

**重组胰岛素类产品药学研究与评价技术指导原则**  
**（修订版征求意见稿）**

**国家药品监督管理局药品审评中心**

**2025年8月**

# 目录

一、前言 .....	1
二、适用范围 .....	1
三、一般原则 .....	2
四、生产用原材料 .....	3
1. 生产用种子库/细胞库 .....	3
2. 化学分子修饰物 .....	4
3.其他生产用原材料 .....	6
五、生产工艺 .....	6
(一) 生产工艺开发 .....	7
1. 原料药 .....	7
2. 制剂 .....	9
(二) 关键工艺参数和过程控制 .....	11
(三) 生产工艺验证 .....	12
六、质量研究与质量标准 .....	13
(一) 质量研究 .....	13
(二) 质量标准 .....	17
七、稳定性研究 .....	18
八、相似性研究 .....	20

九、储存容器和密闭系统 ..... 20

十、名词解释 ..... 21

## 1           **一、前言**

2           本文所述重组胰岛素类产品是指以重组生物技术制造  
3 的人胰岛素、人胰岛素序列突变体及其脂肪酸修饰物等。  
4 该产品总体上具有结构特征明确、作用机制清晰等特点，  
5 是控制和治疗糖尿病的主要药物之一。

6           本指导原则旨在基于当前的科学认知和审评认识，明  
7 确胰岛素类产品研发和生产中的共性技术要求。申请人亦  
8 可根据药物研发的实际情况，在符合药物研发规律的前提  
9 下，采用更有效的方法和手段对产品进行深入研究，及时  
10 与监管机构进行沟通交流，并在申报资料中说明其科学合  
11 理性。随着科学认知和技术的不断发展，本指导原则的相  
12 关内容将不断更新完善。

## 13           **二、适用范围**

14           本指导原则主要为采用重组技术制备的胰岛素类产品  
15 的创新药和生物类似药的临床阶段和上市阶段药学研究提  
16 供技术指导。

17           根据制剂特点，本指导原则包括以下 3 类：

18           1、胰岛素、胰岛素类似物及脂肪酸链修饰胰岛素，如  
19 人胰岛素、甘精胰岛素、门冬胰岛素、赖脯胰岛素、谷赖  
20 胰岛素、地特胰岛素和德谷胰岛素等。

21           2、双时相预混胰岛素，一般由速效/短效胰岛素或胰  
22 胰岛素类似物与中效胰岛素或胰岛素类似物按一定比例混合  
23 而成，如门冬胰岛素 30 /门冬胰岛素 50 /门冬胰岛素 70、  
24 精蛋白锌重组赖脯胰岛素 25R/精蛋白锌重组赖脯胰岛素  
25 50R、精蛋白人胰岛素/精蛋白人胰岛素（30R）/精蛋白人  
26 胰岛素（50R）等。

27           3、复方胰岛素，在单一制剂中含两个或两个以上活性  
28 成分的胰岛素制剂，如德谷门冬双胰岛素。

29           另外，胰岛素与其他分子组成的复方制剂（如德谷胰  
30 胰岛素/利拉鲁肽、甘精胰岛素/利司那肽等）以及经其他改  
31 构设计或化学修饰的产品，其胰岛素部分的研究可酌情参  
32 考本指导原则。

### 33           **三、一般原则**

34           胰岛素类产品研发和生产过程应基于“质量源于设计”  
35 的理念，对生产工艺和产品质量进行全面而充分的研究，  
36 建立全生命周期质量管理体系，确保产品安全、有效、质  
37 量可控。同时，由于该产品存在用药频次较高、周期较  
38 长等特点，应更加重视对杂质的控制。

39           本指导原则适用的胰岛素类产品，如按生物类似药开  
40 发，药学研究应符合生物类似药研发与评价相关技术指导

41 原则的要求。

42 目前胰岛素类产品多为注射剂，随着新技术的发展，  
43 未来可能出现口服剂型、吸入剂型或采用其他递送系统的  
44 胰岛素类产品，建议参考更新的相关技术要求开展研究。

