



# 国内外药品技术 指导原则体系对比研究 (药学部分)

国家药品监督管理局药品审评中心  
中国药品监督管理研究会  
药品监管研究国际交流专业委员会  
中国外商投资企业协会药品研制和开发工作委员会 (RDPAC)

2022年11月



# 国内外药品技术 指导原则体系对比研究

## 药学部分

国家药品监督管理局药品审评中心  
中国药品监督管理研究会  
药品监管研究国际交流专业委员会  
中国外商投资企业协会药品研制和开发工作委员会 (RDPAC)

2022年11月



# 国内外药品技术指导原则体系对比研究 (药学部分)

## 目录

<b>第一章 综述</b> .....	<b>001</b>
<b>一、研究背景及主要研究内容</b> .....	<b>001</b>
(一) 研究背景和目的.....	001
(二) 主要内容和方法.....	002
(三) 研究过程.....	002
<b>二、研究结果综述</b> .....	<b>003</b>
(一) 药学指南对比的总结.....	004
(二) 非临床药理毒理对比研究的总结.....	005
(三) 临床药理对比研究的总结.....	005
(四) 临床对比研究的总结.....	005
<b>三、研究建议</b> .....	<b>006</b>
(一) 清单 1: 推荐制定以及修订的指南.....	006
(二) 清单 2: 推荐加强培训的指南.....	007
<b>第二章 药学部分</b> .....	<b>008</b>
<b>一、我国药学指南的对比总结</b> .....	<b>008</b>
(一) 数据对比.....	008
(二) 总体特点.....	008
(三) 对比结论.....	009
(四) 特别说明.....	009
<b>二、我国药学指南主题词分类</b> .....	<b>010</b>
<b>三、推荐制定及修订的指导原则及推荐理由</b> .....	<b>011</b>
(一) 制定创新药 (生物制品) 临床试验期间药学变更指南.....	011
(二) 制定临床急需药品 (生物制品) 药学指导原则.....	015

(三) 制定放射性个药药学研究技术指导原则·····	017
(四) 制定药品说明书及标签药学相关信息撰写指南·····	019
(五) 制定临床试验用生物制品病毒安全性评价技术指导原则·····	022
(六) 修订已上市化学药品、生物制品药学变更研究技术指导原则(试行)·····	025
(七) 修订创新药(化学药) 临床试验期间药学变更技术指导原则(试行)·····	028
<b>四、提升我国的药学指南体系建议·····</b>	<b>029</b>
<b>附表：推荐废止的药学部分指导原则清单·····</b>	<b>031</b>
<b>附件·····</b>	<b>032</b>
<b>不能通过技术指南解决的药学问题·····</b>	<b>032</b>
(一) 制定注册检验相关法规文件·····	033
(二) 制定工艺验证研究要求的法规文件·····	057
(三) 继续协调 ICH M4Q 及我国区域药学资料要求·····	063
(四) 继续协调 ICH Q6A、Q6B 及我国质量标准建立的相关要求·····	065
(五) 继续协调 ICH Q3C、Q3D 及残留溶剂和元素杂质·····	067
(六) 继续协调 ICH Q3A、Q3B 及杂质·····	069
(七) 继续协调 ICH Q5A 及病毒安全性评价·····	070
(八) 继续协调 ICH Q4B 及药典互认·····	071
(九) 继续协调 ICH Q5D、Q5A 及动物细胞基质制备及质量控制·····	072
(十) 继续协调 ICH Q1、Q5C 及稳定性研究·····	075
(十一) 制定实时检验放行和参数放行的技术指导原则及申报资料要求·····	077
(十二) 继续协调 ICH Q8-11 的落地实施·····	080
(十三) 制定 ICH Q12 在中国的落地实施的相关文件·····	082
(十四) 维护医药产品持续供应的灵活监管程序·····	084
(十五) GMP 及交叉污染控制·····	086
(十六) 协调我国及其他国家药典的注射用水要求·····	088
(十七) 细化批准前生产的批次可以上市的相关要求·····	090
(十八) 推进化学原料药、药用辅料及药包材与制剂关联审评审批管理规定·····	092
(十九) 细化基于风险的境外核查要求·····	097
(二十) 减免境外生产药品的变更申请中对境外批准证明性文件的要求·····	099

