

**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)**

二〇二四年 六月

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	7
三、药学研究阶段性要求.....	7
(一) 原液	7
(二) 制剂	15
四、药学变更评估和可能增加安全性风险的变更事项 ..	20
五、参考指南.....	23
六、名词解释.....	25
七、缩写词列表.....	26

一、前言

为规范临床试验期间生物制品药学研究和变更，满足不同阶段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》、《药品注册管理办法》和《药品上市后变更管理办法（试行）》，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，是生物制品临床试验期间开发的重要目标，也是推进临床试验和上市申请的基础。

本指导原则与生物制品临床试验申请药学技术要求相衔接，并以满足上市许可药学要求为目标，在参考、借鉴国内外相关技术指导原则的基础上，旨在从技术角度阐述临床试验期间如何持续开展生物制品药学研究，以及研究内容的阶段性要求。此外，通过例举临床试验期间可能增加安全性风险的药学变更事项，引导和规范临床试验期间生物制品药学变更申报。

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和/或更新，涵盖生产用原材料、生产工艺、质量、稳定性及包装系统等研究和变更。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本指导原则基本理念开展研究，同时需结合相应技术指南开展产品特异性的变更研究。本指导原则不适用于血源筛查的体外诊断试剂。

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，仅反映现阶段我们的认知和观点。临床试验申办者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，结合品种特点具体问题具体分析，开展充分的评估和研究，推进生物制品上市开发进程。

二、一般原则

（一）基本考量

1. 科学规划

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，应对临床试验期间药学研究和变更进行科学地规划和管理。因研究数据有限，早期临床试验阶段主要基于研发经验及先验知识（如平台知识）等进行规划。随着临床数据的获得和药学研究数据的积累，还需对该规划进行相应地完善。

平台知识（Platform technology）有助于创新产品的快速开发并为产品开发过程中的变更风险评估提供支持性数据。结合临床变更的阶段性考虑及与上市后变更的不同，本指导原则中平台知识系指制造商用于开发和/或生产类似产品的一种或一系列技术，采用该技术的既往产品已上市或已开展临床研究。如后续产品开发过程中，该技术产品骨架（可能包括核酸载体、病毒载体、蛋白骨架等）、生产工艺、关键质量属性及 GMP 执行情况等要素基本不变，则可视为一个平台。该平台既往获得的经验和知识、生产的数据（关于生产、控制和稳定性）以及方法验证都可作为支持性数据，用于更快速地评估和开发符合平台界限的新产品及新产品开发过程中的药学变更。对于采用平台知识进行风险评估的情况，应提供充分的支持性依据，如具体药学研究数据的比较分析、作用机制相关的分析、既往临床研究进展等。

2. 阶段性考量

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、完善和修订的过程。临床试验期间药学研究和变更与首次申请临床试验前研究以及上市后变更研究不同，该阶段药学研究和变更的目的是以不增加临床受试者安全性风险为前提，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依据。

在早期临床试验阶段，生物制品药学研究和变更应着重关注安全性风险，如原材料变化可能引入的外源因子，工艺变更可能对病毒/细菌的清除产生的影响等，并保持生物活性（效价）和纯度等质量属性可比。

原则上，生物制品临床试验期间对安全有效性有重大影响的变更应在确证性临床试验结束前完成，原液生产工艺应基本稳定，制剂处方和工艺应确定，工艺规模和控制应有代表性使确证性临床试验阶段的规模、工艺等方面与商业化生产的衔接更加密切。鼓励临床期间的药学变更获得临床试验安全有效性数据支持。

由于生物制品临床研发具有不确定性，完成确证性临床试验后的药学变更难以避免。即便如此，可能对生物制品安全性和有效性有重大影响的药学变更，一般不建议在该阶段实施，除非有充分的数据支持。

