

1

2

3

# 临床试验期间生物制品药学研究和 变更技术指导原则

4

(上网征求意见稿)

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

国家药品监督管理局 药品审评中心

18

二〇二〇年九月

19

# 目 录

1		
2		
3	一、前言 .....	3
4	二、一般原则 .....	4
5	(一) 主体责任及合规性 .....	4
6	(二) 基本考量 .....	4
7	(三) 临床期间药学变更可比性研究 .....	7
8	三、临床期间药学研究阶段性要求 .....	9
9	(一) 原液 .....	9
10	(二) 制剂 .....	21
11	四、临床期间药学变更管理 .....	27
12	(一) 临床期间药学变更管理 .....	27
13	(二) 临床试验期间影响安全性的变更示例 .....	29
14	五、沟通与交流 .....	31
15	六、参考文献 .....	32
16	七、名词解释 .....	34
17	八、缩写词列表 .....	35
18		

## 1 一、前言

2 为规范临床试验期间生物制品药学研究及变更，满足阶段性临  
3 床试验用样品的基本要求，保护临床试验受试者，协调并加快生物  
4 制品临床试验及上市进程，实现生物制品全生命周期管理，根据  
5 《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  
6 《药品注册管理办法》（2020年局27号令）的规定及要求，特制定  
7 本技术指导原则。

8 临床试验期间生物制品药学研究具有阶段性、渐进性特征，研  
9 究的深度和广度在很大程度上取决于临床试验的阶段，并与后续拟  
10 开展临床试验安全、有效和质量可控性的相关要求相衔接。遵循生  
11 物制品研发规律，适时推进生物制品药学研究和变更，保证临床试  
12 验期间各个阶段获得充分的药学研究数据支持，是临床试验期间生  
13 物制品药学研发所必须面对的课题。本指导原则与生物制品临床试  
14 验申报技术要求相衔接，并以上市许可的技术要求为目标，旨从技  
15 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  
16 及研究内容的阶段性要求，指导、规范临床试验期间生物制品药学  
17 变更管理，例举了较为常见的临床试验期间可能影响生物制品安全  
18 性的重大变更示例。涉及生物制品临床开发期间发生的生产用原材  
19 料、原液和制剂生产工艺、过程控制、质量研究、稳定性、辅料及  
20 包材等各方面的更新内容。

21 本指导原则适用于常见的不同类型和注册类别的生物制品临床  
22 试验期间药学研究及变更。其一般性要求也可供基因治疗、细胞治  
23 疗等先进疗法生物制品参考。由于不同类型生物制品差别极大，临  
24 床期间变更情形复杂多样，本指导原则仅反映了当前我们对生物制  
25 品临床试验期间药学研究和变更问题的观点和认知，对于本指导原

1 则尚未涵盖的内容，应参照相应的技术指导原则。

2 本指导原则所指的“临床试验期间”覆盖申办者从临床试验申  
3 办者获得临床试验默示许可后到提交上市申请前的整个阶段。本指  
4 导原则撰写时参考、借鉴了国内外相关法规和指导原则，力求与其  
5 它主要国家和地区监管机构的要求、尺度保持协调和一致，并与生  
6 物制品注册申报 CTD 格式相衔接。本指导原则的内容将随着科学的  
7 发展和我们对生物制品临床试验期间研究和变更认识的深入及时修  
8 订与更新。

## 9 二、一般原则

### 10 （一）主体责任及合规性

11 临床试验申办者承担临床试验期间生物制品药学研究和变更的  
12 的主体责任，应使用符合预期质量的生物制品开展临床试验，对临  
13 床试验受试者的安全负责。

14 临床试验申办者应确保临床试验用生物制品在符合《药物临床  
15 试验质量管理规范》的条件下制备，临床试验质量管理体系应满足  
16 用样品生产和质量控制的需求。

### 17 （二）基本考量

18 生物制品临床期间药学研究和变更是一个渐进的过程。为保证  
19 生物制品研发工作有序开展，临床试验申办者需对临床期间生物制  
20 品药学研究和变更需要进行科学、系统地规划和管理。鼓励临床试  
21 验申办者提早制定生物制品药学的研发计划和策略，以提高研发效  
22 率，减少非预期变更对整个生物制品研发进程的影响。针对生物制  
23 品临床试验期间药学研究和变更的规划同样具有渐进性的特征，研  
24 发计划和策略也应随着更多药学数据地不断积累，进一步修订和完  
25 善。

1 在临床试验阶段逐步完善生物制品药学研究符合药物研发的科  
2 学规律，临床试验期间药学变更实质上是生物制品药学信息不断充  
3 实、完善和修订的过程。不同于首次临床试验申请，也不同于上市  
4 后变更，生物制品临床期间药学研究和变更是以不增加临床受试者  
5 安全性风险为前提，使前期研发数据能够支持后期临床试验的开  
6 展，并为生物制品最终上市提供充分的支持性数据为目标。

7 在早期临床阶段，药学变更可能较多，药学方面的评估可综合  
8 考虑评估，但仍需结合临床使用剂量着重关注安全性风险，如原材  
9 料变化可能引入的外源因子，工艺变更对病毒/细菌灭活直接或间接  
10 的影响，以及对新杂质/杂质的质量控制等。原则上，生物制品临床  
11 期间药学研究和变更在确证性临床试验结束之前完成，生产工艺、  
12 处方等应宜基本锁定并达到稳定，工艺规模和标准应与未来商业化  
13 生产相当，从而能够使确证性临床试验阶段的场地、规模、工艺等  
14 方面与商业化生产的衔接更加密切。由于生物制品临床开发的不确  
15 定性，确证性临床完成后的生物制品药学变更（如原材料短缺、临  
16 床期间对工艺认识更新等）难以避免。即便如此，对影响生物制品  
17 安全性和有效性的重大变更（如变更病毒灭活工艺、变更制剂处方  
18 等），一般也不建议在该阶段实施，除非有极为充分的数据支持。

19 不同类型的生物制品临床期间药学研究和变更的侧重点不同。  
20 对于创新型生物制品，临床试验期间的药学研究和变更是一个渐进  
21 的过程，临床试验申办者对工艺和产品的理解会不断加深，并会逐  
22 步确立产品关键质量属性、生产工艺与产品关键质量属性的联系，  
23 检测方法学及质量标准也随之完善。在早期临床阶段，通常建议应  
24 建立与产品安全相关的过程控制（包括工艺参数和验收标准）及关  
25 键步骤的可接受标准。非安全性相关的过程控制、可接受标准和行

1 动限，应随着研发不断地完善。在确证性临床时，鼓励采用商业化  
2 生产规模的工艺和标准。已上市生物制品相关研究成熟度和基础条  
3 件较高，成药确定性通常较强，临床试验的风险性能够通过扩充临  
4 床前研究使其控制在相对较低的水平，临床期间药学研究和变更应  
5 在具备商业化生产的规模和基础上，重在局部调整优化和衔接性研  
6 究，提前为上市做验证准备。特别是在减免阶段性临床试验及人体  
7 数据要求时，不仅应提供确保受试者安全性的药学研究，还应补充  
8 支持产品有效性评价的药学研究。改良型生物制品介于上述两类生  
9 物制品之间，临床申办者可根据品种的具体改良特点及改良的成熟  
10 度与安全性等信息，结合临床试验期间研发策略及创新型、已上市  
11 生物制品阶段性要求，适时完成各阶段的药学研究和变更工作。

