

【S】GPH1-1

# 生物制品质量控制分析方法验证技术 审评一般原则

药品审评中心

2005年12月

# 目 录

一、概述 .....	2
二、生物学测定常用方法 .....	3
三、方法的来源（种类） .....	4
四、分析方法 .....	5
五、分析方法的验证 .....	7
（一）专属性	
（二）准确性	
（三）精密度	
（四）线性	
（五）范围	
（六）耐用性	
（七）检测限度	
（八）定量限度	
六、综合分析 .....	13
七、名词解释 .....	13
八、参考文献 .....	14
九、附录（推荐的验证方案） .....	15
十、起草说明 .....	16
十一、著者 .....	21

## 一、概述

质控分析方法验证就是证明采用的方法适合于相应检测要求，具有相当的准确性和可靠性，进而可以达到控制产品质量的目的。只有经过验证的分析方法才能用于控制产品质量，因此方法验证是制定质量标准的基础。

一般情况下，需验证的分析项目有：鉴别试验、杂质检查、原液或制剂中有效成分的含量测定及生物活性测定。其它质控方法，如必要时也应加以验证。

生物制品质控中采用的方法包括理化分析方法和生物学测定方法。生物制品的理化分析方法验证原则与化学药品基本相同，可参照《化学药物质量控制分析方法验证技术指导原则》进行，同时需结合生物制品的特点考虑。本技术审评一般原则主要针对生物学测定方法的验证进行讨论。生物学测定方法可广泛用于各种检测目的，包括鉴别、生物活性和杂质检测等，其中最主要的是生物活性（或效价、效力）测定。

相对于理化分析方法而言，生物学测定具有更大的可变性，一般要使用动物、细胞或生物分子，因此对于生物学测定的判断标准可适当灵活掌握，但是对于定量测定方法应尽可能减少方法的变异，验证的结果仍应能证明该方法具有相当的准确性和可靠性，并应以能够有效控制产品质量为基本标准。如未经必要的质控分析方法验证或由拟定质控分析方法构成的制造及检定规程难以控制产品质量，则对于所申报品种的质量可控性将无法评价。本文在某些关键参数上提出一

些原则性的建议或要求，拟作为技术审评的一般原则，同时也可供申报单位在进行相关研究工作时参考。

生物制品具有多样性和复杂性的特点，质控分析方法也会各有特色，所以本技术审评一般原则不可能适用于每一个生物制品。这里只提出一些基本的原则，具体的验证方案可根据这些原则制定。如进行的相关研究工作中与本原则（不包括推荐的验证设计方案）不符，应提供相应的理由和依据。

生物制品质控分析方法的验证工作应起始于研发工作之初，并贯穿于研发过程（包括临床前及临床研究）的始终。

## **二、 生物学测定常用方法**

生物学测定系指采用生物学方法，以反映被测物的生物学特性为目的的测定方法。以下为生物学测定常用方法，根据具体情况，在产品的常规质控时可采用其中的一种或几种。鉴于一种测定方法仅能反映制品某一方面的特性，且方法的变异一般较大，为更好控制产品质量，必要时需同时采用多种方法进行测定。

### **（一）、酶反应试验**

是指在体外能促进酶分子的活化或本身具备酶的活性，通过底物的变化检测酶活性。主要用于酶、辅酶、激酶、激活剂、抑制剂等的活性测定。这类方法的变异相对较小，结果比较准确。

### **（二）、结合试验**

是基于产品与某种物质的结合特性而设计的试验，如免疫结合试验。目前主要用于生物制品的鉴别。由于在结合试验中测定的分子

不一定都具有生物活性，所以一般不用作制品的活性（或效力）测定。这类方法的变异也相对较小。

### （三）、细胞测定试验

是指产品可以诱导细胞产生可测定的应答，如细胞增殖、聚集、分化、死亡、迁移或产生特定的化学物质等。细胞测定试验一般能较好地反映制品的生物学活性，常用于各种生物制品的活性（效力）测定。与上述两类方法相比，这类方法的变异较大。与使用传代细胞相比，使用原代细胞的方法变异更大。

### （四）、动物试验

是指以整体动物为试验材料检测制品生物学活性（或效力）的试验方法，如动物保护力试验，一般用于疫苗的效力测定。由于动物实验的成本高、周期长和变异大，所以一般仅用于成品检定。对于某些治疗用的制品，由于其作用机理或本身化学性质的原因，难以建立体外测活的方法，也可以采用动物试验方法测定，但由于这类方法的变异一般相对较大，在进一步的研究中应尽可能以体外法代替。

