



生物制品上市申请手册

—FDA，新药药理学篇，2025年版



ProBio

蓬勃生物

C O N T E N T S

前言	1
一、基本概念	2
1. 生物制品 (Biological Product)	2
2. 生物制品许可申请 (Biologics License Applications, BLA)	2
3. 药品审评与研究中心 (Center for Drug Evaluation and Research, CDER) 和生物制品评 估与研究中心 (Center for Biologics Evaluation and Research, CBER)	3
4. 沟通交流会议 (Formal Meeting)	3
5. 电子通用技术文档 (Electronic Common Technical Document, eCTD)	3
6. 生物制品许可前检查 (Pre-License Inspection, PLI)	3
二、生物制品许可审查流程	4
1. 申请前准备 (Pre-Submission Activities)	4
2. 收到申请后的处理和初期审核 (Process Submission)	4
3. 制定审评计划 (Review Plan)	4
4. 开展审评 (Conduct Review)	4
5. 对申请作出正式决定 (Take Official Action)	5
6. 事后行动反馈 (Post Action Feedback)	5

C O N T E N T S

三、生物制品许可申请申报资料	6
1. 申报资料的内容	6
2. 电子通用技术文档（eCTD）格式与技术要求	6
四、生物制品许可前检查（PLI）	7
1. 什么情况下需要检查	7
2. 检查目标	7
3. 检查时间	7
4. 检查报告与检查结果	8
5. 关键考量点	8
五、申报攻略	9
1. 加速程序	9
2. 沟通交流会议	10
3. 工艺变更	11
六、附录	13
1. 常用法规清单	13
2. 金斯瑞蓬勃生物RA服务简介	13

前 言

该《生物制品上市申请手册》主要针对向美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）递交生物制品新药上市许可申请，阐述生物制品新药上市许可申请的基本流程和要求。另外，本手册内容专注于生物制品CMC（化学、生产和控制）部分，希望可以为各位读者在产品开发和申报过程中提供一些参考。

该手册属于参考资料，仅用于内部学习和交流。我公司于2025年进行本手册首次编写，后续将随着法律法规、指导原则和行业经验的变化不断更新，欢迎各位读者提出宝贵建议，我们将持续改进。

一、基本概念

1、生物制品（Biological Product）

生物制品与其他药物一样，用于治疗、预防或治愈人类疾病。与化学合成的小分子药物相比，化学合成的小分子药物具有明确的结构并且可以进行彻底表征，而生物制品通常来自活体材料（人类、动物或微生物），结构复杂，因此通常无法得到充分表征。

美国《公共卫生服务法案》（PHS Act）351条中关于“生物制品”的定义是指：用于预防、治疗或治愈人类疾病或不适症状的病毒、治疗血清、毒素、抗毒素、疫苗、血液、血液成分或衍生物、变应原产品、蛋白质（所有化学合成多肽除外）、或类似物产品、脾凡纳明或脾凡纳明衍生物（或任何其它三价有机砷化合物）。其中“蛋白质”解释为“具有明确定义的序列且大小大于40个氨基酸的任何 α 氨基酸聚合物”。

2、生物制品许可申请（Biologics License Applications, BLA）

生物制品许可申请是向FDA提交的一种综合性申请，旨在获得生物制品在全美范围内的分销许可。

生物制品许可的颁发，表明FDA已对该产品、其生产工艺及生产设施进行评估，并确认其符合适用法规要求，能够持续确保产品的安全性、纯度和效价。

3、药品审评与研究中心（Center for Drug Evaluation and Research, CDER）和生物制品评估与研究中心（Center for Biologics Evaluation and Research, CBER）

FDA针对不同类型的生物制品，设有明确的审评监管分工，具体如下：

（1）以下产品由CDER负责监管：

- 体内使用的单克隆抗体
- 治疗用蛋白类产品
- 免疫调节剂（非疫苗、非变应原类）
- 影响造血功能的蛋白类产品

（注：CDER同时也负责小分子药物的审评监管。）

（2）以下产品由CBER负责监管：

- 细胞治疗产品
- 基因治疗产品
- 疫苗
- 变应原提取物
- 抗毒素、抗蛇毒素、毒液类制品
- 血液及其制品

（3）若产品为生物制品+药品/器械的组合，其监管归属取决于主要作用机制：

- 当一个产品的首要作用方式是属于CDER负责的一种生物制品类型时，该产品将被分配给CDER
- 当一个产品的首要作用方式是属于CBER负责的一种生物制品类型时，该产品将被分配给CBER