12 不同类别的生物制品，特别是病毒或菌体类传统多组分疫苗/菌  
13 苗、血液制品等，与基因工程重组蛋白产品物质基础相差较大，因  
14 此临床期间药学研究和变更的要求有所区别，但基本理念和原则一  
15 致。预防用疫苗通常具有物质基础复杂、高度纯化难度大等特点，  
16 仅通过药学可比性研究可能无法对产品进行全面表征，为确保临床  
17 受试者的安全性，建议进一步开展非临床桥接研究，如免疫原性比  
18 较和必要的安全性比较等。虽然疫苗的评价指标与保护效力相关性  
19 需要待确证性临床研究最终确认，但早期研发时申办者通常已积累  
20 了一定的生物学活性指标与有效性的认知基础，并在临床期间补充  
21 加深，因此在早期临床阶段进行重大临床期间变更时，建议重点关  
22 注安全性的同时适当进行有效性评估，如体液免疫、细胞免疫等效  
23 力研究比较分析。对于多联多价疫苗，应在临床试验期间逐步完善  
24 各项活性成分（抗原）的药学研究，并开展疫苗成品安全性和各项  
25 有效性的综合评估。结合预防用疫苗的给药途径和装置，申办者还

1 需关注临床接种使用中可能出现的安全性风险，并开展相应药学研  
2 究。血液制品所用原材料为健康人血浆，属稀缺性资源，临床试验  
3 期间研究和上市前工艺验证规模、批次可结合提高综合利用率和可  
4 代表性工艺综合考量。细胞和基因治疗产品具有原材料来源多样、  
5 技术迭代速度快、工艺复杂、质量变异性大等特点，临床试验期间  
6 鼓励变更采用安全性更高级别的原材料、更安全的基因转导系统、  
7 更先进的分析手段等，但同时需要开展相应药学研究分析变更对产  
8 品质量产生的影响。对于个体化治疗产品，临床试验期间发生变更  
9 进行可比性研究时，建议关注共用的产品工艺、原材料和质量特性  
10 等方面，结合个体差异，综合评估变更引入的影响和风险。

11 生物制品原液和制剂是生物制品药学研究中不可分割的整体，  
12 两者引入的风险共同体现在临床试验用样品中。原液和制剂各自的  
13 药学研究均随临床试验的推进逐步完善，同时原液与制剂的药学特  
14 性可能相互影响。因此临床试验申办者在临床试验研究中需重点关  
15 注原液和制剂研发进程的关联性和同步性。

### 16 (三) 临床期间药学变更可比性研究

17 为保证临床受试者安全，临床试验申办者应结合生物制品药学  
18 研发的实际，确保各阶段临床试验用样品不同批次之间保持基本的  
19 延续性。早期临床试验阶段，临床样品的生产工艺必须与非临床研  
20 究的生产工艺相联系。临床试验期间药学发生变更时，在开展充分  
21 的变更可比性研究和风险评估的基础上，应确定变更后的临床试验  
22 用样品不会增加临床试验的受试者安全风险，适用于即将开展的临  
23 床试验。

24 所有影响临床阶段生物制品质量的药学变更都需要开展可比性  
25 研究予以确认。如变更前样品已无法获得，需提供充分的变更前历

1 史数据进行对比。

2 受生物制品开发阶段、分析方法的成熟度以及对产品和工艺知  
3 识理解程度的影响，临床阶段的生物制品变更可比性研究通常不如  
4 已上市生物制品可比性研究的广泛。临床期间的可比性研究应利用  
5 已获得可用信息，采用合适的方法进行质量可比性评估，并且随着  
6 知识和信息的积累以及分析方法的成熟，逐步完善。

7 早期临床试验期间，由于对研发产品及其生产工艺的认识程度  
8 和数据有限，且仍可通过后续临床试验进行评估，故可开展变更相  
9 关的可比性评估，重点关注影响安全性的药学可比性。随着产品知  
10 识和经验的累积，用于可比性研究的信息会逐渐增多，确证性临床  
11 期间变更的可比性数据全面性要求高于早期临床试验期间发生的变  
12 更。可比性研究常从过程控制、放行检验、扩展的表征研究和稳定  
13 性等方面全面评估产品的质量属性，此外，如果变更影响了纯化工  
14 艺，则应评估去除杂质以及外源因子的能力。确证性临床完成后的  
15 生物制品药学变更，应考虑按上市后变更指导原则开展支持性研  
16 究，并在上市注册申报时一并提交相关可比性研究资料，以支持申  
17 请上市。

18 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  
19 产生影响（如变更改变了生物制品的作用方式或免疫原性、变更导  
20 致新杂质产生等），或当仅用药学分析数据无法排除变更对有效性和  
21 安全性的潜在影响时，可能需要包括 PK/PD 和毒理数据在内的非临  
22 床研究，甚至需要进行变更前后的临床桥接研究。

23 某些可能对临床试验产生重大影响的变更，如新主种子批变  
24 更、特殊制剂辅料变更、延长减毒活疫苗生产用毒种代次、重新亚  
25 克隆筛选等，仅药学研究可能不足以评估变更带来影响，还应该考



1 虑开展非临床和/或临床桥接研究。

2 生物制品临床期间安全性、有效性数据的逐步获得，质量控制  
3 体系的逐渐完善，决定了不同研发阶段生物制品药学变更的风险不  
4 同。即使是同样的变更，在不同临床试验阶段、不同种类生物制品  
5 中的风险也存在差别，因此申办者应遵循具体情况具体分析的原  
6 则，综合分析、判断生物制品变更的潜在风险因素和关联影响。一  
7 般而言，越是到临床试验后期的药学变更，评价其对质量、安全性和  
8 有效性的影响时，在可比性研究的全面性、系统性方面的要求越  
9 高；在完成主要的确证性临床研究项目后至获准上市前引入的变更  
10 的风险评估时，应更加全面、系统，要将产品的质量管理体系是否  
11 完善考虑在内，同时还应兼顾临床试验结果的科学性。

12 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  
13 随或引发其他变更。临床试验申办者需根据实际情况进行评估，有  
14 些变更可以单独进行评估，有些变更可以合并评估，但可比性研究  
15 不需要分开单独进行。总体上应按照较高甚至累加的安全性风险开  
16 展相关的可比性研究工作。

### 17 三、临床期间药学研究阶段性要求

#### 18 (一) 原液 (3.2.S)

##### 19 1、生产 (S.2)

##### 20 1.1 物料控制 (S.2.3)

21 **生产用菌毒种：**应明确菌毒种来源、历史、构建、传代史等过  
22 程，明确限传代次。临床试验期间应持续按《中国药典》相关要求  
23 进行外源因子安全性评价和控制（如适用）。关注影响目的抗原含  
24 量、生物活性（效价）或免疫原性的菌毒种传代特性。

25 **细胞基质/工程细胞（菌）：**应明确细胞基质的来源、历史和传

1 代过程。涉及遗传修饰表达载体的，应具备相关的分析信息，并在  
2 生产过程中制定相关基因表达的控制策略（如适用）[E]。临床试验  
3 期间应持续监测目的蛋白质量属性的变化，如发现序列变异体应进  
4 行风险评估。

5 早期临床试验阶段应具备初步的细胞（菌）传代稳定性研究数  
6 据。确证性临床试验期间应开展全面的细胞（菌）传代稳定性研  
7 究，并拟定合理的体外细胞（菌）限传代次。对于疫苗制品，通常  
8 二倍体细胞最高使用代次应限定在细胞群体倍增水平的前 2/3 内。  
9 传代细胞应限定在细胞未出现致瘤性的安全代次内。种子批遗传稳  
10 定性的评估，通常应自主种子批代次起至少超过疫苗中病毒代次 5  
11 代以上。

