

## 生物制品上市申请药学申报资料常见问题和审评关注要点分析

周莉婷, 罗建辉

(国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022)

**[摘要]** 目前生物制品上市申请药学申报资料普遍存在完整性和规范性的问题, 本文结合相关法规、指导原则的要求以及近年的审评经验, 梳理了生物制品上市申请药学申报资料的主要问题和审评关注要点, 以期帮助申请人提高申报资料质量。

**[关键词]** 生物制品; 上市申请; 药学申报资料; 常见问题; 关注要点

**[中图分类号]** R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2020)03-0264-05

### Common deficiencies of CMC dossiers for biologics marketing applications and key points to consider in review process

ZHOU Li-ting, LUO Jian-hui

(Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China)

**[Abstract]** The current chemistry, manufacture & control (CMC) dossiers of biologics marketing application are generally incomplete and non-standard. Based on the requirements of relevant regulations and guidelines, as well as the review experience in recent years, this paper combs the main problems and review considerations on biologics marketing application CMC dossiers, in order to help applicants improve the quality of application dossiers.

**[Key words]** biologics; marketing applications; chemistry, manufacture & control (CMC) dossiers; common deficiencies; key points to consider

2017年6月,原国家食品药品监督管理总局正式加入ICH。为鼓励药品创新,推动药品注册技术标准与国际接轨的进程,加快药品审评审批时效,加强药品全生命周期管理,原国家食品药品监督管理总局于2018年1月发布《关于使用国际人用药品注册技术协调会二级指导原则的公告(2018年第10号)》<sup>[1]</sup>,明确自2018年2月1日起,治疗用生物制品1类和预防用生物制品1类注册申请适用《M4:人用药物注册申请通用技术文档(CTD)》,为国内外生物制品上市申请申报资料提出了统一规范并与国际接轨的要求。但由于目前生物制品研发生产企业研发管理水平参差不齐,对法规、技术指导原

则和审评要求理解不到位,造成上市申请申报资料的完整性、规范性较差,普遍存在需要多次发补和多轮沟通的情况。本文结合我国2007年《药品注册管理办法》附件3生物制品申报资料要求(简称2007版法规要求)和ICH M4Q指导原则要求,以及近年的审评工作经验,梳理了生物制品上市申请药学申报资料的主要问题和审评关注要点,以期帮助申请人提高申报资料质量,进一步提高审评效率,减少不必要的多次发补。

#### 1 总体问题

自2018年2月1日正式实施ICH M4指导原则之后,国内外治疗类和预防类1类生物制品均按照CTD格式进行申报,其他类别大多数申请仍按照2007版法规要求进行申报。药学申报资料总体上均存在完整性和规范性的问题。

##### 1.1 完整性 完整性问题包括申报资料缺项和研

**[作者简介]** 周莉婷,女,硕士研究生,主要从事生物制品药学技术审评工作。联系电话:(010)85243082,E-mail:zhoult@cde.org.cn。

**[通讯作者]** 罗建辉,男,主任药师,主要从事生物制品技术审评工作。联系电话:(010)85243072,E-mail:luojh@cde.org.cn。



研究工作缺项。申报资料缺项是指未提交完整资料,最常见的是缺少某些证明性文件、制造和检定记录不完整、缺少工艺验证报告及关键图谱以及制检规程缺少关键信息等。研究工作缺项包括生物源性材料缺少安全性评估、缺少临床期间变更信息以及可比性研究资料、工艺验证不全面、杂质研究不充分、质量标准拟定缺乏合理性依据、稳定性研究考察条件及考察项目不全面或包材相容性研究不全面等。个别申报资料过于简略,只有总结概述,缺少具体研究方法、研究数据和分析,基本不具备可评价性。

