

治疗用重组蛋白药物上市许可申请  
质量综述资料撰写指导原则  
(征求意见稿)

国家药品监督管理局药品审评中心

2026年3月

# 目录

一、前言 .....	1
二、适用范围 .....	2
三、主要内容 .....	2
(一) 2.3.1 引言 .....	2
(二) 2.3.S 原料药 .....	2
2.3.S.1 基本信息 .....	2
2.3.S.2 生产 .....	2
2.3.S.3 特性鉴定 .....	11
2.3.S.4 质量控制 .....	13
2.3.S.5 对照品 .....	15
2.3.S.6 包装系统 .....	16
2.3.S.7 稳定性 .....	17
(三) 2.3.P 制剂 .....	18
2.3.P.1 剂型及产品组成 .....	18
2.3.P.2 产品开发 .....	18
2.3.P.3 生产工艺 .....	21
2.3.P.4 辅料的控制 .....	24
2.3.P.6 对照品 .....	24
2.3.P.5 制剂的质量控制 .....	25
2.3.P.7 包装系统 .....	28
2.3.P.8 稳定性 .....	29

(四) 2.3.A 附录 .....	30
2.3.A.1 设备设施 .....	30
2.3.A.2 外源因子安全性评价 .....	30
2.3.A.3 辅料 .....	31
(五) 2.3.R 区域性信息 .....	31
2.3.R.1 资料汇总 .....	31
2.3.R.2 制造和检定记录 .....	31

1 一、前言

2 近年来，随着生物医药产业的快速发展，生物制品上市  
3 申请数量持续增长，其中治疗用重组蛋白药物的申报数量占  
4 比尤为突出。

5 为进一步规范并提高治疗用重组蛋白药物上市许可申  
6 请的药学研究资料质量，更好地服务申请人，本指导原则基  
7 于 ICH M4Q (R1) 总体框架，提出 CTD 申报资料模块二中  
8 2.3 质量综述的资料撰写要求。

9 本指导原则仅为治疗用重组蛋白药物上市许可申请时  
10 的资料整理和撰写方面的要求，不涉及具体的研究技术要求。  
11 相关技术要求应参照现行版《中国药典》以及 ICH 指导原则、  
12 生物制品相关技术指导原则执行。

13 申请人应结合所申报品种的特异性，结合实际研究情况，  
14 对具体的项目进行增加或删减；对于认为不必提交的某项或  
15 某些研究，应标明不适用，并提出充分依据。指导原则提供  
16 了大量表格作为应总结信息的示例，申请人亦可选择其他合  
17 适的形式进行总结，但汇总信息的详细程度应与表格所体现  
18 内容层级一致。

19 本指导原则仅代表当前的观点和认知，随着 ICH 等技术  
20 指南的更新，本指导原则中相关内容将不断完善与更新。

## 21 二、适用范围

22 本指导原则主要适用于治疗用重组蛋白药物上市许可  
23 申请时，模块 2.3 质量综述的资料撰写。其他药物如含有重  
24 组蛋白组分，其上市许可申请资料中模块 2.3 质量综述的撰  
25 写也可参考本指导原则。

## 26 三、主要内容

27 在模块二中，2.3 质量综述部分建议按照以下格式及要  
28 求撰写。

### 29 (一) 2.3.1 引言

30 引言应包括原料药的专有名称、非专有名称或通用名称  
31 (如已核定)，公司名称、剂型、规格、给药途径、拟定的适  
32 应症。

### 33 (二) 2.3.S 原料药

#### 34 2.3.S.1 基本信息

35 提供药品基本信息，包括名称、品种代码(如有)、氨基  
36 酸序列、结构特征及示意图、分子式和分子量、理化特性、  
37 生物学和免疫学特性等。

#### 38 2.3.S.2 生产

##### 39 2.3.S.2.1 生产商

40 应提供以下信息：生产厂、检定厂的名称、地址、职责  
41 等。如有，应明确至生产车间/生产线，并与有效期内药品生

42 产许可证中载明信息一致。建议列表提供。

名称	地址	职责

43 2.3.S.2.2 生产工艺和过程控制

44 简述生产工艺流程：例：细胞库复苏→种子扩增→2000L

45 生产培养→亲和层析→.....→原液。建议提供工艺流程图。

46 明确是否涉及多个反应罐或多条生产线，如有需进行说明。

47 列明工艺重点信息，可参考下表

		生产线 1	生产线 2
扩增培养	细胞自复苏开始最长培养时间		
生产培养	发酵罐规模（实际培养体积）		
	培养方式		
	基础培养基		
	补料培养基		
	接种密度		
	细胞活率		
	培养温度		
	pH		
	补料策略		
	消泡剂类型及添加量		
	生产发酵最长培养时间		
	收获条件		
	培养物废弃指标		
收获	收获使用滤膜信息		
低 pH			
层析	层析介质厂家及型号		
	柱高		
	柱体积		
	平衡液		
	洗脱液		
纳滤	纳滤膜厂家及型号		
超滤	型号		

