



生物制品 上市申请手册

——NMPA, 药学篇, 2024年版



目录

前 言	1
缩略词表	2
一、基本概念	3
1、药品上市许可	3
2、沟通交流会议	3
3、eCTD	3
4、生物制品注册分类	3
二、上市申请流程	4
1、药品研发、生产企业工作流程	4
2、CDE审批流程	6
三、上市申请攻略-药学篇	9
1、文档形式要求	9
2、上市许可申请药学资料清单.....	11
3、药学开发策略分解	12
四、药学变更和可比性研究	17
1、药学变更法规背景	17
2、药学变更研究策略	18
五、注册核查和检验	21
1、药品注册核查	21
2、药品注册检验	24
六、附录	27
1、常用法规清单	27
2、蓬勃生物RA服务简介	27



前 言

该《生物制品上市申请手册》主要面向生物制品向中国药品监督管理局递交上市许可申请，分别从药品研发、生产企业以及药品监督管理局两个立场，阐述了生物制品上市许可申请的基本流程和工作内容。另外，本手册内容专注于生物制品CMC（化学、生产和控制）部分，希望这些行业经验、药品审评实践能够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。我司于2024年进行本手册首次编写，后续将随着药品审评审批制度的深化、以及法律法规和指导原则的变化不断更新，欢迎各位读者提出宝贵建议，我们将持续改进。

缩 略 词 表

英文简称	英文全称	中文全称
BLA	Biologics License Application	生物制品许可申请
BSE	Bovine Spongiform Encephalopathy	牛海绵状脑病
CDE	Center For Drug Evaluation	药品审评中心
CDMO	Contract Development and Manufacturing Organizations	合同研发生产机构
CFDI	Center for Food and Drug Inspection of NMPA	国家药品监督管理局食品 药品审核查验中心
CMC	Chemistry, Manufacturing and Controls	化学、生产和控制
CTD	Common Technical Document	通用技术文档
DTD	Document Type Definition	文档类型定义
eCTD	Electronic Common Technical Document	电子通用技术文档
GMP	Good Manufacturing Practice	药品生产质量管理规范
IND	Investigational New Drug	研究性新药
MCB	Master Cell Bank	主细胞库
NDA	New Drug Application	新药申请
NMPA	National Medical Products Administration	国家药品监督管理局
OCR	Optical Character Recognition	光学字符识别
PCB	Primary Cell Bank	原始细胞库
PPQ	Process Performance Qualification	工艺性能确认
QOS	Quality Overall Summary	质量综述
TSE	Transmissible Spongiform encephalopathies	可传染性海绵状脑病
UPB	Unprocessed Bulk	未加工品（未处理收获液）
WCB	Working Cell Bank	工作细胞库
WD	Working Day	工作日
XML	Extensible Markup Language	可扩展标记语言

一、基本概念

1、药品上市许可

申请人在完成支持药品上市注册的药学、药理毒理学和药物临床试验等研究，确定质量标准，完成商业规模生产工艺验证，并做好接受药品注册核查检验的准备后，提出药品上市许可申请，按照申报资料要求提交相关研究资料。药品审评中心经对申报资料进行形式审查，符合要求的，予以受理。

药品审评中心组织药学、医学和其他技术人员，按要求对已受理的药品上市许可申请进行审评。审评过程中基于风险启动药品注册核查、检验，相关技术机构应当在规定时限内完成核查、检验工作。

药品审评中心根据药品注册申报资料、核查结果、检验结果等，对药品的安全性、有效性和质量可控性等进行综合审评。综合审评结论通过的，批准药品上市，发给药品注册证书。

2、沟通交流会议

指在药物研发与注册申请技术审评过程中，申请人与药审中心审评团队就现行药物研发与评价指南不能涵盖的关键技术等问题所进行的沟通交流。

沟通交流会议经申请人提出，由药审中心项目管理人员（以下简称项目管理人员）与申请人指定的药品注册专员共同商议，并经药审中心审评团队同意后召开。

沟通交流的形式包括：面对面会议、视频会议、电话会议或书面回复。申请人与审评团队在沟通交流过程中可就讨论问题充分阐述各自观点，形成的共识可作为研发和评价的重要参考。

沟通交流会议分为Ⅰ类、Ⅱ类和Ⅲ类会议，新药上市许可申请前会议属于Ⅱ类会议，目的是探讨现有研究数据是否满足药品上市许可的技术要求。

3、eCTD

电子通用技术文档（eCTD）是用于药品注册申报和审评的电子注册文档。通过可扩展标记语言（XML）将符合CTD规范的药品申报资料以电子化形式进行组织、传输和呈现。自2021年12月29日起，化学药品注册分类1类、5.1类，以及治疗用生物制品1类和预防用生物制品1类的上市许可申请，可按照eCTD进行申报。

4、生物制品注册分类

生物制品分为预防用生物制品、治疗用生物制品和按生物制品管理的体外诊断试剂。

预防用生物制品的注册分类：1类：创新型疫苗（境内外均未上市的疫苗）、2类：改良型疫苗（境内或境外已上市疫苗产品进行改良，使新产品的安全性、有效性、质量可控性有改进，且具有明显优势的疫苗）、3类：境内或境外已上市的疫苗。

治疗用生物制品的注册分类：1类：创新型生物制品（境内外均未上市的治疗用生物制品）、2类：改良型生物制品（对境内或境外已上市制品进行改良，使新产品的安全性、有效性、质量可控性有改进，且具有明显优势的治疗用生物制品）、3类：境内或境外已上市生物制品。

按生物制品管理的体外诊断试剂得知注册分类：1类：创新型体外诊断试剂、2类：境内外已上市的体外诊断试剂。

二、上市申请流程

申请人在确定候选药物后，需要完成临床前研究，主要包括CMC开发、动物体内的药理、药效和毒理研究。药监机构在确定已有的临床前研究不会对受试者产生潜在安全性风险后，将同意申请人开展临床研究，以逐步评估药物在人体的安全性和有效性，研究数据将用于支持监管机构的上市申请审批。在整个流程中，药品研发、生产企业和药监机构各司其职，共同致力于将安全、有效、质量可控的药品推向市场、造福患者。



图1 药品开发全流程概览

1、药品研发、生产企业工作流程

在实际工作中，药品研发和生产企业应履行责任，理解药品设计和开发过程，为药监机构审评提供夯实可靠的数据和材料，并在获批后确保提供安全、有效和质量可控的药品，其主要工作内容如下：

(1) 开展CMC工艺和分析方法开发，CMC工艺开发包括稳定细胞株的构建、细胞培养和纯化工艺开发、制剂处方及制剂工艺开发。

(2) 建立细胞库，进行细胞培养和纯化、制剂工艺放大确认、分析方法确认。

(3) 进行中试批次放大生产，进而完成一系列稳定性研究、结构确证和理化性质研究、药理学研究、药代动力学研究、毒理学研究，以及细胞库、生产过程中生产终末细胞、细胞培养收获液检定和病毒灭活/清除工艺验证。最终整理各项资料撰写申报材料进行临床试验申请。

(4) 临床试验一般分为四期，I期主要进行安全性评估，II期主要进行有效性评估，III期会在更多的患者上进行随机对照试验，进一步对有效性和安全性进行评估，达到预期指标后即可进行新药上市申请（NDA/BLA）；在上市后进行IV期，考察在广泛使用条件下的药物的疗效和不良反应、评价在普通或者特殊人群中使用的利益与风险关系以及改进给药剂量等。

(5) 在临床试验过程中，CMC开发工作需同步进行，主要包括工艺优化、工艺表征以及工艺确认，对上下游工艺、制剂工艺、分析方法进行进一步的完善，进一步细化控制策略和质量标准，确保商业化生产的产品质量稳定可靠。最终锁定各项工艺、方法、质量标准，在获得药监局药品生产许可后，提交新药上市申请（NDA/BLA），获批后即可开展商业化生产，供应给患者用药。同时上市后仍需对生产各环节进行持续性验证，也持续保障药品安全、有效、质量可控。