12 **细胞库/种子批系统：**应更新细胞库/种子批建立、检定和贮存  
13 的信息（如适用）。应对细胞库/种子批进行相关的表型和基因型表  
14 征，以确保生产用细胞/种子的鉴别、活性和纯度等符合预期。在整  
15 个临床试验期间应关注种子批/细胞库的单克隆性[E]。若临床试验  
16 期间建立 WCB/WSL、引入新的 WCB/WSL、或发生对 WCB/WSL 生长/传  
17 代特性产生影响的变更进而可能影响产品质量时，应进行可比性研  
18 究[E]。

19 在确证性临床试验前应完成符合《中国药典》和/或其他国家监  
20 管机构要求的细胞库建立和检定。

21 **原材料：**临床试验期间应明确原液生产中使用的原材料（包括  
22 但不限于原材料、起始物料、细胞培养基、生长因子、层析填料、  
23 试剂等）及其使用的工艺阶段，并对其进行必要的质量控制[E]，血  
24 液制品生产中使用硅藻土等应提供质量、特征说明[E]。对于生物源  
25 性材料（包括在细胞库/种子批系统建立过程中使用的原材料），应

1 明确来源、工艺步骤、可接受标准、检验情况并进行外源因子安全  
2 性评价[E]。对于关键复杂原材料（如亲和配基单克隆抗体、重组  
3 酶、偶联小分子等），应详细明确生产工艺，并逐步完善可接受标准  
4 [F]，明确生产过程中是否可能引入具有遗传毒性的中间体或其他生  
5 产原材料，若涉及，应充分评估遗传毒性物质安全性风险。对原料  
6 血浆，申办者应进行全面安全管控，包括对单采血浆站的质量审  
7 计；应对每一人份血浆进行复检，并有复检记录；合并血浆留样量  
8 应当满足规定病毒的核酸检测及复测、有关病毒标志物检测及复测  
9 等的用量要求。

10 临床试验阶段，如适用，应对改变的生物源性材料、起始物料  
11 的信息进行更新。如影响产品安全性，应进行充分研究，如适用，  
12 还应评估人或动物源性的外源因子的潜在污染风险、TSE/BSE 风险  
13 [E]。

## 14 1.2 生产商(S. 2.1)

15 应明确临床试验阶段样品的生产商（包括生产、检验）的名  
16 称、地址和职责，包括合同商、生产和检验所涉及各个拟定生产  
17 场所或设施。

18 早期临床试验阶段，发生原液生产商（包括委托方）的改变，  
19 应结合工艺、质量、稳定性，充分评估改变是否带来产品质量、安  
20 全性相关的风险。

21 确证性临床试验阶段，鼓励原液的生产场地、生产工艺与申请  
22 上市阶段一致。如果在此阶段发生生产场地、工艺、规模改变，应  
23 开展全面的可比性研究和评估，可比性研究的范围应基于对变更影  
24 响和临床发展阶段的风险评估。

## 25 1.3 生产工艺与过程控制的描述(S. 2.2)

1 应明确所有连续步骤的工艺流程（图），包括相关的工艺参数和  
2 过程控制（IPCs）[E]。如需要对相关的 IPCs 进行修订，应重新考  
3 虑检测项目和相应的可接受限度的适用性。应适时对工艺参数和过  
4 程控制结果进行评估，以确保工艺和产品质量可控，进行趋势分析  
5 和统计分析（如适用），并评估对产品质量的影响。应说明原液的贮  
6 存和运输条件[E]。应根据开发进度更新未处理收获液的外源因子的  
7 安全性评估信息（如适用）[E]。对于疫苗制品，纯化工艺研究应继  
8 续关注去除培养物中的培养基成分或细胞成分、细菌或病毒本身的  
9 其他非目标抗原成分，以及在工艺过程中加入的试剂等。

10 早期临床试验阶段，初步建立关键步骤的操作范围（如病毒去  
11 除的工艺参数范围），并建立安全性相关过程控制的行动限；对于其  
12 他过程控制，应进行监测[E]。应对关键生产用原材料及生产设备等  
13 进行必要的控制[F]。随着临床试验过程中对工艺、产品知识理解的  
14 逐步加深，应补充完善更多的过程控制信息，在确证性临床前适时  
15 对可接受限度进行回顾性修订[E]。

16 确证性临床试验阶段，基于对工艺和产品的理解，建立并逐步  
17 完善、确定工艺流程中过程控制项目以及可接受标准和/或行动限。  
18 应结合产品目标质量概况充分评估关键质量属性，并根据已有的知  
19 识、工艺研究结果和风险评估情况，对工艺参数及中间品质量属性  
20 进行系统评价，逐步识别和确证关键工艺参数。应确定生产批量和  
21 规模，鼓励确证性临床阶段的工艺、规模与申请上市阶段一致。

22 临床试验期间应更新生产工艺流程图和描述（如适用）。若临床  
23 试验期间发生对产品安全性产生影响的生产工艺和过程控制改变  
24 （如改变病毒灭活/去除工艺等），应开展必要的可比性研究。

#### 25 1.4 关键步骤与中间体的控制(S. 2.4)

1 早期临床试验阶段，应尽可能收集关键步骤与中间体控制的信息，  
2 并对前期建立的可接受标准进行回顾性修订（如适用）[F]，以  
3 确保生产工艺能得到有效的控制。应对工艺过程中添加的可能影响  
4 安全性的关键材料和试剂进行监测/控制。若涉及，中间体的保存时  
5 间和暂存条件应有初步的理化、生物学分析数据支持（如适用）  
6 [E]。应逐步对工艺参数分级，并说明其合理性。

7 确证性临床试验阶段，应明确关键步骤，确定所有与安全性有  
8 关的生产步骤的工艺控制；应逐步完善中间体可接受标准，确保对  
9 中间体的质量进行有效控制，应明确分析方法并进行全面的方法学  
10 验证[F]。若涉及，应采用拟上市生产工艺样品开展中间体的理化活  
11 性和微生物安全属性研究，并制定合理的贮存条件和时间。

## 12 1.5 工艺验证和/或评价(S. 2.5)

### 13 1.5.1 病毒去除/灭活验证

14 对于基因工程重组类蛋白产品，病毒去除/灭活验证程度取决于  
15 产品的开发阶段，通常用于毒理试验的产品不需要进行病毒清除研  
16 究，早期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  
17 变更，则需要下一期临床试验开展前重新进行验证；申办者应结  
18 合工艺步骤考虑选择指示病毒的合理性，并在在开展确证性临床试  
19 验期间到上市申报前，根据 ICH Q5A 进行全面的病毒验证研究[E]。

20 对于病毒灭活疫苗，应继续进行灭活剂和灭活程序的研究，应  
21 建立至少连续 5 批次样品的病毒灭活动力曲线进行灭活效果的验  
22 证，通常以能完全灭活病毒的 2 倍时间确定灭活时间。应重点开展  
23 目标病毒的灭活工艺验证。