**1.2 规范性** 规范性问题,一是相关研究资料没有放在该放的位置,格式不规范,资料整体的逻辑性较差;二是前后表述不一致,主要体现在生产厂或生产地址、术语、缩略词等,特别需要关注在申请表、申报资料的不同章节、制检规程、质量标准、说明书等文件中生产厂和生产地址的表述保持一致;如果有缩略词,建议在每章前面提供缩略词列表,以方便审评人员理解和查询;三是翻译不准确、不专业、可读性差,如将“SDS-PAGE”翻译为“SDS-页码”,将“cell bank”翻译为“细胞银行”等。这些错误或不规范会影响审评人员对申请人研发水平和申报资料质量的整体印象和评价。

## 2 常见突出问题和审评关注要点

**2.1 生产用原材料** 生物制品生产过程中使用的各种原材料来源复杂,可能引入外源因子或毒性化学材料,应进行严格的质量控制,但申报资料中常见生产用原材料质量控制和安全性风险评估资料不充分或不完善,如未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。另外,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,在申报资料中还需提供生产工艺、质量研究和稳定性研究等内容。建议按照《中华人民共和国药典》“生物制品生产用原材料及辅料质量控制规程”的要求对生产中所用的原材料进行全面风险评估和质量控制<sup>[2]</sup>。

在上市申请时,还需要在资料中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。

**2.2 上游构建和细胞库建立** 工程菌或工程细胞是生产生物制品的基础,是最重要的生产起始种子原材料。上市申请时应提供完整上游构建资料,

说明目的基因来源、设计、进行了哪些优化,如改构或位点突变,并提供合理性依据,提供测序结果以及与理论序列的对比结果;提供表达载体的名称、来源、结构、遗传特性;提供宿主细胞或宿主菌名称、来源、培养特性、生物学特性、传代历史(包括驯化过程)和检定结果等,如果对宿主细胞或宿主菌有改构,也应该提供相关资料;种子库和/或细胞库的建立和检定应符合 ICH Q5B、Q5D 指导原则和《中华人民共和国药典》的要求,明确种子库传代及建库过程、建库规模、限传代次、保存方法、保存地点以及使用寿命的评估。需要特别关注以下几个问题。

**表达载体抗性基因选择** 《中华人民共和国药典》明确要求:除另有规定外,不得使用 $\beta$ -内酰胺类抗生素<sup>[2]</sup>,但在审评过程中发现仍有部分原核表达产品选择氨苄抗性并在建库和种子扩增阶段添加氨苄青霉素,为降低使用 $\beta$ -内酰胺类抗生素带来的风险(包括排放相关的环境污染和制品中残留引起患者过敏的风险),在早期构建载体时应尽量避免使用此类抗性基因,如果产品已进入临床阶段,应在关键临床前开展研究替换为非 $\beta$ -内酰胺类抗生素抗性质粒,重新构建工程菌并进行可比性研究。

**建库不规范** 审评中发现,部分生产企业没有严格遵从《中华人民共和国药典》及相关指导原则要求,在建库过程中存在划平板、挑克隆、挑取部分菌体以及侧传代等操作。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(master cell bank, MCB)和工作细胞库(working cell bank, 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<sup>[3]</sup>,从原始种子传代和扩增后保存为主种子批,从主种子批传代和扩增后保存的为工作种子批,工作种子批的生物学特性应与原始种子一致<sup>[2]</sup>。

**传代稳定性研究不规范** 传代稳定性研究应模拟实际生产条件(如扩增和生产阶段加压或不加压、传代周期、培养表达工艺条件等)、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,特别需要注意的是上市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<sup>[3]</sup>。

**2.3 生产工艺** 由于生物制品的制备过程较复杂,大部分类别的生物制品分子结构尚不能完全表征,为保证产品质量的一致性,系统深入的工艺开发和

工艺研究、全面的工艺验证显得尤为重要。在上市申请药学申报资料中,生产工艺部分最突出的问题是工艺验证不充分、不规范以及缺少临床期间的变更信息和可比性研究资料。

工艺验证资料不充分、不规范主要体现在:

① 验证规模和工艺不具有代表性。② 验证方案中验收标准不明确。③ 仅对工艺操作参数进行验证,缺少对过程控制水平和工艺性能的评估和验证。④ 缺乏全生命周期管理和持续工艺验证的意识。提交上市申请时,应采用商业化规模、代表性工艺和批次(至少连续3批),尽可能考察工艺最差条件开展工艺验证,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、体外细胞寿命限度等;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;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;在这部分还应提供中间体暂存、层析介质清洁/储存/再生和循环使用寿命验证、过滤器清洁/储存/寿命验证、一次性细胞培养袋/储液袋相容性评价、过滤器/管道提取物相容性评价、运输验证等<sup>[4]</sup>。

生产工艺开发或临床期间变更部分,对于阐述拟上市工艺和产品与已通过临床试验验证的产品之间的相关性具有非常重要意义。这部分也是上市申请申报资料中问题最多、最常被发补的内容。从通行的国际管理方式看,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<sup>[5]</sup>。在上市申请申报资料中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<sup>[6]</sup>。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。

**2.4 质量研究** 质量研究和质量控制包括采用适宜的方法对产品进行鉴定、生物活性、纯度和杂质等分析,以及采用参比品和经验证的方法评估已知和潜在的产品相关物质和杂质。这部分资料的主要问题有对结构复杂蛋白质及化学偶联蛋白质的结构确证研究不充分;对杂质和相关物质的研究不充分;质量标准拟定缺乏合理的拟定依据;对照品信息不全面等。

结构确证和特性鉴定部分应明确研究批次、批次来源(如场地、工艺、阶段等);结合多种手段对样品进行全面解析和理化性质研究,包括一级结构、二级结构、高级结构和翻译后修饰等,需特别关注对翻译后修饰的深入研究;对于化学偶联修饰的制品,还应对修饰位点进行确证,对修饰基团/蛋白比例、修饰度进行分析;生物学活性研究应包括亲和力和结合活性、基于动物/体外细胞的生物学活性等,生物学活性分析方法最好能反映产品的预期作用机制和作用特点。

产品相关物质或杂质包括分子大小变体、电荷变体、疏水性变体、结构变体、翻译后修饰变体等,应对杂质或相关物质进行定性和定量分析,并评价其对产品安全、有效性的影响。工艺相关杂质包括宿主细胞蛋白、宿主DNA、色谱配基、细菌内毒素、工艺添加物(包括胰岛素、筛选试剂、抗生素、消泡剂、有机溶剂、蛋白酶、活化试剂、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。

质量标准方面常见的问题是缺乏质量标准拟定依据,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、相关产品的基本控制要求等因素,并且应与非临床及临床研究批次相关联<sup>[7]</sup>。还应在资料中明确临床研究期间质量标准变更的情况,包括变更内容、变更原因、变更依据及比对研究资料;如果分析方法发生变更,应进行变更前分析方法的桥接研究和比对研究。如果申报产品为药典收载品种,或有已上市同类品种,应与药典标准或已上市产品标准进行比较。

对照品方面,应提供不同开发阶段的参考品或对照品的详细信息,包括批次来源、制备方法或过程、检定项目和结果、标定方法和结果、储存和复验等,应关注对照品的代表性、可溯源性和可及性。

**2.5 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<sup>[8]</sup>。稳定性研究资料部分较突出的问题有稳定性考察样品不具有代表性、考察条件和项目不全面、对结果的分析不到位等。

研究样品的代表性: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。还应关注对临床批次样品进行稳定性考察。在资料中应明确考察批次的批号、生产日期、生产地点、规模/批量、工艺版本、包装等。

考察条件不全面:常见问题为缺少强制条件研究、运输稳定性研究、使用过程中稳定性研究。强制条件或影响因素试验,目的在于了解产品对外界环境的敏感性,理解产品的降解途径和内在稳定性,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;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,应开展相应的稳定性研究,以评估实际使用情况下产品的稳定性。考察项目应全面,重点关注产品敏感的且有可能反映产品质量、安全性和/或有效性的项目<sup>[8-9]</sup>。

