

附件

生物制品注册分类及申报资料要求

生物制品是指以微生物、细胞、动物或人源组织和体液等为起始原材料，用生物学技术制成，用于预防、治疗和诊断人类疾病的制剂。为规范生物制品注册申报和管理，将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。

预防用生物制品是指为预防、控制疾病的发生、流行，用于人体免疫接种的疫苗类生物制品，包括免疫规划疫苗和非免疫规划疫苗。

治疗用生物制品是指用于人类疾病治疗的生物制品，如采用不同表达系统的工程细胞（如细菌、酵母、昆虫、植物和哺乳动物细胞）所制备的蛋白质、多肽及其衍生物；细胞治疗和基因治疗产品；变态反应原制品；微生态制品；人或者动物组织或者体液提取或者通过发酵制备的具有生物活性的制品等。生物制品类体内诊断试剂按照治疗用生物制品管理。

按照生物制品管理的体外诊断试剂包括用于血源筛查的体外诊断试剂、采用放射性核素标记的体外诊断试剂等。

药品注册分类在提出上市申请时确定，审评过程中不因其他药品在境内外上市而变更。

第一部分 预防用生物制品

一、注册分类

1类：创新型疫苗：境内外均未上市的疫苗：

1.1 无有效预防手段疾病的疫苗。

1.2 在已上市疫苗基础上开发的新抗原形式，如新基因重组疫苗、新核酸疫苗、已上市多糖疫苗基础上制备的新的结合疫苗等。

1.3 含新佐剂或新佐剂系统的疫苗。

1.4 含新抗原或新抗原形式的多联/多价疫苗。

2类：改良型疫苗：对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，包括：

2.1 在境内或境外已上市产品基础上改变抗原谱或型别，且具有明显临床优势的疫苗。

2.2 具有重大技术改进的疫苗，包括对疫苗菌毒种/细胞基质/生产工艺/剂型等的改进。（如更换为其他表达体系或细胞基质的疫苗；更换菌毒株或对已上市菌毒株进行改造；对已上市细胞基质或目的基因进行改造；非纯化疫苗改进为纯化疫苗；全细胞疫苗改进为组分疫苗等）

2.3 已有同类产品上市的疫苗组成的新的多联/多价疫苗。

2.4 改变给药途径，且具有明显临床优势的疫苗。

2.5 改变免疫剂量或免疫程序，且新免疫剂量或免疫程序具有明显临床优势的疫苗。

2.6 改变适用人群的疫苗。

3 类：境内或境外已上市的疫苗：

3.1 境外生产的境外已上市、境内未上市的疫苗申报上市。

3.2 境外已上市、境内未上市的疫苗申报在境内生产上市。

3.3 境内已上市疫苗。

二、申报资料要求

证明性文件参考相关受理审查指南。

对疫苗临床试验申请及上市注册申请，申请人应当按照《M4:人用药物注册申请通用技术文档(CTD)》(以下简称 CTD)撰写申报资料。区域性信息 3.2.R 要求见附件。

申报资料具体内容除应符合 CTD 格式要求外，还应符合不断更新的相关法规及技术指导原则的要求。根据药品的研发规律，在申报的不同阶段，药学研究，包括工艺和质控是逐步递进和完善的过程。不同生物制品也各有其药学特点。如果申请人认为不必提交申报资料要求的某项或某些研究，应标明不适用，并提出充分依据。

ICH M4 中对生物制品的要求主要针对基因工程重组产品，根据疫苗研究的特点，还需要考虑：

药学方面：

1.不同种类疫苗药学资料的考虑

在 ICH M4 基本框架的基础上，应根据疫苗特点提交生产用菌（毒）种、工艺开发、工艺描述、质量特性研究等资料。

2.种子批及细胞基质的考虑

对于涉及病毒毒种的疫苗申报资料,应在 3.2.S.2.3 部分提交生产用毒种资料。

在 3.2.S.2.3 提供生产用菌(毒)种种子批和生产用细胞基质种子批中检院或相关药品监管机构认可的第三方检定机构复核检定报告。

3.佐剂

佐剂相关研究资料提交至以下两个部分:在 3.2.P 提交佐剂的概述;在 3.2.A.3 提交完整的药学研究信息,包括原材料、工艺、质量属性、检测方法、稳定性等。

4.外源因子安全性评价

应按照相关技术指南进行外源因子安全性系统分析。整体上,传统疫苗参照疫苗相关要求,重组疫苗可参照重组治疗用生物制品相关要求。

目标病毒灭活验证资料在 3.2.S.2.5 工艺验证部分提交。

非目标病毒的去除/灭活验证研究在 3.2.A.2 外源因子安全性评价部分提交。

5.多联/多价疫苗

对于多价疫苗,根据各型组分生产工艺和质量控制的差异情况考虑申报资料的组织方式,如果较为相似,可在同一 3.2.S 章节中描述,如果差异较大,可分别提交单独的 3.2.S 章节。