24 对于血液制品，应参考《血液制品去除/灭活病毒技术方法及验  
25 证指导原则》，对影响病毒去除/灭活效果的变更开展再验证。原理

1 不变、工艺步骤和关键工艺参数未发生改变的情况下除外。不要求  
2 必须对工艺中冷沉淀步骤进行病毒去除/灭活能力进行研究。

### 3 1.5.2 工艺验证/评估

4 上市申请前原则上应在商业化规模条件下完成至少连续 3 批的  
5 工艺验证。鼓励在整个临床试验开发过程中收集建立和支持工艺验  
6 证的表征/评价数据，以支持在上市申请前完成工艺性能确认  
7 (PPQ)，并建立持续工艺确认计划。

8 早期临床试验阶段，应积累产品质量知识，并完善工艺参数，  
9 逐步建立工艺步骤的分级（是否为关键工艺步骤）以及操作范围，  
10 评估工艺参数、过程控制的改变对产品关键质量属性以及工艺稳健  
11 性的影响。

12 确证性临床试验阶段至上市申请前，应制定工艺验证方案，在  
13 拟上市的生产规模下完成 PPQ 批次生产，以确认和评估工艺的稳健  
14 性和产品质量的一致性。通常上游培养工艺验证应关注细胞形态、  
15 生长特性、密度、活率、代谢水平、目的产物表达水平、体外细胞  
16 寿命限度等；如涉及菌毒种疫苗，还应关注病毒滴度或细胞/菌种活  
17 性（如适用）、目的抗原含量及纯度（如适用）等。纯化工艺验证应  
18 关注纯度、活性、产品相关杂质和工艺相关杂质去除能力等；对于化  
19 学偶联修饰的产品还应确认修饰位点，关注修饰度、未偶联蛋白比  
20 例、修饰偶联对蛋白质量的影响、收率等；应关注中间产物暂存、  
21 超滤膜包/层析介质清洁/储存/再生和循环使用寿命验证、一次性细  
22 胞培养袋/储液袋相容性评价、过滤器/管道提取物相容性评价、运  
23 输验证等。对于多糖蛋白结合疫苗应关注衍生率、结合动力学、特  
24 定的载体蛋白多聚体形式等。

## 25 2、特性鉴定 (S.3)

## 2.1 结构和理化性质 (S. 3.1)

对于基因工程重组类蛋白产品，应在整个临床试验过程中进行特性鉴定及表征研究（包括理化特性、生物活性、免疫化学特性、纯度和杂质等），特性鉴定也是可比性研究和稳定性研究的基础。应说明用于特性鉴定的分析方法的选择理由，并说明其适用性 [E]。应识别出与产品有效性和安全性相关的质量属性，并对其进行合理的控制 [E]。临床试验阶段发生重大工艺变更后应对产品进行充分的表征 [E]。

在早期临床试验阶段，应持续积累对结构明确的重组类生物制品原液结构和理化特性的认识；确证性临床试验阶段应采用正交、先进的技术手段对原液进行全面的表征，应包括一级结构及高级结构电荷异构体的鉴定及必要分析（如适用）、分子大小变异体的鉴定及必要分析、生物学活性研究等，为理解产品结构和功能的关系、建立产品的关键质量属性和制定分析控制策略提供依据。除非是在同类品种中已经充分证明无安全性担忧的质量属性（如单克隆抗体 C 末端赖氨酸变体），通常仅参考文献的研究数据是不够的 [E]。

对于生物类似药，在临床期间应持续进行与不同批次的原研（参照）药全面的头对头质量可比性研究。针对质量相似性研究所观察到的差异，临床试验阶段应证明不会对产品安全性、有效性和免疫原性产生具有临床意义的影响。若临床期间发生可能影响产品质量的工艺变更时，应考虑工艺变更前后的可比性，以及与原研药的相似性。

对于病毒和菌体类传统疫苗，在完成支持开展临床的质量研究基础上，申办者应在临床试验期间进一步完善质量分析。建议结合疫苗自身类型和特点，持续推进有效抗原特异性鉴别、理化性质、

1 纯度和杂质分析、感染性（如涉及）、序列变异（如涉及）、与疫苗  
2 免疫效果相关的生物学活性（如抗原性和免疫原性）等方面的研  
3 究。临床期间应进一步确证疫苗的有效抗原，扩展研究有效抗原质  
4 量与预期免疫效果的相关性。

5 对于佐剂疫苗或多联多价疫苗，还应在临床期间开展佐剂与抗  
6 原相互作用、各组分抗原相互作用等研究。

7 对于血液制品，除了完成支持开展临床的鉴别、分子量大小、  
8 纯度、活性（比活性）、抗 A、抗 B 凝集素等质量研究内容外，申办  
9 者在临床试验期间继续完善质量研究，以累积足够的证据，支持产  
10 品上市申报时批件一致性的要求。进行血液制品扩展质量研究时，  
11 可结合具体产品考虑对产品功能相关功能组分（如凝血因子 VIII 中  
12 vWF）、产品激活状态、可能影响效价的组分（如纤维蛋白原中纤溶  
13 蛋白原）等进行考察。

## 14 2.2 杂质（S. 3.2）

15 临床试验阶段应不断完善对产品相关杂质（如前体、剪切体、  
16 降解产物、聚集物、非目的基因序列、凝血因子类产品应关注激活  
17 情况）及工艺相关杂质（如宿主细胞蛋白、宿主细胞 DNA、培养基  
18 残留物、柱浸出物、残留试剂等、血液制品应关注采集时加入的肝  
19 素，血浆杂质蛋白等。应说明杂质的定性、定量信息（包括临床最  
20 大使用剂量）。对于某些工艺相关杂质（如消泡剂），应合理估计清  
21 除程度和风险评估。如果仅对某杂质进行定性研究，则应有充分的  
22 依据[E]。应对新杂质（如适用）进行鉴定和定量研究，并基于知识  
23 积累和生产经验，质量及稳定性数据，以及安全性评价考虑建立合  
24 适的限度[F]。

25 在上市申请前，应明晰产品全面的杂质谱及贮存期间相应变



1 化，开展相关研究了解产品相关杂质的降解机制，并尽可能进行定  
2 量研究，制定风险控制策略，保证产品安全。

### 3 3、原液质量控制（S.4）

4 在临床试验阶段，由于工艺验证/评价数据尚不充分，所以整个  
5 临床试验过程中质量属性的控制不应仅限于质量标准中设定的检测  
6 项目[E]。

#### 7 3.1 质量标准和制定依据（S.4.1 和 S.4.5）

8 质量标准应包括检验项目、分析方法和可接受标准（如限度、  
9 范围等）[F]。通常原液质量标准应包括产品的关键质量属性，如含  
10 量、鉴别、纯度与杂质、生物活性（效价）、理化特性、无菌/微生  
11 物限度等。质量标准的制定应以相关开发数据、平台知识、非临床  
12 和临床研究中批次的放行和稳定性研究数据为基础，同时兼顾检测  
13 方法的检测能力。

14 随着工艺的改进、知识和经验的积累，可能需要增加或删除检  
15 测项目、改变分析方法，应对既往质量标准和可接受限度进行回  
16 顾，根据目前的临床开发阶段进行适当的调整[E]，并提供代表性样  
17 品批放行的检验结果，以支持质量标准的变化。

18 早期临床试验阶段，原液质量标准中的含量、鉴别、纯度、生  
19 物活性（效价）的验收标准不应采用“报告结果”的方式；考虑到  
20 产品的安全性，应合理地规定产品/工艺相关杂质上限和原液微生物  
21 安全质量属性[E]；对于需要收集足够数据并结合产品表征研究才能  
22 制定合理限度的质量属性（如糖型含量、电荷异构体）可以采用  
23 “报告结果”的形式。除非有足够不纳入理由，质量标准中应包括  
24 生物活性检项[E]。确证性临床试验期间应结合生产经验、质量研  
25 究、临床知识等对质量标准中“报告结果”的指标制定相应的量化