3. 不同类型生物制品的考量

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同。

对于创新型生物制品，鼓励企业依据质量源于设计（Quality by

Design, QbD)的框架整体设计开发,创新型生物制品由于相对缺少先验知识,需要进行较多风险分析和实验设计(Design of Experiments, DOE),逐步确定关键工艺参数(Critical Process Parameter, CPP)和关键质量属性(Critical Quality Attribute, CQA)的联系。在早期临床试验阶段,一般应确立安全相关的 CPP 和生产过程控制(In process controls, IPCs)项目、可接受限度,并对非安全相关的 CPP 和 IPCs 进行必要的监测,随着药学研究的推进,对药物、生产工艺的理解不断加深,逐步确定 CPP 及 IPCs 的范围。在确证性临床试验阶段,鼓励采用拟商业化生产规模的工艺,并进行质量标准的更新、完善。

对于改良型生物制品,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 and 变更。

对于按已上市生物制品(含生物类似药)申请的生物制品,因有同类产品可借鉴,建议开展全面的临床前比较研究,临床试验期间宜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,为上市做准备。在减免阶段性临床试验及人体数据要求时,若发生有重大影响的药学变更,药学研究数据不仅需确保受试者的安全,还应支持药物有效性的评价。

4. 不同类别生物制品的考量

传统预防用疫苗(如减毒活疫苗、灭活疫苗等)通常具有物质基础复杂、纯化困难、难以全面表征等特点,且临床受试群体有别于治疗用生物制品,因此,临床试验期间药学研究 and 变更的要求应与其他产品有所区别,但基本理念和原则一致。为确保受试者安全,发生有重大影响的变更时,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

与保护效力相关性需确证性临床研究最终确认，但在早期临床试验阶段的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，并开展疫苗安全性和有效性的综合评估。

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。该类生物制品应高度纯化，并应采用现有先进的分析手段逐步全面确认一级结构、高级结构、翻译后修饰、生物学活性（效价）、产品相关物质和杂质等。对于偶联/修饰的蛋白或多肽类产品，还需参考相关技术指导原则对修饰/偶联的位点、比例等质量属性进行研究。临床试验期间发生变更时，当药学可比性研究不足以排除变更带来的安全性风险时，应开展相应的非临床/临床可比性桥接研究。

用于血液制品生产的人血浆属稀缺性资源，由于存在潜在的病毒污染风险，病毒安全控制是血液制品质量控制的核心内容。对于血液制品工艺的开发，一方面应关注对病毒安全性、产品效价等质量属性的影响；另一方面，临床试验期间研究和上市前工艺验证的规模、批次可结合提高综合利用率和可代表性工艺综合考虑。

5. 原液和制剂的关联性

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能相互影响，因此临床试验期间药学研究和变更还需重点关注原液和制剂研发进程的关联性。若原液变更对制剂有影响，需同时开展原液和制剂的研究。若原液变更不影响制剂，可不开展制剂的研究。

(二) 药学变更风险评估和可比性研究

为保证受试者安全，桥接变更前的非临床/临床研究，应充分评估药学变更可能对质量、安全性、有效性的影响，并开展可比性研究予以确认。

1. 风险评估

临床试验期间，生物制品质量控制体系逐渐完善，安全、有效性数据逐步获得，即使是同样的变更，在不同临床试验阶段、不同类型和不同类别生物制品中的风险也存在差别。

早期临床试验阶段，由于申办者对工艺和产品的知识累积有限，药物的人体安全性尚未完全确立，进行变更风险评估时可能不全面，需结合非临床安全性评价结果和早期临床研究评估药学变更对于受试者安全性可能产生的影响。临床试验结果是产品上市时风险获益比评估的主要依据，伴随知识的积累，风险评估系统逐步完善，对变更的风险评估会更加成熟。确证性临床阶段，除需重点关注受试者安全性外，还需兼顾临床试验结果的科学性。对完成确证性临床试验后的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内。同时风险评估应包括对所有变更的逐项审查，明确变更的原因并考虑变更潜在影响的风险。

因此，应遵循具体情况具体分析的原则，综合分析、判断生物制品变更的潜在风险因素和关联影响。鼓励参照 ICH Q9 等相关指导原则进行科学的风险评估。

2. 可比性研究

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、对工艺和药物的认知程度等影响。对临床试验期间发生的所有药学变更，应结合变更发生的阶段、变更影响程度等，参考 ICH Q5E 开

