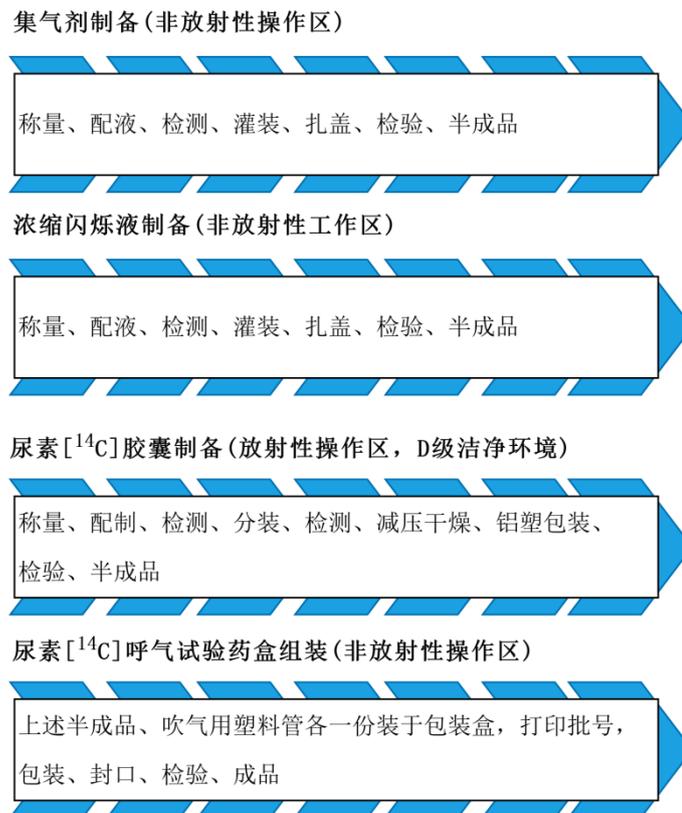


图 8. 尿素^[14C]呼气试验药盒生产工艺流程图 (以液闪法为例)

4.5 体外放射性诊断试剂

体外放射性诊断试剂是指按药品进行管理的采用放射性核素标记的体外诊断试剂, 根据工作原理不同又分为放射免疫分析法药盒和免疫放射分析法药盒。

4.5.1 放射免疫分析法 (RIA)

原理: 待测样品中的抗原和碘^[125I]标记抗原与特异性抗体进行竞争结合反应, 最终形成碘^[125I]标记抗原-抗体复合物与待测物中抗原的含量呈逆相关。主要生产工艺: 碘^[125I]标记抗原制备, 特异性抗体制备, 标准

品制备, 质控品制备, 分离剂制备, 缓冲液制备, 试剂盒组装。详见放射免疫分析试剂盒生产工艺流程图 (图 9)。

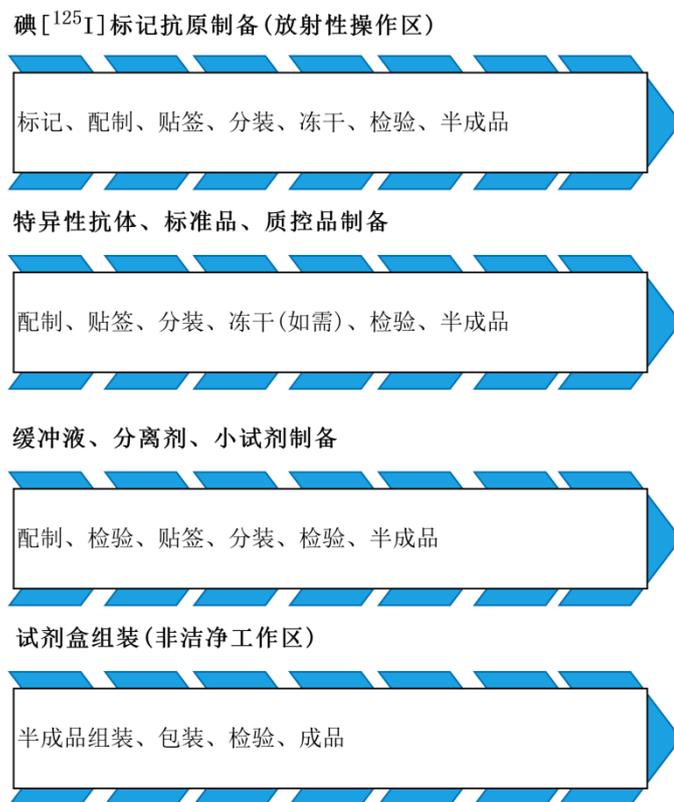


图 9. 放射免疫分析试剂盒生产工艺流程图 (示例)

4.5.2 免疫放射性分析法 (IRMA)

原理：用抗体包被固相载体，加入待测样品，再加入碘^{[125]I}标记抗体，当待测样品中存在待测抗原时，该待测抗原与包被抗体进行全量反应并与碘^{[125]I}标记抗体结合形成抗体-抗原-碘^{[125]I}标记抗体复合物，复合物计数大小与待测物中抗原含量呈正相关。免疫放射分析法与放射免疫分析法的区别在于：用碘^{[125]I}标记抗体而非标记抗原，抗原抗体之间发

生非竞争性全量反应而非竞争性结合反应。

主要生产工艺：碘^[125I]标记抗体制备，标准品制备，质控品制备，阴性对照品制备，阳性对照品制备，包被珠（或包被管）制备，试剂盒组装。详见免疫放射分析法试剂盒生产工艺流程图（图 10）。



图 10. 免疫放射分析法试剂盒生产工艺流程图（示例）

5 放射性药品生产检查要点

5.1 厂房设施与设备检查要点

放射性药品生产企业厂房设施除了满足《药品生产质量管理规范（2010年修订）》（以下简称药品GMP）及相关附录要求，还应综合考虑辐射安全等要求，在进行厂房设计时既要考虑产品工艺对厂房设施的要求，也要根据环保要求对辐射工作场所进行设计、分区。

5.1.1 总体检查要点

现场检查中应主要关注辐射安全防护、防外泄、防盗、是否配备适当的检测仪器、防止污染与交叉污染措施、放射性与非放射性工作区是否有效隔离、不同核素生产操作区是否严格分开等方面。现场检查应关注但不限于：