## 三、方法的来源（种类）

根据质控分析方法的来源，可将方法分为两大类，即标准方法和非标准方法。原则上，对于各类方法均需进行验证，但依方法来源的不同对于验证的要求有所不同。

### （一）、标准方法（或正式方法、法定方法）

一般是指已有国家标准的质控方法，WHO 推荐的质控方法也可作为重要参考。此类方法在被确定为标准方法前已经过了适当的验

证。申报者应说明方法的来源，并附具体方法。研制单位在首次采用此类方法前，也应对该方法进行适当的验证，如进行专属性和精密度的验证，以便证明在实际的使用条件下该方法也是适用的。

## **(二)、非标准方法**

### **1、标准方法的替代方法**

此类方法系指由申报者提出的可取代标准方法的替代方法。申报者在决定采用此类方法时应持慎重的态度，并需提供表明新方法等同于或优于原方法的依据以及全面的验证资料，包括两种方法的比较性资料。

### **2、来自参考文献的方法**

是指在专业杂志或著作上发表并介绍的方法，一般要认真对待此类方法，并需进行全面的验证。应说明参考文献的出处，附原文及译文。

### **3、自己建立的方法**

对于某些产品，尤其是创新性产品来讲，由于缺少可参考的方法，通常需要自己建立一种新的分析方法，对于这类方法需进行全面而严格的验证。

## **四、分析方法**

生物制品质控分析方法的准确性和可靠性与技术方法本身（包括方法的原理和方法的技术特点等）密切相关，所以应首先详述分析方法，包括：

### **(一)、分析方法的原理**

阐明分析方法的原理。

#### (二)、供试品

应说明如何取样，包括每次测定时取样的数量、如何取用（单支或多支混合）等。

#### (三)、测试用仪器及参数

列出所有测试用仪器及仪器的相关参数。

#### (四)、测试用试剂

列出所有测试用的试剂和规格，并说明其来源。如果某些试剂为自制或对采购的试剂进行了加工处理，则应详述制备或处理过程。

#### (五)、标准品或参考品的配备

详述标准品或参考品的来源和配备过程。标准品或参考品的来源应符合国家有关规定。

#### (六)、供试品的配备

详述待测样品的配备过程

#### (七)、测试过程

按实验步骤详述整个实验过程，说明关键步骤的实验条件。

#### (八)、计算

尽可能以表格的形式显示所获取的数据，说明数据的处理方法，提供计算公式，并说明计算方法的出处及采用依据。

#### (九)、结果报告

说明结果报告的形式

#### (十)、判定标准

提供判定标准，说明判定标准的制定依据。

## 五、分析方法的验证

质控分析方法的验证就是根据方法的需要测定该方法的专属性、准确性、精密度、线性、范围、检测限度、定量限度、耐用性等几个指标中的一个或几个，用于不同检测目的的试验方法需进行不同参数的测定，下表为各种检测方法通常需测定的参数：

分析方法 参数	鉴别试验	杂质检查		生物活性 (效价)测定	含量测定
		定量	限度		
准确性	-	+	-	+	+
精密度	-	+	-	+	+
耐用性	+	+	+	+	+
线性	-	+	-	+	+
范围	-	+	-	+	+
专属性	+	+	+	+	+
检测限度	-	-	+	-	-
定量限度	-	+	-	-	-

注：-表示通常不需测定的参数  
+表示通常需测定的参数

在对不同检测方法进行验证时，可根据检测目的、方法的原理、方法的技术特点、被检物的成分等设计具体的验证方案，以下为一般性的技术要求或建议。

### (一)、专属性

生物学测定方法的专属性与测定方法及产品组成密切相关，所以应首先从测试原理、测试用材料和供试品组成等方面分析方法的专



属性，进而再进行必要的验证。

由于生物制品的性质和组成多样，检定方法各不相同，难以提出统一的专属性验证要求。下面以生物技术产品常用的几种检定方法为例，进行具体分析及说明。

1、如采用免疫印迹试验进行生物制品的鉴别，应首先对所使用抗体的特异性进行分析；若供试品中还存在其它组分，则应进一步验证被检测物中其它物质能否引起非特异性免疫反应。