展相适应的变更可比性研究，以评价变更对药物质量、安全性和有效性的影响。

在早期临床试验阶段，可比性研究通常不如上市后的全面，在未对安全性产生负面影响的基础上，鼓励质量不断提高。随着知识和工艺经验的积累，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、系统性方面的要求越高。如果变更发生在确证性临床试验验证之后，应按照 ICH Q5E 和上市后变更的要求进行全面的可比性研究。

药学变更的可比性研究可从 IPCs（如适用）、放行检验、扩展的表征研究、稳定性研究（强制降解、加速和长期）等方面全面评估变更影响。

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产生负面影响（如改变免疫原性、产生新杂质等），或当特定的质量属性与安全性及有效性之间的关系尚未建立且变更前后产品质量属性存在差异时，需要进行变更前后的非临床，甚至临床桥接研究。某些可能对临床试验产生重大影响的变更，仅用药学分析数据无法排除变更影响时，还需要考虑开展非临床和/或临床桥接研究，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种代次等。

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，总体上按照较高甚至累加的风险开展相关的可比性研究工作。

（三）沟通交流

良好的沟通交流有助于申办者结合变更对产品的开发进程进行合理规划，以控制变更风险，并确定申报策略。临床试验期间发生

变更的，申办者可与药品监管机构就生物制品药学研究和变更重大技术问题（如变更对产品质量安全性的影响是否需要进一步开展临床前研究）、安全性评估及风险管理问题等，进行沟通交流。为保证沟通交流会议的质量与效率，沟通交流会议前，需提交药物临床试验期间研究概况和详实的变更支持性研究数据（及文献资料），对安全性、有效性可能产生影响的评估，以及现有的研究数据是否支持拟开展的临床试验，明确会议主题、拟讨论的问题及初步的解决方案。沟通交流形成的共识可作为后续研发和评价的重要依据。

沟通交流要求细则可参照相关管理规定。

三、药学研究阶段性要求

（一）原液（3.2.S）

1. 生产（S.2）

1.1 生产商(S.2.1)

明确生产商（包括生产、检验）的名称、地址和职责，包括合同商、生产和检验所涉及各个拟定生产场地（生产线）或设施。

若临床试验期间改变生产商，需结合原液工艺、质量、稳定性等，充分评估变更是否带来药物质量、安全性相关的风险，并开展相关的研究。

1.2 生产工艺和工艺控制(S.2.2)

明确工艺流程（图），并对各个工艺步骤进行描述，包括规模、培养基和其他生产用原材料、设备，提供工艺参数和 IPCs 信息。明确原液的贮存和运输条件（如适用）。根据开发进度更新对照细胞（若涉及）、未加工收获液（未加工粗品）的外源因子安全性评估信息（如适用）。

早期临床试验阶段，应收集工艺步骤与中间产物控制信息，对工

艺过程中添加的可能影响安全性的关键材料和试剂进行监测/控制。

确证性临床试验阶段，确定生产规模，应结合工艺开发情况，完善工艺及过程控制的项目及限度，并对前期建立的工艺及过程控制的初步可接受限度进行回顾性修订（如适用），以确保生产工艺得到有效的控制。明确关键步骤和 IPCs。

若临床试验期间发生可能对药物安全性或有效性产生影响的生产工艺、规模和/或 IPCs 的变更，则应根据 ICH Q5E 对变更进行评估，开展必要的可比性研究。可比性研究的范围应基于对变更影响的风险评估和临床开发阶段确定。原则上临床期间工艺变更应使变更后的工艺更适合商业化生产，且工艺控制能力逐步提高。

1.3 物料控制(S.2.3)

细胞库/种子批系统: 结合研发实际适时更新细胞库/种子批建立、检定和贮存的信息。对细胞库/种子批进行全面检定，确保满足《中国药典》、国内外其他相关技术指导原则的要求（如 ICH Q5A 等）。应关注、确认种子批/细胞库的单克隆性。