4、沟通交流会议（Formal Meeting）

FDA在药物开发过程中会通过一系列常规的正式会议为申请人提供许多互动和指导机会，由申请人提出会议请求。

申请人应根据需要尽早与FDA进行互动，以确保双方就产品开发和申请策略方面达成一致，避免不必要的耗时或陷入代价高昂的麻烦中。

5、电子通用技术文档（Electronic Common Technical Document, eCTD）

电子通用技术文档是对通用技术文档（CTD）的一种电子化呈现和管理方式，通过可扩展标记语言（XML）技术将基于CTD文件结构和eCTD技术规范的文件加以组织，并用于药品注册申报和审评的一种注册文件技术格式。

eCTD使申报资料编制、申报、受理、审评、全生命周期管理和档案存储更加便捷经济，既保障了资料的申报质量，又提高了审评效率，更重要的是使申报资料的格式、内容及标准要求保持全球通用性和一致性。

eCTD是向CDER和CBER提交申请、修正、补充和报告的标准格式。BLA提交必须采用eCTD格式。

注：目前以下类型的提交需遵循eCTD要求：

- ◉ 新药申请（NDA）
- ◉ 仿制药申请（ANDA）
- ◉ 生物制品许可申请（BLA）
- ◉ 商业用途的临床试验用新药申请（IND）（即拟用于商业销售的产品）
- ◉ 对上述类型申请的所有后续提交，包括修正案、补充申请和报告，即使原始提交是在该要求生效之前完成的
- ◉ 主文件（例如药品主文件 DMF），这被视为IND、NDA、ANDA或BLA的一部分提交内容

6、生物制品许可前检查（Pre-License Inspection, PLI）

指对将用于生产新生物制品的设施（新的或现有的）进行的检查（即，对新生物制品许可申请的检查）。包括对已经生产其他目前已批准产品的设施的检查。

它是生物制品上市申请审查流程的一部分，以确定新产品的生产是否符合FDA法规，并确保工厂能够始终如一地生产产品、提交的数据准确和完整。

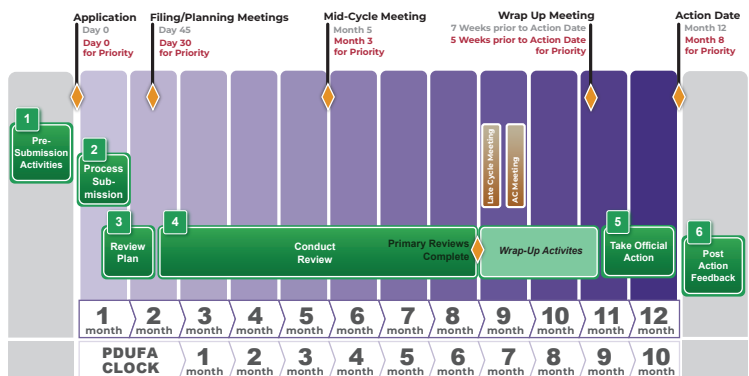
二、生物制品许可审查流程

生物制品许可申请（BLA）审查过程共包括六个主要步骤，分别为①申请前准备（Pre-Submission Activities）、②收到申请后的处理和初期审核（Process Submission）、③制定审评计划（Review Plan）、④开展审评（Conduct Review）、⑤对申请作出正式决定（Take Official Action）、⑥事后行动反馈（Post Action Feedback）。其中“申请前准备”和“事后行动反馈”发生在正式审评时间框架之外。

BLA的标准审评时限为自申请被接收并完成初步审核（即60天受理日期）起算，标准审评为10个月，优先审评为6个月（如换算为自提交之日起，则分别为12个月和8个月）。

BLA审查流程及审评时限如图1所示。

图1 生物制品许可申请（BLA）的流程时间轴¹



以下概述审评过程的六个主要步骤：

1、申请前准备（Pre-Submission Activities）

包括申请人向FDA提交BLA前涉及的各种准备工作。申请人可通过召开BLA前会议（pre-BLA meeting）或其他沟通交流会议等活动，提高申请的质量。

2、收到申请后的处理和初期审核（Process Submission）

由文件控制室（Document Control Room）工作人员接收和处理后，分发至对应审评部门。项目管理专员（Regulatory Project Manager, RPM）进行初步评估，确认是否符合基本法规要求，并核实审评费用的支付状态。在此阶段，将会确定参与项目评审的审评团队。

