

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				
	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)				

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
212 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
217 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、质量研究
 157 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。