早期临床试验阶段一般应具备初步的传代稳定性研究数据。确证性临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次/体外最高倍增水平。对于疫苗、微生物活菌制品等产品，使用的细胞基质及菌/毒种传代代次应符合《中国药典》相应的总论及各论等要求。

若临床试验期间建立工作细胞库/种子库（WCB/WSL）、制备新的 WCB/WSL 或发生可能对 WCB/WSL 生长/传代特性产生影响的变更，应进行充分的风险评估和相应的可比性研究。

生产用原材料: 明确原液生产中使用的原材料和耗材（包括但不限于起始物料、培养基、生长因子、酶、层析填料、试剂等）及其使

用的生产阶段，并对其进行必要的质量控制。对于生物源性材料（包括在细胞库/种子批系统制备过程中使用的原材料）和关键复杂原材料，要明确来源、生产工艺（若自制）、特性鉴定（如适用）、质量标准 and 稳定性，并进行外源因子安全性（包括 TSE/BSE 风险）评估。对于可能引入具有遗传毒性的生产用原材料/中间产物，应充分评估遗传毒性物质的安全性风险。

生产用原材料若发生变更，相应更新上述信息，并对可能引入的外源因子风险、杂质风险等进行充分的评估和必要的研究。

1.4 关键步骤与中间产物的控制(S.2.4)

早期临床试验阶段，初步建立工艺参数的操作范围，并应建立可能影响产品安全性相关的 IPCs 参数和可接受限度，并对非安全性相关的 IPCs 参数进行必要的监测。中间产物的保存时间和暂存条件应有初步的理化、生物负荷/无菌等分析数据支持（如适用）。确证性临床试验阶段，逐步确定 IPCs 参数及可接受限度。应在工艺验证之前确立 CPP 和 IPCs 参数及可接受限度。完善中间产物可接受标准/限度，确保中间产物的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研究数据支持。

1.5 工艺验证和/或评价(S.2.5)

1.5.1 病毒去除/灭活验证

病毒去除/灭活验证参照《中国药典》和相关技术指导原则进行。如采用病毒去除/灭活平台工艺验证，应参考有关技术指导原则，进行充分评估、确认。

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药物的开发阶段，并在上市申请前，进行全面的病毒去除/灭活工艺验证研究和整体工艺病毒安全性风险评估。

对于病毒灭活疫苗，继续进行灭活剂和灭活工艺的研究，建立至少连续多批次样品的病毒灭活动力曲线，以验证灭活效果。灭活工艺参数应结合验证结果确定，在上市时应符合《中国药典》的要求。

临床试验过程中如发生对病毒去除/灭活有直接或间接影响的变更（如纳滤膜材质变更、灭活剂种类改变等），应对变更后的工艺进行病毒去除/灭活再验证和安全风险评估。

1.5.2 工艺验证/评估

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，以支持在上市申请前完成工艺性能确认（Process Performance Qualification, PPQ）。原则上，上市申请前通常应在商业化规模条件下完成至少连续三批的工艺验证，保证工艺的稳健性和药物质量的一致性。

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、细胞代谢水平、目的产物表达水平、细胞稳定性等；对于涉及菌/毒种培养的疫苗，还需关注病毒滴度或细胞/菌种活性（如适用）、目的抗原含量及纯度（如适用）等。对于多糖蛋白结合疫苗应关注衍化率、衍生/结合动力学、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度、产品相关杂质和工艺相关杂质去除能力等。对于化学偶联修饰的生物制品还需确认修饰度、游离小分子含量、未偶联蛋白比例、收率等。应开展超滤膜包/层析介质的清洁/贮存/再生和循环使用寿命验证、直接接触原液的设备/容器的相容性评估和研究、中间体贮存稳定性验证、运输验证（如适用）等。

1.5.3 工艺开发

应描述生产工艺的开发过程，明确变更原因并汇总变更情况。应汇总开发过程中代表性工艺的原液批号和用途。对不同开发阶段的变

更进行相应的可比性研究，确定变更的影响。

2. 特性鉴定 (S. 3)

2.1 结构和理化性质 (S.3.1)

