
生物制品注册分类及申报资料要求（试行）

生物制品是指以微生物、细胞、动物或人源组织和体液等为起始原材料，用生物学技术制成，用于预防、治疗和诊断人类疾病的制剂，如疫苗、血液制品、生物技术药物、微生态制剂、免疫调节剂、诊断制品等。

为便于生物制品注册申报和管理，将生物制品分为预防性生物制品和治疗性生物制品两类。

预防用生物制品是指用于传染病或其他疾病预防的细菌性疫苗、病毒性疫苗、类毒素等人用生物制品。

治疗用生物制品是指采用不同表达系统的工程细胞（如细菌、酵母、昆虫、植物和哺乳动物细胞）所制备的蛋白质、多肽及其衍生物，包括细胞因子、纤维蛋白溶解酶原激活因子、重组血浆因子、生长因子、融合蛋白、酶、受体、激素和单克隆抗体等；也包括从人或者动物组织提取的单组分的内源性蛋白；以及基因治疗产品、变态反应原制品、由人或动物的组织或者体液提取或者通过发酵制备的具有生物活性的多组份制品、微生态制品等生物制品。申请人欲将细胞治疗类产品按药品进行注册上市的，可按治疗用生物制品相应类别要求进行申报。

按照药品管理的体外诊断试剂，包括用于血源筛查的体外诊断试剂和采用放射性核素标记的体外诊断试剂。

申请人欲将细胞治疗类产品按药品进行注册上市的，可按治疗用

生物制品相应类别要求进行申报。

对于治疗用疫苗产品，申请人可根据产品主要用途自行选择按预防用或治疗用生物制品进行申报。审评部门将依据申请人的申请，按照相应类别的技术要求进行技术审评。

第一部分 预防用生物制品

一、注册分类

按照产品成熟度不同，将治疗用生物制品分为以下五个类别：

1类：新型疫苗：指境内外均未上市的创新疫苗。在境内外已上市制品基础上制备的新的结合疫苗或者联合疫苗，与境内外已上市疫苗对应的抗原群或者型别不同的疫苗，境内外已上市疫苗保护性抗原谱不同的重组疫苗，更换其他未经批准使用过的表达体系或者细胞基质生产的疫苗，DNA疫苗，应当按照注册分类1类申报。

2类：改良型疫苗：指对境内已上市疫苗产品进行改良创新，使新产品具有重大技术进步和/或具有显著临床优势，或者对制品的安全性、质量控制方面有显著改进的疫苗。包括：

2.1 疫苗实体的改变，例如灭活疫苗或减毒活疫苗已上市，申报基因重组疫苗；减毒活疫苗已上市申报灭活疫苗等；

2.2 基于重大技术改进的疫苗，包括疫苗菌毒种/生产工艺/制剂处分等的改进。如，由非纯化或全细胞（细菌、病毒等）疫苗改为纯化或者组份疫苗等；采用新的菌毒株、细胞基质或表达体系的疫苗；

改变已上市结合疫苗的载体；改变灭活剂(方法)或者脱毒剂(方法)，采用新工艺制备并且实验室研究资料证明产品安全性和有效性明显提高的疫苗；

2.3 改变佐剂或采用新佐剂的疫苗；

2.4 改变给药途径或改变剂型，且新的给药途径或剂型具有显著临床意义；

2.5 改变免疫剂量和免疫程序，且新免疫剂量和免疫程序具有显著临床意义；

2.6 改变适用人群，且新适用人群具有显著临床意义；

3类：境外上市、境内未上市的疫苗。

4类：境内已上市的疫苗。

5类：进口疫苗：根据其成熟程度分为上述同样4种情形。

5.1 新型疫苗；

5.2 改良型疫苗；若在境外已上市制品基础上进行改变的，应当按照注册分类2类申报。

5.3 境外上市、境内未上市的疫苗；

5.4 境内已上市的疫苗。

二、通用技术文档结构

模块1. 行政文件和药品信息

1.1. 目录

1.2. 注册申请表

1.3. 申请说明函

1.4. 药品名称

1.5. 证明性文件

1.5.1. 生产地在境内的

1.5.1.1. 申请人机构合法登记证明文件

1.5.1.2. 药品生产许可证及变更记录页

1.5.1.3. **GMP** 证书/说明

1.5.1.4. 专利权属及不侵权声明

1.5.1.5. 麻醉药品、精神药品和放射性药品研制立项批复文件

1.5.1.6. 临床试验批件及临床试验用药质量标准和检验报告

1.5.1.7. 原材料的合法来源

1.5.1.8. 直接接触药品的包装材料和容器的证明文件

1.5.2. 生产地在境外的

1.5.2.1. **GMP** 证书/说明

1.5.2.2. 驻中国代表机构/受托注册代理机构的证明文件

1.5.2.3. 专利权属及不侵权声明

1.5.2.4. 产品异地包装的证明文件

1.5.2.5. 在境外获得上市许可的证明文件

1.6. 立题目的与依据

1.7. 自评估报告

1.7.1. 主要研究结果总结

1.7.2. 科学委员会的建立和审核

-
- 1.7.3.对研究资料的自查报告
 - 1.8.上市许可人信息
 - 1.8.1.资质证明性文件
 - 1.8.1.1. 药品生产企业、药品研发机构的合法登记证明文件
 - 1.8.1.2. 科研人员的个人信息和证明文件
 - 1.8.2.药品质量安全责任承担能力相关文件
 - 1.8.2.1. 药物临床试验风险责任承诺书
 - 1.8.2.2. 担保协议
 - 1.8.2.3. 保险合同
 - 1.9.药品说明书
 - 1.9.1.拟定的药品说明书
 - 1.9.2.说明书起草说明
 - 1.9.3.参考文献
 - 1.10.包装、标签设计样稿
 - 1.10.1. 最小市售单位制剂的外包装样稿
 - 1.10.2. 制剂内标签样稿
 - 1.11.原研药品/参照药信息
 - 1.11.1. 原研药品/参照药信息表
 - 1.11.2. 合法来源证明
 - 1.11.3. 实物照片
 - 1.11.4. 上市证明文件
 - 1.11.5. 说明书

1.11.6. 质量标准

1.11.7. 检验报告

1.12. 生物安全性评估

1.13. 上市后警戒资料

1.13.1. 药物警戒体系综述

1.13.2. 重点监测方案

1.13.3. 上市后研究方案

1.13.4. 风险管理计划

模块2. 概要

2.1. 通用技术文档目录（模块 2 ~ 模块 5）

2.2. 通用技术文档介绍

2.3. 药学总体概述

2.3.S. 原料药/原液

2.3.S.1. 基本信息

2.3.S.2. 生产

2.3.S.3. 特性鉴定

2.3.S.4. 质量控制

2.3.S.5. 对照品

2.3.S.6. 容器密封系统

2.3.S.7. 稳定性

2.3.P. 制剂

2.3.P.1. 制剂描述和组成

-
- 2.3.P.2. 药物开发
 - 2.3.P.3. 生产
 - 2.3.P.4. 辅料控制
 - 2.3.P.5. 质量控制
 - 2.3.P.6. 对照品
 - 2.3.P.7. 容器密封系统
 - 2.3.P.8. 稳定性
 - 2.3.A. 附件
 - 2.3.A.1. 设施和设备
 - 2.3.A.2. 外源因子安全性评价
 - 2.3.A.3. 辅料
 - 2.3.R. 其他文件
 - 2.4. 非临床概述
 - 2.4.1. 非临床试验策略概述
 - 2.4.2. 药理学
 - 2.4.3. 药代动力学
 - 2.4.4. 毒理学
 - 2.4.5. 综合评估和结论
 - 2.4.6. 参考文献
 - 2.5. 临床概述
 - 2.5.1. 产品开发的理论基础
 - 2.5.2. 生物药剂学概述

-
- 2.5.3. 临床药理学概述
 - 2.5.4. 有效性概述
 - 2.5.5. 安全性概述
 - 2.5.6. 风险/获益结论
 - 2.5.7. 参考文献
 - 2.6. 非临床文字总结和汇总表
 - 2.6.1. 简介
 - 2.6.2. 药理学文字总结
 - 2.6.2.1. 概要
 - 2.6.2.2. 主要药效学
 - 2.6.2.3. 次要药效学
 - 2.6.2.4. 安全药理学
 - 2.6.2.5. 药效学相互作用
 - 2.6.2.6. 讨论和结论
 - 2.6.2.7. 图表
 - 2.6.3. 药理学表格总结（参见附录 B）
 - 2.6.4. 药代动力学文字总结
 - 2.6.4.1. 概要
 - 2.6.4.2. 分析方法
 - 2.6.4.3. 吸收
 - 2.6.4.4. 分布
 - 2.6.4.5. 代谢（种属间比较）

-
- 2.6.4.6. 排泄
 - 2.6.4.7. 药代动力学相互作用
 - 2.6.4.8. 其它药代动力学试验
 - 2.6.4.9. 讨论和结论
 - 2.6.4.10. 图表
 - 2.6.5. 药代动力学表格总结（参见附录 B）
 - 2.6.6. 毒理学文字总结
 - 2.6.6.1. 概要
 - 2.6.6.2. 单次给药毒性试验
 - 2.6.6.3. 重复给药毒性试验（包括支持性毒代动力学试验）
 - 2.6.6.4. 遗传毒性
 - 2.6.6.5. 致癌性（包括支持性毒代动力学试验）
 - 2.6.6.6. 生殖毒性（包括剂量探索试验和支持性毒代动力学试验）
 - 2.6.6.7. 局部耐受性
 - 2.6.6.8. 其它毒理试验（如果有）
 - 抗原性试验
 - 免疫毒性试验
 - （其他章节未报告的）机理研究
 - 依赖性试验
 - 代谢物试验
 - 杂质试验

- 其它试验

- 2.6.6.9. 讨论和结论

- 2.6.6.10. 图表

- 2.6.7. 毒理学表格总结（参见附录 B）

- 2.7. 临床研究总结

- 2.7.1. 生物药剂学研究和相关分析方法

- 2.7.1.1. 背景和概要

- 2.7.1.2. 单项研究结果总结

- 2.7.1.3. 不同研究结果的比较和分析

- 2.7.1.4. 附录

- 2.7.2. 临床药理学研究

- 2.7.2.1. 背景和概要

- 2.7.2.2. 单项研究结果总结

- 2.7.2.3. 不同研究结果的比较和分析

- 2.7.2.4. 特殊研究

- 2.7.2.5. 附录

- 2.7.3. 临床总结

- 2.7.3.1. 临床有效性背景和概要

- 2.7.3.2. 单项研究结果总结

- 2.7.3.3. 不同研究结果的比较和分析

- 2.7.3.4. 与推荐剂量相关临床信息分析

- 2.7.3.5. 长期疗效和/或耐药性

2.7.3.6. 附录

2.7.4. 临床安全性总结

2.7.4.1. 药物暴露量

2.7.4.1.1. 总体安全性评估计划和安全性研究叙述

2.7.4.1.2. 总体暴露程度

2.7.4.1.3. 研究人群的人口和其他特征

2.7.4.2. 不良事件

2.7.4.2.1. 不良事件分析

2.7.4.2.1.1. 一般不良事件

2.7.4.2.1.2. 死亡

2.7.4.2.1.3. 其他严重不良事件

2.7.4.2.1.4. 其他重要不良事件

2.7.4.2.1.5. 根据器官系统或综合征分析不良反应

2.7.4.2.2. 不良事件个案叙述

2.7.4.3. 临床实验室评价

2.7.4.4. 生命体征、体检和其他有关安全性的观察

2.7.4.5. 特殊人群的安全性

2.7.4.5.1. 内因性因素

2.7.4.5.2. 外因性因素

2.7.4.5.3. 药物相互作用

2.7.4.5.4. 妊娠期和哺乳期的使用

2.7.4.5.5. 药物过量

2.7.4.5.6. 药物滥用

2.7.4.5.7. 戒断和反弹

2.7.4.5.8. 对驾驶和操作机械能力的影响或心智能力受损

2.7.4.6. 上市后数据

2.7.4.7. 附录

2.7.5. 参考文献

2.7.6. 单项研究摘要

模块3. 药学研究资料

3.1. 目录

3.2. 文件主体

3.2.S. 原料药/原液

3.2.S.1. 基本信息

3.2.S.1.1. 药品名称

3.2.S.1.2. 结构

3.2.S.1.3. 基本性质

3.2.S.2. 生产

3.2.S.2.1. 生产厂

3.2.S.2.2. 生产工艺和过程控制

3.2.S.2.3. 物料控制

3.2.S.2.4. 关键步骤和中间体控制

3.2.S.2.5. 工艺验证和评价

3.2.S.2.6. 生产工艺开发

3.2.S.3. 特性鉴定

3.2.S.3.1. 结构确证和理化特性

3.2.S.3.2. 杂质

3.2.S.4. 质量控制

3.2.S.4.1. 质量标准

3.2.S.4.2. 分析方法

3.2.S.4.3. 分析方法验证

3.2.S.4.4. 批分析

3.2.S.4.5. 质量标准制定依据

3.2.S.5. 对照品

3.2.S.6. 容器密封系统

3.2.S.7. 稳定性

3.2.S.7.1. 稳定性总结

3.2.S.7.2. 上市后稳定性方案和稳定性承诺

3.2.S.7.3. 稳定性数据

3.2.P. 制剂

3.2.P.1. 制剂描述和组成

3.2.P.2. 药物开发

3.2.P.2.1. 处方组成

3.2.P.2.1.1. 原料药/原液

3.2.P.2.1.2. 辅料

3.2.P.2.2. 制剂

-
- 3.2.P.2.2.1. 处方开发
 - 3.2.P.2.2.2. 过量投料
 - 3.2.P.2.2.3. 理化和生物学性质
 - 3.2.P.2.3. 生产工艺开发
 - 3.2.P.2.4. 容器密封系统
 - 3.2.P.2.5. 微生物学属性
 - 3.2.P.2.6. 相容性
 - 3.2.P.3. 生产
 - 3.2.P.3.1. 生产厂
 - 3.2.P.3.2. 批处方
 - 3.2.P.3.3. 生产工艺和过程控制
 - 3.2.P.3.4. 关键步骤和中间体控制
 - 3.2.P.3.5. 工艺验证和/或评价
 - 3.2.P.4. 辅料控制
 - 3.2.P.4.1. 质量标准
 - 3.2.P.4.2. 分析方法
 - 3.2.P.4.3. 分析方法验证
 - 3.2.P.4.4. 质量标准制定依据
 - 3.2.P.4.5. 人源或动物源性辅料
 - 3.2.P.4.6. 新型辅料
 - 3.2.P.5. 质量控制
 - 3.2.P.5.1. 质量标准

-
- 3.2.P.5.2. 分析方法
 - 3.2.P.5.3. 分析方法验证
 - 3.2.P.5.4. 批分析
 - 3.2.P.5.5. 杂质分析
 - 3.2.P.5.6. 质量标准制定依据
 - 3.2.P.6. 对照品
 - 3.2.P.7. 容器密封系统
 - 3.2.P.8. 稳定性
 - 3.2.P.8.1. 稳定性总结
 - 3.2.P.8.2. 上市后稳定性方案和稳定性承诺
 - 3.2.P.8.3. 稳定性数据
 - 3.2.A. 附录
 - 3.2.A.1. 设施和设备
 - 3.2.A.2. 外源因子安全性评价
 - 3.2.A.3. 辅料
 - 3.2.R. 其他文件
 - 3.2.R.1. 工艺验证/确认报告
 - 3.2.R.2. 批生产记录
 - 3.2.R.3. 方法学验证报告
 - 3.2.R.4. 批检验记录
 - 3.2.R.5. 制造和检定规程草案
 - 3.2.R.6. 对照品的相关资料

3.2.R.7. 容器密封系统检验报告

3.2.R.8. 图谱

3.2.R.9. 其他

3.3. 参考文献

模块4. 非临床研究报告

4.1. 目录

4.2. 试验报告

4.2.1. 药理学

4.2.1.1. 主要药效学

4.2.1.2. 次要药效学

4.2.1.3. 安全药理学

4.2.1.4. 药效学相互作用

4.2.2. 药代动力学

4.2.2.1. 分析方法和验证报告（如果有单独的报告）

4.2.2.2. 吸收

4.2.2.3. 分布

4.2.2.4. 代谢

4.2.2.5. 排泄

4.2.2.6. （非临床）药代动力学相互作用

4.2.2.7. 其它药代动力学试验

4.2.3. 毒理学

4.2.3.1. 单次给药毒性试验（按动物种属、给药途径排序）

-
- 4.2.3.2. 重复给药毒性试验（按动物种属、给药途径、给药时间排序，包括支持性毒代动力学试验）
 - 4.2.3.3. 遗传毒性
 - 4.2.3.3.1. 体外
 - 4.2.3.3.2. 体内（包括支持性毒代动力学试验）
 - 4.2.3.4. 致癌性（包括支持性毒代动力学试验）
 - 4.2.3.4.1. 长期试验（以动物种属排序，包括在不能包含在重复给药毒性试验部分或药代动力学试验部分中的剂量探索试验）
 - 4.2.3.4.2. 短期或中期研究（包括在不能包含在重复给药毒性试验部分或药代动力学试验部分中的剂量探索试验）
 - 4.2.3.4.3. 其它试验
 - 4.2.3.5. 生殖毒性（包括剂量探索试验和支持性毒代动力学试验）（如果采用了其他试验设计，则以下副标题应作相应修改。）
 - 4.2.3.5.1. 生育力与早期胚胎发育毒性试验
 - 4.2.3.5.2. 胚胎-胎仔发育毒性试验
 - 4.2.3.5.3. 围产期发育毒性试验，包括母体功能
 - 4.2.3.5.4. 对后代（幼龄动物）给药和/或进行进一步评价的试验
 - 4.2.3.6. 局部耐受性

4.2.3.7. 其它毒理试验（如果有）

4.2.3.7.1. 抗原性试验

4.2.3.7.2. 免疫毒性试验

4.2.3.7.3. （其他章节未报告的）机理研究

4.2.3.7.4. 依赖性试验

4.2.3.7.5. 代谢物试验

4.2.3.7.6. 杂质试验

4.2.3.7.7. 其他试验

4.3. 参考文献

模块5. 临床研究报告

5.1. 目录

5.2. 所有临床研究列表

5.3. 临床研究报告

5.3.1. 生物药剂学研究报告

5.3.1.1. 生物利用度研究报告

5.3.1.2. 相对生物利用度和生物等效性研究报告

5.3.1.3. 体外-体内相关性研究报告

5.3.1.4. 人体试验的生物分析和分析方法报告

5.3.2. 使用人体生物材料所得药代动力学相关研究报告

5.3.2.1. 血浆蛋白结合研究报告

5.3.2.2. 肝脏代谢和药物相互作用研究报告

5.3.2.3. 使用其他人体生物材料研究报告

5.3.3. 人体药代动力学研究报告

5.3.3.1. 健康受试者药代动力学和起始耐受性研究报告

5.3.3.2. 患者药代动力学和起始耐受性研究报告

5.3.3.3. 内因性因子药代动力学研究报告

5.3.3.4. 外因性因子药代动力学研究报告

5.3.3.5. 群体药代动力学研究报告

5.3.4. 人体药效学研究报告

5.3.4.1. 健康受试者药效学和药代动力学/药效学研究报告

5.3.4.2. 患者药效学和药代动力学/药效学研究报告

5.3.5. 有效性和安全性研究报告

5.3.5.1. 与宣称适应症相关的对照临床试验的研究报告

5.3.5.2. 无对照组临床试验的研究报告

5.3.5.3. 综合多个临床试验数据的分析报告

5.3.5.4. 其他临床研究报告

5.3.6. 上市后使用经验报告

5.3.7. 病例报告表（CRF）和个体患者列表

5.4. 参考文献

三、申报资料项目说明

申报资料的章节结构参照国际人用药品注册技术协调会（ICH）的通用技术文档（CTD）制定，应按照“二、通用技术文档结构”的统一章节组织撰写临床试验申请和上市申请的注册申报资料，不得增删章节或者改变章节编号和名称；对应章节无研究数据和信息，或者

不适用的，应当在保留章节编号和名称并在该章节下予以说明。

模块 1.行政文件和药品信息

1.1.目录

按顺序逐项列明提供的所有行政文件和药品信息文件目录。

1.2.注册申请表

按照现行《药品注册管理办法》及本文注册分类要求，填写药品注册申请表。

1.3.申请说明函

对所申请的事项进行说明，并按序列出本品既往所有注册申请的受理日期、申请事项、食品药品监管部门审批/备案结论和作出结论的日期、纳入优先审评程序/特别审批程序等加快程序的情况等信息。

1.4.药品名称

包括专有名、通用名、英文名、公司或者实验室代码名称、汉语拼音，如适用，还需注明其结构式或结构示意图、分子量、分子式等。新制定的名称，应当说明命名依据。

1.5.证明性文件

1.5.1.生产地在境内的

生物制品的原料药/原液、中间体、半成品、成品均在中国大陆（不含港、澳、台）生产的，按照以下要求提供证明性文件。

1.5.1.1.申请人机构合法登记证明文件

提供有效的申请人机构合法登记证明文件（营业执照等）。科研人员作为申请人的，按照“1.8.1.2.科研人员的个人信息和证明文件”提供信息，并在此处予以书面说明。

1.5.1.2 药品生产许可证及变更记录页

提供有效的《药品生产许可证》及变更记录页。

1.5.1.3.GMP 证书/说明

申请人申报注册申请时，若其生产场所/委托生产企业已获得《药品生产质量管理规范》认证证书的，应当提供《药品生产质量管理规范》认证证书复印件。

申请人申报注册申请时，若其生产场所/委托生产企业尚未获得《药品生产质量管理规范》认证证书的：

- 1) 在申报临床试验注册申请时，应当提供注册申请所用样品、临床试验用药物在 **GMP** 条件下制备的情况说明；
- 2) 在申报上市注册申请时，应当提供注册申请所用样品在 **GMP** 条件下制备的情况说明。

1.5.1.4.专利权属及不侵权声明

申请的药物或者使用的处方、工艺、用途等专利情况及其权属状态说明，以及对他人的专利不构成侵权的声明。此处所提供的专利信息应与药品注册申请表中填写的信息一致。

1.5.1.5.麻醉药品、精神药品和放射性药品研制立项批复文件

按照《麻醉药品和精神药品管理条例》、《放射性药品管理办法》及国家食品药品监督管理局最新发布的有关规定，麻醉药品、精神

药品需提供研制立项审批文件复印件，放射性药品需提供研制立项备案文件复印件。

如不适用，则在此处注明“不适用”。

1.5.1.6. 临床试验批件及临床试验用药质量标准和检验报告

在申报临床试验注册申请时，免报该项资料。

完成临床试验后申报上市注册申请时，应当提供《药物临床试验批件》复印件（包括临床试验过程中提交给药品审评机构的变更批复文件）、临床试验用药的质量标准和检验报告。

临床试验用药的质量标准若有修订，应当提供所有版次的质量标准及其对应的放行批次，并说明该批次用于哪些阶段的临床研究。

检验报告应当注明其对应的质量标准版次。

1.5.1.7. 原材料的合法来源

应提供原材料的合法来源证明文件，包括批准证明文件、质量标准、检验报告、生产企业的营业执照、销售发票、供货协议等的复印件。如是药品级的，还应有《药品生产许可证》、《药品生产质量管理规范》认证证书的复印件。

应提供辅料的合法来源证明文件，包括辅料的批准证明文件\关联申报的受理通知单\关联审评审批的核准编号（按照有关规定不纳入关联审评审批管理的辅料，应在此处予以说明）、质量标准、检验报告、辅料生产企业的营业执照、《药品生产许可证》（如有，应提供）、销售发票、供货协议等的复印件。

1.5.1.8. 直接接触药品的包装材料和容器的证明文件

已获得注册批准的直接接触药品的包装材料和容器，应提供《药品包装材料和容器注册证》或者《进口包装材料和容器注册证》复印件；未获得注册批准的直接接触药品的包装材料和容器，应提供关联申报的受理通知单或者关联审评审批的核准编号。

1.5.2.生产地在境外的

生物制品的原料药/原液、中间体、半成品、成品均在中国大陆之外生产的，按照以下要求提供证明性文件。

1.5.2.1.GMP 证书/说明

持证商总部或者生产企业所在国家或者地区药品管理机构出具的该药品生产企业符合药品生产质量管理规范的证明文件原件、公证文书及其中文译本，应当符合世界卫生组织推荐的统一格式。提供其他格式的证明文件或者证明文件的复印件，必须经所在国公证机构公证及驻所在国中国使领馆认证。

提供持证商总部或者生产企业所在国或者地区以外的其他国家或者地区药品管理机构出具的该药品生产企业符合药品生产质量管理规范的证明文件的，须经国家食品药品监督管理局认可。

申请人申报注册申请时，若其生产场所/委托生产企业尚未获得《药品生产质量管理规范》认证证书的：

- 1) 在申报临床试验注册申请时，应当提供注册申请所用样品、临床试验用药物在 **GMP** 条件下制备的情况说明；
- 2) 在申报上市注册申请时，应当提供注册申请所用样品在 **GMP** 条件下制备的情况说明。

1.5.2.2. 驻中国代表机构/受托注册代理机构的证明文件

由境外制药厂商常驻中国代表机构办理注册事务的，应当提供《外国企业常驻中国代表机构登记证》复印件。

境外制药厂商委托中国注册代理机构代理申报的，应当提供委托文书、公证文书及其中文译本，以及中国代理机构的《营业执照》复印件。

1.5.2.3. 专利权属及不侵权声明

申请的药物或者使用的处方、工艺等专利情况及其权属状态说明，以及对他人的专利不构成侵权的声明。此处所提供的专利信息应与药品注册申请表中填写的信息一致。

1.5.2.4. 产品异地包装的证明文件

在一地完成制剂生产由另一地完成包装的，应当提供制剂厂或包装厂所在国家或地区药品管理机构出具的允许药品上市销售及该药品生产企业符合药品生产质量管理规范的证明文件原件或者该药品生产企业符合药品生产质量管理规范的证明文件原件、公证文书及其中文译本，应当符合世界卫生组织推荐的统一格式。提供其他格式的证明文件或者证明文件的复印件，必须经所在国公证机构公证及驻所在国中国使领馆认证。

1.5.2.5. 在境外获得上市许可的证明文件

已在持证商总部或者生产企业所在国家或者地区获准上市销售的，应提供持证商总部或者生产企业所在国家或者地区获准上市国家或者地区药品管理机构出具的允许药品上市销售及该药品生产企业

符合药品生产质量管理规范的证明文件原件、公证文书及其中文译本，应当符合世界卫生组织推荐的统一格式。提供其他格式的证明文件或者证明文件的复印件，必须经所在国公证机构公证及驻所在国中国使领馆认证。

未在持证商总部或者生产企业所在国家或者地区上市销售，而在其他国家或者地区获准上市销售的，提供获准上市销售国家或者地区药品管理机构出具的允许药品上市销售及该药品生产企业符合药品生产质量管理规范的证明文件原件、公证文书及其中文译本，所在国公证机构公证及驻所在国中国使领馆认证。

尚未获准上市销售的，按照 1.5.2.1.提供药品生产企业符合药品生产质量管理规范的证明文件，并在此处对尚未获准上市的情况予以说明。

1.6.立题目的与依据

包括我国相关疾病流行病学研究数据；毒株（菌株）或抗原组分选用合理性分析；国内外有关该品研发、上市销售现状及相关文献资料或者生产、使用情况，成品研究合理性和临床使用必需性的综述。对于注册分类 2 和注册分类 5.2 的生物制品，在《立题目的与依据》中，需要专门说明拟解决的问题和支持其具有明显临床优势的证据。

1.7.自评估报告

1.7.1.主要研究结果总结

申请人对主要研究结果进行的总结，从安全性、有效性、质量可控性等方面对所申报品种进行综合评价，判断能否支持拟进行的临床试验或上市申请。

1.7.2.科学委员会的建立和审核

申请人应建立科学委员会，对品种研发过程及结果等进行全面审核，保障数据的科学性、完整性和真实性。

1.7.3.对研究资料的自查报告

申请人应一并提交对研究资料的自查报告。

1.8.上市许可持有人/申请人信息

根据《药品上市许可持有人制度试点方案》，符合试点行政区域、试点品种范围和申请人条件，预防用生物制品暂不适用上市许可持有人制度，此处注明“不适用”。

1.9.药品说明书

包括按有关规定起草的药品说明书、说明书各项内容的起草说明、相关参考文献（如果有）。

1.9.1.拟定的药品说明书

在申报上市注册申请时提供拟定的药品说明书。

1.9.2.说明书起草说明

在申报上市注册申请时提供说明书起草说明。

1.9.3.参考文献

对于注册分类 1、注册分类 2、注册分类 5.1、注册分类 5.2 的生物制品，在申报临床阶段，此项可以免报。

对于注册分类 3、注册分类 4，注册分类 5.3、注册分类 5.4 的生物制品，在申报临床阶段，此项可以提交同类产品的上市说明书和/或中文译文作为相关文献。

1.10.包装、标签设计样稿

在申报上市注册时提供包装、标签设计样稿。

1.10.1.最小市售单位的制剂外包装样稿

1.10.2.制剂内标签样稿

1.11.原研药品/参照药信息

此处注明“不适用”。

1.12.生物安全性评估

应按照国际通用的有关技术指导原则提供相关研究内容提供相关研究计划、研究资料或声明。

对于不含活的微生物或不会显著改变对应微生物及其代谢、降解产物在自然界的浓度及分布的疫苗，如灭活疫苗、多糖疫苗、经传统方法（如连续传代）制备的减毒活疫苗等，需提供制品不会产生环境影响风险的分析 and 声明。

