

**临床试验期间生物制品药学研究  
和变更技术指导原则  
(征求意见稿)**

二〇二三年 七月

# 目 录

一、前言.....	1
二、一般原则.....	2
(一) 基本考量 .....	2
(二) 药学变更风险评估和可比性研究.....	5
(三) 沟通交流 .....	6
三、药学研究阶段性要求.....	7
(一) 原液 .....	7
(二) 制剂 .....	15
四、药学变更管理和影响安全性的重大变更示例 .....	19
五、参考文献.....	22
六、名词解释.....	24
七、缩写词列表.....	25

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25

## 一、前言

为规范临床试验期间生物制品药学研究和变更，满足阶段性临床试验用样品的基本要求，加快生物制品临床试验及上市进程，促进生物制品全生命周期管理，根据《中华人民共和国药品管理法》、《中华人民共和国疫苗管理法》和《药品注册管理办法》，特制定本技术指导原则。

临床试验期间生物制品药学研究具有渐进性、阶段性特征，遵循生物制品的研发规律，推进药学研究和变更，保证临床试验期间获得充分的药学研究数据支持，是生物制品完成临床试验和申报上市的基础。

本指导原则与生物制品临床试验申报药学技术要求相衔接，并以满足上市许可为目标，在参考、借鉴国内外相关指导原则的基础上，旨在从技术角度阐述临床试验期间持续开展生物制品药学研究的思路、方法，以及研究内容的阶段性要求；通过例举临床试验期间可能影响安全性的重大药学变更示例，引导和规范临床试验期间生物制品药学变更申报及管理。

本指导原则适用于在中国境内获得临床试验默示许可的生物制品，包括预防用生物制品和治疗用生物制品。涉及获得临床试验默示许可后到提交上市许可申请前的整个“临床试验期间”发生的药学方面的变化或更新，包括生产用原材料、生产工艺、质量研究、稳定性及容器密封系统等。基因治疗、细胞治疗类生物制品临床试验期间的研究和变更也可借鉴。

生物制品复杂多样，本指导原则属生物制品临床试验期间药学研究和变更的一般性要求，仅反映现阶段的认知和观点，在进行临床试验期间生物制品药学研究和变更时，可参考本指导原则并结合

26 品种特点以及研究和变更具体情形开展评估和研究。

27

## 28 **二、一般原则**

### 29 **(一) 基本考量**

#### 30 **1. 科学规划**

31 为保证生物制品研发有序开展，减少非预期变更造成的影响，  
32 应对临床试验期间药学研究和变更策略进行科学地规划和管理。早  
33 期研发数据有限，主要基于研发经验及平台知识进行可预期的规  
34 划。随着临床数据的获得和药学研究数据的积累，还需对该规划进  
35 行相应地完善和细化。

#### 36 **2. 阶段性考量**

37 在临床试验期间逐步完善生物制品药学研究符合药物研发的规  
38 律。临床试验期间药学变更实质上属于药学研究信息不断充实、完  
39 善和修订的过程。不同于首次申请临床试验前研究，也不同于上市  
40 后变更研究，临床试验期间药学研究和变更是以不增加临床受试者  
41 安全性风险为前提，平衡风险与获益，使前期药学研发数据能够支  
42 持后期临床试验的开展，并为生物制品最终上市提供充分的支持。

43 在早期临床试验阶段，生物制品药学研究和变更需结合临床进  
44 程，着重关注安全性风险，如原材料变化可能引入的外源因子，工  
45 艺变更可能对病毒/细菌的清除产生的影响等。

46 原则上，生物制品临床试验期间药学变更应在确证性临床试验  
47 阶段完成，生产工艺应基本稳定，制剂处方应确定，工艺规模和控制  
48 应与未来商业化生产相当，使确证性临床试验阶段的规模、工艺  
49 等方面与商业化生产的衔接更加密切。

50 由于生物制品研发具有不确定性，完成确证性临床试验后的药

51 学变更（如原材料短缺、临床试验期间对工艺认识更新等）难以避  
52 免。即便如此，对可能影响生物制品安全性和有效性的重大药学变  
53 更，一般不建议在该阶段实施，除非有充分的数据支持。

### 54 **3. 不同类型生物制品的考量**

55 不同类型生物制品临床试验期间药学研究和变更的侧重点不  
56 同。对于创新型生物制品，随着药学研究的推进，对药物、生产工  
57 艺的理解不断加深，应逐步确立关键质量属性、生产工艺与关键质  
58 量属性的联系，检测方法及质量标准也随之完善。在早期临床试验  
59 阶段，一般应建立安全相关的过程控制参数和可接受限度，并对非  
60 安全相关的过程控制参数进行必要的监测。在确证性临床试验阶  
61 段，原则上采用拟商业化生产规模的工艺，并进行质量标准的更  
62 新、完善。

63 已上市生物制品（包括生物类似药）因有同类产品可借鉴，研究  
64 基础成熟度相对较高，建议开展全面的临床前研究，临床试验期间宜  
65 在商业化生产规模的基础上，着重于局部调整优化和衔接性研究，为  
66 上市做准备。在减免阶段性临床试验及人体数据要求时，发生重大药  
67 学变更，药学研究数据不仅需确保受试者的安全性，还应支持药物有  
68 效性的评价。

69 改良型生物制品可根据药物特点、改良程度、改良与安全的相关  
70 性等信息，结合临床试验期间研发策略适时完成各阶段的药学研究和  
71 变更工作。

### 72 **4. 不同类别生物制品的考量**

73 基因工程重组蛋白类产品种类繁多，常见的包括抗体类、融合  
74 蛋白类、多肽类及偶联/修饰的蛋白或多肽类产品。该类生物制品  
75 能被高度纯化，并可采用一系列适宜的分析方法进行质量研究。应

