

附件 4

# 创新型疫苗临床试验申请 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) .....	8
2.3.A 附录.....	14
2.3.R 区域性信息 .....	16
2.4 非临床综述.....	17
2.5 临床综述 (如适用) .....	19
2.6 非临床文字总结和列表总结.....	19
2.6.1 前言.....	19
2.6.2 药理学文字总结.....	19
2.6.3 药理学列表总结.....	20
2.6.4 药代动力学文字总结.....	20
2.6.5 药代动力学列表总结.....	21
2.6.6 毒理学文字总结.....	21
2.6.7 毒理学研究列表总结.....	22
2.7 临床总结 (如适用) .....	22
模块 3 药学研究信息.....	22
模块 4 非临床试验报告.....	22
模块 5 临床研究报告 (如适用) .....	22

## 模块 2 通用技术文件总结

### 2.3 质量综述 (QOS)

#### 2.3.S 原料药 (名称, 生产商)

##### 2.3.S.1 基本信息 (名称, 生产商)

应提供已有国际非专利药品名称 (International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances, INN) 的生物制品中文名, 应尽量与其英文名相对应, 以中文音译为主; 无 INN 名称的, 可以以疾病、微生物、特定组成成分或材料等命名。必要时需提供公司或实验室代号。

应提供原液的结构组成、物理化学性质、生物活性、杂质分析等。

应按照不同种类的疫苗 (灭活疫苗、减毒活疫苗、亚单位疫苗、基因工程重组蛋白疫苗、结合疫苗、核酸疫苗、载体疫苗和外膜囊泡疫苗 (outer membrane vesicle, OMV) 等) 的药学结构特点提供说明。

灭活疫苗、减毒活疫苗应提供病原微生物结构, 若涉及, 说明进行改构或突变的具体序列和病原体结构, 提供疫苗完整的基因组/氨基酸序列特征分析; 亚单位疫苗提供病原微生物结构 (如适用)、氨基酸序列/多糖结构单元, 明确结构与功能, 对有效抗原成分进一步分析等; 基因工程重组蛋白疫苗应提供氨基酸序列, 注明糖基化或其他翻译后修饰位点, 并提供相对分子量 (如适用), 提供有效抗原空间表位及序列 (如有); 结合疫苗提供多糖结构单元、特异基团、结合原理及结合位点等; 核酸疫苗应阐述其序列设计, 并提供功能性元件作用及其序列, 目的抗原来源、核苷酸和氨基酸序列及蛋白结构等; 病毒载体类疫苗, 提供所用有效抗原成分及病毒载体的基本信息。

对于多价疫苗, 如果各型组分生产和质量控制等方面较为相似, 可在同一 3.2.S 中描述, 如果差异较大, 建议分别提供单独的 3.2.S 章节。对于含有多种抗原组分的联合疫苗、多糖蛋白结合疫苗以及存在多个单独制剂体系 (如附带含佐剂的稀释剂等) 等情况, 建议每个组分或体系分别提供一个完整的 3.2.S 和/或 3.2.P 章节。

##### 2.3.S.2 生产 (名称, 生产商)

应提供每个生产商名称、地址和职责, 包括合同商、生产和检验所涉及的各个生产场所或厂房。

应提供生产工艺和过程控制的详细信息。

说明批号的编号系统,如适用,可采用图表的形式举例说明(从工作种子批至原液)。说明批量或规模信息,申报临床阶段应分析整体工艺的规模匹配性,以及工艺可放大性。关键性临床所用样品的工艺、规模等需具备商业化产品的代表性。

### **生产工艺和过程控制**

疫苗物质基础多样,不同类型疫苗的工艺技术路线、目的及要求不尽相同。应按照国家不同种类的疫苗的特点及生产工艺开发中对产品及工艺的认识,提交各类疫苗主要工艺步骤的目的、操作参数、中间产物、工艺过程控制等信息。以下为部分工艺步骤的举例:

#### **菌毒种/细胞基质/工程细胞的培养和收获**

应提供流程图以说明从最初接种物(通常为工作种子批/工作细胞库)到最后收获操作的生产顺序,应包括所有步骤(如单元操作)和中间体。应包括各阶段的相关信息,菌种/细胞基质/工程细胞的培养和收获应提供代次对应关系、细胞群倍增水平、细胞浓度、体积、pH、培养时间、放置时间和温度等;毒种的培养和收获应提供毒种的预处理(如有)、接种方式(直接接种/预混后接种等)、接种的 MOI、培养的方式(连续流培养/批量式培养)、培养时间、培养温度、收获终点(病变程度/培养时间)、收获的方式(单次收获/多次收获)、收获液合并的方式、放置时间和温度等。应确定关键步骤和关键中间体,并建立相应质量标准。