1 标准或限度[E][F]。

2 对于按已上市生物制品（含生物类似药）申请的产品，原则上  
3 应保证产品质量不得低于《中国药典》，或与已上市同类产品的的质  
4 量相当。

### 5 3.2 分析方法（S.4.2.）及方法学验证（S.4.3）

6 如采用药典方法，应说明引用药典通则的编号[E]。如采用非药  
7 典方法，应描述非药典分析方法并说明分析方法的选择理由[E]。对  
8 于新增杂质或降解产物，应建立特异性检测方法和可接受标准，以  
9 便能够进行安全性评价[F]。

10 鼓励尽早建立能反映产品作用机制、经确认的分析方法来检测  
11 生物学活性；如果难以建立，临床早期可以采用结合活性或其他合  
12 理的检测方式，但应尽可能模拟产品的作用机制，并在临床试验完  
13 成前建立生物学活性方法，注意对临床期间样品进行留样，以便生  
14 物活性（效价）数据的溯源。

15 早期临床试验阶段，对于如病毒检测、无菌、微生物限度、ADC  
16 药物游离小分子、脂肪酸链等安全性相关的检测项目，应在I期临  
17 床试验前完成除耐用性以外的全面方法学确认/或验证后，临床期间  
18 继续深入相关方法学研究。

19 通常应在确定性临床试验期间，工艺性能确认之前，以确证性  
20 临床的代表性批次样品，参照《中国药典》要求开展全面的方法学  
21 验证。

22 临床期间如发生分析方法的优化或改进，在制定后续的可接受  
23 限度时，应建立产品研发早期和后期检测数据的相关性[F]，应进行  
24 方法的桥接研究和评估（如适用），原则上新分析方法的检测能力不  
25 低于旧分析方法。

### 3.3 批分析 (S.4.4)

应汇总放行批次列表信息，包括批号、批量、生产地点、生产日期、质量标准和检测结果以及生产工艺版本等信息；包括所有用于非临床和临床试验批次原液的批分析数据。

若临床期间原液的质量标准发生变化，应采用临床试验代表性批次的放行检验结果，支持质量标准的变化[F]。

### 4、对照品/标准品 (S.5)

由于生物制品结构复杂，为衡量临床试验期间不同批次产品的一致性，以及拟上市产品与临床试验研究用样品之间的可比性[E]，应采用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参考品。

若有国际或国家标准品，则可以作为一级对照品，并用其标定企业内部参考品[E][F]，但某些国际或国家标准品的应用可能限于特定的检测方法（如生物学活性）[E]。如适用，需对产品有关物质、产品相关杂质和工艺相关杂质分别建立对照品。

若没有国际或国家标准品，应建立企业内部参考品。对于临床试验过程中不同阶段的内部参考品应进行全面的表征和稳定性考察等，以确保不同阶段的参考品可比。通常建议以确证性临床的代表性工艺的批次建立一级参考品，以保证未来商业化产品与临床样品之间的可比性。对一级参考品进行完全表征后，可以用一级参考品建立标定新的合格的工作参考品[F]。

对于生物类似药，在临床试验早期，如需要，可采用原研药作为初始参考品，后期应选择临床试验代表性工艺的批次进行全面表征和标定后作为内部参比品。

### 5、容器包装系统 (S.6)

1 应明确临床试验期间用于运输和/或贮存原液的容器密封系统的  
2 信息及变化[E][F]，并应考虑原液与直接接触包装材料之间可能的  
3 相互作用[E]，证明容器包装系统不会对原液质量产生负面影响（如  
4 吸附、纯度降低等），开展原液贮存容器全面的相容性（浸出物、可  
5 提取物等）、密封性研究。

## 6 稳定性 (S.7)

### 6.1 稳定性总结和结论（方案/材料和方法）

8 稳定性方案应包括稳定性指示方法，以确保能检测出原液的纯  
9 度/杂质谱和生物学活性（效价）等的变化特征。由于许多产品固有的  
10 的复杂性，应尽可能开发建立多种具有稳定性指示能力的分析方  
11 法，最大限度检出原液质量属性的变化[F]。除有充分的理由，稳定  
12 性研究方案中应纳入生物学活性[E]。

13 早期临床试验期间，稳定性研究的数据应能够支持临床试验的  
14 开展。原液稳定性考察批次的质量应能代表拟进行临床试验使用的  
15 样品，可以使用与实际包材成分相同但规模缩小的容器进行原液稳  
16 定性研究[E]。

17 确证性临床试验阶段，应参考 ICH Q5C、《生物制品稳定性研究  
18 技术指导原则（试行）》等相关指导原则制定全面的稳定性研究的方  
19 案，以支持拟申请上市产品贮存期的设定[F]。应在药物研发阶段进  
20 行原液的影响因素试验（如极端 pH、光照、振荡、冻融、高温、氧  
21 化等），并在上市申请前完成，以确认原液内在的稳定性、潜在的降  
22 解途径及拟用的分析方法的稳定性指示能力与适用性。

### 6.2 稳定性数据/结果

24 应以表格形式汇总相关的稳定性数据，标明受试批次、生产日  
25 期、工艺版本、组成、贮存条件、时间点、质量标准和检测结果。

1 对稳定性研究期间有变化趋势的检项，应进行数据集分析及评估  
2 [E]。

3 若证明原液变更质量具有可比性，可利用变更前后批次稳定性  
4 数据，用于支持后续临床试验样品的贮存期的设定[E]。在临床开发  
5 的早期阶段，应逐渐积累原液稳定性研究数据和稳定性特征。在确  
6 证性临床试验期间，应全面了解原液的稳定性特征[E]。

## 7 (二) 制剂 (3.2.P)

### 8 1、生产 (3.2.P.3)

#### 9 1.1 生产商 (3.2.P.3.1)

10 应明确临床试验用样品每个生产商（包括生产、检验）的名  
11 称、地址和职责，包括合同商、生产和检验所涉及的所有拟定生产  
12 场所或设施。

13 早期临床试验阶段发生制剂生产商（包括委托方）的改变，应  
14 结合工艺、质量、稳定性充分评估改变是否带来产品质量、安全性  
15 相关的风险。

16 确证性临床试验阶段，鼓励制剂的生产场地、生产规模应与申  
17 请上市阶段一致。若在此阶段发生生产场地、工艺、规模等改变，  
18 应开展全面的可比性研究和评估，可比性研究的范围应基于对变更  
19 的影响和临床开发阶段的风险评估。

#### 20 1.2 处方和批处方 (P.3.2)

21 应明确临床试验期间的剂型，明确处方中所有物质组分的定量  
22 信息及制剂生产中用到的所有物质，明确处方的所有组分功能，以  
23 及参考的质量标准（如：《中国药典》或生产商的质量标准），若使  
24 用任何新的药物剂型或辅料，应有足够的理由和安全性数据支持  
25 [E]。

1 应明确临床试验期间代表批次样品的批次配方、批量或批量范  
2 围[E]。若适用，对随附稀释剂进行必要的控制[E]。

3 确证性临床试验前，应确定制剂的组分及剂型，若涉及通过装  
4 置释药的某些制剂（如吸入气雾剂（MDIs）、干粉吸入剂（DPIs）和  
5 鼻喷雾剂）的配方，应与拟上市产品相似[F]。如适用，确证性临床  
6 试验使用的新型给药系统应经过全面安全性评估验证，并与拟上市  
7 保持一致。