5.1.1.1 生产厂房所在具体位置应当与《辐射安全许可证》“涉源部门”项下载明的地址一致。

5.1.1.2 放射性工作区与非放射性工作区应有隔离措施。

5.1.1.3 放射性核素操作区应具备相应的辐射防护措施，封闭并与周围环境保持相对负压。挥发性放射性核素排风系统应具备有效的去污处理措施。即时标记类放射性药物生产中使用的单向流工作台可与周围环境相对正压。无菌放射性药品的生产环境应符合药品GMP放射性药品附录洁净度级别要求。

5.1.1.4 不同放射性核素的生产操作区应严格分开，防止不同放射性核素交叉污染和混淆。不同核素的药品不得在同一操作箱（热室）进行生产。

5.1.1.5 放射性核素生产场所内空气不宜循环使用。放射性洁净区的空气如循环使用，应在风管中安装有效的过滤装置或采取其他有效措施，保证循环空气中无放射性气体。即时标记药物洁净区空气可以循环使用。

5.1.1.6 操作挥发性放射性核素还应具有专用设施，排风系统具备有效的去污处理措施。

5.1.1.7 放射性核素工作场所的地面和工作台应便于去污。

5.1.1.8 关键性区域（如放射源储存区域）应配备防火、防盗、防泄漏等安全防护措施。

5.1.2 生产区检查要点

现场检查应关注但不限于：

5.1.2.1 放射性核素工作场所应有明显的警示标识和防止非授权人员进入的措施。放射性药品生产操作应当在符合规定的相应级别的洁净区内进行（详见表 1），未列出的操作可参照该表在适当级别的洁净区内进行。

5.1.2.2 放射性药品生产区出入口应设置去污洗涤和更衣的设施，出口应设置放射性污染检测设备。

5.1.2.3 从事放射性药品生产操作人员，应配备防护用品。

5.1.2.4 操作放射性核素时，必须在该核素的规定操作区域内进行，并保证操作剂量在允许范围内。操作放射性物品的工具，必须专用，不得用于其他操作，防止产生污染或交叉污染。

5.1.2.5 放射性废物放置在专用放射性废弃桶内，清理操作应符合国家有关规定。

表 1. 放射性药品生产操作区洁净度级别

洁净度级别	放射性药品生产操作示例
C 级背景下的局部 A 级	(1) 未采用除菌过滤工艺的非最终灭菌的反应堆和加速器放射性药品（小容量注射剂）的制备、过滤； (2) 非最终灭菌的反应堆和加速器放射性药品（小容量注射剂）的灌装； (3) 医用放射性核素发生器的灌装及配套无菌产品的生产； (4) 放射性药品配套药盒（冻干粉针剂）的灌装、冻干和转运； (5) 正电子类放射性药品（小容量注射剂）的灌装； (6) 即时标记放射性药品（小容量注射剂）的标记和灌装； (7) 无菌体内植入制品的分装与密封； (8) 无菌药品直接接触药品的包装材料、器具灭菌后的装配以及处于未完全密封状态下的转运和存放。

C 级	<p>(1) 采用除菌过滤工艺生产的非最终灭菌的反应堆和加速器放射性药品(小容量注射剂)的制备和过滤;</p> <p>(2) 最终灭菌的反应堆和加速器放射性药品(小容量注射剂)的灌装;</p> <p>(3) 医用放射性核素发生器的物料准备和组装;</p> <p>(4) 放射性药品配套药盒(冻干粉针剂)的物料准备、产品配制;</p> <p>(5) 正电子类放射性药品自动合成环境(操作箱);</p> <p>(6) 即时标记放射性药品(小容量注射剂)的淋洗;</p> <p>(7) 采取密闭方式(操作箱)生产无菌放射性药品的环境;</p> <p>(8) 无菌体内植入制品的清洁和灭菌以及使用前需灭菌的体内植入制品清洁、分装与密封;</p> <p>(9) 直接接触无菌药品的包装材料和器具的最终灭菌。</p>
D 级	<p>(1) 口服制剂的物料准备、产品配制和灌装或分装;</p> <p>(2) 正电子类放射性药品制备的密闭设备外环境;</p> <p>(3) 无菌体内植入制品的焊封;</p> <p>(4) 直接接触非无菌药品的包装材料、器具的最终清洗、装配或包装;</p> <p>(5) 放射免疫分析药盒的生产。</p>

典型缺陷示例:

(1) 洁净区内的检验间通风柜未安装排风通道,排风直接排放在该房间内。

(2) A 级层流标记热室未安装风机报警系统。

5.1.3 仓储区检查要点

仓储区域除满足药品 GMP 及其附录相关要求，贮存放射性物质的场所还应有隔离措施，防止非授权人员进入，并设置防火、防盗等安全措施，贮存放射性物质的场所应配备辐射监测设备。现场检查应关注但不限于：

5.1.3.1 放射性物质和非放射性物质应严格分开存放。

5.1.3.2 放射性物质应存放于与辐射防护水平相适应的专用场所及容器内。

5.1.3.3 贮存放射性物质的场所应有防止核素泄漏的措施，且配备防止非授权人员进入的措施。

5.1.3.4 贮存放射性物质的场所、容器应有明显警示标识。

5.1.3.5 放射性原料、含有放射性核素的半成品和成品应当专库或专柜存放，专人保管，专册登记。

5.1.4 质量控制区检查要点

质量控制实验室应合理布局，满足检验和辐射安全等各方面要求，并具有明显的警示标识和防止非授权人员进入的措施。现场检查应关注但不限于：

5.1.4.1 放射性实验室与非放射性实验室应分开，防止交叉污染和混淆。

5.1.4.2 放射性检验实验室必须按照非密封放射性物质工作场所分

级要求从事相应级别放射性物质操作及辐射安全许可证批准的放射性核素种类操作。

5.1.4.3 放射性检验场所应合理布局，利于检验人员操作，并有与放射性剂量相适应的辐射防护装置及辐射防护措施。各检验项目的放射性样品操作室与测定室的距离应合理，降低样品取用过程中辐照对检验人员的影响。

5.1.4.4 微生物实验室应符合洁净度级别要求和生物安全等级要求。

5.1.4.5 放射性检验人员进入检验场所应使用个人防护用具做好辐射防护并佩戴个人剂量监测设备。

5.1.4.6 质量控制实验室应配备与放射性药品质量控制相适应的仪器与设备，仪器应布局合理，避免操作时相互干扰。对仪器设备操作者应有辐射防护措施，并有防止交叉污染的措施。