# 第一章 综述

## 一、研究背景及主要研究内容

### (一) 研究背景和目的

药品技术指导原则是指与药品有关的各种技术规范、指导原则、技术指南和要求等。虽然技术指导原则不具有行政强制性，但其为药监机构与申请人之间沟通的共同基础，是规范权力运行的重要保障，在药品研发和注册过程中发挥着重要作用。国家药品监督管理局药品审评中心（简称“药审中心”）作为国家药品监督管理局药品注册技术审评机构，主要负责对药品注册申请进行技术审评。基于该职能，药审中心参与制定和发布药品技术指导原则。《2021年度药品审评报告》显示，2021年已发布87个指导原则，累计发布361个指导原则，覆盖化学药、生物制品等领域，包含新冠病毒治疗药物、细胞和基因治疗等热点难点问题。我国的药品技术指导原则体系已经初步搭建。

需要特别说明的是，技术指导原则有其自身的特点，具体来说：第一、指导原则是在药品注册管理法规的框架下，遵循药品研发和技术审评的规律撰写的指导性原则，并非硬性规定；第二、随着我国药品研发和评价的发展和变化，指导原则也比如会客观且不断的进行修改和完善；第三、药品研发与评价是一个复杂、科学的系统工程，药品研发者与评价者在遵循一般规律和原则的同时，应具体问题具体分析，不应被普遍性要求阻碍创新。为此，足够的行业宣传和培训，及适时的进行更新或修订，会使得技术指导原则的使用更为准确，也会更好的促进药物的研发。

为加强药品审评体系和审评能力建设，推进我国药品技术指导原则体系与国际接轨，推动我国医药产业创新发展，受药审中心委托，由中国药品监督管理研究会（以下简称“中国药监研究会”）立项，药品监管研究国际交流专业委员会（以下简称“国际专委会”）组织开展了《国内外药品技术指导原则对比研究》课题研究。

课题组中来自RDPAC的药学团队、DIA的临床团队和徠博科的非临床药理毒理及临床药理团队，分别对相关专业的对比研究，分析中外技术指导原则存在的差异和原因，借鉴国际先进经验，对如何构建我国的技术指导原则体系提出相关建议，为进一步加快构建和完善我国药品技术指导原则体系做贡献。

## (二) 主要内容和方法

在药审中心的指导下，课题组的核心研究内容包括：

1. 对比国外已发布的技术指导原则，基于行业调研，结合实际需求，以问题为导向，梳理境内外技术要求差异。同时，充分考虑我国监管体系中法律法规、规章制度等情况，区分非技术指导原则能解决的问题，聚焦药审中心发布的技术指导原则可以解决的问题，推荐我国尚未发布且急需制定的指导原则清单；

2. 对比国内外均已发布相应的技术指导原则，分析技术标准差异及实施情况的差异，结合我国具体的行业问题，提出专题培训建议或修订建议；

3. 关注我国临床急需或医药研发的热点领域、我国药品研发需关注的基础性或重要性技术要求、国际上研发活跃的技术领域等。基于新工具、新技术、新方法的使用等，梳理与监管科学课题、ICH 协调议题，加强对境外尚未正式发布的前瞻性指导原则的关注和研究。

研究中使用了问卷调查法、深度访谈法以及对比研究法。其中在问卷调查环节，课题组设计问卷，收集当前我国医药行业存在的突出问题，根据反馈频率，对共性问题进行汇总，尽可能了解其原因；为了了解问卷反馈的问题的原因，课题组选择代表企业或行业专家，进行深度访谈，基于发现的行业问题，了解其产生的背后原因；课题组还通过对比研究，对中欧美日药品技术指导原则的数量及内容的对比，结合调研信息，比较分析异同点，及管理模式的差异。

## (三) 研究过程

课题整体研究，分为如下四个阶段进行：

### 第一阶段 主题词及分类 (2022 年 5 月 -6 月)

课题组按照药学、临床前药理毒理、临床药理及临床四个研究团队进行分工，分别对中美欧三国指南进行分类梳理，梳理出：“欧美有我国没有”和“欧美有我国也有”的指南清单，以及推荐我国未来指南体系的关键词列表。

### 第二部分 深度对比分析 (2022 年 6 月 -7 月)

课题组开展了境内外双报企业的问题调研，以问题为导向，分别对：

1) 对欧美有我国没有的技术指导原则，基于行业需求，推荐 是否需要纳入我国技术指导原则制定的计划中，并标注优先顺序。

2) 对欧美有我国也有的技术指导原则，基于中外技术要求差异，以及行业遇到的问题，推荐是否需要修订我国已有的指导原则或制定培训计划，也需标注优先顺序。对于国外没有我国有的指导原则，分析其意义和作用，如果认为目前的要求有不合理的可以提出并说明理由。