2、如采用细胞测定方法检测生物活性，应首先说明被测物质与特定的细胞应答之间的相关性，如二者的相关性较好，则一般认为该方法的特异性较好。为表明细胞测定方法的特异性，可进行相关试验进行验证，如加入抗体或特异抑制剂的封闭实验等。如果成品中加入了可能影响活性测定的辅料，应进行相关验证以排除此种影响。

3、如采用 ELISA 法检测重组产品的残余宿主蛋白含量，可采用与表达体系相同的宿主细胞的蛋白作为免疫原制备抗体，若采用与产品相似工艺进行处理后再免疫动物，则所获得抗体的特异性更好。另外，产品中存在的大量目的蛋白可能影响残余宿主蛋白的测定，应进行相关验证以排除此种影响。

## **(二)、准确性**

对于化学药品一般可采用添加和回收实验来测定，即对已知量的供试品进行测定，比较测定值和真实值之间的差异。但对于生物制品而言，由于没有纯的标准物质，往往难以获得确切的准确性数据，所以一般不需要准确地测出该参数。

然而，仍有一些问题与生物活性测定方法的准确性密切相关，值得研究者注意。

生物制品的生物学活性为相对活性，一般与同时进行测定的标准品/参考品进行比较而得，所以应对单位有一个适当的定义或以适用的标准品/参考品作为对照经计算而得。为得到准确的测定结果，应注意以下几点：

1、必须同时测定供试品和标准品/参考品的剂量反应曲线，而且两条曲线必须具有平行性，即供试品和标准品/参考品的活性成分仅是量的不同而没有质的区别。如果两条曲线不具备平行性，则说明供试品和标准品/参考品中的活性成分可能不同或者该测试系统不具有适用性，这种情况下，将难以准确计算出相对活性的结果。

2、应尽可能使供试品随机分布及保证测试系统的平衡性。需对引起系统偏差的某些因素进行分析排除，如不同的试验平板、平板的不同位置（如边缘效应）、检测次序、动物实验中的笼子效应等。

### **（三）、精密度**

与理化测定方法相比，各种生物学测定方法的变异均较大，且不同类制品的生物学测定方法的变异也不同。对精密度的要求可根据产品的性质、用途以及测定方法的特点有所区别。在测定方法与生物活性、药理作用或效力相关性较好的情况下，应尽可能采用变异较小的测定方法。

由于生物活性（或效价）测定是生物制品质控中的主要指标，该方法的可靠性会直接影响产品的可控性，所以对生物活性测定方法

的精密度验证工作应非常重视。如果在成品检定项目中生物活性指标是唯一的测定有效成分含量水平的指标，则必须采用定量的测定方法，并尽可能减少方法的变异。

对于不同测定方法，其精密度可有较大不同，一般情况下，酶法：小于 20%；结合试验：小于 20%；细胞试验：小于 30%；动物试验：小于 50%。对于一些尚不成熟的试验方法或某些特殊方法（如噬斑试验），其方法变异可能会更大些。

当然，对于方法精密度的可接受标准还应从多方面进行考虑。比如，有些药物的临床效应（包括疗效及不良反应）对给药剂量的变化非常敏感，这时需对生物活性测定方法的精密度提出更高的要求。

#### （四）、线性

应在分析方法的范围内评价检测结果与供试品中被分析物浓度（或含量）的线性关系。

可用所建议的方法，直接对标准品、供试品进行测定。应以信号对被分析物的浓度作图，根据图形是否呈线性进行评价。如果有线性关系，可用适当的统计方法估算试验结果。在某些情况下为使分析指标和供试品浓度呈线性关系，可在回归分析前对测试数据进行数学转换。应提供相关系数、Y 轴上的截距、回归线的斜率等数据，还可以分析实测值与回归线的偏差（离散性），以助于对线性作出评价。

对于某些生物学测定方法，在任何转换后均不能证明呈线性，或呈线性关系的范围较小，在这种情况下，分析的响应值可用供试品中被分析物的浓度（含量）的适当函数表示。可以采用曲线拟合方法，

通过测定全范围曲线，在标准品或参考品的矫正下，依 ED50 或 IC50 值计算活性单位。应提供拟合曲线方程及各参数，并提供相关系数。

### **(五)、范围**

具体的范围一般根据检测的目的而设定，并通常从线性研究中得到。

验证时所设定的范围应至少包括了检定标准中规定的范围，如标准中规定成品生物活性应为标示量的 80% ~ 120%，则验证的范围可设定为标示量的 70 ~ 130%。