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法的依据及其适用性。

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，包括一级结构、高级结构、纯度及生物学活性研究等，为理解药物结构和功能的关系、确定药物的 CQA 和制定分析控制策略提供依据。

对于疫苗，在临床试验期间结合疫苗自身类型和特点，持续推进扩展质量研究，进一步确证疫苗的保护性抗原成分、含量及构象，积累保护性抗原质量与临床免疫效果的相关性。扩展质量研究包括但不限于抗原特异性鉴别、理化性质、结构/序列变异（如涉及）、纯度和杂质分析、感染性（如涉及）、与疫苗免疫效果相关的生物学活性（如抗原性和免疫原性）等方面的研究。对于佐剂疫苗或多联多价疫苗，还应在临床试验期间继续开展全面的佐剂与抗原相互作用、各组分抗原相互作用等研究。

对于血液制品，需结合产品类型、制剂类型以及药物的开发阶段，对相关功能组分（如凝血因子 VIII 中 vWF）、药物激活状态、可能影响效价的组分（如纤维蛋白原中纤溶蛋白原）等进行扩展质量研究。

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究和可比性分析。

2.2 杂质 (S.3.2)

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

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、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(如适用)需进行定性、定量研究,评估其风险,并综合考虑建立可接受限度。

在上市申请前,应明晰生物制品所含的杂质,明晰药物的降解机制及贮存期间药物相关杂质的相应变化,并制定风险控制策略,以保证药物安全。

3. 质量控制 (S. 4)

3.1 质量标准和制定依据 (S.4.1&S.4.5)

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

早期临床试验阶段,原液质量标准中的含量、鉴别、纯度(主峰)的可接受标准可以相对较宽,但不宜采用“报告结果”的方式;应合理制定杂质和微生物安全限度;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”的形式。

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”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、平台知识、非临床和临床研究中批次的生产信息、质量特性和稳定性研究数据为基础,同时兼顾检测方法的检测能力。

对于按已上市生物制品(含生物类似药)申报的产品,应当符合

《中国药典》通用技术要求，原则上其质量标准不得低于已上市同品种。

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（如适用）的检验结果作为支持。

3.2 分析方法及验证（S.4.2&S.4.3）

早期临床试验阶段，初步证实检测方法的适用性，并结合质量属性的重要性及研发阶段开展相应的方法学研究。若涉及，应建立灵敏的、特异性、不同原理的检测方法对新增杂质或降解产物进行鉴别和安全性分析，结合安全性分析结果考虑合理的控制策略。鼓励尽早建立能反映药物作用机制的生物学活性（效价）分析方法。

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、相关技术指导原则要求开展方法学确认或全面的方法学验证。

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方法。

3.3 批分析（S.4.4）

列表汇总放行批次信息，包括批号、批量、生产场地、生产日期、质量标准和检测结果、工艺版本及批次用途等信息；应包括用于支持申请的非临床和/或临床试验关键批次的批分析数据。

4. 标准物质（S.5）

标准物质的选择和建立是衡量临床试验期间不同批次药物的一致性，以及拟上市药物与临床试验研究用药物之间可比性的关键因素之一，应采用先进的分析方法对标准物质进行充分的表征及生物学活性的标定。尽管采用同一种标准物质进行生物学检测和理化特性研究

是比较理想的，但有时根据实际情况，理化特性、生物学活性及有关物质的研究会分别采用不同的标准物质。鼓励尽早建立内部一级标准物质，工作标准物质应采用一级标准物质进行标定。

若有国际或国家标准物质，则可以作为一级标准物质，并用其标定企业内部工作标准物质。应关注某些标准物质的应用可能限于特定的检测方法。需对药物有关物质、药物相关杂质和工艺相关杂质建立一级标准物质，标定后续的工作标准物质（如适用）。

若没有国际或国家标准物质，应建立企业内部的一级标准物质。对于临床试验过程中不同工艺制备的内部标准物质应进行全面的表征和稳定性考察，以确保不同阶段的标准物质可溯源。通常建议以确证性临床的代表性工艺的批次或工艺验证的批次建立一级标准物质，对一级标准物质进行完全表征后，可以用一级标准物质标定工作标准物质。