5.1.4.7 不同核素不同种类的放射性样品应分类分区存放、标识清楚。检测样品的准备、前处理等应按不同放射性品种分区、分时操作，同时应有不同品种分区、分时的操作规程和明确标识。操作挥发性放射性核素的应使用符合国家规定的手套箱或通风橱。

5.1.4.8 放射性样品的暂存、留样区域，应有辐射防护措施，并具有防火、防盗、防泄漏等安全防护措施。

5.1.4.9 放射性废物和非放射性废物应严格分开存放、标识清楚。放

放射性废物存放容器应满足安全要求及辐射防护要求。

5.1.4.10 检验过程中产生的放射性废物应根据放射性核素的种类、含量、半衰期、浓度以及废物的体积和其他物理与化学性质的差别对不同类型的放射性废物进行分类收集，按相关规定处置。

5.1.4.11 对于离开人员应进行污染检测并有防止污染扩散的措施。根据放射性检验实验室特点，配备相应的去污试剂及去污器具。

典型缺陷示例：

质量控制实验室的放射性样品存放间，待检的放射性成品与其他无菌废弃物（过期培养基）、锶废弃物未有效隔离。

5.1.5 辅助区检查要点

现场检查应关注但不限于：

5.1.5.1 清洁放射性和非放射性区域的洁具应分开存放，不同辐射分区的洁具也应分开存放，并做好明显标识，防止交叉污染。放射性洁具在使用后应进行污染检测，确认无放射性沾污后方可清洗。

5.1.5.2 清洗放射性物质的包装容器，需在专用的房间内进行的，废水、废物的处理应符合国家有关规定。

5.1.5.3 放射性废物应存放于与辐射防护水平相适应的专用场所及容器，有明显警示标识，配备防止非授权人员进入的措施。原则上放射性废物应放置达到排放标准，经监测允许后按环保要求做废物处理。

5.1.6 设备相关的检查要点

用于放射性药品的设备设计与安装应便于去除放射性污染、清洁和维护，应按法规要求定期进行校验和验证。现场检查应关注但不限于：

5.1.6.1 设备要有与工艺相适应的辐射防护措施。在不同剂量区域使用的设备应符合辐射防护要求。

5.1.6.2 设备应结构合理，需要清洗和灭菌的零部件应易于拆装，不便拆装的要设清洗口，设备表面应光滑，易清洁，与物料直接接触的设备表面应光洁、平整、耐腐蚀、易清洗、易消毒，以减少藏污纳垢的死角，便于去除放射性污染。

5.1.6.3 生产设备的设计必须易于验证，必要时应有专门的验证接口，重要的仪表应易于拆卸校正。

5.1.6.4 为防止设备检修时对洁净区的污染，平面布置时要考虑便于维修管理。

5.1.6.5 应制定设备的预防性维护计划和操作规程，设备的维护和维修应有相应的记录；设备的维护和维修不得影响产品的质量。

5.1.6.6 经改造或重大维修的设备应进行再确认，符合要求后方可用于生产。

5.1.6.7 重要设备的维护应由专人进行，并做相应的记录。

5.1.6.8 应按照操作规程和校准计划定期对生产和检验用衡器、量

具、仪表、记录和控制设备以及仪器进行校准和检查，并保存相关记录及报告，校准机构及人员应具备相应资质。校准的量程范围应涵盖实际生产和校验的使用范围；校验的核素应涵盖实际生产使用的核素。

5.1.6.9 企业应对制药用水进行检验，确保制药用水符合《中国药典》相应标准。如企业自行配备制药用水系统的，应定期对水系统进行确认，如外购灭菌注射用水的，应对供应商进行审计。制药用水的贮存和使用均应防止微生物滋生。

5.1.6.10 在生产、包装、仓储过程中使用自动或电子设备的，应按操作规程定期进行校准和检查，确保其操作功能正常。校准和检查应有相应的记录。涉及的计算机化系统应进行计算机化系统验证确保其数据可靠性，使用自动合成设备和计算机软件控制系统生产放射性药品的，该系统一年至少验证一次。

典型缺陷示例：

(1) 检前暂存库内存放前体（三氟甘露糖）的冰箱温度计已过校准有效期。

(2) 用于记录分装总活度和每瓶分装活度测定时间的时钟未经过校准。

5.2 放射性药品生产管理检查要点

对放射性药品生产现场检查，应当遵循药品 GMP 及相关附录（包括

但不限于：无菌药品、放射性药品、计算机系统、确认与验证、取样等），由于放射性药品的特殊性，在生产管理检查过程中，需结合工艺特点、辐射防护要求，关注产品生产管理情况。

5.2.1 辐射安全管理检查要点

放射性药品生产管理过程中，应按照国家药品 GMP 放射性药品附录及国家药品监督管理局部门制定的相关放射性药品质量控制指导原则要求，关注生产过程中的辐射安全管理。现场检查应关注但不限于：

5.2.1.1 生产的放射性药品所含核素种类、场所、数量等应符合《辐射安全许可证》的规定。

5.2.1.2 放射性药品生产企业应设立与所生产放射性药品相适应的辐射防护管理机构及人员，建立并执行辐射防护管理制度，从事生产操作的人员应配备防护用品。

5.2.1.3 应按照国家法规要求建立放射性事故应急处理程序及预案。

5.2.1.4 应对相关人员进行辐射剂量监测，并按规定进行职业健康体检。定期应对各岗位人员进行与其岗位相适应的辐射安全和防护知识培训。

5.2.1.5 放射性药品的包装、标签、说明书应有放射性药品标志。

5.2.1.6 放射性药品生产涉及的工作服清洗前应当进行放射性污染检测，已被污染的工作服应作特殊处理或按放射性废物处理。

5.2.1.7 可以重复使用的放射性药品包装容器（如铅罐、铅筒、不锈钢罐等）应当有专用的去污处理场所，制定清洗操作规程，建立清洗记录。

5.2.1.8 放射性药品外包装材料或包装容器应当具有辐射防护性能，并符合国家相关规定，做好检测记录。

5.2.2 常见放射性药品生产检查要点

综合国内外现有放射性药品标准，放射性药品制备直接或间接使用的核素达 30 余种，根据其医学用途可大致分为诊断用药品/试剂和治疗用药品。其中诊断用药品/试剂还可分为体内诊断用药品和体外诊断用试剂。本节将分别列举较为常见的具有代表性的放射性治疗用药品（碘^[125I]密封籽源）、体内诊断用药品（锝^[99mTc]即时标记药品、氟^[18F]脱氧葡萄糖注射液）、体外诊断用试剂（碘^[125I]系体外放射性诊断试剂盒）的生产检查要点。未列出的放射性药品/试剂可参照药品 GMP 及相关附录、结合国家其他相关要求进行检查。