3、制定审评计划（Review Plan）

审评团队对BLA申请和标签内容（包括药品说明书和包装相关文件，以下统称“标签”）进行初步评估。各学科在审评第45天（优先审评在第30天）举行的提交会议上就递交申请的可受理性（Fileability）提出建议。如果确定申请可受理，则召开计划会议以进一步讨论审评时间表、标签修订和审评的大体规划。

4、开展审评（Conduct Review）

在审评阶段，主要审评人员从科学及药政法规角度审评分析他们所承担的部分，提出标签修改建议，并撰写审评意见；团队负责人与审评人员沟通互动并定期提供指导。

¹ The CDER 21st Century Review Process Desk Reference Guide

审评过程中，FDA会与申请人进行多种形式的沟通，主要包括但不限于以下几类：

（1）信息请求（Information Requests）：

审评团队在整个过程中会及时向申请人发出信息请求，包括对上市后研究或风险管理计划的初步反馈。

（2）现场会议或电话会议（Meeting or Teleconference）：

FDA通常会在中期会议（Mid-Cycle Meeting，通常是标准审评的第5个月，优先审评在第3个月）后的2周内致电申请人沟通中期会议后事宜，包括提供审评进度信息、安全问题、风险管理问题等初步想法，并提出晚期会议（Late Cycle Meeting）拟召开时间，允许申请人在本轮审评周期内就存在的问题作出回应并提交补充资料。

随着审评接近完成，FDA和申请人会召开晚期会议，目的是共享信息、识别缺陷并规划审评的其余部分等。如果申请人同意，可通过电话会议的形式召开。

另外，双方也可在必要时主动申请召开额外会议，会议纪要需归档。

（3）状态更新（Status Updates）：

申请人如有审评状态更新请求，一般由项目管理专员通过电话或邮件回复，不专门召开会议。

此外，对于新产品或提出重大问题的产品，FDA可能会召开咨询委员会会议（Advisory Committee (AC) Meetings）。这些会议向公众开放，允许由独立专家小组讨论关键问题。虽然委员会的建议没有约束力，但往往会严重影响FDA的最终决定。FDA的目标是在收到标准申请后10个月内完成所有检查，优先审评在收到申请后6个月内完成。这将在周期结束时为申请人提供2个月的时间来解决已发现的缺陷。

所有审评活动的结果都在FDA内部召开的总结会议（Wrap-Up Meeting）期间进行整合，以促进对拟议产品的安全性、有效性和质量的全面了解，并就监管行动做出初步决定。在会议上，讨论解决问题的计划，根据问题的不同，这些问题将在内部或与申请人一起解决。

5、对申请作出正式决定（Take Official Action）

在审查结束时，FDA将根据审评结果发布以下两种决定性文件之一：

- 批准信：授权申请人销售产品，可能附加特定条件，如上市后研究要求。如果FDA决定批准申请，RPM会起草批准函。
- 完整回复信（Complete Response, CRL）：列出需解决的不足之处和纠正措施的建议，待问题解决后可重新申请审批。

6、事后行动反馈（Post Action Feedback）

该活动的重点是学习并总结本次审评经验。可以在评审会议结束时（通常是在批准以外的行动中召开）进行，也可以在批准后的反馈/经验教训会议上进行。如果合适的话，这两次会议可以合并为一次会议。

对于申请人来说，如获批准，申请人可启动产品上市计划，但同时需履行上市后责任，包括但不限于：

- 上市后研究：按照FDA要求开展补充研究，进一步验证产品的长期安全性或疗效。
- 定期安全报告：提交与产品使用相关的安全性数据。
- cGMP合规：持续维护生产的质量管理规范，确保产品始终符合高标准。
- 重大变更申报：如涉及生产工艺、成分或标签的重大变更，需提交补充申请获得批准。

注：关于注册检验

申请人需在BLA时提供代表性样品，以及对这些批次样品检验的结果汇总。

FDA实验室会核实这些方法的性能以及申请人提交的结果。在pre-BLA或在BLA提交之后，FDA实验室可以要求申请人提供标准品、受控样品、试剂、物料安全数据表（Material Safety Data Sheets, MSDS）和试验用品。