8 因处方改变可能影响到产品质量、安全性、临床使用、剂量和  
9 稳定性，对于临床试验阶段任何处方（包括活性成分浓度和辅料组  
10 分）的改变[E]，应说明理由，并具有相应的数据支持。

### 11 1.3 生产工艺与工艺控制（P. 3.3）

12 应明确所有连续步骤的工艺流程图，包括相关的工艺参数和过  
13 程控制（IPCs）[E]。在开发过程中，应逐渐累积工艺信息，应逐渐  
14 提供更多的过程控制检测项目和限度，并对可接受限度进行回顾  
15 [E]。对于半成品配制（如适用），应规定有效成分或活性单位加入  
16 的定值。对于需要添加佐剂的疫苗产品，应结合临床研究等继续确  
17 定佐剂的必要性及其剂量。

18 早期临床试验期间，控制策略应侧重于安全性相关的过程中控  
19 制，IPCs 可记录为行动限或报告为初步可接受标准[E]；其他 IPCs  
20 应进行监测[E]。应逐步对工艺参数分级，并说明其合理性。

21 确证性临床试验阶段，基于对工艺和产品的理解，建立并逐步  
22 完善、确定工艺流程中过程控制项目以及可接受标准和/或行动限。  
23 逐步识别和确证关键工艺参数。应确定批量和生产规模。鼓励确证  
24 性临床试验阶段的生产场地、生产工艺与商业化生产一致。

25 临床试验期间更新生产工艺流程图和描述（如适用）。若临床试

1 验期间发生对制剂关键质量属性产生影响的生产工艺和过程控制改  
2 变（如吸附、脂质包封/包装、冻干），应开展必要的可比性研究。

#### 3 **1.4 关键步骤与中间品的控制（P. 3.4）**

4 随着临床试验期间生物制品开发进程，应逐渐累积工艺知识，  
5 逐步完善生产工艺中关键步骤控制和可接受限度。如果预期需要保  
6 存中间品，则应说明贮存期限和条件，并通过理化、生物学和微生  
7 物性质的数据来说明合理依据[E]。对于过滤除菌，在过滤之前，应  
8 关注最大可接受的微生物限度。对于干热灭活的血液制品，应同时  
9 对冻干工艺和干热灭活工艺进行控制。对于早期临床试验用样品，  
10 应基于有限数据，尽可能明确关键步骤的检测方法和可接受限度  
11 [E]。

12 确证性临床试验阶段，应明确关键步骤和关键设备（如血液制  
13 品巴氏消毒设备），并进行控制[F]。

#### 14 **1.5 工艺验证和/或评价（P. 3.5）**

15 通常在上市申请前随原液工艺验证一并进行制剂工艺验证，在  
16 拟上市的生产规模下完成 PPQ 批次生产，以确认和评估工艺表现的  
17 稳健性和产品质量的一致性。工艺验证中所用过程控制应对生产工  
18 艺进行充分监测，确保产品一致性。若适用，应说明无菌工艺和冻  
19 干的验证情况[E]。灭菌工艺的验证应与拟上市产品具有相同的标  
20 准，关注产品安全性相关信息 [E]。

21 对于多剂量包装容器的无菌产品或非无菌产品，应继续在确证  
22 性临床试验期间完成抑菌效力的考察、验证。

23 对于含终端病毒灭活（如巴氏灭活、干热法灭活）工艺的产品  
24 品，若工艺变更可能影响终端病毒灭活工艺，应进行终端灭活工艺  
25 的再验证。

## 2、辅料及控制 (P. 4 & A. 3)

早期临床试验期间，对于药典辅料，应明确参考的质量标准，例如《中国药典》、EP、USP-NF等）[E]。对于非药典辅料，应提供包括检验项目、可接受标准和分析方法，说明此类辅料的生产和控制或提供参考的质量标准[F] [E]。对于人或动物源性辅料，应提供关于外源因子安全性评价的信息（如来源、质量标准、已有检验的描述）和病毒安全性数据[E]。此外，应将TSE/BSE的合规情况进行记录。若使用已上市人血白蛋白作为辅料，人血白蛋白除了应达到注册标准以外，申请人应该建立相应的检测方法和内控标准。若使用其他任何未经批准的血浆衍生药物作为辅料，则应进行完整的外源因子安全性评价[E]。对于首次用于药品或用于新的给药途径的辅料，应明确使用该材料的必要性。对于新辅料应具有生产、表征和控制的详细信息，及安全性支持数据（非临床和/或临床）[E]。

应在确证性临床试验阶段充分说明新辅料、非药典辅料的生  
产、工艺控制、表征、分析方法及可接受标准[F]。

建议参考相关国内及国际规范指导原则进行佐剂相关研究，并在临床期间不断完善。

## 3、制剂的质量研究和控制 (P. 5)

制剂质量研究和控制的基本原则与原液相同，但对于联合疫苗和复合制剂，应继续对各组分间的相互作用，以及抑菌剂、佐剂等辅料成分对活性成分及检测的影响进行研究。在产品的开发过程中和工艺发生重大变更时，均应进行全面的质量特性分析。

### 3.1 质量标准及制定依据 (P. 5.1)

建立制剂质量标准时，应考虑生产工艺、原液和成品的稳定性、临床前及临床研究用批次数据及分析方法等。制剂的质量标准



1 应包括检验项目、分析方法和可接受标准（如限度、范围等）。在质  
2 量标准中，针对用于临床试验的产品批次，应明确规定检测项目和  
3 验收标准，以充分控制产品的质量 [E]。

4 早期临床试验阶段，通常来讲，基于有限数量的开发批次以及  
5 非临床和临床研究中使用的批次设定初步的验收标准，同时申办者  
6 应考虑安全性因素和开发阶段 [E]。通常认为制剂质量标准中应包含  
7 含量、鉴别、纯度检测。对于无菌产品，无菌和内毒素试验是必须  
8 的 [E]。除非有足够不纳入理由，质量标准中应包括生物活性检测  
9 [E]。若涉及，应对原液检测中未涵盖（如制剂生产过程和/或储存  
10 过程中引入）的其他杂质和降解产物进行鉴别和量化 [E]。当由于工  
11 艺改变或产品降解而导致目的产物的异质性（产品相关杂质、产品  
12 相关物质）与临床前和临床开发所用产品不一致时，应对这些改变  
13 的影响做出评价。原则上，临床研究用样品的杂质水平不得超出动  
14 物安全性和前期临床试验数据，或平台知识/产品特定评估所支持的  
15 相应杂质水平，并应指定杂质含量的上限。

16 确证性临床试验阶段，随着知识和经验的增加，可能需要增加  
17 或删除参数并调整分析方法 [E]。应对既往质量标准和可接受限度进  
18 行回顾，根据目前的临床开发阶段进行适当的调整 [E]，并提供代表  
19 性的临床试验用样品批放行的检验结果，以支持质量标准的变化。  
20 对含有多种活性成分的制剂，应结合临床给药剂量对每一种活性组  
21 分的含量、生物活性（效价）制定质量标准，确保所用检测方法能  
22 准确区分不同组分。对于多剂量制剂，应确保每次给药剂量的准确  
23 性及使用期间的微生物限度。对微生态活菌制品，可制备成片剂、  
24 胶囊、颗粒剂或散剂等多种速释或缓释剂型，应开展溶出度或药物  
25 释放实验 [F]。对于疫苗产品，如适用，还应根据疫苗特点纳入能够