5.2.2.1 锝^[99mTc]即时标记药品生产检查要点

锝^[99mTc]标记的药品可用于骨、肾、肝、胆、心肌、脑、淋巴、肿瘤等多种器官组织疾病的诊断，是临床应用最广泛的体内放射性药品。现场检查时应关注但不限于：

5.2.2.1.1 生产锝^[99mTc]标记药品使用的物料（如配套药盒等）应当在

规定条件下储存及运输，用于制备高锝^[99mTc]酸钠注射液的淋洗液 0.9% 氯化钠注射液应当符合《中国药典》规定的标准。

5.2.2.1.2 高锝^[99mTc]酸钠注射液和锝^[99mTc]放射性药品最终产品，应置于一次性无菌注射器或注册批准的包装容器中，再装入铅防护筒。

5.2.2.1.3 配套药盒应当符合《中国药典》规定的标准或药品注册标准，并按照批准的贮藏条件储存。配套药盒的境内供应商应当具有放射性药品生产或经营资格。

5.2.2.1.4 应当设置独立的生产车间，淋洗操作在 C 级洁净环境下进行，标记和分装操作在 C 级背景下的局部 A 级洁净环境下（如单向流工作台）进行，洁净区空气可以循环使用。

5.2.2.1.5 生产过程中应重点关注同时对不同配套药盒标记时的共线生产风险管理，制定相应措施降低混淆、差错的风险。

5.2.2.1.6 应当制定铅防护筒清洁、消毒、贮存、使用、回收以及进入洁净区的管理制度。

5.2.2.1.7 应制定药品批号编制规则，规则应符合药品 GMP 放射性药品附录的要求。

5.2.2.1.8 应结合产品工艺特点进行无菌工艺模拟试验，试验要求应满足药品 GMP 无菌药品附录的要求。

典型缺陷示例：

更换配套药盒供应商后，企业对注射用亚锡亚甲基二膦酸盐无菌检验尚未结束即投入锝^[99mTc]药的生产。

5.2.2.2 正电子类放射性药品生产检查要点

目前《中国药典》（2020年版）收录的正电子类放射性药品品种有氟^[18F]脱氧葡萄糖注射液（^{18F}-FDG），本小节以该品种为例。

氟^[18F]脱氧葡萄糖注射液（^{18F}-FDG）的半衰期相对较短，氟^[18F]半衰期约为 110 分钟，因此该产品生产管理应注意产品特点。现场检查时需要关注以下几点：

5.2.2.2.1 生产氟^[18F]脱氧葡萄糖注射液使用的物料应当在规定条件下储存及运输，合成套盒内试剂应当符合相应标准。

5.2.2.2.2 合成过程所用的卡套及配件（如反应瓶、一次性注射器、进料针、排气针、过滤膜、输液软管等）应当最大程度降低其微生物的污染，确保药品除菌过滤前的微生物负载符合要求。

5.2.2.2.3 应当设置独立的生产车间，合成热室应为 C 级洁净环境，分装热室应为 C 级背景下局部 A 级洁净环境。

5.2.2.2.4 使用自动合成模块控制的，应对相关计算机控制系统和自动合成设备进行管理和验证，一年至少验证一次。如发生变更，必须经授权人员按变更控制要求进行，并重新进行设备确认、计算机化系统验证，必要时需进行工艺验证。

5.2.2.2.5 应当对热室密闭性进行确认；通常情况下，应当定期进行手套完整性测试；分装使用的除菌过滤微孔滤膜应在使用后进行完整性测试，相关操作应满足辐射安全要求。

5.2.2.2.6 应当定期对合成热室、分装热室的净化性能进行验证，确保其符合要求。

5.2.2.2.7 应当制定铅防护罐清洁、消毒、贮存、使用以及进入洁净区的管理制度，并严格执行。

5.2.2.2.8 接触产品的工艺用气（如氦气、氮气）应符合质量标准，进入洁净区域（合成热室）前需经过过滤。

5.2.2.2.9 应结合产品工艺特点进行无菌工艺模拟试验，试验要求应满足药品 GMP 无菌药品附录的要求。

典型缺陷示例：

(1) 分装器确认中未对活度计与控制电脑的连接方式及数据传输的完整性进行确认；未对分装控制系统设定分装量后自动计算对应活度的功能和数据准确性进行确认；回旋加速器运行确认中未对系统各用户权限进行确认。

(2) 企业规定对分装用除菌过滤膜使用后的 72 小时内完成完整性测试，部分批次批记录显示完整性测试均超过实际产品放行和用药时间，企业未对此风险进行评估。

5.2.2.3 碘^[125I]密封籽源生产检查要点

碘^[125I]密封籽源，是将吸附有适当剂量碘^[125I]的银丝或钽丝封闭在医用钛合金管内，经皮穿刺到肿瘤组织内植入，也可在手术中对不能切除的肿瘤作直接穿刺植入，或在肿瘤可能扩散部位作预防性植入。与锝^[99mTc]、氟^[18F]药品相比，碘^[125I]半衰期相对较长（59.41天）。由于碘^[125I]密封籽源植入后长期留存于体内，因此使用前必须经过灭菌。现场检查时需要关注但不限于：

5.2.2.3.1 碘^[125I]密封籽源半成品、成品、不合格品、留样品等都应当存入放射源库专用柜中，专用柜的容积应当与生产规模相匹配，能够满足分批号、分剂量码放的条件。

5.2.2.3.2 应当制定碘^[125I]密封籽源半成品、成品、不合格品、留样品的管理规程，严格入库、领用、退回、使用效期、过期处置等管理，建立专用账册，记录内容完整。

5.2.2.3.3 由于碘^[125I]半衰期较锝^[99mTc]、氟^[18F]药品的半衰期长，销售退回的产品有可能还在有效期内，应当明确退回产品处置管理规程。