对于制品本身或其经人体释放进入环境的代谢/降解产物可能在人体及环境中有一定生长繁殖能力的疫苗，如载体疫苗、基因改构的减毒活疫苗等，应提供产品生物安全及环境影响相关评价，分析此类制品在使用、存储、处置过程中及经受种者排毒后对人类健康及环境（包括动、植物）的影响，进行环境风险评价并提供防控措施。

申请临床试验阶段，应提供完成生物安全相关的药学、药理毒理学分析和临床试验研究计划及风险控制计划等。如，制品所含病原微生物及添加物质的种类、关键的改造方式、宿主范围、传播途径、致病性体内外试验证实的病原微生物遗传稳定性(如突变、逆转、重组、重配等)对环境造成的可能影响。根据病原微生物对理化因子、抗生素的敏感性等研究建立合理的临床试验风险研究计划。

上市阶段应提供临床试验研究中进行的相关研究数据，包括人体接种后的排毒时间、排毒数量、排出物遗传稳定性、排毒后对人类和动物致病以及对环境影响的分析和评价。提供上市后生物安全风险研究计划，上市后开展必要的监测和评估。

1.13.上市警戒资料

在提交上市申请时，提供以下资料。

1.13.1.药物警戒体系综述

提供与所申报生物制品有关的药品上市后监测组织机构、人员、质量管理体系的综述。

1.13.2.重点监测方案

提供为进一步了解药品的临床使用和不良反应发生情况，研究不良反应的发生特征、严重程度、发生率等，开展的药品安全性监测活动的实施方案。

1.13.3.上市后研究方案

应对上市后拟开展的安全性或有效性研究内容进行详细描述。上市后研究方案应科学、完整，并能够针对可能的风险和效益进行分析。

1.13.4.风险管理计划

提供所申报生物制品概述、安全特性描述、药物警戒计划、上市后有效性研究计划、风险最小化措施的体系文件。上市后研究方案可以作为其中的一部分。

模块 2. 概述

2.1.通用技术文件目录

按顺序逐项列明模块 2 ~ 模块 5 的所有文件目录。

2.2.通用技术文件介绍

2.3.药学总体概述

本概述总结模块 3 中的数据和内容，其信息、数据或者论证不超出模块 3 或者其他模块的申报资料所述内容的范围。本概述应当为审评员提供充分的信息，并且强调产品的关键参数，对偏离指导原则的情况说明理由，对整合模块 3 的信息及其他模块的支持性信息得到的关键问题进行讨论（例如）。概述文字通常不超过 80 页（不含表格和图表）。

本概述的开篇介绍中，应当包括公司名称，原料药/原液的专有名、非专有名或者通用名，以及制品的剂型、规格、给药途径和拟定的适应症和用法用量。

本概述应当总结本品药学研究的特点，如使用菌（毒）株、细胞基质或表达系统的适用性和/或先进性、工艺和质量控制与同类产品比较的优势等。应当详细总结和描述从上游构建至成品生产的整个流程。

本概述应当列表说明确定用于临床试验或上市的工艺、规模及生产线的注册批次的原液和成品结构确证和质量分析的结果；列表说明稳定性研究的结果；列表说明药学开发批次的批号、对应的工艺版本、产地、规模和用途（包括用于工艺开发、质量分析、稳定性研究、毒理研究、临床试验等的批次）。

提供拟定的质量标准及质量标准拟定依据的总结。

列表说明稳定性研究的结果。

此外，还应当对药学申报资料中的其他重要情况和背景信息予以说明。

2.3.S. 原料药/原液（名称，生产厂）

有多个原料药/原液和/或多个生产厂的，应分别提供各原料药/原液的以下全部信息。不同原料药/原液或者不同生产厂分别按规定章节提供资料，应在章节名称的括号中注明可区分的名称、生产厂信息。

2.3.S.1. 基本信息（名称，生产厂）

提供 3.2.S.1. 中的信息。

2.3.S.2. 生产（名称，生产厂）

提供 3.2.S.2. 中的信息：

- 生产厂信息
- 对生产工艺和常规稳定生产出质量符合要求的产物的控制的简要描述
- 3.2.S.2.2. 中提供的流程图

-
- 3.2.S.2.3.中，原料药\原液生产中使用的生物源性原材料的描述
 - 3.2.S.2.4.中，讨论关键生产步骤、过程控制、验收标准的选择和制定依据，标明关键工艺中间体。
 - 3.2.S.2.5.中，工艺验证和/或评价的描述
 - 3.2.S.2.6.中，在整个开发过程中经历的关键生产变更以及产品一致性的评估结论。应交叉引用关键生产变更影响的批次的非临床（模块 4）和临床研究（模块 5）。

2.3.S.3.特性鉴定（名称，生产厂）

3.2.S.3.1.中的目标产物和产物相关物质的描述和基本性质总结，特性和特征数据（例如一级和高级结构以及生物学活性）。

应总结由生产和/或降解产生的潜在的和实际的杂质数据，总结制定单杂和总杂验收标准的依据。总结用于非临床研究，临床试验及拟定商业工艺生产的批次的原料药/原液杂质水平。说明如何确认拟定的杂质限度。

提供 3.2.S.3.2.中数据的汇总表，并适当附图说明。

2.3.S.4.质量控制（名称，生产厂）

提供质量标准起草说明、分析方法和方法验证的简要总结，3.2.S.4.1.中的质量标准，3.2.S.4.4.中的批检验汇总表，并适当附图说明。

2.3.S.5.对照品（名称，生产厂）

提供 3.2.S.5.中的信息（列表说明）。

2.3.S.6.容器密封系统（名称，生产厂）

对 3.2.S.6.的信息简要描述和讨论。

2.3.S.7.稳定性（名称，生产厂）

本章节应当包含 3.2.S.7.1.中已开展的研究的总结(条件、批次、分析方法)和对结果和结论的简要讨论，拟定的保存条件、复验期或者货架期。

提供 3.2.S.7.2.中上市后稳定性方案。提供 3.2.S.7.3.中的稳定性结果汇总表，并适当附图说明。

2.3.P.制剂（名称，剂型）

2.3.P.1.制剂描述和组成（名称，剂型）

提供 3.2.P.1.中的信息。

提供 3.2.P.1.中的处方组成。

2.3.P.2.药物开发（名称，剂型）

提供 3.2.P.2.中信息和数据的讨论，提供用于临床试验的处方组成的汇总表。

2.3.P.3.生产（名称，剂型）

提供 3.2.P.3.中的信息。

- 生产厂信息
- 对生产工艺和常规稳定生产出质量符合要求的产物的控制的简要描述
- 3.2.P.3.2.中提供的流程图
- 3.2.P.3.5.中工艺验证和/或评价的描述

2.3.P.4.辅料控制（名称，剂型）

提供 3.2.P.4.中辅料质量的简要总结。

2.3.P.5.制剂控制（名称，剂型）

提供质量标准起草说明的简要总结、分析方法和方法验证的总结，以及杂质特征和结构确证信息。

提供 3.2.P.5.1.中的质量标准，3.2.P.5.4.中的批检验汇总表，并适当附图说明。

2.3.P.6.对照品（名称，剂型）

提供 3.2.P.6.中的信息（列表说明）。

2.3.P.7.容器密封系统（名称，剂型）

对 3.2.P.7.的信息简要描述和讨论。

2.3.P.8.稳定性（名称，剂型）

应当提供已开展的研究的总结（条件、批次、分析方法）和对稳定性研究结果和结论以及数据分析的简要讨论，应当给出保存条件和货架期的结论，如果适用，还应当给出使用中保存条件和货架期的结论。

提供 3.2.P.8.2.中上市后稳定性方案。提供 3.2.P.8.3.中的稳定性结果汇总表，并适当附图说明。

2.3.A.附录

2.3.A.1.设施和设备（名称，生产厂）

提供 3.2.A.1.中描述的设施信息总结。

2.3.A.2.外源因子安全性评价（名称，剂型，生产厂）

应提供对控制生产中内源性和外源性因子所采取措施的讨论。

应提供 3.2.A.2 项下病毒清除的下降因子的总结。

2.3.A.3.辅料

2.3.R.其他文件

应提供 3.2.R 中所述的特定信息的简单描述或者对其中关键问题的讨论。包括：

2.3.R.1.工艺验证/确认报告

2.3.R.2.批生产记录

2.3.R.3.方法学验证报告

2.3.R.4.批检验记录

2.3.R.5.制造和检定规程草案

2.3.R.6.对照品的相关资料

2.3.R.7.容器密封系统检验报告

2.3.R.8.图谱

2.3.R.9.其他

2.4.非临床研究概述

本概述应当提供申报资料中各信息的整合的综合分析。通常，本概述应当不超过 30 页。本概述应当按照下述顺序进行说明：

2.4.1 非临床试验策略概述

2.4.2 药理学

2.4.3 药代动力学

2.4.4 毒理学

2.4.5 综合评估和结论

2.4.6 参考引文列表

非临床研究综述应对药物的药理学、药代动力学、毒理学研究进行综合性评价，同时考虑针对研究项目的相关指导原则进行讨论，同时对偏离指导原则的情况说明理由。应对非临床研究策略进行讨论并说明理由，说明相关研究的 **GLP** 的执行情况，说明非临床研究结果与药物质量特性、临床试验结果或相关产品中出现的变化的相关性。

应讨论非临床研究中所用样品和上市产品之间存在的差异，应评估非临床试验、临床试验所用样品以及上市产品之间的可比性。如果使用了新辅料，则应提供辅料的安全性信息。

本部分应考虑相关文献资料和相关产品的特性。如果是详细引用已发表的文献资料代替申请人进行的试验，应审查试验设计以及与相应指导原则的偏离，以及这些文献资料中所有样品的批次质量信息。

评估确定药效、作用方式和潜在副作用所进行的试验及其它有意义的问题。

对药代动力学、毒代动力学和代谢数据的评估中，关注分析方法、药代动力学模型和获得的参数的相关性。可结合药理学或毒理学问题进行考虑（如疾病状态的影响、生理学变化、抗药抗体、不同动物种属的毒代动力学数据等）。分析数据中出现的 inconsistent 的情况。分析动物和人体的代谢和系统暴露量的差异（**AUC**、**Cmax** 和其他参数），说明用于预测人体潜在副作用的非临床试验的局限性和实用性。

分析毒性效应的出现时间、严重程度和持续时间，以及其剂量依赖性和可逆(或不可逆)程度、种属或性别差异等，并讨论重要特征，尤其是关于：

- 药效
- 中毒迹象
- 致死原因
- 病理结果
- 遗传毒性 - 化合物的化学结构、作用方式、与已知遗传毒性化合物之间的关系
- 致癌性 - 化合物的化学结构、与已知致癌物的关系，以及遗传毒性和暴露数据
- 对人的致癌风险 - 如果有流行病学数据可用，应将其纳入考虑范围
- 生育力、胚胎发育、围产期毒性
- 幼龄动物试验
- 妊娠前、妊娠期、哺乳期以及幼年发育期使用的结果
- 局部耐受性
- 其它毒性试验和/或用于解决特殊问题的试验

按一定的逻辑顺序罗列毒理试验，方便将阐明某种影响和/或现象的所有相关数据汇集至一处。从动物数据向人外推时，考虑以下因素：

- 动物种属

-
- 动物数量
 - 给药途径
 - 给药剂量
 - 给药时间
 - 毒理试验所用动物种属在未见不良反应剂量和毒性剂时的系统暴露量，与最大推荐人用剂量下人暴露量之间的关系。建议适用表格或图形归纳这些信息。
 - 在非临床试验中观察到的药物作用与人体中预期或观察到的作用之间的关系。

如果采用整体动物试验的替代方法，应说明其科学有效性。

综合评价和结论中通过非临试验应明确药物的特点，并得出支持预期临床使用药品安全性的合乎逻辑、论据充分的结论。应在考虑药理学、药代动力学和毒理学结果的情况下，讨论非临床研究结果对人类安全使用药物的提示。

2.5.临床概述

临床概述是对产品临床研究数据的评价性分析，是对临床研究报告（模块 5）和总结（模块 2.7）中提供的数据，进行简要讨论和解释，阐述其结论和意义。在临床概述中，应呈现所研发产品及研究结果的优势和局限性，分析其在目标人群中的效益和风险，并描述研究结果如何支持药品说明书的关键内容。

2.5.1.产品开发的理论基础

产品开发的理论基础应包括对药物的药理学类别、目标适应症疾病概况、当前主要治疗手段、本产品用于该适应症的科学依据、临床研究计划等的阐述，以支持产品的开发。

2.5.2.生物药剂学概述

介绍任何有关产品生物药剂学的研究内容。

2.5.3.临床药理学概述

对申报资料中药代动力学（PK）、药效学（PD）和相关体外数据的评估性分析。这项分析应考虑所有相关数据，解释这些数据为何及如何支持得出的结论。应说明是否发现异常结果和已知或潜在的难题。

2.5.4.有效性概述

对该药品在目标人群中关于有效性的临床数据的评估性分析。该分析应考虑所有相关数据，无论其是正面还是负面数据，应解释这些数据为何及如何支持所申请的适应证和药品说明书。应标明哪些研究被视为与有效性评价有关。任何恰当且具有良好对照的研究如未被视为与疗效评价相关，应说明原因。对于提前终止的研究，应给予注明并考虑其对疗效评价的影响。

2.5.5.安全性概述

对安全性数据进行简要评估性分析，说明这些结果如何支持并论证所申请药品的安全性。

2.5.6.风险/获益结论

针对产品预期用途，提供简明清晰的风险获益评估结果。该评估应基于该药品的生物药剂学、临床药理学、疗效和安全性得到的所有结论。同时应考虑该药品与现有其他治疗（或无治疗）比较的风险和效益以及该药品在申请的适应证的所有治疗药物中的预期地位。还应应对任何偏离药品管理当局建议或者指导原则之处的影响和现有数据的任何重要局限性进行讨论。如果对非用药人群有风险，也应进行分析。

2.5.7.参考文献

列出所用参考文献，参考文件的信息应当按照国际医学期刊编辑委员会(ICMJE)现版的《提交给生物医学杂志的投稿统一要求》或《化学文摘》所使用的体例一致。

临床概述中引用的所有的参考文献复印件应当在模块 5 的 5.4. 中提供。

2.6.非临床文字总结和汇总表

按照“二、通用技术文档结构”中“**2.6.非临床文字总结和汇总表**”的子章节要求编排撰写本项申报资料。

本项申报资料资料需首先介绍药物和其申请的临床应用，应涵盖以下关键要素：1) 药物结构（如氨基酸序列）和药理学性质的简要信息；2) 申请的临床适应症、剂量和持续用药时间信息。

非临床文字总结：

文字总结信息按如下顺序：先体外试验后体内试验。药代动力学和毒理试验章节同一类型的多项试验，应分别按动物种属、给药途径和给药时间短长排序。

动物种属按以下排序：小鼠、大鼠、仓鼠；其它啮齿类动物：兔、犬；非人灵长类动物；其它非啮齿类哺乳动物；非哺乳动物。

给药途径按以下排序：人体拟用途径、经口、静脉注射、肌肉注射、腹腔内注射、皮下注射、吸入、外用、其他。

图表使用：虽然非临床文字总结主要由文字组成，但使用适当的图表可更为有效或简明地表达其中的部分信息。最好将图表包括在文字中，也可在各个非临床文字总结结尾将它们分组列出。通篇文本中，汇总表的参考文献引用应采用以下格式：（表 XX，试验/报告编号）。

非临床文字总结长度：通常情况下，建议药理学、药代动力学、毒理学 3 份非临床文字总结的总长度不超过 150 页。

文字总结和汇总表顺序：建议采用如下顺序：简介、药理学文字总结、药理学汇总表、药代动力学文字总结、药代动力学汇总表、毒理学文字总结、毒理学汇总表。

非临床汇总表：

提供非临床研究信息汇总表。如有需要，申请人可修改格式，以最佳形式展示信息以便于对结果的理解和评估。

适当情况下，申请人可从规定的格式中添加或删除一些项目。一种表格格式可能包含来自若干项研究的结果，也可能在若干表格格式

中引用来自一项研究的数据。表格文件格式可参考 CTD 文件中的附录 B 和附录 C 表格模板。

编制非临床汇总表的表格时应遵循非临床文字总结采用的顺序。

2.7.临床总结

“临床总结”是对临床研究信息的详实总结，包括 ICH E3 临床研究报告中提供的信息、模块 5 已经包括的研究的任何荟萃分析或其他交叉研究分析所提供的信息和已经在其他地区上市的药品的上市后数据。

2.7.1.生物药剂学研究和相关分析方法

2.7.1.1.背景和概述

包括制剂研发过程概况、剂型的体内外性能以及用于生物利用度、相对生物利用度、生物等效性及体外溶出特征等研究的一般方法和基本原理。应提供所使用的分析方法的概况，包括方法学验证信息（如线性范围，灵敏性，特异性）和质量控制（如准确度和精确度）。不包括有关单项研究的详细信息。

2.7.1.2.单项研究结果总结

包括所有生物药剂学研究的列表（见 2.7.1.4 附录），以及提供了重要体内外数据及与生物利用度、生物等效性相关的信息的各单项研究的相关特征和结果描述。注明单项研究结果和不同研究之间的任何重要差异。应包括参考文献或各项研究完整报告的电子链接。

2.7.1.3.不同研究结果的比较和分析

包括采用药物活性成分或药品开展的所有体外溶出度试验、生物

利用度和相对生物利用度研究，进行比较分析，特别关注不同研究之间的结果差异。

2.7.1.4.附录

表格和图形应插入相关章节的正文中，这样可增强文件的易读性。较长的表格可以在章节结尾处的附录中提供。

2.7.2.临床药理学研究

2.7.2.1.背景和概述

提供临床药理学研究的概况，包括人体药代动力学（PK）和药效学（PD）研究，以及采用与药代动力学过程有关的人类细胞、组织或相关材料（统称：人类生物材料）开展的体外研究。对于疫苗，此处应提供支持剂量、免疫程序和产品剂型选择的免疫应答数据。必要时，2.7.1.，2.7.3.和2.7.4.中总结的相关数据也可作为参考。不包括有关单项研究的详细信息。

2.7.2.2.单项研究结果总结

包括所有临床药理学研究的列表（见2.7.2.5附录），以及提供了重要体内外数据及PK、PD及PK/PD关系信息的各单项研究的相关特征和结果描述。注明单项研究结果和不同研究之间的任何重要差异。应包括参考文献或各项研究完整报告的电子链接。剂量-效应或浓度-效应（药代动力学/药效学）研究的概述及药效学终点通常应包括在本章节中。

2.7.2.3.不同研究结果的比较和分析

采用体外生物学研究、PK、PD和PK/PD研究来描述药物的PK、

PD 和 PK/PD 特征,并对个体间和个体内差异以及影响药代动力学表现的内在和外在影响因素加以分析。

2.7.2.4.特殊研究

是指与特定类型药品有关的特殊研究。如用于建立和解释与 PK、PD、安全性和/或有效性之间关系研究（如免疫原性研究或其他类型的研究数据）。

2.7.2.5.附录

是指在相关章节中难以插入的较长的表格可以在附录中提供。

2.7.3.临床有效性总结

针对每种适应证都应提供临床有效性总结,对于密切相关的适应证可以合并。

2.7.3.1.背景和概述

对所申请适应证进行疗效评估的对照研究和其他相关研究进行概述。不包括与安全性评估有关的任何结果。不应包括有关单项研究的详细信息。

2.7.3.2.单项研究结果总结

通常应有一份临床研究列表,列出与产品疗效相关的所有研究信息以及对重要研究的描述,包括关键的设计特征和关键结果。类似研究可合并,并注明单项研究结果和不同研究之间的任何重要差异。单项研究的完整报告在模块 5 中提供。

2.7.3.3.不同研究结果的比较和分析

包括对单项研究的结果的比较,以及不同研究的综合数据分析。

对药物疗效相关的所有现有数据进行总结，无论这些数据是否支持总体结论。对不同研究结果相互支持或不支持的程度进行讨论，并解释有效性数据中的任何重要不一致之处，以及需要进一步探讨的领域。

2.7.3.4.与推荐剂量相关的临床信息分析

综合分析剂量-效应或血液浓度-效应关系（包括剂量-血液浓度关系），并对有关剂量选择和给药间隔选择的所有数据进行综合和分析。已经在 2.7.2.2.中总结的 PK 和 PD 研究，可在此加以利用。

2.7.3.5.长期疗效和/或耐药性

对疗效持久性的总结。包括具有长期疗效数据的患者人数以及暴露时间长短。如有任何耐药性表现（随时间推移疗效消失），应加以说明。

2.7.3.6.附录

是指在相关章节中难以插入的较长的表格可以在附录中提供。

2.7.4.临床安全性总结

是对产品在目标患者人群中安全性相关数据的总结。对单项临床研究报告及其他相关报告（如某些地区常规递交的安全性综合分析）进行综合分析。

2.7.4.1.药物暴露量

2.7.4.1.1.总体安全性评估计划和安全性研究叙述

简要介绍总体安全性评估计划，包括对任何相关的非临床数据、药理类别的作用以及各类提供安全性数据的研究（对照研究，开放研究等）的特殊考虑和观察结果。应对所有提供安全性数据的研究列表

并进行分组。

对安全性研究的叙述，除了既提供疗效数据也提供安全性数据的研究外，还应包括充分的细节以便研究受试者使用试验药物或对照药物的暴露水平。

2.7.4.1.2.总体暴露程度

以表格和适当的文字，总结临床研发各个阶段的总体药物暴露程度。这份表格应说明不同类型的研究中以及各种剂量水平、给药途径和疗程中暴露于该药物的受试者人数以及暴露的持续时间。所有参加研究并至少接受一次治疗的受试者都应包括在此安全性分析中，如果并非如此，应解释原因。

2.7.4.1.3.研究人群的人口和其他特征

应提供治疗药物开发期间暴露于该药物的人群的人口统计学特征概况。应考虑年龄范围的选择。如果对照研究中人口统计学人群的相对暴露程度与总体暴露程度不同，则可提供单独的表格。对于每种适应证，都应提供单独的人口统计学表格。密切相关的适应证可以合并考虑。如果研究受试者的特征如此，可认为风险也是如此。

2.7.4.2.不良事件

2.7.4.2.1.不良事件分析

有关不良事件发生频率的数据应在正文和表格中描述。治疗开始后发生或加重的所有不良事件（治疗中体征和症状，基线时没有发现的不良事件及即使基线时存在但后来加重的不良事件）应在表格中总结，表格应列举每种事件，发生事件的受试者人数，以及使用研究药

物的受试者中不良事件的发生频率，对照药、安慰剂组受试者不良事件的发生频率。在某些情况下，按照研究项目来总结不良事件更为合适。

2.7.4.2.1.1.一般不良事件

采用表格的形式，比较治疗组和对照组的不良事件发生率，包括汇总和各单项研究中治疗组和对照组的比较。对于药物相关性不良事件，还可对发作时间和持续时间进行分析。

2.7.4.2.1.2.死亡

应包括研究期间发生的所有死亡病例（包括治疗停止后不久发生的死亡，即停止后 30 天内或根据研究方案的规定，以及此后发生的、但可能是研究期间开始的某种原因所致的死亡）。在高死亡率情况下的研究中，例如癌症晚期，或疾病的死亡率是主要研究终点的研究中，只有根据方案的定义具有明显的疾病相关性且与研究药品无关的死亡病例才能从这一列表中排除。

2.7.4.2.1.3.其他严重不良事件

应对所有严重不良事件进行总结（除了死亡，但应包括与死亡有时间关系或发生于死亡之前的严重不良事件），包括停药后发生的严重不良事件。

2.7.4.2.1.4.其他重要不良事件

包括明显的血液学或其他实验室检查异常以及导致需要采取干预措施（如提前终止研究药物，减量，或增加伴随治疗）的任何事件。但不包括作为严重不良事件报告的事件。

2.7.4.2.1.5.根据器官系统或综合征分析不良反应

根据器官系统对不良事件的分类介绍放在 2.7.4.2.1.5.的概述中，不同的器官系统分子标题单独列出，也可列表。如果某些不良事件往往见于综合征中（如流感样综合征，细胞因子释放综合征），可单独列出。

2.7.4.2.2.不良事件个案叙述

对于因临床重要性被认为值得特别关注的患者死亡、其他严重不良事件和其他重要不良事件，可在此叙述。

2.7.4.3.临床实验室评价

描述用药中实验室检查结果的变化，提供各项临床研究实验室数值主要变化的概况。实验室数据应包括血液学、临床化学、尿液检测和其他数据。

2.7.4.4.生命体征、体检和其他有关安全性的观察

对交叉研究、生命体征（如心率，血压，体温，呼吸频率）的比较、体重及与安全性有关的其他数据（如心电图，X片）的呈现方式应与实验室评价的方式相似。

2.7.4.5.特殊人群的安全性

2.7.4.5.1.内因性因素

总结基于 ICH E5 中定义为“内在种族因素”的人口统计学和其他因素的个体化治疗或患者管理的相关安全性数据。这些因素包括年龄、性别、身高、体重、去脂肪体重、遗传学多态性、身体组成、其他疾病和器官功能异常。

2.7.4.5.2. 外因性因素

总结基于 ICH E5 中定义为“外在种族因素”的因素的个体化治疗或患者管理的相关安全性数据。这些因素与患者环境有关，例如医学环境，其他药物的使用（见 2.7.4.5.3，药物相互作用），吸烟，饮酒和饮食习惯。

2.7.4.5.3. 药物相互作用

有关潜在药物-药物或食物-药物相互作用的研究应在临床药理学研究概述章节中总结（2.7.2.）。此类相互作用对安全性的潜在影响应在此处总结。

2.7.4.5.4. 妊娠期和哺乳期的使用

临床研发期间获得的、或其他来源的妊娠期或哺乳期用药安全性的任何信息应在此处总结。

2.7.4.5.5. 药物过量

与药物过量有关的所有可获得的临床信息，包括体征/症状，实验室发现和采取措施/治疗和解毒剂（如果有），应在此处总结和讨论。应提供有关具体解毒剂和透析疗效的信息（如果可获得）。

2.7.4.5.6. 药物滥用

探讨动物和人类中一种新药发生药物依赖的可能性的任何相关研究/信息应在此处总结，并交叉参考非临床总结。应确定特别敏感的患者人群。

2.7.4.5.7. 戒断和反弹

与反弹作用有关的任何信息或研究结果应加以总结。双盲治疗或

活性研究药物停用后发生的事件或加重的事件应加以探讨，明确是否因研究药物的戒断所致。对于旨在评估戒断和/或反弹的研究，应给予特别关注。

2.7.4.5.8.对驾驶和操作机械能力的影响或心智能力受损

与可导致车辆驾驶或机械操作能力减退或心智受损的感觉、协调或其他因素的任何损害相关的安全性数据应加以总结，包括安全性监测中报道的相关不良反应（如嗜睡）和有关药物对驾驶能力、机械操作能力或心智受损的影响的特殊研究中报道的相关不良反应。

2.7.4.6.上市后数据

如果这种药物已经上市，申请者可获得的所有上市后相关数据应加以总结，并提供药物上市后报告的严重事件的列表。定期安全性更新报告可包括在模块 5 中。

2.7.4.7.附录

是指在相关章节中难以插入的较长的表格可以在附录中提供。

2.7.5.参考文献

应提供临床总结中引用的参考文献列表。所有重要参考文献的复印件应在模块 5 的 5.4. 中提供。参考文献列表中应说明哪些参考文献可在模块 5 的 5.4. 中获取。所有尚未提供的参考文献应在索取时提供。

2.7.6.单项研究摘要

包括标题为“临床试验列表”的表格，以及所有单项研究的摘要，按照与模块 5 中研究报告相同的顺序排列，并作为模块 5 中临床研究报告的一部分。

模块 3. 药学研究资料

3.1. 目录

3.2. 文件主体

3.2.S. 原料药/原液（名称，生产厂）

3.2.S.1. 基本信息（名称，生产厂）

3.2.S.1.1. 命名（名称，生产厂）

包括拟定的通用名、英文名（专有名、非专有名）、药典收载名、公司或者实验室代码名称、CAS 登记号，汉语拼音。新制定的名称，应当说明命名依据。

根据相关规定尚未向国家药典委员会提交通用名命名申请，或者尚未获得国家药典委员会通用名命名复函的，应当在此处予以说明；获得国家药典委员会通用名命名复函后，应当向食药监管总局药品审评中心补充提交。

3.2.S.1.2. 结构（名称，生产厂）

对抗原进行总体介绍，包括其来源、分类、形态特征、化学组成、结构等。如适用，需注明其结构式或结构示意图、分子量、分子式等。

对于 I 期和 II 期临床试验申请的申报资料，提供以下一般信息及特殊信息：

- 一般信息：原液的初级结构图以及相对分子量（如适用）。图示初级结构。原液性质和外观的简介。对于联合疫苗，每个疫苗组分应分别说明。

- 特殊信息：

i) 全细胞疫苗：

对病毒和细菌进行详细描述。如适用，应包含如下信息：衣壳蛋白的对称性、包膜和非包膜、病毒颗粒的大小。

描述菌株和氨基酸序列的基因特性。如适用，简要描述转基因生物构建体的核苷酸序列。

如果适用，提供灭活引起的生化变化的描述（例如甲醛或 β -丙内酯处理）。

提供病毒或细菌的选择理由。

ii) 纯化疫苗：

详细描述抗原的结构（含其构象）。

提供抗原的氨基酸序列，指出糖基化位点或其他翻译后的修饰（如切割等）以及相对分子量。

还应包括抗原活性部分的相对分子量。

提供原液生产过程中发生的任何化学修饰。

对于聚合物，提供单体的结构和大小。

3.2.S.1.3.基本性质（名称，生产厂）

包括抗原的物理化学性质、生物学性质以及免疫学特性等。

3.2.S.2.生产（名称，生产厂）

3.2.S.2.1.生产厂（名称，生产厂）

生产厂的名称（全称）、地址、职责、电话、传真以及生产和检验场所的具体位置（具体到厂房/车间、生产线）、电话、传真等。

3.2.S.2.2.生产工艺和工艺控制（名称，生产厂）

本章节代表申请人对原料药/原液生产的承诺，应提供原料药/原液生产和控制的充分信息。

可参照下述“3.2.S.2.2.1~3.2.S.2.2.3.”，在单一文件中分成以下子章节编排撰写本项申报资料。

3.2.S.2.2.1.工艺流程图（名称，生产厂）

按工艺步骤提供生产工艺流程图。按工艺步骤提供流程图，标明工艺步骤、工艺参数和中间产物。

3.2.S.2.2.2.工艺描述（名称，生产厂）

以注册批为代表，按工艺流程来描述工艺操作，明确关键生产步骤、关键工艺参数以及中间体的检测和接受标准。

提供生产工艺的选择依据和优化过程。提供详细的研究资料（包括研究方法、研究结果和研究结论）以说明关键步骤确定的合理性以及工艺参数控制范围的合理性，包括主要工艺参数研究和优化的研究资料，生产工艺参数对产品质量属性的影响等研究资料。如，细菌（或者病毒）的接种量、培养条件、发酵条件、灭活或者裂解工艺的条件、活性物质的提取和纯化、结合疫苗中抗原与载体的活化、结合和纯化工艺、联合疫苗中各活性成份的配比和抗原相容性研究资料等。

生产工艺表述的详略程度应能使本专业的技术人员根据申报的生产工艺可以完整地重复生产过程，并制得符合标准的产品。

3.2.S.2.2.3.批次和规模定义（名称，生产厂）

说明批号的编号系统。并用图表的形式举例说明（从工作种子批至疫苗原液）。分析整体工艺的规模匹配性。申报临床阶段如工艺规

模非商业化生产规模，还需评估工艺放大到拟定商业化的可行性。关键性临床所用样品的工艺、规模等需与商业化产品具有可比性。

a.