对考察结果分析需重点关注稳定性变化趋势和降解途径的分析。如果临床期间发生变更,应提供临床批次与拟上市批次稳定性可比性研究资料。

**2.6 包装系统及相容性研究** 包装系统也是药品的重要组成部分,特别是直接接触药品的内包材的质量会直接影响药品的质量。申报资料中常见问题是包材相容性研究不规范,缺少原液/原料药与包装系统的相容性研究资料。

在选择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。另外,目前生物制品原液常采用一次性

储液袋包装储存,但申报资料中常缺少包装容器与产品的相容性研究资料,或仅提供供应商开展的有限相容性研究资料。一般情况下,供应商开展研究时采用的样品无法完全代表特定的申报产品,申请人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。

**2.7 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;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<sup>[2,10]</sup>。

**2.8 制检规程和制检记录** 申报上市申请时,按照目前注册管理办法的要求,需提交制检规程和商业化规模连续3批样品的制检记录。由于生物制品的结构和组成较为复杂,生产工艺和过程控制对其质量影响非常大,仅依据质量标准对生物制品进行质量判断和监管存在较大的风险,因此应依据目前的法规要求,参照现行版《中华人民共和国药典》通则、总论、各论相关要求,并结合实际生产工艺和检定要求拟定制检规程,一般分为:基本要求、制造部分、检定部分、保存及运输和有效期、生产地址。制检规程作为批准文件的一部分,具有技术性标准的法规效力,也是现场检查的重要依据,并且在生物制品上市后监管中发挥重要作用。

### 3 结语

申报资料作为药品研发、生产、质量控制及生命周期管理不可或缺的重要文件载体,它的质量对审评效率和审评质量也有非常大的影响。随着CTD和eCTD在我国的推进和实施,申报资料的要求也会更加科学化、规范化,希望监管机构和业界共同努力,不断促进和提高我国生物制品的研发和申报水平,使有临床价值的药品尽快上市,以最大限度满足



患者用药需求。

[ 参 考 文 献 ]

- [1] 国家食品药品监督管理总局.总局关于适用国际任用药品注册技术协调会二级指导原则的公告(2018年第10号) [EB/OL]. (2018). <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2093/229313.html>.
- [2] 国家药典委员会.中华人民共和国药典[S].2015版.第三部.北京:中国医药科技出版社,2015.
- [3] 国家食品药品监督管理总局药品审评中心.重组制品生产用哺乳动物细胞质量控制技术评价一般原则 [EB/OL]. (2006). <http://www.cde.org.cn/zdzy.do?method=largePage&id=59>.
- [4] EMA. Guideline on process validation for the manufacture of biotechnology-derived active substances and data to be provided in the regulatory submission [EB/OL].(2016). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-process-validation-manufacture-biotechnology-derived-active-substances-data-be-provided\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-process-validation-manufacture-biotechnology-derived-active-substances-data-be-provided_en.pdf).
- [5] 金苏,李敏.浅析国内外药品临床试验期间药学变更的监管及技术评价考虑[J].中国生物制品学杂志,2019,32(2): 243-248.
- [6] ICH Q11. Development and manufacture of drug substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities) [EB/OL]. (2012). [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q11/Q11\\_Step\\_4.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q11/Q11_Step_4.pdf).
- [7] ICH Q6B. Specifications: test procedures and acceptance criteria for biotechnological /Biological Products [EB/OL].(2012). [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q11/Q11\\_Step\\_4.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q11/Q11_Step_4.pdf).
- [8] 韦薇.生物制品稳定性研究相关问题的考虑[J].中国新药杂志,2013,22(4):390-392.
- [9] 国家食品药品监督管理总局.生物制品稳定性研究技术指导原则(试行) [EB/OL]. (2015) [2015-04-15]. <http://www.cde.org.cn/zdzy.do?method=largePage&id=242>.
- [10] ICH Q5A(R1). Viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin [EB/OL]. (1999). [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q5A\\_R1/Step4/Q5A\\_R1\\_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q5A_R1/Step4/Q5A_R1_Guideline.pdf).

编辑:杨青/接受日期:2019-07-05