5.2.2.3.4 籽源内外包装标签上至少应当包括：药品名称、规格、籽源数量、总表观放射性活度、产品批号、测量日期或标示日期、有效期、批准文号、生产企业名称、放射性药品标志等信息。

5.2.2.3.5 应制定符合法规要求的批号管理制度，同一批放射性原料

在同一连续生产周期内生产的产品为一生产批次。

5.2.2.3.6 含有挥发性放射性废物的容器应密闭或存放在通风橱(柜)中；应当定期验证生产工艺、辐射防护效果、手套箱和通风橱性能指标、气体过滤装置性能。

5.2.2.3.7 碘^[125I]具有挥发性，生产操作应当在技术指标符合国家有关规定的手套箱或通风橱中进行，操作时应当保持负压。

5.2.2.3.8 手套箱的进出风口应有气体过滤装置，定期确认过滤装置的有效性。操作场所(包括源芯制备、籽源焊接、清洗、检查、检测、分装、包装等工序操作间)应当有空气采样设施和测量设备，并定期对空气采样检测，确认气体过滤系统对放射性碘的过滤效率。

5.2.2.3.9 应定期确认籽源表面清洗、检漏工序的有效性，如采用自动生产线且具备每粒籽源在线检测功能，应定期对其计算机化系统及功能进行验证。

典型缺陷示例：

碘^[125I]密封籽源生产工艺验证中未明确产品的关键质量属性和关键工艺参数。

5.2.2.4 体外放射性诊断试剂盒生产检查要点

体外放射性诊断试剂盒根据其分析原理可分为放射免疫分析法和免疫放射分析法。现场检查时需要关注但不限于：

5.2.2.4.1 放射免疫分析药盒生产涉及的标准品、抗体、质控品、碘^[125I]-标记、PR 分离剂、固相结合抗体等应按照相应的贮藏条件进行储存。应建立贮藏用库房（包括冷库、冷柜）使用、温度监测、温度控制、预警报警、警戒线设定等方面的管理文件、操作规程以及工作记录等，温度监控装置应当具备连续记录和数据导出、备份功能，温度警戒线设置合理，专人管理。

5.2.2.4.2 生产用抗原、抗体应当制定专门的管理文件，对其供应商的审计应当包括储存运输冷链保障能力的评估。

5.2.2.4.3 外购大包装抗原、抗体需要根据批量提前分装储存的，应当根据风险评估结果制定分装、储存、使用管理规定和标准操作规程，并保留原包装至相应最后一批产品有效期后 30 天。

5.2.2.4.4 自制抗原、抗体的，应当具备符合国家规定的动物房，建立相应管理制度。

5.2.2.4.5 应对碘^[125I]标记抗体（或抗原）生产用工作箱的密闭性能、空气过滤器的过滤效率进行验证，应确保放射性工作区的相对箱外环境保持负压。

5.2.2.4.6 应制定组装岗位操作规程，明确组装环境温度、组装总时长、人员操作等要求，组装记录纳入产品批生产记录。

5.2.2.4.7 不同品种不得同时在同一操作台上进行组装，严格防止混

淆和差错。

5.2.2.4.8 更换品种应当进行彻底清场，确保没有上一品种的遗留物。

5.2.2.4.9 应当采取有效措施保证运输过程温度符合产品贮藏条件，运输过程中应当对温度进行监测。

5.2.2.4.10 应当对冷链运输的温控保障性能进行验证，根据验证结论制定箱体预冷、冰排摆放、产品装量等标准。

5.2.2.4.11 委托第三方运输的，应当对冷链运输保障能力进行评估。

5.2.3 委托生产检查要点

正电子类放射性药品所含放射性核素半衰期较短，需要就近生产并及时供应医疗机构使用。根据现行法规，放射性药品生产可适用药品上市许可持有人制度，就实际情况而言，目前企业作为上市许可持有人委托生产的正电子类药品只有 ^{18}F -FDG 注射液，可参照药品管理法中对于上市许可持有人的相关要求进行管理。以 ^{18}F -FDG 注射液委托生产检查为例，在检查中应关注但不限于以下方面：

5.2.3.1 上市许可持有人应当对委托生产的全过程进行指导和监督，应当按计划对受托生产企业进行现场审核，并负责 ^{18}F -FDG 注射液药品的上市放行，考虑到正电子类放射性药品半衰期较短，上市批准放行可采用电子签名方式进行，电子签名应满足药品 GMP 计算机化系统附录的相关要求。

5.2.3.2 受托方生产的 ^{18}F -FDG 注射液处方、生产工艺、质量标准、包装规格、标签、说明书、批准文号等应当与批准的内容相同。药品包装应当按照规定印有或者贴有标签并附有说明书。标签必须注明药品的通用名称、成份、放射性比活度、装量，说明书除注明前款内容外，还须注明生产企业、批准文号、产品批号、生产日期、有效期、放射性核素半衰期、适应症或者功能主治、用法、用量、禁忌、不良反应和注意事项等。上市许可持有人及其地址、生产企业及其地址应在标签或者说明书中注明。

5.2.3.3 制备 ^{18}F -FDG 注射液的自动合成仪是关键生产设备。虽然 ^{18}F -FDG 合成仪的设计都是基于亲核取代反应机制进行的，但不同品牌、不同型号的合成仪，在水解方式、合成效率、重复性和安全性、单次或多次使用等性能指标上不尽相同，在软件界面、卡套、试剂盒、手动或自动拆卸等结构、流程、方法上也有差别。因此，受托方使用合成仪的品牌型号应当与注册批准的一致，如有变更，应按照药品上市后变更管理相关规定经批准、备案后实施或报告。主要物料供应商、生产工艺等变更，也应按照药品上市后变更管理相关规定管理。

5.2.3.4 受托方应当具备对成品进行全项检验（包括放行检验、追溯性检验）的条件和能力；使用来自委托方且经其检验符合标准的原料、辅料、包装材料的，应进行入厂验收，核对相关信息（如：供应商信息、