上述“3.2.S.2.2.1.工艺流程图”、“3.2.S.2.2.2.工艺描述”和“3.2.S.2.2.3.批次和规模定义”也可参考如下示例提供信息：

1) 批次和批量的定义

- a. 疫苗原液的生产工艺概述以及工艺流程图：按工艺步骤提供流程图，标明工艺步骤、工艺参数和中间产物。
- b. 批次规模的定义：说明原液的批次规模。
- c. 批编号系统：对批编号系统进行说明，并用图表的形式举例说明（从工作种子批至疫苗原液）。

2) 种子（或细胞）培养和收获：详细描述原液生产过程中自接种物至收获液阶段的所有工艺步骤。

- a. 工艺流程图：从原始接种物（工作细胞库）至最终收获步骤的工艺流程图。
 - i. 相关信息包括，群体倍增水平和/或传代次数、细胞浓度、体积、pH 值、培养时间、放置时间和温度等。
 - ii. 相关工艺参数、过程控制及质量放行检测。
 - iii. 关键工艺步骤和中间体。
- b. 收获物的生产：应提供流程图中每一工艺步骤的详细描述。
 - i. 细胞的扩增（适用于病毒疫苗）：描述工作细胞库的复苏、扩增以及对照细胞的培养的所有步骤。

- ii. 种子的复苏，繁殖及发酵：描述工作种子批的复苏、繁殖、发酵及收获的所有步骤。

c. 工艺控制：

- i. 列表说明在细胞或种子培养和收获的工艺步骤中对应的所有工艺控制，包括检测项目（含检测目的）、方法以及接受标准。示例如下：

工艺步骤	工艺控制		
	检测项目及方法	接受标准	检测目的

- ii. 用于工艺控制的分析方法介绍，包括试验原理、方法概述及结果判定。

- iii. 用于工艺控制的分析方法的方法学验证资料。

d. 种子（或细胞）培养和收获阶段所使用的培养基、缓冲液及其他添加剂的制备：

- i. 列表说明培养基、缓冲液及其他添加剂的相关信息，包括工艺步骤、成分、制备方法及储存条件等。示例如下：

材料名称	工艺步骤	成分	制备方法及储存条件

--	--	--	--

3) 纯化和修饰反应: 详细描述自粗收获液至原液阶段所有工艺步骤, 如纯化步骤、修饰反应(如, 灭活、耦联等)、原液的灌装及保存条件。

- a. 工艺流程图: 从粗收获液至原液的纯化工艺流程图。
 - i. 相关信息包括, 体积、pH 值、关键处理时间、温度、洗脱剂、放置时间和中间体的保存等。
 - ii. 相关工艺参数、过程控制及质量放行检测。
 - iii. 标明生产工艺中使用的缓冲液、试剂及其它添加剂。
 - iv. 明确已建立质量标准的关键工艺步骤。
- b. 纯化工艺及修饰反应步骤: 应提供流程图中每一工艺步骤的描述, 包括规模、缓冲液和其他试剂等物料的投料量、关键设备(见 3.2.A.1)及工艺控制。明确关键工艺步骤、关键工艺参数以及中间体的质控指标。对于过滤薄膜和色谱树脂等物料, 使用和重复使用的条件也应提供。
- c. 贮存: 描述用于原液贮存的容器、贮存条件和原液有效期。
- d. 工艺控制:
 - i. 列表说明纯化工艺步骤中对应的所有工艺控制, 包括检测项目(含检测目的)、方法以及接受标准。示例如下:

工艺步骤	工艺控制		
	检测项目及	接受标准	检测目的

	方法		

ii. 用于工艺控制的分析方法介绍，包括试验原理、方法概述及结果判定。

iii. 用于工艺控制的分析方法的方法学验证资料。

e. 纯化及修饰反应阶段所使用的试剂，缓冲液及其他添加剂的制备：列表说明试剂，缓冲液及其他添加剂的相关信息，包括工艺步骤、成分、制备方法及储存条件等。示例如下：

材料名称	工艺步骤	成分	制备方法及储存条件

4) 运输：本项资料只适用于原液需要在生产厂地之间运输的情形。须包括以下运输条件：运输时间、原液的容器及密封系统、温度等。

3.2.S.2.3.物料控制（名称，生产厂）

可参照下述“3.2.S.2.3.1~3.2.S.2.3.3.”，在单一文件中分成以下子章节编排撰写本项申报资料。

3.2.S.2.3.1 生产用菌（毒）种（名称，生产厂）

(1) 菌（毒）种的来源、特性和鉴定资料：生产用菌（毒）种的来源、可用于生产的研究资料或者证明文件、历史（包

括分离、鉴定和减毒等），特性和型别、对细胞基质的适应性、感染性滴度、抗原性、免疫原性、毒力（或者毒性）及保护力试验等研究；与已上市产品使用菌毒株的异同。对于采用基因工程方法构建的工程菌的相关要求可参照治疗用生物制品相关要求。

- (2) 种子批的建立和检定资料：生产用菌（毒）种原始种子批、主代种子批、工作种子批建库的有关资料，说明各级种子库传代方法、制备过程、建库规模和限传代次，明确各级种子库的保存方法、地点、条件及预计使用寿命。提供全面系统的各级种子库（包括生产终末细胞）的检定报告，检定项目包括外源因子检测、鉴别试验、特性和型别、感染性滴度、抗原性、免疫原性等；主代种子批菌毒种还须进行基因序列测定；
- (3) 菌（毒）种传代稳定性研究资料：确定限定代次的研究资料；检定项目除参考种子批检定项目外，还需进行基因测序考察，鼓励采用先进的技术方法对传代过程中目标成分质量特性进行考察。
- (4) 中国食品药品检定研究院对生产用工作种子批的检定报告。

3.2.S.2.3.2.生产用细胞基质（名称，生产厂）

- (1) 细胞基质的来源、特性和鉴定资料：生产用细胞基质的来源、可用于生产的研究资料或者证明文件、历史（包括建立细胞系、鉴定和传代等），生物学特性、核型分析、

外源因子检查及成瘤性和/或致瘤性检查等研究；对于更换细胞基质生产的疫苗，原则上所用细胞基质的安全性风险不可高于已上市疫苗；

- (2) 细胞库的建立和检定资料：生产用细胞基质原始细胞库、主代细胞库、工作细胞库建库的有关资料，说明各级种子库传代方法、制备过程、建库规模和限传代次，明确各级种子库的保存方法、地点、条件及预计使用寿命。提供全面系统的各级种子库（包括生产终末细胞）的检定报告，检定项目包括生物学特性、核型分析及外源因子检查等；
- (3) 细胞的传代稳定性研究资料包括：确定使用的限定代次；检定项目参照细胞库的检定项目，并增加成瘤性和/或致瘤性检查；
- (4) 细菌疫苗一般可免报本项资料。
- (5) 中国药品生物制品检定院对生产用工作种子批的检定报告。

3.2.S.2.3.3.其他原材料（名称，生产厂）

提供生产用其它原材料的来源及质量标准

- 按照工艺流程工序，以表格形式列明生产中使用的其他原材料的名称、质量标准、生产商、是否是生物来源材料、使用步骤等。生产用原材料应符合现行版《中华人民共和国药典》相关规定或与国际通行要求一致。

-
- 提供生产用原材料的质量控制信息，明确引用标准，或提供内控标准（包括项目、检测方法和限度），并提供必要的方法学验证资料。关键原材料还应提供相应的生产及质控信息，包括供应商、生产工艺、质量控制标准、内控标准等
 - 除生产过程中使用的主要原材料外，还应提供包括菌(毒)种、细胞基质或工程细胞/菌建立、筛选、建库等步骤使用的原材料（如血清、胰蛋白酶），以及生产过程中使用的一次性细胞培养袋、树脂填料、除病毒滤器、除菌滤器等相应信息。
 - 生产用原材料及辅料应符合《中国药典》相关规定或与国际。生产过程中，应尽可能避免使用人源或动物源性原材料。如确有必要使用动物源性成分，任何动物源性的成分均应可溯源并提供外源因子风险评估研究资料。涉及牛源性物质的，需按国家食品药品监督管理局的有关规定具备非疫区来源证明。提供是否有 BSE/TSE 风险的声明。建议使用重组产品替换动物源性原材料，最大限度降低产品安全风险。
 - 如所用主要生产用原材料系采用重组技术或生物/化学合成技术自行制备（如酶、亲和抗体、化学偶联物等），需提供详细的生产工艺和质量研究资料。如为化学合成技术生产，这部分研究资料可参照“化学药品新注册分类申报资料要求”。

3.2.S.2.4.关键步骤和中间体控制（名称，生产厂）

列出所有关键步骤及其工艺参数控制范围，提供研究结果支持关键步骤确定的合理性以及工艺参数控制范围的合理性。

列出生产工艺中间体的质量控制标准，包括项目、方法和限度范围，并提供必要的方法学验证资料。

3.2.S.2.5.工艺验证和/或评价（名称，生产厂）

提供工艺验证资料，包括工艺验证计划和验证报告。工艺验证计划应提供验证批次规模、生产工艺代表性的分析（如，是否可覆盖常规生产规模范围；是否可代表最差工艺条件）。

工艺验证报告应按照国际通用的有关技术指导原则提供相关研究内容，包括趋势分析、偏差分析等。

临床样品制备工艺应具备一定规模，具有一定的生产连续性和放大可行性，原则上申报临床阶段应提供至少三批可代表临床试验用样品生产工艺的连续性验证和评价资料。初步的工艺验证资料，应至少包括检验分析和验证在该生产工艺条件下产品的质量情况；提供工艺相关杂质和产品相关杂质去除效果等验证资料。

申报生产时应完成至少连续三批的商业化生产规模工艺验证资料。提供上市生产（产业化生产）产品的工艺验证计划和工艺验证结果，包括证实生产连续性的多批次生产验证资料，包括对连续生产批次符合其预定过程控制标准及质量标准进行的分析；各纯化步骤对产品相关杂质和工艺相关杂质去除效果的分析验证资料；中间产物保持时间验证；层析、过滤膜等介质使用寿命的研究资料；无菌工艺验证等研究资料。

鼓励采用先进的生产技术和分析技术，并基于工艺数据和产品质量属性的统计趋势分析，证明生产工艺处于持续、动态的验证过程，并且产品质量属性在整个工艺中处于受控范围内。

3.2.S.2.6. 生产工艺开发（名称，生产厂）

详细说明在工艺开发过程中生产工艺的主要变化（包括种子批、工艺规模、关键设备、工艺参数、工艺路线、生产场地/生产线、成品处方等的变化）及相关的支持性验证研究资料，提供变更依据，提供工艺开发各阶段产品质量的可比性研究资料。临床前研究样品可充分代表临床试验用样品的研究及分析资料。

列表提供研发过程中于变化有关的样品批次相关信息，如批号、生产时间、生产地点、对应的生产工艺、生产规模和样品用途（如质量研究、工艺验证、稳定性研究、对照品/参考品批、非临床研究、关键临床研究），并提供检定结果。

对于上市阶段的申请，应详细说明临床研究期间生产工艺的主要变化（包括种子批、生产场地、批量、设备、工艺路线以及工艺参数、成品处方等）及相关的支持性验证研究资料；按照国际通用的有关技术指导原则，提供上市生产产品与关键性临床试验用样品的可比性研究分析结果，根据工艺变更对产品质量影响的潜在风险，该可比性研究包括必要的临床前研究数据和/或临床研究数据。

3.2.S.3. 特性鉴定（名称，生产厂）

3.2.S.3.1. 结构确证和理化特性（名称，生产厂）

提供常规放行检验分析和采用先进的分析技术进行全面的质量研究和特性分析研究数据。通常包括结构特征、纯度、杂质分析（工艺相关杂质及产品相关杂质）、体内外效力、外源因子分析等研究。除常规放行检验项目外，不同类别疫苗质量研究和特性分析研究资料应至少包括以下内容：

- （1） 基因工程重组疫苗或提取的蛋白组分疫苗：除参照重组治疗用生物制品要求提供相应资料外，对于形成病毒样颗粒的疫苗，还应提供病毒颗粒关键结构研究的相关资料。
- （2） 多糖疫苗：提供核磁共振法对多糖结构及活性官能团分析、采用先进方法进行的绝对/相对分子量分布的分析等研究资料。
- （3） 减毒活疫苗：提供终末代次产品的基因测序、毒力基因及保护性抗原基因序列传代稳定性等分析资料。
- （4） 灭活疫苗：提供病毒颗粒大小、纯度（电泳、不同原理色谱纯度等）、保护性抗原含量、主要蛋白构成及抗原谱分析的研究资料。
- （5） 结合疫苗：除提供多糖和蛋白载体的质量特性资料外，还需提供采用先进方法进行的多糖-蛋白结合物绝对/相对分子量分布、未结合活化基团、多糖和蛋白结合方式、反应底物残留等质量特性研究资料。

申报注册分类 4 的，还需进行与已上市产品的质量对比研究。

对于已有在研品种或在已上市品种基础上改进的,鼓励与之进行对比研究。

3.2.S.3.2.杂质 (名称, 生产厂)

生产工艺、贮存、和/或用于保存原液的密封容器中产生的、和/或稳定性研究批次中发现的所有潜在杂质,包括工艺相关杂质和纯化疫苗的降解杂质,无论其是否在任何批次中被检测到,都应该在本章节中描述。还应报告检测到的实际杂质含量(包括在临床、毒理学、生物利用度和生产批次中发现的量)。

对于I期临床试验申请:列出潜在的杂质及当前拟定的质量标准。对于药典中的检测,必须符合药典的标准(如,HCP、BSA、HCDNA)。

对于II期临床试验申请:除了I期临床试验申请提供的信息之外,还需提供暂行的限度标准及其依据、方法的定量限、方法定量限制,以及根据可用的非临床数据和生产工艺生产的代表批次的结果。

3.2.S.4.质量控制 (名称, 生产厂)

3.2.S.4.1.质量标准 (名称, 生产厂)

以列表形式提供质量标准,包括检查项目、检查方法、限度标准,对于贮存期间易产生变化的检测项目建议分别建立放行标准和货架期标准。

3.2.S.4.2.分析方法 (名称, 生产厂)

提供质量标准中各项目的具体检测方法。

3.2.S.4.3.分析方法验证 (名称, 生产厂)

按照现行版《中华人民共和国药典》附录以及《生物制品质量控制分析方法验证技术一般原则》或者国际通用的有关技术指导原则提供方法学验证资料，可按检查方法逐项提供，以表格形式整理验证结果。详细的验证报告见 3.2.R.3。

申报临床时提供的方法学验证资料应充分证实检测方法的适用性；上市阶段应按照相关指导原则提供全面的方法学验证资料。

3.2.S.4.4.批分析（名称，生产厂）

提供不少于 3 批原料药/原液样品的检验报告。

本节应描述批次和批次分析结果。批次分析数据应至少提供三个连续批次。提供所有相关批次（例如临床，非临床，稳定性等）的结果，包括用于证明验收标准的批次。如果没有使用连续批次，请提供解释，特别对于新产品。

显示在临床研究中使用的批次之间的纯度和杂质分布的一致性；显示非临床研究中使用的批次和选择用于确定质量或影响药品在安全性方面一致性。

3.2.S.4.5.质量标准制定依据（名称，生产厂）

提供充分的质量标准拟定依据及拟定过程（包括是否符合我国与或者国际通用的有关技术指导原则、各国现行版药典的要求等），证明质量标准制定的合理性。说明各项目设定的考虑，总结分析各检查方法选择以及限度确定的依据。根据临床前/临床批次检定结果、生产工艺能力、稳定性研究、中检院复核检定结果等数据分析标准限度范围拟定的合理性。

上市阶段应以临床研究样品质量标准为基础，根据临床研究结果及临床期间的生产工艺/分析技术优化及验证情况建立适宜的质量标准。质量标准修订说明应提供上市产品和临床样品检测方法、标准品/对照品、标准限度等方面的比较。如有调整，应提供变更前后检测结果相关性研究依据，保证变更后标准限度拟定的合理性。

3.2.S.5.对照品（名称，生产厂）

应提供详细的参考品或对照品来源、制备、检定结果、标定过程和及稳定性研究等研究资料。

疫苗研制过程中如果使用了自制参考品或对照品，应详细提供不同开发阶段的对照品的详细信息（包括含量、支数、处方、包装容器、用途、保存条件等）、制备过程、结构表征、质量标准、标定依据（包括含量、纯度、生物学活性等）、桥接试验、检验报告、稳定性研究（定期复检）结果等，关注对照品在产品开发过程中的可溯源性。

对于自行制备的关键生产用原材料，应建立相应的参考品或对照品。

上市产品的参考品建议采用关键性临床批次制备。

应提供用于原液检测的参考标准品或参考物料的信息。

对于用于测定的新原液参考标准品，杂质应被充分鉴定和/或控制，纯度应通过定量程序进行测量。

用于检测原液批次的内部工作参考物料应根据原始参考物料进行校准。还应提供支持参考物料稳定性的性状表征、储存条件、杂质、纯度和成品的文献资料。

提供用于作为参考物的原液批次。明确作为参考物料的工作标准品，并以高于标准品放行检测标准进行检测。应提交建立工作标准品的方案。当参考物料得到充分表征检测后，它将成为原始参考物料，并将用于后续建立和检测新的工作标准品。

3.2.S.6.容器密封系统（名称，生产厂）

提供制品所用容器和包材的描述，包括各容器/包材的来源、规格（必要时提供关键尺寸及图示）、材质、结构组成、质量标准和批准证明性文件/关联申报受理单/核准编号等。检验报告见 3.2.R.7.。

非功能性次级包材，仅提供简要描述；功能性次级包材则应当提供其额外的信息。

应说明包材和容器的适用性，例如材料的选择依据和合理性，避光防潮性能，构成材料与原料药/原液的相容性情况，包括吸附和浸出，和/或构成材料的安全性。

3.2.S.7.稳定性（名称，生产厂）

3.2.S.7.1.稳定性总结和结论（名称，生产厂）

生物制品稳定性研究与评价应当遵循生物制品稳定性研究的有关指导原则开展研究。以表格形式总结所进行的稳定性研究的样品情况、考察条件、考察指标和考察结果，对变化趋势进行分析，并提出贮存条件和有效期。

3.2.S.7.2.上市后稳定性方案和稳定性承诺（名称，生产厂）

按照 GMP 要求进行。应承诺对上市后生产的前三批产品进行长期留样稳定性考察,并对每年生产的至少一批产品进行长期留样稳定性考察,如有异常情况应及时通知管理当局。

提供后续的稳定性的研究方案。

3.2.S.7.3.稳定性数据 (名称, 生产厂)

- 样品情况: 稳定性研究样品包括生产原液、中间产物等, 说明样品生产日期、生产地点、批量、内包装材料。
- 研究内容和结果: 稳定性研究内容包括影响因素试验(如高温、光照、振荡、冻融、氧化等)、加速试验和长期试验, 合理制定考察时间, 考察项目要全面, 影响制品安全性、有效性以及敏感的稳定性考察指标应重点关注。提供至少三批原液成品的稳定性研究结果。如中间品需要储存, 应提供中间品储存条件下的稳定性研究结果。中间产物如需转运应进行相关运输稳定性验证。如生产工艺、生产地点等发生变更, 应提供支持其有效期的桥接研究资料。
- 上市产品效期依据上市生产产品长期稳定性研究结果拟定。申报生产时需提供上市生产批次产品的稳定性研究初步结果, 完成总局规定的生产现场检查/临床试验核查等工作后提供更新的稳定性研究结果, 并最终确定上市产品效期。将稳定性研究中的相关图谱作为附件整理提交(在 3.2.R.8.S.3.中提供相关图谱), 并对不同时间点的的关键参数图谱进行比对分析。

3.2.P.制剂 (名称, 剂型)

3.2.P.1.剂型及产品组成（名称，剂型）

说明具体的剂型，并列表说明单位剂量产品的处方组成，列明各成分在处方中的作用，执行的标准。如有过量投料的情况需给予说明。成品如附带专用溶剂，以表格方式列出专用溶剂的处方。提供成品及稀释剂（若适用）所用包材和容器的种类。

3.2.P.2.产品开发（名称，剂型）

提供处方的研究开发过程和确定依据，包括文献信息、研究信息（包括处方设计、处方筛选和优化、处方确定等研究内容），并重点说明在药品开发阶段中处方组成的主要变更、合理理由以及支持变更的验证研究。

3.2.P.2.1.处方组成（名称，剂型）

3.2.P.2.1.1.原料药/原液（名称，剂型）

讨论原料药/原液与 3.2.P.1.中所列辅料的相容性。此外，能够影响成品功效的原料药/原液的关键理化特征（例如含水量，溶解度，粒径分布，多态性或者固相）也应予以讨论。

成品联合疫苗、多价疫苗中各原液的相容性也应予以讨论。

3.2.P.2.1.2.辅料（名称，剂型）

列表说明辅料的供货商、执行标准、处方中的功能，应结合 3.2.P.1 所列辅料的各自功能讨论其选择、浓度、对产品特征的影响等。

对于需要与药品关联审评的辅料，应根据有关要求提供研究资料。

佐剂：说明佐剂添加的必要性、佐剂种类选择、佐剂添加量确定依据，提供佐剂生产商、生产工艺、质量研究及结构确证、质控标准等资料。

3.2.P.2.2.制剂研究（名称，剂型）

3.2.P.2.2.1.处方开发（名称，剂型）

考量拟定的给药途径和用途，提供处方的研究开发过程和确定依据，包括文献信息、研究信息（包括处方设计、处方筛选和优化、处方确定等研究内容），讨论临床试验用药的处方与 3.2.P.1.中所述处方的差异，并重点说明在药品开发阶段中处方组成的主要变更、原因以及支持变更的验证研究。

3.2.P.2.2.2.过量投料（名称，剂型）

任何对 3.2.P.1 所述处方的过量加入情况需予以论证。

3.2.P.2.2.3.理化和生物学性质（名称，剂型）

说明与成品的性能有关的参数，如 pH，离子强度，溶解度，再分散，重构，粒度分布，聚集，多态性，流变学性质，生物活性或效力，和/或免疫活性。应根据需要讨论与安全和可生产性有关的属性。

3.2.P.2.3.生产工艺开发（名称，剂型）

简述生产工艺的选择和优化过程，重点描述工艺研究的主要变更（包括批量、设备、工艺参数、灌装方式/体积等的变化）、相关的支持性验证研究数据及必要的可比性研究等内容。

列表提供研发过程中于变化有关的样品批次相关信息，如批号、生产时间、生产地点、对应的生产工艺、生产规模和样品用途（如质

量研究、工艺验证、稳定性研究、对照品/参考品批、非临床研究、关键临床研究），并提供检定结果。

成品关键临床批次和上市批次。

3.2.P.2.4.容器密封系统（名称，剂型）

讨论 3.2.P.7 所述密闭容器适用于产品储运的适用性。应包括材料选择、防潮、防光、相容性（包括吸附和浸出）、性能（如从该设备的产品剂量射送的再现性）。

- (1) 包材类型。原液、成品、中间品等包装材料或盛放容器的来源、规格、材质、结构组成、质量标准和批准证明性文件/关联申报受理单/核准编号等。
- (2) 包材组成。提供初级包装材料的定性组成及其标准，简述橡胶组分和塑料组分的药典实验以及 pH 的维持。
- (3) 阐述包材的选择依据和合理性。
- (4) 针对所选用直接接触内包材或容器等进行的支持性研究。提供与本品直接接触的包装材料或容器等的相容性研究资料，包括相容性试验的内容、试验设计、考察指标、检测方法与方法学验证、样品制备方法、试验结果及对结果的分析等。相容性研究可以参考国内外相关指导原则进行。在产品的药物开发过程中，应该证明抗氧化剂和防腐剂与容器密闭系统的物理化学相容性。提供适用性和相容性研究，相互作用，迁移和吸附研究的结果，包括对容器，可浸出物和可萃取物的吸附。

如适用，有关可浸出物的信息也应包括在 3.2.P.5.1 规范和 3.2.P.5.5 杂质的表征中。此外，如果通过效期确认可浸出物作为正式稳定性研究的一部分，则应在 3.2.P.8.3 稳定性数据中报告结果。

本节还应讨论容器封闭系统防止光照（例如光透射数据）的适用性及其研究数据。

注射剂容器的密封性应采用适宜的方法进行确证。

- (5) 其他接触材料，如对于生产中使用的一次性发酵袋、中间品盛放容器等应参照内包材的有关要求开展相容性等研究，并提供研究资料。如采用在线过滤器对成品中不溶性微粒进行去除，应一并提供相关材料。

本节应进行容器密闭系统的讨论。应考虑产品的预期用途和容器封闭系统对于储存和运输的适用性，包括用于最终原液的储存和运输容器。

应注明预期处方的组成和包装材料的不会损害正确的剂量，确保例如产品不被吸附到容器或输注系统的壁上。此项对于低剂量和高度稀释的产品尤为重要。描述用于存储，运输和使用该产品的容器和封闭系统，并参考容器供应商支持性资料。概述材料的选择，避光避湿，与给药系统的相容性研究，和稳定性研究。

- (6) 剂量重现性。适用于可以提供多剂量的系统；应该验证每个剂量是否相似。应提供关于容器封闭系统的性能特征的

相关数据和信息,以确保产品的可重复和准确剂量在测试条件下交付。如果没有数据,请说明。

3.2.P.2.5.微生物学属性（名称，剂型）

必要时,应讨论该剂型的微生物学属性,例如:含有防腐剂的成品中防腐剂的选择依据和有效性,容器密闭系统的完整性对微生物污染的防护应当予以说明。

3.2.P.2.6.相容性（名称，剂型）

制品与复溶稀释剂或者给药装置的相容性应当予以说明,为药品说明书提供适当的、有支持性的信息。

3.2.P.3.生产（名称，剂型）

3.2.P.3.1.生产厂（名称，剂型）

生产厂的名称（全称）、地址、电话、传真以及生产场所的位置（具体到厂房/车间、生产线）、电话、传真等。

3.2.P.3.2.批处方（名称，剂型）

以表格的方式列出生产规模产品的批处方组成。批处方应提供该成品生产工艺中使用的所有成分清单,每一批中各成分的用量,包括过量投料情况,以及各成分的质量标准。

3.2.P.3.3.生产工艺和过程控制（名称，剂型）

可参照下述“3.2.P.3.3.1~3.2.P.3.3.3.”,在单一文件中分成以下子章节编排撰写本项申报资料。

3.2.P.3.3.1.工艺流程图（名称，剂型）

按工艺步骤提供流程图，标明工艺参数和所用原材料，显示材料加入环节。

3.2.P.3.3.2.工艺描述（名称，剂型）

以注册批为代表，按工艺流程描述工艺操作（包括包装步骤），明确生产规模、关键生产步骤、关键工艺参数以及中间体的质控指标。重点对辅料和主药的配比、混合顺序、过滤器完整性、无菌过滤前的生物负载、密封完整性、灌装体积、生产环境等进行控制。