当产品含有多种组分时(例如联合疫苗,或附带稀释剂),可每个组分分别提供一个完整的原液和/或制剂章节。

非临床研究方面：

1.佐剂

对于佐剂，如有药代、毒理学研究，按照 ICH M4 基本框架在相应部分提交；使用佐剂类型、添加佐剂必要性及佐剂/抗原配比合理性、佐剂机制等研究内容在 4.2.1.1 主要药效学部分提交。

2.多联/多价疫苗

多联/多价疫苗抗原配比合理性、多价疫苗抗体交叉保护活性研究内容在 4.2.1.1 主要药效学部分提交。

3.其他

除常规安全性研究外，其他安全性研究可在 4.2.3.7 其他毒性研究部分提交。

临床试验方面：

“试验用药物检验报告书及试验用药物试制记录（包括安慰剂）”应归入“E3：9.4.2 研究性产品的标识”，具体资料在“16.附录”的“16.1.6 如使用 1 批以上药物，接受特定批次试验药品/研究性产品的患者列表”中提交。

申请人在完成临床试验提出药品上市注册申请时，应在 CTD 基础上以光盘形式提交临床试验数据库。数据库格式及相关文件等具体要求见临床试验数据递交相关指导原则。

境外申请人申请在境内开展未成年人用疫苗临床试验的，应至少取得境外含目标人群的 I 期临床试验数据。为应对重大突发公共卫生事件急需的疫苗或者国务院卫生健康主管部门认定急需的疫苗除外。

第二部分 治疗用生物制品

一、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。

2.1 在已上市制品基础上，对其剂型、给药途径等进行优化，且具有明显临床优势的生物制品。

2.2 增加境内外均未获批的新适应症和/或改变用药人群。

2.3 已有同类制品上市的生物制品组成新的复方制品。

2.4 在已上市制品基础上，具有重大技术改进的生物制品，如重组技术替代生物组织提取技术；较已上市制品改变氨基酸位点或表达系统、宿主细胞后具有明显临床优势等。

3类：境内或境外已上市生物制品：

3.1 境外生产的境外已上市、境内未上市的生物制品申报上市。

3.2 境外已上市、境内未上市的生物制品申报在境内生产上市。

3.3 生物类似药。

3.4 其他生物制品。

二、申报资料要求

1.对于治疗用生物制品临床试验申请及上市注册申请，申请人应当按照《M4：人用药物注册申请通用技术文档（CTD）》（以下简称CTD）撰写申报资料。区域性信息3.2.R要求见附件。

2.申报资料具体内容除应符合 CTD 格式要求外，还应符合不断更新的相关法规及技术指导原则的要求。根据药品的研发规律，在申报的不同阶段，药学研究，包括工艺和质控是逐步递进和完善的过程。不同生物制品也各有其药学特点。如果申请人认为不必提交申报资料要求的某项或某些研究，应标明不适用，并提出充分依据。

3.对于生物类似药，质量相似性评价部分的内容可在“3.2.R.6 其他文件”中提交。

4.对于抗体药物偶联物或修饰类制品，小分子药物药学研究资料可按照 CTD 格式和内容的要求单独提交整套研究资料，也可在“3.2.S.2.3 物料控制”中提交所有的药学研究资料。

5.对于复方制品或多组分产品，可每个组分分别提交一个完整的原液和/或制剂章节。

6.对于细胞和基因治疗产品，可根据产品特点，在原液和/或制剂相应部分提交药学研究资料，对于不适用的项目，可注明“不适用”。例如，关键原材料中的质粒和病毒载体的药学研究资料，可参照 CTD 格式和内容的要求在“3.2.S.2.3 物料控制”部分提交完整的药学研究资料。