76 结合对药物结构确证的研究逐步全面确认一级结构、高级结构、翻  
77 译后修饰、产品相关物质和杂质等。对于偶联/修饰的蛋白或多肽类  
78 等产品，还需参考相关技术指导原则对修饰/偶联的位点、比例等质  
79 量属性进行研究。临床试验期间发生变更时，充分的药学可比性研  
80 究有助于减少非临床/临床桥接研究。血液制品生产用人血浆属稀缺  
81 性资源，临床试验期间研究和上市前工艺验证规模、批次可结合提  
82 高综合利用率和可代表性工艺综合考虑。

83 传统预防用疫苗通常具有物质基础复杂、纯化困难、难以全面表  
84 征等特点，且临床受试群体不同，因此临床试验期间药学研究和变更  
85 的要求应有所区别，但基本理念和原则一致。为确保受试者安全，发  
86 生重大变更时，除进行药学可比性研究，建议进一步开展非临床桥接  
87 研究，如免疫原性和必要的安全性比较等。虽然疫苗的评价指标与保  
88 护效力相关性需待确证性临床研究最终确认，在早期临床试验阶段的  
89 药学变更在重点关注安全性的同时，还宜兼顾影响有效性评估的药学  
90 研究，如体液免疫、细胞免疫等效力数据比较分析。对于多联多价疫  
91 苗，应在临床试验期间逐步完善各项活性成分（抗原）的药学研究，  
92 并开展疫苗安全性和有效性的综合评估。

## 93 5. 原液和制剂的关联性

94 原液和制剂是生物制品药学研究中不可分割的整体，两者引入  
95 的风险会共同体现在临床试验用样品中。原液和制剂各自的药学研  
96 究和变更均应随临床试验的推进逐步完善，同时原液与制剂之间可  
97 能相互影响，因此临床试验期间药学研究和变更需重点关注原液和  
98 制剂研发进程的关联性，若原液变更对制剂有影响，需同时开展原  
99 液和制剂的研究。

## 100 6. 关联变更

101 临床试验期间药学变更往往不是独立发生的，一项变更可能伴随  
102 或引发其他变更。建议根据实际情况进行风险评估，总体上按照较高  
103 甚至累加的安全性风险开展相关的可比性研究工作。

## 104 (二) 药学变更风险评估和可比性研究

105 为保证受试者安全，桥接变更前的非临床/临床研究，临床试验  
106 期间药学变更应通过充分的风险评估，对可能影响药物质量、影响  
107 工艺可控性、增加受试者安全性风险的药学变更均需开展可比性研  
108 究予以确认。

### 109 1. 风险评估

110 生物制品临床试验期间安全性、有效性数据的逐步获得，质量  
111 控制体系的逐渐完善，决定了药学变更的风险考量会有所不同。即  
112 使是同样的变更，在不同临床试验阶段、不同类型和不同类别生物  
113 制品中的风险也存在差别。但通常越到临床试验后期的药学变更，  
114 通过现有临床试验充分论证的难度越大，相应的风险等级可能也随  
115 之提高。因此，应遵循具体情况具体分析的原则，综合分析、判断  
116 生物制品变更的潜在风险因素和关联影响。临床试验期间应逐步完  
117 善风险评估，使其更加全面、系统。在对完成确证性临床试验后的  
118 变更进行风险评估时，要将药物的质量管理体系是否完善考虑在  
119 内，同时兼顾临床试验结果的科学性。

### 120 2. 可比性研究

121 临床试验阶段的可比性研究常受研发进程、分析方法适用性、  
122 对工艺和药物的认知程度等影响。在早期临床试验阶段，可比性研  
123 究通常不如上市后的广泛，在未对安全性产生负面影响的基础上，  
124 质量存在差异也是可以接受的（鼓励质量不断提高）。随着知识和工  
125 艺经验的积累，用于可比性研究的信息会逐渐增多，一般而言，越

126 到临床试验后期的药学变更，在可比性研究的全面性、系统性方面  
127 的要求越高。如果变更未经确证性临床试验验证，应按照上市后变  
128 更的要求进行全面的可比性研究,以保证变更后的产品安全、有效和  
129 质量可控。

130 重大变更的可比性研究通常从过程控制（如适用）、放行检验、  
131 扩展的表征研究、强制降解/加速和长期稳定性等方面全面评估工艺  
132 控制能力和药物质量。

133 某些可能对临床试验产生重大影响的变更，仅药学研究可能不  
134 足以评估变更带来的影响，还需要考虑开展非临床和/或临床桥接研  
135 究，如新主种子批变更、特殊辅料变更、延长减毒活疫苗生产用毒  
136 种代次、重新亚克隆筛选等。

137 若可比性结果显示药学变更对临床试验的安全性或有效性可能  
138 产生负面影响（如改变免疫原性、产生新杂质等），或当仅用药学分  
139 析数据无法排除变更可能对有效性和安全性的负面影响时，可能需  
140 要包括 PK/PD 和毒理数据在内的非临床研究，甚至需要进行变更前  
141 后的临床桥接研究。

### 142 (三) 沟通交流

143 良好的沟通交流有利于控制变更风险，也有助于申办者结合变  
144 更对产品的开发进程进行合理规划并确定申报策略。申办者可根据  
145 研发需要，与药品审评机构就本指导原则没有涵盖的临床试验期间  
146 生物制品药学研究和变更技术问题等进行沟通交流。为保证沟通交  
147 流会议的质量与效率，沟通交流会议前，需提供药物临床试验期间  
148 研究概况和详实的研究数据（及文献资料），自行评估现有的研究数  
149 据是否支持拟开展的临床试验，以及对安全性可能产生的影响，以  
150 及后续拟开展的研究方案计划。明确会议主题、拟讨论的问题及初