5. 包装系统 (S. 6)

明确临床试验期间用于运输和/或贮存原液的包装系统，并证明包装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液贮存容器相容性、密封性研究（如适用）。

若临床试验期间原液的包装系统发生改变，应评估对原液质量、稳定性的影响，并开展相容性、密封性研究（如适用）。

6. 稳定性 (S. 7)

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

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包装系统。采用适宜的具有稳定性指示能力的分析方法，以最大程度检出原液的纯度、杂质和生物学活性（效价）等的变化特征。需对稳定

性敏感指标进行趋势分析及评估。若有充分依据，对于贮存期间不改变的关键质量属性可不纳入稳定性考察。

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。稳定性研究的数据应能够支持后期临床试验的开展。

确证性临床试验阶段至上市申请前应参考《中国药典》、ICH 等相关技术指导原则继续完成原液的长期稳定性研究，并完善影响因素试验（如极端 pH、光照、振荡、冻融、高温、氧化等）和加速试验，确认原液潜在的降解途径，并全面了解原液的稳定性特征，为贮存期的设定提供依据。

（二）制剂（3.2.P）

1. 产品开发及生产（P.2&P.3）

1.1 处方组成及批处方（P.2.1&P.3.2）

明确临床试验期间的剂型、处方（批处方），处方中所有组分来源信息、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，应明确随附稀释剂的来源、处方及稀释剂辅料的质量标准（若涉及）。

确证性临床试验前，应确定制剂的处方及剂型。若涉及通过装置释药的某些制剂的处方，一般应与拟上市药物一致。如适用，确证性临床试验使用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。

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

1.2 生产商（P.3.1）

明确临床试验用药物的生产商（包括生产、检验）的名称、地址和职责，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。

若临床试验期间改变生产商，需结合工艺、质量、稳定性等，充分评估变更是否带来药物质量、安全性相关的风险。

1.3 生产工艺和工艺控制（P.3.3）

明确工艺流程(图)，并对各个工艺步骤进行描述，提供工艺参数和 IPCs 信息，逐步完善 IPCs 检测项目和可接受限度。对于半成品配制（如适用），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，应继续进行添加佐剂必要性及使用剂量的研究。对于过滤除菌，关注过滤之前最大可接受的生物负荷。

若临床试验期间发生制剂生产工艺和 IPCs 变更(如冻干、吸附、脂质包封/包装)，应根据 ICH Q5E 开展必要的可比性研究。

1.4 关键步骤与中间产物的控制（P.3.4）

临床试验阶段，应逐步确认关键步骤工艺参数和限度。

早期临床试验阶段，控制策略需侧重于安全性相关的 IPCs，并建立安全性相关 IPCs 的可接受限度；需对其他 IPCs 进行监测。如保存中间产物，应具备充足的理由，贮存时间及贮存条件应有数据支持。

确证性临床试验阶段，逐步确定工艺流程中 IPCs 项目以及可接受标准/限度，逐步识别和确证 CPP。确定生产批量和规模。

1.5 工艺验证和 / 或评价（P.3.5）

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

对于多剂量包装系统的无菌药物或非无菌药物，若处方组成及 pH、包装系统发生变更可能对抑菌效力的测试方法或抑菌效果产生

影响，应对抑菌效力测试方法进行重新确认/验证，并在长期稳定性研究的关键时间点监测抑菌效力。对于含终端病毒灭活(如干热法灭活)工艺的药物，若工艺变更可能影响终端病毒灭活工艺，应进行再验证。

2. 辅料的控制 (P. 4 & A. 3)

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。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，以及TSE/BSE 无风险声明。对于首次用于药物或用于新的给药途径的辅料、佐剂，建议参考国内外相关技术指导原则进行研究，并在临床试验期间不断完善研究。

3. 质量控制 (P. 5)

3.1 质量标准及制定依据 (P.5.1&P.5.6)