应对流程图中各个工艺步骤进行描述,包括如,规模、培养基和其他添加剂、主要设备、工艺控制(包括生产过程中检测和操作参数)、工艺步骤、设备、中间体及可接受标准。

此外,还需提供对照细胞培养的相关信息。

#### **表达载体的制备**

应提供流程图或结合产品自身特点的其他形式,以说明从最初目的基因的选择到最后载体制备操作的生产顺序,应包括所有步骤(如单元操作)和中间体。应包括各阶段的相关信息,如,目的基因的修饰(修饰位点、类型)、密码子优化(优化位点)、序列改造(基因敲除、定点突变、大片段插入)、质粒库的筛选(结构、来源、遗传特性)、质粒的构建(酶切位点的选择、连接方式、浓度以及时间)、质粒的转化(工程细胞的选择、孵育时间、热转化或电转化时间、培养时间)、质粒的扩增(反应时间和条件)、质粒的提取、线性化、鉴定、存储时间和温度等。应确定关键步骤和关键中间体,并建立相应质量标准。

应对流程图中各个工艺步骤进行描述，包括如，规模、培养基和其他添加剂、主要设备、工艺控制（包括生产过程中检测和操作参数）、工艺步骤、设备、中间体及可接受标准。

### **修饰反应**

应提供流程图或结合产品自身特点的其他形式，以说明修饰反应的生产顺序，应包括所有步骤（如单元操作）和中间体。应包括各阶段的相关信息，脱毒剂种类及终浓度、毒素终浓度、反应温度及反应时间；活化、结合等反应所涉试剂种类及终浓度、多糖和/或载体蛋白终浓度、pH、反应温度及反应时间等。应确定关键步骤和关键中间体，并建立相应质量标准。

应对流程图中各个工艺步骤进行描述，包括如，规模、反应试剂、主要设备、工艺控制（包括生产过程中检测和操作参数）、工艺步骤、设备、中间体及可接受标准。

### **纯化**

应提供从收获液到原液灌装前纯化步骤（如单元操作）的流程图，包括各阶段的所有步骤、中间体及其他的相关信息。应标明在 3.2.S.2.4 中建立了质量标准的关键步骤。

应对流程图所确定的各工艺步骤进行描述，包括如，规模、缓冲液和其他试剂、主要设备和物料等信息。描述应包括工艺控制（包括过程中检测和操作参数）及工艺步骤、设备和中间体的可接受标准。

### **灌装、贮藏和运输**

应提供原液灌装程序、工艺控制（如适用）（包括过程中检测和操作参数）及可接受标准的说明。应描述用于原液贮藏的包装系统和贮藏及运输条件。

生产用菌种、毒种及细胞基质均需满足《中国药典》总论及各论的相关要求。

### **物料控制（名称，生产厂）**

#### **生产用菌（毒）种**

（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（如适用）、传代历史（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）试验等研究；与已上市产品使用菌毒株的异同，与国内流行菌毒株的对比分析等。

（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、条件。提供全面系统的各级种子库的检定报告，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。

(3) 菌(毒)种传代稳定性研究资料：确定支持临床试验用样品制备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基因序列及目的产物质量特性进行考察。

(4) 若涉及，应提供所使用载体的全长核苷酸序列，包括目的基因、控制元件和选择标记等的序列、来源及其选择依据。

(5) 若涉及，提供中国食品药品检定研究院对生产用种子批的检定报告（详见3.2.R.7）。

### **生产用细胞基质**

(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、传代历史（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；

(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。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：确定支持临床试验用样品制备使用的细胞限定代次；检定项目参照细胞库的检定项目，并增加生产终末细胞的成瘤性和/或致瘤性检查或相关支持性资料；对于病毒性疫苗，建议开展不同代次细胞对病毒易感性进行分析。

(4) 若涉及，提供中国食品药品检定研究院对生产用细胞库的检定报告。

### **其他原材料**

提供菌毒株、细胞基质以外的生产用其它原材料的来源及质量标准。

(1) 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、是否是生物来源原材料、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。

(2) 提供生产用原材料的质量控制信息，或提供内控标准（包括项目、检测方法和限度），提供生产用关键原材料检定报告。

(3) 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）。

(4) 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。

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。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。

