

抗体偶联药物分段生产试点注册申报 技术要求

国家药品监督管理局药品审评中心

2024 年 11 月

一、前言

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

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

二、适用范围

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

三、一般原则

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

四、技术要求

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

（一）中间产品的运输

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

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

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

(二) 中间产品转出方和接收方之间的交接和出场、入场验收标准的制定

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

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

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

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

（三）变更研究

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

五、核查与检验

根据药品注册核查检验相关规定，基于风险启动注册核查和注册检验。