151 步的解决方案。沟通交流形成的共识可作为后续研发和评价的重要  
152 依据。沟通交流要求可参照相关管理规定。

153 临床试验申办者也可通过药品审评中心官网（[www.cde.org.cn](http://www.cde.org.cn)）  
154 的“申请人之窗”，就一般性技术问题进行交流咨询。咨询内容包括  
155 与中心职能相关的技术审评问题及相关管理问题。

156

### 157 **三、药学研究阶段性要求**

#### 158 **（一）原液（3.2.S）**

##### 159 **1. 生产（S.2）**

###### 160 **1.1 生产商(S.2.1)**

161 明确临床试验用样品的生产商（包括生产、检验）的名称、地址  
162 和职责,包括合同商、生产和检验所涉及的各个拟定生产场地或设施。

163 若临床试验期间改变原液生产商,需结合原液工艺、质量、稳定  
164 性等,充分评估变更是否带来药物质量、安全性相关的风险。

###### 165 **1.2 生产工艺和工艺控制(S.2.2)**

166 明确工艺流程(图),包括工艺参数和过程控制(IPCs)。如对 IPCs  
167 进行修订,应重新考虑检测项目和相应的可接受限度的适用性。适时  
168 对工艺参数和过程控制结果进行评估,进行趋势分析和统计分析(如  
169 适用),并评估对药物质量的影响,以确保工艺和药物质量可控。明  
170 确原液的贮存和运输条件。根据开发进度更新对照细胞(若涉及)、未  
171 加工收获液(未加工粗品)的外源因子安全性评估信息(如适用)。

172 早期临床试验阶段,初步建立工艺参数的操作范围,并应建立安  
173 全相关的过程控制参数和可接受限度,并对非安全相关的过程控制参  
174 数进行必要的监测。逐步完善过程控制信息,适时对可接受限度进行  
175 回顾性修订。

176 确证性临床试验阶段，逐步确定过程控制参数及可接受限度。结  
177 合产品目标质量概况充分评估关键质量属性，对工艺参数及质量属性  
178 进行全面评估，识别和确证关键工艺参数。确定生产批量和规模。

179 若临床试验期间发生对药物安全性产生影响的生产工艺和过程  
180 控制的变更，应开展必要的可比性研究。

### 181 **1.3 物料控制(S.2.3)**

182 **细胞库/种子批系统：**如适用，更新细胞库/种子批建立、检定和  
183 贮存的信息。对细胞库/种子批进行全面检定，确保符合预期要求。临  
184 床试验期间持续开展外源因子安全性评估，应满足《中国药典》及其  
185 他相关指导原则的要求。对于基因工程重组蛋白类产品在整个临床试  
186 验期间应关注种子批/细胞库的单克隆性，持续监测目的蛋白质量属  
187 性的变化。

188 如在早期临床试验阶段未建立工作细胞库，在确证性临床试验前  
189 应完成符合《中国药典》及其他相关指导原则的细胞库建立和检定。

190 早期临床试验阶段应具备初步的传代稳定性研究数据。确证性临  
191 床试验阶段应开展全面的传代稳定性研究，并拟定合理的体外限传代  
192 次。对于疫苗制品，二倍体细胞最高使用代次需限定在细胞群体倍增  
193 水平的前 2/3 内。传代细胞尽量限定在细胞未出现致瘤性的安全代次  
194 内。对于微生物活菌制品，原始种子批和主种子批启开后传代次数不  
195 得超过 10 代，工作种子批启开后至发酵培养传代次数不得超过 5 代。

196 若临床试验期间建立 WCB/WSL、制备新的 WCB/WSL 或发生对  
197 WCB/WSL 生长/传代特性产生影响的变更，经风险评估可能影响药  
198 物质量的，应进行可比性研究。

199 **生产用原材料：**明确原液生产中使用的原材料（包括但不限于起  
200 始物料、细胞培养基、生长因子、层析填料、试剂等）及其使用的生

201 产阶段，并对其进行必要的质量控制。对于生物源性材料（包括在细  
202 胞库/种子批系统制备过程中使用的原材料），要明确来源、生产工艺  
203 步骤（若自制）、质量标准，并进行外源因子安全性评估。对于关键  
204 复杂原材料（如亲和配基单克隆抗体、重组酶、偶联小分子等），明  
205 确生产工艺步骤（若自制）、质量标准，并进行杂质残留的安全性评  
206 估。对于可能引入具有遗传毒性的生产用原材料/中间产物，应充分评  
207 估遗传毒性物质安全性风险。

208 如适用，更新生物源性材料、起始物料临床试验期间变更的信息，  
209 若可能影响药物安全性，还需进行充分研究，并进行外源因子安全性  
210 评估（包括 TSE/BSE 风险）。

#### 211 **1.4 关键步骤与中间产物的控制(S.2.4)**

212 早期临床试验阶段，应收集工艺步骤与中间产物控制信息，并对  
213 前期建立的初步可接受限度进行回顾性修订（如适用），以确保生产  
214 工艺得到有效的控制。对工艺过程中添加的可能影响安全性的关键材  
215 料和试剂进行监测/控制。若涉及，中间产物的保存时间和暂存条件应  
216 有初步的理化、生物学活性分析数据支持（如适用）。