7.申请人在完成临床试验提出药品上市注册申请时，应在 CTD 基础上以光盘形式提交临床试验数据库。数据库格式及相关文件等具体要求见临床试验数据递交相关指导原则。

8.按规定免做临床试验的肌肉注射的普通或者特异性人免疫球蛋白、人血白蛋白等，可以直接提出上市申请。

9.生物制品类体内诊断试剂按照 CTD 撰写申报资料。

第三部分 按生物制品管理的体外诊断试剂

一、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、申报资料要求

体外诊断试剂可以直接提出上市申请。

（一）概要

- 1.产品名称
- 2.证明性文件
- 3.专利情况及其权属状态说明
- 4.立题目的与依据
- 5.自评估报告
- 6.产品说明书及起草说明
- 7.包装、标签设计样稿
- 8.药品通用名称核定申请材料（如适用）

（二）主要研究信息汇总表

- 9.产品基本信息
- 10.分析性能信息汇总
- 11.临床试验信息汇总

（三）研究资料

- 12.主要原材料的研究资料
- 13.主要工艺过程及试验方法的研究资料
- 14.参考值（范围）确定资料
- 15.分析性能评估资料
- 16.稳定性研究资料

17.制造和检定记录，生产工艺（即制造及检定规程）

18.临床试验资料

三、申报资料项目说明

（一）概要部分

1.产品名称：可同时包括通用名称、商品名称和英文名称。通用名称应当符合《中国药典》等有关的命名原则。

2.证明性文件：按照《体外诊断试剂受理审查指南要求》提交证明文件。

3.专利情况及其权属状态说明，以及对他人的专利不构成侵权的声明。

4.立题目的与依据：包括国内外有关该品研发、生产、使用情况及相关文献资料。

5.自评估报告

5.1 产品的预期用途：产品的预期用途，与预期用途相关的临床适应症背景情况，如临床适应症的发生率、易感人群等，相关的临床或实验室诊断方法等。

5.2 产品描述：产品名称、包装规格、所采用的方法、检测所用仪器等。产品主要研究结果的总结和评价。

5.3 有关生物安全性方面的说明：由于体外诊断试剂中的主要原材料可能是由各种动物、病原体、人源的组织、体液或放射性同位素等材料经处理或添加某些物质制备而成，为保证产品在运输、使用过程中使用者和环境的安全，研究者应对上述原材料所采用的保护性措施进行说明。

5.4 其他：包括同类产品在国内批准上市的情况。相关产品所采用的技术方法及临床应用情况，申请注册产品与国内外同

类产品的异同等。对于创新型诊断试剂产品，需提供被测物与预期适用的临床适应症之间关系的文献资料。申请人应建立科学委员会，对品种研发过程及结果等进行全面审核，保障数据的科学性、完整性和真实性。申请人应一并提交对研究资料的自查报告。

6.产品说明书及起草说明：产品说明书应当符合有关要求并参考有关技术指导原则编写。

7.包装、标签设计样稿：产品外包装上的标签应当包括通用名称、上市许可持有人、生产企业名称、产品批号、注意事项等。可同时标注产品的通用名称、商品名称和英文名。

对于体外诊断试剂产品中的各种组分如校准品、质控品、清洗液等，其包装、标签上应当标注该组分的中文名称和批号。如果同批号产品、不同批号的各种组分不能替换，则既要注明产品批号，也应注明各种组分的批号。

8.药品通用名称核定申请材料（如适用）

（二）主要研究信息汇总

9.产品基本信息：申请人、上市许可持有人、生产地址、包装地址等。试验方法、检测所用仪器等。

10.分析性能信息汇总：主要分析性能指标包括最低检出限、分析特异性、检测范围、测定准确性（定量测定产品）、批内精密性、批间精密性，保存条件及有效期等。

11.临床试验信息汇总：包括临床试验机构、临床研究方案、总样本数、各临床单位临床研究样本数、样本信息、临床研究结果，采用的其他试验方法或其他诊断试剂产品的基本信息等。

（三）研究资料

12.主要原材料的研究资料

12.1 放射性核素标记产品：固相载体、抗原、抗体、放射性核素、质控品、标准品（校准品）及企业参考品等。应提供来源、制备及其质量控制方面的研究资料。对于质控品、标准品（校准品）、企业参考品，还应提供定值或溯源的研究资料等。