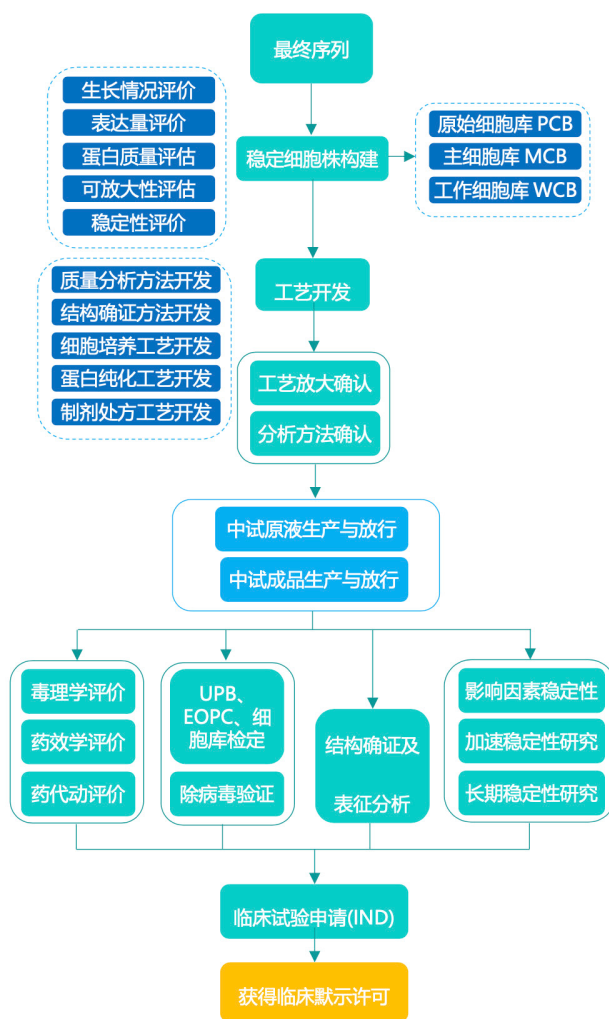


图2 IND申请前研究流程

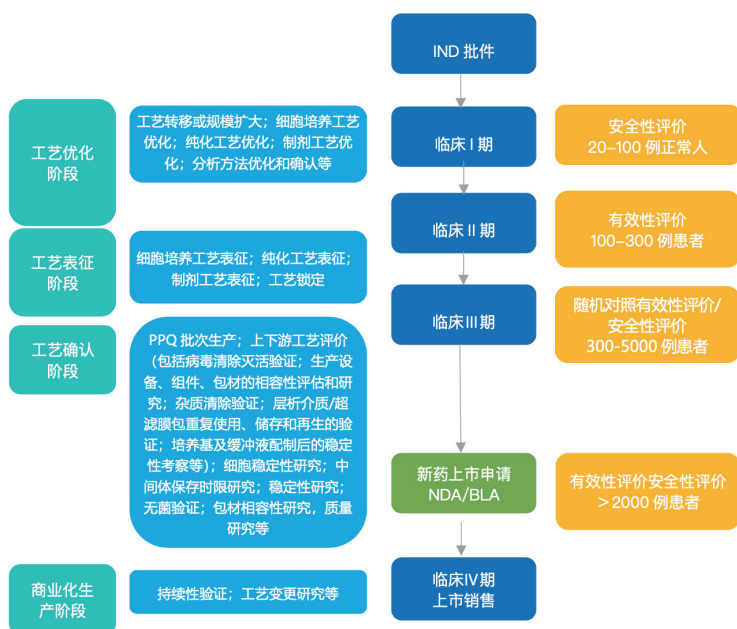


图3 IND获批后研究流程

2、CDE审批流程

2.1一般审批流程

申请人在完成支持药品上市注册的药学、药理毒理学和药物临床试验等研究，确定质量标准，完成商业规模生产工艺验证，并做好接受药品注册核查检验的准备后，提出药品上市许可申请，按照申报资料要求向国家药品监督管理局（NMPA）药品审评中心（CDE）提交相关研究资料。CDE和NMPA的审评和批准流程如下：

- ①受理
- ②技术审评
- ③注册核查（审评过程中基于风险启动）
- ④注册检验（审评过程中基于风险启动）
- ⑤综合评价
- ⑥行政审批
- ⑦行政许可决定
- ⑧制证送达

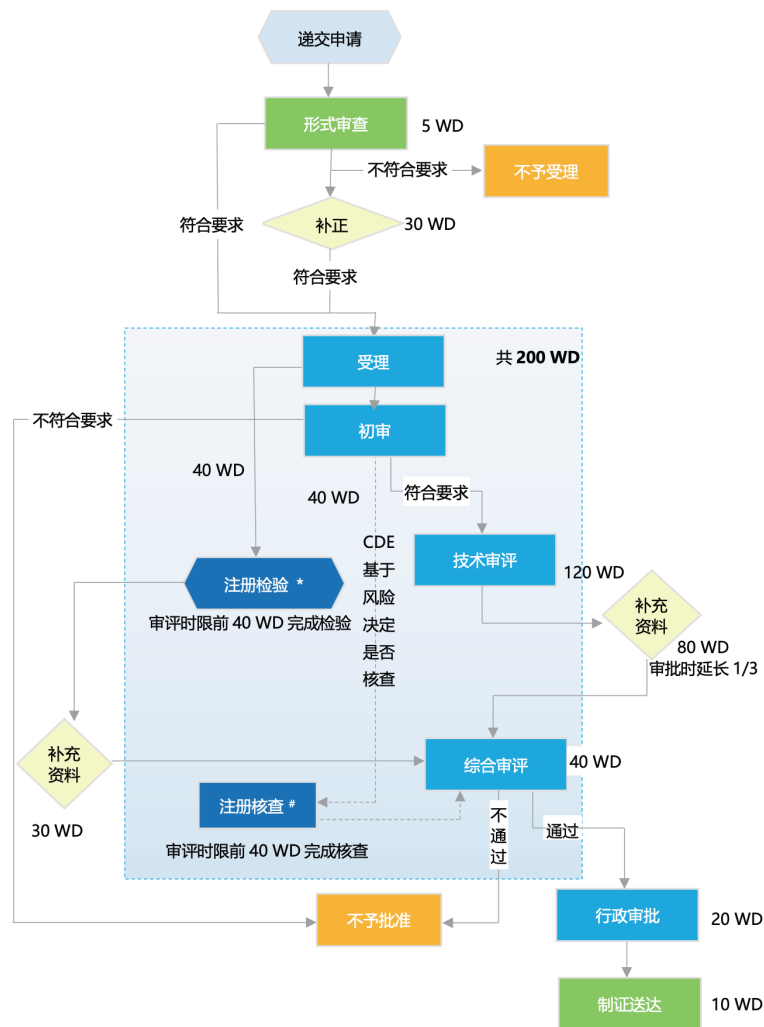


图4 CDE审批流程

备注：

* 注册检验除了上图中所述的一般流程外，申请人也可选择进行“前置注册检验”。

药品审评中心根据注册工作需要提出是否启动动态生产现场核查要求，由核查中心基于审评中心启动的核查任务开展动态核查。

2.2加速上市流程

NMPA除了一般审批流程之外，还有四条“快速通道”（药品加快上市注册程序）助力药品研发和上市，包括突破性治疗药物程序、附条件批准程序、优先审评审批程序、特别审批程序。“快速通道”贯穿整个药物研发周期。



图5 加速上市程序

具备如下条件，则有机会纳入NMPA优先审评审批，可缩短审评时限、优先核查与检验、滚动递交资料：

- (一) 临床急需的短缺药品、防治重大传染病和罕见病等疾病的创新药和改良型新药
- (二) 符合儿童生理特征的儿童用药品新品种、剂型和规格
- (三) 疾病预防、控制急需的疫苗和创新疫苗
- (四) 纳入突破性治疗药物程序的药品
- (五) 符合附条件批准的药品
- (六) 国家药品监督管理局规定其他优先审评审批的情形