217 确证性临床试验阶段，应明确关键步骤，对所有与安全性有关的  
218 生产工艺进行控制；完善中间产物可接受标准/限度，确保中间产物的  
219 质量能得到有效控制。中间产物的贮存时间及贮存条件应有数据支持。

#### 220 **1.5 工艺验证和/或评价(S.2.5)**

##### 221 **1.5.1 病毒去除/灭活验证**

222 病毒去除/灭活验证参照《中国药典》和相关指导原则进行。

223 对于基因工程重组蛋白类产品，病毒去除/灭活验证程度取决于  
224 药物的开发阶段，并在开展确证性临床试验期间到上市申报前，进行  
225 全面的病毒去除/灭活工艺验证研究和整体工艺病毒安全性风险评估。

226 对于病毒灭活疫苗，继续进行灭活剂和灭活工艺的研究，建立至  
227 少连续 5 批次样品的病毒灭活动力曲线，以验证灭活效果。通常以能  
228 完全灭活病毒的 2 倍时间确定灭活时长。

229 临床试验过程中如发生对病毒去除/灭活直接或间接影响的变更，  
230 应进行病毒清除安全性风险评估，必要时需进行再验证。

### 231 **1.5.2 工艺验证/评估**

232 鼓励在整个临床试验期间收集用于建立和支持工艺验证的数据，  
233 以支持在上市申请前完成工艺性能确认 (PPQ)。原则上，上市申请前  
234 应在商业化规模条件下完成至少连续三批的工艺验证，保证工艺的稳  
235 健性和药物质量的一致性。

236 通常上游培养工艺验证应关注细胞形态、生长特性、密度、活率、  
237 代谢水平、目的产物表达水平、体外细胞稳定性代次等；如涉及菌毒  
238 种疫苗，还需关注病毒滴度或细胞/菌种活性（如适用）、目的抗原含  
239 量及纯度（如适用）等。对于多糖蛋白结合疫苗应关注衍生率、结合  
240 动力学、特定的载体蛋白单体或聚体形式等。纯化工艺验证应关注纯  
241 度、活性、药物相关杂质和工艺相关杂质去除能力等；对于化学偶联  
242 修饰的药物还需确认修饰位点，关注修饰度、未偶联蛋白比例、修饰  
243 偶联对蛋白质量的影响、收率等；应关注超滤膜包/层析介质清洁/贮  
244 存/再生和循环使用寿命验证、一次性细胞培养袋/储液袋相容性评价、  
245 过滤器/管道相容性评价、运输验证等。

## 246 **2. 特性鉴定 (S. 3)**

### 247 **2.1 结构和理化性质 (S.3.1)**

248 在整个临床试验期间需不断完善特性研究（包括理化特性、生物  
249 学活性、免疫化学特性、纯度和杂质等）；说明选择所用特性分析方  
250 法的依据及其适用性。

251 在早期临床试验阶段，应持续积累对结构和理化特性的认识；确  
252 证性临床试验阶段鼓励采用先进的技术手段和方法进行全面的表征，  
253 包括一级结构、高级结构、纯度及生物学活性研究等，为理解药物结  
254 构和功能的关系、确定药物的关键质量属性和制定分析控制策略提供  
255 依据。

256 对于生物类似药，在临床试验期间进行持续和足够批次的参照药  
257 全面的质量相似性研究。针对质量相似性研究所观察到的差异，应证  
258 明不会对药物安全性、有效性和免疫原性产生具有临床意义的影响。  
259 若临床试验期间发生可能影响药物质量的变更时，应考虑变更前后的  
260 可比性，及与参照药的相似性。

261 对于病毒/细菌类传统疫苗，在临床试验期间结合疫苗自身类型  
262 和特点，持续推进有效抗原特异性鉴别、理化性质、纯度和杂质分析、  
263 感染性（如涉及）、结构/序列变异（如涉及）、与疫苗免疫效果相关的  
264 生物学活性（如抗原性和免疫原性）等方面的研究。进一步确证疫苗  
265 的有效抗原，扩展研究有效抗原质量与预期免疫效果的相关性。对于  
266 佐剂疫苗或多联多价疫苗，还应在临床试验期间开展佐剂与抗原相互  
267 作用、各组分抗原相互作用等研究。

268 对于血液制品，应结合药物特性考虑对药物相关功能组分（如凝  
269 血因子 VIII 中 vWF）、药物激活状态、可能影响效价的组分（如纤维  
270 蛋白原中纤溶蛋白原）等进行扩展质量研究。

271 临床试验期间发生重大工艺变更时应对药物进行充分的表征研  
272 究和可比性分析。

## 273 2.2 杂质（S.3.2）

274 临床试验期间应不断完善对药物相关杂质（如前体、剪切体、降  
275 解产物、聚集物等）及工艺相关杂质（如宿主细胞蛋白、宿主细胞 DNA、

276 培养基残留物等)的分析研究。应明确杂质的定量信息(包括临床最  
277 大使用剂量时)。若有充足依据,可对某些杂质进行定性研究或对工  
278 艺相关杂质(如消泡剂等)仅进行清除程度的评估。对于新杂质(如  
279 适用)需进行定性定量研究,并综合考虑建立可接受限度。在上市申  
280 请前,应明晰药物全面的杂质谱、药物相关杂质的降解机制及贮存期  
281 间相应变化,并制定风险控制策略,以保证药物安全。

### 282 **3. 质量控制(S.4)**

#### 283 **3.1 质量标准和制定依据(S.4.1&S.4.5)**

284 临床试验期间工艺验证/评价数据尚不充分,所以对质量的控制  
285 不应仅限于质量标准中设定的检测项目。原液质量标准应包括药物的  
286 关键质量属性,如含量、鉴别、纯度与杂质、生物学活性(效价)、理  
287 化特性、微生物限度、细菌内毒素等。