#### **关键步骤和中间体的控制（名称，生产商）**

对于为确保生产工艺受控在 3.2.S.2.2 中界定的关键步骤，应提供其中的工艺参数控制范围、进行的检验及接受标准（包括制定依据及研究数据）。

应提供生产工艺中已分离的中间体的质量控制标准。列出中间体的质量控制标准，包括项目、方法和限度。

应提供支持贮藏条件的稳定性数据。

#### **工艺验证和/或评价（名称，生产商）**

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确认和评价资料，初步的工艺确认资料；应提供各工艺步骤的抗原回收率及相关杂质去除效果等研究资料。如涉及，提供工艺验证资料，包括工艺验证计划和验证报告。

#### **生产工艺的开发（名称，生产商）**

应提供 3.2.S.2.2 所述的生产工艺开发历程及关键批次的变更情况。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。

若涉及，说明采用平台技术和先验知识用于工艺开发的相关信息，详细资料在 3.2.R 提供。

#### **2.3.S.3 特性鉴定（名称，生产商）**

##### **结构和理化性质（名称，生产商）**

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。特性分析通常包括结构特征（一级、二级和更高级结构、翻译后的形式（如糖

型) )、纯度、杂质分析(工艺相关杂质及产品相关杂质)、体内外效力(如适用)、免疫学特性等研究。对于 mRNA、多糖及多糖结合疫苗等可参照已颁布的技术指南开展质量特性研究,对于其他不同类别疫苗质量研究和特性分析研究资料应考虑开展以下研究,并鼓励对影响疫苗效力或安全性的其他结构特征(如,空壳病毒)开展研究。

(1) 灭活疫苗:提供基因测序(序列完整性、基因稳定性、突变位点对抗原性影响分析)、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。

(2) 减毒活疫苗:提供减毒特性、病毒结构的完整性,减毒前后的病毒形态结构、增殖特征、理化特性以及免疫原性的对比情况,应提供基因测序、病毒颗粒性、病毒复制能力、免疫后排毒特征、病毒滴度、毒力、免疫原性等研究资料。

(3) 亚单位疫苗:应提供亚单位抗原表位的基因结构特征、明确有效表位(受体结合域或中和抗体结合表位,二硫键位置等);若涉及,尽可能提供准确的高级结构特征、翻译后修饰(糖基化、脂化等修饰)、分子间作用机制表征等研究资料。对脱毒/固定前后抗原聚集、抗原表位、抗原构象、聚集度等方面的变化进行分析。提供核磁共振法对多糖结构及特异基团分析、采用先进方法进行的绝对/相对分子量分布分析等研究资料。

(4) 基因工程重组蛋白疫苗:除参照重组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。

(5) 病毒载体类疫苗:应对纯度、序列活性、生物效价、感染性/转导效率、毒力、复制能力等特性进行分析。

(6) OMV 类疫苗:应提供 OMV 形态、粒径大小及分布、OMV 浓度(颗粒数)、蛋白组成、脂质成分、降解产物和聚集物等研究资料。

对于已有在研品种或在已上市品种基础上改进的,鼓励与同类产品进行对比研究。

#### 杂质(名称,生产商)

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产品相关杂质,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数据)。需列出潜在的杂质及当前拟定的质量标准,进行杂质的分离、鉴别、归属研究、对产品安全有效性影响的分析等。

#### **2.3.S.4 原液的质量控制（名称，生产商）**

##### **质量标准（名称，生产商）**

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。

##### **分析方法（名称，生产商）**

应针对每一个关键质量属性进行风险评估，确定需进行分析方法开发的关键质量属性。确认在药典中是否具有相应的方法，然后综合评估药典方法的适用性和效率，根据评估结果确认是否需要自主进行分析方法的开发。

应提供原液各检测项目的分析方法，包括但不限于用于产品分析和鉴定的每一种预期关键质量属性的分析方法。

鼓励使用先进技术和手段用于分析方法开发。

##### **分析方法验证（名称，生产商）**

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适用性评估资料，可按检查方法逐项提供，以表格形式整理验证结果。

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。

##### **批分析（名称，生产商）**

应提供批次说明和批分析结果。

原液批分析数据一般应包括非临床研究批次、关键临床试验批次（若涉及）、工艺验证批次（若涉及）、拟上市规模产品批次（若涉及）、稳定性研究批次等。

采用的样品应包括关键中间产品和原液，建议以列表形式统计出各批样品检测项目、可接受标准、检测结果、扩展的质量特性研究等，同时提供原始数据及检验报告等。

#### **2.3.S.5 对照品（名称，生产商）**

应提供用于原液检测的详细的参考品或对照品来源、制备、检定结果、标定过程及稳定性研究（定期复检）等研究资料。如使用国家标准品和国际标准品，应参照《中国药典》“生物制品国家标准物质和标定规程”要求提供资料。