确定范围的方法为：供试品浓度（含量）在范围末端和范围内时，均能获得满意的线性、精密度和准确性。

对于生物制品的生物活性测定而言，精密度、线性和范围是非常重要的验证参数。为减少验证工作的繁杂性，可将范围研究与精密度、线性研究合并进行（参见推荐的验证设计方案）。

### **(六)、耐用性**

在研制阶段即应进行耐用性的评估，它应能表明在方法的参数有微小改变时该分析方法仍然是可靠的。

参数的改变可以是对温度、湿度、培养时间、试剂的 pH 等进行适当的调整，根据具体情况，可针对一个或几个关键的参数进行验证。在每种试验条件下，均需对准确性、精密度或其它参数进行测定。生物学测定结果对分析条件往往比较敏感，耐用性研究的结果将建立一系列系统适用性参数，以确保在每一次实际测定中该方法都是有效的。

## （七）、检测限度

检测限度的测定可以通过直观法、信噪比法等测定。

直观法：对一系列已知浓度分析物的供试品进行分析，并以能测得被分析物的最小量来建立。

信噪比法：将已知低浓度试样测出的信号与空白样品测出的信号进行比较，算出能被可靠地检测出的最低量。一般可接受的信噪比为 3: 1 或 2: 1。

## （八）、定量限度

定量限度的测定也可以通过直观法、信噪比法等测定。

直观法：对一系列已知浓度被分析物的供试品进行分析，在准确性和精密度都符合要求的情况下，来确定被分析物能被定量的最小量。

信噪比法：将已知低浓度试样测出的信号与空白样品测出的信号进行比较，算出能被可靠地检测出的最低量。一般可接受的信噪比为 10: 1。

## 六、综合分析

根据方法的来源、测试原理、方法的技术特点以及具体的验证结果等，对于质控分析方法的准确性和可靠性进行综合分析，并评价由拟定的质控分析方法构成的制检规程能否基本控制产品质量。

## 七、名词解释

准确性 (Accuracy): 分析方法的准确性是指测定值与真实值或认可的参考值的一致性 or 接近程度。

精密度 (Precision): 分析方法的精密度是指在规定条件下对均质供试品多次取样进行一系列检测结果的接近程度, 一般表示为变异系数 (CV%), 变异系数即是测定值的标准差和测定值均数的比值。精密度可以从三个层面考虑, 即重复性、中间精密度、重现性。

重复性 (Repeatability): 是指在同样的操作条件下, 在较短时间间隔的精密度。

中间精密度 (Intermediate precision): 是指在试验室内部条件改变, 如不同日期、不同分析者、不同仪器、不同批号或来源的实验材料等情况下的精密度。

重现性 (Reproducibility): 是指不同实验室间的精密度, 需要通过多个实验室之间的协作研究得到。当分析方法将被法定标准采用时, 应进行重现性试验。

线性 (Linearity): 分析方法的线性是指在给定的范围内检测结果与供试品中被分析物的成比例关系。

范围 (Range): 分析方法的范围是能达到一定的准确性、精密度和线性时被分析物的较高和较低浓度 (量) 的一个区间。

专属性 (Specificity): 分析方法的专属性是指当制品中含有其它组分, 如杂质、降解物、添加物 (如缓冲液、赋形剂、稳定剂) 等存在时, 准确可靠测定供试品的能力。

耐用性 (Robustness): 分析方法的耐用性是指试验参数被有意进行微小改变时, 测量结果不受影响的能力, 用于说明通常使用条件下该分析方法的可靠性。

检测限度 (Detection limit): 分析方法的检测限度是指供试品中的被分析物能够被检测到的最低量, 但不一定要准确定量。

定量限度 (Quantitation limit): 分析方法的定量限度是指准确性和精密度都能达到要求时能够定量测定供试品中被分析物的最低量。

## 八、参考文献

- 1、 ICH. Q2a Test on Validation of Analytical Procedures
- 2、 ICH. Q2b Validation of Analytical Procedures :  
Methodology
- 3、 FDA. Analytical Procedures and Methods Validation  
Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation
- 4、 WHO. WHO Guide to Good Manufacturing Practice  
Requirements, Part2: Validition
- 5、 Heath AB. Statistical Validity of Bioassays. Dev Biol  
Stand, 1999, 97: 151 ~ 156
- 6、 Lansky D. Validition of Bioassays for Quality Control.  
Dev Biol Stand, 1999, 97: 157 ~ 168
- 7、 中国生物制品标准化委员会办公室. 2000. 国外生物制品  
管理和标准 (续III)
- 8、 王军志. 生物技术药物研究开发和质量控制. 北京: 科学出  
版社, 2002 年. 第 128 页 ~ 第 136 页