288 早期临床试验阶段,原液质量标准中的含量、鉴别、纯度(主峰)  
289 的可接受标准不宜采用“报告结果”的方式;应合理地制定杂质和微生  
290 物安全限度;对于需要收集足够数据并结合药物表征研究才能制定合  
291 理限度的质量属性(如糖型含量、电荷异构体)可以采用“报告结果”  
292 的形式。

293 确证性临床试验期间至上市申请前应对质量标准中“报告结果”  
294 的指标制定相应的标准/限度。质量标准的制定应以相关开发数据、平  
295 台知识、非临床和临床研究中批次的放行和稳定性研究数据为基础,  
296 同时兼顾检测方法的检测能力。

297 对于已上市生物制品(含生物类似药),应保证药物质量不得低  
298 于《中国药典》的相关要求,与已上市同类产品的质量相当。

299 临床试验期间发生质量标准的变化时,应对既往质量标准进行回  
300 顾,根据临床开发阶段进行调整,并采用代表性样品批放行和稳定性

301 的检验结果作为支持。

### 302 **3.2 分析方法及验证 (S.4.2&S.4.3)**

303 早期临床试验阶段,初步证实检测方法的适用性。对关键质量属  
304 性的检测方法,应结合质量属性的重要性及研发阶段开展相应的研究。  
305 若涉及,应建立敏感、特异性的检测方法对新增杂质或降解产物进行  
306 安全性分析。鼓励尽早建立能反映药物作用机制、经确认的分析方法  
307 来检测生物学活性。

308 通常,应在确证性临床试验期间,工艺性能确认之前,参照药典  
309 或相关指导原则要求开展方法学确认或全面的方法学验证。

310 临床试验期间如发生分析方法的优化或改进,应进行方法的桥接  
311 研究和评估(如适用),原则上新分析方法的检测能力不低于旧分析  
312 方法。

### 313 **3.3 批分析 (S.4.4)**

314 汇总放行批次列表信息,包括批号、批量、生产场地、生产日期、  
315 质量标准和检测结果以及工艺版本等信息;包括用于支持申报的非临  
316 床和/或临床试验关键批次的批分析数据。

## 317 **4. 对照品/标准品 (S.5)**

318 由于生物制品结构复杂,为衡量临床试验期间不同批次药物的一  
319 致性,以及拟上市药物与临床试验研究用样品之间的可比性,应采用  
320 先进的分析方法对对照品进行充分的表征。鼓励尽早建立企业内部对  
321 照品。

322 若有药典标准品,则可以作为一级对照品,并用其标定企业内部  
323 对照品。应关注某些标准品的应用可能限于特定的检测方法(如生物  
324 学活性)。如适用,需对药物有关物质、药物相关杂质和工艺相关杂  
325 质分别建立内部对照品。

326 若没有国际或国家标准品，应建立企业内部对照品。对于临床试  
327 验过程中不同工艺制备的内部对照品应进行全面的表征和稳定性考  
328 察等，以确保不同阶段的对照品可溯源。通常建议以确证性临床的代  
329 表性工艺的批次建立一级对照品，对一级对照品进行完全表征后，可  
330 以用一级对照品建立标定工作对照品。

331 对于生物类似药，在临床试验早期，如需要，可采用参照药作为  
332 初始对照品，后期应选择临床试验代表性工艺的批次进行全面表征和  
333 标定后作为内部参比品。

## 334 5. 包装系统 (S. 6)

335 明确临床试验期间用于运输和/或贮存原液的包装系统，并证明  
336 容器系统不会对原液质量产生不良影响，确证性临床试验阶段开展原  
337 液贮存容器相容性、密封性研究。

338 若临床试验期间原液的包装系统发生改变，应评估对质量、稳定  
339 性的影响，并开展相容性、密封性研究。

## 340 6. 稳定性 (S. 7)

341 汇总相关的稳定性数据，标明批次、生产日期、工艺版本、组分、  
342 贮存条件、时间点、质量标准和考察结果。

343 稳定性考察可以使用与实际包装材料成分相同但规模缩小的容  
344 器。采用多种具有稳定性指示能力的分析方法，以最大程度检出原液  
345 的纯度、杂质谱和生物学活性（效价）等的变化特征。需对稳定性敏  
346 感指标进行趋势分析及评估。

347 早期临床试验阶段，逐渐积累稳定性研究数据和稳定性特征。稳  
348 定性研究的数据应能够支持后期临床试验的开展。

349 确证性临床试验阶段至上市申请前完成原液的影响因素试验（如  
350 极端 pH、光照、振荡、冻融、高温、氧化等），以确认原液潜在的降



351 解途径，并全面了解原液的稳定性特征，为贮存期的设定提供依据。

## 352 (二) 制剂 (3.2.P)

### 353 1. 产品开发及生产 (P.2&P.3)

#### 354 1.1 处方组成及批处方 (P.2.1&P.3.2)

355 明确临床试验期间的剂型、处方(批处方)，处方中所有组分信  
356 息、功能及质量标准。若使用任何新的辅料，应有足够的理由和安全  
357 性数据支持。明确临床试验期间代表批次样品的批量信息。若适用，  
358 应明确随附稀释剂的来源和质量标准。

359 确证性临床试验前，应确定制剂的处方及剂型。若涉及通过装置  
360 释药的某些制剂的处方(如吸入气雾剂(MDIs)、干粉吸入剂(DPIs)  
361 和鼻喷雾剂)，应与拟上市药物一致。如适用，确证性临床试验使用  
362 的新型给药装置应经过安全性评估验证，并与拟上市保持一致。