制剂质量研究和控制的基本原则与原液相同。通常制剂质量标准中至少应包含含量、鉴别、纯度、生物学活性(效价)检测，还需考虑处方中添加的关键辅料、特殊辅料、佐剂等功能组分的控制。对于无菌药物，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的杂质(如制剂生产过程和/或贮存过程中引入)进行定性定量控制。

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。原则上，临床试验用样品的杂质水平不得超出动物安全性研究、前期临床试验或先验知识(如平台知识)等所支持的相应杂质水平，如有必要，应设定杂质上限。

确证性临床试验阶段，应全面考虑质量标准和生产工艺的关联性、原液和制剂的稳定性、相容性、临床前及临床研究用历史批次数据和分析方法特性等因素，完善并确定制剂质量标准。对含有多种活性成

分的制剂，应结合临床给药剂量对每一种活性组分的含量、纯度、生物学活性（效价）制定质量标准，并确保所用检测方法能准确区分不同组分。对于多剂量/多人份制剂，应确保给药剂量的准确性及使用期间的抑菌效果（如适用）。对缓释制剂、控释制剂、肠溶制剂及透皮贴剂等，应开展药物溶出度/释放度研究。对于疫苗，如适用，还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，及佐剂对活性成分及检测的影响进行研究。

对于按已上市生物制品（含生物类似药）申报的生物制品，应当符合《中国药典》通用技术要求，原则上其质量标准不得低于已上市同品种。

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（如适用）的检验结果作为支持。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间所用药物不一致时，应对这些改变的影响做出评估和必要的研究。

3.2 分析方法及验证（P.5.2&P.5.3）

参考原液部分相应内容。

3.3 批分析（P.5.4）

参考原液部分相应内容。

4. 标准物质（P.6）

参考原液部分相应内容。

5. 包装系统（P.2.4 & P.7）

应明确包装材料的来源和标准，具备包装材料的合格信息，并说明相关的备案登记情况（如有）。包装材料为药典或国家药包材标准

已收载的材料，应符合中国或其他国家相关技术指导原则要求。如果包装材料为吸入气雾装置、一次性注射器械等非典型的给药装置或者新型材料给药装置，则需明确使用依据，并符合拟定的质量标准。

早期临床试验阶段一般应进行初步的密封性和相容性研究，证明包装系统不会对药物质量产生负面影响。

确证性临床试验阶段应参考相关技术指导原则开展全面的密封性和相容性研究。给药装置应在上市申请前完成模拟实际使用条件研究，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则上与拟上市包装系统一致。

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、稳定性的影响，并开展密封性和相容性研究。

6. 稳定性 (P. 8)

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内容。

在开展制剂稳定性研究时，应考虑原液稳定性研究概况。早期临床试验阶段，稳定性研究应能支持阶段性临床试验的开展，确证性临床试验阶段，稳定性研究中的制剂批次的质量、包装材料应与拟上市产品一致，参考《中国药典》、ICH 等指导原则进行全面的稳定性考察，为有效期的设定、药物使用等提供支持性依据。制剂稳定性研究通常应采用不同的放置方向（如直立、倒置、水平放置）进行稳定性考察。对于单独包装的稀释剂/佐剂，除应对各包装组分进行稳定性考察外，还应考察覆盖有效期的稀释/混合后的稳定性。对于需要经过复溶、稀释、混合放置后使用的制剂或多剂量/多人份制剂，需进行使用期间的稳定性研究。鼓励考察接近有效期末或可代表接近有效期末样品的使用期间稳定性。

四、药学变更评估和可能增加安全性风险的变更事项

根据《药品注册管理办法》，药物临床试验期间，生物制品发生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。申办者评估认为可能增加受试者安全性风险的变更，应当按《药品注册管理办法》相关要求提出补充申请，认为不影响受试者安全的，可以直接实施，并在研发期间安全性更新报告中报告。确证性临床试验完成后的生物制品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。

临床试验期间，通常可能增加安全性风险的生物制品药学变更事项如后文，建议申办者对于列举的事例重点关注，但仍需按照上述风险分级原则开展评估、研究并确定申报路径，对于判定结果可能存在分歧的建议进行沟通交流。