#### 45 **四、生产用原材料**

46 生产用原材料是影响产品质量的关键因素之一。用于  
47 胰岛素类产品生产的原材料应符合《中国药典》相关要求，  
48 结合胰岛素类产品的特点，分析判断各类原材料对产品的  
49 安全性、有效性和质量可控性的潜在影响，例如是否参与  
50 原料药的分子构成、使用工艺步骤与终产品的距离(即步骤  
51 数)等，基于科学和风险等级对生产用原材料进行分类管  
52 理，建立全面的控制体系。应明确生产用原材料的来源，  
53 严格供应商审计，确保其质量以及供应链稳定，并制定合  
54 理的内控质量标准。

##### 55 **1. 生产用种子库/细胞库**

56 用于胰岛素类产品生产的菌株（细胞株）应符合《中  
57 国药典》及 ICH Q5B、ICH Q5D 要求。关于生产用菌株（细  
58 胞株）的构建，应明确描述其目的基因、表达载体、宿主  
59 菌（细胞）的来源，说明工程菌株（细胞株）和三级种子  
60 库（细胞库）的构建与检定过程。工程菌株（细胞株）在

61 构建过程中应尽量避免使用携带 $\beta$ -内酰胺类抗生素抗性基  
62 因的质粒；单克隆筛选操作应在获得原始种子库前完成，  
63 主种子库、工作种子库建立及复苏用于生产时应避免划线  
64 挑取单克隆，以确保各级、各批次种子库（细胞库）之间的  
65 的均一性及产品质量的一致性。细胞库检定项目应涵盖生  
66 物学特性、生化特性、分子遗传特性和外源因子污染等。  
67 种子库（细胞库）的传代稳定性研究应采用代表性生产工  
68 艺进行，并在实际工艺中进行确认，应根据所使用的表达  
69 体系对基因稳定性、遗传拷贝数、质粒保有率、表达量、  
70 活力、外源因子污染等展开研究，合理拟定各级种子库（细  
71 胞库）的限传代次。

72 对于原核表达系统，还应加强各级种子库及生产全过  
73 程噬菌体及其他外源因子的检测及控制。

## 74 2. 化学分子修饰物

75 胰岛素类产品的化学分子修饰物参与最终分子组成，  
76 是改变胰岛素类产品药代动力学行为的重要因素之一，应  
77 被视为关键中间体。所用的化学分子修饰物多为脂肪酸侧  
78 链，来源包括自制、委托生产或购买商业化产品等。应尽  
79 早确定化学分子修饰物的制备工艺或供应商，确保批间质  
80 量一致以及临床试验样品的代表性。可根据其结构特征及  
81 制备工艺，充分评估其质量对产品安全性、有效性和质量

82 可控性的潜在影响，重点关注杂质的控制，如工艺杂质、  
83 降解产物、遗传毒性杂质、有机溶剂和元素杂质等。当化  
84 学分子修饰物发生变更（如来源、生产工艺）时，需结合  
85 产品的开发阶段、变更的风险等充分评估变更对终产品的  
86 影响，制定合理的可比性研究策略，进行充分的可比性研  
87 究。

## 88 **2.1 生产工艺**

89 对化学分子修饰物，其制备用起始物料的选择应参考  
90 ICH Q11 和相关技术要求，建立合理的内控标准；对关键  
91 的工艺中间体拟定合理的控制标准。

## 92 **2.2 结构确证**

93 可参考化学原料药相关技术指南的要求，结合工艺路  
94 线，采用多种分析测试方法对小分子修饰物化学结构进行  
95 结构研究，对含有立体构型的化学分子修饰物，可采用单  
96 晶 X 衍射、核磁共振等手段进行立体结构的确证研究。

## 97 **2.3 质量标准**

98 根据胰岛素类产品质量控制要求，结合化学分子修饰  
99 物制备工艺，合理拟定化学分子修饰物质量标准的控制项  
100 目、方法和限度。对于潜在的、具有遗传毒性的杂质可按  
101 照 ICH M7 的要求进行风险评估和控制。

## 102 **2.4 稳定性**

103 应参照 ICH 和化学药等相关技术指导原则进行研究，  
104 拟定合理的贮藏条件和复验期。

### 105 **3.其他生产用原材料**

106 应特别关注生产用原材料中的动物源性组分，充分评  
107 估其生物安全方面的潜在风险。例如，生产过程中应尽量  
108 避免使用动物来源的蛋白酶，鼓励使用重组表达蛋白酶。