363 因处方和给药装置的改变可能影响到药物质量、稳定性、安全性  
364 和临床使用等，对于临床试验阶段的变更均需说明理由，并具有相应  
365 的研究数据支持。

#### 366 1.2 生产商 (P.3.1)

367 参考原液部分相应内容。

#### 368 1.3 生产工艺和工艺控制 (P.3.3)

369 明确工艺流程(图)，包括关键工艺参数和过程控制(IPCs)，逐步  
370 完善过程控制检测项目和可接受限度。对于半成品配制(如适用)，  
371 应规定有效成分或活性单位加入的定值。对于需要添加佐剂的疫苗，  
372 应继续进行添加佐剂必要性及使用剂量的研究。

373 早期临床试验阶段，控制策略需侧重于安全性相关的过程控制，  
374 并建立安全性相关过程控制的可接受限度；需对其他过程控制进行监  
375 测。

376 确证性临床试验阶段,逐步确定工艺流程中过程控制项目以及可  
377 接受标准/限度,逐步识别和确证关键工艺参数。确定生产批量和规模。

378 若临床试验期间发生对制剂关键质量属性产生影响的生产工艺  
379 和过程控制变更(如吸附、脂质包封/包装、冻干),应开展必要的可  
380 比性研究。

#### 381 **1.4 关键步骤与中间产物的控制 (P.3.4)**

382 临床试验阶段,应逐步确认关键步骤工艺参数和限度。对于过滤  
383 除菌,关注过滤之前最大可接受的微生物限度。如保存中间产物,应  
384 具备充足的理由,贮存时间及贮存条件应有数据支持。

#### 385 **1.5 工艺验证和/或评价 (P.3.5)**

386 通常上市申请前在拟上市的生产规模下完成工艺验证,以确认和  
387 评估工艺的稳健性和质量批间一致性。若适用,说明无菌工艺和冻干  
388 的验证情况。

389 对于多剂量包装系统的无菌药物或非无菌药物,继续在确证性临  
390 床试验期间完成抑菌效力的考察、验证。

391 对于含终端病毒灭活(如干热法灭活)工艺的药物,若工艺变更  
392 可能影响终端病毒灭活工艺,应进行再验证。

## 393 **2. 辅料的控制 (P. 4 & A. 3)**

394 一般应采用药典收载的辅料,符合制剂的要求,制定内控标准。  
395 对于人或动物源性辅料,应明确外源因子安全性评估的信息。对于首  
396 次用于药物或用于新的给药途径的辅料,建议参考国内外相关指导原  
397 则进行研究,并在临床试验期间不断完善。

398 建议参考国内外相关指导原则进行佐剂研究,并在临床试验期间  
399 不断完善。

## 400 **3. 质量控制 (P. 5)**

### 401 3.1 质量标准及制定依据 (P.5.1&P.5.6)

402 制剂质量研究和控制的基本原则与原液相同。通常制剂质量标准  
403 中至少应包含含量、鉴别、纯度、生物学活性检测，还需考虑处方中  
404 添加的关键辅料、特殊辅料、佐剂等功能组分的控制。对于无菌药物，  
405 需进行无菌和细菌内毒素检测。若涉及应对原液检测中未涵盖（如制  
406 剂生产过程和/或贮存过程中引入）的其他杂质和降解产物进行定性  
407 定量控制。

408 早期临床试验阶段，可基于有限的开发及非临床和临床研究批次  
409 设定初步的可接受标准。对于部分检定项目可采取“报告结果”的方式。  
410 当由于工艺改变或药物降解而导致目的产物的异质性与临床试验期  
411 间所用药物不一致时，应对这些改变的影响做出评估。原则上，临床  
412 试验用样品的杂质水平不得超出动物安全性研究、前期临床试验或平  
413 台知识所支持的相应杂质水平，并设定杂质的上限。

414 确证性临床试验阶段，应全面考虑生产工艺、原液和制剂的稳定  
415 性、临床前及临床研究用批次数据和分析方法等，逐步完善并确定制  
416 剂质量标准。对含有多种活性成分的制剂，应结合临床给药剂量对每  
417 一种活性组分的含量、生物学活性（效价）制定质量标准，并确保所  
418 用检测方法能准确区分不同组分。对于多剂量/多人份制剂，应确保给  
419 药剂量的准确性及使用期间的抑菌效果。对缓释制剂、控释制剂、肠  
420 溶制剂及透皮贴剂等，应开展药物释放实验。对于疫苗，如适用，还  
421 应根据疫苗特点纳入能够综合表征体液免疫或细胞免疫效果的检测  
422 指标。对于联合疫苗应继续对各组分间的相互作用，及佐剂对活性成  
423 分及检测的影响研究。

424 临床试验期间发生质量标准的变化时，应对既往质量标准进行回  
425 顾，根据临床开发阶段进行调整，并采用代表性样品批放行和稳定性

426 的检验结果作为支持。

### 427 **3.2 分析方法及验证 (P.5.2&P.5.3)**

428 参考原液部分相应内容。

### 429 **3.3 批分析 (P.5.4)**

430 参考原液部分相应内容。

## 431 **4. 对照品/标准品 (P.6)**

432 参考原液部分相应内容。

## 433 **5. 包装系统 (P.2.4 & P.7)**

434 应明确包装材料的来源和标准，具备包装材料的合格信息，并说  
435 明相关的批准和注册情况（如有）。包装材料为药典或国家药包材标  
436 准已收录的材料，应符合相关要求。如果包装材料为吸入气雾装置、  
437 一次性注射器械等非标准的给药装置或者新型材料给药装置，则需明  
438 确使用依据，并符合拟定的质量标准。

