

附件 3

创新型治疗用生物制品临床试验申请 申报资料要求 (模块 2-5)

国家药品监督管理局药品审评中心

2025 年 9 月

目 录

模块 2 通用技术文件总结.....	1
2.3 质量综述（QOS）.....	1
2.3.S 原料药（名称，生产商）.....	1
2.3.P 制剂（名称，剂型）.....	1
2.3.A 附件.....	2
2.4 非临床综述.....	2
2.5 临床综述（如适用）.....	4
2.6 非临床文字总结和列表总结.....	4
2.6.1 前言.....	5
2.6.2 药理学文字总结.....	5
2.6.3 药理学列表总结.....	5
2.6.4 药代动力学文字总结.....	6
2.6.5 药代动力学列表总结.....	7
2.6.6 毒理学文字总结.....	7
2.6.7 毒理学研究列表总结.....	8
2.7 临床总结（如适用）.....	8
模块 3 药学研究信息.....	9
模块 4 非临床试验报告.....	9
模块 5 临床研究报告（如适用）.....	9

模块 2 通用技术文件总结

2.3 质量综述 (QOS)

质量综述 (QOS) 是对模块 3 中主体数据的总结。质量综述不应包含未出现在 CTD 模块 3 或其他部分的信息或数据。

前言

简要总结产品基本信息。

2.3.S 原料药 (名称, 生产商)

生产工艺方面, 应明确生产商、工艺流程、发酵规模以及发酵模式等信息。

物料控制方面, 应明确细胞库及生产过程中是否使用人源/动物源原材料, 如有, 明确使用的具体情况, 包括使用阶段、使用量等, 并需进行安全性风险评估, 应无引入外源因子的风险。如涉及自制原材料, 应提供生产工艺及质量控制等信息, 重点关注内、外源因子安全性。

上游构建和细胞库方面, 应简要说明目的基因来源、表达载体构建过程以及宿主细胞库/宿主菌来源等信息。细胞库应进行全面检定, 检定的检项 (包括检测方法) 和结果应符合 ICH Q5A 或现行版《中国药典》要求。

工艺开发方面, 关注临床批次与毒理原液生产工艺的异同, 提供充分可比性研究资料 (包括质量可比性和稳定性可比性)。临床试验用样品的未处理发酵液 (UPB) 应开展外源因子检定且检定合格。病毒清除验证 (如适用) 应符合 ICH Q5A 的要求。

质量研究与控制方面, 通过对产品的结构、理化、活性和杂质等研究, 建立初步的质量控制项目和方法。临床用样品的杂质水平不得高于毒理学试验所支持的相应杂质水平, 并重点关注临床批次与毒理学批次的杂质谱研究, 不应有新杂质的产生, 确保临床批次的质量不劣于非临床批次。开展临床试验前应完成安全性相关检项的分析方法的方法学验证 (包括药典方法的适用性验证)。

2.3.P 制剂 (名称, 剂型)

应明确处方组成、剂型、规格、批量、工艺流程以及辅料等基本信息。若涉及自制辅料或采用新型辅料, 应明确是否使用人源/动物源原材料, 对其内、外源病毒安全性进行评估。

工艺开发方面，关注临床批次与毒理制剂生产工艺的异同，提供充分可比性研究资料（包括质量可比性和稳定性可比性），临床使用样品质量应不劣于非临床研究样品质量。

质量研究与控制方面，应建立初步的质量控制项目和方法。临床用样品的杂质水平不得高于毒理学试验所支持的相应杂质水平，并重点关注临床批次与毒理学批次的杂质谱研究，不应有新杂质的产生，确保临床批次的质量不劣于非临床批次。开展临床试验前应完成安全性相关检项的分析方法的方法学验证（包括药典方法的适用性验证）。