外观、数量、运输条件等)；部分追溯性检验项目确需由委托方进行的，应当在委托生产协议中予以约定，并在检验报告中予以说明。

5.2.3.5 委托双方应签订质量协议，明确产品生产、质量、物料检验、运输管理方面的职责。

5.3 放射性药品质量控制检查要点

5.3.1 放射性药品质量控制的特点

放射性药品因具有放射性、特定半衰期、特殊质量指标等特点，与普通药品相比，在质量控制方面应重点关注如下几点：

5.3.1.1 生产企业应当具备核素鉴别、纯度检查、颗粒细度测定、pH值测定、活度（浓度）测定等放行检验能力。其他项目确需委托检验的，应当在检验报告中予以说明。

5.3.1.2 质量控制实验室的人员、设施、设备应当与放射性药品质量控制相适应；具有相应放射性药品实验活动的辐射安全许可。

5.3.1.3 质量控制实验室负责人应当具有足够的管理实验室的资质和经验，应具有医药或相关专业本科及以上学历，或具有相关的中级以上专业技术职称，并具有核医（药）学或相关专业知识和放射性药品检验和管理的经验。

5.3.1.4 质量控制实验室的检验人员至少应当具有相关专业中专或高中以上学历，具有放射性药品相应专业知识，接受与岗位要求相适应

的培训并考核合格方可上岗。

5.3.1.5 实验室必须具备与放射性药品质量控制检验相适应的仪器与设备，且不应与生产用的检验仪器设备混用。

5.3.1.6 应配备检验所需的相应的辐射防护装置，如铅衣、铅眼镜、铅砖、铅玻璃等。

5.3.1.7 取样和留样应当结合放射性药品的品种特点，在符合药品GMP放射性药品附录的要求下，制定科学合理的操作规程，并有相应的记录。

5.3.1.8 放射性药品的产品检验应当按放射性药品的相关规定进行使用前检验和追溯性检验。

5.3.1.9 物料和产品放行应当符合药品GMP第十章第二节的要求下，结合放射性药品的品种特点制定适合的管理制度、放行操作规程，明确检验放行的标准、职责，并有相应的记录。

5.3.1.10 对于放射性药品，因其有效期由医用放射性核素的半衰期较短的性质所决定，如诊断用放射性药品多在数分钟至数十小时，放射性药品的持续稳定性考察应根据放射性药品各品种的有效期和使用及包装特性制定相适应的考察方案。如需考察持续稳定性应有操作规程和记录。

典型缺陷示例：

碘^[125I]密封籽源稳定性考察的样品使用留样进行，未单独留存稳定性考察样品。

5.3.2 正电子类放射性药品质量控制检查要点

正电子类放射性药品是指含有发射正电子的放射性核素的药品。该药品一般由医疗机构或正电子类放射性药品生产企业于临床使用前制备。发射正电子的放射性核素物理半衰期一般很短、正电子类放射性药品的批量较少，临床使用前不可能对每一批药品都进行全项检验。

对于半衰期大于 20 分钟的正电子类放射性药品，每批药品在使用前，应对性状、pH 值、放射化学纯度、放射性活度或浓度进行测定，其他项目进行追溯性检验。对于半衰期小于或等于 20 分钟的正电子类放射性药品，将在同一天内、相同条件下制备的同一品种的制剂定义为一批，同一天内每次制备的制剂称为亚批。在制备其他亚批前，应至少对第一个亚批进行性状、pH 值、放射化学纯度、放射性活度或浓度进行测定，其他项目进行追溯性检验。

追溯性检验的频次根据检查结果而定，在对同一操作规范下制备的制剂进行至少 6 批样品检验，结果均符合规定时，可定期进行抽验，但至少 1 个月进行 1 次全检。

正电子类放射性药品质量控制的现场检查应重点关注但不限于：

5.3.2.1 应配备质量控制项目检测所需的仪器和设备 (如活度计、 γ 能

谱仪、放射性色谱扫描仪、气相色谱仪等)。

5.3.2.2 应完成规定的检验和放行审核, 符合规定后方可放行, 并有相应的记录。

5.3.2.3 应制定追溯性项目的检验规程, 明确放置衰变时间和检验周期 (至少一个月一次)。

5.3.2.4 应有对在同一操作规范下 (同一合成模块和制备工艺) 制备的至少连续 6 批样品进行全检的记录和报告。

5.3.2.5 每月应至少进行一次全检, 并有相应的记录。

5.3.2.6 应有措施确保检验电子记录、电子数据的安全性, 如放射化学纯度、残留溶剂等检验数据应定期进行备份, 备份的数据应容易获取且防止数据丢失。

典型缺陷示例:

氟^[18F]脱氧葡萄糖注射液批检验记录未记录放射化学纯度检测使用的展开剂乙腈-水 (95:5) 的配制批号。

5.3.3 锝^[99mTc]放射性药品质量控制检查要点

锝^[99mTc]放射性药品的制备涉及的环节较多, 除高锝^[99mTc]酸钠注射液和注射用配套药盒必须符合相应的质量标准外, 对最终的成品必须进行质量检验。

由于锝^[99mTc]的物理半衰期仅为 6.02 小时, 为此, 以其制备的药品

必须在制备后数十分钟或数小时内使用，不可能在完成全部质量检验后才发货或使用，因此钼^[99mTc]放射性药品的质量控制项目分为两类：发货或使用前必须进行检验的项目（如性状、pH 值、放射化学纯度、放射性活度、颗粒大小）、可以边检验边发货或使用的质量控制项目（如细菌内毒素、无菌、生物分布等）。

钼^[99mTc]放射性药品的质量控制的现场检查应关注但不限于：

5.3.3.1 应具备与检验相适应的环境、仪器和设备（如活度计、 γ 能谱仪、放射性色谱扫描仪或钼分析仪等）。

5.3.3.2 制备和检验含钼^[99mTc]放射性药品的相关人员，应具备放射性药品的有关知识，并经相应的培训。

5.3.3.3 应完成规定的放行前检验和放行审核，符合规定后方可放行，并有相应的记录。

5.3.3.4 应按照国家药品标准进行检验。若放射化学纯度采用自拟的快速法进行检验的，应对自拟的快速法进行方法验证，并有验证记录和定期再验证记录。

5.3.3.5 应制定边检验边放行的检验项目和操作规程，明确具体的项目（如无菌、细菌内毒素、生物分布）、检验周期（连续 6 批样品全检合格后可定期抽验，依据检验结果规定抽验时间间隔）。

5.3.3.6 应有对在同一操作规范下（如同一厂家的钼^[99Mo]-钼^[99mTc]