FDA基于风险，一般不在上市许可申请期间启动注册检验，如有因情形可在批准前检查时要求现场检验或者抽样送往FDA实验室检验，以及在审评期间即通过FDA实验室检验开展批签发相关工作。

CBER在生物制品BLA审评期间可在批签发体系下要求检验高风险制品（如疫苗、血液制品等）。对于特征明确的生物制品（重组蛋白制品、单克隆抗体等），免于批签发，但FDA保留重新要求的权力。

三、生物制品许可申请申报资料

1、申报资料的内容

BLA申报资料通常按照“通用技术文件”（Common Technical Document，简称CTD）模块结构组织，包括以下五个模块：

- 模块1：行政信息和处方信息；
- 模块2：综合概要（包括质量、非临床和临床的综合概要）；
- 模块3：质量（CMC）信息；
- 模块4：非临床研究报告；
- 模块5：临床研究报告。

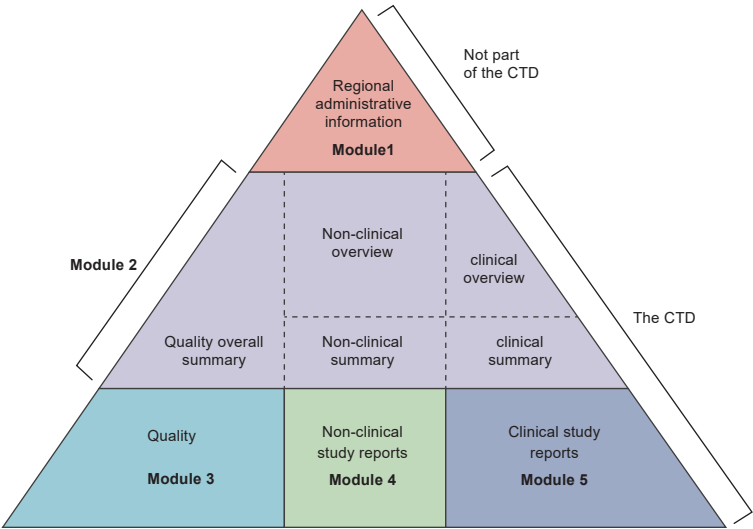


图2 CTD结构

其中模块1部分，包括FDA表格356h，它是BLA申报的申请表，包含产品、申请人和申请性质的关键信息，是所提交数据的高层次概括。申请人在填写表格时必须确保信息的准确性与完整性，以避免不必要的审评延误。此外模块1还包括专利声明与独占声明、标签草案、环境评估报告（如适用）、宣传材料、风险管理计划、上市后研究等。

2、电子通用技术文档（eCTD）格式与技术要求

自2017年5月5日起，BLA申报强制执行电子通用技术文档（eCTD）。当前，所有电子申报必须采用FDA支持的eCTD标准版本，具体为eCTD v3.2.2或v4.0，以确保符合FDA《数据标准目录》的要求，通过FDA的电子提交网关（ESG NextGen, Electronic Submissions Gateway Next Generation）进行提交。

其中，eCTD v4.0是基于ICH于2015年发布的新版标准。FDA已于2024年9月16日起接受申请人自愿按eCTD v4.0提交新申请，并计划于2029年起全面强制实施该版本。

相比之前的v3.2.2版本，eCTD 4.0具有以下显著改进：

- 统一XML文件：引入灵活的文件分组方式，简化提交单元的组织与管理。
- 上下文功能：取代传统研究标签文件，帮助审评人员更清晰解读文件内容及其作用。
- 文件重复使用：为每份文档分配唯一标识符，支持跨多个申请的重复使用，无需重复上传文件。

四、生物制品许可前检查（PLI）

1、什么情况下需要检查

FDA采用基于风险的评估方式，使用申报资料中提交的信息和FDA已有的该场所信息，确定是否需要检查。优先安排被认为是高风险的药品监管检查，依据多个具体标准进行评估，例如：

- 设施类型：如生产厂、质量控制实验室等；
- 设施的合规历史：包括是否在过去四年内接受过检查；
- 风险信号：如与该设施相关的风险记录、召回历史及性质等；
- 所生产产品的固有风险：如剂型、给药途径、是否为无菌产品、活性药物成分浓度、是否为应急使用产品等；
- 是否曾接受外国监管机构的检查。