对于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信息，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。

### **2.3.S.6 包装系统（名称，生产商）**

应说明包装系统信息，如组成、材质等。提供包装系统来源、质量标准、检定报告等资料。

应结合包装材料与原液的相容性（容器的吸附和浸出等），稳定性考察和/或包装材料的安全性等进行包材适用性的论证。

### **2.3.S.7 稳定性（名称，生产商）**

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，对变化趋势和图谱进行分析，并拟定贮存条件和有效期。

应提供上市后的稳定性承诺。

提供至少三批原液的稳定性研究结果。说明样品生产日期、生产地点、批量、包装系统等信息。

稳定性研究内容应根据研究目的和产品自身特性设定，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。

### **2.3.P 制剂（名称，剂型）**

#### **2.3.P.1 剂型及产品组成（名称，剂型）**

应提供制剂及其组成的说明。如：

剂型的说明，说明物理形态、疫苗规格、接种方式、储存条件、有效期等信息。

处方组成，以表格的方式列出单位剂量产品的处方组成，列明各成分在处方中的作用、含量、执行的标准（如药典各论或生产商质量标准）。如有过量投料的情况需进行说明及合理性分析。如为联合疫苗，在此处说明每个抗原的单位剂量浓度（如  $\mu\text{g}/\text{剂}$ ）、抗原配比合理性（如依据免疫原性数据或同类疫苗经验）。如使用了佐剂，在此处说明佐剂的组成、用量、执行的标准。

制剂包装系统类型，以及附带复溶稀释剂的包装系统类型（如适用）。对于附带复溶稀释剂的制剂，应在单独的章节提供关于稀释剂的资料，包括稀释剂的生产工艺、质量标准、检验报告等。若涉及，说明稀释剂中每个抗原、佐剂、缓冲体系的处方组成。

对于含有多种抗原组分的联合疫苗、多糖蛋白结合疫苗以及存在多个单独制剂体系（如附带含佐剂的稀释剂等）等情况，建议每个组分或体系分别提供一个完整的 3.2.S 和/或 3.2.P 章节。

### **2.3.P.2 产品开发（名称，剂型）**

应包含为了论述剂型、处方、生产工艺、包装系统、微生物属性和使用说明均支持开发目标，而进行的开发研究的信息。此处所述的研究与根据质量标准进行常规控制检验不同。

应明确影响制剂性能及质量的处方及工艺属性（关键参数）。可提供特定研究或文献资料的支持性数据和结果，或将其附在产品开发章节之后。其他支持性数据可引用申报资料中相关的非临床或临床章节。

#### **处方组成**

应论述 3.2.P.1 中列出的辅料与原液的相容性。此外，还应说明能影响制剂性能的原液的关键质量属性（如，分子量、纯度、粒径和粒度分布、病毒滴度等）。

联合疫苗中各原液的相容性也应予以论述。

应针对 3.2.P.1 中辅料种类的选择、用量的确定以及影响制剂性能特性的辅料性质进行论述。

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。

如果产品使用了佐剂，在此处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。

冻干疫苗应明确冻干保护剂、疫苗稀释剂及稀释方式。

#### **处方开发过程**

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、原因以及支持变更的验证研究。

应结合拟定的给药途径和用法，提供产品开发的简要总结。应提供临床批次处方与 3.2.P.1 所述处方（如，组成）的差异。

#### **过量投料**

应提供 3.2.P.1 处方中过量投料的合理性依据。

#### **制剂相关特性**

应论证与制剂性能相关的参数，如制剂组成、制剂性状、剂量、理化特征等，提供制剂过程中抗原结构、免疫原性等特征的改变及可能发生的聚集、降解等研究数据；如涉及，说明抗原-佐剂、抗原-递送系统等可能存在的相互作用。

联合疫苗应论证各成分与制剂性能相关的参数，如各组分含量及各组分相容性、制剂的主要理化特性等。

### 生产工艺的开发

简述生产工艺的选择和优化过程，尤其是含递送系统或佐剂疫苗、联合疫苗。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，各组分添加的顺序、各个工艺步骤加入组分的量、搅拌/包封等生产工艺参数对制剂理化性质、吸附状态、免疫原性等质量属性的影响；冻干工艺对抗原理化特性、抗原含量、免疫原性等质量属性影响等。提供关键生产设备原理、设备关键参数等信息。