## 九、附录：推荐的验证设计方案

以下为部分参数的验证设计方案，供研究者参考：

### （一）、精密度

#### 1、 重复性

目的：确定在同一个试验内同一个供试品在测量范围内的不同浓度时测定的精密度。

步骤：配制 3 个稀释度的供试品（测量范围内的高、中、低浓度）

每一个稀释度重复测定 10 次

计算每一浓度测定结果的均值和 SD

计算每一浓度的 CV 值

#### 2、 中间精密度

目的：确定在不同试验间对测量范围内同一个供试品在不同浓度时测定的精密性。

步骤：配制 3 个稀释度的供试品（测量范围内的高、中、低浓度）

在 3 个试验中对每一个稀释度重复测定 3 次

测定不同工作日间的变化

测定不同批号的试验材料间的变化

测定不同实验员间的变化等等

计算每一试验中每一浓度测定结果的均值和 SD

计算试验间每一浓度的 CV 值



## (二)、线性和范围

目的：测定观测值响应关系的拟合度

步骤：在测量范围内配制 6-8 个稀释度

每一稀释度测定 3 次，每次重复测定 3 份

进行回归分析并计算试验的相关系数  $r$

# 十、起草说明

## (一)、起草背景

在我国生物药物研究的起步阶段，由于各方面条件的限制，对于质控方法验证工作不够重视，而且以往申报的品种大多为较成熟的生物制品，有国内外已上市产品的质量标准作为参考，所以对于检定方法的验证工作也并未加以强调。然而随着国内生物技术研究水平的提高以及生物药物研发工作的进一步开展，质控分析方法的验证工作已日益凸现其重要性和必要性。

2002 年颁布施行的《药品注册管理办法》中，增加了关于检定方法验证的资料项目要求，但是对于如何进行质控方法的验证工作尚无明确的规定。因此，进一步强调此项工作的重要性并明确有关技术规范，是我们审评工作的当务之急。

## (二)、起草的指导思想和一般原则

鉴于目前国内相关的研究基础较薄弱，在起草本技术审评一般原则时，主要关注了一些重点和难点的问题，所提要求以适量和适度为原则，以解决或初步解决目前质控中存在的主要问题为目的，并力

求具有实用性和可操作性。

生物制品质控中采用的方法包括理化分析方法和生物学测定方法 (bioassay)。其中, 理化分析方法的验证原则与化学药品基本相同, 所以可参照《化学药物质量控制分析方法验证技术指导原则》进行, 当然在进行具体验证时, 还需要结合生物制品的特点考虑。生物制品主要在生物学测定验证工作方面具有一定特殊性, 所以为突出重点、避免重复, 本技术审评一般原则仅对生物学测定方法的验证工作进行了讨论。尤其是在生物活性测定方面, 由于目前存在的问题较多, 所以本原则将生物活性测定的验证工作作为重点进行阐述。

生物制品具有多样性和复杂性的特点, 质控分析方法也会各有特色, 所以在起草本技术审评一般原则时, 不求适用于每一个生物制品, 在很多方面只是提出了一些基本的原则, 或举一些典型的例子进行分析 and 说明。研制单位可根据这些原则, 结合自身产品和测定方法的特点, 确定具体的验证方案。如进行的相关研究工作与本原则 (不包括推荐的验证设计方案) 不符, 只要能提供较充分的理由和依据, 在审评时也可被接受。

### **(三)、有关数据和资料来源的说明**

关于质控分析方法的验证, ICH、FDA 等均出台了相关的指导原则, 《中国药典》也已收录了药品质量标准分析方法验证内容, 但上述指导原则主要针对化学药品而言, 很多内容和要求不完全适用于生物制品, 尤其不太适用于生物学测定方法。WHO 的相关文件主要是针对生物学测定方法的, 但缺少具体的方法和内容, 其验证原则与化学

药基本一致。

本原则参考了国内外相关文献，在此基础上，根据生物学测定方法自身的特点、目前国内生物制品质控分析方法中存在的主要问题以及国内研究水平的实际等，阐述了有关方法验证中的主要关注点，对于每一个验证参数，提出了一般性的建议和要求。