48 2.3.S.2.3 物料控制

49 2.3.S.2.3.1 上游构建和细胞库

50 **目的基因**：提供目的基因来源、筛选方法、序列改构及  
51 理由。提供目的基因序列、氨基酸序列。

52 **表达载体**：提供表达载体来源，说明最终重组表达载体  
53 是否经酶切和/或测序确认。明确重组表达元件来源和功能，  
54 建议列表提供。

元件	来源	功能

55 **宿主细胞/宿主菌**：明确宿主细胞/宿主菌的来源，宿主菌  
56 表型和基因型；说明宿主细胞/宿主菌是否有基因层面的操作  
57 或改构、传代历史。宿主细胞库相关信息及检定结果(如有，  
58 建议列表提供)。

检验机构			
检项	方法	可接受标准	检定结果

59 **工程细胞**：应提供基因转导/转染方法、筛选条件和评估  
60 指标、单克隆挑选方法，工程细胞编号。结合单克隆筛选方  
61 法评估工程细胞的单克隆性概率，并对为确证细胞库单克隆  
62 性所进行的研究验证项目、方法和结果进行总结。

63 **细胞库建立**：应说明细胞库建立使用的培养基、冻存培  
64 养基。明确细胞库信息，以及临床研究期间是否发生过细胞

65 库的变更。

细胞库	批号	代次(PDL)	批量(支)	细胞密度 (cells/ml)	体积(ml)	复苏上级细胞库支数	建库时间 (临床试验期间新建用红色标注)
PCB (CS)							
MCB							
WCB							

66 应提供 EOPC/体外限传代次细胞 (LIVCA) 相关信息。

EOPC/ LIVCA 批号	对应原液批号	对应原液规模	细胞培养工艺是否具有代表性	代次	批量(支)	细胞密度 (cells/ml)