若涉及，说明采用平台技术和先验知识用于工艺开发的相关信息，详细资料在 3.2.R 提供。

### 包装系统

应对制剂贮藏、运输和使用时所用的包装系统（参见 3.2.P.7）的适用性进行论述，例如材料的选择、避光功能、密封性、结构材料与制剂的相容性（包括容器的吸附和浸出）、结构材料的安全性以及性能（如，作为制剂的一部分时，装置给药剂量的重现性）。

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。若涉及，还应提供包装系统防止光照（例如光透射数据）的适用性及其研究数据。

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。

若采用特殊给药装置（雾化吸入装置、鼻喷给药装置、无针注射器等），应开展给药装置的给药性能与效率、给药均一性等研究。

应说明制剂与包装材料、复溶稀释剂或给药装置的相容性（如，原液在溶液中沉淀、稳定性、容器的吸附和浸出等），从而为说明书提供适当的支持性信息。

申报临床时应结合制剂处方、稳定性等数据进行初步分析，在临床期间开展规范的包材相容性研究，应包括商业化规模产品及包材。

### 2.3.P.3 生产（名称，剂型）

应提供每个生产商名称、地址和职责，包括合同商、生产和检验所涉及的各个生产场所或厂房。

应提供批处方组成，以表格的方式列出制剂生产工艺中使用的所有成分，列明各成分每批的用量、作用和执行的质量标准。如有过量投料的情况需给予说明，并进行合理性论述。

### 生产工艺和工艺控制

应提供流程图，其中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、工艺控制、中间体检测或成品控制的环节。

工艺步骤应标明适当的工艺参数，如时间、温度或 pH。相关数值可以是一个预设范围。关键步骤的参数范围应在 3.2.P.3.4 中进行论证。在特定情况下，应说明生产环境的条件

此外，对于生物技术产品，适当时参见 3.2.A.1 设施部分。

简要说明批号的编号系统，如适用，可采用图表的形式举例说明（从原液至成品）。说明批量或规模信息。

提供注册批次的生产规模及依据。申报临床阶段应分析整体工艺的规模匹配性，以及工艺可放大性。关键性临床所用样品的工艺、规模等需具备商业化产品的代表性。

### 工艺描述

提供生产工艺描述（包括包装步骤），明确工艺步骤和生产规模。应更详细地描述直接影响产品质量的新型工艺或技术以及包装操作。生产设备至少应标明类型和生产能力（如相关）。

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。重点对原液和辅料（含佐剂、递送系统等）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。

**关键步骤：**对于为确保生产工艺受控在 3.2.P.3.3 中界定的关键步骤，应提供其中的工艺参数控制范围、进行的检验及接受标准（包括制定依据及试验数据）。

**中间体：**应提供生产工艺中已分离中间体的质量控制标准。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。

应提供支持贮藏条件的稳定性数据。

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确认和评价资料，初步的工艺确认资料，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。必要时应在 3.2.A.2 中提供病毒安全性评价资料。如涉及，提供工艺验证资料，包括工艺验证计划和验证报告。

#### **2.3.P.4 辅料的控制（名称，剂型）**

应列表注明辅料的生产商、在处方中的作用、级别。

如适用，应提供辅料检测项的分析方法。

如适用，应提供辅料检测项分析方法的方法学验证信息，包括试验数据。

如适用，应提供拟定的辅料质量标准制定依据。

对于人源或动物源辅料，应提供有关外源因子的信息（如来源、质量标准、开展的检测项目、病毒安全性数据）。

提供相应的质量检验报告单、检定报告单等。

如生产过程中涉及牛源性物质的，需按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。

对于在制剂中首次应用或用于新的给药途径的辅料，应根据原液申报格式提供生产、特性鉴定和质量控制的全面信息，并交叉引用支持性的安全性数据（非临床和/或临床）。

如果产品使用了佐剂或递送系统，应按照原液申报格式提供原材料、生产、特性鉴定、质量控制和稳定性信息，必要时提交支持性的安全性数据（非临床和/或临床）。当有大量数据需要提供时，此处提供概述信息。

#### **2.3.P.5 制剂的质量控制（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。

应针对每一个关键质量属性进行风险评估，确定需进行分析方法开发的关键质量属性。确认开发分析方法的目标在药典中是否具有相应的方法，然后综合评估药典方法的适用性和效率，根据评估结果确认是否需要自主进行分析方法的开发。