1 综合表征产品体液免疫或细胞免疫效果的检测指标。

### 2 3.2 分析方法 (3.2.P.5.2) 及分析方法验证 (3.2.P.5.3)

3 参考原液部分相应内容。

### 4 3.3 批分析

5 参考原液部分相应内容。

### 6 4、对照品/标准品 (3.2.P.6)

7 参考原液部分相应内容[E]。

### 8 5、容器包装系统 (3.2.P.7)

9 临床试验期间, 如果可能, 应具备包装材料的合格信息以及相  
10 关的批准和注册信息。若包材为药典已收录的材料, 应参考相关药  
11 典专论[F][E]。如果包材为吸入气雾剂、一次性注射器械  
12 ([F][E]) 等生物制品的非典型给药系统或者使用了非药典材料  
13 [E], 则应有使用的理由, 并符合预设的质量标准[E], 模拟实际使  
14 用条件证明给药剂量的可重复性和准确性, 应尽可能与拟上市产品  
15 的容器系统一致。

16 预充针等包装的生物制品, 应安药械组合产品要求, 除了考察  
17 包材本身对活性成分质量的影响, 以及包材相容性研究外, 还应关  
18 注包材性能稳定性对产品使用上的影响。

19 早期临床试验阶段应进行初步的相容性研究, 证明容器密封系  
20 统不会对产品质量产生负面影响(如吸附、纯度降低等)。

21 确证性临床试验期间应开展容器密闭系统的全面研究, 应开展  
22 制剂贮存容器全面的相容性(浸出物、可提取物)、密封性研究。

### 23 6、稳定性 (3.2.P.8)

24 稳定性项目中的制剂批次的质量、包材应代表拟定临床试验中  
25 使用产品, 临床期间稳定性研究的数据应能够支持临床试验的开

1 展。在有合理依据的情况下，归一法（括号法）和矩阵方法是可以  
2 接受的[E]。需要配套使用的制剂（与稀释剂混合、与佐剂混合  
3 等），应提供配套稀释剂/佐剂的稳定性研究考察方案，应配套考察  
4 稳定性研究末期的稳定性 [F]。对于预期需要经过复溶、稀释、混  
5 合放置后使用的制剂或多剂量使用系统，应提供使用中稳定性研究  
6 数据[E]。

7 早期临床试验前应制定涵盖拟定的制剂临床研究期间的稳定性  
8 方案，包括质量标准、分析方法和试验间隔[F]。分析方法应确保可  
9 检出稳定性考察期间活性成分的纯度/杂质特征和生物活性（效  
10 价）的变化。由于许多剂型固有的复杂性，可能没有单一指示稳定  
11 性的方法或参数能够说明药品的所有稳定性特征，申请人应考虑制  
12 定可指示稳定性的多种分析方法，以检测药品质量的重大变化[F]。  
13 试验间隔通常应遵守 ICH Q5C 的规定。稳定性研究的期限应至少能  
14 够涵盖所开展的临床试验的要求[F]，证明产品从放行至患者给药的  
15 有效期是合理的[E]。制剂稳定性方案应考虑原液的稳定性属性  
16 [E]。

17 影响因素试验鼓励在药物研发的早期进行制剂的影响因素试验  
18 稳定性，如果前期没有研究，应上市申请递交前完成影响因素试验  
19 稳定性试验。确证性临床研究时，申请人应全面了解活性物质的稳  
20 定性特征。对药物稳定性试验中特有检验项目，应充分解释并描述  
21 [F]。应参考 ICH Q5C、《生物制品稳定性研究技术指导原则（试  
22 行）》等相关指导原则制定全面的稳定性研究的方案，以支持拟申请  
23 上市产品有效期的设定[F]。

24 若处方、稀释剂/佐剂发生变化时，需对重新配制后的产品进行  
25 稳定性研究，并用代表性批次进行稳定性研究[F]。

1

## 2 四、临床试验期间药学变更管理

### 3 (一) 临床试验期间药学变更管理

4 为了保障临床受试者的安全，临床试验申办者应自我评估变更风  
5 险及对风险的可控性。对于可能增加受试者安全性风险的重大药学变  
6 更，临床试验申办者应及时递交补充申请。补充申请内容可包括获得  
7 的新的药学安全性资料、对前期提交的药学安全性信息改变资料以及  
8 为了保证下一期临床研究试验的药学安全性信息等任何（重大）其他  
9 有关安全的修订资料。

10 根据变更的具体事项，建议从以下几个方面提交临床期间的变更  
11 申请的资料：

12 1、明确变更原因，详细说明变更事项；2、若涉及生产用原材料  
13 的变更，需提供必要的来源证明性材料；3、若涉及工艺变更，除分  
14 析变更步骤的可比性外，还应分析变更对下游工艺及产品的影响，特  
15 别关注对下游病毒灭活/清除工艺的影响，必要时情况下应重新开展病  
16 毒灭活/清除工艺的验证。提供工艺变更前后关键工艺控制指标的  
17 可比性分析数据（如中间体纯度和活性、相关杂质的去除、产品收率等），  
18 理论上随着产品的开发程度的不断加深，申办者需提供的工艺关键控  
19 制指标的可比性数据应不断完善；4、若变更造成杂质谱的变更，应  
20 对新增杂质进行必要的鉴别，并分析其对临床用药的影响；5、对变  
21 更前后的产品进行全面的质量对比研究（如结构表征、生物学活性等）；  
22 6、如需要，提供强制/加速稳定性对比研究数据以及长期稳定性数据，

1 提供变更后稳定性研究计划，并承诺按照稳定性研究计划进行稳定性  
2 研究。7、若涉及，提供直接接触包装材料的相容性研究数据；8、若  
3 必要，应进行非临床、临床研究，以桥接不同开发阶段的数据。

4 药审中心应在规定时限内完成技术审评。临床试验申办者如在规  
5 定的审评期间内未收到国家药品监管审评机构提出否定或质疑意见  
6 的，可按更新的药学研究信息继续开展临床试验。确证性临床完成后  
7 的生物制品药学变更可在上市申请时一并提交。

8 不对生物制品安全性具有潜在影响的变更，临床试验申办者可  
9 以直接实施，风险自担。临床试验申办者应详实记录临床期间生物  
10 制品药学研究和变更的所有内容，包含支持或确证性研究数据、药  
11 学安全性综述以及对国家药品监管审评机构意见的回复等，以年度  
12 报告的形式将获得的相关资料在下一个年度提交递交国家药品监管  
13 审评机构。

14 某些变更影响生物制品物质基础或导致注册类别改变，如生产  
15 菌毒种变更、采用新佐剂等，可能需要重新进行临床试验申请。

16 通常，已识别、但未实际实施于临床受试者的潜在安全性风险  
17 不影响已进行或正在进行的临床试验。但如发现临床试验存在安全  
18 性问题或者其他风险的，国家药品监管审评机构有权立即暂停或者  
19 终止该临床试验。临床试验申办者通过补充研究解决或排除安全性  
20 问题后，可通过递交修订或补充药学安全性信息的补充申请，消除  
21 产品安全性风险，并在得到认可后，继续开展相应临床试验。