#### **(四)、主要内容设置说明**

由于生物学测定方法的准确性和可靠性与方法来源和方法本身密切相关，所以作为验证工作的前提，应首先提供方法的来源及具体测定方法。另外，分析方法的验证工作最终是为了保证产品的质量可控，以此为目的，各种质控分析方法之间存在着一定的内在联系，所以在评价验证工作时，需对各种方法及其验证结果进行综合分析和评价。基于此种考虑，本原则的基本内容中除分析方法的验证之外，还列出了方法的来源、分析方法和综合分析等内容。

对于生物活性测定而言，精密度、线性和范围是非常重要的验证参数，所以本原则不但提出了一般性的验证要求，而且附上了推荐的验证设计方案（参照 WHO 的建议），供研制单位参考。

#### **(五)、关于几个验证参数的说明**

##### **1、精密度**

由于各种生物活性测定方法的变异均较大，所以精密度往往不太理想。对于一些新建立的活性测定方法而言，测定结果不稳定、难以进行定量及无法准确标示等问题已成为质控中的主要问题。针对上述情况，本技术审评一般原则拟强调，作为测定有效成分含量水平的生

物活性指标，需采用定量的测定方法，并尽可能减少方法的变异。参照国外的有关标准，对各种测定方法，提出了一般的变异范围。

经课题调研组讨论认为，本原则中所提出的变异范围，一般情况下均可以做到。对于个别难以做到的，可结合制品特性及其临床效应等进行综合评估。经广泛征求企业界的意见后认为，对于部分创新性产品来讲，活性测定方法的建立有很大难度，在研究之初方法的变异往往较大，可能会超出本原则中的 CV 范围，从鼓励创新的角度考虑可予适当灵活考虑，但应基本不影响对于产品安全有效和可控性的评价。

鉴于生物学测定方法的多样性和复杂性，本原则的正文中未对精密度测定的重复次数作明确要求。从理论上考虑，测定次数主要取决于方法学的误差，变异大的方法应增加测定次数；从可操作性角度考虑，对于复杂、成本高及周期长的方法，重复次数太多，试验难度将很大。所以关于验证次数的设计，需综合考虑，应以基本达到验证的目的为准则。验证设计方案中的重复次数供参考。

## 2、线性

线性关系一般是指检测结果与样品含量的直线相关性，而且一般情况下线性关系是定量测定的基础，所以应尽可能摸索出存在较好线性关系的测定方法并进行线性验证。但对于某些生物活性测定方法而言，其线性范围较小（如细胞测定中呈 S 曲线），这时采用曲线拟合的方法应更合理。鉴于目前曲线拟合的方法在生物活性测定中被广泛采用，所以本原则中的线性验证亦包括了有关曲线拟合的内容。

### 3、专属性和准确性

专属性和准确性不是每个生物学测定方法都需要测定的参数，但同样重要，只是对于不同品种的不同方法应有不同的考虑，所以对于这两个参数进行了较详细的说明，并列举了一些具体情况，提请研制单位在建立方法和进行方法验证过程中能有所考虑。

### 4、耐用性

由于生物学测定结果对分析条件往往比较敏感，所以方法的耐用性验证是非常重要的。为保证测定结果稳定，研究者应对此项工作给予充分重视。但是考虑到目前国内的相关研究现状，在此项研究工作的起步阶段，为不致使验证工作量过大，暂提出：根据具体情况，可针对一个或几个关键的参数进行验证。今后将视国内相关研究的进展，逐步提高此项验证要求。

### 5、检测限度和定量限度

这两项是杂质检查中需测定的参数。根据目前国内的实际状况，部分生物制品尚未建立杂质检查项目，但是对于已建立的杂质检测方法，应参照本原则进行验证。

### （六）其它需要说明的问题

本文包括了对相关研究工作和申报资料的建议和一般性要求，拟作为技术审评中的一般性原则。由于生物制品具有复杂性和多样性的特点，本技术审评一般原则不求面面俱到，可能有许多具体问题会出现，而本原则未包括在内，对于此类问题，研制单位可参照本原则的精神和一般要求，采取具体问题具体分析的方法，确定适宜该品种

质控分析方法的验证方案。本原则仍有一定的局限性，有关要求必将随着我国生物制品研发水平的提高和我们审评经验的积累而不断提高和更趋完善。我们希望本原则能促进生物制品研发者与审评者在相关技术问题上的交流和沟通。

## 十一、著者