应提供制剂各检测项目的分析方法，包括但不限于用于产品分析和鉴定的每一种预期关键质量属性的分析方法。

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适用性评估资料，可按检查方法逐项提供，以表格形式整理验证结果。

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。

应提供批次说明和批分析结果。

制剂批分析数据一般应包括非临床研究批次、关键临床试验批次（若涉及）、工艺验证批次（若涉及）、拟上市规模产品批次（若涉及）、稳定性研究批次等。

采用的样品应包括单价吸附原液（若涉及）、半成品、成品等，建议以列表形式统计出各批样品批次对应信息、检测项目、可接受标准、检测结果、扩展的质量特性研究等，同时提供原始数据及检验报告等。

列表提供制剂、灌装、贮存过程中产生的、和/或稳定性研究批次中发现的杂质类型、来源和相关控制；提供制剂中各种组分对杂质含量检测影响的分析。对于不同种类疫苗易产生变化的杂质应分类重点关注，如，灭活疫苗的抗原含量损失；减毒活疫苗的活病毒损失；亚单位疫苗的蛋白聚体、降解产物；基因工程重组蛋白疫苗的氧化、聚集；结合疫苗的未结合产物、试剂及副产物分子；核酸疫苗的脂质降解和氧化杂质、mRNA-脂质加合物等。

申报临床时应提供初步的质量标准拟定依据及拟定过程（包括是否符合我国或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，总结分析各检定方法选择以及限度确定的依据。根据非临床研究批次、临床试验批次、工艺确认批次等检定结果、生产工艺能力、稳定性研究、中检院复核检定结果（若涉及）等数据分析标准限度范围拟定的合理性。

若涉及，对于已有在研品种或在已上市品种基础上改进的，鼓励与同类产品进行对比研究。

#### **2.3.P.6 对照品/标准品（名称，剂型）**

应提供用于制剂检测的对照品信息、制备、检定结果、标定过程和稳定性研究（定期复检）等研究资料。（如之前未在 3.2.S.5“对照品”中提供）。如使用国家标准品和国际标准品，应参照《中国药典》“生物制品国家标准物质和标定规程”要求提供资料。

对于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信息，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。

申报临床时参考品建议采用非临床研究批次制备。

### **2.3.P.7 包装系统（名称，剂型）**

应说明包装系统信息，需注明包装系统的名称、生产商、规格、组成、材质、在原辅包登记平台的登记号等，说明当前关联审评审批的状态，提供药品内包材的证明性文件，如，供应商来源、质量标准、检定报告等。

应结合包装材料与制剂的相容性（容器的吸附和浸出等），稳定性考察和/或包装材料的安全性等进行包材适用性的论证。

适用性信息应置于 3.2.P.2。

特殊给药装置如鼻喷装置、无针注射器等资料在 3.2.R 提供。

### **2.3.P.8 稳定性（名称，剂型）**

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，对变化趋势和图谱进行分析，并拟定贮存条件和有效期。

申报临床时需提供能够支持临床样品使用的稳定性研究结果。

提供至少三批成品及各中间品的稳定性研究结果。说明样品生产日期、生产地点、批量、包装系统等信息。

稳定性研究样品包括单价吸附原液（若涉及）、成品、稀释剂等，对于冻干疫苗或多个制剂体系单独包装的疫苗，还需进行复溶/混合后样品考察，开展使用中稳定性研究。

稳定性研究内容应根据研究目的和产品自身特性设定，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。

有关杂质分析的信息参见 3.2.P.5.5。

## **2.3.A 附录**

### **2.3.A.1 设施和设备（名称，生产商）**

应提供描述生产流程的流程图，包括原材料、人员、废弃物和中间体进生产区域的流向。应提供与保持产品完整性有关的相邻区域或房间的信息。

应包括与申请的产品在同一区域生产或操作的所有开发或批准的产品信息。

应提供与产品接触的设备及其用途（专用或多用）的总结说明。必要时，应包括特定设备和物料的准备、清洁、灭菌及贮藏信息。

应包括进行细胞库制备及产品生产操作的厂房防止生产区及设备发生污染或交叉污染的规程（如清洁和生产计划）及设计特征（如，区域分级）。

若采用了特殊设施，如生物安全保障设施，应提供相关机构出具的证明材料。

若采用了特殊设备或自制设备，如核酸疫苗包封对冲设备，应提供包括材质、关键设备参数、规模、设备验证等相关资料。

### **2.3.A.2 外源因子安全性评价（名称，剂型，生产商）**

应提供与外源因子有关的潜在污染的风险评估信息。

#### **对于非病毒性外源因子：**

应提供避免及控制非病毒性外源因子（例如传染性海绵状脑病病原体、细菌、支原体、真菌）的详细信息。可包括诸如原材料及辅料的证书和/或检测，以及适合物料、工艺和试剂的生产工艺控制措施。