直接影响产品质量的新工艺或技术，包装操作应详细描述，设备应至少明确类型和工作体积。

生产工艺表述的详略程度应能使本专业的技术人员根据申报的生产工艺可以完整地重复生产过程，并制得符合标准的产品。

3.2.P.3.3.3.批次和规模定义（名称，剂型）

提供注册批次的生产规模及依据。申报临床阶段如工艺规模非商业化生产规模，还需评估工艺放大到拟定商业化的可行性。关键性临床所用样品的工艺、规模等需与商业化产品具有可比性。

3.2.P.3.3.4.关键步骤和中间体控制（名称，剂型）

列出所有关键步骤及其工艺参数控制范围。提供研究结果支持关键步骤确定的合理性以及工艺参数控制范围的合理性。

列出中间体的质量控制标准，包括项目、方法和限度，并提供必要的方法学验证资料。

3.2.P.3.3.5.工艺验证和/或评价（名称，剂型）

提供工艺验证资料，包括工艺验证计划和验证报告。工艺验证计划应提供验证批次规模、生产工艺代表性的分析（如，是否可覆盖常规生产规模范围；是否可代表最差工艺条件）。

工艺验证报告应按照国际通用的有关技术指导原则提供相关研究内容，包括趋势分析、偏差分析等。

申报临床阶段应提供至少三批可代表临床试验用样品生产工艺的验证和评价资料。初步的工艺验证资料，应至少包括检验分析和验证在该生产工艺条件下产品的质量情况；提供工艺相关杂质和产品相关杂质去除效果等验证资料。

申报生产时应完成至少连续三批的商业化生产规模工艺验证资料。提供上市生产（产业化生产）产品的工艺验证计划和工艺验证结果，包括证实生产连续性的多批次生产验证资料，包括对连续生产批次符合其预定过程控制标准及质量标准进行的分析；成品工艺对产品相关杂质种类和含量影响的分析验证资料；中间产物保持时间验证；过滤膜等介质使用寿命的研究资料；无菌工艺验证等研究资料。申报生产时连续三批验证批产品的生产规模应与其设计生产能力相符，上市前后的生产规模应保持相对的一致性。

鼓励采用先进的生产技术和分析技术，并基于工艺数据和产品质量属性的统计趋势分析，证明生产工艺处于持续、动态的验证过程，并且产品质量属性在整个工艺中处于受控范围内。

3.2.P.4.辅料控制（名称，剂型）

3.2.P.4.1.质量标准（名称，剂型）

提供各辅料的质量标准。

3.2.P.4.2.分析方法（名称，剂型）

提供用于检验各辅料的分析方法。

3.2.P.4.3.分析方法验证（名称，剂型）

提供用于检验各辅料的分析方法验证的信息，包括实验室数据。

3.2.P.4.4.质量标准起草说明（名称，剂型）

提供拟定的辅料质量标准的起草说明。

3.2.P.4.5.人源或动物源性辅料（名称，剂型）

对于人源或动物源性辅料，应当提供有关外源因子的信息（例如来源，质量标准，已有检验的描述，病毒安全性数据），（详细信息在 3.2.A.2 中提供）。

3.2.P.4.6.新型辅料（名称，剂型）

首次在成品中适用的辅料，或者首次用于新的给药途径，应当按照原料药的格式，提供生产，特征和结构确证，质量控制的全部信息，以及交叉引用的支持安全性数据（非临床或者临床）。

如使用新佐剂，建议参考相关国际规范指导原则进行相关研究

对于需要与药品关联审评的辅料，应根据有关要求提供研究资料。

3.2.P.5.制剂控制（名称，剂型）

3.2.P.5.1.质量标准（名称，剂型）

以列表形式提供质量标准，包括检查项目、检查方法、限度标准，对于贮存期间易产生变化的检测项目建议分别建立放行标准和货架期标准。

3.2.P.5.2.分析方法（名称，剂型）

提供质量标准中各项目的具体检测方法。

3.2.P.5.3.分析方法验证（名称，剂型）

按照《生物制品质量控制分析方法验证技术一般原则》以及现行版《中华人民共和国药典》附录中或者国际通用的有关技术指导原则提供方法学验证资料，可按检查方法逐项提供，以表格形式整理验证结果，详细的验证报告见 3.2.R.3.。

申报临床时提供的方法学验证资料应充分证实检测方法的适用性；上市阶段应按照相关指导原则提供全面的方法学验证资料

3.2.P.5.4.批分析（名称，剂型）

提供不少于 3 批制剂的批分析汇总数据。批检验报告见 3.2.R.4.。

3.2.P.5.5.杂质分析（名称，剂型）

若之前未在 3.2.S.3.2 提供，应提供关于杂质鉴定的信息。

3.2.P.5.6.质量标准制定依据（名称，剂型）

提供充分的质量标准拟定依据及拟定过程（包括是否符合我国与或者国际通用的有关技术指导原则、各国现行版药典的要求等），证明质量标准制定的合理性。说明各项目设定的考虑，总结分析各检查方法选择以及限度确定的依据。根据临床前/临床批次检定结果、生产工艺能力、稳定性研究、中检院复核检定结果等数据分析标准限度范围拟定的合理性。

上市阶段应以临床研究样品质量标准为基础，根据临床研究结果及临床期间的生产工艺/分析技术优化及验证情况建立适宜的质量标

准。质量标准修订说明应提供上市产品和临床样品检测方法、标准品/对照品、标准限度等方面的比较。如有调整，应提供变更前后检测结果相关性研究依据，保证变更后标准限度拟定的合理性。

申报注册分类 4 的，还需进行与已上市产品的质量对比研究。

对于已有在研品种或在已上市品种基础上改进的，鼓励与之进行对比研究。

3.2.P.6.对照品（名称，剂型）

应提供详细的参考品或对照品来源、制备、检定结果、标定过程和及稳定性研究等研究资料。

疫苗研制过程中如果使用了自制参考品或对照品，应详细提供不同开发阶段的对照品的详细信息（包括含量、支数、处方、包装容器、用途、保存条件等）、制备过程、结构表征、质量标准、标定依据（包括含量、纯度、生物学活性等）、桥接试验、检验报告、稳定性研究（定期复检）结果等，关注对照品在产品开发过程中的可溯源性。

对于自行制备的关键生产用原材料，应建立相应的参考品或对照品。

3.2.P.7.容器密封系统（名称，剂型）

提供制品所用容器和包材的描述，包括每一直接接触药物的容器和包材的构成材料以及质量标准。所提供的容器和包材的质量标准应当包括描述和鉴别（以及关键的尺寸及图示，如有必要）。

非功能性次级包材，仅提供简要描述；功能性次级包材则应当提供其额外的信息。

包材和容器的适用性在 3.2.P.2. 中讨论。

3.2.P.8.稳定性（名称，剂型）

3.2.P.8.1.稳定性总结（名称，剂型）

生物制品稳定性研究与评价应当遵循生物制品稳定性研究的有关指导原则开展研究。以表格形式总结所进行的稳定性研究的样品情况、考察条件、考察指标和考察结果，对变化趋势进行分析，并提出贮存条件和有效期。

3.2.P.8.2.上市后稳定性方案和稳定性承诺（名称，剂型）

按照 GMP 要求进行。应承诺对上市后生产的前三批产品进行长期留样稳定性考察，并对每年生产的至少一批产品进行长期留样稳定性考察，如有异常情况应及时通知管理当局。

提供后续的稳定性研究方案。

3.2.P.8.3.稳定性数据（名称，剂型）

- 样品情况：稳定性研究样品包括生产成品、中间产物等，说明样品批号（成品需说明对应原液批号）、规格、生产日期、生产地点、批量、内包装材料。
- 研究内容和结果：稳定性研究内容包括影响因素试验（如高温、光照、振荡、冻融、氧化等）、加速试验和长期试验，合理制定考察时间，考察项目要全面，影响制品安全性、有效性以及敏感的稳定性考察指标应重点关注。提供至少三批成品的稳定性研究结果。如中间品需要储存，应提供中间品储存条件下的稳定性研究结果。根据品种特点，开展模拟临床使用情况的稳

定性研究，并将研究信息纳入产品说明书。中间产物如需转运应进行相关运输稳定性验证。如生产工艺、生产地点等发生变更，应提供支持其有效期的桥接研究资料。

- 上市产品效期依据上市生产产品长期稳定性研究结果拟定。申报生产时需提供上市生产批次产品的稳定性研究初步结果，完成总局规定的生产现场检查/临床试验核查等工作后提供更新的稳定性研究结果，并最终确定上市产品效期。将稳定性研究中的相关图谱作为附件整理提交，并对不同时间点的关键参数图谱进行比对分析。

3.2.A.附件

3.2.A.1.设施和设备（名称，生产厂）

提供主要和特殊设备的生产厂、型号、关键技术参数等。

提供图示阐述包括原材料，人员，废料和中间体在生产区内外的流动情况的生产流程。对涉及维持产品完整性的毗邻区域或者房间应当予以介绍。

3.2.A.2.外源因子安全性评价（名称，剂型，生产厂）

应提供关于外源因子潜在污染的风险评估信息。

非病毒外源因子，提供避免和控制非病毒外源因子的详细信息。例如原材料和辅料的认证和/或检测，必要情况下对生产工艺的控制。

病毒性外源因子，提供病毒安全性评价研究的详细信息。病毒评价研究应当证明生产中使用的物料是安全的，并且在生产中用于检测，评价和消除潜在风险的措施是适当的。

生物源性物料：

应提供评价动物源性或者人源性（生物体液，组织，器官，细胞系）物料的病毒学安全性的必要信息（见 3.2.S.2.3.和 3.2.P.4.5.）中相关信息）。对于细胞系，应提供其选择、检测、对细胞的潜在病毒污染安全性评估以及细胞库的病毒确认的信息（见 3.2.S.2.3.中相关信息）。

适当生产阶段的检验：

应该论证在生产中（例如：细胞培养基、未处理细胞培养液或病毒清除后检测）进行的病毒检测的选择依据。如有必要，应该包括检测的类型，灵敏度和专属性，并且应当包括检测的频率。检测结果确认，在适当的生产阶段本品未被病毒污染（见 3.2.S.2.4. 和 3.2.P.3.4.中的相关信息）。

未处理细胞培养液的病毒检测：

应该提供未处理细胞培养液的病毒检测结果。

病毒灭活/清除研究：

应提供评估病毒灭活/清除和评估病毒灭活/清除研究的结果和评价的合理性和行动计划。包括证明缩小规模与商业规模/临床规模工艺相比具有可比的有效性；病毒灭活或者对生产设备和材料的病毒去除程序，以及生产各步骤能够去除病毒或者灭活病毒灭活的充分性（见 3.2.S.2.5 和 3.2.P.3.5 中的相关信息）；评估特有的病毒清除/灭活工艺步骤对于活性产物的质量影响。

3.2.A.3.辅料

对于新型辅料或者药典未收录的非新型辅料，如需提交大量数据资料，应在此处参照关联审评审批有关规定的格式和内容要求提交，或提供辅料关联提交的受理号\核准编号。

3.2.R.其他文件

根据审评和监管需要，尚需提供如下额外信息。

3.2.R.1.工艺验证报告

3.2.R.2.批生产记录

提供确定用于临床试验或上市的工艺、规模及生产线后所生产的连续三批样品的完整、规范的批生产记录复印件。

申报生产时应同时提交关键临床试验批次的批生产记录。批生产记录中需明确生产厂房/车间和生产线。

3.2.R.3.方法学验证报告

3.2.R.4.批检验记录

提供与 3.2.R.2.中批生产记录对应的，确定用于临床试验或上市的工艺、规模及生产线后所生产的连续三批样品的批检验记录和检定报告复印件（含相应的图谱）。

3.2.R.5.制造和检定规程草案

提供符合药典基本格式、内容的制造和检定规程草案。一般应分为基本要求、制造部分、检定部分、保存及运输和有效期等。

基本要求可参考药典。

细胞库等应参考药典要求说明细胞库建立和管理的要求。

制检规程中应按照确定的生产工艺明确生产规模、批次定义、细

胞及毒株(菌株)传代代次、主要生产工艺参数、生产工艺过程控制、成品处方及成品工艺参数等信息。并将主要原辅料来源、质量标准以及非药典检测方法作为附录纳入规程。

申报生产或补充修订时,应详述对审定的制造和检定规程的修改内容、提供修改依据并分析合理性。

提供完整的用于进口中国产品生产地点信息,包括原料药/原液、成品、稀释剂、包装厂、放行检验的生产厂名称(全称)、生产地址、联系方式等。

3.2.R.6.对照品的相关资料

3.2.R.7.容器密封系统检验报告

3.2.R.8.图谱

色谱数据和图谱提交要求:

药品注册申报资料所附的色谱数据和图谱的纸面文件可参照原国家食品药品监督管理局药品审评中心发布的《药品研究色谱数据工作站及色谱数据管理要求(一)》的相关内容准备,建议对每项申报资料所附图谱前面建立交叉索引表,说明图谱编号、申报资料中所在页码、图谱的试验内容。

用于准备药品注册申报资料的色谱数据的纸面文件应采用色谱数据工作站自动形成的输出文件形式,内容应包括如下相关信息:

1. 标明使用的色谱数据工作站,并保留色谱数据工作站固有的色谱图谱头信息,包括:实验者、试验内容、进样时间、运行时间等,进样时间(指 injection time)精确到秒,对于软件本身

使用“acquired time”“作样时间”“试验时间”等含糊表述的，需说明是否就是进样时间。

2. 应带有存盘路径的数据文件名。这是原始性、追溯性的关键信息，文件夹和文件名的命名应合理、规范和便于图谱的整理查阅。
3. 色谱峰参数应有保留时间（保留到小数点后三位）、峰高、峰面积、定量结果、积分标记线、理论板数及其他系统适用性要求的参数等。

申报资料的色谱数据的纸面文件还应包括色谱数据的审计追踪信息（如色谱数据的修改删除记录及原因）。

其他图谱要求：

1. 药品注册申报资料所附的基因测序原始图谱，应对载体序列和目的基因序列加以区分；对改构或突变的位点、起始密码子、终止密码子、信号肽等序列等进行标注；对于单克隆抗体，还应将抗体 CDR 区对应的核苷酸序列进行标注。将实际测得的目的基因序列与翻译后的氨基酸序列与理论序列进行对比，应清楚标注二者之间的异同。
2. 药品注册申报资料所提供的氨基酸全序列分析研究资料，如采用肽图结合高分辨率质谱进行确证时，应对酶解肽段进行预测，以表格形式汇总肽段编号、对应氨基酸位置、理论分子量和实际测定分子量等结果，并在肽图上对各个肽段进行标示。鼓励采用不同的蛋白酶相互辅助进行确证。对于未覆盖到的肽段序

列应在所提供的氨基酸全序列上予以标注。对于单克隆抗体，还应在提供的抗体氨基酸全序列上标明 CDR 特征肽段的位置，并对肽图 CDR 特征肽段进行鉴别分析。

3. 药品注册申报资料所附的核酸电泳、蛋白电泳、免疫印迹等研究结果，应提供各泳道的样品信息、并标明分子量标准品各个条带所对应理论分子量。

药品注册申报资料所附的质量研究比对图谱，如分子排阻色谱、离子交换色谱、毛细管凝胶电泳、成像毛细管等点聚焦电泳、肽图检查等，在进行候选药与参照药之间，以及不同批次候选药之间的比对时，应根据不同的研究目的和方法提供比对的镜像图谱或者叠加图谱。对于比对不完全一致的，应提供局部放大的图谱，并清楚标注二者的异同。

按以下子章节编排整理相关原始图谱。

3.2.R.8.S.1.结构确证图谱

3.2.R.8.S.2.质量研究图谱

3.2.R.8.S.3.稳定性研究图谱

3.2.R.8.P.1.质量研究图谱

3.2.R.8.P.2.稳定性研究图谱

3.2.R.8.X.其他图谱

3.2.R.9.其他

对于在拟定的临床试验研究中所使用的所有安慰剂组分、需提供生产和控制的一般性简要介绍资料以及支持其进行临床试验的稳定

性研究资料。

3.3.参考文献

提供引用的关键的参考文献的扫描件，包括重要的发表文章，官方会议纪要，或其他监管指导原则或建议。

模块 4. 非临床研究报告

按照“二、通用技术文档结构”中“模块 4.非临床研究报告”的条目要求编排撰写本项申报资料。如果对应的申请类别无相关研究数据，则应在相应条目下写明“无”。

根据试验科学规范、每项试验项目、不同注册分类，不同特点生物制品的非临床研究相关要求和说明如下。

1. 根据拟定的临床研究方案和临床研发计划，参考相关指导原则，确定所进行的非临床研究内容及完成时间。
2. 非临床安全性评价研究必须在经过《药物非临床研究质量管理规范》（简称 GLP）认证，符合 GLP 要求的机构进行。
3. 鉴于生物制品的多样性和复杂性，药理毒理方面的资料项目要求可能并不适用于所有的治疗用生物制品。注册申请人应基于制品的作用机制和自身特点，参照相关技术指导原则，科学、合理地进行药理毒理研究。新型生物制品需考虑开展全面的非临床研究内容，其它生物制品可根据产品特点科学地合理选择非临床研究项目内容。如某些资料项目不适用于申报制品，注册申请人应在申报资料中予以说明，必要时应提供其他相关的研究资料。

-
4. 原则上,应采用相关动物种属进行生物制品的药理毒理研究;研究过程中应关注生物制品的免疫原性对动物试验的设计、结果和评价的影响;某些常规的研究方法如果不适用于申报制品,注册申请人应在申报资料中予以说明,必要时应提供其他相关的研究资料。
 5. 非临床试验的受试物需采用拟定临床用给药途径,应提供生物活性、毒性和体内过程的相关搭桥研究信息,或者进一步完善非临床相关试验内容。
 6. 常规的遗传毒性试验方法一般不适用于生物制品,因此通常不需要进行此项试验;但如果制品存在特殊的安全性担忧,则应报送相关的研究资料。
 7. 对用于育龄人群的生物制品,注册申请人应结合其制品特点、临床适应症等因素对制品的生殖毒性风险进行评价,必要时应报送生殖毒性研究资料。
 8. 常规的致癌试验方法不适用于大部分生物制品,但注册申请人应结合制品的生物活性、临床用药时间、用药人群等因素对制品的致癌风险进行评价。如果制品可能存在致癌可能,应报送相关的研究资料。
 9. 对于注册分类 2 的改良型疫苗,应根据其改良的具体情况合理设计研究项目,并在相关研究中增加原研药品对照,以提示其临床优势。

10.应根据疫苗的的使用人群、疫苗特点、免疫剂量、免疫程序等，提供有关的毒性研究资料。

模块 5. 临床研究报告

5.1. 目录

临床研究报告的总目录。

5.2. 所有临床研究列表

对所有临床研究和相关信息的列表，并按照 5.3. 中的顺序排列。如采用不同的顺序，应加以注明，并在列表的引言中解释原因。

5.3. 临床研究报告

5.3.1. 生物药剂学研究报告

生物利用度研究评估药品中活性药物成分的释放速度和程度。

相对生物利用度或生物等效性研究可采用药代动力学（PK）、药效学（PD）、临床或体外溶出度为终点，可为单剂量，也可为多剂量。

5.3.1.1. 生物利用度研究报告

包括绝对生物利用度研究、剂型比较研究以及食物效应研究。

5.3.1.2. 相对生物利用度和生物等效性研究报告

比较剂型类似药品（如片剂和片剂比较，片剂和胶囊比较）中药物活性成分的释放速度和程度。相对生物利用度和生物等效性研究可包括支持有效性的临床试验用药物与将上市药品的比较、支持有效性的临床试验用药物与稳定性批次所用药物的比较、不同生产商的类似药品比较。

5.3.1.3.体外-体内相关性研究报告

用于寻求体外数据与体内数据之间相关性时所用的研究，应放在5.3.1.3.中。用于批次质量控制和/或批次释放的体外溶出度检测报告应放在申报资料的药学章节（模块3）中。

5.3.1.4.人体试验的生物分析和分析方法报告

当一种分析方法用于多项研究时，这种方法及其验证资料应在5.3.1.4.中介绍，并在相关的单项研究报告中作为参考。

5.3.2.使用人体生物材料所得药代动力学相关研究报告

“人体生物材料”这一术语是指评估药物活性成分药代动力学特性的体外或离体研究中使用的人类来源的蛋白、细胞、组织和相关材料。

5.3.2.1.血浆蛋白结合研究报告

5.3.2.2.肝脏代谢和药物相互作用研究报告

5.3.2.3.使用其他人体生物材料研究报告

5.3.3.人体药代动力学研究报告

5.3.3.1.健康受试者药代动力学和起始耐受性研究报告

5.3.3.2.患者药代动力学和起始耐受性研究报告

5.3.3.3.内因性因子药代动力学研究报告

5.3.3.4.外因性因子药代动力学研究报告

5.3.3.5.群体药代动力学研究报告

5.3.4.人体药效学研究报告

主要目的是确定药物在人体中的药效学效应的研究报告应放在本章节中。包括：1) 已知或认为与期望临床效应有关的药理学特性研究（生物标志物），2) 主要临床效应的短期研究，3) 与期望临床效应无关的其他特性的药效学研究。

5.3.4.1.健康受试者药效学和药代动力学/药效学研究报告

5.3.4.2.患者药效学和药代动力学/药效学研究报告

5.3.5.有效性和安全性研究报告

包括所有疗效和/或安全性临床研究报告。如果申请中包括多个适应证，应针对各适应证在一个单独的 5.3.5. 中组织报告。

5.3.5.1.与宣称适应症相关的对照临床试验的研究报告

临床对照研究报告应根据对照类型排序。

5.3.5.2.无对照组临床试验的研究报告

5.3.5.3.综合多个临床试验数据的分析报告

通过分析多项研究的数据来分析临床问题时，一般放入“临床概述”中。如果分析细节过于详尽，无法在概述文档中报告，可放入在 5.3.5.3. 中。

5.3.5.4.其他临床研究报告

包括与目标适应证有关的研究的中期分析报告、未在其它地方报道的安全性对照研究的报告、与目标适应证无关的对照或非对照研究的报告、5.3.5.1. 中未包括的、采用该药品的临床经验的已发表报告、进行中研究的报告。

5.3.6.上市后使用经验报告

5.3.7.病例报告表（CRF）和个体患者列表

5.4.参考文献

提供参考文献的复印件

四、关于注册申报的几点说明

1.本 CTD 格式适用于所有治疗用生物制品的注册申报。申报资料具体内容除应符合本说明外，还应符合不断更新的相关法规及技术指导原则的要求。

2.申报资料中的格式、目录及项目编号不能改变。即使在特殊情况下，不需提供某一项目的相关信息或研究资料，该项目的编号和名称也应保留，可在项下注明“无相关研究内容”或“不适用”。对于以附件形式提交的资料，应在申报资料中的相应项下注明“详见附件 X”。

3.根据药品的研发规律，在申报的不同阶段药学研究，包括工艺和质控是逐步递进和完善的过程。不同生物制品也各有其药学特点。如果认为不必提交申报资料要求的某项或某些研究，需提出支持的充分依据。

4.对于生产中使用的其他接触材料，如对于生产中的一次性发酵袋、中间品盛放容器等应参照内包材的有关要求开展相容性等研究，并提供研究资料。可对应于容器密封系统中提交。

第二部分 治疗用生物制品

一、注册分类

按照产品成熟度不同，将治疗用生物制品分为以下五个类别：

1类：新型生物制品：指未在境内外上市的全新治疗用生物制品。由已上市的治疗用生物制品成分组成的新复方制剂，在境内外已上市制品基础上，改变氨基酸序列、改变蛋白质高级结构和多聚体形态的，改变翻译后修饰，或者对产物进行化学修饰（包括 PEG 化偶联修饰等）的，应当按照注册分类 1 类申报。

全新的基因治疗和细胞治疗类生物制品（例如创新机理、新载体、新靶细胞等），应当按照注册分类 1 类申报。

2类：改良型生物制品：指在境内外已上市制品基础上，对其制剂水平的结构（如影响释放和生物利用度的粒径及其分布、包合、聚合结晶等制剂技术产生的结构改变）剂型、处方工艺、给药途径等进行优化，对适应症进行增加、优化或者用药人群的增加（如增加儿童、老年人用药人群）；或者首次采用 DNA 重组技术制备的制品（例如以重组技术替代合成技术、生物组织提取技术等）、与境内外已上市制品制备方法不同的制品（例如采用不同表达体系、宿主细胞等）。

在境内外已上市制品基础上进行改进的基因治疗和细胞治疗类生物制品，应当按照注册分类 2 类申报。

除了儿童用药的外推之外，改良型新生物制品应当具有明显临床优势，或者对制品的安全性、质量控制方面有显著的改进。

3类：境外上市、境内未上市的生物制品：若原研药/参照药仅在境外上市，申请人按生物类似药研发的生物制品可按此类别申报临床试验申请；不能按生物类似药技术要求进行研制申报的，申请人应根据制品情况按照注册分类**1类**或者**2类**申报临床试验申请。

原则上，注册分类**3**的生物制品应当在其原研药/参照药获得境内临床试验批准后方可开展临床试验。完成临床试验后，根据当时情势按照适宜的注册分类提交上市申请。**4类：境内已上市的生物制品。**包括：

4.1 生物类似药；

4.2 不能按生物类似药技术要求进行研制申报的生物制品。

5类：进口生物制品：根据其成熟程序分为上述同样**4**种情形。

5.1 新型生物制品；

5.2 改良型生物制品；

5.3 境外上市、境内未上市的生物制品：包括境外已上市的原研药提交的临床试验申请和上市申请，以及按生物类似药研发的进口生物制品的临床试验申请按此类申报。不能按生物类似药技术要求进行研制申报的，申请人应根据制品情况按照注册分类**5.1**类或者**5.2**类申报临床试验申请；

5.4 境内已上市的生物制品。若原研药已在境内上市，申请人按生物类似药研发的生物制品按此类申报。

二、通用技术文档结构

模块6. 行政文件和药品信息

-
- 6.1. 目录
 - 6.2. 注册申请表
 - 6.3. 申请说明函
 - 6.4. 药品名称
 - 6.5. 证明性文件
 - 6.5.1. 生产地在境内的
 - 6.5.1.1. 申请人机构合法登记证明文件
 - 6.5.1.2. 药品生产许可证及变更记录页
 - 6.5.1.3. GMP 证书/说明
 - 6.5.1.4. 专利权属及不侵权声明
 - 6.5.1.5. 麻醉药品、精神药品和放射性药品研制立项批复文件
 - 6.5.1.6. 临床试验批件及临床试验用药质量标准和检验报告
 - 6.5.1.7. 原材料的合法来源
 - 6.5.1.8. 直接接触药品的包装材料和容器的证明文件
 - 6.5.2. 生产地在境外的
 - 6.5.2.1. GMP 证书/说明
 - 6.5.2.2. 驻中国代表机构/受托注册代理机构的证明文件
 - 6.5.2.3. 专利权属及不侵权声明
 - 6.5.2.4. 产品异地包装的证明文件
 - 6.5.2.5. 在境外获得上市许可的证明文件
 - 6.6. 立题目的与依据

6.7. 自评估报告

6.7.1. 主要研究结果总结

6.7.2. 科学委员会的建立和审核

6.7.3. 对研究资料的自查报告

6.8. 上市许可人信息

6.8.1. 资质证明性文件

6.8.1.1. 药品生产企业、药品研发机构的合法登记证明文件

6.8.1.2. 科研人员的个人信息和证明文件

6.8.2. 药品质量安全责任承担能力相关文件

6.8.2.1. 药物临床试验风险责任承诺书

6.8.2.2. 担保协议

6.8.2.3. 保险合同

6.9. 药品说明书

6.9.1. 拟定的药品说明书

6.9.2. 说明书起草说明

6.9.3. 参考文献

6.10. 包装、标签设计样稿

6.10.1. 最小市售单位制剂的外包装样稿

6.10.2. 制剂内标签样稿

6.11. 原研药品/参照药信息

6.11.1. 原研药品/参照药信息表

6.11.2. 合法来源证明

-
- 6.11.3. 实物照片
 - 6.11.4. 上市证明文件
 - 6.11.5. 说明书
 - 6.11.6. 质量标准
 - 6.11.7. 检验报告
 - 6.12. 生物安全性评估
 - 6.13. 上市后警戒资料
 - 6.13.1. 药物警戒体系综述
 - 6.13.2. 重点监测方案
 - 6.13.3. 上市后研究方案
 - 6.13.4. 风险管理计划

模块7. 概要

- 7.1. 通用技术文档目录（模块 2 ~ 模块 5）
- 7.2. 通用技术文档介绍
- 7.3. 药学总体概述
 - 2.3.S. 原料药/原液
 - 7.3.S.1. 基本信息
 - 7.3.S.2. 生产
 - 7.3.S.3. 特性鉴定
 - 7.3.S.4. 质量控制
 - 7.3.S.5. 对照品
 - 7.3.S.6. 容器密封系统