在生物研究监测（涵盖临床和非临床研究）检查方面，FDA也会基于多项风险因素进行考虑，包括：

- 合规历史；
- 与该研究现场有关的投诉；
- 该现场所涉及的申请数量；
- 入组人数；
- 协议例外/偏离的数量；
- 数据异常情况。

对BLA来说，通常不豁免PLI，可与其它检查程序一起执行，如cGMP检查。对CMC（Chemical, Manufacturing, and Control）来说，必须确保产品及其生产、加工、包装或贮存的所有相关设施符合适用的法规要求。一个生物制品许可涵盖所有相关场地，且每个场地都必须接受FDA的检查，确认其是否符合现行药品生产质量管理规范（cGMP）及21 CFR第210、211、600、610和820部分的相关章节的要求。只有在确认所有相关设施符合这些法规和标准后，才会批准生物制品许可申请。

2、检查目标

包括三个基本检查目标：商业化生产是否准备就绪、与申请材料的一致性、以及数据可靠性。

其中，对于商业化生产是否准备就绪，FDA采用基于系统划分的现场检查方法，将制药场地划为六大系统进行现场检查：质量系统、设施和设备系统、物料系统、生产系统、包装和标签系统以及质控实验室系统。

如蛋白质原液生产，重点关注以下方面：

- 原料控制，包括动物来源的原料、细胞库、酶等；
- 生产工艺控制，包括发酵/细胞培养、收获/纯化、灭活/清除、稳定性等；
- 设备清洁和交叉污染，特别是对于高活性或有毒化合物；
- 实验室方法验证和转移，包括外来因子检测、支原体检测、病毒安全性检测等；
- 变更控制和报告，包括对关键原料、设施、设备、工艺、方法等的变更评估和通知；
- 不良事件报告，包括对可能与蛋白质原液有关的严重和非预期的不良事件的调查。

3、检查时间

检查始终为预先通知，依据生产计划安排，通常安排在审评周期的中期进行。

如果FDA认为BLA许可前检查是必要的，FDA的目标是在检查前至少提前60天且最迟不晚于审评中期（mid-cycle）通知生产企业有检查意向。FDA保留在审评期间任何时间对所有申报产品执行检查的权力，无论FDA是否已与工厂就检查目的进行沟通。如果已开始对检查进行规划，但工厂尚未准备好接受检查，则工厂应提交一份书面解释，并给出可执行检查的日期。

4、检查报告与检查结果

在完成现场检查后，FDA会对检查发现进行评估，以判断该场地是否符合相关法律法规的要求，并据此对检查进行分类。检查结果分为以下三种类型：

- ◉ 无需采取措施（No Action Indicated, NAI）：表示检查过程中未发现任何可反对的条件或操作；
- ◉ 建议自愿整改（Voluntary Action Indicated, VAI）：表示发现了可反对的条件或操作，但FDA不准备采取或建议采取任何行政或监管措施；
- ◉ 需采取官方措施（Official Action Indicated, OAI）：表示建议采取监管和/或行政措施。

FDA根据检查过程中收集的信息，以及企业在检查后提供的补充材料，综合确定最终的检查结果（批准建议或暂不批准建议）。尽管检查员的检查结果建议是重要依据，但FDA还会进一步考虑企业对FDA 483表中所列问题的回应，以及其提出或已执行的整改措施，作为最终批准的参考依据。

5、关键考量点

在提交BLA之前需完成工艺验证，并在申报资料中提交完整的工艺验证数据，许可前检查期间需要有商业化生产。

所有生产场地必须在提交BLA前在FDA注册，在提交BLA时，即应处于“可接受检查（Ready for Inspection）”状态，并在356h表格中予以说明。

应在提交的BLA资料中提供原液、成品的初步生产时间表，以支持检查计划，生产设施应在运行并生产被审查的产品原液和成品。

五、申报攻略

1、加速程序

为了促进和加快新药审批，解决在治疗严重或危及生命的病症时未满足医疗需求的情况，FDA制定了四种加速程序：快速通道、突破性疗法、加速批准和优先审评。一个药物研发计划可能适用多个加快程序，详情如下表。