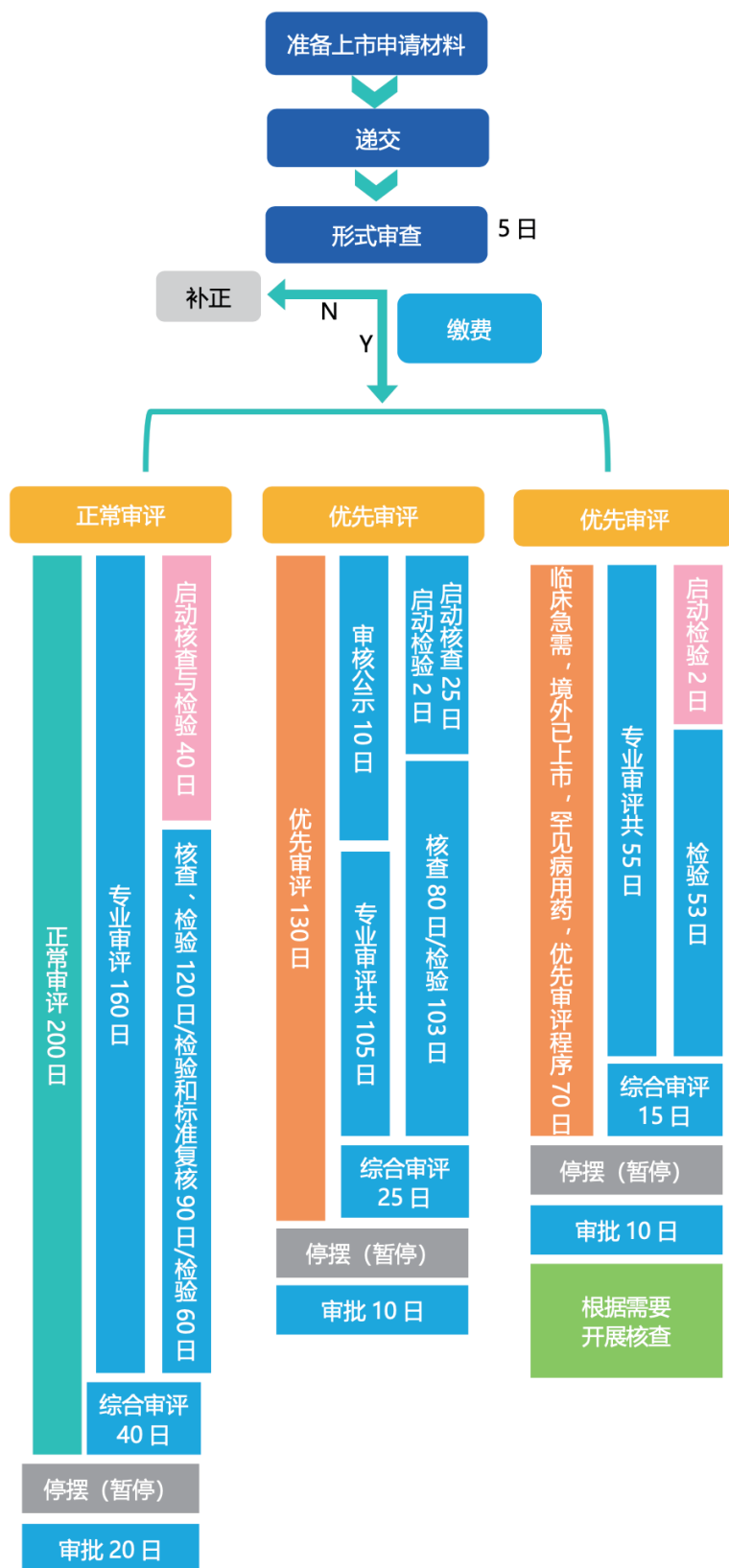


图6 正常和加速上市程序工作时限对比

三、上市申请攻略-药学篇

1、文档形式要求

上市许可申请的申报资料采用CTD的形式进行组织，使信息的呈现非常清晰和透明。CTD主要分为五个模块：

- 模块1（申报地区行政管理信息）
- 模块2（通用技术文档总结）
- 模块3（药学研究信息）
- 模块4（非临床研究报告）
- 模块5（临床研究报告）

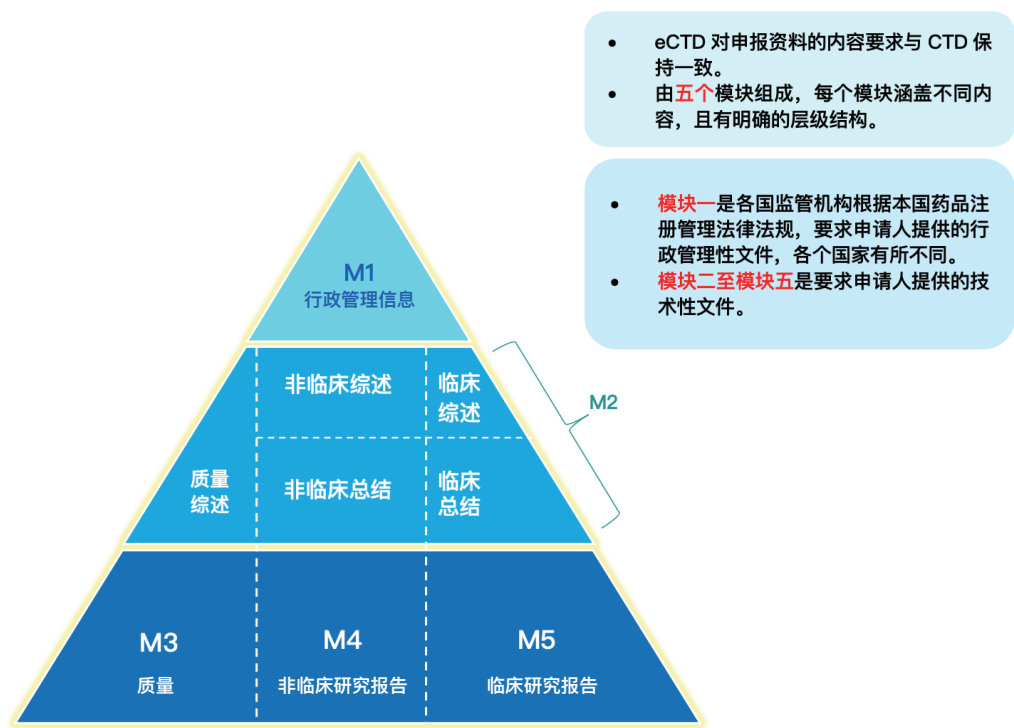


图7 CTD框架

根据国家药监局公告，自2023年1月1日起，申请人提交的国家药监局审评审批药品注册申请以及审评过程中补充资料等，须以电子形式递交。NMPA从2021年12月29日起，化学药品注册分类1类、5.1类，以及治疗用生物制品1类和预防用生物制品1类的上市许可申请，可按照eCTD进行申报，但并非强制要求。相比于中国申报，eCTD在美国、欧洲和日本等国家已应用得非常成熟，中国目前正处于从电子申报资料逐渐过渡到eCTD的过程中，二者存在一定区别（见下表）。