109 生产过程中若使用蛋白酶，应提供其必要的生产工艺、  
110 质量控制和稳定性研究资料，特别关注蛋白酶的纯度、比  
111 活等关键质量属性的批间一致性以及生产过程中可能存在的  
112 的抗生素、宿主 DNA、宿主蛋白等的残留控制，合理拟定  
113 蛋白酶的质量标准。

114 此外，若一种关键生产用原材料存在多个供应商，应  
115 充分研究比对不同供应商来源的原材料对产品质量的潜在  
116 影响，并开展必要的可比性研究，优选优用。

## 117 **五、生产工艺**

118 胰岛素类产品应遵循重组蛋白类产品生产工艺开发的一  
119 般规律。对于按照创新药开发的胰岛素类产品，鼓励采  
120 用拟商业化生产工艺和规模样品用于确证性临床研究。对  
121 于按照生物类似药开发的胰岛素类产品，在临床试验申报  
122 阶段应采用与商业化生产阶段可对接的工艺和规模，并在

123 关键临床试验开始前锁定商业化生产工艺和规模以支持临  
124 床试验样品、商业化产品与参照药的可比性/相似性评价中  
125 物质基础的一致性。围绕参照药的目标质量概况（QTPP）  
126 和关键质量属性（CQA），通过完善的工艺研究，确定合  
127 理的工艺步骤、工艺参数和中间控制项目及限度，并开展  
128 充分的工艺验证研究。

## 129       **（一）生产工艺开发**

### 130       **1. 原料药**

#### 131       **1.1 发酵及酶切工艺**

132       考虑到高密度培养和连续生产技术等新技术的出现，  
133 胰岛素类产品的表达量较以往有一定的提高，对于该类产  
134 品的发酵规模应结合表达系统、产品复杂性、产能需求等  
135 合理设计。胰岛素类产品生产规模放大时，由于工艺参数  
136 变化、设备差异或生产环境复杂性可能导致杂质的水平增  
137 加，为保证不同临床试验阶段及上市阶段产品质量可对接，  
138 应尽早规划设计以减少临床期间至上市阶段发生工艺重大  
139 变更对产品安全有效性的影响。

140       生产发酵过程中需要关注外源因子污染的风险。若适  
141 用，应对生产过程中可能引入噬菌体污染的环节（如菌株、  
142 培养基等）进行风险评估，明确高风险环节，拟定合理的  
143 控制措施。

144 若以胰岛素类前体的形式表达，胰岛素类产品的生产  
145 工艺中通常需引入酶切步骤。在开展酶切步骤的表征研究  
146 时，应重点关注酶的添加比例、反应温度、反应体系组成、  
147 反应时间等工艺参数对工艺性能和产品质量的影响，建立  
148 产品质量和工艺的相关性。

## 149 **1.2 修饰工艺**

150 对于脂肪酸链修饰胰岛素类药物，申请人应根据脂肪  
151 酸链等与胰岛素中间体连接反应的反应机理确定生产工  
152 艺，保证反应的可行性和合理性；关注在拟定的反应条件  
153 下，杂质与胰岛素中间体的连接反应是否可能发生，明确  
154 可能引入的副产物。应采用科学的方法进行工艺表征，明  
155 确修饰反应各参数如反应温度、反应时间、pH、蛋白/化学  
156 分子投料比例、物料浓度、投料顺序、投料速率及搅拌转  
157 速（若涉及）、放置等，明确工艺性能（如修饰反应率、副  
158 产物、蛋白回收率等）和对产品质量的影响。

## 159 **1.3 结晶及干燥工艺**

160 胰岛素类产品的结晶及干燥工艺是影响其稳定性的关  
161 键环节。申请人应明确采用的结晶工艺（等电点沉淀法、  
162 锌离子诱导结晶法等）及干燥工艺（冷冻干燥、喷雾干燥  
163 等），工艺验证时需特别关注结晶收率及干燥前后的纯度、  
164 外观、水分等的变化。