7.3.S.7. 稳定性

2.3.P. 制剂

2.3.P.9. 制剂描述和组成

2.3.P.10. 药物开发

2.3.P.11. 生产

2.3.P.12. 辅料控制

2.3.P.13. 质量控制

2.3.P.14. 对照品

2.3.P.15. 容器密封系统

2.3.P.16. 稳定性

2.3.A. 附件

2.3.A.4. 设施和设备

2.3.A.5. 外源因子安全性评价

2.3.A.6. 辅料

2.3.R. 其他文件

7.4. 非临床概述

7.4.1. 非临床试验策略概述

7.4.2. 药理学

7.4.3. 药代动力学

7.4.4. 毒理学

7.4.5. 综合评估和结论

7.4.6. 参考文献

7.5. 临床概述

7.5.1. 产品开发的理论基础

7.5.2. 生物药剂学概述

7.5.3. 临床药理学概述

7.5.4. 有效性概述

7.5.5. 安全性概述

7.5.6. 风险/获益结论

7.5.7. 参考文献

7.6. 非临床文字总结和汇总表

7.6.1. 简介

7.6.2. 药理学文字总结

7.6.2.1. 概要

7.6.2.2. 主要药效学

7.6.2.3. 次要药效学

7.6.2.4. 安全药理学

7.6.2.5. 药效学相互作用

7.6.2.6. 讨论和结论

7.6.2.7. 图表

7.6.3. 药理学表格总结（参见附录 B）

7.6.4. 药代动力学文字总结

7.6.4.1. 概要

7.6.4.2. 分析方法

7.6.4.3. 吸收

7.6.4.4. 分布

7.6.4.5. 代谢（种属间比较）

7.6.4.6. 排泄

7.6.4.7. 药代动力学相互作用

7.6.4.8. 其它药代动力学试验

7.6.4.9. 讨论和结论

7.6.4.10. 图表

7.6.5. 药代动力学表格总结（参见附录 B）

7.6.6. 毒理学文字总结

7.6.6.1. 概要

7.6.6.2. 单次给药毒性试验

7.6.6.3. 重复给药毒性试验（包括支持性毒代动力学试验）

7.6.6.4. 遗传毒性

7.6.6.5. 致癌性（包括支持性毒代动力学试验）

7.6.6.6. 生殖毒性（包括剂量探索试验和支持性毒代动力学试验）

7.6.6.7. 局部耐受性

7.6.6.8. 其它毒理试验（如果有）

- 抗原性试验
- 免疫毒性试验
- （其他章节未报告的）机理研究

-
- 依赖性试验
 - 代谢物试验
 - 杂质试验
 - 其它试验

7.6.6.9. 讨论和结论

7.6.6.10. 图表

7.6.7. 毒理学表格总结（参见附录 B）

7.7. 临床研究总结

7.7.1. 生物药剂学研究和相关分析方法

7.7.1.1. 背景和概要

7.7.1.2. 单项研究结果总结

7.7.1.3. 不同研究结果的比较和分析

7.7.1.4. 附录

7.7.2. 临床药理学研究

7.7.2.1. 背景和概要

7.7.2.2. 单项研究结果总结

7.7.2.3. 不同研究结果的比较和分析

7.7.2.4. 特殊研究

7.7.2.5. 附录

7.7.3. 临床总结

7.7.3.1. 临床有效性背景和概要

7.7.3.2. 单项研究结果总结

-
- 7.7.3.3. 不同研究结果的比较和分析
 - 7.7.3.4. 与推荐剂量相关临床信息分析
 - 7.7.3.5. 长期疗效和/或耐药性
 - 7.7.3.6. 附录
 - 7.7.4. 临床安全性总结
 - 7.7.4.1. 药物暴露量
 - 7.7.4.1.1. 总体安全性评估计划和安全性研究叙述
 - 7.7.4.1.2. 总体暴露程度
 - 7.7.4.1.3. 研究人群的人口和其他特征
 - 7.7.4.2. 不良事件
 - 7.7.4.2.1. 不良事件分析
 - 7.7.4.2.1.1. 一般不良事件
 - 7.7.4.2.1.2. 死亡
 - 7.7.4.2.1.3. 其他严重不良事件
 - 7.7.4.2.1.4. 其他重要不良事件
 - 7.7.4.2.1.5. 根据器官系统或综合征分析不良反应
 - 7.7.4.2.2. 不良事件个案叙述
 - 7.7.4.3. 临床实验室评价
 - 7.7.4.4. 生命体征、体检和其他有关安全性的观察
 - 7.7.4.5. 特殊人群的安全性
 - 7.7.4.5.1. 内因性因素
 - 7.7.4.5.2. 外因性因素

7.7.4.5.3. 药物相互作用

7.7.4.5.4. 妊娠期和哺乳期的使用

7.7.4.5.5. 药物过量

7.7.4.5.6. 药物滥用

7.7.4.5.7. 戒断和反弹

7.7.4.5.8. 对驾驶和操作机械能力的影响或心智能力受损

7.7.4.6. 上市后数据

7.7.4.7. 附录

7.7.5. 参考文献

7.7.6. 单项研究摘要

模块8. 药学研究资料

8.1. 目录

8.2. 文件主体

3.2.S. 原料药/原液

8.2.S.1. 基本信息

8.2.S.1.1. 药品名称

8.2.S.1.2. 结构

8.2.S.1.3. 基本性质

8.2.S.2. 生产

8.2.S.2.1. 生产厂

8.2.S.2.2. 生产工艺和过程控制

8.2.S.2.3. 物料控制

-
- 8.2.S.2.4. 关键步骤和中间体控制
 - 8.2.S.2.5. 工艺验证和评价
 - 8.2.S.2.6. 生产工艺开发
 - 8.2.S.3. 特性鉴定
 - 8.2.S.3.1. 结构确证和理化特性
 - 8.2.S.3.2. 杂质
 - 8.2.S.4. 质量控制
 - 8.2.S.4.1. 质量标准
 - 8.2.S.4.2. 分析方法
 - 8.2.S.4.3. 分析方法验证
 - 8.2.S.4.4. 批分析
 - 8.2.S.4.5. 质量标准制定依据
 - 8.2.S.5. 对照品
 - 8.2.S.6. 容器密封系统
 - 8.2.S.7. 稳定性
 - 8.2.S.7.1. 稳定性总结
 - 8.2.S.7.2. 上市后稳定性方案和稳定性承诺
 - 8.2.S.7.3. 稳定性数据
 - 3.2.P. 制剂
 - 3.2.P.9. 制剂描述和组成
 - 3.2.P.10. 药物开发
 - 3.2.P.10.1. 处方组成

-
- 3.2.P.10.1.1.原料药/原液
 - 3.2.P.10.1.2.辅料
 - 3.2.P.10.2. 制剂
 - 3.2.P.10.2.1.处方开发
 - 3.2.P.10.2.2.过量投料
 - 3.2.P.10.2.3.理化和生物学性质
 - 3.2.P.10.3. 生产工艺开发
 - 3.2.P.10.4. 容器密封系统
 - 3.2.P.10.5. 微生物学属性
 - 3.2.P.10.6. 相容性
 - 3.2.P.11. 生产
 - 3.2.P.11.1. 生产厂
 - 3.2.P.11.2. 批处方
 - 3.2.P.11.3. 生产工艺和过程控制
 - 3.2.P.11.4. 关键步骤和中间体控制
 - 3.2.P.11.5. 工艺验证和/或评价
 - 3.2.P.12. 辅料控制
 - 3.2.P.12.1. 质量标准
 - 3.2.P.12.2. 分析方法
 - 3.2.P.12.3. 分析方法验证
 - 3.2.P.12.4. 质量标准制定依据
 - 3.2.P.12.5. 人源或动物源性辅料

-
- 3.2.P.12.6. 新型辅料
 - 3.2.P.13. 质量控制
 - 3.2.P.13.1. 质量标准
 - 3.2.P.13.2. 分析方法
 - 3.2.P.13.3. 分析方法验证
 - 3.2.P.13.4. 批分析
 - 3.2.P.13.5. 杂质分析
 - 3.2.P.13.6. 质量标准制定依据
 - 3.2.P.14. 对照品
 - 3.2.P.15. 容器密封系统
 - 3.2.P.16. 稳定性
 - 3.2.P.16.1. 稳定性总结
 - 3.2.P.16.2. 上市后稳定性方案和稳定性承诺
 - 3.2.P.16.3. 稳定性数据
 - 3.2.A.附录
 - 3.2.A.4. 设施和设备
 - 3.2.A.5. 外源因子安全性评价
 - 3.2.A.6. 辅料
 - 3.2.R.其他文件
 - 3.2.R.10. 工艺验证/确认报告
 - 3.2.R.11. 批生产记录
 - 3.2.R.12. 方法学验证报告

-
- 3.2.R.13. 批检验记录
 - 3.2.R.14. 制造和检定规程草案
 - 3.2.R.15. 对照品的相关资料
 - 3.2.R.16. 容器密封系统检验报告
 - 3.2.R.17. 图谱
 - 3.2.R.18. 其他

8.3. 参考文献

模块9. 非临床研究报告

9.1. 目录

9.2. 试验报告

9.2.1. 药理学

9.2.1.1. 主要药效学

9.2.1.2. 次要药效学

9.2.1.3. 安全药理学

9.2.1.4. 药效学相互作用

9.2.2. 药代动力学

9.2.2.1. 分析方法和验证报告（如果有单独的报告）

9.2.2.2. 吸收

9.2.2.3. 分布

9.2.2.4. 代谢

9.2.2.5. 排泄

9.2.2.6. （非临床）药代动力学相互作用

9.2.2.7. 其它药代动力学试验

9.2.3. 毒理学

9.2.3.1. 单次给药毒性试验（按动物种属、给药途径排序）

9.2.3.2. 重复给药毒性试验（按动物种属、给药途径、给药时间排序，包括支持性毒代动力学试验）

9.2.3.3. 遗传毒性

9.2.3.3.1. 体外

9.2.3.3.2. 体内（包括支持性毒代动力学试验）

9.2.3.4. 致癌性（包括支持性毒代动力学试验）

9.2.3.4.1. 长期试验（以动物种属排序，包括在不能包含在重复给药毒性试验部分或药代动力学试验部分中的剂量探索试验）

9.2.3.4.2. 短期或中期研究（包括在不能包含在重复给药毒性试验部分或药代动力学试验部分中的剂量探索试验）

9.2.3.4.3. 其它试验

9.2.3.5. 生殖毒性（包括剂量探索试验和支持性毒代动力学试验）（如果采用了其他试验设计，则以下副标题应作相应修改。）

9.2.3.5.1. 生育力与早期胚胎发育毒性试验

9.2.3.5.2. 胚胎-胎仔发育毒性试验

9.2.3.5.3. 围产期发育毒性试验，包括母体功能

9.2.3.5.4.对后代（幼龄动物）给药和/或进行进一步评价的试验

9.2.3.6. 局部耐受性

9.2.3.7. 其它毒理试验（如果有）

9.2.3.7.1.抗原性试验

9.2.3.7.2.免疫毒性试验

9.2.3.7.3.（其他章节未报告的）机理研究

9.2.3.7.4.依赖性试验

9.2.3.7.5.代谢物试验

9.2.3.7.6.杂质试验

9.2.3.7.7.其他试验

9.3.参考文献

模块10.临床研究报告

10.1.目录

10.2.所有临床研究列表

10.3.临床研究报告

10.3.1. 生物药剂学研究报告

10.3.1.1. 生物利用度研究报告

10.3.1.2. 相对生物利用度和生物等效性研究报告

10.3.1.3. 体外-体内相关性研究报告

10.3.1.4. 人体试验的生物分析和分析方法报告

10.3.2. 使用人体生物材料所得药代动力学相关研究报告

10.3.2.1. 血浆蛋白结合研究报告

10.3.2.2. 肝脏代谢和药物相互作用研究报告

10.3.2.3. 使用其他人体生物材料研究报告

10.3.3. 人体药代动力学研究报告

10.3.3.1. 健康受试者药代动力学和起始耐受性研究报告

10.3.3.2. 患者药代动力学和起始耐受性研究报告

10.3.3.3. 内因性因子药代动力学研究报告

10.3.3.4. 外因性因子药代动力学研究报告

10.3.3.5. 群体药代动力学研究报告

10.3.4. 人体药效学研究报告

10.3.4.1. 健康受试者药效学和药代动力学/药效学研究报告
告

10.3.4.2. 患者药效学和药代动力学/药效学研究报告

10.3.5. 有效性和安全性研究报告

10.3.5.1. 与宣称适应症相关的对照临床试验的研究报告

10.3.5.2. 无对照组临床试验的研究报告

10.3.5.3. 综合多个临床试验数据的分析报告

10.3.5.4. 其他临床研究报告

10.3.6. 上市后使用经验报告

10.3.7. 病例报告表（CRF）和个体患者列表

10.4. 参考文献

三、申报资料项目说明

申报资料的章节结构参照国际人用药品注册技术协调会（ICH）的通用技术文档（CTD）制定，应按照“二、通用技术文档结构”的统一章节组织撰写临床试验申请和上市申请的注册申报资料，不得增删章节或者改变章节编号和名称；对应章节无研究数据和信息，或者不适用的，应当在保留章节编号和名称并在该章节下予以说明。

模块 1.行政文件和药品信息

1.1.目录

按顺序逐项列明提供的所有行政文件和药品信息文件目录。

1.2.注册申请表

按照现行《药品注册管理办法》及本文注册分类要求，填写药品注册申请表。

1.3.申请说明函

对所申请的事项进行说明，并按序列出本品既往所有注册申请的受理日期、申请事项、食品药品监管部门审批/备案结论和作出结论的日期、纳入优先审评程序/特别审批程序等加快程序的情况等信息。

1.4.药品名称

包括专有名、通用名、英文名、公司或者实验室代码名称、汉语拼音，如适用，还需注明其结构式或结构示意图、分子量、分子式等。新制定的名称，应当说明命名依据。

1.5.证明性文件

1.5.1.生产地在境内的

生物制品的原料药/原液、中间体、半成品、成品均在中国大陆（不含港、澳、台）生产的，按照以下要求提供证明性文件。

1.5.1.1. 申请人机构合法登记证明文件

提供有效的申请人机构合法登记证明文件（营业执照等）。科研人员作为申请人的，按照“1.8.1.2. 科研人员的个人信息和证明文件”提供信息，并在此处予以书面说明。

1.5.1.2 药品生产许可证及变更记录页

提供有效的《药品生产许可证》及变更记录页。

1.5.1.3. GMP 证书/说明

申请人申报注册申请时，若其生产场所/委托生产企业已获得《药品生产质量管理规范》认证证书的，应当提供《药品生产质量管理规范》认证证书复印件。

申请人申报注册申请时，若其生产场所/委托生产企业尚未获得《药品生产质量管理规范》认证证书的：

- 3) 在申报临床试验注册申请时，应当提供注册申请所用样品、临床试验用药物在 **GMP** 条件下制备的情况说明；
- 4) 在申报上市注册申请时，应当提供注册申请所用样品在 **GMP** 条件下制备的情况说明。

1.5.1.4. 专利权属及不侵权声明

申请的药物或者使用的处方、工艺、用途等专利情况及其权属状态说明，以及对他人的专利不构成侵权的声明。此处所提供的专利信息应与药品注册申请表中填写的信息一致。

1.5.1.5.麻醉药品、精神药品和放射性药品研制立项批复文件

按照《麻醉药品和精神药品管理条例》、《放射性药品管理办法》及国家食品药品监督管理局最新发布的有关规定，麻醉药品、精神药品需提供研制立项审批文件复印件，放射性药品需提供研制立项备案文件复印件。

如不适用，则在此处注明“不适用”。

1.5.1.6.临床试验批件及临床试验用药质量标准和检验报告

在申报临床试验注册申请时，免报该项资料。

完成临床试验后申报上市注册申请时，应当提供《药物临床试验批件》复印件（包括临床试验过程中提交给药品审评机构的变更批复文件）、临床试验用药的质量标准和检验报告。

临床试验用药的质量标准若有修订，应当提供所有版次的质量标准及其对应的放行批次，并说明该批次用于哪些阶段的临床研究。

检验报告应当注明其对应的质量标准版次。

1.5.1.7.原材料的合法来源

应提供原材料的合法来源证明文件，包括批准证明文件、质量标准、检验报告、生产企业的营业执照、销售发票、供货协议等的复印件。如是药品级的，还应有《药品生产许可证》、《药品生产质量管理规范》认证证书的复印件。

应提供辅料的合法来源证明文件，包括辅料的批准证明文件\关联申报的受理通知单\关联审评审批的核准编号（按照有关规定不纳入关联审评审批管理的辅料，应在此处予以说明）、质量标准、检验

报告、辅料生产企业的营业执照、《药品生产许可证》（如有，应提供）、销售发票、供货协议等的复印件。

1.5.1.8.直接接触药品的包装材料和容器的证明文件

已获得注册批准的直接接触药品的包装材料和容器，应提供《药品包装材料和容器注册证》或者《进口包装材料和容器注册证》复印件；未获得注册批准的直接接触药品的包装材料和容器，应提供关联申报的受理通知单或者关联审评审批的核准编号。

1.5.2.生产地在境外的

生物制品的原料药/原液、中间体、半成品、成品均在中国大陆之外生产的，按照以下要求提供证明性文件。

1.5.2.1.GMP 证书/说明

持证商总部或者生产企业所在国家或者地区药品管理机构出具的该药品生产企业符合药品生产质量管理规范的证明文件原件、公证文书及其中文译本，应当符合世界卫生组织推荐的统一格式。提供其他格式的证明文件或者证明文件的复印件，必须经所在国公证机构公证及驻所在国中国使领馆认证。

提供持证商总部或者生产企业所在国或者地区以外的其他国家或者地区药品管理机构出具的该药品生产企业符合药品生产质量管理规范的证明文件的，须经国家食品药品监督管理局认可。

申请人申报注册申请时，若其生产场所/委托生产企业尚未获得《药品生产质量管理规范》认证证书的：

-
- 3) 在申报临床试验注册申请时,应当提供注册申请所用样品、临床试验用药物在 **GMP** 条件下制备的情况说明;
 - 4) 在申报上市注册申请时,应当提供注册申请所用样品在 **GMP** 条件下制备的情况说明。

1.5.2.2.驻中国代表机构/受托注册代理机构的证明文件

由境外制药厂商常驻中国代表机构办理注册事务的,应当提供《外国企业常驻中国代表机构登记证》复印件。

境外制药厂商委托中国注册代理机构代理申报的,应当提供委托文书、公证文书及其中文译本,以及中国代理机构的《营业执照》复印件。

1.5.2.3.专利权属及不侵权声明

申请的药物或者使用的处方、工艺等专利情况及其权属状态说明,以及对他人的专利不构成侵权的声明。此处所提供的专利信息应与药品注册申请表中填写的信息一致。

1.5.2.4.产品异地包装的证明文件

在一地完成制剂生产由另一地完成包装的,应当提供制剂厂或包装厂所在国家或地区药品管理机构出具的允许药品上市销售及该药品生产企业符合药品生产质量管理规范的证明文件原件或者该药品生产企业符合药品生产质量管理规范的证明文件原件、公证文书及其中文译本,应当符合世界卫生组织推荐的统一格式。提供其他格式的证明文件或者证明文件的复印件,必须经所在国公证机构公证及驻所在国中国使领馆认证。

1.5.2.5.在境外获得上市许可的证明文件

已在持证商总部或者生产企业所在国家或者地区获准上市销售的,应提供持证商总部或者生产企业所在国家或者地区获准上市国家或者地区药品管理机构出具的允许药品上市销售及该药品生产企业符合药品生产质量管理规范的证明文件原件、公证文书及其中文译本,应当符合世界卫生组织推荐的统一格式。提供其他格式的证明文件或者证明文件的复印件,必须经所在国公证机构公证及驻所在国中国使领馆认证。

未在持证商总部或者生产企业所在国家或者地区上市销售,而在其他国家或者地区获准上市销售的,提供获准上市销售国家或者地区药品管理机构出具的允许药品上市销售及该药品生产企业符合药品生产质量管理规范的证明文件原件、公证文书及其中文译本,所在国公证机构公证及驻所在国中国使领馆认证。

尚未获准上市销售的,按照 1.5.2.1.提供药品生产企业符合药品生产质量管理规范的证明文件,并在此处对尚未获准上市的情况予以说明。

1.6.立题目的与依据

包括国内外有关该制品研发现状及相关文献资料、情况,制剂研究合理性和临床使用必需性的综述。对于注册分类 2 和注册分类 5.2 的生物制品,在《立题目的与依据》中,需要专门说明拟解决的问题和支持其具有明显临床优势的证据。

1.7.自评估报告

1.7.1.主要研究结果总结

申请人对主要研究结果进行的总结，从安全性、有效性、质量可控性等方面对所申报品种进行综合评价，判断能否支持拟进行的临床试验或上市申请。

1.7.2.科学委员会的建立和审核

申请人应建立科学委员会，对品种研发过程及结果等进行全面审核，保障数据的科学性、完整性和真实性。

1.7.3.对研究资料的自查报告

申请人应一并提交对研究资料的自查报告。

1.8.上市许可持有人/申请人信息

根据《药品上市许可持有人制度试点方案》，符合试点行政区域、试点品种范围和申请人条件，申请成为药品上市许可持有人的申请人，应提交如下材料。

1.8.1.资质证明性文件

1.8.1.1.药品生产企业、药品研发机构的合法登记证明文件

药品生产企业、药品研发机构应当提供合法登记证明文件（营业执照等）复印件。

1.8.1.2.科研人员的个人信息和证明文件

科研人员应当提供居民身份证复印件、个人信用报告、工作简历（包含教育背景、药品研发工作经历等信息）以及诚信承诺书。

1.8.2.药品质量安全责任承担能力相关文件

科研人员申请临床试验的,应当提交药物临床试验风险责任承诺书,承诺临床试验开展前,向其所在地省级药品监督管理部门提交与担保人签订的担保协议或者与保险机构签订的保险合同。

药品研发机构或科研人员申请成为持有人的,应当提交药品质量安全责任承诺书,承诺药品上市销售前向持有人所在地省级药品监督管理部门提交与担保人签订的担保协议或者与保险机构签订的保险合同;对于注射剂类药品,应当承诺药品上市销售前提交保险合同。

1.8.2.1. 药物临床试验风险责任承诺书

根据《药品上市许可持有人制度试点方案》以及受理该注册申请的试点区域制定的药品上市许可持有人制度试点工作实施方案,提供药物临床试验风险责任承诺书。

1.8.2.2. 担保协议

根据《药品上市许可持有人制度试点方案》以及受理该注册申请的试点区域制定的药品上市许可持有人制度试点工作实施方案,在规定的时间内提供与担保人签订的担保协议。

未在注册申请时提供与担保人签订的担保协议的,应在此处对担保协议的准备情况和预期的提供时间予以书面说明。

1.8.2.3. 保险合同

根据《药品上市许可持有人制度试点方案》以及受理该注册申请的试点区域制定的药品上市许可持有人制度试点工作实施方案,在规定的时间内提供与保险机构签订的保险合同。

未在注册申请时提供与保险机构签订的保险合同的，应在此处对保险合同的准备情况和预期的提供时间予以书面说明。

1.9.药品说明书

包括按有关规定起草的药品说明书、说明书各项内容的起草说明、相关参考文献（如果有）。

1.9.1.拟定的药品说明书

在申报上市注册申请时提供拟定的药品说明书。

1.9.2.说明书起草说明

在申报上市注册申请时提供说明书起草说明。

1.9.3.参考文献

对于注册分类 1、注册分类 2、注册分类 5.1、注册分类 5.2 的生物制品，在申报临床阶段，此项可以免报。

对于注册分类 3、注册分类 4，注册分类 5.3、注册分类 5.4 的生物制品，在申报临床阶段，此项可以提交同类产品的上市说明书和/或中文译文作为相关文献。

1.10.包装、标签设计样稿

在申报上市注册时提供包装、标签设计样稿。

1.10.1.最小市售单位的制剂外包装样稿

1.10.2.制剂内标签样稿

1.11.原研药品/参照药信息

按生物类似药申报的应按下表及要求提交原研药品/参照药品信息。

1.11.1.原研药品/参照药信息表

表 1：原研药品/参照药信息表

药品通用名称			
英文名称		商品名	
剂型		规格	
包装规格			
持证公司及地址			
生产厂及地址			
首次上市国家及时间			
其他上市国家			
是否已进口中国：	是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/>		
	进口注册证号		
	首次批准的时间		
	注册标准号		
参照药：			
产品批号			
产品效期			
贮存条件			
数量			
备注			

1.11.2.合法来源证明

购货发票、赠送证明等。

1.11.3.实物照片

提供原研药品/参照药最小上市制剂单位包装的实物照片。

1.11.4.上市证明文件

提供原研药品/参照药在境内外获准上市的证明文件，例如药品管理机构公开的批准信息。

1.11.5.说明书

提供原研药品/参照药的现行上市说明书，如上市说明书非中文，应提供中文译文。

1.11.6.质量标准

若可获得原研药品/参照药持证商/生产厂商提供的质量标准，则提供该质量标准；若不可获得，则提供申请人拟定的对比研究用质量标准。

用于临床试验的原研药品/参照药，质量标准若有修订，应当在上市申请时提供所有版次的质量标准及其对应的放行批次，并说明该批次用于哪些阶段的临床研究。

1.11.7.检验报告

申报临床试验申请时，提供用于临床试验的境内外获得的原研药品/参照药检验报告。原则上应当提供至少 **3** 批原研药品/参照药的检验报告，该检验报告应当由原研药品/参照药持有人/生产企业出具。由申请人根据拟定的质量标准检验并出具的检验报告的，需经食药监管总局设置或者确定的药品检验机构完成标准复核。

申报上市申请时，提供用于临床试验的所有批次原研药品/参照药的检验报告。检验报告应当注明其对应的质量标准版次。

1.12.生物安全性评估

应按照国际通用的有关技术指导原则提供相关研究内容和相关研究计划、研究资料或声明。

对于不含活的微生物或不会显著改变对应微生物及其代谢、降解产物在自然界的浓度及分布的制品，需提供制品不会产生环境影响风险的分析 and 声明。

对于制品本身或其经人体释放进入环境的代谢/降解产物可能在人体及环境中有一定生长繁殖能力的制品，如活菌制剂、活细胞制剂、病毒载体制剂等，应提供产品生物安全及环境影响相关评价，分析此类制品在使用、存储、处置过程中及经受种者排毒后对人类健康及环境（包括动、植物）的影响，进行环境风险评价并提供防控措施。

申请临床注册阶段，应提供完成生物安全相关的药学、药理毒理学分析和临床试验研究计划及风险控制计划等。如，制品所含病原微生物及添加物质的种类、关键的改造方式、宿主范围、传播途径、致病性体内外试验证实的病原微生物遗传稳定性（如突变、逆转、重组、重配等）对环境造成的可能影响。根据病原微生物对理化因子、抗生素的敏感性等研究建立合理的临床试验风险研究计划。

申请上市注册阶段应提供临床试验研究中进行的相关研究数据，包括进入人体后的排毒时间、排毒数量、排出物遗传稳定性、排毒后对人类和动物致病以及对环境影响的分析和评价。

提供上市后生物安全风险研究计划，上市后开展必要的监测和评估。

1.13. 上市后警戒资料

在提交上市申请时，提供以下资料。

1.13.1. 药物警戒体系综述

提供与所申报生物制品有关的药品上市后监测组织机构、人员、质量管理体系的综述。

1.13.2. 重点监测方案

提供为进一步了解药品的临床使用和不良反应发生情况，研究不良反应的发生特征、严重程度、发生率等，开展的药品安全性监测活动的实施方案。

1.13.3. 上市后研究方案

应对上市后拟开展的安全性或有效性研究内容进行详细描述。上市后研究方案应科学、完整，并能够针对可能的风险和效益进行分析。

1.13.4. 风险管理计划

提供所申报生物制品概述、安全特性描述、药物警戒计划、上市后有效性研究计划、风险最小化措施的体系文件。上市后研究方案可以作为其中的一部分。

模块 2. 概述

2.1. 通用技术文件目录

按顺序逐项列明模块 2 ~ 模块 5 的所有文件目录。

2.2. 通用技术文件介绍

2.3. 药学总体概述

本概述总结模块 3 中的数据和内容，其信息、数据或者论证不超出模块 3 或者其他模块的申报资料所述内容的范围。本概述应当为审评员提供充分的信息，并且强调产品的关键参数，对偏离指导原则的情况说明理由，对整合模块 3 的信息及其他模块的支持性信息得到的关键问题进行讨论（例如）。概述文字通常不超过 80 页（不含表格和图表）。

本概述的开篇介绍中，应当包括公司名称，原料药/原液的专有名、非专有名或者通用名，以及制品的剂型、规格、给药途径和拟定的适应症和用法用量。

本概述应当总结本品药学研究的特点，如使用表达系统的先进性、分析工艺和质量控制与同类产品比较的优势等。应当详细总结和描述从上游构建至成品生产的整个流程。

本概述应当列表说明确定用于临床试验或上市的工艺、规模及生产线的注册批次的原液和成品结构确证和质量分析的结果；列表说明稳定性研究的结果；列表说明药学开发批次的批号、对应的工艺版本、产地、规模和用途（如用于工艺开发、质量分析、稳定性研究、药效学研究、毒理研究、临床试验等）。