表1 中国电子申报和中国eCTD申报对比

项目	中国电子申报	中国eCTD申报
法规要求	国家药监局药审中心关于更新《申报资料电子光盘技术要求》等文件的通知	《国家药监局关于实施药品电子通用技术文档申报的公告（2021年第119号）》
实施时间	2024年3月1日	2021年12月29日
实施范围	所有	化学药品注册分类1类、5.1类 治疗用生物制品1类 预防用生物制品1类
强制性	强制	非强制
光盘资料	一次性写入光盘，CD-R, DVD+R, DVD-R, 标准120型档案级光盘	一次性写入光盘，CD-R, DVD+R, DVD-R
编号管理	仅申请号	含原始编号、申请编号、序列号
申请编号	YPD/YLD/YFD/YBD	(x, y, l) +4位年份+5位流水号
文档结构	统一结构	不同申请事项采用不同结构
DTD和区域Schema文件	无	有
校验和值的算法	SM3	MD5
全声明周期管理	无	有
目录文件	有	无
不适用章节	目录文件夹内标注	在说明函中说明
路径和文件名	由根目录文件夹开始的所有文件夹和文件名（含扩展名）路径长度不应超过180个字符；单一文件夹和文件名（含扩展名）长度不应超过64个字符	由根目录文件夹开始的所有文件夹和文件名（含扩展名）路径长度不应超过180个字符；单一文件夹和文件名（含扩展名）长度不应超过64个字符
文件和文件夹命名	汉字；英文字母a-z；数字0-9；中划线和下划线	英文字母a-z；数字0-9；中划线和下划线
文件大小	单个PDF不得超过200 M，单个临床试验数据库文件不得超过4 GB	普通单个PDF不得超过500 M，单个临床试验数据库文件不得超过4 GB
书签和超链接	超过5页的单个申报文件添加书签，适当添加超链接	超过5页的单个申报文件添加书签，更复杂的超链接要求
验证要求	有	有
电子签章	对所有PDF文件使用申请人或注册代理机构电子签章；申请表需由申请人、生产企业（如适用）同时进行电子签章	对所有PDF文件使用申请人或注册代理机构电子签章；申请表还需使用法定代表人电子签名

无论是电子申报资料，还是eCTD，企业在撰写药学申报资料时，需在如下方面满足申报文件的要求：

- (1) 外文在提交资料中的要求
- (2) 文件格式、版本及光学字符识别（OCR）
- (3) 页码编制的要求
- (4) 书签与超文本链接
- (5) 对文件压缩、加密
- (6) 文件大小的要求
- (7) 电子签名

2、上市许可申请药学资料清单

申请人按照CTD的形式进行组织上市许可申请的药学资料，在模块3（质量）展示药学研究的主体数据，在模块2展示质量综述（QOS），QOS是对模块3中主体数据的总结，不应包含未出现在CTD模块3或其他部分的信息或数据，应重点强调产品的关键参数，并对模块3中的信息与其他模块中的支持性信息整合后的关键问题进行讨论。除附表及附图外，生物制品的QOS一般不超过80页。针对NMPA的生物制品上市许可申请，模块3主体数据组织形式参考ICH M4Q，并在eCTD中将3.2.R扩展为6个分章节。

表2上市许可申请药学资料清单

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生产商
		3.2.S.2.2生产工艺和工艺控制
		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/或评价
		3.2.S.2.6生产工艺的开发
	3.2.S.3特性鉴定	3.2.S.3.1结构和理化特性
		3.2.S.3.2杂质
	3.2.S.4原料药的质量控制	3.2.S.4.1质量标准
		3.2.S.4.2分析方法
		3.2.S.4.3分析方法的验证
		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/标准品	
	3.2.S.6包装系统	
	3.2.S.7稳定性	3.2.S.7.1稳定性总结和结论
		3.2.S.7.2批准后稳定性研究方案和承诺
		3.2.S.7.3稳定性数据
3.2.P制剂	3.2.P.1剂型及产品组成	
	3.2.P.2产品开发	3.2.P.2.1处方组成
		3.2.P.2.1.1原料药
		3.2.P.2.1.2辅料
		3.2.P.2.2制剂研究
		3.2.P.2.2.1处方开发过程
		3.2.P.2.2.2过量投料
		3.2.P.2.2.3制剂相关特性
		3.2.P.2.3生产工艺的开发
		3.2.P.2.4包装系统
		3.2.P.2.5微生物属性
		3.2.P.2.6相容性
	3.2.P.3生产	3.2.P.3.1生产商
		3.2.P.3.2批处方
		3.2.P.3.3生产工艺和工艺控制
	3.2.P.4辅料的控制	3.2.P.4.1质量标准
		3.2.P.4.2分析方法
		3.2.P.4.3分析方法的验证
		3.2.P.4.4质量标准制定依据
		3.2.P.4.5人或动物源辅料
		3.2.P.4.6新型辅料
	3.2.P.5制剂的质量控制	3.2.P.5.1质量标准
		3.2.P.5.2分析方法
		3.2.P.5.3分析方法的验证
		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/标准品	
	3.2.P.7包装系统	
	3.2.P.8稳定性	3.2.P.8.1稳定性总结和结论
		3.2.P.8.2批准后稳定性研究方案和承诺
		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外源因子的安全性评价	
	3.2.A.3辅料	
3.2.R区域性信息	3.2.R.1工艺验证	
	3.2.R.2批记录	
	3.2.R.3分析方法验证报告	
	3.2.R.4稳定性图谱	
	3.2.R.5可比性方案（如适用）	
	3.2.R.6其他	

3、药学开发策略分解

3.1上游构建和细胞库建立

目的基因：

采用基因重组技术表达的蛋白，需明确目的基因的来源、设计、优化及合理依据，具备目的基因的核苷酸序列和对应的氨基酸序列、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。

表达载体：

明确表达载体的名称、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。

表达载体抗性基因选择，除另有规定外，不得使用 β -内酰胺类抗生素。

重组质粒的构建：

明确重组质粒构建、克隆筛选方法和酶切鉴定结果，具备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理论序列。

宿主细胞：

明确宿主细胞的名称、来源、培养特性、生物学特性、传代历史（包括驯化过程）和检定结果，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。

细胞株的构建：

明确重组表达载体导入宿主细胞的方式以及克隆、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）、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进行充分的基因全序列确认，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。

细胞库建立：

说明各级细胞库传代方法、制备过程、建库规模和限传代次，明确各级细胞库的保存方法、地点和条件，并提供相应的长期储存稳定性方案和数据。

具备各级细胞库（含代表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），则应能证明生产纯化过程可使病毒灭活或清除。

至少具备主细胞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。

尽可能模拟实际生产条件（如去除选择压力）对细胞库进行连续传代培养，考察细胞水平、基因水平以及蛋白水平的稳定性，明确生产限传代次。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。上市许可申请时，应评估已开展的传代稳定性研究能否满足商业化规模生产需求。

稳定表达克隆或细胞株的筛选及单克隆化操作应在建库之前完成，在制备主细胞库（MCB）和工作细胞库（WCB）过程中不得进行单克隆筛选，以避免由于个别基因突变引起WCB中细胞群体性的遗传特性改变，从原始细胞库（PCB）传代和扩增后保存为MCB，从MCB传代和扩增后保存为WCB，WCB的生物学特性应与PCB一致。

3.2生产用原材料

应充分和完善评估生产用原材料质量控制和安全性风险，明确生产过程中所用的动物源性材料并评估其安全性风险，包括引入外源因子的风险。

对于生产中所用的关键原材料，包括蛋白酶、亲和抗体、化学偶联物等，如果从外部购买，应进行严格的供应商审计，并明确质量标准；如果是自行制备，需具备生产工艺、质量研究和稳定性研究等内容。

在上市许可申请时，需明确临床期间生产用原材料是否发生过变更以及开展了哪些变更研究和评估。

3.3制剂辅料

明确制剂辅料的供货商、执行标准、处方中的功能。需讨论对制剂性能有潜在影响的辅料及其特性。

需制定辅料的企业内控标准，需具备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。

建立用于检验各辅料的分析方法，非药典辅料需开展分析方法验证。

关注人源或动物源性辅料，需具备来源、质量标准、检验报告和病毒安全性信息。

对于首次用于药品或通过新给药途径使用的辅料，需具备生产、特性鉴定和控制的完整详细信息，以及支持安全性数据的交叉参考。

3.4原液和制剂的生产工艺

生产工艺开发：

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。

应明确从工艺开发开始至拟定的商业化工艺为止各个阶段的批次信息（批号、用途、规模或批量、生产设备、工艺路线、工艺参数、制剂处方、辅料、包装容器、生产地点与日期）以及主要变化，提供合理变更依据以及相关的支持性验证研究资料，包括各阶段生产工艺和产品质量的可比性研究资料，评价变更对产品质量的影响以及拟上市商业化工艺批次与关键临床批次工艺及产品之间的可比性/可代表性。