165 应规范开展工艺表征研究，明确关键工艺参数与产品  
166 关键质量属性之间的相关性（特别是原料药/原液的结晶、  
167 添加制备物料的顺序、pH 调节等）。结合研究结果，明确  
168 关键工艺参数，合理设置过程控制项目及可接受标准。

## 169 **1.4 抗生素的使用**

170 胰岛素类产品的生产过程应尽量避免使用抗生素。根  
171 据《中国药典》要求，除另有规定外，生产过程中不得使  
172 用青霉素或其他  $\beta$ -内酰胺类抗生素。若种子复苏扩增阶段  
173 需添加抗生素，应选择安全性风险相对较低的抗生素，种  
174 类不超过一种，且应充分验证后续生产工艺对抗生素的去  
175 除能力和效果，并在原液或制剂质量标准中对抗生素残留  
176 量进行严格控制，应符合《中国药典》要求。

## 177 **2. 制剂**

### 178 **2.1 制剂处方及辅料**

179 由于不同来源辅料的质量对制剂的质量具有重要影  
180 响，创新药及生物类似药均应开展必要的处方筛选研究。  
181 对于多剂量产品中抑菌剂种类和含量的确定，应参照《中  
182 国药典》规定方法开展研究，结合稳定性研究结果进行综  
183 合评估，尽可能降低抑菌剂使用量，应达到《中国药典》  
184 的要求。原则上，生物类似药处方应与参照药保持一致，  
185 抑菌效力不得低于参照药。

186 胰岛素类产品制剂的构象状态可能会影响稳定性，故  
187 工艺开发时，应采用合适的方法（如 AUC）研究制剂中胰  
188 岛素六聚体的构象状态，对于生物类似药还应对比候选药  
189 与参照药构象状态（如六聚体等）的异同。

190 若实际生产中活性成分或辅料涉及过量投料，应参照  
191 《中国药典》、ICH Q8 (R2)的要求进行相关研究，并说明  
192 超过的量、过量的理由及合理性等。

193 结合制剂处方研究，需明确辅料生产商/供应商、质量  
194 标准、检定情况等信息，严格做好生产商/供应商审计工作。  
195 所用辅料一般不得低于药用级标准。拟采用多家供应商提  
196 供辅料的，需对不同辅料制备的制剂进行必要的可比性研  
197 究，优选优用。

## 198 2.2 制剂工艺

199 胰岛素类产品除遵循常规重组蛋白类产品的一般性要  
200 求外，对特殊类型的制剂需重点关注以下方面。

201 双时相预混胰岛素：双时相预混胰岛素类产品由于硫  
202 酸鱼精蛋白在处方中的特殊性和重要性，考虑不同来源及  
203 不同批次的硫酸鱼精蛋白与胰岛素的结合能力不同，应严  
204 格控制硫酸鱼精蛋白的来源及质量，使用前规范开展等相  
205 点研究。等相点是使一定量的胰岛素完全被结合形成沉淀  
206 的最小鱼精蛋白量，可结合制剂处方、参考欧洲药典等指

207 南开展研究。对于按生物类似药开发的候选药需与参照药  
208 进行鱼精蛋白含量的头对头对比研究，关注沉降、粒度分  
209 布、再悬浮能力等指标，以保证胰岛素类产品质量的批间  
210 一致性及相似性。对于创新药，可参照上述指标开展研究。

211 复方制剂：说明不同活性成分比例和规格的合理性。  
212 如果复方制剂有多种处方比例或多种规格，应对每种处方  
213 比例或多种规格进行合理性评估。处方开发时，应说明活  
214 性成分之间、活性成分与辅料间在物理和化学特性方面具  
215 有相容性，或采用特殊的制剂技术解决不相容问题。应开  
216 展每个活性成分、制剂、辅料在加速和/或强制降解条件下  
217 变化研究，明确活性成分之间、活性成分与辅料之间的相  
218 互作用，是否产生新杂质，进而明确杂质的来源、峰归属，  
219 为储存条件及质量控制建立基础。