稳定性方面，稳定性研究数据应可以支持临床试验的开展。临床试验用样品的保存、运输和使用条件应在经过研究确认的条件范围内。

2.3.A 附件

主要对未处理发酵液以及病毒清除研究验证结果进行总结。因未处理发酵液的质量控制以及病毒清除验证研究与产品安全性相关，申请人应高度重视，并提供研究过程及结果。

2.4 非临床综述

非临床综述是对药物的药理学、药代动力学、毒理学研究的综合评价，无需对试验报告进行逐项总结。

非临床综述应按照以下顺序撰写：

非临床试验策略概述

应对非临床试验策略进行讨论并提供依据，对递交试验资料执行 GLP 的情况进行说明，并尽可能对非临床试验结果与药物质量属性、临床试验结果或相关产品中发现的反应之间的相关性进行说明。若进行的试验项目有相关的指导原则，应对偏离指导原则的情况进行讨论并说明理由。

应评估非临床试验与临床试验所用样品之间的可比性，必要时对杂质、降解产物、主要代谢产物进行评估，如果使用了新辅料，应提供该辅料的安全性信息。

应考虑提供相关的文献资料和相关产品的特性。如果详细引用已发表的文献资料代替申请人进行的试验，应说明试验设计以及与相应指导原则的偏离情况，并对这些文献资料中所用样品的批次质量信息进行说明和讨论。

药理学

应对为确定药效学作用、作用机制和次要药理作用所开展的试验进行评价，并关注任何发现的问题的意义。

药代动力学

对药代动力学、毒代动力学和代谢数据的评估中，应关注分析方法、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中特定问题交叉深入探讨（例如，疾病状态的影响、生理学变化、抗药抗体、不同动物种属间的毒代动力学数据等）。对数据中不一致的情况进行分析。比较分析药物在动物和人体中代谢和系统暴露的差异（AUC、C_{max} 和其他参数），并重点说明采用非临床试验预测人体潜在不良反应的局限性和实用性。

毒理学

应说明毒理学试验动物种属选择依据，分析毒性反应的出现时间、严重程度、持续时间、剂量依赖性和可逆（或不可逆）程度，以及种属或性别间差异等，并对重要特征进行讨论，尤其是关于药效学、毒性反应、死亡原因、组织病理学结果、遗传毒性（化合物的化学结构、作用机制、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，遗传毒性和暴露数据）、对人类的致癌风险（如果有流行病学数据可用，应将其纳入）、生殖毒性（生育力、胚胎发育、围产期毒性）、幼龄动物试验、妊娠前、妊娠期、哺乳期以及儿童发育期应用经验和结果、局部耐受性、其它毒性试验和/或用于阐明特殊问题进行的试验。

毒理学试验的评价应按照逻辑顺序进行排列，将阐明特定作用/现象的所有相关数据放在一起。将数据从动物外推到人时应该考虑以下因素：动物种属、动物数量、给药途径、给药剂量、给药周期、毒理试验所用动物种属在未见不良反应剂量和毒性剂量时的系统暴露量与人最大推荐剂量下的暴露量之间的关系、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。

如果采用替代方法来代替整体动物试验，应对替代方法的科学有效性进行讨论。

综合评估和结论

应通过非临床试验明确描述药物的特点,并得出支持临床拟用产品安全性的符合逻辑、论据充分的结论。应综合考虑药理学、药代动力学和毒理学结果,讨论非临床试验结果对人体使用药物安全性的提示(如用于说明书)。

参考文献

2.5 临床综述(如适用)

临床综述是通用技术文档中对临床数据进行分析评价的文件。临床综述应参考临床总结、各项临床研究报告和其他相关报告中的申报数据,但重点在于介绍这些数据的结论和意义,而非数据的简要重述。具体撰写要求请参考 ICH M4E (R2)。

2.6 非临床文字总结和列表总结

在“2.6 非临床文字总结和列表总结”文档中,对非临床试验报告进行逐项总结时,应注明相应的试验在模块 4 中的位置及编号。。体外试验应明确试验体系/模型、试验方法/检测方法、关键结果,体内试验应明确动物种属、动物性别、动物数量和分组方法、给药途径、给药剂量、给药周期、关键结果等信息。在非临床文字总结中可适当使用表格或图示,以便更为有效或简明地表达其中的部分信息;表格和图示可以插入在文本的适当位置,或放在总结的末尾部分。如果有体外试验,应在体内试验之前。如果在药代动力学和毒理学部分需要对多个相同类型的试验进行总结,应该按照动物种属、给药途径和给药持续时间(持续时间最短的在最前面)对试验进行排序。编制非临床列表总结部分的表格,应该按照非临床书面总结部分的介绍顺序。