在确保产品质量特性没有发生变化的前提下，新药临床试验早期允许发生必要的工艺和规模变更，但在开展关键性临床（Ⅲ期）研究前应确定拟上市规模和工艺，在Ⅲ期临床研究以后、注册上市申报前，应尽量避免发生变更；如果确实需要发生变更，应尽早开展变更研究以便将变更后的产品用于关键性临床。

原则上，拟上市产品质量不能低于临床批次产品质量，如果可比性研究观察到差异，应对差异原因及其对产品安全性和有效性的影响进行深入分析，根据差异性程度和风险性大小，必要时需开展进一步的非临床或临床研究证实。

原液生产工艺和工艺控制：

对于细胞培养工艺，提供从细胞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，明确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、培养体积、培养时间、维持时间等。明确关键工艺步骤、关键工艺参数以及中间体的质控指标，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）、质控要求（包括细胞密度、活率、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。

对于纯化工艺，提供从收获产物至原液所有工艺操作步骤和工艺中间体的信息，明确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。明确关键工艺步骤、关键工艺参数以及中间体的质控指标，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）、质控要求（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，明确清洗/再生条件和循环使用次数。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。

原液工艺验证：

上市许可申请时，应采用商业化规模、代表性工艺和批次（至少连续3批），开展工艺验证，以确认拟上市工艺的稳健性。

上游培养工艺验证应关注细胞形态、生长特性、密度、活率、代谢情况、目的产物表达情况、体外细胞限传代次等；纯化工艺验证应关注纯度、活性、收率、产品相关杂质和工艺相关杂质去除能力等；对于化学偶联修饰的产品还应关注修饰度、游离修饰基团、未偶联蛋白比例、修饰偶联对蛋白质量的影响、收率等。

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。

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，还应应对病毒安全性风险进行持续监测和再评价。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。

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。

制剂生产工艺和工艺控制：

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。重点对辅料和活性成分的配比、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，还要具备相应的工艺控制参数和确定依据。明确所有关键步骤及其工艺参数控制范围，以及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。建立中间体的质量控制标准，包括项目、方法和限度，并开展必要的方法学验证。

制剂工艺验证：

上市许可申请时，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。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。制剂工艺验证应关注原液冻融、混合、除菌过滤、无菌灌装、冻干工艺等。

3.5原液和制剂的质量研究

结构和理化性质研究：

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/脱糖）、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，还应应对修饰位点等进行确证。

开展理化性质研究，包括分子大小变异体、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。

开展生物学活性研究，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），如亲和力和结合活性、基于动物/体外细胞的测定方法等。

杂质研究：

开展产品相关物质或杂质研究，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。

开展工艺相关杂质研究或评估，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、筛选试剂、消泡剂、有机溶剂、抗生素、蛋白酶、活化/偶联试剂等），应分析生产工艺是否可将相关杂质去除或降低至可接受水平，制定限度标准并提供依据。

标准、方法和验证：

拟定质量标准时应综合考虑原辅料控制、工艺控制、检测方法验证、多批次检测结果、稳定性、统计分析、药典通用标准、相关产品的控制要求等因素，并且应与非临床及临床研究批次相关联。上市许可申请时，需明确临床研究期间质量标准变更的情况。

如果分析方法发生变更，应进行变更前后分析方法的桥接研究和比对研究，原则上，新分析方法的检测能力不低于旧分析方法。

对方法的适用性进行系统、全面的验证，包括进行方法的耐用性试验，杂质的专属性验证项应采用强制降解样品等。

3.6包装系统和相容性研究

选择制剂包装容器时应关注其对药品的保护性、功能性、安全性和相容性，如包材对蛋白质的吸附、胶塞有可能产生的微粒、玻璃容器产生玻璃脱片等问题，应按照相关指导原则要求开展规范的包材相容性研究。

生物制品原液常采用一次性储液袋包装储存，除了供应商开展的包材相容性研究外，还需采用代表性的自制样品进行规范的包材相容性研究，供应商提供的数据和信息可作为支持性资料。

3.7稳定性研究

稳定性是评价药品有效性和安全性的重要指标之一，稳定性研究是确定药品贮藏条件和使用期限的主要依据，也可以为药品的生产、包装、运输条件等提供科学依据。

需开展原液和制剂的稳定性研究，对变化趋势进行分析，并提出贮存条件和合理的有效期。在上市申请时，稳定性研究样品应为拟上市商业化规模工艺生产的样品，内包材应与实际贮藏时所用的包材一致。

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。此外，开展运输稳定性研究，目的是确认产品在运输过程中处于拟定的保存条件下可以保持产品的稳定性，并评估产品在短暂的脱离拟定保存条件下对产品质量的影响。对于需要复溶、稀释或配制、混合或多次使用的产品，应开展相应的使用中稳定性研究，以评估实际使用情况下产品的稳定性。

另外，在产品可比性研究中，采用强制降解可以在较短时间内观察到产品质量的变化，便于分析产品在质量和性质等方面的异同。

为了考察制剂包材对产品质量的影响，还应进行倒置存放的稳定性研究。应开展包装系统密封性研究，以确认包装系统能够防止内容物损失，阻止微生物及可能影响药品质量的气体或其他物质的进入，从而保证药品持续符合安全与质量要求的能力。

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。

3.8 外源因子安全性评估

外源因子的安全性是生物制品最需关注的安全性考量之一，它贯穿生物制品的整个生产过程，从生产用原材料、细胞基质、细胞库到生产过程控制和工艺验证。

尤其是对于采用人源或动物源性材料制备的制品，除了对原材料进行风险评估和质量控制，对细胞系和细胞库进行全面的外源性因子检定，对于特定啮齿类细胞（如CHO，BHK21，NS0和Sp2/0），还应确定其未加工收获液中病毒颗粒的量及其是否具有感染性逆转录病毒。

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。一般情况下，应采用适当的体外方法对至少三批未处理收获液（UPB）进行检定，确认在该生产阶段本品未被病毒污染。

病毒清除研究中，应关注选择合适的模型病毒，采用缩小规模的工艺模型进行病毒灭活/清除验证，并证明缩小模型可代表商业化规模工艺；试验样品应具有代表性，并明确能有效去除或灭活病毒的生产步骤；结合未加工收获液中病毒检测结果和整个工艺的病毒去除/灭活能力，综合评价终产品的安全性。

四、药学变更和可比性研究

1、药学变更法规背景

临床研究期间的药学变更：

根据NMPA规定，为了保障临床受试者的安全，临床试验申办者应自我评估变更风险及对风险的可控性，对于可能增加受试者安全性风险的重大药学变更，临床试验申办者应及时递交补充申请。不对生物制品安全性具有潜在影响的变更，临床试验申办者可以直接实施，风险自担，以年度报告的形式将获得的相关资料在下一个年度提交递交CDE。

上市许可申请时，需要展示工艺开发开始至拟定的商业化工艺为止各个阶段的批次的主要变更，提供合理变更依据以及相关的支持性验证研究资料，包括各阶段生产工艺和产品质量的可比性研究资料，评价变更对产品质量的影响以及拟上市商业化工艺批次与关键临床批次工艺及产品之间的可比性/可代表性。

上市许可申请获批后的药学变更：

在药品上市许可申请获批后，针对上市后变更，国家药品监督管理局按照其对药品安全性、有效性和质量可控性的风险和产生影响的程度，实行分类管理，持有人应当全面评估、验证变更事项对药品安全性、有效性和质量可控性的影响，进行相应的研究工作。

- (1) 审批类变更，应当以补充申请方式申报，经批准后实施，比如药品生产过程中的重大变更
- (2) 备案类变更，应当在变更实施前，报所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门备案，比如药品生产过程中的中等变更
- (3) 报告类变更，应当在年度报告中报告，比如药品生产过程中的微小变更