## 220 (二) 关键工艺参数和过程控制

221 临床试验申报时，建议对关键工艺参数和产品关键质  
222 量属性间的关联性进行研究，特别是原料药结晶、制剂生  
223 产物料加入顺序、pH 调节等对产品关键质量属性具有潜在  
224 影响的工艺步骤。一般需依据工艺开发和多批次原料药及  
225 制剂生产阶段的工艺监控信息，明确关键步骤及关键工艺  
226 参数，拟订合理的中间控制项目及限度。对于必要的临床  
227 试验期间的变更，需开展充分的工艺、质量和稳定性可比

228 性研究。

### 229 (三) 生产工艺验证

230 分批与混批考虑：胰岛素类产品发酵规模通常较大，  
231 下游纯化不同步骤由于设备处理能力不同，可能会涉及分  
232 批与混批（例如层析步骤设备处理能力有限，通常需分批  
233 进行，溶解、过滤等可混批进行）制备原料药，不同批次  
234 原料药也可能混批制备制剂，为确保生产的可控性和可衔  
235 接性，上游培养、下游纯化和制剂工艺的规模应尽量匹配，  
236 以保证工艺稳健性和产品的批间一致性，并满足上市后的  
237 持续供应需求。对于制剂生产阶段确需进行原料药混批的，  
238 应开展充分的验证研究，根据验证情况明确混批原则（应  
239 涵盖混批批次数量、混合总量、混批所使用原料药及混批  
240 后获得工艺中间品的质量要求等），应符合《药品生产质量  
241 管理规范》原料药先进先出的要求，不得随意混批。不允  
242 许通过混批解决单批产品质量问题，或采用不同工艺生产  
243 的原料药混批进行后续生产。

244 中间体储存考虑：胰岛素类产品生产周期通常较长，  
245 可能涉及多个中间体储存，此时应开展中间体储存稳定性  
246 研究，并考虑多步中间体累计储存对原料药/制剂质量的影  
247 响。

248 在双时相预混胰岛素类产品的生产中，建议先将符合

249 质量标准的原料药混合、溶解，而后按等相点添加硫酸鱼  
250 精蛋白制备成为均一的双时相预混胰岛素类产品。

## 251 **六、质量研究与质量标准**

252 质量研究应全面深入地研究产品的质量属性，明确其  
253 关键质量属性，研究项目应包括可能与其安全性、有效性  
254 相关的特性，并合理拟定原料药和制剂的质量标准项目及  
255 限度。质量标准相关检定方法应根据药典要求开展适当的  
256 方法学确认或验证研究。

### 257 **(一) 质量研究**

258 应采用多批次代表性样品，在确保研究方法准确、可  
259 靠的前提下，对样品的结构特征、理化性质和生物学活性  
260 展开研究。重点关注有关物质和杂质的残留水平，尽可能  
261 对原料药及制剂、有关物质和杂质的结构特征、理化性质  
262 和生物学活性进行全面表征。

#### 263 **1.结构和理化性质**

264 结构确证研究应结合胰岛素类产品的结构特点，选择  
265 合理的研究手段，一般包括：一级结构（质谱分子量、氨  
266 基酸序列分析、肽图、氨基酸覆盖率、N-端序列、C-端序  
267 列、二硫键分析、游离巯基、等电点研究）、二级结构和高  
268 级结构（红外光谱、荧光光谱、远近紫外光谱的圆二色谱、

269 热稳定性分析、动态和静态光散射)、修饰位点确认(如有)  
270 等。推荐采用 X 射线单晶衍射等方法对产品的高级结构进  
271 行表征。鼓励采用核磁共振波谱法等方法对化学分子修饰  
272 的胰岛素类产品进行结构确证。对德谷胰岛素、地特胰岛  
273 素等修饰类的长效胰岛素, 应尽可能对其发挥作用相关的  
274 三级和四级结构, 如胰岛素六聚体和多六聚体进行结构确  
275 证研究。

276 理化性质分析一般应包括: 性状、鉴别、溶解度、等  
277 电点、吸光度、吸水性、含量、纯度和杂质、可见异物、  
278 不溶性微粒、剂量准确度/可抽取体积等。

279 对于注射笔包装的制剂应开展功能性研究, 如启动力、  
280 滑动力、注射时间等, 必要时纳入质量标准控制。

## 281 2. 杂质

282 胰岛素类产品工艺相关杂质一般包括酶、溶剂、宿主  
283 蛋白残留、宿主 DNA 残留等, 化学分子修饰胰岛素产品  
284 的工艺相关杂质还可能包括化学分子生产、修饰反应引入  
285 的杂质, 应关注杂质的来源、去除及转化情况、对残留进  
286 行必要的安全性评估。