补充申请的资料包括新获得的药学安全性数据、对前期提交的药学安全性信息的更新资料，以及为了保证后续临床试验开展的药学研究等其他涉及安全性的研究资料。安全性更新报告需详实记录临床试验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、药学安全性综述以及对药品审评机构意见的回复（如有）等。

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，应立即暂停或者终止该临床试验，并按照《药物临床试验期间安全性数据快速报告标准和程序》向药品审评机构报告其潜在的严重安全性风险信息；通过补充研究解决或排除安全性问题后，方可继续进行临床试

验。

某些变更涉及生物制品物质基础的改变，需要考虑按照《药品注册管理办法》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，如采用新的菌毒株的疫苗、采用新佐剂等。

通常可能增加安全性风险的生物制品药学变更事项如下：

1. 原液

1.1 物料控制

- 1) 新的主细胞库/主种子批。
- 2) 关键原材料的实质性变更。

1.2 生产工艺

- 3) 生产场地的实质性变更。
- 4) 对安全产生不利影响的发酵工艺变更。
- 5) 纯化工艺流程或导致产生新杂质/新产品相关物质的纯化工艺变更。
- 6) 直接或间接影响病毒灭活/去除能力的工艺变更。
- 7) 与安全相关的 IPCs 范围的变更（放宽、删除）。

1.3 质量控制

- 8) 影响原液安全的质量标准的重大变更（增加安全性标准除外）。

1.4 包材和稳定性

- 9) 改变贮存条件且可能对产品质量产生不利影响的变更。

2. 制剂

2.1 处方

- 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、水针改粉针、西林瓶注射液改为预充式注射液等）。
- 2) 对制剂安全性可能产生不利影响的辅料变更。
- 3) 佐剂变更。

2.2 生产工艺

- 4) 生产场地的实质性变更，不包括次级包装生产厂变更。
- 5) 直接或间接影响病毒灭活/去除能力的工艺变更。
- 6) 影响无菌、杂质清除能力的制剂工艺变更。
- 7) 与安全相关的工艺 IPCs 范围的变更（放宽、删除）。

2.3 质量控制

- 8) 影响制剂安全的质量标准的重大变更（增加安全性控制除外）。

2.4 包材和稳定性

- 9) 直接接触药物的包装系统的变更（如材质等）。
- 10) 改变贮存条件且可能对产品质量产生不利影响的变更。

3. 对安全可能产生不利影响的新发现的药学信息（如发现新杂质、TSE 风险增加等）。

4. 其他影响安全的重大变更或由于安全原因导致的药学变更。

五、参考指南

- 1、《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。

2、《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。

3、《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。

4、《新型冠状病毒预防用疫苗研发技术指导原则(试行)》(国家药监局药审中心 2020 年第 21 号通告附件), 2020.8。

5、《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料要求指导原则(试行)》(国家药监局药审中心通告附件), 2020.9。

6、《血液制品去除/灭活病毒技术方法及验证指导原则》(国药监注[2002]160 号)

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

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

9、《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指南(试行)》(国家药监局药审中心 2020 年第 33 号通告附件), 2020.10。

10、《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原则(试行)》(原国家食品药品监督管理局 2015 年第 40 号通告附件), 2015.7。

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

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

13 、 Guideline on the requirements for quality documentation
concerning biological investigational medicinal products in clinical trials,
EMA, 2022.2。

14 、 ICH Q5C: Stability Testing Of Biotechnological/Biological
Products, 1995.11。

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

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

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

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

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

六、名词解释

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

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

临床期间可比性研究（Comparability Study In Clinical Trials）：

包括试验设计（研究样品，分析方法和预先确定的可比性验收标准等）、研究实施和数据评估在内的活动，评估变更前后产品是否具有可比性。

先验知识（Prior knowledge）：指现有的知识，包括内部知识（如开发和制造经验）、外部知识（如科技出版物，包括供应商的数据、文献和同行评审出版物），或既定科学原理（如化学、物理和工程原理）的应用。

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	可传播性海绵状脑病
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	生产过程控制