药学变更的研究方法：

开展变更可比性研究是生物制品药学变更评价的基础和成功的关键。应根据变更事项和类别，预期变更对产品造成的影响，以及变更对产品安全性和有效性潜在影响的评估，确定可比性研究的策略和范围。通过一系列对变更前后相关产品的生产工艺、质量及稳定性数据进行对比的、综合的评估，判定变更前后是否可比。变更可比性研究是一个递进的过程，除了开展药学可比性研究外，在某些情况下还应包括非临床或/和临床桥接研究。药学可比性研究重点内容包括：

- (1) 研究样品的选择和可比性验收标准的制定
- (2) 开展工艺可比性研究
- (3) 质量和稳定性可比性研究
- (4) 可比性桥接研究

2、药学变更研究策略

无论在临床研究阶段，还是在上市生产阶段，触发药学变更的常见的情况包括原材料变更、工艺优化、工艺放大、技术转移，以及注册需求或法规环境变化等。了解不同阶段药学变更的各种触发因素，有利于初步确立药学变更研究的基本内容。



图8 药学变更起因汇总

由于生物制品的开发具有阶段性、渐进性特征，在不同的药学开发阶段，药学变更研究的深度和广度存在较大差别。

- (1) 在早期临床试验阶段，生物制品药学研究和变更需结合临床进程，着重关注安全性风险，如原材料变化可能引入的外源因子，工艺变更可能对病毒/细菌的清除能力产生的影响等，未对安全性产生负面影响的基础上，质量存在差异也是可以接受的，药监部门鼓励不断提高产品质量。
- (2) 随着知识和工艺经验的积累，用于可比性研究的信息会逐渐增多，越到临床试验后期的药学变更，在可比性研究的全面性、系统性方面的要求越高。生物制品临床试验期间药学变更建议在确证性临床试验阶段完成。
- (3) 在完成确证性临床试验后，不可避免地发生药学变更，这些变更未经确证性临床试验验证，应按照上市后变更的要求进行全面可比性研究。
- (4) 在药品上市批准后，应该按照上市后变更的要求进行全面可比性研究。



图9 基于研究阶段的药学变更策略

NMPA帮助生产企业总结了在临床试验期间，有可能对安全性有潜在重大影响的生物制品药学变更事项，当发生以下这些药学变更事项，应对这些变更进行完善的风险评估，以初步确定变更对临床用药安全性和有效性所带来的影响。在不同临床试验阶段、不同类型和不同类别生物制品中的风险也存在差别，越到临床试验后期的药学变更，通过现有临床试验充分论证的难度越大，相应的风险等级可能也随之提高。确证性临床试验完成后的生物制品药学变更可在上市许可申请前提交补充申请或上市许可申请时一并提交。

原液：

- 1)新的主细胞库/主种子批
- 2)关键原材料的实质性变更，供应商变更除外
- 3)生产场地的实质性改变
- 4)影响药物安全性的发酵工艺的变更
- 5)影响病毒灭活/去除的生产工艺变更
- 6)影响安全性的纯化工艺的变更
- 7)影响杂质清除的生产工艺的变更
- 8)变更（放宽、删除）与安全性相关的过程控制的范围
- 9)影响原液安全性的质量控制的重大变更（增加安全性控制标准除外）
- 10)放宽贮存条件，或因为安全性原因变更贮存条件
- 11)任何影响安全性的药学新信息（如发现新杂质、TSE风险增加等）

制剂：

- 1)处方或剂型的改变（包括活性成分浓度和辅料组分的变更、水针改粉针、西林瓶注射液改为预充式注射液等）
- 2)影响辅料安全性的来源、标准变更
- 3)生产场地（除次级包装生产厂）的实质性改变
- 4)佐剂变更
- 5)对病毒灭活/去除有影响的关键设备变更（如血液制品巴氏消毒设备变更），但设备的规模放大除外
- 6)影响病毒或杂质清除的生产工艺的改变
- 7)变更（放宽、删除）与安全性相关的工艺过程控制范围
- 8)影响制剂安全性的质量控制的重大变更（增加安全性控制除外）
- 9)直接接触药物的包装容器的性质改变（包括涂层、粘合剂等），或因为包材改变影响了制剂的质量（例如影响释放能力、剂量准确性）
- 10)放宽贮存条件，或因为安全性原因变更贮存条件
- 11)任何影响安全性的药学新信息（如发现新杂质、TSE/BSE风险增加）

药品上市后的药学变更研究需严格按照NMPA《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则》开展。

五、注册核查和检验

药品注册核查和注册检验是药品上市许可环节中至关重要的流程，国家药品监督管理局始终将风险原则贯穿在注册核查和注册检验中。

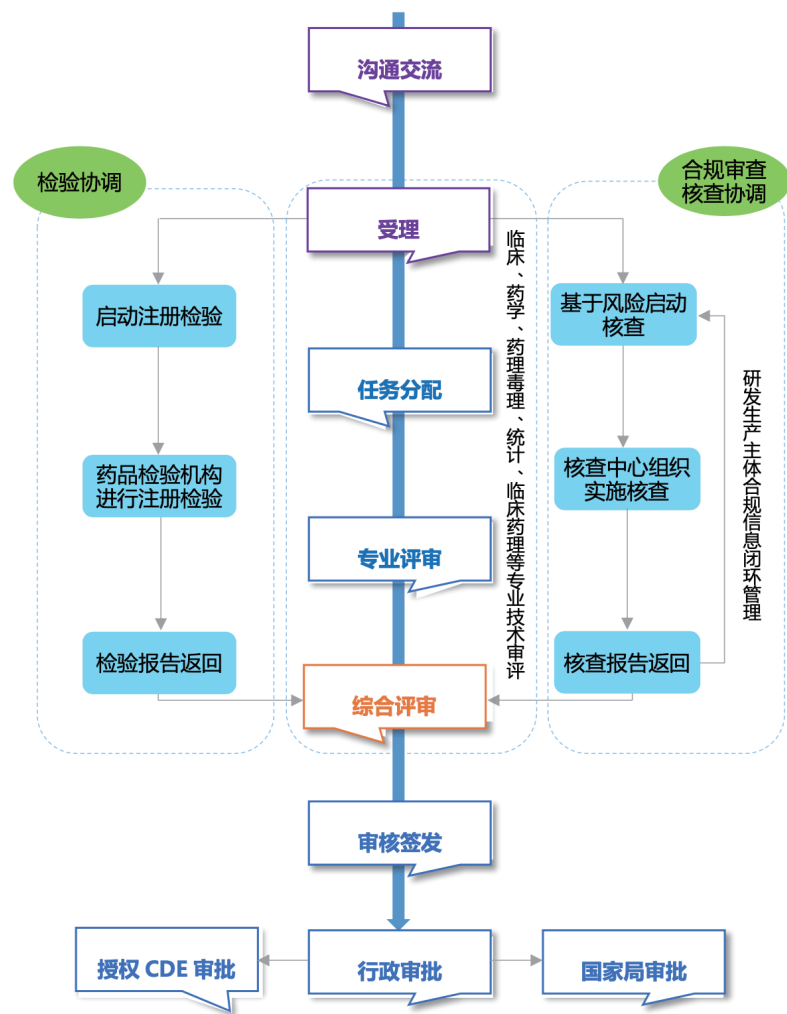


图10 药品注册核查和检验一般流程

1、药品注册核查

药品注册核查由药品核查中心承担，是指为核实申报资料的真实性、一致性以及药品上市商业化生产条件，检查药品研制的合规性、数据可靠性等，对研制现场和生产现场开展的核查活动，以及必要时对药品注册申请所涉及的化学原料药、辅料及直接接触药品的包装材料和容器生产企业、供应商或者其他受托机构开展的延伸检查活动。药品注册核查是药品检查的重要组成部分。另外，需要上市前药品生产质量管理规范（GMP）符合性检查的，由药品核查中心协调相关省、自治区、直辖市药品监督管理部门与药品注册生产现场核查同步实施。GMP符合性检查是药品监管部门依据药品监管法律法规及有关规定，对药品上市许可持有人、药品生产企业（车间、生产线）和药品品种实施药品GMP情况开展的监督检查活动，检查阶段包括上市前、变更后、上市后。上市前药品GMP检查的管理要求，按照《药品生产监督管理办法》的有关规定执行。