287 对于产品相关杂质, 按照新药开发的胰岛素类产品,  
288 原则上应对所有超出 0.10% 的产品相关杂质进行鉴定、定  
289 量研究, 对于超出 0.50% 的单个产品相关杂质进行鉴定、

290 定量及活性研究，结合临床研究分析对安全性、有效性等  
291 的影响，并拟定合理的控制策略。按照生物类似药开发时，  
292 应采用足够灵敏的分析方法与参照药进行头对头的对比分  
293 析。当产品中出现与参照药同时具有的同种杂质，其含量  
294 原则上应不高于参照药。当产品中出现参照药中不存在  
295 的新杂质，需进行安全性评估，当其含量超出 0.10% 时，应  
296 通过富集等方式进行定性或/和定量研究。如杂质中存在具  
297 有潜在的遗传毒性的物质，应严格按照 ICH 相关指导原  
298 则对其进行风险评估。

299 针对化学分子修饰胰岛素产品，如地特胰岛素、德谷  
300 胰岛素等，应对其侧链脂肪链引入的杂质（如空间异构体、  
301 位置异构体和手性异构体）进行充分的鉴定和研究，选择  
302 灵敏、先进、稳定的分析方法（如质谱、高效液相色谱等）  
303 进行杂质归属或者控制的研究，方法灵敏度应与检测目的、  
304 所论证的杂质限度相匹配，提升对产品的认知及质量控制  
305 能力。

306 对复方制剂，应建立分析方法检测制剂（所有活性成  
307 分均存在时）中每个活性成分的含量、产品相关杂质/有关  
308 物质，可基于检测目的的不同，采用不同的分析方法针对  
309 不同活性成分及杂质进行检测，以尽可能确保复方制剂中  
310 杂质被有效的检测，合理拟定质量标准，其中产品相关杂

311 质/有关物质限度应以产生该杂质的活性成分的百分含量  
312 进行计算（而不是占该制剂所有药物活性成分总量的百分  
313 含量）。

### 314 **3.生物学活性**

315 胰岛素类产品除需参考《中国药典》胰岛素生物测定  
316 法外，还需开展胰岛素受体结合力、胰岛 $\beta$ 细胞增殖（如  
317 适用）、受体磷酸化、代谢功能（葡萄糖摄取、脂肪合成、  
318 糖原合成等）等体外活性研究，申报临床阶段应进行初步  
319 研究，上市申报阶段应进行全面的研究。化学分子修饰胰  
320 胰岛素类产品还应关注其与人血白蛋白的亲合活性研究。

### 321 **4.方法学研究**

322 准确可靠的分析方法是质量控制、稳定性研究和可比  
323 性/相似性研究的重要基础。分析方法应经过完整、规范的  
324 开发和验证，以所需的专属性、线性、范围、准确性、精  
325 密度、检测限、定量限、耐用性等性能，测量目标分析物  
326 的一个或多个属性。

327 胰岛素类产品应在临床试验申报前完成基本的方法学  
328 研究，伴随研究的逐步深入，针对样品和检定方法的开发  
329 和验证应持续推进。如上市注册申报阶段应采用影响因素/  
330 强制降解研究中分离、纯化的有关物质或杂质开展必要的  
331 方法学研究，以确保检验结果的准确性和可靠性。

332           **(二) 质量标准**

333           应建立原料药和制剂的质量标准。胰岛素类产品的原  
334 料药的质量标准一般包括外观、鉴别、纯度及有关物质、  
335 含量、高分子蛋白、生物学活性、干燥失重、细菌内毒素、  
336 微生物限度、工艺相关杂质等；制剂质量标准一般包括外  
337 观、鉴别（活性成分及关键辅料）、纯度及有关物质、高分  
338 子蛋白、生物学活性、pH 值、关键辅料含量、细菌内毒素、  
339 无菌、不溶性微粒、可见异物、可抽取体积/装量等。可根  
340 据生产工艺和质量控制需要对不同工艺阶段的样品制定质  
341 量标准，以确保其批间一致性。对于按生物类似药开发的  
342 药物，其原料药和制剂质量标准的项目及限度，应不少于/  
343 不低于参照药的质量标准和《中国药典》的有关要求。对  
344 于化学分子修饰胰岛素类产品，还应将化学分子修饰物和  
345 未修饰胰岛素在标准中予以控制。对多剂量注射剂，应纳  
346 入剂量准确度控制。对复方制剂，在原料药阶段对单方进  
347 行质量控制，单方的质量标准应不低于单组分制剂（若有）  
348 相关检项的质量标准。