表1 FDA加速程序*

项目	快速通道 Fast track	突破性治疗 Breakthrough therapy	加速审批 Accelerated approval	优先审评 Priority review
获得资格标准	①拟用于治疗严重病症，且非临床或临床数据表明存在解决尚未满足的医疗需求的潜力 或②被认定为合格的感染性疾病治疗药品	拟用于治疗严重病症，且初步临床证据表明其在临床显著终点上相比现有疗法可能有明显改善	治疗严重病症，且通常比现有疗法具备有意义的优势，并在以下方面显示出疗效： ①在一个替代终点(surrogate end-point)上显示疗效，该终点有合理可能预测临床获益 或②在一个早于不可逆性发病率或死亡率 (IMM) 即可测量的临床终点上显示疗效，该终点有合理可能预测对IMM或其他临床获益的影响(即所谓的中间临床终点)	①治疗严重病症的药品申请（原始申请或有效性补充申请），且若获批，将在安全性或有效性方面带来明显改善 或②按照《食品药品和化妆品法》第505A要求的儿科研究报告提出的标签说明变更补充申请 或③已被认定为合格的感染性疾病治疗药品的申请 或④任何使用优先审评凭证的药品申请或补充申请
提交时间	随IND或之后。理想情况下，不晚于 pre-BLA或 pre-NDA会议	随IND或之后。理想情况下，不晚于II期末会议	申请人通常应在药物研发阶段与审评部门讨论获得加速批准的可能性，例如，就拟采用的终点是否可作为批准依据进行沟通，并讨论确证性试验的安排——这些试验通常应在获批时已经启动	随原始 BLA/NDA 或有效性补充申请提交
FDA 回应的时限	收到申请的60个日历日内		没有具体规定	收到原始BLA/NDA或有效性补充申请的60个日历日内
特点	①采取加快研发和审评的措施 ②滚动审评	①从I期开始，即提供有效的药品开发强化指导 ②官方高级管理介入的组织承诺 ③滚动审评 ④如在提交 BLA / NDA 或有效性补充申请时有临床数据支持，可能有资格获得优先审评	根据对替代终点或中间临床终点所显示的疗效进行批准，该终点有合理的可能性预测药物的临床获益	上市申请审评时间更短（6个月，而标准审评为10个月） （自申请被接收并完成初步审核（即60天归档日期）起算）
其他注意事项	如果不再符合快速通道的资格标准，则可撤销认定	如果不再符合突破性治疗的资格标准，则可撤销认定	①提交宣传材料 ②开展所有要求的批准后试验，确认并阐述预期的临床获益或对不可逆发病率或死亡率的作用 ③若未达预期，可撤回	在提交原始BLA/NDA或有效性补充申请时，予以认定

*此外，还有第五种特殊认定和审评途径——适用于严重疾病的再生医学疗法的加快程序。

2、沟通交流会议

申请人和FDA审评人员之间有六种类型的正式会议：A类、B类、B类（阶段结束（EOP））、C类、D类以及INTERACT会议，详情见表2。

沟通交流会议包括以下4种会议形式：

- 现场面对面会议（in person face-to-face）
 - 电话会议（teleconference）
 - 虚拟面对面会议（视频会议，virtual face-to-face）
 - 仅书面回复形式（written response only, WRO）

每年，FDA的审评人员都会与寻求有关新药和生物制品研发及审评建议的申请人举行大量会议。这些会议往往是药物和生物制品开发过程中的关键节点。因此，确保此类会议能及时、有效、规范地开展具有重要意义。

为提高会议效率和合理使用FDA资源，申请人应在申请会议前充分利用FDA提供的公开信息，如法规指南和数据库等在线资源；应提前规划，尽量在较少次数的会议中集中讨论相关问题，避免一次会议中提出过多或过于复杂的问题，通常建议提交的问题总数不超过10个。