在申报上市注册阶段，应在此处总结临床期间进行的有关工艺改进、完善质量标准等方面的信息和主要研究结果，对应具体的研究内容需在有关申报资料章节中体现。

此外，还应当对药学申报资料中的其他重要情况和背景信息予以说明。

2.3.S. 原料药/原液（名称，生产厂）

有多个原料药/原液和/或多个生产厂的，应分别提供各原料药/原液的以下全部信息。不同原料药/原液或者不同生产厂分别按规定章节提供资料，应在章节名称的括号中注明可区分的名称、生产厂信息。

2.3.S.1.基本信息（名称，生产厂）

提供 3.2.S.1.中的信息。

2.3.S.2.生产（名称，生产厂）

提供 3.2.S.2.中的信息：

- 生产厂信息
- 对生产工艺和常规稳定生产出质量符合要求的产物的控制的简要描述
- 3.2.S.2.2.中提供的流程图
- 3.2.S.2.3.中，原料药\原液生产中使用的生物源性原材料的描述
- 3.2.S.2.4.中，讨论关键生产步骤、过程控制、验收标准的选择和制定依据，标明关键工艺中间体。
- 3.2.S.2.5.中，工艺验证和/或评价的描述

-
- **3.2.S.2.6.**中，在整个开发过程中经历的关键生产变更以及产品一致性的评估结论。应交叉引用关键生产变更影响的批次的非临床（模块4）和临床研究（模块5）。

2.3.S.3.特性鉴定（名称，生产厂）

3.2.S.3.1. 中的目标产物和产物相关物质的描述和基本性质总结，特性和特征数据（例如一级和高级结构以及生物学活性）。

应总结由生产和/或降解产生的潜在的和实际的杂质数据，总结制定单杂和总杂验收标准的依据。总结用于非临床研究，临床试验及拟定商业工艺生产的批次的原料药/原液杂质水平。说明如何确认拟定的杂质限度。

提供 **3.2.S.3.2.** 中数据的汇总表，并适当附图说明。

2.3.S.4.质量控制（名称，生产厂）

提供质量标准起草说明、分析方法和方法验证的简要总结，**3.2.S.4.1.**中的质量标准，**3.2.S.4.4.**中的批检验汇总表，并适当附图说明。

2.3.S.5.对照品（名称，生产厂）

提供 **3.2.S.5.**中的信息（列表说明）。

2.3.S.6.容器密封系统（名称，生产厂）

对 **3.2.S.6.**的信息简要描述和讨论。

2.3.S.7.稳定性（名称，生产厂）

本章节应当包含 3.2.S.7.1.中已开展的研究的总结(条件、批次、分析方法)和对结果和结论的简要讨论,拟定的保存条件、复验期或者货架期。

提供 3.2.S.7.2.中上市后稳定性方案。提供 3.2.S.7.3.中的稳定性结果汇总表,并适当附图说明。

2.3.P.制剂(名称,剂型)

2.3.P.1.制剂描述和组成(名称,剂型)

提供 3.2.P.1.中的信息。

提供 3.2.P.1.中的处方组成。

2.3.P.2.药物开发(名称,剂型)

提供 3.2.P.2.中信息和数据的讨论,提供用于临床试验的处方组成的汇总表。

2.3.P.3.生产(名称,剂型)

提供 3.2.P.3.中的信息。

- 生产厂信息
- 对生产工艺和常规稳定生产出质量符合要求的产物的控制的简要描述
- 3.2.P.3.2.中提供的流程图
- 3.2.P.3.5.中工艺验证和/或评价的描述

2.3.P.4.辅料控制(名称,剂型)

提供 3.2.P.4.中辅料质量的简要总结。

2.3.P.5.制剂控制(名称,剂型)

提供质量标准起草说明的简要总结、分析方法和方法验证的总结，以及杂质特征和结构确证信息。

提供 3.2.P.5.1.中的质量标准，3.2.P.5.4.中的批检验汇总表，并适当附图说明。

2.3.P.6.对照品（名称，剂型）

提供 3.2.P.6.中的信息（列表说明）。

2.3.P.7.容器密封系统（名称，剂型）

对 3.2.P.7.的信息简要描述和讨论。

2.3.P.8.稳定性（名称，剂型）

应当提供已开展的研究的总结（条件、批次、分析方法）和对稳定性研究结果和结论以及数据分析的简要讨论，应当给出保存条件和货架期的结论，如果适用，还应当给出使用中保存条件和货架期的结论。

提供 3.2.P.8.2.中上市后稳定性方案。提供 3.2.P.8.3.中的稳定性结果汇总表，并适当附图说明。

2.3.A.附录

2.3.A.1.设施和设备（名称，生产厂）

提供 3.2.A.1.中描述的设施信息总结。

2.3.A.2.外源因子安全性评价（名称，剂型，生产厂）

应提供对控制生产中内源性和外源性因子所采取措施的讨论。

应提供 3.2.A.2 项下病毒清除的下降因子的总结。

2.3.A.3.辅料

2.3.R.其他文件

应提供3.2.R中所述的特定信息的简单描述或者对其中关键问题的讨论。包括：

2.3.R.1.工艺验证/确认报告

2.3.R.2.批生产记录

2.3.R.3.方法学验证报告

2.3.R.4.批检验记录

2.3.R.5.制造和检定规程草案

2.3.R.6.对照品的相关资料

2.3.R.7.容器密封系统检验报告

2.3.R.8.图谱

2.3.R.9.其他

2.4.非临床研究概述

本概述应当提供申报资料中各信息的整合的综合分析。通常，本概述应当不超过30页。本概述应当按照下述顺序进行说明：

2.4.1 非临床试验策略概述

2.4.2 药理学

2.4.3 药代动力学

2.4.4 毒理学

2.4.5 综合评估和结论

2.4.6 参考引文列表

非临床研究综述应对药物的药理学、药代动力学、毒理学研究进行综合性评价，同时考虑针对研究项目的相关指导原则进行讨论，同时对偏离指导原则的情况说明理由。应对非临床研究策略进行讨论并说明理由，说明相关研究的 GLP 的执行情况，说明非临床研究结果与药物质量特性、临床试验结果或相关产品中出现的变化的相关性。

应讨论非临床研究中所用样品和上市产品之间存在的差异，应评估非临床试验、临床试验所用样品以及上市产品之间的可比性。如果使用了新辅料，则应提供辅料的安全性信息。

本部分应考虑相关文献资料和相关产品的特性。如果是详细引用已发表的文献资料代替申请人进行的试验，应审查试验设计以及与相应指导原则的偏离，以及这些文献资料中所有样品的批次质量信息。

评估确定药效、作用方式和潜在副作用所进行的试验及其它有意义的问题。

对药代动力学、毒代动力学和代谢数据的评估中，关注分析方法、药代动力学模型和获得的参数的相关性。可结合药理学或毒理学问题进行考虑（如疾病状态的影响、生理学变化、抗药抗体、不同动物种属的毒代动力学数据等）。分析数据中出现的 inconsistent 的情况。分析动物和人体的代谢和系统暴露量的差异（AUC、C_{max} 和其他参数），说明用于预测人体潜在副作用的非临床试验的局限性和实用性。

分析毒性效应的出现时间、严重程度和持续时间，以及其剂量依赖性和可逆（或不可逆）程度、种属或性别差异等，并讨论重要特征，尤其是关于：

-
- 药效
 - 中毒迹象
 - 致死原因
 - 病理结果
 - 遗传毒性 - 化合物的化学结构、作用方式、与已知遗传毒性化合物之间的关系
 - 致癌性 - 化合物的化学结构、与已知致癌物的关系，以及遗传毒性和暴露数据
 - 对人的致癌风险 - 如果有流行病学数据可用，应将其纳入考虑范围
 - 生育力、胚胎发育、围产期毒性
 - 幼龄动物试验
 - 妊娠前、妊娠期、哺乳期以及幼年发育期使用的结果
 - 局部耐受性
 - 其它毒性试验和/或用于解决特殊问题的试验

按一定的逻辑顺序罗列毒理试验，方便将阐明某种影响和/或现象的所有相关数据汇集至一处。从动物数据向人外推时，考虑以下因素：

- 动物种属
- 动物数量
- 给药途径
- 给药剂量

-
- 给药时间
 - 毒理试验所用动物种属在未见不良反应剂量和毒性剂时的系统暴露量，与最大推荐人用剂量下人暴露量之间的关系。建议适用表格或图形归纳这些信息。
 - 在非临床试验中观察到的药物作用与人体中预期或观察到的作用之间的关系。

如果采用整体动物试验的替代方法，应说明其科学有效性。

综合评价和结论中通过非临试验应明确药物的特点，并得出支持预期临床使用药品安全性的合乎逻辑、论据充分的结论。应在考虑药理学、药代动力学和毒理学结果的情况下，讨论非临床研究结果对人类安全使用药物的提示。

2.5.临床概述

临床概述是对产品临床研究数据的评价性分析，是对临床研究报告（模块 5）和总结（模块 2.7）中提供的数据，进行简要讨论和解释，阐述其结论和意义。在临床概述中，应呈现所研发产品及研究结果的优势和局限性，分析其在目标人群中的效益和风险，并描述研究结果如何支持药品说明书的关键内容。

2.5.1.产品开发的理论基础

产品开发的理论基础应包括对药物的药理学类别、目标适应症疾病概况、当前主要治疗手段、本产品用于该适应症的科学依据、临床研究计划等的阐述，以支持产品的开发。

2.5.2.生物药剂学概述

介绍任何有关产品生物药剂学的研究内容。

2.5.3.临床药理学概述

对申报资料中药代动力学（PK）、药效学（PD）和相关体外数据的评估性分析。这项分析应考虑所有相关数据，解释这些数据为何及如何支持得出的结论。应说明是否发现异常结果和已知或潜在的难题。

2.5.4.有效性概述

对该药品在目标人群中关于有效性的临床数据的评估性分析。该分析应考虑所有相关数据，无论是正面还是负面数据，应解释这些数据为何及如何支持所申请的适应证和药品说明书。应标明哪些研究被视为与有效性评价有关。任何恰当且具有良好对照的研究如未被视为与疗效评价相关，应说明原因。对于提前终止的研究，应给予注明并考虑其对疗效评价的影响。

2.5.5.安全性概述

对安全性数据进行简要评估性分析，说明这些结果如何支持并论证所申请药品的安全性。

2.5.6.风险/获益结论

针对产品预期用途，提供简明清晰的风险获益评估结果。该评估应基于该药品的生物药剂学、临床药理学、疗效和安全性得到的所有结论。同时应考虑该药品与现有其他治疗（或无治疗）比较的风险和效益以及该药品在申请的适应证的所有治疗药物中的预期地位。还应应对任何偏离药品管理当局建议或者指导原则之处的影响和现有数

据的任何重要局限性进行讨论。如果对非用药人群有风险，也应进行分析。

2.5.7.参考文献

列出所用参考文献，参考文件的信息应当按照国际医学期刊编辑委员会(ICMJE)现版的《提交给生物医学杂志的投稿统一要求》或《化学文摘》所使用的体例一致。

临床概述中引用的所有的参考文献复印件应当在模块 5 的 5.4. 中提供。

2.6.非临床文字总结和汇总表

按照“二、通用技术文档结构”中“**2.6.非临床文字总结和汇总表**”的子章节要求编排撰写本项申报资料。

本项申报资料资料需首先介绍药物和其申请的临床应用，应涵盖以下关键要素：1) 药物结构（如氨基酸序列）和药理学性质的简要信息；2) 申请的临床适应症、剂量和持续用药时间信息。

非临床文字总结：

文字总结信息按如下顺序：先体外试验后体内试验。药代动力学和毒理试验章节同一类型的多项试验，应分别按动物种属、给药途径和给药时间短长排序。

动物种属按以下排序：小鼠、大鼠、仓鼠；其它啮齿类动物：兔、犬；非人灵长类动物；其它非啮齿类哺乳动物；非哺乳动物。

给药途径按以下排序：人体拟用途径、经口、静脉注射、肌肉注射、腹腔内注射、皮下注射、吸入、外用、其他。

图表使用：虽然非临床文字总结主要由文字组成，但使用适当的图表可更为有效或简明地表达其中的部分信息。最好将图表包括在文字中，也可在各个非临床文字总结结尾将它们分组列出。通篇文本中，汇总表的参考文献引用应采用以下格式：（表 **XX**，试验/报告编号）。

非临床文字总结长度：通常情况下，建议药理学、药代动力学、毒理学 3 份非临床文字总结的总长度不超过 150 页。

文字总结和汇总表的顺序：建议采用如下顺序：简介、药理学文字总结、药理学汇总表、药代动力学文字总结、药代动力学汇总表、毒理学文字总结、毒理学汇总表。

非临床汇总表：

提供非临床研究信息汇总表。如有需要，申请人可修改格式，以最佳形式展示信息以便于对结果的理解和评估。

适当情况下，申请人可从规定的格式中添加或删除一些项目。一种表格格式可能包含来自若干项研究的结果，也可能在若干表格格式中引用来自一项研究的数据。表格文件格式可参考 CTD 文件中的附录 B 和附录 C 表格模板。

编制非临床汇总表的表格时应遵循非临床文字总结采用的顺序。

2.7.临床总结

“临床总结”是对临床研究信息的详实总结，包括 ICH E3 临床研究报告中提供的信息、模块 5 已经包括的研究的任何荟萃分析或其他交叉研究分析所提供的信息和已经在其他地区上市的药品的上市后数据。

2.7.1.生物药剂学研究和相关分析方法

2.7.1.1.背景和概述

包括制剂研发过程概况、剂型的体内外性能以及用于生物利用度、相对生物利用度、生物等效性及体外溶出特征等研究的一般方法和基本原理。应提供所使用的分析方法的概况，包括方法学验证信息（如线性范围，灵敏性，特异性）和质量控制（如准确度和精确度）。不包括有关单项研究的详细信息。

2.7.1.2.单项研究结果总结

包括所有生物药剂学研究的列表（见 2.7.1.4 附录），以及提供了重要体内外数据及与生物利用度、生物等效性相关的信息的各单项研究的相关特征和结果描述。注明单项研究结果和不同研究之间的任何重要差异。应包括参考文献或各项研究完整报告的电子链接。

2.7.1.3.不同研究结果的比较和分析

包括采用药物活性成分或药品开展的所有体外溶出度试验、生物利用度和相对生物利用度研究，进行比较分析，特别关注不同研究之间的结果差异。

2.7.1.4.附录

表格和图形应插入相关章节的正文中，这样可增强文件的易读性。较长的表格可以在章节结尾处的附录中提供。

2.7.2.临床药理学研究

2.7.2.1.背景和概述

提供临床药理学研究的概况，包括人体药代动力学（PK）和药

效学（PD）研究，以及采用与药代动力学过程有关的人类细胞、组织或相关材料（统称：人类生物材料）开展的体外研究。对于疫苗，此处应提供支持剂量、免疫程序和产品剂型选择的免疫应答数据。必要时，2.7.1.，2.7.3.和2.7.4.中总结的相关数据也可作为参考。不包括有关单项研究的详细信息。

2.7.2.2. 单项研究结果总结

包括所有临床药理学研究的列表（见2.7.2.5附录），以及提供了重要体内外数据及PK、PD及PK/PD关系信息的各单项研究的相关特征和结果描述。注明单项研究结果和不同研究之间的任何重要差异。应包括参考文献或各项研究完整报告的电子链接。剂量-效应或浓度-效应（药代动力学/药效学）研究的概述及药效学终点通常应包括在本章节中。

2.7.2.3. 不同研究结果的比较和分析

采用体外生物学研究、PK、PD和PK/PD研究来描述药物的PK、PD和PK/PD特征，并对个体间和个体内差异以及影响药代动力学表现的内在和外在影响因素加以分析。

2.7.2.4. 特殊研究

是指与特定类型药品有关的特殊研究。如用于建立和解释与PK、PD、安全性和/或有效性之间关系研究（如免疫原性研究或其他类型的研究数据）。

2.7.2.5. 附录

是指在相关章节中难以插入的较长的表格可以在附录中提供。

2.7.3.临床有效性总结

针对每种适应证都应提供临床有效性总结，对于密切相关的适应证可以合并。

2.7.3.1.背景和概述

对所申请适应证进行疗效评估的对照研究和其他相关研究进行概述。不包括与安全性评估有关的任何结果。不应包括有关单项研究的详细信息。

2.7.3.2.单项研究结果总结

通常应有一份临床研究列表，列出与产品疗效相关的所有研究信息以及对重要研究的描述，包括关键的设计特征和关键结果。类似研究可合并，并注明单项研究结果和不同研究之间的任何重要差异。单项研究的完整报告在模块 5 中提供。

2.7.3.3.不同研究结果的比较和分析

包括对单项研究的结果的比较，以及不同研究的综合数据分析。对药物疗效相关的所有现有数据进行总结，无论这些数据是否支持总体结论。对不同研究结果相互支持或不支持的程度进行讨论，并解释有效性数据中的任何重要不一致之处，以及需要进一步探讨的领域。

2.7.3.4.与推荐剂量相关的临床信息分析

综合分析剂量-效应或血液浓度-效应关系（包括剂量-血液浓度关系），并对有关剂量选择和给药间隔选择的所有数据进行综合和分析。已经在 2.7.2.2.中总结的 PK 和 PD 研究，可在此加以利用。

2.7.3.5.长期疗效和/或耐药性

对疗效持久性的总结。包括具有长期疗效数据的患者人数以及暴露时间长短。如有任何耐药性表现（随时间推移疗效消失），应加以说明。

2.7.3.6.附录

是指在相关章节中难以插入的较长的表格可以在附录中提供。

2.7.4.临床安全性总结

是对产品在目标患者人群中安全性相关数据的总结。对单项临床研究报告及其他相关报告（如某些地区常规递交的安全性综合分析）进行综合分析。

2.7.4.1.药物暴露量

2.7.4.1.1.总体安全性评估计划和安全性研究叙述

简要介绍总体安全性评估计划，包括对任何相关的非临床数据、药理类别的作用以及各类提供安全性数据的研究（对照研究，开放研究等）的特殊考虑和观察结果。应对所有提供安全性数据的研究列表并进行分组。

对安全性研究的叙述，除了既提供疗效数据也提供安全性数据的研究外，还应包括充分的细节以便研究受试者使用试验药物或对照药物的暴露水平。

2.7.4.1.2.总体暴露程度

以表格和适当的文字，总结临床研发各个阶段的总体药物暴露程度。这份表格应说明不同类型的研究中以及各种剂量水平、给药途径和疗程中暴露于该药物的受试者人数以及暴露的持续时间。所有参加

研究并至少接受一次治疗的受试者都应包括在此安全性分析中，如果并非如此，应解释原因。

2.7.4.1.3.研究人群的人口和其他特征

应提供治疗药物开发期间暴露于该药物的人群的人口统计学特征概况。应考虑年龄范围的选择。如果对照研究中人口统计学人群的相对暴露程度与总体暴露程度不同，则可提供单独的表格。对于每种适应证，都应提供单独的人口统计学表格。密切相关的适应证可以合并考虑。如果研究受试者的特征如此，可认为风险也是如此。

2.7.4.2.不良事件

2.7.4.2.1.不良事件分析

有关不良事件发生频率的数据应在正文和表格中描述。治疗开始后发生或加重的所有不良事件（治疗中体征和症状，基线时没有发现的不良事件及即使基线时存在但后来加重的不良事件）应在表格中总结，表格应列举每种事件，发生事件的受试者人数，以及使用研究药物的受试者中不良事件的发生频率，对照药、安慰剂组受试者不良事件的发生频率。在某些情况下，按照研究项目来总结不良事件更为合适。

2.7.4.2.1.1.一般不良事件

采用表格的形式，比较治疗组和对照组的不良事件发生率，包括汇总和各单项研究中治疗组和对照组的比较。对于药物相关性不良事件，还可对发作时间和持续时间进行分析。

2.7.4.2.1.2.死亡

应包括研究期间发生的所有死亡病例（包括治疗停止后不久发生的死亡，即停止后 30 天内或根据研究方案的规定，以及此后发生的、但可能是研究期间开始的某种原因所致的死亡）。在高死亡率情况下的研究中，例如癌症晚期，或疾病的死亡率是主要研究终点的研究中，只有根据方案的定义具有明显的疾病相关性且与研究药品无关的死亡病例才能从这一列表中排除。

2.7.4.2.1.3.其他严重不良事件

应对所有严重不良事件进行总结（除了死亡，但应包括与死亡有时间关系或发生于死亡之前的严重不良事件），包括停药后发生的严重不良事件。

2.7.4.2.1.4.其他重要不良事件

包括明显的血液学或其他实验室检查异常以及导致需要采取干预措施（如提前终止研究药物，减量，或增加伴随治疗）的任何事件。但不包括作为严重不良事件报告的事件。

2.7.4.2.1.5.根据器官系统或综合征分析不良反应

根据器官系统对不良事件的分类介绍放在 2.7.4.2.1.5.的概述中，不同的器官系统分子标题单独列出，也可列表。如果某些不良事件往往见于综合征中（如流感样综合征，细胞因子释放综合征），可单独列出。

2.7.4.2.2.不良事件个案叙述

对于因临床重要性被认为值得特别关注的患者死亡、其他严重不良事件和其他重要不良事件，可在此叙述。

2.7.4.3.临床实验室评价

描述用药中实验室检查结果的变化，提供各项临床研究实验室数值主要变化的概况。实验室数据应包括血液学、临床化学、尿液检测和其他数据。

2.7.4.4.生命体征、体检和其他有关安全性的观察

对交叉研究、生命体征（如心率，血压，体温，呼吸频率）的比较、体重及与安全性有关的其他数据（如心电图，X片）的呈现方式应与实验室评价的方式相似。

2.7.4.5.特殊人群的安全性

2.7.4.5.1.内因性因素

总结基于 ICH E5 中定义为“内在种族因素”的人口统计学和其他因素的个体化治疗或患者管理的相关安全性数据。这些因素包括年龄、性别、身高、体重、去脂肪体重、遗传学多态性、身体组成、其他疾病和器官功能异常。

2.7.4.5.2.外因性因素

总结基于 ICH E5 中定义为“外在种族因素”的因素的个体化治疗或患者管理的相关安全性数据。这些因素与患者环境有关，例如医学环境，其他药物的使用（见 2.7.4.5.3，药物相互作用），吸烟，饮酒和饮食习惯。

2.7.4.5.3.药物相互作用

有关潜在药物-药物或食物-药物相互作用的研究应在临床药理学研究概述章节中总结（2.7.2.）。此类相互作用对安全性的潜在影响

应在此处总结。

2.7.4.5.4.妊娠期和哺乳期的使用

临床研究期间获得的、或其他来源的妊娠期或哺乳期用药安全性的任何信息应在此处总结。

2.7.4.5.5.药物过量

与药物过量有关的所有可获得的临床信息，包括体征/症状，实验室发现和治疗措施/治疗和解毒剂（如果有），应在此处总结和讨论。应提供有关具体解毒剂和透析疗效的信息（如果可获得）。

2.7.4.5.6.药物滥用

探讨动物和人类中一种新药发生药物依赖的可能性的任何相关研究/信息应在此处总结，并交叉参考非临床总结。应确定特别敏感的患者人群。

2.7.4.5.7.戒断和反弹

与反弹作用有关的任何信息或研究结果应加以总结。双盲治疗或活性研究药物停用后发生的事件或加重的事件应加以探讨，明确是否因研究药物的戒断所致。对于旨在评估戒断和/或反弹的研究，应给予特别关注。

2.7.4.5.8.对驾驶和操作机械能力的影响或心智能力受损

与可导致车辆驾驶或机械操作能力减退或心智受损的感觉、协调或其他因素的任何损害相关的安全性数据应加以总结，包括安全性监测中报道的相关不良反应（如嗜睡）和有关药物对驾驶能力、机械操作能力或心智受损的影响的特殊研究中报道的相关不良反应。

2.7.4.6. 上市后数据

如果这种药物已经上市，申请者可获得的所有上市后相关数据应加以总结，并提供药物上市后报告的严重事件的列表。定期安全性更新报告可包括在模块 5 中。

2.7.4.7. 附录

是指在相关章节中难以插入的较长的表格可以在附录中提供。

2.7.5. 参考文献

应提供临床总结中引用的参考文献列表。所有重要参考文献的复印件应在模块 5 的 5.4. 中提供。参考文献列表中应说明哪些参考文献可在模块 5 的 5.4. 中获取。所有尚未提供的参考文献应在索取时提供。

2.7.6. 单项研究摘要

包括标题为“临床试验列表”的表格，以及所有单项研究的摘要，按照与模块 5 中研究报告相同的顺序排列，并作为模块 5 中临床研究报告的一部分。

模块 3. 药学研究资料

3.1. 目录

3.2. 文件主体

3.2.S. 原料药/原液（名称，生产厂）

3.2.S.1. 基本信息（名称，生产厂）

3.2.S.1.1. 命名（名称，生产厂）

包括拟定的通用名、英文名（专有名、非专有名）、药典收载名、公司或者实验室代码名称、CAS 登记号，汉语拼音。新制定的名称，应当说明命名依据。

根据相关规定尚未向国家药典委员会提交通用名命名申请，或者尚未获得国家药典委员会通用名命名复函的，应当在此处予以说明；获得国家药典委员会通用名命名复函后，应当向食药监管总局药品审评中心补充提交。

3.2.S.1.2.结构（名称，生产厂）

提供其结构式或结构示意图、分子量、分子式（如有）等。

提供多肽或蛋白部分的氨基酸序列图并指明发挥生物学活性的关键氨基酸序列或位点、二硫键配对位点、糖基化位点或者其他翻译后修饰位点、与其他化学分子偶联位点等。

3.2.S.1.3.基本性质（名称，生产厂）

提供申请人自行取得的或者文献收载的原料药/原液的理化特性、生物学活性、免疫学特性、纯度、杂质等信息。

3.2.S.2.生产（名称，生产厂）

3.2.S.2.1.生产厂（名称，生产厂）

生产厂的名称（全称）、地址、职责、电话、传真以及生产和检验场所的具体位置（具体到厂房/车间、生产线）、电话、传真等。

3.2.S.2.2.生产工艺和工艺控制（名称，生产厂）

本章节代表申请人对原料药/原液生产的承诺，应提供原料药/原液生产和控制的充分信息。

可参照下述“3.2.S.2.2.1~3.2.S.2.2.3.”，在单一文件中分成以下子章节编排撰写本项申报资料。

3.2.S.2.2.1.工艺流程图（名称，生产厂）

按工艺步骤提供生产工艺流程图。

对于发酵工艺，提供从种子复苏至产物收获的所有工艺操作步骤和工艺中间体的信息，标明每个操作步骤的工艺参数信息，如 pH、温度、溶氧、搅拌速度、细胞倍增水平、细胞密度、发酵体积、培养时间、维持时间等。

对于纯化工艺，提供从收获产物至原料药/原液所有工艺操作步骤和工艺中间体的信息，标明每个操作步骤的工艺参数信息，包括体积、pH、关键工艺操作时间、维持时间、温度、洗脱条件、组分收集、中间体贮存等。

3.2.S.2.2.2.工艺描述（名称，生产厂）

以注册批为代表，按工艺流程顺序描述工艺操作，明确关键生产步骤、关键工艺参数以及中间体的质控指标。

对于发酵工艺，应明确培养模式、规模、培养基和其他添加组分、工艺过程控制（包括在线检测、操作参数、工艺中间体控制等）、内控要求（包括细胞/菌密度、活率、诱导表达条件、微生物污染监测等）、培养物废弃指标等。如需在各工艺步骤、设备、区域、建筑物中转运物料，应明确运输和贮存条件（在 3.2.S.2.4. 中提供详细信息）。提供培养液/菌体收集，包涵体复性工艺条件等。

对于纯化工艺,应明确分离原理,规模、缓冲液和其他试剂信息、工艺过程控制(包括在线检测、操作参数、工艺中间体控制等)、内控要求(如纯度、生物学活性、收率、杂质残留等)等,应明确病毒灭活/去除关键工艺步骤的工艺参数或操作条件。针对过滤膜和层析介质,应明确清洗/再生条件和循环使用次数(在**3.2.A.1.**中提供设备/填料信息,在**3.2.S.2.5.**中提供循环使用和再生处理的验证信息)。应明确纯化工艺过程所涉及的工艺中间体或原料药/原液返工步骤的操作标准。如需在各工艺步骤、设备、区域、建筑物中转运物料,应明确运输和贮存条件(在**3.2.S.2.4.**中提供详细信息)。

对于化学偶联修饰的制品,应提供修饰工艺理论依据,详述分子活化、化学修饰、蛋白偶联、修饰产物纯化等工艺操作参数及内控要求。

对于原料药/原液分装、储存和运输操作,应提供原料药/原液分装工艺过程控制(包括在线检测、操作参数)、内控要求等。提供用于原料药/原液贮存的容器密封系统、贮存条件、运输条件等。

生产工艺表述的详略程度应能使本专业的技术人员根据申报的生产工艺可以完整地重复生产过程,并制得符合标准的产品。

3.2.S.2.2.3.批次和规模定义(名称,生产厂)

说明批号的编号系统。提供有关收获物、工艺中间体以及批次规模的信息。分析整体工艺的规模匹配性。申报临床阶段如工艺规模非商业化生产规模,还需评估工艺放大到拟定商业化的可行性。通常,关键性临床所用样品的工艺、规模等需与商业化产品具有可比性。