67 细胞库检定：应说明检定依据、检定机构，并以表格形式提供细胞库检定结果。

细胞库检定质量标准和结果					
检测项目	方法	标准规定	MCB	WCB	EOPC

69 传代稳定性：提供研究方案、考察项目和研究结果。

细胞库	传代培养基组成	中间冻存代次	考察项目	研究结果
MCB/ WCB			细胞生长：	
			蛋白表达：	
			遗传特性：	

70 明确拟定的细胞限传代次。

71 储存稳定性：应提供研究方案、考察项目和研究结果。

细胞库	储存条件	取样时间点 (及已经提供的数据时长)	检项	结果
				符合要求/不符合要求

72 提供细胞库储存稳定性研究承诺。

73 应对上游构建部分进行评估，说明是否符合现行版《中

74 《中国药典》及相关指导原则要求，以及是否可以支持商业化生  
75 产。

#### 76 2.3.S.2.3.2 其他生产用原材料

77 应说明生产用原材料的管理策略及依据的法规要求，如  
78 现行版《中国药典》，或符合其他相关法规。

79 应说明细胞建库及生产过程中是否使用人源/动物源原  
80 材料，如有需列表明确种类及来源；并提供 BSE/TSE 声明。

81 如涉及自制原材料，应说明是否使用人源/动物源原材料，  
82 提供上游构建与细胞库、生产工艺、质量研究与标准、稳定  
83 性研究等的总结资料。

#### 84 2.3.S.2.4 关键步骤和中间体的控制

85 应提供本品关键步骤、关键工艺参数、过程控制项及可  
86 接受标准、中间产品控制情况。下表以供示例：

87 关键步骤及关键工艺参数：

步骤	工艺参数	可接受范围	控制分类（CPP 等）	影响的关键质量属性

88 过程控制：

检测样品	过程控制项	分析方法	可接受标准	控制分类（IPC/IPM 等）

89 中间产物储存条件

中间产物名称	储存条件	储存时限

90 中间产物方法学验证：根据实际情况汇总。

分析方法及验证用样品	验证项目	验证标准	验证结果

91 2.3.S.2.5 工艺验证和/或评价

92 工艺验证：明确工艺验证批次信息。

生产线（如有多条）	批号	生产规模	用途
发酵罐 1			
发酵罐 2			
发酵罐 1			

93 应提供各批次生产工艺参数、过程控制检测结果、表达  
94 量、回收率等汇总数据，说明原液工艺生产的批间一致性。

95 缩小模型（如有）：如建立了缩小模型，应说明缩小模型  
96 建立的策略，以及是否与商业化规模等效。说明建立的缩小  
97 模型应用于哪些研究（如病毒去除/灭活、杂质去除、寿命研  
98 究、工艺表征等）。

99 杂质去除：应明确研究方法（如小规模验证，或商业规  
100 模检测、或风险评估）、研究用样品来源批次及工艺。应对工  
101 艺的杂质去除能力进行总结，建议列表提供。

杂质	主要去除步骤	去除能力（如去除 n 个 log,或去除至方 法定量限以下）	分析方法定 量限

102 **中间产物暂存：**应提供需放置的中间产物的稳定性研究  
 103 方案（如有），或提供中间产物暂存条件和时间的制定依据。

104 建议以下表形式总结：

中间产物	研究用批号（对 应原液批号）	原液工艺版本	研究条件	取样点	考察项目

105 应提供稳定性研究证实的暂存时长、目前代表性工艺实  
 106 际生产暂存时长及最终确定的中间产物暂存要求，下表以供  
 107 示例：

中间产物	暂存温度	拟定暂存时 间	容器	PPQ 批次实际最长 储存时间	关键性临床批次最长 储存时间

108 **层析介质/滤膜使用寿命：**应说明研究方法（如缩小规模  
 109 验证）和考察指标。

层析介质/滤膜	考察指标	验证的循环数	暂定的循环数

110 **层析介质/滤膜清洁及储存验证：**应明确研究方法、考察  
 111 指标及结果。

112 **与一次性组件相容性：**应基于原液生产过程中接触到的  
 113 一次性耗材进行风险评估，明确评估依据和风险等级；并提  
 114 供最终拟定的相容性研究方法、研究结果等的总结。

115 **培养基和缓冲液暂存：**应明确研究样品选择策略；并提

116 供研究方案、研究样品、考察项目及结果总结。

117 **原液运输验证(如有):** 应明确实际原液运输路线、运输  
118 容器。提供研究方案, 包括研究样品批次信息、研究条件、  
119 检测项目、研究结果的总结。评估运输验证及稳定性研究是  
120 否可支持原液运输。

121 如有本文未涉及的其他验证研究, 应一并提供总结。

122 应对原液生产工艺验证情况进行评估, 包括生产批次,  
123 研究项目, 验证过程中发现的与工艺有关的偏差及整改措施,  
124 是否涉及验证后对工艺参数和过程中控制的调整等。对验证  
125 过程中出现的批间差异进行分析评估, 说明工艺验证是否达  
126 到了预期的目的。

### 127 2.3.S.2.6 生产工艺的开发

#### 128 1、对当前工艺开发及工艺研究的总结

129 应明确本品质量概况、关键质量属性及与临床安全有效  
130 性的关系。建议列表提供:

质量属性	是否为关键质量属性	与临床安全、有效性的关系

131 如涉及, 应明确在工艺开发中使用的风险评估工具、评  
132 分规则、划分工艺参数类别的标准。明确工艺开发的方法,

133 如单一变更量法或实验设计( Design of Experiments, DOE )。  
 134 总结经工艺开发确定的关键/主要工艺参数、研究范围、生产  
 135 范围及对质量属性或工艺性能的影响。

136 2、临床期间变更情况的总结。

137 应提供历史代表性批次、规模、用途等信息。必要时还包  
 138 括补充的非临床以及临床研究信息。建议列表提供：

139 临床期间原液生产工艺变更情况：

工艺版本	规模	场地	生产批次	用途

140 应列明变更事项（如有多次变更，可视情况扩展下  
 141 表），并提供概述。

工艺版本		工艺 1			工艺 2			变更理由
原液批次								
制剂批次								
用途								
细胞库								
原液变更 各步骤变 更情况 (生产设 备、工艺 参数、过 程控制参 数等)	场地							
	规模							
	原材料							
	工艺							
	质量标准							
	包材							
储存条件								