表2 FDA沟通交流会议类型

会议类型	会议描述	回复时间 自收到会议申请之日起，日历日	会议资料提交 (日历日)	召开时间 (自收到会议申请之日起，日历日)
A	用于推动停滞的药物开发计划或解决重要安全问题，如 • 争议解决会议； • 讨论临床暂停的会议； • 收到特殊方案评估不批准意见后的会议； • 收到非批准监管决定后3个月内提出的行动后会议； • 收到拒绝受理函后30天内发起的会议。	14天	申请会议时	30天
B	• Pre-IND会议； • 紧急使用授权前会议； • Pre-NDA/Pre-BLA 会议； • 收到非批准监管决定后超过3个月提出的行动后会议； • 与风险评估与缓解策略或上市后要求有关的会议； • 针对已获突破性疗法或再生医学先进疗法(RMAT) 指定的产品，讨论整体开发计划的会议。	21天	会议前30天	60天
B (EOP)	• 某些I期结束会议； • II 期结束（即III期前）会议	14天	会议前50天	70天
C	除A类、B类、B类(EOP)、D类或INTERACT会议以外的关于产品开发和审评的任何会议，包括就使用生物标志物作为新的从未使用过的替代终点进行早期磋商	21天	• 申请会议时（对于作为拟议使用背景下产品批准主要依据的新替代终点的使用的早期磋商请求的 C 类会议，会议资料应在申请会议时提交） • 会议前47天（如果C 类会议的召开时间早于 FDA 收到会议请求之日起75天，会议资料将不早于FDA发出会议批准函的回复时间后7个日历日）	75天
D	专注讨论关键决策点的问题，以提供对推动项目前进至关重要的及时反馈。通常不超过两个问题。 • 正式会议后产生的新问题； • 小范围主题相关的几个问题； • 不需要详细建议的开发过程中的一般性问题。	14天	申请会议时	50天
INTERACT	为具有创新性、早期开发阶段(IND提交前或Pre-IND会议前) 面临独特挑战的产品和开发项目提供支持，帮助解决可能阻碍产品进入临床试验的关键问题。 • 针对所有CDER和CBER产品中在早期开发阶段存在独特挑战的创新产品和开发项目，提出的问题（即FDA尚无现有指南或书面资料可供企业参考的问题） • 在Pre-IND会议前需要解决的相关问题	21天	申请会议时	75天

3、工艺变更

在生物制品的开发与生产过程中，持续优化工艺、提升产品质量始终具有重要意义。然而，任何工艺变更均伴随着潜在风险，因此必须进行科学、审慎的管理。

有效的工艺变更管理包括两个关键方面：

- 系统性的变更控制——通过cGMP质量管理体系中的变更控制程序进行规范化管理，确保变更被妥善识别和记录。
- 变更影响评估——系统评估工艺变更对产品质量、安全性和有效性的可能影响。

本文主要阐述第二个方面。

在小分子化学药品中，常使用“相同”或“等效”来描述变更前后产品的一致性。然而，对于生物制品，更倾向于使用“可比”这一术语，原因在于其分子结构的复杂性与天然异质性：

- 复杂的分子结构与修饰：生物制品具有多种翻译后修饰，导致结构上存在天然变异；
- 降解风险与生产过程变化：在整个生产流程中，产品可能经历化学或物理降解；
- 分析手段的局限性：受限于当前技术，难以完全检测出所有可能的微小差异，尤其是在异质性较高的分子中。

基于此，ICH Q5E 指出，变更前后产品需达到“高度相似”的水平。也就是说：变更前后的“可比性”并不要求产品的所有质量属性完全一致，而是需有充分科学依据证明，观察到的任何差异不会对产品的安全性或有效性产生不良影响。

可比性研究旨在确认工艺变更前后所生产的产品在质量、安全性和有效性方面具有可比性。一个有效的可比性研究通常包括以下3个考虑点：

(1) 基于风险的变更评估

应根据工艺变更对产品关键质量属性（如效价、纯度、结构特性等）的潜在影响进行风险分级，不同风险等级的变更，对应不同的监管要求和数据支持力度。

风险评估有助于定义可比性研究的程度、批次选择以及需要开展的研究内容。

(2) 可比性研究是逐步递进的

在评估产品可比性时，应采用逐步递进的方法，根据变更的风险程度，依次开展不同层级的研究，以科学确认变更前后产品的一致性与可比性。

用于可比性研究的核心数据来自于常规的批放行检测、全面的质量表征以及在工艺控制和结果方面进行的比较。根据开发阶段、变更性质以及风险评估的结果，可能还需要建立稳定性和强制降解数据才能建立可比性。如果无法根据质量数据建立可比性，则需要进行非临床和/或临床研究。

(3) 与产品所处的阶段相适应

在产品开发初期，由于对产品和工艺的知识、临床数据积累有限，此阶段的变更更易于接受，可比性研究的目标主要是支持早期安全性。随着开发进展及分析技术的成熟，可比性研究应逐步扩展并更加全面。