3.2.S.2.3.物料控制（名称，生产厂）

可参照下述“3.2.S.2.3.1~3.2.S.2.3.4.”，在单一文件中分成以下子章节编排撰写本项申报资料。

3.2.S.2.3.1 生物来源物料（名称，生产厂）

提供生产用动物、植物、生物组织或细胞、原料血浆的来源、收集及质量控制等研究资料：

- (5) 说明所选择的动物、植物、生物组织或细胞以及原料血浆等的来源和选择依据及证明性文件。
- (6) 说明动植物的种系、饲养或栽培的环境及要求执行的标准。
- (7) 说明对于组织、细胞、血浆来源供者的检验、检疫方法、标准及结果。
- (8) 提供研究资料说明对这些原料的运输和保存条件，质量控制项目和限度标准。

3.2.S.2.3.2.工程细胞（菌）（名称，生产厂）

提供工程细胞（菌）的建立和鉴定的研究资料。

（1）目的基因：

采用基因重组技术表达的蛋白，需说明目的基因的来源、设计、优化及合理依据，提供目的基因的核苷酸序列（包括对应的氨基酸序列）、克隆方法和鉴定结果。

如对已上市产品或天然物质的基因进行改构或突变，应结合对产品结构和功能的影响进行说明。

如目的基因通过免疫动物亲代细胞获得，应提供免疫原（包括来源、性质、种系）、免疫动物、免疫方式、杂交瘤细胞制备、单克隆筛选、人源化改造等研究资料。

测序图谱见 **3.2.R.8.X.**

(2) 表达载体：

提供表达载体的名称、来源、结构和遗传特性。如对表达载体进行基因操作，应评估引入辅助基因（如 **GFP**）的表达调控状态、表达产物残留量、以及对制品安全性和有效性的潜在影响等。

(3) 重组质粒的构建：

提供重组表达质粒构建、克隆筛选方法和酶切鉴定结果，插入基因和表达载体两侧端控制区的核苷酸序列和测序彩图，比较说明测序结果是否符合设计（理论）序列。对于细胞治疗或基因治疗所用病毒载体，应参考有关指导原则进行潜在的安全性评估，并提供研究资料（在 **3.2.A.2.**中提供详细信息）。

(4) 宿主细胞：

提供宿主细胞（菌）的名称、来源、培养特性、生物学特性（基因型和表型）、传代历史（包括驯化过程）、检定结果等，说明是否曾进行基因操作引入外源基因序列，如有改造需对突变、引入的基因或蛋白进行安全性评估。

(5) 细胞株的构建：

明确重组表达载体导入宿主细胞（菌）的方式以及克隆、筛选方法。分析载体在宿主细胞内的状态（是否整合到染色体内）、拷

贝数以及宿主与载体结合后的遗传稳定性,启动和控制克隆基因在宿主细胞中的表达所采用的方法及水平。应对选定的工程细胞(菌)进行充分的目的基因全序列确认,以保证用于编码和表达目的产物的基因在初始核酸序列上的正确性。对选定的工程细胞(菌)株进行命名。

(6) 其他:

转基因动植物制品应明确基因改造、胚胎筛选和育种等过程。细胞治疗制品如经过基因改造或诱导后,应对细胞基因型和表型鉴定进行研究,并进行相关的维持性研究。

3.2.S.2.3.3.种子库(名称,生产厂)

提供种子库的建立、检定、保存及传代稳定性的研究资料。

- 种子库的制备、管理和检定应符合现行版《中华人民共和国药典》中“生物制品生产检定用菌毒种管理规程”和“生物制品生产检定用动物细胞基质制备及检定规程”等的相关要求。
- 说明各级种子库传代方法、制备过程、建库规模和限传代次,明确各级种子库的保存方法、地点、条件及预计使用寿命。
- 提供全面系统的各级种子库(包括代表临床样品或拟上市制品的生产终末细胞)的检定报告,对于已知携带内源逆转录病毒等的细胞株,如 CHO 细胞等,则应能证明在生产纯化过程可使之灭活或清除(在 3.2.A.2.中提供详细信息)。
- 至少需提供主种子库目的基因测序报告,确认目的基因序列、启动子和操纵子区域等相关元件编码序列的正确性。

-
- 对表达载体基因拷贝数、基因插入或缺失、整合位点数量等情况进行分析。
 - 基因治疗和细胞治疗所用的细胞为人体细胞时，细胞库还需进行有关致病病毒等的检定（在 3.2.A.2. 中提供详细信息）。基因治疗或细胞治疗制剂中若使用病毒载体，至少建立二级毒种库。需详细描述各级病毒库的来源、建立、克隆性、传代、检定和保存条件和方法。
 - 尽可能模拟实际生产条件（如去除选择压力）对种子库进行连续传代培养，分析种子库生长特性（如生长、代谢、活率等）、遗传特性（如基因拷贝数、核苷酸序列、单克隆性等）、蛋白表达（表达量、生物学活性、关键质量属性等）等稳定性，评估是否支持未来规模生产过程中允许的最高细胞倍增数或传代代次。应关注传代稳定性研究中出现影响产品质量改变或生产可行性的情况，如氨基酸序列改变、重要糖基化改变等。申报上市注册时，正式的传代稳定性应采用工作细胞库模拟预期的上市工艺规模进行。
 - 如果使用目前认知有限的特殊载体或细胞，需说明在人体应用情况，并对其安全性和使用优势进行评估。
 - 采用转基因动植物表达系统的制品，还应进行保种方式的研究，并提供研究资料。

3.2.S.2.3.4.其他原材料（名称，生产厂）

提供生产用其它原材料的来源及质量标准

-
- 按照工艺流程工序，以表格形式列明生产中使用的其他原材料的名称、质量标准、生产商、使用步骤等。生产用原材料应符合现行版《中华人民共和国药典》标准或《中华人民共和国药典》三部“生物制品生产用原材料及辅料质量控制规程”的相关要求，按照风险等级分级，提供相应的证明性文件和/或质控检测报告等。
 - 提供生产用原材料的质量控制信息，明确引用标准，或提供内控标准（包括项目、检测方法和限度），并提供必要的方法学验证资料。
 - 除生产过程中使用的主要原材料外，还应提供包括工程细胞/菌建立、筛选、建库等步骤使用的原材料（如动物血清、培养添加物），以及生产过程中使用的一次性细胞培养袋、树脂填料、除病毒滤器、除菌滤器等相应信息。
 - 详细说明生产工艺中动物或人源性材料的使用情况，并进行病毒安全性风险评估（在 3.2.A.2. 中提供详细信息）。涉及牛源性物质的，需按国家食品药品监督管理局的有关规定具备非疫区来源证明。提供是否有 **BSE/TSE** 风险的声明。推荐使用重组产品替换动物源性原材料，最大限度降低产品安全风险。
 - 如所用主要生产用原材料系采用重组技术或生物/化学合成技术自行制备（如酶、亲和抗体、化学偶联物等），需提供详细的生产工艺和质量研究资料。如为化学合成技术生产，这部分

研究资料参照《化学药品新注册分类申报资料要求》“3.2.S.2.3. 物料控制”提供相应信息。

3.2.S.2.4.关键步骤和中间体控制（名称，生产厂）

列出所有关键步骤及其工艺参数控制范围，提供研究结果支持关键步骤确定的合理性以及工艺参数控制范围的合理性。

列出生产工艺中间体的质量控制标准，包括项目、方法和限度范围，并提供必要的方法学验证资料。

3.2.S.2.5.工艺验证和/或评价（名称，生产厂）

提供工艺验证资料，包括工艺验证方案和验证报告（在 3.2.R.1 中提供详细信息）。申报临床试验注册时应提供与临床试验用样品工艺、规模等一致的生产工艺确认和评价资料，确认的工艺应具有较好的重现性和稳健性。申报上市注册时应完成至少连续三批的商业化生产规模工艺验证，所验证工艺参数应符合预期验收标准。

鼓励采用先进的生产技术和分析技术，并基于工艺数据和产品质量属性的统计趋势分析，证明生产工艺处于持续、动态的验证过程，并且产品质量属性在整个工艺中处于受控范围内。

发酵生产工艺验证应关注的主要工艺性能指标包括：细胞（菌）活率、活细胞（菌）密度、代谢产物、目的产物表达量等。

纯化工艺验证应关注的主要工艺性能指标包括：产品纯度、生物学活性、工艺步骤收率、产品相关杂质和工艺相关杂质的去除等。应优先采用连续不间断的生产方式，如需贮存中间产物，应对中间产物

的贮存条件进行验证，证明该贮存条件不影响后续工艺用物料的质量指标和制品在有效期内的稳定性。

对于化学偶联修饰的制品，还应关注偶联步骤主要工艺性能指标，如修饰度、总体收率、游离修饰基团、非偶联蛋白比例等，评价偶联工艺对蛋白本身质量属性的影响。

对于真核细胞表达的重组制品、动植物为媒介表达的制品以及从动植物组织中提取的制品，应按照有关技术指导原则，采用适宜的指示病毒对病毒灭活/去除有效工艺步骤进行验证和评价，并关注病毒灭活/去除工艺对制品本身质量的影响。根据生产过程及所用材料的特点，在合适的阶段进行常规或特定的外源病毒因子污染检查。如工艺规模放大或发生重大变化时，还应对病毒安全性风险进行持续监测和再评价（在 **3.2.A.2.**中提供详细信息）。对于已知含有内源性病毒的表达体系，应采用适当的体外方法至少对三批发酵收获液进行外源病毒检测，并评估整体工艺的病毒去除能力（在 **3.2.A.2.**中提供详细信息）。

工艺验证和/或评价内容还包括培养基/缓冲液制备和放置条件验证、层析柱清洁/储存/再生和循环使用寿命验证、过滤器清洁/储存/寿命验证、运输验证、一次性细胞培养袋相容性评价、过滤器/管道提取物相容性评价等。

对于细胞制品，其原料药/原液和制剂制备工艺指从供者体内获得目的细胞到细胞制剂输入到使用者体内的一系列体外操作的过程，

也应根据其制备特点参照上述形式提供工艺研究和过程控制、工艺验证等研究资料。

3.2.S.2.6.生产工艺开发（名称，生产厂）

提供生产工艺的选择依据和优化过程。提供详细的研究资料（包括研究方法、研究结果和研究结论）以说明关键步骤确定的合理性以及工艺参数控制范围的合理性。

详细说明在工艺开发过程中生产工艺的主要变化（包括工艺规模、生产设备、工艺参数、工艺路线、生产场地/生产线等的变化）、合理理由及相关的支持性验证研究资料。提供工艺开发各阶段产品质量（包括工艺中间体）的可比性研究资料，应可以关联到非临床和临床研究批次的可比性。

列表说明所有工艺开发的原料药/原液批次、批量、生产时间、生产地点，以及对应的生产工艺、生产规模和样品用途（如质量研究、毒理研究、工艺验证、稳定性研究、对照品/参考品批等），并提供检定结果。

3.2.S.3. 特性鉴定（名称，生产厂）^{【注1】}

3.2.S.3.1.结构确证和理化特性（名称，生产厂）

【注1】对于细胞治疗、基因治疗和微生物制剂等可参考上述特性鉴定研究研究资料项目整理，具体研究内容可参考相应的药典总论或技术指导原则等科学性通用文件。

对于基因治疗和细胞治疗制剂还应对外源性因子、细胞恶性转化的可能性、致瘤性和促瘤性、病毒载体回复突变等方面进行研究。

提供结构确证用样品的批号,如用到对照品,应说明对照品来源、批号。

结合多种结构确证手段对样品结构进行解析,包括一级结构、二级结构和高级结构。如质谱分子量(完整/还原/亚单位/去糖)、氨基酸组成、N端/C端氨基酸序列或全序列分析、酶解肽图(对于抗体需包括CDR区鉴别)、肽段覆盖率、肽质量指纹图谱、二硫键,以及检测高级结构的方法,如圆二色谱、差示扫描量热法、傅里叶变换红外光谱法、X射线晶体衍射、核磁共振等。对于化学偶联修饰的制品,还应对修饰位点等进行确证。提供详细的理化性质信息,包括:分子大小变体、电荷异质性、消光系数、等电点、游离巯基、糖基化修饰(包括修饰位点、糖链结构、糖型、唾液酸含量等)、其他翻译后修饰(如N端/C端异质性、氧化、脱酰胺、焦谷氨酸环化、天冬氨酸异构化、糖化等)等。应采用适宜的方法进行定性和/或定量分析研究。对于化学偶联修饰的制品,应对修饰基团/蛋白比例、修饰度等进行分析。

提供详细的生物学活性信息,包括采用适宜的分析方法,并结合制品预期的作用机制和作用特点进行测定(不限于一种),如亲和力、结合活性、基于动物/体外细胞的测定方法等。

针对每一种方法,提供具体的研究数据和图谱并进行解析,原始图谱见 3.2.R.8.S.1。

3.2.S.3.2.杂质(名称,生产厂)

产品相关物质包括：聚体、降解产物、电荷异构体、疏水性、翻译后修饰相关变体等。对于化学偶联修饰的制品，应对游离修饰基团、非偶联蛋白比例等进行分析。

工艺相关杂质包括：宿主细胞蛋白质、宿主细胞 DNA、亲和色谱柱的脱落抗体或配基、细菌内毒素、源自培养液/纯化试剂/工艺步骤等添加物（如胰岛素、消泡剂、有机溶剂、抗生素、蛋白酶、活化/偶联试剂等），必要时可采用特定的工艺将其去除或降低至可接受的水平。

对于生产过程中加入对人有潜在毒性的物质，应制定产品中的限量标准并提供依据。

原始图谱见 3.2.R.8.S.1.。

3.2.S.4.质量控制（名称，生产厂）

3.2.S.4.1.质量标准（名称，生产厂）

应根据测定方法验证结果及对多批试制产品的检定数据，用统计学方法分析确定质量标准，以列表形式提供质量标准，包括检查项目、检查方法、限度标准，如放行标准和货架期标准的方法、限度不同，应分别进行说明。原始图谱见 3.2.R.8.S.2.。

对于细胞治疗制品，放行时如不能完成所有检验的，可考虑加强工艺过程中的样品检验，将过程控制与放行检验相结合，通过过程控制简化放行检验，以上操作应经过研究与验证，并附有相应的操作规范。鼓励尽量在产品应用前完成全部放行检验，当有些放行检验结果

可能后置时，应对可能出现的检测结果制定处置方案，必要时，留样备查。

3.2.S.4.2.分析方法（名称，生产厂）

提供质量标准中各项目的具体检测方法。

3.2.S.4.3.分析方法验证（名称，生产厂）

按照现行版《中华人民共和国药典》附录以及《生物制品质量控制分析方法验证技术一般原则》等指导原则提供方法学验证资料，可按检查方法逐项提供，以表格形式整理验证结果。详细的验证报告见

3.2.R.3.。

3.2.S.4.4.批分析（名称，生产厂）

按质量标准格式提供不少于 3 批原料药/原液样品的批分析汇总数据。

批检验报告见 3.2.R.4.。

3.2.S.4.5.质量标准制定依据（名称，生产厂）

说明各检查方法选择和限度确定的依据，并结合制品安全有效性研究结果及稳定性考察数据等分析评价拟定标准的合理性，包括是否符合我国与 ICH 颁布的指导原则、各国现行版药典的要求、与原研药质量对比研究的结果等。

申报注册分类 4 的，还需通过适当的研究和研究推论进行与已上市产品的质量对比研究。如按照生物类似药申报，还需按照有关技术指导原则，开展相应的质量比对研究。

对于已有在研品种或在已上市品种基础上改进的,鼓励与之进行原料药/原液的直接或者间接对比研究。

3.2.S.5.对照品 (名称, 生产厂) 【注2】

药品研制过程中如果使用了药典收载的参考品(标准品),应提供高买证明资料、样品照片、说明书,并说明来源、批号、纯度、活性等信息。

药品研制过程中如果使用了自制参考品或对照品,应详细提供不同开发阶段的参考品或对照品的详细信息,包括含量、支数、处方、包装容器、用途、保存条件等,以及制备过程、结构表征、质量标准、标定依据(包括含量、纯度、生物学活性等)、桥接试验、检验报告、稳定性研究(定期复检)结果等,关注对照品在产品开发过程中的可溯源性。

对于自行制备的关键生产用原材料,也应建立相应的参考品或对照品。

对照品研究图谱见 3.2.R.6.。

3.2.S.6.容器密封系统 (名称, 生产厂)

提供制品所用容器和包材的描述,包括各容器/包材的来源、规格(必要时提供关键尺寸及图示)、材质、结构组成、质量标准和批准证明性文件/关联申报受理单/核准编号等。检验报告见 3.2.R.7.。

非功能性次级包材,仅提供简要描述;功能性次级包材则应当提供其额外的信息。

【注2】模块 3 中出现的对照品,特指在质量研究和放行检验中使用的理化对照品、活性参考品等。

应说明包材和容器的适用性，例如材料的选择依据和合理性，避光防潮性能，构成材料与原料药/原液的相容性情况，包括吸附和浸出，以及安全性评估。

3.2.S.7.稳定性（名称，生产厂）

3.2.S.7.1.稳定性总结和结论（名称，生产厂）

生物制品稳定性研究与评价应当遵循生物制品稳定性研究的有关指导原则开展研究。以表格形式总结所进行的稳定性研究的样品情况、考察条件、考察指标和考察结果，对变化趋势进行分析，并提出贮存条件，复验期或者有效期。

3.2.S.7.2.上市后稳定性方案和稳定性承诺（名称，生产厂）

应承诺对上市后生产的前三批产品进行长期留样稳定性考察，并对每年生产的至少一批产品进行长期留样稳定性考察，如有异常情况应及时通知管理当局。

提供后续的稳定性研究方案。

3.2.S.7.3.稳定性数据（名称，生产厂）

- 稳定性研究的原料药/原液样品应说明样品批号、生产日期、生产地点、批量、内包装材料等信息。
- 稳定性研究内容包括影响因素试验（如高温、光照、振荡、冻融、氧化等）、加速试验和长期试验，合理制定考察时间，考察项目要全面，影响制品安全性、有效性以及敏感的稳定性考察指标应重点关注。

•

-
- 申报临床时，需提供支持临床试验用药的稳定性研究数据；申报生产时需提供支持拟上市产品有效期的稳定性研究数据，如生产工艺、生产地点等发生变更，应提供支持其有效期和贮存条件的桥接研究资料。
 - 将稳定性研究中的相关图谱作为附件整理提交（在 3.2.R.8.S.3. 中提供相关图谱），并对不同时间点的关键参数图谱进行比对分析。

3.2.P.制剂（名称，剂型）

3.2.P.1.剂型及产品组成（名称，剂型）

说明具体的剂型，并列表说明单位剂量产品的处方组成，列明各成分在处方中的作用，执行的标准。如有过量加入的情况需给予说明。说明制剂所用包材和容器的种类，如附带专用溶剂，以表格方式列出专用溶剂的处方。

3.2.P.2.产品开发（名称，剂型）

提供处方的研究开发过程和确定依据，包括文献信息、研究信息（包括处方设计、处方筛选和优化、处方确定等研究内容），并重点说明在药品开发阶段中处方组成的主要变更、合理理由以及支持变更的验证研究。

3.2.P.2.1.处方组成（名称，剂型）

3.2.P.2.1.1.原料药/原液（名称，剂型）

讨论原料药/原液与 3.2.P.1. 中所列辅料的相容性。

复方制剂中各原料药/原液的相容性也应予以讨论。

3.2.P.2.1.2.辅料（名称，剂型）

说明辅料是否适合所用的给药途径，结合辅料在处方中的作用分析辅料的哪些性质会影响制剂特性，提供相关的研究资料与文献。

3.2.P.2.2.制剂研究（名称，剂型）

3.2.P.2.2.1.处方开发（名称，剂型）

考量拟定的给药途径和用途，提供处方的研究开发过程和确定依据，包括文献信息、研究信息（包括处方设计、处方筛选和优化、处方确定等研究内容），并重点说明在药品开发阶段中处方组成的主要变更、合理理由以及支持变更的验证研究，必要时可提供体外和体内的对比研究结果。

3.2.P.2.2.2.过量投料（名称，剂型）

如生产中存在过量投料的问题，应提供过量投料的必要性和合理性的相关研究资料。

3.2.P.2.2.3.理化和生物学性质（名称，剂型）

对与制剂性能相关的理化和生物学性质，如 pH、离子强度、复溶、聚集、生物学活性或效力、免疫学特性等进行分析。

3.2.P.2.3.生产工艺开发（名称，剂型）^{【注3】}

简述生产工艺的选择和优化过程，重点描述工艺研究的主要变更（包括批量、设备、工艺参数、灌装方式/体积等的变化）及相关的支持性验证研究。

【注3】对于转基因制品，其原料药/原液和制剂制备工艺指从种子或受精卵开始直至成品的一系列制备过程，也应根据其制备特点参照上述形式提供工艺研究和过程控制、工艺验证等研究资料。

列表说明所有工艺开发的制剂批次、批规模、生产时间及地点、用途（如质量研究、毒理研究、工艺验证、稳定性研究、对照品/参考品批等）以及对应原料药/原液生产工艺、生产规模、批号等，并提供检定结果。

3.2.P.2.4.容器密封系统（名称，剂型）

- (7) 提供制剂所用包材类型、来源及相关证明文件：包括各包材的来源、规格、材质、结构组成、质量标准和批准证明性文件/关联申报受理单/核准编号等。
- (8) 阐述包材的选择依据和合理性。
- (9) 对包材选择的支持性研究。

提供与本品直接接触的包装材料或容器等的相容性研究资料，包括相容性试验的内容、试验设计、考察指标、检测方法及方法学验证、样品制备方法、试验结果及对结果的分析等。相容性研究可以参考国内外相关指导原则进行。如未进行包材相容性研究，应说明理由并提供充分的文献依据。

3.2.P.2.5.微生物学属性（名称，剂型）

必要时，应阐述该剂型的微生物学属性，例如：非无菌产品不执行微生物限度检测的合理性，含有抑菌剂的制剂中抑菌系统的选择依据和有效性，容器密封系统的完整性对微生物污染的防护。

3.2.P.2.6.相容性（名称，剂型）

制品与复溶稀释剂或者给药装置的相容性应当予以说明，为药品说明书提供适当的、有支持性的信息。

3.2.P.3.生产（名称，剂型）

3.2.P.3.1.生产厂（名称，剂型）

生产厂的名称（全称）、地址、电话、传真以及生产场所的位置（具体到厂房/车间、生产线）、电话、传真等。

3.2.P.3.2.批处方（名称，剂型）

以表格的方式列出既定生产规模产品的批处方组成，列明各成分执行的质量标准。如有过量加入的情况需给予说明。

3.2.P.3.3.生产工艺和过程控制（名称，剂型）

可参照下述“3.2.P.3.3.1~3.2.P.3.3.3.”，在单一文件中分成以下子章节编排撰写本项申报资料。

3.2.P.3.3.1.工艺流程图（名称，剂型）

按制备工艺步骤提供完整、直观、简洁的工艺流程图，应涵盖所有的工艺步骤、各物料的加入顺序，并标明关键步骤以及进行中间体检测的环节。

3.2.P.3.3.2.工艺描述（名称，剂型）

以注册批为代表，按工艺流程描述工艺操作（包括包装步骤），明确生产规模、关键生产步骤、关键工艺参数以及中间体的质控指标。重点对辅料和主药的配比、混合顺序、过滤器完整性、无菌过滤前的生物负载、灌装体积、生产环境等进行控制。如需冻干，还要提供相应的工艺控制参数和确定依据。

3.2.P.3.3.3.批次和规模定义（名称，剂型）

提供注册批次的生产规模及依据。申报临床阶段如工艺规模非商业化生产规模，还需评估工艺放大到拟定商业化的可行性。通常，关键性临床所用样品的工艺、规模等需与商业化产品一致。

生产工艺表述的详略程度应能使本专业的技术人员根据申报的生产工艺可以完整地重复生产过程，并制得符合标准的产品。

3.2.P.3.4.关键步骤和中间体控制（名称，剂型）

列出所有关键步骤及其工艺参数控制范围。提供研究结果支持关键步骤确定的合理性以及工艺参数控制范围的合理性。

列出中间体的质量控制标准，包括项目、方法和限度，并提供必要的方法学验证资料。

3.2.P.3.5.工艺验证和/或评价（名称，剂型）

提供工艺验证资料，包括工艺验证方案和验证报告，工艺验证须在预定的工艺参数范围内进行。申请上市时应完成生产工艺验证、无菌验证，保证能持续一致地生产出符合拟定的药品质量标准的产品。如涉及制剂异地灌装，需提供运输验证研究资料。

鼓励采用先进的生产技术和分析技术，并基于工艺数据和产品质量属性的统计趋势分析，证明生产工艺处于持续、动态的验证过程，并且产品质量属性在整个工艺中处于受控范围内。

申请上市时连续三批验证批产品的生产规模应与其设计生产能力相符，上市前后的生产规模应保持相对的一致性。

3.2.P.4.辅料控制（名称，剂型）

3.2.P.4.1.质量标准（名称，剂型）

列表说明 3.2.P.1.中所述辅料的供货商、执行标准、处方中的功能。对于辅料浓度,以及能够影响制剂性能的辅料特征也应予以讨论。

申请人需对辅料制定内控标准并应分别提供药品生产企业的内控标准和检验报告以及辅料生产商的质量标准和检验报告。

3.2.P.4.2.分析方法（名称，剂型）

提供用于检验各辅料的分析方法。

3.2.P.4.3.分析方法验证（名称，剂型）

必要时需提供辅料质量标准的分析方法验证资料。

3.2.P.4.4.质量标准起草说明（名称，剂型）

必要时需提供辅料质量标准制定依据。

3.2.P.4.5.人源或动物源性辅料（名称，剂型）

对于人源或动物源性辅料,应当提供有关外源因子的信息(例如来源,质量标准,已有检验的描述,病毒安全性数据),(详细信息在 3.2.A.2.中提供)。

3.2.P.4.6.新型辅料（名称，剂型）

对于首次在制剂中使用的辅料,或者首次用于新的给药途径,应当按照原料药的格式,提供生产,特性鉴定,质量控制的全部信息,以及交叉引用的支持安全性数据(非临床或者临床)。

如需对辅料进行精制,需提供精制工艺选择依据、详细的精制工艺及其验证资料、精制前后的质量对比研究资料、精制产品的内控标准及其起草依据。

对于需要与药品关联审评的辅料,应根据有关要求提供研究资料。

3.2.P.5.制剂控制（名称，剂型）

3.2.P.5.1.质量标准（名称，剂型）

应根据测定方法验证结果及对多批试制产品的检定数据，用统计学方法分析确定质量标准，以列表形式提供质量标准，包括检查项目、检查方法、限度标准，如放行标准和货架期标准的方法、限度不同，应分别进行说明。

对于细胞治疗制品，放行时如不能完成所有检验的，可考虑加强工艺过程中的样品检验，将过程控制与放行检验相结合，通过过程控制简化放行检验，以上操作应经过研究与验证，并附有相应的操作规范。鼓励尽量在产品应用前完成全部放行检验，当有些放行检验结果可能后置时，应对可能出现的检测结果制定处置方案，必要时，留样备查。

3.2.P.5.2.分析方法（名称，剂型）

提供质量标准中各项目的具体检测方法及其筛选、优化的过程。

3.2.P.5.3.分析方法验证（名称，剂型）

按照现行版《中华人民共和国药典》附录以及《生物制品质量控制分析方法验证技术一般原则》等指导原则提供方法学验证资料，可按检查方法逐项提供，以表格形式整理验证结果。详细的验证报告见

3.2.R.3.。

3.2.P.5.4.批分析（名称，剂型）

按照质量标准格式提供不少于三批制剂的批分析汇总数据。批检验报告见 3.2.R.4.。

3.2.P.5.5.杂质分析（名称，剂型）

产品相关物质包括：聚体、降解产物、电荷异构体、疏水性、翻译后修饰相关变体等。对于化学偶联修饰的制品，应对游离修饰基团、非偶联蛋白比例等进行分析。

工艺相关杂质包括：宿主细胞蛋白质、宿主细胞 DNA、亲和色谱柱的脱落抗体或配基、细菌内毒素、源自培养液/纯化试剂/工艺步骤等添加物（如胰岛素、消泡剂、有机溶剂、抗生素、蛋白酶、活化/偶联试剂等）。

对于基因治疗和细胞治疗制剂还应对外源性因子、细胞恶性转化的可能性、致瘤性和促瘤性、病毒载体回复突变等方面进行研究。说明各有关物质或杂质在质量标准中是否进行了控制以及控制的限度，并提供充分的依据。

研究原始图谱见 3.2.R.8.P.1。

3.2.P.5.6.质量标准制定依据（名称，剂型）

说明各检查方法选择和限度确定的依据，并结合制品安全有效性研究结果及稳定性考察数据等分析评价拟定标准的合理性，包括是否符合我国与 ICH 颁布的指导原则、各国现行版药典的要求、与原研药质量对比研究的结果等。

申报注册分类 3、注册分类 5.3 中的非原研药、注册分类 4、注册分类 5.4 中的非原研药的，还需通过适当的研究和研究推论，进行与已上市产品的质量对比研究。如按照生物类似药申报，还需按照有