在讨论和结论部分,应整合不同试验和不同动物种属的信息,并建立实验动物暴露量与人最大预期剂量下的暴露量之间的关系。在适当时,应对年龄和性别相关的影响进行讨论。适当提供与立体异构体和/或代谢物有关的试验结果。建议在非临床文字总结中使用统一的单位。

非临床文字总结和列表总结应按照以下顺序撰写(以下章节内容仅为示例供参考,实际撰写时应根据药物类别和申报阶段,参考 ICH M3、S6 和 S9 等相关指导原则的要求,总结已完成的支持临床试验申请的相关研究项目):

2.6.1 前言

这部分旨在向审评人员介绍药物及其拟定的临床用途，应包括以下关键要素：药物结构和药理学性质的简要信息；申请的临床适应症、给药剂量和给药周期信息。

2.6.2 药理学文字总结

2.6.2.1 概要

应对药理学试验的主要结果进行简单总结，简要说明药理学试验的内容，提出值得注意的问题，例如纳入和/或排除某些特定数据（如，缺乏动物模型）。

2.6.2.2 主要药效学

应对主要药效学试验进行总结并评价。如有可能，说明与其它同类药物现有数据（如，选择性、安全性、活性）之间的关系。

2.6.2.3 次要药效学

应按照器官系统（视情况而定）对次要药效学试验结果进行总结并评价。

2.6.2.4 安全药理学

应对安全药理学试验进行总结并评价。在某些情况下，在预测或评估潜在的人体不良反应时，次要药效学试验可能有助于安全性评估。在这种情况下，这些次要药效学试验应该和安全药理学试验一起考虑。

2.6.2.5 药效学药物相互作用

如果进行了药效学药物相互作用试验，应在本节中对这些试验进行简要总结。

2.6.2.6 讨论和结论

讨论药理学评估和考虑出现问题的意义。

2.6.2.7 表格和图示

表格和图示可以插入在文本总结的适当位置，或放在总结的末尾部分。

2.6.3 药理学列表总结

按照 ICH M4S(R2)及附录 B 的要求整理撰写药理学试验列表总结。

2.6.4 药代动力学文字总结

2.6.4.1 概要

应对药代动力学试验的主要结果进行简单总结，描述药代动力学评价的概况，并强调如下信息：采用的实验动物种属和品系是否与药理学和毒理学相同，采用制剂是否相似或相同。

2.6.4.2 分析方法

应简述生物样品分析方法，包括分析方法的检出限和定量限。如有可能，应在本节中讨论分析方法学验证和生物样品的稳定性。在以下相关章节中讨论不同分析方法对结果分析的影响。

2.6.4.3 吸收

在本节中，应对以下数据进行总结：

吸收（体内和原位试验中的吸收程度和吸收速率）

动力学参数、生物等效性和/或生物利用度（血清/血浆/血液 PK 试验）

2.6.4.4 分布（如有）

在本节中，应对以下数据进行总结：组织分布试验、蛋白结合率和血细胞中的分布、胎盘转运试验。

2.6.4.5 代谢（种属间比较）（如适用）

在本节中，应对以下数据进行总结：生物样品中代谢产物的化学结构和数量、可能的代谢途径、进入循环前的代谢（胃肠道/肝脏首过效应）、体外代谢（包括 P450 试验）、酶诱导和抑制。