142 简述历次变更的可比性研究策略和结果。

143 应对工艺变更历史进行评估，重点阐述历次变更前后  
 144 发现的质量差异，并进行相应的分析和风险评估。

145 2.3.S.3 特性鉴定

146 2.3.S.3.1 结构和理化性质

147 应提供特性鉴定用代表性样品信息:

编号	批号 (原液)	原液工艺版本	批号 (制剂)	制剂工艺版本	批次用途(关键临床、PPQ、对照品)

148 根据实际情况填写研究项目、分析方法和批次结果。

149 下表以供示例:

分类	质量属性	分析方法	批次	批次	
一级结构	完整分子量				
	脱糖完整分子量				
	轻链分子量				
	轻链去糖分子量				
	重链分子量				
	重链去糖分子量				
	氨基酸序列覆盖率				
	二硫键				
	自由巯基				
	C端序列				
	N端序列				
	消光系数				
icIEF等电点					
翻译后修饰	氧化、脱酰胺、环化、糖化(明确位点和比例)				
糖基化	N糖基化位点				
	O糖基化位点				
	O糖型鉴别				
	N糖基化寡糖含量	糖基化图谱			
		高甘露糖组分比例(Man5)			
		总半乳糖基化比例(G1+G1F+G2F)			
		总去岩藻糖基化比例(G0+G1+Man5)			
		主要糖型比例(G0F+G1F+G2F+Man5)			
		如有其他报告方式,单独报告			
	唾液酸比例				
非糖基化修饰比例					
高级结构	圆二色谱				

	DSC			
	FTIR 图谱			
	其他			
产品相关变异体	rCE-SDS			
	nrCE-SDS			
	SEC-HPLC			
	CEX-HPLC (CPB 酶切或不酶切)			
	icIEF			
	RP-HPLC			
二硫键异构体 (如涉及)	IgG2-B%			
	IgG2-A/B%			
	IgG2-A%			
亚可见颗粒 (MFI)	≥5μm 非球形颗粒 (颗粒数/mL)			
	≥5μm 颗粒 (颗粒数/mL)			
	≥10μm 颗粒 (颗粒数/mL)			
	≥25μm 颗粒 (颗粒数/mL)			
Fab 介导的活性	相对结合活性(ELISA)			
	细胞活性			
	与靶点结合活性			
Fc 介导的与相关受体的亲和力和	FcγR I			
	FcγR II A 167H			
	FcγR II A 167R			
	FcγR II B/C			
	FcγRIIIA 176V			
	FcγRIIIA 176F			
	FcγRIIIB			
	FcRn			
	C1q			
Fab 和 Fc 共同介导的活性	ADCC 活性			
	ADCP 活性			
	CDC 效应			

150 2.3.S.3.2 杂质

151 应对原液生产工艺中引入的工艺相关杂质、产品相关杂  
 152 质的种类进行总结，说明引入和去除的过程，必要时对残留  
 153 进行安全性风险评估。建议列表提供：

154 产品相关杂质

产品相关物质/杂质	检测方法	表征研究用样品 批次	表征结果	对活性的影响	敏感条件
					如光照条件下显著增加

155 工艺相关杂质

名称	引入步骤	分析方法	代表性批次原液/中间产物检测结果	安全性风险评估	控制策略

156 应对未检测的杂质进行风险评估，明确杂质种类、理论  
157 残留量、PDE 或 AET 值，评估是否有安全性风险。

杂质	添加量 g/L	无去除残留量 ng/剂量	PDE	安全系数	风险级别

158

### 159 2.3.S.4 质量控制

#### 160 2.3.S.4.1 质量标准

161 应明确临床试验期间质量标准（分析方法和可接受标准）  
162 变更情况。下表以供示例，如有多个版本可扩展下表。

检项	IND 申报标准 V1.0		标准 2 V2.0		申报上市标准 V3.0		修订依据
	分析方法	可接受标准	分析方法	可接受标准	分析方法	可接受标准	

163 应提供最终拟定原液质量标准，下表为示例，根据实际  
164 研究情况进行调整。

检测项目		企业标准	
		检测方法	标准限度
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	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 (%)	
	蛋白质A残留量 (ppm)		
	外源性 DNA 残留量 (pg/mg)		
	宿主细胞蛋白质残留量 (ppm)		
活性	相对结合活性 (%)		
	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)			