关技术指导原则，开展相应的质量比对研究。质量对比研究不仅仅是质量标准中设定项目的对比，必要时还需进行扩展对比研究。

对于已有在研品种（注册分类 1、注册分类 5.1）或在已上市品种基础上改进的（注册分类 2、注册分类 5.2），鼓励与之进行质量对比研究。

研究图谱见 3.2.R.8.P.1。

3.2.P.6.对照品（名称，剂型）

药品研制过程中如果使用了药典收载的参考品（标准品）或国际公认的参考品，应说明来源并提供说明书和批号。

药品研制过程中如果使用了自制参考品或对照品，应详细提供不同开发阶段的参考品或对照品的详细信息。包括含量、支数、处方、包装容器、用途、保存条件等，以及制备过程、结构表征、质量标准、标定依据（包括含量、纯度、生物学活性等）、桥接试验、检验报告、稳定性研究（定期复检）结果等，关注对照品在产品开发过程中的可溯源性。

对于自行制备的关键生产用原材料，也应建立相应的参考品或对照品。

对照品研究图谱见 3.2.R.6。

3.2.P.7.容器密封系统（名称，剂型）

提供制品所用容器和包材的描述，包括各容器/包材的来源、规格（必要时提供关键尺寸及图示）、材质、结构组成、质量标准和批

准证明性文件/关联申报受理单/核准编号等。如采用在线过滤器对成品中不溶性微粒进行去除,应一并提供相关材料。检验报告见 3.2.R.7.。

非功能性次级包材,仅提供简要描述;功能性次级包材则应当提供其额外的信息。

包材和容器的适用性在 3.2.P.2.中讨论。

3.2.P.8.稳定性 (名称, 剂型)

提交申报资料时至少需包括三批代表性工艺规模样品的 6 个月加速试验和 12 个月的长期试验数据,样品的有效期和贮存条件将根据长期稳定性研究的情况最终确定。

代表性工艺规模:是指生产设备的操作原理与材质、原辅料的质控要求、触犯工艺及流程等与临床试验样品或商业化生产样品工艺规模一致。

3.2.P.8.1.稳定性总结 (名称, 剂型)

以表格形式总结所进行的稳定性研究的样品情况、考察条件、考察指标和考察结果,对变化趋势进行分析,并提出贮存条件和有效期。

3.2.P.8.2.上市后稳定性方案和稳定性承诺 (名称, 剂型)

应承诺对上市后生产的前三批产品进行长期留样稳定性考察,并对每年生产的至少一批产品进行长期留样稳定性考察,如有异常情况应及时通知管理当局。

提供后续的稳定性研究方案。

3.2.P.8.3.稳定性数据 (名称, 剂型)

-
- 稳定性研究应当提供制剂批号以及对应原料药/原液批号、规格、生产日期、生产地点、批量、内包装材料等信息。
 - 稳定性研究内容包括影响因素试验（如高温、光照、振荡、冻融、氧化等）、加速试验和长期试验，合理制定考察时间，考察项目要全面，影响制品安全性、有效性以及敏感的稳定性考察指标应重点关注。根据品种特点，开展模拟临床使用情况的稳定性研究，并将研究信息纳入产品说明书。
 - 如按照生物类似药申报，还需按照有关的指导原则开展候选药与参照药的稳定性比对研究。
 - 申报临床注册时，需提供支持临床试验用药的稳定性研究数据；申报上市注册时需提供支持拟上市产品有效期的稳定性研究数据，如生产工艺、生产地点等发生变更，应提供支持其有效期的桥接研究资料。
 - 将稳定性研究中的相关图谱作为附件整理提交（在3.2.R.8.P.2.中提供相关图谱），并对不同时间点的关键参数图谱进行比对分析。

3.2.A.附件

3.2.A.1.设施和设备（名称，生产厂）

列表提供本品实际生产线的主要和特殊设备的相关信息，如型号、关键技术参数、操作原理、正常的批量范围、用于的工艺步骤等。并说明与现有最大的生产批量的匹配性。

提供图示阐述包括原材料，人员，废料和中间体在生产区内外的流动情况的生产流程。对涉及维持产品完整性的毗邻区域或者房间应当予以介绍。

3.2.A.2.外源因子安全性评价（名称，剂型，生产厂）

应提供关于外源因子潜在污染的风险评估信息。

非病毒外源因子，提供避免和控制非病毒外源因子的详细信息。例如原材料和辅料的认证和/或检测，必要情况下对生产工艺的控制。

病毒性外源因子，提供病毒安全性评价研究的详细信息。病毒评价研究应当证明生产中使用的物料是安全的，并且在生产中用于检测，评价和消除潜在风险的措施是适当的。

生物源性物料：

应提供评价动物源性或者人源性（生物体液，组织，器官，细胞系）物料的病毒学安全性的必要信息（见 3.2.S.2.3.和 3.2.P.4.5.）中相关信息）。对于细胞系，应提供其选择、检测、对细胞的潜在病毒污染安全性评估以及细胞库的病毒确认的信息（见 3.2.S.2.3.中相关信息）。

适当生产阶段的检验：

应该论证在生产中（例如：细胞培养基、未处理细胞培养液或病毒清除后检测）进行的病毒检测的选择依据。如有必要，应该包括检测的类型，灵敏度和专属性，并且应当包括检测的频率。检测结果确认，在适当的生产阶段本品未被病毒污染（见 3.2.S.2.4. 和 3.2.P.3.4.中的相关信息）。

未处理细胞培养液的病毒检测：

应该提供未处理细胞培养液的病毒检测结果。

病毒灭活/清除研究：

应提供评估病毒灭活/清除和评估病毒灭活/清除研究的结果和评价的合理性和行动计划。包括证明缩小规模与商业规模/临床规模工艺相比具有可比的有效性；病毒灭活或者对生产设备和材料的病毒去除程序，以及生产各步骤能够去除病毒或者灭活病毒灭活的充分性（见 3.2.S.2.5 和 3.2.P.3.5 中的相关信息）；评估特有的病毒清除/灭活工艺步骤对于活性产物的质量影响。

3.2.A.3.辅料

对于新型辅料或者药典未收录的非新型辅料，如需提交大量数据资料，应在此处参照关联审评审批有关规定的格式和内容要求提交，或提供辅料关联提交的受理号\核准编号。

3.2.R.其他文件

根据审评和监管需要，尚需提供如下额外信息。

3.2.R.1.工艺验证报告

3.2.R.2.批生产记录

提供确定用于临床试验或上市的工艺、规模及生产线后所生产的连续三批样品的完整、规范的批生产记录复印件。

申报生产时应同时提交关键临床试验批次的批生产记录。批生产记录中需明确生产厂房/车间和生产线。

3.2.R.3.方法学验证报告

3.2.R.4.批检验记录

提供与 3.2.R.2. 中批生产记录对应的，确定用于临床试验或上市的工艺、规模及生产线后所生产的连续三批样品的批检验记录和检定报告复印件（含相应的图谱）。

3.2.R.5.制造和检定规程草案

提供符合药典基本格式、内容的制造和检定规程草案。一般应分为基本要求、制造部分、检定部分、保存及运输和有效期等。

基本要求可参考药典。

细胞库等应参考药典要求说明细胞库建立和管理的要求。

生产工艺步骤和参数设置应符合企业实际生产中采用的条件，原料药/原液、半成品、成品的检定标准应不低于药典要求，并将主要原辅料来源、质量标准以及非药典检测方法作为附录纳入规程。

申报生产或补充修订时，应详述对审定的制造和检定规程的修改内容、提供修改依据并分析合理性。

进口产品需纳入完整的用于进口中国产品生产地点信息，包括原料药/原液、成品、稀释剂、包装厂、放行检验的生产厂名称（全称）、生产地址、联系方式等。

3.2.R.6.对照品的相关资料

3.2.R.7.容器密封系统检验报告

3.2.R.8.图谱

色谱数据和图谱提交要求：

药品注册申报资料所附的色谱数据和图谱的纸面文件可参照原国家食品药品监督管理局药品审评中心发布的《药品研究色谱数据工作站及色谱数据管理要求（一）》的相关内容准备，建议对每项申报资料所附图谱前面建立交叉索引表，说明图谱编号、申报资料中所在页码、图谱的试验内容。

用于准备药品注册申报资料的色谱数据的纸面文件应采用色谱数据工作站自动形成的输出文件形式，内容应包括如下相关信息：

1. 标明使用的色谱数据工作站，并保留色谱数据工作站固有的色谱图谱头信息，包括：实验者、试验内容、进样时间、运行时间等，进样时间（指 **injection time**）精确到秒，对于软件本身使用“**acquired time**”“作样时间”“试验时间”等含糊表述的，需说明是否就是进样时间。
2. 应带有存盘路径的数据文件名。这是原始性、追溯性的关键信息，文件夹和文件名的命名应合理、规范和便于图谱的整理查阅。
3. 色谱峰参数应有保留时间（保留到小数点后三位）、峰高、峰面积、定量结果、积分标记线、理论板数及其他系统适用性要求的参数等。

申报资料的色谱数据的纸面文件还应包括色谱数据的审计追踪信息（如色谱数据的修改删除记录及原因）。

其他图谱要求：

-
4. 药品注册申报资料所附的基因测序原始图谱，应对载体序列和目的基因序列加以区分；对改构或突变的位点、起始密码子、终止密码子、信号肽等序列等进行标注；对于单克隆抗体，还应将抗体 CDR 区对应的核苷酸序列进行标注。将实际测得的目的基因序列与翻译后的氨基酸序列与理论序列进行对比，应清楚标注二者之间的异同。
 5. 药品注册申报资料所提供的氨基酸全序列分析研究资料，如采用肽图结合高分辨率质谱进行确证时，应对酶解肽段进行预测，以表格形式汇总肽段编号、对应氨基酸位置、理论分子量和实际测定分子量等结果，并在肽图上对各个肽段进行标示。鼓励采用不同的蛋白酶相互辅助进行确证。对于未覆盖到的肽段序列应在所提供的氨基酸全序列上予以标注。对于单克隆抗体，还应在提供的抗体氨基酸全序列上标明 CDR 特征肽段的位置，并对肽图 CDR 特征肽段进行鉴别分析。
 6. 药品注册申报资料所附的核酸电泳、蛋白电泳、免疫印迹等研究结果，应提供各泳道的样品信息、并标明分子量标准品各个条带所对应理论分子量。

药品注册申报资料所附的质量研究比对图谱，如分子排阻色谱、离子交换色谱、毛细管凝胶电泳、成像毛细管等点聚焦电泳、肽图检查等，在进行候选药与参照药之间，以及不同批次候选药之间的比对时，应根据不同的研究目的和方法提供比对的镜像图谱或者叠加图谱。对于比对不完全一致的，应提供局部放大的图谱，并清楚标注二者的

异同。

按以下子章节编排整理相关原始图谱。

3.2.R.8.S.1.结构确证图谱

3.2.R.8.S.2.质量研究图谱

3.2.R.8.S.3.稳定性研究图谱

3.2.R.8.P.1.质量研究图谱

3.2.R.8.P.2.稳定性研究图谱

3.2.R.8.X.其他图谱

3.2.R.9.其他

3.3.参考文献

提供引用的关键的参考文献的扫描件，包括重要的发表文章，官方会议纪要，或其他监管指导原则或建议。

模块 4. 非临床研究报告

按照“二、通用技术文档结构”中“模块 4.非临床研究报告”的条目要求编排撰写本项申报资料。如果对应的申请类别无相关研究数据，则应在相应条目下写明“无”。

根据试验科学规范、每项试验项目、不同注册分类，不同特点生物制品的非临床研究相关要求和说明如下。

11. 根据拟定的临床研究方案和临床研发计划，参考相关指导原则，确定所进行的非临床研究内容及完成时间。

-
12. 非临床安全性评价研究必须在经过《药物非临床研究质量管理规范》（简称 **GLP**）认证，符合 **GLP** 要求的机构进行。
 13. 鉴于生物制品的多样性和复杂性，药理毒理方面的资料项目要求可能并不适用于所有的治疗用生物制品。注册申请人应基于制品的作用机制和自身特点，参照相关技术指导原则，科学、合理地进行药理毒理研究。新型生物制品需考虑开展全面的非临床研究内容，其它生物制品可根据产品特点科学地合理选择非临床研究项目内容。如某些资料项目不适用于申报制品，注册申请人应在申报资料中予以说明，必要时应提供其他相关的研究资料。
 14. 原则上，应采用相关动物种属进行生物制品的药理毒理研究；研究过程中应关注生物制品的免疫原性对动物试验的设计、结果和评价的影响；某些常规的研究方法如果不适用于申报制品，注册申请人应在申报资料中予以说明，必要时应提供其他相关的研究资料。
 15. 非临床试验的受试物需采用拟定临床用给药途径，应提供生物活性、毒性和体内过程的相关搭桥研究信息，或者进一步完善非临床相关试验内容。
 16. 常规的遗传毒性试验方法一般不适用于生物制品，因此通常不需要进行此项试验；但如果制品存在特殊的安全性担忧，则应报送相关的研究资料。

-
17. 对用于育龄人群的生物制品，注册申请人应结合其制品特点、临床适应症等因素对制品的生殖毒性风险进行评价，必要时应报送生殖毒性研究资料。
18. 常规的致癌试验方法不适用于大部分生物制品，但注册申请人应结合制品的生物活性、临床用药时间、用药人群等因素对制品的致癌风险进行评价。如果制品可能存在致癌可能，应报送相关的研究资料。
19. 对于人血液制品，如使用剂量不超过生理允许剂量范围，且未进行特殊工艺的处理，未使用特殊溶剂，在提出相关资料或证明后，可免报安全性研究资料。
20. 作用于中枢神经系统的新药，如镇痛药、抑制药、兴奋药以及人体对其化学结构具有依赖性倾向的新药，应当报送药物依赖性试验资料。
21. 对于抗体药物：
- a) 当抗原结合资料表明，灵长类为最相关种属时，应考虑采用此类动物进行抗体药物的主要药效学和药代动力学研究。
 - b) 涉及毒理和药代动力学试验时，应当选择与人有相同靶抗原的动物或模型动物进行试验。无合适的动物模型或无携带相关抗原的动物，且与人组织交叉反应性试验呈明显阴性，可免报毒理研究资料，并需提供相关依据。
 - c) 免疫毒性研究应考察抗体药物与非靶组织结合的潜在毒性反应，如与人组织或者细胞的交叉反应性等。如有合适的

模型,交叉反应试验除了体外试验,还应在动物体内进行。

对具有溶细胞性的免疫结合物或者具有抗体依赖细胞介导的细胞毒性作用(ADCC)的抗体,还应考虑进行一种以上动物重复剂量的动物毒性试验,在毒性试验设计和结果评价中尤其应关注其与非靶组织结合的潜在毒性反应。

22. 对于基因治疗制品:

a) 基因治疗制品的相关动物对基因表达产物的生物反应应与人体相关。如果制品采用病毒载体,动物还应对野生型病毒易感。

b) 常规的药代动力学研究方法并不适用于基因治疗制品。此类制品的药动学研究应重点考察导入基因的分布、消除,基因是否整合于宿主体细胞和生殖细胞基因组;基因表达产物的药代动力学行为;载体物质的分布和消除等。

c) 应根据导入基因和基因表达产物的分布和消除数据,同时结合临床用药人群和用药时间等因素评价制品产生遗传毒性、致癌性和生殖毒性的可能,必要时应提供相关研究资料。

23. 对于注册分类 2 的改良型生物制品,应根据其改良的具体情况合理设计研究项目,并在相关研究中增加原研药品对照,以提示其临床优势。

24. 对于注册分类 4 中的生物类似药,药理对比对试验研究应根据前期药学研究结果来设计。对药学比对试验研究显示候选

药和参照药无差异或很小差异的，可仅开展药效动力学（简称药效，PD）、药代动力学（简称药代，PK）和免疫原性的比对试验研究。对体外药效、药代和免疫原性试验结果不能判定候选药和参照药相似的，应进一步开展体内药效和毒性的比对试验研究。

25. 比对试验的研究方法和检测指标应采用先进，敏感的方法和
技术，，首先考虑与参照药一致。对采用其他技术和方法的，
应提供依据。

26. 对于体内诊断用生物制品按治疗用生物制品相应类别要求申
报并提供相关技术资料。

模块 5. 临床研究报告

5.1. 目录

临床研究报告的总目录。

5.2. 所有临床研究列表

对所有临床研究和相关信息的列表，并按照 5.3. 中的顺序排列。
如采用不同的顺序，应加以注明，并在列表的引言中解释原因。

5.3. 临床研究报告

5.3.1. 生物药剂学研究报告

生物利用度研究评估药品中活性药物成分的释放速度和程度。

相对生物利用度或生物等效性研究可采用药代动力学（PK）、
药效学（PD）、临床或体外溶出度为终点，可为单剂量，也可为多
剂量。

5.3.1.1.生物利用度研究报告

包括绝对生物利用度研究、剂型比较研究以及食物效应研究。

5.3.1.2.相对生物利用度和生物等效性研究报告

比较剂型类似药品（如片剂和片剂比较，片剂和胶囊比较）中药物活性成分的释放速度和程度。相对生物利用度和生物等效性研究可包括支持有效性的临床试验用药物与将上市药品的比较、支持有效性的临床试验用药物与稳定性批次所用药物的比较、不同生产商的类似药品比较。

5.3.1.3.体外-体内相关性研究报告

用于寻求体外数据与体内数据之间相关性时所用的研究，应放在5.3.1.3.中。用于批次质量控制和/或批次释放的体外溶出度检测报告应放在申报资料的药学章节（模块3）中。

5.3.1.4.人体试验的生物分析和分析方法报告

当一种分析方法用于多项研究时，这种方法及其验证资料应在5.3.1.4.中介绍，并在相关的单项研究报告中作为参考。

5.3.2.使用人体生物材料所得药代动力学相关研究报告

“人体生物材料”这一术语是指评估药物活性成分药代动力学特性的体外或离体研究中使用的来源的人类来源的蛋白、细胞、组织和相关材料。

5.3.2.1.血浆蛋白结合研究报告

5.3.2.2.肝脏代谢和药物相互作用研究报告

5.3.2.3.使用其他人体生物材料研究报告

5.3.3.人体药代动力学研究报告

5.3.3.1.健康受试者药代动力学和起始耐受性研究报告

5.3.3.2.患者药代动力学和起始耐受性研究报告

5.3.3.3.内因性因子药代动力学研究报告

5.3.3.4.外因性因子药代动力学研究报告

5.3.3.5.群体药代动力学研究报告

5.3.4.人体药效学研究报告

主要目的是确定药物在人体中的药效学效应的研究报告应放在本章节中。包括：1) 已知或认为与期望临床效应有关的药理学特性研究（生物标志物），2) 主要临床效应的短期研究，3) 与期望临床效应无关的其他特性的药效学研究。

5.3.4.1.健康受试者药效学和药代动力学/药效学研究报告

5.3.4.2.患者药效学和药代动力学/药效学研究报告

5.3.5.有效性和安全性研究报告

包括所有疗效和/或安全性临床研究报告。如果申请中包括多个适应证，应针对各适应证在一个单独的 5.3.5. 中组织报告。

5.3.5.1.与宣称适应症相关的对照临床试验的研究报告

临床对照研究报告应根据对照类型排序。

5.3.5.2.无对照组临床试验的研究报告

5.3.5.3.综合多个临床试验数据的分析报告

通过分析多项研究的数据来分析临床问题时，一般放入“临床概述”中。如果分析细节过于详尽，无法在概述文档中报告，可放入在5.3.5.3.中。

5.3.5.4.其他临床研究报告

包括与目标适应证有关的研究的中期分析报告、未在其它地方报道的安全性对照研究的报告、与目标适应证无关的对照或非对照研究的报告、5.3.5.1.中未包括的、采用该药品的临床经验的已发表报告、进行中研究的报告。

5.3.6.上市后使用经验报告

5.3.7.病例报告表（CRF）和个体患者列表

5.4.参考文献

提供参考文献的复印件

四、关于注册申报的几点说明

1.本 CTD 格式适用于所有治疗用生物制品的注册申报。申报资料具体内容除应符合本说明外，还应符合不断更新的相关法规及技术指导原则的要求。

2.申报资料中的格式、目录及项目编号不能改变。即使在特殊情况下，不需提供某一项目的相关信息或研究资料，该项目的编号和名称也应保留，可在项下注明“无相关研究内容”或“不适用”。对于以附件形式提交的资料，应在申报资料中的相应项下注明“参见附件 X”。

3.根据药品的研发规律，在申报的不同阶段药学研究，包括工艺和质控是逐步递进和完善的过程。不同生物制品也各有其药学特点。如果认为不必提交申报资料要求的某项或某些研究，需提出支持的充分依据。

4.对于生产中使用的其他接触材料，如对于生产中使用的一次性发酵袋、中间品盛放容器等应参照内包材的有关要求开展相容性等研究，并提供研究资料。可对应于容器密封系统中提交。

第三部分 按照药品管理的体外诊断试剂注册分类和申报资料要求

五、注册分类

按照产品成熟度不同，将治疗用生物制品分为以下两个类别：

1类：新型体外诊断试剂：相对被测定标志物而言，国内尚没有用于血源筛查上市的体外诊断试剂。

2类：国内已有用于血源筛查上市的体外诊断试剂。

3类：进口体外诊断试剂：根据其成熟程序分为上述同样2种情形。

3.1 新型体外诊断试剂；

3.2 国内已有用于血源筛查上市的体外诊断试剂。

六、申报资料

1.申请表

2.证明性文件

3.综述资料

4.产品说明书

5.拟订的制造检定规程及编制说明

6.质量标准复核报告

7.主要原材料研究资料

8.工艺及反应体系研究资料

9.分析性能评估资料

10.参考值（范围）确定资料

11.稳定性研究资料

12.临床试验资料

13.生产及自检记录

14.包装、标签样稿

七、申报资料项目说明

申请人应按照“二、申报资料目录”的申报资料项目组织撰写体外诊断试剂的注册申报资料，不得增删或者改变项目编号和名称；对应项目无研究数据和信息，或者不适用的，应当在保留项目编号和名称并在该项目下予以说明。

1.注册申请表

申请人应当按照现行《药品注册管理办法》及本文注册分类要求，填写药品注册申请表。

2.证明性文件

2.1.生产地在境内的

体外诊断试剂在中国大陆（不含港、澳、台）生产的，按照以下要求提供证明性文件。

2.1.1.申请人机构合法登记证明文件

提供有效的申请人机构合法登记证明文件（营业执照等）。

2.1.2 药品生产许可证及变更记录页

提供有效的《药品生产许可证》及变更记录页。

2.1.3.GMP 证书/说明

申请人申报注册申请时，若其生产场所/委托生产企业已获得《药品生产质量管理规范》认证证书的，应当提供《药品生产质量管理规范》认证证书复印件。

申请人申报注册申请时，若其生产场所/委托生产企业尚未获得《药品生产质量管理规范》认证证书的，应当提供注册申请所用样品在 GMP 条件下制备的情况说明。

2.2 生产地在境外的

体外诊断试剂在中国大陆（不含港、澳、台）之外生产的，按照以下要求提供证明性文件。

2.2.1.生产质量管理规范证书/说明

持证商总部或者生产企业所在国家或者地区产品管理机构出具的该产品生产企业符合产品生产质量管理规范的证明文件原件、公证文书及其中文译本。

提供持证商总部或者生产企业所在国或者地区以外的其他国家或者地区产品管理机构出具的该产品生产企业符合产品生产质量管理规范的证明文件的，须经国家食品药品监督管理局认可。

2.2.2.驻中国代表机构/受托注册代理机构的证明文件

由境外制药厂商常驻中国代表机构办理注册事务的，应当提供《外国企业常驻中国代表机构登记证》复印件。

境外制药厂商委托中国注册代理机构代理申报的,应当提供委托文书、公证文书及其中文译本,以及中国代理机构的《营业执照》复印件。

2.3. 专利情况及其权属状态说明

申请的药物或者使用的处方、工艺等专利情况及其权属状态说明,以及对他人的专利不构成侵权的声明。此处所提供的专利信息应与药品注册申请表中填写的信息一致。

2.4. 产品异地包装的证明文件

在一地完成产品生产由另一地完成包装的,应当提供产品厂或包装厂所在国家或地区产品管理机构出具的允许产品上市销售及该产品生产企业符合产品生产质量管理规范的证明文件或者该产品生产企业符合药品生产质量管理规范的证明文件原件、公证文书及其中文译本,应当符合世界卫生组织推荐的统一格式。提供其他格式的证明文件或者证明文件的复印件,必须经所在国公证机构公证及驻所在国中国使领馆认证。

2.5. 上市证明文件

已在持证商总部或者生产企业所在生产国家或者地区获准上市销售的,应提供持证商总部或者生产企业所在国家或者地区获准上市国家或者地区产品管理机构出具的允许产品上市销售及该产品生产企业符合产品生产质量管理规范的证明文件原件、公证文书及其中文译本。

未在持证商总部或者生产国家或者地区获准上市销售的,可以提

供持证商总部所在国或者地区产品管理机构出具的允许产品上市销售及该产品生产企业符合产品生产质量管理规范的证明文件。提供持证商总部所在国或者地区以外的其他国家或者地区产品管理机构出具的允许产品上市销售及该产品生产企业符合产品生产质量管理规范的证明文件的，经国家食品产品监督管理局认可。

2.6.真实性声明

申请人有关提交资料真实性的声明。

3.综述资料

(1) 产品的预期用途：产品的预期用途，与预期用途相关的临床适应症背景情况，如临床适应症的发生率、易感人群等，相关的临床或实验室诊断方法等。

(2) 产品描述：包括产品所采用的技术原理，主要原材料的来源及制备方法，主要生产工艺过程，质控品、标准品（校准品）的制备方法及其溯源情况。

(3) 有关生物安全性方面的说明：由于体外诊断试剂中的主要原材料可能是由各种动物、病原体、人源的组织 and 体液等生物材料经处理或添加某些物质制备而成，为保证产品在运输、使用过程中对使用者和环境的安全，研究者对上述原材料所采用的灭活等试验方法的说明。

(4) 有关产品主要研究结果的总结和评价。

(5) 其他：包括同类产品在国内外批准上市的情况。相关产品所采用的技术方法及临床应用情况，申请注册产品与国内外同类产品

的异同等。对于新诊断试剂产品，需提供被测物与预期适用的临床适应症之间关系的文献资料。

4.产品说明书

应当符合有关要求，并参考有关技术指导原则编写。

说明书中的产品名称可同时包括通用名称、商品名称和英文名称。通用名称应当符合有关的命名原则。

5.制造检定规程及编制说明

制造检定规程文本及编制说明应当符合《中国药典》的相关规定。

6.质量复核报告

由国家食品药品监督管理局设置或确定的检测机构出具的报告。

7.主要原材料的研究资料

主要原材料包括：抗原、抗体、引物、探针、标记物、质控品、标准品（校准品）等的选择、制备及其质量标准的研究资料，质控品、标准品（校准品）的定值试验资料等。

8.主要生产工艺及反应体系的研究资料

主要生产工艺包括固相载体、标记系统等。反应体系包括样本采集及处理、样本用量、试剂用量、反应条件、校准方法（如果需要）、质控方法等。

9.分析性能评估资料

（1）一般情况下，分析性能评估包括分析灵敏度、分析特异性、检测范围、测定准确性、批内不精密度、批间不精密度等项目。

(2) 分析性能评估结果是制定产品标准的重要基础。研发者应当采用多批产品进行上述等项目的性能评估。通过对多批产品性能评估结果进行统计分析制定拟订产品标准,以有效地控制产品生产工艺及产品质量的稳定。

(3) 如注册申请中包括不同的包装规格,或该产品适用不同机型,则需要采用每个包装规格产品,或在不同机型上进行上述项目评估的试验资料。

10.参考值(参考范围)确定:

应详细说明确定参考值(参考范围)所采用的样本来源,说明参考值(参考范围)确定的方法,并提供参考值(参考范围)确定的详细试验资料。

11.稳定性研究资料

包括至少三批样品在实际储存条件下保存至有效期后的稳定性研究资料,必要时应当提供加速破坏性试验资料。

12.临床试验资料

应当参考有关技术指导原则开展临床试验,并提供临床试验资料。

(1) 临床试验协议及临床试验方案。

(2) 各临床试验机构的临床试验报告、对所有临床试验结果的总结报告。各临床试验机构的试验报告需加盖临床试验主管部门公章。

(3) 附件:临床试验的详细资料,包括所有临床试验结果、同时采用的其他试验方法或其他诊断试剂产品的基本信息,如试验方法、诊断试剂产品来源、产品说明书及注册批准情况等。

13. 生产及自检记录

提供连续三批产品生产及自检记录的复印件。

14. 包装、标签样稿

产品外包装上的标签必须包括通用名称、生产企业名称、产品批号、注意事项。可同时标注产品的通用名称、商品名称和英文名。通用名称应当符合有关的命名原则。

对于体外诊断试剂产品中的各种组份如校准品、质控品、清洗液等，其包装、标签上必须标注该组份的中文名称和批号。如果同批号产品、不同批号的各种组份不能替换，则既要注明产品批号，也要注明各种组份的批号。

八、关于注册申报的几点说明

1. 按药品管理的体外诊断试剂在 FDA 由 CBER 负责技术审评，但申报资料不采用 eCTD 格式，而是采用 CDRH 的 eCOPY 格式。

2. 上述申报资料的格式采用了现行的按医疗器械管理的《体外诊断试剂注册管理办法》中诊断试剂申报资料的格式。