349           应基于胰岛素类产品特性进行充分的质量比对和量效  
350 关系研究，在充分研究数据积累的基础上，综合临床前和  
351 临床药效学研究结果进行评估，明确含量与活性的关系，  
352 制定合理的含量活性转换系数。此外，仅具有国际标准品

353 的产品可以标注为国际单位 IU，不可采取简单的类比推算  
354 转化方法标示为国际单位。若无国际或国家标准品，应建  
355 立企业内部的一级标准物质。对于临床试验过程中不同工  
356 艺制备的内部标准品应进行全面的表征和稳定性考察，以  
357 确保不同阶段的标准物质可溯源。通常建议以确证性临床  
358 的代表性工艺的批次或工艺验证的批次建立一级标准物  
359 质，对一级标准物质进行完全表征后，可以用一级标准物  
360 质标定工作标准物质。若拟采用体外活性试验代替体内活  
361 性试验，则应进行全面的方法比对，开展体外、体内检测  
362 方法相关性研究。

## 363 **七、稳定性研究**

364 胰岛素类产品的稳定性研究应参照生物制品稳定性相  
365 关指南规范开展原料药及制剂的稳定性研究。

366 采用至少 3 批次代表性批次原料药和制剂，开展加速  
367 和长期稳定性研究。采用至少 1 批次代表性批次原料药和  
368 制剂，开展影响因素/强制降解研究。稳定性研究样品所采  
369 用的储存容器应与实际生产采用的储存容器在材质、封口  
370 方式等方面具有良好的代表性。

371 临床试验申报阶段的稳定性研究，应能支持临床试验  
372 的开展，至少完成 3 个月加速和 3 个月长期稳定性研究。

373 上市注册申请阶段，应全面开展影响因素/强制降解、  
374 加速稳定性和长期稳定性研究，长期稳定性研究时间应能  
375 支持原料药和制剂拟定的有效期。此外，还应根据原料药  
376 和制剂的实际生产场地及制剂的销售区域，开展能满足实  
377 际需求的运输稳定性研究或运输性能验证。

378 胰岛素类产品应开展模拟使用条件下的稳定性研究，  
379 研究应能覆盖实际使用的最差条件，如有效期末期的制剂、  
380 最高使用频率、最差放置条件（高温、高湿、低温、光照）  
381 等。考察项目应能充分反映产品潜在的使用环境对产品质  
382 量属性的潜在影响，如含量、纯度、杂质、无菌、细菌内  
383 毒素、不溶性微粒、抑菌剂含量及抑菌效力等。根据结果  
384 合理拟定制剂开启后的使用条件。

385 多剂量胰岛素类产品中一般含有抑菌剂，为验证产品  
386 在长期稳定性和模拟使用条件下的无菌保证能力，应在长  
387 期稳定性研究的关键时间点和模拟使用条件下，参照《中  
388 国药典》开展抑菌效力检查，应能证明有效期末期制剂使  
389 用过程中的微生物安全性。

390 胰岛素类产品原料药一般具有较长的有效期，因此，  
391 应科学设计有效期末原料药制备制剂的稳定性考察方案，  
392 以支持经历较长时间储存的原料药仍能生产出具有相当效  
393 期的制剂，并在上市申请的申报资料中提供上市后同步验

394 证研究方案。

## 395 **八、相似性研究**

396 按照生物类似药开发的胰岛素类产品，应开展相似性  
397 研究与评价，包括质量相似性和稳定性相似性。具体的技  
398 术要求可参考生物类似药研发与评价相关技术指导原则。  
399 按照不同阶段、不同质量属性权重、分析方法变异度等采  
400 用符合要求的候选药及参照药开展相似性研究，关注候选  
401 药及参照药批次、来源、工艺和规模等。