165 2.3.S.4.2 分析方法

166 应提供生物活性方法原理，明确来源（药典方法、自建  
167 方法等）。

168 应说明临床期间发生的分析方法变更情况，提供原液分  
169 析方法变更汇总（简述对分析方法进行修订的情况），若涉及  
170 桥接研究，应简述研究方案及结果。建议列表提供：

方法	V1.0	V2.0	V3.0	变更研究
例：CE-SDS	药典方法	修订系统适用性	无变更	
例：SEC-HPLC	自建方法	调整流动相和流速等	调整积分方法等	

171 应对分析方法的变更进行评估，说明分析方法变更是否  
172 会对检测结果产生影响，以及是否会影响对产品质量的判断。

173 2.3.S.4.3 分析方法的验证

174 应对分析方法验证进行总结。下表以供示例，可根据实  
175 际情况汇总。

分析方法：			
验证项目（如适用）	验证标准（如有）	验证结果	验证用样品

专属性				
准确度				
线性范围*			定量分析方法明确线性范围	
检测限*				
定量限*				
精密度	重复性			
	中间精密度			
系统适用性				
结论				
*: 对于纯度分析方法, 分别明确主峰、报告值的其他峰的验证结果。				

176 应对分析方法验证进行评估, 说明是否符合现行版《中  
177 国药典》及 ICH 指导原则对分析方法验证的要求。

#### 178 2.3.S.4.4 批分析

179 应提供代表性关键临床批和 PPQ 批次的放行检测结果。

项目	分析方法	标准限度	批次 1	.....

180 应对批间差异进行分析评估。

#### 181 2.3.S.4.5 质量标准的制定依据

182 应提供质量标准制定依据: 说明检定项目设置的合理性、  
183 分析方法的可行性及标准限度拟定的依据。明确拟定标准限  
184 度所依据的数据来源(如关键临床批、工艺验证批; 放行数  
185 据、稳定性研究数据等)、使用的统计学方法(如有)等。

#### 186 2.3.S.5 对照品

187 应提供使用的对照品信息, 建议列表提供:

批号	对照品 分级	对照品 来源	工艺	活性标定 对照	包装容器及 装量	贮存条 件	用途	含量标定 结果	活性标定 结果
对照品1	临时对 照品								

对照品2	一级对照品								
对照品3	工作对照品								

188 应说明对照品是否经过确证。

189 应提供对照品稳定性研究情况总结，建议列表提供：

研究条件	取样点	已完成的取样点	检定项目	结果

190 应明确对照品的标定方案，明确对照品活性赋值传递规  
191 则。

### 192 2.3.S.6 包装系统

193 应提供原液包装系统基本信息，建议列表提供：

项目	包装容器
名称	
生产商	
规格	
材质	
结构组成	

194 应提供原液相容性研究总结，下表以供示例。

	研究条件	检测点	检测项目和分析方法	检测到的可提取物	风险评估
可提取物研究					

195

	研究条件	检测点（已完成的）	检测项目和分析方法	风险评估结果
浸出物				

196 应对原液包装系统适用性进行总结评估。

197 2.3.S.7 稳定性

198 应总结所进行的稳定性研究，此部分可仅体现用于支持  
199 原液贮存的稳定性研究，建议列表提供。

200 研究批次：

批号	工艺版本	规模	场地	用途

201 研究方案：

项目	条件	取样点	检测项目
长期			
加速			
高温			
光照			
.....			

202 提供的数据：

项目	批次	已获得的数据
长期	A	XX 个月
加速	A	XX 个月
.....		

203 应对稳定性研究进行评估：说明原液稳定性的敏感因素、  
204 在不同条件下的降解途径。依据稳定性研究数据拟定的原液  
205 贮存条件及有效期，说明其合理性。

206 (三) 2.3.P 制剂

207 2.3.P.1 剂型及产品组成

208 应说明制剂规格、剂型，包装形式、标示量及实际灌  
209 装量等信息。说明使用时是否稀释，给药途径等信息。

211 列明单剂量制剂处方，建议以下表形式列出：

成分	目标浓度	含量（每剂）	作用	质量标准

212 2.3.P.2 产品开发

213 2.3.P.2.1 处方组成

214 应提供原料药与辅料、原料药之间（如涉及）的相容性  
215 总结信息。

216 2.3.P.2.2 制剂

217 应提供制剂处方开发策略总结。应说明临床期间是否有  
218 制剂处方变更，明确变更理由和具体情形。下表为示例，可  
219 根据实际进行扩展和调整。如不涉及，明确临床期间制剂处  
220 方无变更。