#### **菌体杀菌和裂解研究**

应论证所选杀菌剂和杀菌程序的合理性，提供杀菌工艺相关研究和验证检测结果，如杀菌动力学曲线、活菌率检测、菌体破碎率、杀菌效果验证结果等。

#### **对于病毒性外源因子：**

本节应提供病毒安全性评估研究的详细信息。病毒评估研究应阐明生产中使用物料（如起始原材料、原材料、辅料等）的安全性，以及生产过程中用于检测、评价和消除潜在风险方法的适用性。

#### **生物源性物料**

应提供评价动物和人源性物料（如生物体液、组织、器官和细胞系）病毒安全性的必要信息。。

对于种子批或细胞库系统，还应提供有关毒种分离纯化、细胞系选择、检测和潜在病毒污染安全性评价及病毒检测信息。

#### **在适当的生产阶段进行的检测**

应论证选择在生产过程中进行病毒检测（如细胞基质、未加工收获物或清除病毒后检测、对照细胞等）的合理性。应包括检测的类型、检测的灵敏度和专属性、检测的频率（如适用）。应提供检测结果来确认产品在适当的生产阶段没有病毒污染。。

#### **未加工收获物的病毒检测**

应包括未加工收获物的病毒检测结果。

#### **病毒清除研究**

应提供评价病毒清除的原理和方案，以及病毒清除研究的结果和评价。数据应包括：论证所选模式病毒的代表性及合理性；证实缩小规模模型可代表商业规模工艺；证明生产设备和原材料能充分灭活或去除病毒；并明确能有效去除或灭活病毒的生产步骤。。

### **病毒灭活研究**

应论证所选灭活剂和灭活程序的合理性，提供病毒灭活工艺相关研究和灭活验证检测结果，如影响灭活效果的相关因素验证研究、灭活工艺技术参数研究、灭活动力学曲线、灭活效果验证结果等。

#### **2.3.A.3 辅料**

如使用了佐剂（含复合佐剂或佐剂系统）、递送系统或关键脂质辅料（如 PEG 修饰脂质、可电离脂质等）等，应说明关键批次所用佐剂、递送系统或脂质等辅料的来源和批次对应情况，提供生产、特性检定、质量控制、稳定性等相关信息和数据，并提供多批次检定报告。

对于含有多个佐剂组分或辅料的复合佐剂或佐剂系统，应额外提供所含组分及处方信息，并分别提供每个佐剂组分的资料，如 3.2.A.3（组分 1），3.2.A.3（组分 2）……

#### **2.3.R 区域性信息**

##### **2.3.R.1 工艺验证（如适用）**

应提供工艺验证方案和报告。

##### **2.3.R.2 批记录（如适用）**

提供执行的批记录。申报临床时提供确定用于临床试验的工艺、规模及生产线生产的连续三批样品的制造和检定记录。如果没有使用连续批次，请提供相应的解释说明。

批生产记录中需明确生产厂房/车间和生产线。

##### **2.3.R.3 分析方法验证报告（如适用）**

提供分析方法验证报告，包含典型图谱。包括原液、制剂放行检测分析方法和必要的中间体检测方法（例如，采用非药典收载的方法进行支原体检测）

##### **2.3.R.4 关键研究的分析图谱（如适用）**

提供各项关键研究的分析图谱，如纯化检测的色谱分离图谱、质谱及核磁分析对比图谱、稳定性研究的典型图谱等。

##### **2.3.R.5 可比性方案/上市后变更管理方案（如适用）**

提供可比性方案或上市后变更管理方案，包括应用方案的具体变更事项和情形，具体方案信息和描述，执行方案后应获得的支持性数据等。

### **2.3.R.6 平台技术或先验知识（如适用）**

提供可供评价的平台技术或先验知识信息和研究数据，包括平台技术组成要素，验证及应用研究数据，与申报产品药学研究数据的比较分析，引用信息及范围的研究支持数据，风险获益评估及整体研究控制策略等。