439 早期临床试验阶段应进行初步的相容性研究，证明包装系统不会  
440 对药物质量产生负面影响。

441 确证性临床试验阶段应参考相关指南和指导原则开展全面的相  
442 容性、密封性研究。给药装置应在上市前完成模拟实际使用条件研究，  
443 证明给药剂量的可重复性和准确性，确证性临床试验中的包装系统原  
444 则上与拟上市包装系统一致。

445 若临床试验期间制剂的包装系统发生变更，应评估对药物质量、  
446 稳定性的影响，并开展相容性、密封性研究。

## 447 **6. 稳定性 (P.8)**

448 制剂稳定性研究的基本考量和阶段性要求可参考原液部分相应  
449 内容。

450 在开展制剂稳定性研究时，应考虑原液稳定性研究概况。早期临

451 床试验阶段，稳定性研究中的制剂批次的质量、包装材料应代表临床  
452 试验用样品。确证性临床试验阶段，稳定性研究中的制剂批次的质量、  
453 包装材料应于拟上市产品一致，进行全面的稳定性考察，包括运输稳  
454 定性考察等，为有效期的设定提供支持性数据。需配套使用的制剂(与  
455 稀释剂混合、与佐剂混合等)，应考察有效期末的配套稳定性。对于  
456 需要经过复溶、稀释、混合放置后使用的制剂或多剂量/多人份制剂，  
457 需进行使用期间的稳定性研究。

458

#### 459 **四、药学变更管理和影响安全性的重大变更示例**

460 根据《药品注册管理办法》，药物临床试验期间，发生生物制品  
461 药学的变化或者有新发现的，应充分评估对受试者安全的影响。对于  
462 可能增加受试者安全性风险的重大药学变更，应及时递交药物临床试  
463 验期间补充申请。补充申请内容包括新获得的药学安全性资料、对前  
464 期提交的药学安全性信息资料的更新，以及为了保证后续临床试验的  
465 药学安全性信息等其他涉及安全性的药学重大修订资料。如在规定的  
466 审评期间内未收到药品审评机构提出否定或质疑意见的，可按更新的  
467 药学研究信息继续开展临床试验。确证性临床试验完成后的生物制品  
468 药学变更可在上市申请前提交补充申请或上市申请时一并提交。

469 对于经评估认为不影响受试者安全的生物制品药学变更，可直接  
470 实施并在研发期间安全性更新报告中报告。报告需详实记录临床试验  
471 期间药学研究和变更的所有内容，包含支持性或确证性研究数据、药  
472 学安全性综述以及对药品审评机构意见的回复等。

473 对于已识别、但未实际实施于临床受试者的具有潜在安全性风险

474 的生物制品药学变更，通常不影响已完成或正在进行的临床试验；但  
475 如果发现临床试验存在药学方面的安全性问题或者其他风险的，应立  
476 即暂停或者终止该临床试验；在通过补充研究解决或排除安全性问题  
477 后，方可继续进行临床试验。

478 某些变更涉及生物制品物质基础的改变，需要考虑按照注册管理  
479 办法及《生物制品注册分类及申报资料要求》递交新的临床试验申请，  
480 如采用新的菌毒株的疫苗、采用新佐剂等。

481 临床试验期间，对安全性有潜在重大影响的生物制品药学变更事  
482 项，包括但不限于：

## 483 1. 原液

- 484 1) 新的主细胞库/主种子批。
- 485 2) 关键原材料的实质性变更，供应商变更除外。
- 486 3) 生产场地的实质性改变。
- 487 4) 影响药物安全性的发酵工艺的变更。
- 488 5) 影响病毒灭活/去除的生产工艺变更。
- 489 6) 影响安全性的纯化工艺的变更。
- 490 7) 影响杂质清除的生产工艺的变更。
- 491 8) 变更（放宽、删除）与安全性相关的过程控制的范围。
- 492 9) 影响原液安全性的质量控制的重大变更（增加安全性控制  
493 标准除外）。
- 494 10) 放宽贮存条件，或因为安全性原因变更贮存条件。
- 495 11) 任何影响安全性的药学新信息（如发现新杂质、TSE 风

496 险增加等)。

497 12) 其他影响原液安全性的重大变更。

## 498 2. 制剂

499 1) 处方或剂型的改变(包括活性成分浓度和辅料组分的变更、  
500 水针改粉针、西林瓶注射液改为预充式注射液等)。

501 2) 影响辅料安全性的来源、标准变更。

502 3) 生产场地(除次级包装生产厂)的实质性改变。

503 4) 佐剂变更。

504 5) 对病毒灭活/去除有影响的关键设备变更(如血液制品巴氏  
505 消毒设备变更),但设备的规模放大除外。

506 6) 影响病毒或杂质清除的生产工艺的改变。

507 7) 变更(放宽、删除)与安全性相关的工艺过程控制范围。

508 8) 影响制剂安全性的质量控制的重大变更(增加安全性控制  
509 除外)。

510 9) 直接接触药物的包装容器的性质改变(包括涂层、粘合剂  
511 等),或因为包材改变影响了制剂的质量(例如影响释放能  
512 力、剂量准确性)。

513 10) 放宽贮存条件,或因为安全性原因变更贮存条件。

514 11) 任何影响安全性的药学新信息(如发现新杂质、TSE 风  
515 险增加)。

516 12) 其他影响制剂安全性的重大变更。

517

518  
519  
520  
521  
522  
523  
524  
525  
526  
527  
528  
529  
530  
531  
532  
533  
534  
535  
536  
537  
538  
539