12.2 基于免疫学方法产品：固相载体、显色系统、抗原、抗体、质控品及企业参考品等，应提供来源、制备及其质量控制方面的研究资料。对于质控品、标准品（校准品）、企业参考品，还应提供定值或溯源的研究资料等。

12.3 病原微生物核酸检测试剂盒：引物、探针、酶、dNTP、核酸提取分离/纯化系统、显色系统、质控品、内标及企业参考品等。应提供来源、制备及质量控制等的研究资料。对于质控品、内标、企业参考品还应提供定值或溯源的试验资料等。

13.主要工艺过程及试验方法的研究资料

13.1 放射性核素标记产品：固相载体的包被、放射性核素的标记，样本采集及处理、反应体系的建立、质控方法的研究等。

13.2 基于免疫学方法产品：包括固相载体的包被、显色系统、样本采集及处理、反应体系的建立、质控方法的研究等。

13.3 病原微生物核酸检测试剂盒：样本处理、样本用量、试剂用量、核酸分离/纯化工艺、反应体系的建立、质控方法的研究，对于不同适用机型试验方法的研究。

14.参考值（范围）确定资料：对阴性样本、最低检出限样本等进行测定，对测定结果进行统计分析后确定参考值（范围），说明把握度及可信区间。

15.分析性能评估资料

15.1 包括最低检出限、分析特异性（包括抗凝剂的选择、内

源性干扰物质的干扰、相关疾病样本的干扰)、检测范围、测定准确性、批内精密性、批间精密性、与已批准注册产品的对比研究等项目。对于病原微生物核酸检测产品还应考虑对国内主要亚型或基因型样本的测定。对于最低检出限,应说明把握度及可信区间。

15.2 应当采用多批产品进行上述等项目的性能评估。通过对多批产品性能评估结果进行统计分析拟定产品标准,以有效地控制产品生产工艺及产品质量的稳定。

15.3 注册申请中包括不同的包装规格,或该产品适用不同机型,则需要采用每个包装规格产品,或在不同机型上进行上述项目评估的试验资料。不同包装规格仅在装量上不同,则不需要提供上述项目的评估资料。

15.4 对于病原微生物核酸检测产品,如采用混合样本进行检测,应对单份测定样本和混合测定样本分别进行分析性能的评估。

15.5 说明质量标准及其确定依据。

16.稳定性研究资料:包括至少三批样品在实际储存条件下和开瓶状态下,保存至有效期后的稳定性研究资料,必要时应当提供加速破坏性试验资料。

17.制造和检定记录,制造及检定规程

至少连续三批产品生产及自检记录的复印件。

制造及检定规程:参考现行版《中国药典》。

18.临床试验资料

18.1 至少在3家境内临床机构完成临床试验,提供临床试验协议及临床试验方案。

18.2 提供完整的临床试验报告。

18.3 临床试验的详细资料，包括所有临床样本的试验资料，采用的其他试验方法或其他诊断试剂产品的基本信息，如试验方法、诊断试剂产品来源、产品说明书及注册批准情况等。

18.4 临床研究总样本数：

放射性核素标记产品：至少为 500 例。

基于免疫学方法产品：至少为 10000 例。

病原微生物核酸检测产品：至少为 10 万例。

18.5 在采用已上市产品进行对比研究时，对测定结果不符样本需采用第三方产品进一步确认。

18.6 对于病原微生物核酸检测产品：如采用混合样本进行检测，应分别对单份样本检测和混样检测的结果进行统计分析。

18.7 境外申请人应提供在境外完成的临床试验资料、境外临床使用情况的总结报告和中国境内完成的临床试验资料。

附：M4：人用药物注册申请通用技术文档（CTD）区域性信息

附

M4：人用药物注册申请通用 技术文档（CTD）区域性信息

3.2.R 区域性信息

3.2.R.1 工艺验证

提供工艺验证方案和报告。

3.2.R.2 批记录

临床试验申请时，提供代表临床试验用样品工艺的批生产、检验记录；

上市申请时，提供关键临床代表性批次和至少连续三批拟上市规模验证批的批生产、检验记录；

提供上述批次的检验报告。

3.2.R.3 分析方法验证报告

提供分析方法验证报告，包含典型图谱。

3.2.R.4 稳定性图谱

提供稳定性研究的典型图谱。

3.2.R.5 可比性方案（如适用）

3.2.R.6 其他