### **2.3.R.7 中检院检定报告（如适用）**

提供中国食品药品检定研究院出具的各项检定报告，并与自检结果进行对比分析。

### **2.3.R.8 全生命周期中关键批次可比性分析（如适用）**

提供关键批次的全面可比性分析数据，包括工艺可比性研究数据、质量可比性研究数据、稳定性研究可比性数据等。关键批次至少包括非临床研究批次、申报临床代表性批次、用于开展人体临床试验的临床试验用样品批次（如涉及）、工艺验证批次（如涉及）、商业化规模生产批次（如涉及）、重大变更前后可比性研究批次（如涉及）等。

### **2.3.R.9 给药装置（如适用）**

提供给药装置的说明（如鼻喷装置、无针注射器等），包括给药装置的来源、材质、组件结构和作用原理等。

论述选择给药装置的合理性依据，说明装载给药装置的操作阶段，提供使用给药装置前后的疫苗药学研究资料，包括生产、特性检定、质量控制、稳定性等相关信息和数据，并提供多批次检定报告。

如适用，提供给药装置的处方相容性、包材相容性、多次给药准确剂量等药学研究资料。

### **2.3.R.10 其他**

其他需提供的信息资料和分析数据等。

## **2.4 非临床综述**

非临床综述是对疫苗的药理学及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疫苗质量属性、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。

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**

应对为确定疫苗有效性及作用机制所开展的试验进行评价，如免疫原性试验、攻毒试验等，并关注任何发现的问题的意义。

## **药代动力学**

疫苗通常不需要进行常规的药代动力学研究。某些特殊疫苗应进行生物分布的研究，生物分布研究可为药理学和毒理学试验结果的解释提供一定的信息。

## **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。

预防用疫苗通常需开展一般毒理学试验、生殖毒性试验、局部耐受性试验及过敏性研究等。若使用新佐剂或新辅料成分，应根据其性质考虑开展遗传毒性试验。通常不需开展致癌性试验。

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、免疫途径、免疫剂量、免疫程序等，以及与人体的相关性。

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性进行验证或评估。

## **综合评估和结论**

应通过非临床试验明确描述疫苗的特点，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、生物分布（如适用）和毒理学结果，讨论非临床试验结果对人体安全性的提示。

## **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、免疫途径、免疫剂量、免疫程序、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。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。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）：

### 2.6.1 前言

这部分旨在向审评人员介绍疫苗作用机制及拟预防疾病，应包括以下关键要素：疫苗性质及作用机制的简要信息；申请的临床适应症、免疫剂量和免疫程序信息。

### 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，说明与其它同类疫苗现有数据（如，有效性、安全性、活性）之间的关系。

#### 2.6.2.3 次要药效学（如适用）

若开展了次要药效学研究，应在本节对主要结果进行简单总结。。

#### **2.6.2.4 安全药理学（如适用）**

通常情况下，疫苗不需开展单独的安全药理学试验。如果有研究数据提示此类疫苗可能影响免疫功能以外的其他生理功能，应开展相应的安全药理学试验。可结合在重复给药毒性试验中或单独进行。

#### **2.6.2.5 药效学药物相互作用（如适用）**

若开展了疫苗相互作用研究，应在本节对主要结果进行简单总结。

#### **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**

疫苗通常不需要进行常规的药代动力学研究。某些特殊疫苗应进行生物分布的研究。应在本节对主要结果进行简单总结，描述研究概况，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。

#### **2.6.4.1 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（如适用）**

若开展了吸收研究，应在本节对主要结果进行简单总结。

#### **2.6.4.4 分布（如适用）**

若开展了生物分布研究，应在本节对主要结果进行简单总结。

#### **2.6.4.5 代谢（如适用）**

若开展了代谢研究，应在本节对主要结果进行简单总结。

#### **2.6.4.6 排泄（如适用）**

若开展了排泄研究，应在本节对主要结果进行简单总结。

#### **2.6.4.7 药代动力学药物相互作用（如适用）**

若开展了疫苗相互作用研究，应在本节对主要结果进行简单总结。。

#### **2.6.4.8 其他药代动力学试验（如有）**

如开展了其他试验，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 的要求整理撰写本节试验列表总结。

### **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，可包括试验类型和免疫程序、免疫途径、动物种属等）。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（如有）**

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**

应按照动物种属、免疫途径及免疫程序的顺序，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（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。

#### **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。

#### **2.6.6.6 生殖毒性（如适用）**

疫苗是否开展生殖毒性试验，取决于目标人群和临床用途。若开展了生殖毒性研究，应对试验进行总结，对方法学进行简单的描述，强调重要的试验发现及与人体的相关性。

#### **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，应对试验进行总结，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：免疫毒性、机制研究（如其他章节未报告）、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。