处方	处方 1	处方 2	处方 3
用途	IND 申报	I 期临床/等	按实际填写
原液工艺	明确原液工艺版本		
处方描述			
初级容器			
制剂浓度			

处方组成			
pH 值			

221 应明确是否有过量投料，若有，应提供相关的依据及支  
 222 持性研究总结。

223 2.3.P.2.3 生产工艺的开发

224 应提供临床期间制剂生产工艺变更情况总结，建议列表  
 225 提供。

工艺版本	规模	场地	生产制剂批次	对应原液批次	原液工艺版本	用途（I、II 期临床、关键临床、PPQ 等）

226

工艺版本	工艺 1	工艺 2	变更描述和理由
规模			
场地			
变更情况 (生产设 备、工艺 参数、过 程控制参 数、包材 等)			

227 应说明历次变更可比性研究策略。  
 228 应对工艺变更历史进行评估，重点阐述历次变更前后  
 229 发现的质量差异，并进行相应的分析和风险评估。

230 2.3.P.2.4 包装系统

231 应对制剂贮藏、运输和使用的包装系统进行总结。

232 **相容性研究**：应提供制剂包装系统相容性研究资料总结。

233 可列表提供：

研究项目	研究条件	检测点(已完成)	检测项目和分析方法	检测到的可提取物/浸出物	风险评估
可提取物研究					
浸出物研究					
吸附试验					
玻璃内表面耐受性					

234 **功能性次级包装系统信息(如涉及)**：应提供功能性次级  
235 包装系统的名称、生产商、规格、材质、结构组成，批准证  
236 明文件等信息。如有对次级包材性能、适配性等的研究，应  
237 在此提供总结说明。如为新型次级包装系统，应对提供的资  
238 料进行总结，说明具体资料提交位置。

239 2.3.P.2.5 微生物属性

240 如制剂中使用了抑菌剂，应提供抑菌浓度选择依据、最  
241 小抑菌浓度研究情况、抑菌效力研究结果等的总结。

242 应提供容器密封完整性研究资料总结，明确检测方法、  
243 验证情况、方法检测限以及检测结果。

244 2.3.P.2.6 相容性

245 如制剂使用涉及复溶、稀释、长时间滴注等，应提供相

246 容性研究总结。应说明研究用制剂批次(说明是否为近效期)、  
 247 复溶稀释剂以及给药装置的相容性。下表以供示例：

复溶剂/稀释剂	
样品稀释后浓度梯度	
给药装置来源	
给药装置组成 是否有过滤器	
考察条件	
取样点	
考察项目	
研究结果	

248 应对相容性研究的代表性进行评估，明确对制剂使用的  
 249 相关规定，说明已有研究数据是否可支持上述规定。

### 250 2.3.P.3 生产工艺

#### 251 2.3.P.3.1 生产厂

252 应提供制剂生产厂、检定厂的名称、地址、职责等信息。  
 253 如有，应明确到生产车间或者生产线，并与有效期内药品生  
 254 产许可证中载明信息一致。

名称	地址	职责

#### 255 2.3.P.3.2 批处方

256 应提供制剂的最大最小批量的批处方。建议列表提供：

成分	含量	最小批处方	最大批处方


257 2.3.P.3.3 生产工艺和工艺控制

258 应简述生产工艺流程,例:原液解冻→ → →……→  
259 制剂。提供工艺流程图(如有)。

260 应列明工艺重点信息,如灌装量、灌装最大批量(或批量  
261 范围),组装最大批量。

262 2.3.P.3.4 关键步骤和中间体的控制

263 应提供制剂关键工艺步骤和关键工艺参数,建议列表提供。

264 关键工艺参数:

步骤	工艺参数	可接受范围	控制分类(CPP/等)	影响的制剂关键质量属性

265 过程控制参数及其可接受标准:

步骤(样品)	过程控制项	可接受标准	控制分类(IPC/IPM等)

266 中间产品储存条件:

中间产物名称	储存条件	储存时限

267 中间产品方法学验证:根据实际情况汇总。

分析方法及验证用样品	验证项目	验证标准	验证结果

268 2.3.P.3.5 工艺验证或评价

269 **工艺验证：**明确工艺验证批次信息。建议列表提供：

制剂批号	对应原液	批量	用途

270 应提供各批次生产工艺参数、过程控制检测结果、回收  
271 率等汇总数据，说明制剂工艺的批间一致性。

272 **培养基模拟灌装验证：**应明确验证批次，说明验证时长、  
273 灌装包材、灌装量的代表性以及模拟灌装验证频率。

274 **原液混批：**如制剂生产过程中涉及原液混批，应提供相  
275 应研究的总结。

276 **均匀度验证：**应提供对制剂生产过程中涉及混合的步骤，  
277 如原液混合、半成品配制等进行的搅拌均匀度验证总结。说  
278 明验证批次、取样和检测方案及结果。

279 **制剂灌装/冻干均匀度验证：**应总结说明验证的批次，取  
280 样方案及结果。

281 **中间产品暂存：**应提供中间产品暂存验证的总结说明，  
282 如验证样品、研究方案（放置条件、检测项目、分析方法等）  
283 及结果。

284 **与一次性组件的相容性：**应提供基于制剂生产过程中接  
285 触到的一次性耗材进行风险评估总结，明确评估依据、风险  
286 等级、最终拟定的相容性研究方法、研究结果等。

287           **与过滤器的相容性：** 应提供过滤器相容性研究总结，说  
288 明适用性，评估是否可代表最差条件等。

289           **制剂运输验证：** 应提供制剂实际运输验证总结，说明验  
290 证方案（验证用样品、运输时间、运输路线和方式、取样时  
291 间和考察项目），总结验证结果。对运输验证进行评估，说明  
292 是否具有代表性，评估是否能够覆盖最差运输条件。

293           应对制剂生产工艺验证情况进行评估，包括生产批次，  
294 验证项目，验证过程中发现的与工艺有关的偏差及整改措施，  
295 是否涉及验证后对工艺参数和过程中控制的调整等。对验证  
296 过程中出现的批间差异进行分析评估，说明工艺验证是否达  
297 到了预期的目的。

#### 298 2.3.P.4 辅料的控制

299           应明确辅料名称、来源、标准、登记信息，如有未登记  
300 的新型辅料或特用于本品的辅料，应提供进一步详细信息建  
301 议列表提供：

名称	来源	质量标准	登记号	登记状态
		如：中国药典标准+细菌内毒素+...		

#### 302 2.3.P.6 对照品

303           如与原液所用对照品相同，说明即可。

304           如有制剂单独使用的对照品，需列表明确。

305 2.3.P.5 制剂的质量控制

306 2.3.P.5.1 质量标准

307 应明确临床试验期间质量标准变更情况，下表以  
308 供示例。

	IND 申报标准 V1.0		标准 2 V2.0		申报上市标准 V3.0		修订依据
用途	例：申报临床批和临床 I 期制剂放行		临床 I、II 期制剂放行		临床 III 期和 PPQ 批次以及今后上市批次制剂放行		
检项	分析方法	可接受标准	分析方法	可接受标准	分析方法	可接受标准	

309 应提供拟定的商业化制剂质量标准，下表为示例，根据  
310 实际研究情况进行调整。

检测项目		企业标准		
		检测方法	放行标准	货架期标准
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			
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			

细菌内毒素检查 (EU/mg)			
异常毒性检查			
需要控制的辅料成分 (%)			
.....			

311 2.3.P.5.2 分析方法

312 应提供生物活性方法原理，明确来源（药典方法、自建  
313 方法等）。

314 应明确临床期间发生的分析方法变更情况，可列表提供  
315 制剂分析方法变更汇总（简述对分析方法进行修订的情况），  
316 若涉及桥接研究，简述研究方案及结果。如与原液部分相同，  
317 应一并说明。

方法	V1.0	V2.0	V3.0	变更研究
例：聚山梨酯 80 含量	RP-HPLC	修订系统适用性 标准	无变更	
例：SEC- HPLC	自建方法	调整流动相和流 速等	调整积分方法 等	

318 2.3.P.5.3 分析方法的验证

319 应对分析方法验证进行总结，如与原液部分内容相同的  
320 可不重复列出。需说明是否使用制剂开展了相关验证，并应  
321 提供制剂独有检项的验证结果总结。示例如下：

分析方法：		验证项目（如适用）	验证标准（如有）	验证结果	验证用样品
精密 度	专属性				
	准确度				
	线性范围*			定量分析方法明确线性 范围	
	检测限*				
	定量限*				
	重复性				
	中间精密度				