在临床III期及上市申请阶段，若实施重大工艺变更，且无计划开展进一步的临床试验以支持变更，则需开展与已上市产品同等严格的可比性研究，以满足监管要求。

有两点值得注意：开发过程中，有些变更是需要尽早开展甚至避免的。原则上，生物制品临床试验期间对安全性和有效性有重大影响的变更应在确证性临床试验结束前完成。

表3 全生命周期不同阶段的药学变更考虑

阶段	临床前阶段	临床阶段		上市申请及上市后阶段
		早期临床阶段	确证性临床阶段	
阶段特点	以首次人体临床试验为目标	渐进性、阶段性		成熟、认知较为全面和信息明确
变更评估重点	毒理批与临床批可比	对受试者安全性的影响	对受试者安全性的影响、对临床试验结果科学性的影响	对安全性、有效性和质量可控性的风险和产生影响的程度
FDA注册变更分类	不适用	信息修订（Information amendments）： 一般在递交后等待30日，确定FDA无任何回复或沟通要求后再实施。 年度报告（Annual reports）： 无需告知，年报体现		重大变更：递交需批准的变更（PAS）； 中等变更： 在变更实施前至少30天向FDA递交补充申请（CBE-30）； FDA收到补充申请后可实施变更（CBE-0）； 微小变更：可立即实施，通过年报形式递交。

六、附录

1、常用法规清单

PHS Act § 351 (《公共卫生服务法案》第351节)

21 CFR (《联邦法规》第21卷)

The CDER 21st Century Review Process Desk Reference Guide

The Comprehensive Table of Contents Headings and Hierarchy

Compliance Program 7346.832: Pre-Approval Inspections/Investigations

Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologics

Expedited Programs for Serious Conditions – Drugs and Biologics

Formal Meetings Between the FDA and Sponsors or Applicants of PDUFA Products – Guidance for Industry

INDs for Phase 2 and Phase 3 Studies – Chemistry, Manufacturing, and Controls Information

2、金斯瑞蓬勃生物RA服务简介

药政注册团队向各类生物药开发项目提供全程CMC法规支持，参与开发方案制定、风险评估、申报资料撰写、官方审评沟通等服务，为开发过程中遇到的问题提供法规策略建议，为项目的有效推进和交付提供法规支撑。

法规支持：

- 依据项目类型、产品特点、申报需求进行项目风险评估，参与开发方案制定；
- 为项目团队提供法规支持，及时解答项目的法规需求，提供申报策略建议；
- 提供变更评估及申报策略建议；
- 提供非临床、临床研究中涉及的CMC建议；

申报服务：

- 依据国际通行CTD准则提供申报资料撰写（CMC和非临床模块）服务；
- 及时回应监管机构的审评问询，解读批件中的审评意见并支持行动计划的制定；
- 并通过第三方CRO，为客户提供临床方案制定及注册代理服务。

bio

ProBio

蓬勃生物

蓬勃生物(ProBio)拥有一站式生物药研发生产平台，主要致力于为细胞和基因治疗(CGT)药物、疫苗、抗体及重组蛋白药物等提供从靶点开发到商业化生产的端到端CDMO服务。蓬勃生物在美国、荷兰、韩国、上海、香港、南京等地设有公司以服务全球客户。自2017年10月，共助力美国、欧洲、亚太等区域客户获得70余个IND批件。蓬勃生物的细胞和基因治疗整体解决方案涵盖了非注册临床、工艺开发，注册临床和商业化全阶段质粒、病毒、mRNA疫苗及核酸药物生产。蓬勃生物的生物药开发解决方案涵盖生物药尤其是抗体药发现、抗体工程和抗体评价。在生物药CDMO服务方面，蓬勃生物为客户提供包括细胞系开发、宿主细胞商业化授权、上下游工艺开发、分析方法开发和临床样品及商业化生产等在内的一体化CDMO服务，并提供分批补料和灌流工艺以满足增长的抗体蛋白药的需求。GMP生产车间满足FDA、EMA和NMPA监管要求。金斯瑞蓬勃生物始终以“合作加速创新”为理念，致力于帮助客户缩短生物药进入临床的时间，显著降低客户的研发成本，加速医药转化，共创健康未来。

ProBio

Our Values

Customer Centric · Innovation · Integrity

联系我们



www.probiocdm.com



+86-025-58897288-3172



江苏省南京市江宁科学园雍熙路28号



USA: cdmo.us@probiocdm.com

China: cdmo.cn@probiocdm.com

APAC: cdmo.apac@probiocdm.com

Europe: cdmo.eu@probiocdm.com

Japan: cdmo.jp@probiocdm.com

South Korea: cdmo.kr@probiocdm.com