402 胰岛素类产品原料药和制剂的质量属性一般存在差  
403 异，应选择制剂进行相似性研究。当需要对参照药进行前  
404 处理时，应说明处理的具体步骤和操作方法，分析可能对  
405 参照药产生的影响，必要时需对处理前、后的样品进行比  
406 对研究，应考虑不同处方对制剂高级结构表征的影响。此  
407 外，当表达体系与参照药不一致时，应重点关注杂质谱中  
408 的潜在差异。

## 409 **九、储存容器和密闭系统**

410 储存容器和密闭系统一般包括与原料药、半成品（如  
411 有）和制剂直接接触的包材，缓冲液储存容器，以及生产  
412 过程中与工艺中间品直接接触的生产设备，如生物反应袋、  
413 一次性管线等。为避免储存容器或密闭系统对产品的质量

414 产生非预期影响，应对其开展相容性研究、密闭性研究和  
415 有关安全性评估。

416 对于与原料药和制剂直接接触的包材应参照相关指导  
417 原则规范完成包材相容性和/或密封性研究。在上市注册申  
418 报阶段应提供全面的可提取物和浸出物研究资料。

419 对于使用硅油进行硅化处理的预填充包装制剂，应关  
420 注硅油来源及质量、硅化工艺的稳健性，并结合临床使用  
421 特点分析硅油对制剂质量及安全性的影响。产品所使用硅  
422 油应满足药用要求，并与制剂作为整体进行综合评价，上  
423 市许可持有人作为责任主体，应按照相关技术要求，进行  
424 供应商审计。

425 对于多剂量胰岛素类产品，所使用的多次给药装置应  
426 满足对药品的安全性、适应性、稳定性、功能性、保护性  
427 和便利性的要求，并参照《中国药典》和相关指导原则展  
428 开研究。建议特别关注笔式注射器与笔芯、所用针头的适  
429 配性问题，对于企业独立开发的笔式注射器或从供应商处  
430 购买的相适配的笔式注射器，均应对其与笔芯（卡式瓶）  
431 的匹配度和功能性等方面展开必要研究。

## 432 十、名词解释

433 有关物质：在生产和/或贮藏中形成的预期产品的分子

434 变异体,它们具有活性且对成品的安全性和有效性无有害  
435 影响。这些变异体与预期产品的属性可比,不列为杂质。

436 **杂质:** 存在于原液或成品中的非预期产品、非产品相  
437 关物质或非辅料(包括缓冲液成分)的任何组分,它的存在  
438 与工艺或产品有关。

439 **双时相预混胰岛素:** 两种不同起效时间和作用时间的  
440 胰岛素成分在灌装前以一定比例混合制备成的预混型胰岛  
441 素制剂。

442 **等相点:** 使一定量的胰岛素完全被结合形成沉淀的最  
443 小鱼精蛋白量。

## 参考文献

444

445 1. 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S].2025 版. 北  
446 京: 中国医药科技出版社, 2025.

447 2. ICH Q5B. Analysis of the Expression Construct in Ce  
448 lls Used for Production of r-DNA Derived Protein Pro  
449 ducts. [EB/OL]. [1995].

450 <https://database.ich.org/sites/default/files/Q5B%20Guidelin>  
451 e.pdf

452 3. ICH Q5D. Derivation and Characterisation of Cell Sub  
453 strates Used for Production of Biotechnological/  
454 Biological Products. [EB/OL]. [1997].

455 <https://database.ich.org/sites/default/files/Q5D%20Guidelin>  
456 e.pdf

457 4. ICH Q11. Development and Manufacture of Drug  
458 Substances. [EB/OL]. [2012].

459 <https://database.ich.org/sites/default/files/Q11%20Guidelin>  
460 e.pdf

461 5. ICH M7(R1). Assessment and Control of DNA  
462 Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to  
463 Limit Potential Carcinogenic Risk. [EB/OL]. [2017].

464 [https://database.ich.org/sites/default/files/M7\\_R1\\_Guidelin](https://database.ich.org/sites/default/files/M7_R1_Guidelin)