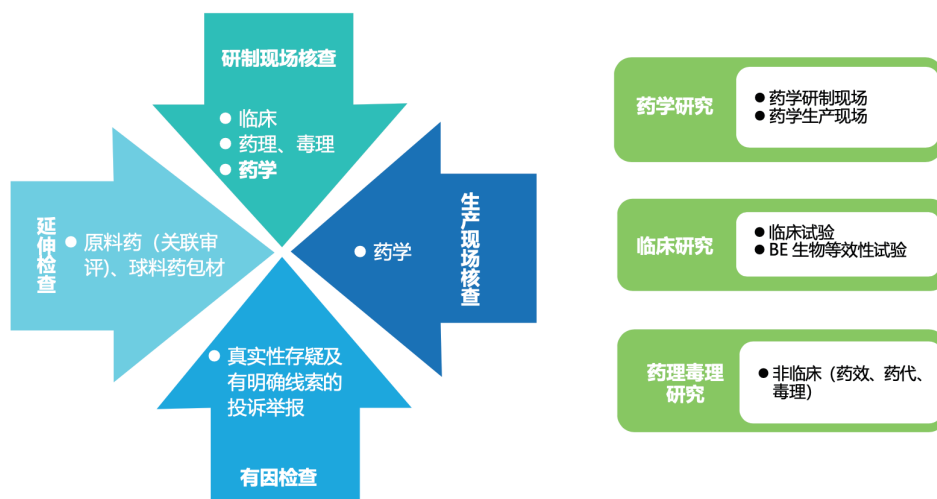


图11 药品注册核查分类

在上市许可申请审评过程当中，由药品审评中心根据药物创新程度、药物研究机构既往接受核查情况等，基于风险决定是否开展药品注册研制现场核查；药品审评中心根据申报注册的品种、工艺、设施、既往接受核查情况等因素，基于风险决定是否启动药品注册生产现场核查。研制现场核查和生产现场核查的关注点见下表。

表3 研制/生产现场核查关注点

研制现场核查	生产现场核查
以确证性临床试验、生物等效性研究等药物临床试验相关批次为起点，直至商业化规模生产工艺验证批次前为止。	以技术转移所获取的知识为基础，以商业规模生产工艺验证批次为起点，直至现场动态生产批次为止。
确证性临床试验批次/生物等效性研究批次等药物临床试验批次、技术转移批次、申报资料所涉及的稳定性批次等影响药品质量评价的关键批次。	商业规模生产工艺验证批次、动态生产批次以及在此期间的相关变更、确证性试验等研究、试制的批次。
核查要点： 质量管理 处方和工艺 样品试制 原辅料与直接接触药品的包装材料和容器 质量控制 技术转移 对照品和参比制剂 稳定性研究 数据可靠性	核查要点： 质量管理 厂房设施、设备 物料 批量生产 质量控制 数据可靠性

药品注册核查的流程：

药品注册申请受理后，药品审评中心应当在受理后四十日内进行初步审查，需要药品注册生产现场核查的，通知药品核查中心组织核查，提供核查所需的相关材料，同时告知申请人以及申请人或者生产企业所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门。药品核查中心原则上应当在审评时限届满四十日前完成核查工作，并将核查情况、核查结果等相关材料反馈至药品审评中心。

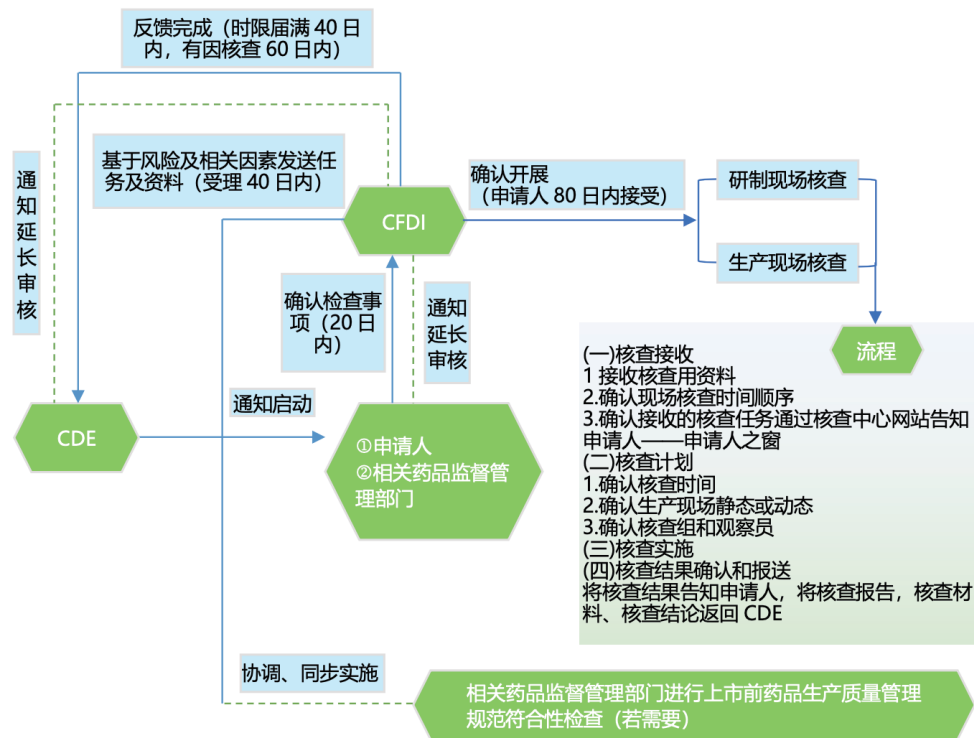


图12 药品注册核查工作时限和要求

申请人和药品研制、生产企业的主要关注点：

1. 申请人收到注册现场核查通知，应在20日内进行确认，同时填报注册现场核查确认表，电子递交文件并邮件寄送纸板至核查中心；待查企业应制定注册核查分工计划表，并按要求准备相关核查资料；企业应准备汇报PPT，包括公司概况、产品研发注册过程、GMP执行情况、动态生产安排（如有）。
2. 企业应根据《药品注册核查要点与判定原则（药学研制和生产现场）（试行）》进行迎检准备，保证药学研制资料的数据可靠性、真实性和一致性；确保商业化生产规模下相关生产和质量控制活动与申报资料的一致性，确保具备商业化生产条件和能力。
3. 核查过程中抽取的样品，应当在抽样之日起10日内，送达指定药品检验机构。
4. 核查中心在审核现场核查报告时，认为现场核查发现的问题影响核查结论判定的，核查中心将书面要求申请人于20日内对相关问题进行反馈，如涉及问题仅需进行解释说明的，书面要求申请人于5日内提交材料。
5. 根据观察员报送的现场核查问题及相关材料，省、自治区、直辖市药品监督管理部门依日常监管职责对被核查单位的现场核查发现问题整改情况进行审核确认，必要时进行跟踪检查，并将审核结果及时告知药品审评中心。整改期限一般为15个工作日。

2、药品注册检验

生物制品的注册检验由中检院或者经国家药品监督管理局指定的药品检验机构承担，包括标准复核和样品检验。标准复核，是指对申请人申报药品标准中设定项目的科学性、检验方法的可行性、质控指标的合理性等进行的实验室评估。样品检验，是指按照申请人申报或者药品审评中心核定的药品质量标准对样品进行的实验室检验。

分类：

- (1) 前置注册检验：药品上市许可申请受理前，申请人提出的药品注册检验。
- (2) 上市申请受理时注册检验：在上市许可申请受理后40个工作日内由药品审评中心启动的药品注册检验。
- (3) 上市申请审评中注册检验：药品审评中心基于风险启动的质量标准部分项目复核和现场核查的抽样检验，以及因申报资料真实性存疑或投诉举报等基于审评需要启动的有因抽样检验。
- (4) 上市批准后补充申请注册检验：上市批准后补充申请审评过程中，药品审评中心于申请受理后40个工作日内基于风险启动的注册检验。