系统适用性			
方法变更桥接研究结果 (如涉及)			
结论			
*: 对于纯度分析方法, 分别明确主峰、报告值的其他峰的验证结果。			

322 应对分析方法验证进行评估, 说明是否符合现行版《中  
323 国药典》及 ICH 指导原则对分析方法验证的要求。

### 324 2.3.P.5.4 批分析

325 应提供代表性关键临床批和工艺验证批的批分析数据。

检测项目		可接受标准	检测结果		
			批次1	批次2	批次3
对应原液			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 (%)				

326 应对批间差异进行分析评估。

### 327 2.3.P.5.5 杂质分析

328 应提供与原液相比新的制剂相关杂质信息总结。

329 应提供元素杂质风险评估总结。

### 330 2.3.P.5.6 质量标准制定依据

331 应提供质量标准制定依据总结：说明检定项目设置的  
332 合理性、分析方法的可行性及标准限度拟定的依据。明确拟  
333 定标准限度所依据的数据来源（如关键临床批、工艺验证批；  
334 放行数据、稳定性研究数据等）、使用的统计学方法（如有）  
335 等。

### 336 2.3.P.7 包装系统

337 应提供制剂包装系统的来源、尺寸、标准、备案情况（如  
338 有），可列表如下：

项目	组件 1	组件 2	
名称			
生产商			
规格			
材质			
结构组成			
包材登记号			
当前状态			

339 2.3.P.8 稳定性

340 应提供制剂稳定性研究信息，此部分可仅体现用于支持  
341 制剂有效期拟定的稳定性研究，建议列表提供。

342 研究批次：

制剂批次及对 应原液批次	工艺版本	规模	场地	用途

343 研究方案：

项目	条件	取样点	检测项目
长期			
加速			
高温			
光照			
.....			

344 提供的数据：

项目	批次	已获得的数据
长期	A	XX 个月
加速	A	XX 个月
.....		

345 应对稳定性研究进行评估：说明制剂稳定性的敏感因素、  
346 在不同条件下的降解途径。依据稳定性研究数据拟定的制剂  
347 贮存条件及有效期，说明其合理性。

348 如为多剂量制剂，应提供对使用中稳定性研究的总结，

349 包括研究样品及其老化程度、研究条件、取样点和考察项目，  
 350 提供研究结果的总结分析。说明根据使用中稳定性研究拟定的  
 351 的使用中贮藏条件和有效期。

352 (四) 2.3.A 附录

353 2.3.A.1 设备设施

354 应提供对设备设施的总结，评估是否符合相关法规要求。

355 2.3.A.2 外源因子安全性评价

356 应明确 UPB 检定标准，并提供代表性关键临床批和工  
 357 艺验证批的 UPB 检定结果。下表以供示例：

UPB 检测项目和方法		标准规定	关键临床批和验证批结果	
微生物负载检查	薄膜过滤法	<1 CFU/ml		
支原体检查	直接法（培养法）	无检出		
	间接法（指示细胞法）	无检出		
外源性病毒污染检查	以 MRC-5, VERO 及 CHO 细胞（延长检测）的血细胞吸附及血细胞凝集现象作为检测终点	阴性		
鼠细小病毒检查	qPCR 法	阴性		
逆转录病毒检查*	超薄切片电子显微镜检测细胞形态和逆转录病毒样颗粒	报告值		
*: 如有				

358

359 应提供病毒去除/灭活验证情况总结，应包括以下项目：

360 验证机构：

361 模型病毒：

362 研究样品（批号）：

363 研究用样品工艺:

364 运行次数:

365 使用的旧填料的使用次数及来源 (如为层析介质寿命研  
366 究用介质):

367 研究条件对比:

步骤	工艺参数	生产规模参数可接受范围	验证规模参数	参数选择依据

368 提供病毒清除下降系数汇总表及病毒安全性定量评估  
369 结果。

370 应从来源、去除、控制策略方面,提供对内源和外源因  
371 子安全性研究的总结及风险评估。

### 372 2.3.A.3 辅料

#### 373 (五) 2.3.R 区域性信息

##### 374 2.3.R.1 资料汇总

375 应提供在 3.2.R 区域性信息中包含的资料信息列表。

##### 376 2.3.R.2 制造和检定记录

377 应提供递交的制造和检定记录情况总结。

批次用途	制剂			原液		
	批号	批量	自检	批号	批量	自检
代表性关键临床 批次			合格			
PPQ1						
PPQ2						
PPQ3						