发生器、同一厂家的冻干药盒) 制备的至少连续 6 批样品进行全检的记录和报告。

5.3.3.7 应建立新购置的钼^[99Mo]-锝^[99mTc]发生器的质量检验规程, 明确检验要求。

5.3.3.8 对于新增供应商购进的钼^[99Mo]-锝^[99mTc]发生器, 用于制备含锝^[99mTc]放射性药品前, 应有对其淋洗得到的高锝^[99mTc]酸钠注射液的全检记录和报告(核纯度项可只检含钼^[99Mo]量)。

5.3.3.9 若同一厂家生产的连续多批(6 批以上)钼^[99Mo]-锝^[99mTc]发生器淋洗得到的高锝^[99mTc]酸钠注射液的细菌内毒素和无菌检验结果均符合规定, 则从该厂家生产的钼^[99Mo]-锝^[99mTc]发生器淋洗所得高锝^[99mTc]酸钠注射液的细菌内毒素和无菌检查可定期进行。但每月至少对高锝^[99mTc]酸钠注射液进行一次全检。

5.3.3.10 新购进或更换所使用的注射用配套药盒批号时, 应对首批制备的锝^[99mTc]放射性药品进行验证性全检, 有记录和报告。

典型缺陷示例:

成品放行前未按《锝^[99mTc]放射性药品质量控制指导原则》要求, 确认在发货或使用前已完成必须检验的项目, 包括性状、pH 值、放射化学纯度、放射性活度和颗粒大小。

5.3.4 放射性药品检验仪器检查要点

放射性药品检测时,需用到放射性测量相关的仪器,主要有多道 γ 谱仪、放射性活度计、放射性色谱扫描仪、 γ 计数器、液体闪烁计数器等。仪器检查应关注如下几个方面:

5.3.4.1 多道 γ 谱仪

多道 γ 谱仪(以下简称 γ 谱仪)一般由探测器、连续可调的高压电源、线性放大器、多道脉冲幅度分析器和谱数据分析处理系统组成。此外,还应配有铅屏蔽室以减小本底。通常使用的 γ 谱仪,以探测器分为两类,碘化钠探测器、半导体(如高纯锗)探测器。 γ 谱仪经能量与效率刻度后,利用 γ 能谱分析软件对样品谱进行分析,可得到待测样品中放射性核素的主要光子能量及放射性活度,从而进行放射性核素鉴别及放射性核纯度分析。对该仪器的检查应关注:

5.3.4.1.1 应制定能量与效率刻度操作规程,应使用标准源进行能量与效率刻度,明确刻度周期,并有能量刻度数据及报告,能量刻度数据及报告结果应真实可靠,与原始数据一致。

5.3.4.1.2 应制定期间核查规程,在校准周期内对多道 γ 谱仪进行周期性核查。

5.3.4.1.3 应有保存完整的谱图及原始数据,测定结果应可追溯。

5.3.4.2 放射性活度计

放射性活度计(以下简称活度计)一般由 $4\pi\gamma$ 电离室、显示示值的

电测系统组成。可用于放射性活度（浓度）、半衰期的测定。对该仪器的检查还应关注：

5.3.4.2.1 应对该仪器定期检定，检定的核素应包含待测放射性药品含有的核素。

5.3.4.2.2 应制定期间核查规程，在检定周期内对活度计进行定期检查。

5.3.4.2.3 应考虑配备与所生产核素品种相适应的长寿命监督源，以监督活度计的稳定性。

5.3.4.2.4 应考虑配备数据打印功能打印机或连接计算机保存数据，检验结果应可追溯。

5.3.4.2.5 活度计布局应合理，不得与放射性色谱扫描仪或其他放射性测量仪器距离太近（影响计数）。如有必要，应在活度计电离室外增加辐射防护屏蔽设施（如用铅砖防护或置于铅屏蔽手套箱中）。

5.3.4.3 放射性色谱扫描仪

放射性色谱扫描仪一般由放射性探头、扫描仪主机组成，部分型号的仪器运行时需要 P10 气体（氙气:甲烷=9:1）。该仪器通过对经色谱（纸色谱或硅胶色谱）展开后的样品进行连续扫描，测定其放射性分布，计算放射化学纯度。对该仪器的检查还应关注：

5.3.4.3.1 应对该仪器定期校准或者自校准，如果进行自校准应建立

自校准操作规程并配备自校准用标准源。

5.3.4.3.2 应对自校准结果进行分析，确认该仪器的可用性。

5.3.4.3.3 应有保存完整的谱图及原始数据，测定结果应可追溯。

5.3.4.4 γ 计数器（含锑分析仪）

γ 计数器主要由探头、计数装置和数据处理系统组成，用于测定放射性计数。对该仪器的检查应关注：

5.3.4.4.1 应对该仪器定期校准，校准的核素应包含待测放射性药品含有的核素。

5.3.4.4.2 应制定期间核查规程，在校准周期内对 γ 计数器的线性进行周期性核查。

5.3.4.4.3 应考虑配备数据打印功能打印机或连接计算机保存数据，检验结果应可追溯。

5.3.4.5 液体闪烁计数器

液体闪烁计数器一般由样品传送、辐射探测、数据处理等系统组成，可测量发射 α 、 β 射线核素的放射性活度。对该仪器的检查应关注：

5.3.4.5.1 应对该仪器定期校准。

5.3.4.5.2 应制定期间核查规程，在校准周期内使用监督源定期检查，以监督仪器的稳定性。

5.3.4.5.3 应有保存完整的谱图及原始数据，测定结果应可追溯。

5.3.4.5.4 应布局合理，位于可有效避光的区域。

5.3.5 放射性药品检验项目检查要点

放射性药品主要涉及的放射性检测项目有放射性核素鉴别、放射化学纯度、放射性核纯度、放射性活（浓）度、部分品种还涉及生物分布等。

5.3.5.1 放射性核素鉴别

放射性核素鉴别主要方法有 γ 谱仪法、半衰期法、质量吸收系数法。

γ 谱仪法系指利用 γ 谱仪测定样品的 γ 射线能谱，与该核素固有的 γ 射线能谱比较，进行核素鉴别。测得的主要光子的能量与待测核素固有能量相比，若在 $\pm 10\text{keV}$ 或 $\pm 6\%$ 的范围内（取较大者），可判断为同一种放射性核素。

半衰期法系指在与仪器刻度条件相同的测定条件下，测得的半衰期与固有半衰期比较，进行核素鉴别。通常每隔一定时间测定样品的放射性活度，记录测量时间和活度值，应至少测定 3 个点，测定时间应不低于固有半衰期的 $1/4$ ，误差应不大于 $\pm 5\%$ 。