分工：

- (1) 中检院：中检院承担境内外生产的创新药、改良型新药（中药除外）、生物制品、按照药品管理的体外诊断试剂的注册检验工作；负责组织口岸药品检验机构开展需由其承担的境外生产药品的注册检验。
- (2) 省所：省级药品检验机构，承担辖区内除中检院和口岸药品检验机构职责外的药品注册检验工作。
- (3) 指定机构：中检院或国家药品监督管理局指定的药品检验机构承担放射性药品和国家药品监督管理局规定的其他药品的注册检验工作。
- (4) 口岸：口岸药品检验机构，按要求参加中检院组织的境外生产药品的注册检验工作。

药品注册检验的流程：

申请人完成支持药品上市的药学相关研究，确定质量标准，并完成商业规模生产工艺验证后，可以在药品注册申请受理前向中检院提出药品注册检验；申请人未在药品注册申请受理前提出药品注册检验的，在药品注册申请受理后40日内由CDE启动药品注册检验。

(1) CDE启动注册检验，申请人应当在30个工作日内，向省级药品监督管理部门申请完成抽样并向药品检验机构送样。现场核查抽样检验应在抽样后10个工作日内向药品检验机构送样。

(3) 资料和样品接收审核5个工作日。样品检验60个工作日，样品检验和标准复核90个工作日。药品注册检验过程中补充资料时限30个工作日。

(4) 需要药品检验机构提交注册检验报告的，药品审评中心应当在审评时限届满40个工作日前告知。药品检验机构按要求应当配合药品审评中心，通过“数据共享平台”推送注册检验报告。

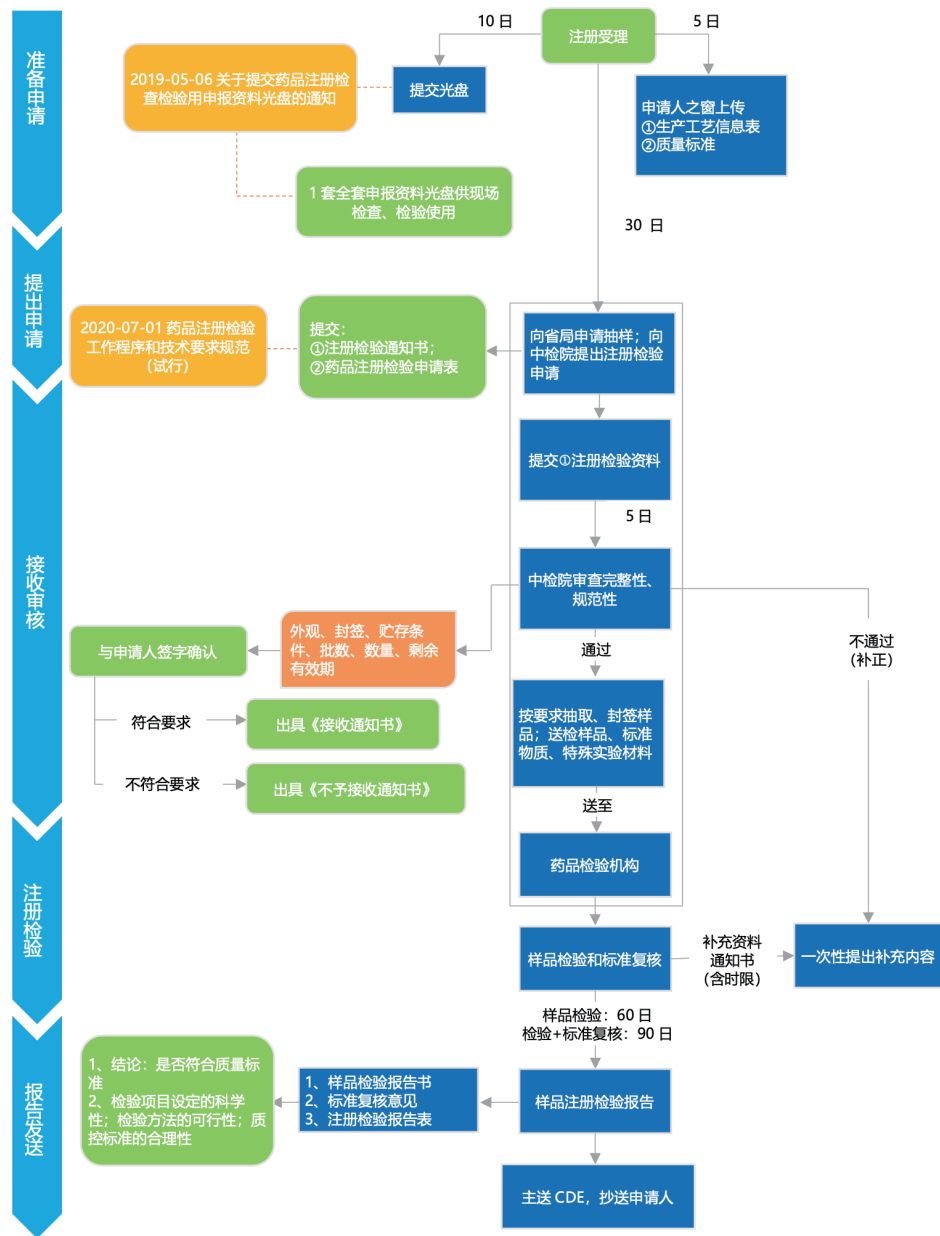


图13 药品注册检验工作时限和要求

申请人和药品研制、生产企业的主要关注点：

1. 申请人提交注册检验资料，主要包括药品质量标准及其起草说明、方法学验证资料（包括无菌及微生物限度检查的验证资料）、产品检验报告、生产工艺、质量控制、稳定性研究、标准物质等，确定方法学确认和/或转移的检验项目、检验方法及标准复核的关键点。
2. 药品注册检验所需样品应当为商业规模生产3个批次（特殊情况下，治疗罕见病的药品除外），每批样品数量为质量标准全项检验所需量的3倍（若进行部分项目复核，每批样品量为相关检验项目所需量的3倍）。全项检验所需量，通常为所有检验项目分别单独检验时所需样品最小包装数的总和。样品剩余有效期应当不少于2个药品注册检验周期。
3. 申请人提供至少3倍检验用量的标准物质（标准品、对照品、参考品），用于标准复核检验、方法学转移或者方法学验证，应尽量分装为小包装规格。
4. 样品应包装完整，有完整标签，境内药品标签内容应符合国家药品监督管理局药品标签说明书相关文件规定，无正规标签的样品，必需贴有临时标签；标签内容至少包括：检品名称、批号、规格、生产单位；已确定效期的样品标签上应注明效期，有特殊储存条件要求的，标签上需注明储存条件。抽样样品应封签完整无损，签名或盖章清晰可辨。样品标签内容必须与资料相应内容一致。

六、附录

1、常用法规清单

《药品注册管理办法》
《生物制品注册分类及申报资料要求》
《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》
《eCTD实施指南》
《生物制品注册分类及申报资料要求》
ICH 《M4（R4）：人用药物注册申请通用技术文档的组织》
ICH 《eCTD 文件格式规范v1.2》
《生物制品注册受理审查指南》
《生物制品变更受理审查指南》（试行）
《临床试验期间生物制品药学研究和 变更技术指导原则》（征求意见稿）
《药品上市后变更管理办法》（试行）
《已上市生物制品变更事项及申报资料要求》
已上市生物制品药学变更研究技术指导原则》（试行）
ICH 《Q5E：生物技术产品/生物制品在生产工艺变更前后的可比性》
《药品注册核查检验启动工作程序》（试行）
《药品注册检验工作程序和技术要求规范》（试行）

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。



金斯瑞子公司金斯瑞蓬勃生物(GenScript 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。金斯瑞蓬勃生物在美国、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。金斯瑞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。金斯瑞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，金斯瑞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。

江苏省南京市 江宁科学园雍熙路 28 号

电话 / 400-025-8686-3172

Email / cdmo.cn@genscriptprobio.com