## 五、参考文献

- 1、《药品注册管理办法》(国家市场监督管理总局令第 27 号),  
2020.1。
- 2、《生物制品注册分类及申请资料要求》(国家药监局 2020 年第  
43 号通告), 2020.6。
- 3、《国家药品监督管理局关于调整药物临床试验审评审批程序的  
公告》(2018 年第 50 号), 2018.7。
- 4、《新药 I 期临床试验申请技术指南》(国家药品监督管理局 2018  
年第 16 号通告附件), 2018.1。
- 5、《创新药(化学药) III 期临床试验药学研究信息指南》(国家  
药品监督管理局 2018 年第 48 号通告附件), 2018.3。
- 6、《创新药(化学药) 临床试验期间药学变更技术指导原则(试  
行)》(国家药监局药审中心 2021 年第 22 号通告附件), 2021.3。
- 7、《研发期间安全性更新报告管理规范(试行)》(国家药监局药  
审中心 2020 年第 7 号通告附件), 2020.7。
- 8、《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》(国家药品监督管  
理局 2020 年第 48 号通告附件), 2020.12。
- 9、《药品审评中心与注册申请人沟通交流质量管理规范(试行)》  
(国家药监局药审中心通告附件), 2012.7。
- 10、《药物临床试验质量管理规范》(国家药监局 国家卫生健康委  
委公告 2020 年第 57 号附件), 2020.4。
- 11、《新型冠状病毒预防用疫苗研发技术指导原则(试行)》(国



540 家药监局药审中心 2020 年第 21 号通告附件), 2020.8。

541 12、《新型冠状病毒中和抗体类药物申报临床药学研究与技术资  
542 料要求指导原则(试行)》(国家药监局药审中心通告附件), 2020.9。

543 13、《中华人民共和国药典》2020 年版三部, 2020.5。

544 14、《国家药监局关于进一步完善药品关联审评审批和监管工作  
545 有关事宜的公告》(2019 年第 56 号), 2019.7。

546 15、FDA Guidance for Industry: IND Meetings for Human Drugs and  
547 Biologics; Chemistry, Manufacturing and Controls Information , 2001.5。

548 16、Guidance for Industry on INDs for Phase 2 and Phase 3 Studies  
549 Chemistry, Manufacturing, and Controls Information,FDA, 2003.5。

550 17、Guideline on the requirements for quality documentation  
551 concerning biological investigational medicinal products in clinical  
552 trials,EMA, 2018.9。

553 18、ICH Q5C: Stability Testing Of Biotechnological/Biological  
554 Products, 1995.11。

555 19、ICH Q5D:Derivation And Characterisation Of Cell Substrates  
556 Used For Production Of Biotechnological/Biological Products ,1997.7。

557 20、ICH Q5E:Comparability of Biotechnological/Biological Products  
558 Subject to Change in Their Manufacturing Process, 2004.11。

559 21、ICH Q6B:Specifications: Test Procedures And Acceptance  
560 Criteria For Biotechnological/Biological Products,1999.5。

561 22、ICH Q8(R2): Pharmaceutical Development,2009.8。

562 23、《生物制品稳定性研究技术指导原则（试行）》（原国家食品  
563 药品监督管理局 2015 年第 10 号通告附件），2015.4。

564 24、《化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指导原则（试行）》（国  
565 家药监局药审中心 2020 年第 33 号通告附件），2020.10。

566 25、《化学药品注射剂生产所用的塑料组件系统相容性研究技术  
567 指南（试行）》（国家药监局药审中心 2020 年第 33 号通告附件），  
568 2020.10。

569 26、《化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术指导  
570 原则（试行）》（原国家食品药品监督管理局 2015 年第 40 号通告附  
571 件），2015.7。

572 27、《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则（试行）》  
573 （国家药监局药审中心 2018 年第 14 号通告附件），2018.4。。

574 28、ICH Q12: Technical And Regulatory Considerations For  
575 Pharmaceutical Product Lifecycle Management,2019.11。

576

## 577 六、名词解释

578 早期临床：指临床药理和探索性临床，原则上包括初步的安全  
579 性评价、药代动力学研究、初步的药效学研究和剂量探索研究。

580 确证性临床：是指获得用于支持上市的核心有效性数据的临床  
581 试验。

582 临床试验期间药学重大变更：对药物安全性（有效性）相关的  
583 质量属性（鉴定、纯度、活性等）或相关的工艺过程控制产生重大

584 影响的变更。

585 关联变更：指一项变更伴随或引发的其他变更。

586 可比性研究：包括试验设计、研究实施和数据评估在内的活  
587 动，设计研究产品是否具有可比性。

588 平台知识：系指同一生产企业对特定类别多个产品（通常已经  
589 过非临床和临床试验验证）在生产、质量控制等方面积累的共性知  
590 识。

591

## 592 七、缩写词列表

缩写词	全 称	中文译名
MCB/MSL	Master Cell Bank/Master Seed Lot	主细胞库/主种子批
WCB/WSL	Working Cell Bank/Working Seed Lot	工作细胞库/工作种子批
TSE	Transmissible Spongiform Encephalopathies	可传播性海绵体脑炎
BSE	Bovine Spongiform Encephalitis	牛海绵状脑病
ICH	International Council for Harmonization	国际人用药品注册技术协 调会
PPQ	Process Performance Qualification	工艺性能确认
IPC	In-Process Control	过程控制
MDI	Metered Dose Inhalers	吸入气雾剂
DPIs	Dry Powder Inhalations	干粉吸入剂

593