质量吸收系数法系指将样品制成一个薄膜源，利用不同吸收片覆盖，置于合适的计数器下单独并连续测定其计数率，根据不同吸收厚度计算其质量吸收系数。将计算结果与纯的同种核素在相同条件下测得的质量吸收系数比较，进行核素鉴别。若误差在 $\pm 10\%$ 范围内，可判断为同一种

放射性核素。

对该项目的检查时应关注：以上项目的检查结果真实可靠，数据可追溯。

5.3.5.2 放射性核纯度

放射性药品中可能存在放射性核素杂质，必须根据射线性质及对人的辐射危害程度，确定其限量要求。一般用多道 γ 谱仪进行测定。检查时应关注：

5.3.5.2.1 待测样品形状、大小应与标准源相同。

5.3.5.2.2 待测样品与探测器的几何位置应与对仪器效率刻度时标准源的几何位置一致（如配置样品架等）。

5.3.5.2.3 应根据仪器的检出限及放射性核纯度的限度要求，确定待测样品主峰需达到的放射性计数，使核杂质能够有效检出（如果主峰计数过低，核杂质可能检测不到）。

5.3.5.2.4 因碘化钠探测器分辨率低，若待测核素的 γ 光子能量差别较大，可用碘化钠探测器测定；若待测核素的 γ 光子能量相近（如碘^[125I]），须用高纯锗或其他半导体探测器测定。

5.3.5.3 放射化学纯度

放射化学纯度测定过程包括不同化学成分的分离及不同化学成分的放射性测量。一般采用纸色谱法、薄层色谱法及高效液相色谱法。以氟

[¹⁸F]脱氧葡萄糖注射液薄层色谱法试验为例，吸取本品适量，点于硅胶 G 薄层板上，以乙腈-水 (95:5) 为展开剂，展开，晾干，用适宜的放射性检测器测定放射性分布，计算 R_f 值，测定放射化学纯度。

检查时应关注：

5.3.5.3.1 纸色谱和薄层色谱展开用容器应能密闭，以保证展开结果正确。

5.3.5.3.2 如需对照品作为对照，应注明对照品的来源。

5.3.5.3.3 检验结果应真实可靠，数据应可追溯。

5.3.5.4 放射性活（浓）度

放射性活（浓）度通常用活度计进行测定。检查时应关注：

5.3.5.4.1 测定样品的活度应在活度计测量范围内（样品活度超出测量范围会造成结果不准确，如对锝 [^{99m}Tc]，活度计的测量范围为 $3.7 \times 10^5 \sim 3.7 \times 10^{10}$ Bq）。

5.3.5.4.2 测定时应记录或打印活度读数，同时应记录测定时间（放射性活度与测定时间是密切相关的）；如果读数较低，最后一位有变化，应重复测量十次，取平均值。

5.3.5.4.3 当测定放射性浓度时，应使用经计量的移液器取样。

5.3.5.5 放射性药品的生物分布

放射性药品的生物分布是将放射性药品注入生物体内，考察在不同

脏器和组织中分布情况的检测项目。一般采用放射性活度计、 γ 计数器进行测定。检查时应关注：

5.3.5.5.1 应按各品种项下生物分布检查方法制定操作规程。

5.3.5.5.2 所用实验动物应来源清楚，有出厂合格证明。

5.3.5.5.3 应根据待测脏器或组织的活度大小及仪器的测量范围，选用合适的仪器测定，以保证能有效测定。

5.3.5.5.4 实验人员应有相应资质（实验动物从业人员相关证明材料）。

5.3.5.5.5 实验环境及设施应符合国家相关要求。

典型缺陷示例：

(1) 颗粒图像处理仪不具备审计追踪或日志功能，企业未能对摄像机参数的修改采取额外的控制措施。

(2) 企业未按照规定对薄层扫描仪的参数设置和电子记录进行定期审核。

(3) 企业未对高纯锗能谱分析仪和液体闪烁分析仪的软件功能进行确认。

5.4 放射性药品质量保证检查要点

放射性药品质量保证检查方面应重点关注如下几点：

5.4.1 应建立变更控制系统，对所有影响产品质量的变更进行评估和

管理, 需要经药品监督管理部门批准的变更应当在得到批准后方可实施。

5.4.2 应当建立变更控制的相关操作规程, 规定原辅料、包装材料、质量标准、检验方法、操作规程等变更的申请、评估、审核、批准和实施。质量管理部门应当指定专人负责变更控制。

5.4.3 各部门负责人应当确保所有人员正确执行生产工艺、质量标准、检验方法和操作规程, 防止偏差的产生。应当建立偏差处理的操作规程, 规定偏差的报告、记录、调查、处理以及所采取的纠正措施, 并有相应的记录。

5.4.4 企业应当建立纠正措施和预防措施系统, 应当有操作规程、文件记录, 并由质量管理部门保存。对投诉、召回、偏差、自检或外部检查结果、工艺性能和质量监测趋势等进行调查并采取纠正和预防措施。

5.4.5 质量管理部门应对所有生产用物料的供应商进行质量评估, 会同有关部门对主要物料供应商, 尤其是生产商的质量体系进行质量审计, 并对质量评估不符合要求的供应商行使否决权。

5.4.6 应建立产品质量回顾分析制度, 按照操作规程, 每年对所有生产的药品按品种进行产品质量回顾分析, 以确认工艺稳定可靠, 以及原辅料、成品现行质量标准的适用性。

5.4.7 企业应建立药品不良反应报告和监测管理制度, 制定相应操作程序。发现患者出现药品不良反应, 应及时采取有效的措施控制, 详细

记录事件的经过、评价、调查和处理等有关情况，并按规定上报。

5.4.8 对于边检验边放行的放射性药品，企业发现存在质量问题的，应立即通知使用单位停止使用，应建立放射性药品追踪系统，及时发现和控制质量安全不良事件，并向临床相关人员提供必要的信息和技术指导。

典型缺陷示例：

(1) 动态生产分装时出现活度计显示异常，分装异常（分液针未插入产品瓶），企业对该偏差对产品质量的影响评估不充分，偏差原因调查及纠正预防措施不到位。

(2) 企业未按照文件规定对部分超标结果启动纠正预防措施。

(3) 进入洁净区的工作人员培训未涵盖微生物学基础知识。