## 22 (二) 临床试验期间影响安全性的变更示例

23 参照国内外指导原则并结合现有的经验和认知，临床试验期间  
24 对安全性有潜在影响的药学变更事项，包括但不限于：

1       **1、原液**

- 2           ● 原液生产企业的变更[F] [E]。
- 3           ● 关键原材料的实质性变更[F]。变更供应商除外。
- 4           ● 新的主细胞库/主种子批[E]。采用原主细胞库、主种子批制成，方法不变、代次不变除外。
- 5           ● 亚克隆筛选变更。
- 6           ● 确保细胞\细菌\病毒生长的关键步骤控制的变更[F]。
- 7           ● 影响病毒灭活和\或去除的生产工艺改变[F] [E]。
- 8           ● 影响杂质清除的生产工艺改变[F] [E]。
- 9           ● 增加或省略纯化步骤[E]。
- 10          ● 其他对生产工艺的实质性变更[E]。
- 11          ● 变更（放宽、删除）关键过程控制的范围[E]。
- 12          ● 删除原液质量标准中与产品安全性相关的检验项目[F] [E]。
- 13          ● 变更（放宽）影响原液安全性的标准限度[F] [E]。
- 14          ● 任何影响安全性的药学新信息（如发现新杂质、TSE 风险变大等）[F]。
- 15          ● 关键质控项目分析方法的显著改变[E]。
- 16          ● 放宽储存条件，或因为安全性原因变更储存条件[E]。

19       **2、制剂**

- 20          ● 处方或剂型的改变（包括活性成分浓度和辅料组分的变更、水针改粉针、由水针/粉针改为预充式注射液等）[F]。
- 21          ● 制剂生产企业的变更[F] [E]。

- 1 ● 对病毒灭活\清除有影响的关键设备变更（如血液制品巴氏
- 2 消毒设备变更）。
- 3 ● 影响病毒或杂质清除的生产工艺改变[F][E]。
- 4 ● 其他对生产工艺的实质性变更[E]。
- 5 ● 变更、放宽、删除关键过程控制的范围[E]。
- 6 ● 影响辅料安全性的来源、标准等变更[E]。
- 7 ● 佐剂变更。
- 8 ● 删除制剂质量标准中与安全性相关的质控项目[F][E]。
- 9 ● 放宽、改变影响制剂安全性的质量标准[F][E]。
- 10 ● 任何影响安全性的药学新信息（如发现新杂质、TSE 风险变
- 11 大）[F]。
- 12 ● 关键质控项目分析方法的显著改变[E]。
- 13 ● 影响产品质量的直接接触药品的包装改变（例如影响释放能
- 14 力、剂量准确性）[F]。
- 15 ● 直接接触包装材料（包括涂层、粘合剂等）性质变化[E]。
- 16 ● 放宽储存条件，或因为安全性原因变更储存条件[E]。

17

## 18 五、沟通与交流

19 本指导原则不可能囊括所有临床试验期间药学研究和变更内  
20 容，鼓励临床试验申办者随临床试验的推进和对产品关键质量数据  
21 了解的加深及早与药品监管审评机构进行沟通，以支持不同临床阶  
22 段中产品的使用。沟通交流会议讨论结果形成的会议纪要可作为药

1 物研发和后续审评的依据。

2 临床申办者可在提出的临床试验期间药学变更申请之前，向国  
3 家药监督管理局药审中心提出沟通交流会议申请。沟通交流会议资料  
4 应包括对已有的药学和非临床研究数据及其他研究数据的完整总结  
5 资料。申请人应自行评估现有的研究是否符合申报拟实施临床试验  
6 的基本条件，并明确拟与国家药监督管理局药审中心讨论的问题。临  
7 床试验申办者也可通过国家药监督管理局药审中心技术审评反馈和沟  
8 通交流平台，就预期可能增加受试者安全性风险但本指导原则没有  
9 涵盖的技术问题与药品审评机构进行交流。

10

## 11 六、参考文献

12 1、《药品注册管理办法》（国家食品药品监督管理局令第 27  
13 号），NMPA，2020。

14 2、《生物制品注册分类及申请资料要求》（国家药监局 2020 年  
15 第 43 号公告）

16 3、《关于调整药物临床试验审评审批程序的公告》（国家局  
17 2018 年第 50 号公告）

18 4、《新药 I 期临床试验申请技术指导原则》国家食品药品监督  
19 管理总局 2018.1。

20 5、《创新药（化学药）III 期临床试验药学研究信息指南》  
21 2018.3

22 6、《创新药（化学药）临床试验期间药学变更技术指导原则》



1 2020,7。

2 7、《中药新药研究过程中沟通交流会议药学资料要求的指导原  
3 则（征求意见稿）》2020.7

4 8、《药品审评中心与注册申请人沟通交流质量管理规范（试  
5 行）》2020.7

6 9、《生物制品稳定性研究技术指导原则（试行）》2015.4

7 10、《药物临床试验质量管理规范》国家食品药品监督管理局令  
8 第3号2020.4

9 11、Guidance for Industry INDs for Phase 2 and Phase 3 Studies  
10 Chemistry, Manufacturing, and Controls Information, FDA CDER,2003.

11 12、Guidance for Industry IND Meetings for Human Drugs and  
12 Biologics CMC Information” FDA CDER,CBER,2001.5.

13 13、Guideline on the requirements for quality documentation  
14 concerning biological investigational medicinal products in clinical  
15 trials, EMA, 2018.

16 14、ICH Q5C:Quality Of Biotechnological Products:Stability  
17 Testing Of Biotechnological/Biological Products,1995

18 15、ICH Q5D:Derivation And Characterisation Of Cell Substrates  
19 Used For Production Of Biotechnological/Biological Products ,1997

20 16、ICH Q5E:Comparability of Biotechnological/Biological  
21 Products Subject to Change in Their Manufacturing Process. November  
22 2004

1           17、ICH Q6B:Specifications: Test Procedures And Acceptance  
2 Criteria For Biotechnological/Biological Products,1999

3           18、ICH Q8(R2): Pharmaceutical Development, 2009

#### 4           七、名词解释

5           早期临床 (Early-Phase Clinical): 指临床药理和探索性临  
6 床, 原则上应包括初步的安全性评价、药代动力学研究、初步的药  
7 效学研究和剂量探索研究。

8           确证性临床 (Therapeutic Confirmatory): 是指获得用于支持  
9 上市的核心有效性数据的临床试验。

10          平台化技术 (Platform Technology): 系指同一生产企业对特定  
11 类型产品具有绝大部分相似的生产、质量控制的共性技术平台, 通  
12 常已经过多个产品临床前和临床验证。

13          关联变更 (Related Changes): 指一项变更伴随或引发的其他  
14 变更。

15          过程控制 (In-process Control): 生产期间实施的检查, 用于  
16 监测或调整生产过程, 以确保中间或最终产品符合相应的质量标  
17 准。生产环境或设备控制也视为生产过程中控制的一部分。

18          关键工艺参数 (Critical Process Parameter): 指其波动会影  
19 响到产品关键质量属性而应该被监测或控制的工艺参数, 以确保能  
20 生产出预期质量的产品。

21          关键质量属性 (Critical Quality Attribute): 指产品的物  
22 理、化学、生物或微生物性质或特征, 应在适当的限度、范围或分

1 布之内，以确保预期的产品质量。

2

3 **八、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
CTD	Common Technical Document	通用技术文件
MDI	Metered Dose Inhalers	吸入气雾剂
DPIs	Dry Powder Inhalations	干粉吸入剂

4