2.6.4.6 排泄（如适用）

在本节中，应对以下数据进行总结：排泄途径和排泄程度、乳汁排泄。

2.6.4.7 药代动力学药物相互作用（如适用）

如果进行了药代动力学药物相互作用试验（体外和/或体内），应该在本节中对这些试验进行简要的总结。

2.6.4.8 其他药代动力学试验（如有）

如果使用非临床疾病模型（如肾功能损伤动物）进行了试验，应该在本节中对这些试验进行总结。

2.6.4.9 讨论和结论

讨论药代动力学评估和考虑出现问题的意义。

2.6.4.10 表格和图示

表格和图示可以插入在文本总结的适当位置，或放在总结的末尾部分。

2.6.5 药代动力学列表总结

按照 ICH M4S(R2)及附录 B 的要求整理撰写药代动力学试验列表总结。

2.6.6 毒理学文字总结

2.6.6.1 概要

应对毒理学试验的主要试验结果进行简单总结。在本节中，毒理试验的内容可列表说明（不包括试验结果，可包括试验类型和给药时间、给药途径、动物种属，对代谢产物进行试验时注明给予的化合物）。应描述与拟定临床应用的相关性，同时还应说明毒理试验的 GLP 执行情况。

2.6.6.2 单次给药毒性

应按照动物种属、给药途径的顺序对单次给药毒性数据进行简短总结。在某些情况下，以表格形式提供数据可能更好。

2.6.6.3 重复给药毒性（包括支持性毒代动力学试验）

应按照动物种属、给药途径和给药周期的顺序，对试验进行总结，对方法进行简单的描述，强调重要的试验发现（例如：靶器官毒性的性质和严重程度、剂量（暴露量）和/或效应关系、未见不良反应剂量）。非关键试验的总结可以更简要一些（关键试验是指 ICH 指导原则 M3 指定的关键性 GLP 试验）。

2.6.6.4 遗传毒性（如适用）

应按照以下顺序对试验进行简单总结：体外非哺乳动物细胞系统、体外哺乳动物细胞系统、体内哺乳动物细胞系统（包括支持性毒代动力学试验）、其他系统。

2.6.6.5 致癌性（包括支持性毒代动力学试验）或致癌性评估（如有）

应简要说明选择这些试验的依据和高剂量选择的依据，各项试验应以下顺序进行总结：

长期试验（按照动物种属的顺序），包括不适合放在在重复给药毒性试验或药代动力学试验中的剂量探索试验

短期或中期试验(包括不适合放在重复给药毒性试验或药代动力学试验中的剂量探索试验)

其他试验

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)(如有)

应按照以下顺序对试验进行总结,对方法学进行简单的描述,强调重要的试验发现(如果采用了其它的试验设计,则副标题应作相应修改):

生育力与早期胚胎发育毒性

胚胎-胎仔发育毒性

围产期毒性,包括母体功能

对子代(幼龄动物)给药和/或进行进一步评价的试验(如有)

2.6.6.7 局部耐受性/制剂安全性(如有)

如果进行了局部耐受性试验,应按照动物种属、给药途径和给药周期的顺序对这些试验进行总结,对方法学进行简单描述,强调重要的试验发现。

2.6.6.8 其他毒理试验(如有)

如果进行了其他毒理试验,应对这些试验进行总结。适当时,应提供进行这些试验的依据:抗原性、免疫毒性、机制研究(如其他章节未报告)、依赖性、代谢产物研究、杂质研究、其他试验。

2.6.6.9 讨论和结论

讨论毒理学研究结果和出现的异常问题的意义。

应讨论所有明显的异常结果,包括与对照相比有统计学意义的差异和没有统计学意义但可能有毒理学意义的异常结果。

2.6.6.10 表格和图示

表格和图示可以插入在文本总结的适当位置,或放在总结的末尾部分。

2.6.7 毒理学研究列表总结

按照 ICH M4S(R2)及附录 B 的要求整理撰写毒理学试验列表总结。

2.7 临床总结(如适用)

临床总结,是通用技术文档中对所有临床信息的详实总结。具体撰写要求请参考 ICH M4E (R2)。

模块 3 药学研究信息

按照 ICH M4Q (R1) 模块 3 撰写本章节内容。

模块 4 非临床试验报告

按照 ICH M4S (R2) 模块 4 撰写本章节内容。

模块 5 临床研究报告 (如适用)

按照 ICH M4E (R2) 模块 5 撰写本章节内容。