3) 基于行业的需求，提供境外监管科学的研发热点，如需要推荐需要制定我国技术指导原则的清单。

### 第三阶段 报告撰写 (2022 年 8 月 -9 月)

课题组提交研究报告,推荐培训清单和修订、新增、以及废止指导原则的清单,并召开中期报告会议,听取各个专业药审中心部门的意见。

### 第四阶段 报告定稿 (2022 年 10 月 -11 月)

再次征求药审中心药学、非临床药理毒理、临床药理以及临床等相关专业审评部门的意见和反馈,以完善报告内容。

同时,2022 年 11 月中国药监研究会在会员单位内部又开展了扩大的行业问卷调研工作,收集行业相关问题及对技术指南制定、修订以及培训清单的需求。需要注意的是,该问卷调研以收集行业需求为目的,行业反馈的问题不一定与境内外对应的技术指导原则存在差异相关。各个国家制定技术指导原则的前提均有所不同,需要综合考虑监管模式、行业现状、教育及研发水平等等,所以本次调研结果未必与境内外指南存在差异有关。为此,本研究仅对此部分我国行业的诉求进行呈现,以供监管部门在制定指导原则时予以参考。

在 2022 年 11 月,经过对报告的具体内容的修改,确定本课题研究结论,定稿本研究报告。

## 二、研究结果综述

课题组分别对中美欧的药品技术指导原则,按照药学、非临床药理毒理、临床药理以及临床四个不同专业领域细化的主题词进行梳理,梳理的指南个数如下表所示。

	药学	非临床药理毒理	临床药理	临床
NMPA	75	35	27	119
FDA	187	62	39	134
EMA	76	30	24	153

在分析上述指南差异时,课题组发现我国指南综合性强,在一个指南中含有欧美多个指南的内容,不能单纯从数字上来判断国内外指南内容的差异。为此,课题组在 6-7 月组织了第一次分专业的行业调研,以问题为导向,判断国内外指南内容差异。

课题组开展的第一次行业调研涉及百余项行业问题,基于这些问题,课题组开展了深度访谈,了解其背后的原因,以及国际上管理模式的差别。形成了研究报告草稿,其中药学专业行业核心焦点 27 个;临床方面按照通用及治疗领域进行分类,推荐关注焦点近 50 个。

在 2022 年 10 月,课题组与药审中心质量管理部门组织了 4 次课题组与专业药审中心审评部门的深度交流,结合专业部门的反馈,补充开展了第二次行业调研,再次确认行业焦点,形成报告终稿:

- ✓ 课题组推荐制修订相关指南(方向)共计 86 个,其中药学 13 个、药理毒理 3 个、临床药理 6 个、临床 63 个。推荐修订指南共计 12 个,含药学 2 个,药理毒理 1 个、临床药理 6 个、临床 3 个;其余为推荐新制定的指南。

- ✓ 课题组推荐对部分我国已有技术指导原则，加强培训，解答行业疑惑，提升行业对这些指导原则的理解和使用。涉及指导原则共计 63 个，包括药学 9 个、药理毒理 9 个、临床药理 2 个、临床 43 个。

考虑到部分领域的复杂性，在 2023 年，课题组还将推荐基于审评部门明确的重点领域，继续开展相关研究。

课题组今年的对比研究结果，分别从药学、非临床药理毒理、临床药理及临床四个专业进行阐述，结果如下：

## （一）药学指南对比的总结

### 1、我国已形成初具规模的药学指导原则体系

我国药学研究发展历史较长，近年来工业现代化进程明显，同时中国创新药研发以及跨国同步申报情况增多，药学研究基础日渐成熟。在 NMPA 加入 ICH 之前，我国就开展了药学相关技术指导原则（以下简称指南）的制定工作，加入 ICH 之后，伴随 ICH 各项药学相关指导原则的实施，以及近期药审中心连续发布的系列药学相关技术指导原则，从整体上构建了创新药药学研究指南体系。这一体系包括创新药原料药、制剂研究指南，热点领域（如细胞基因治疗等）的药学研究指南，临床期间药学变更及上市后药学变更指南，仿制药及生物类似药药学指南等等，为行业研发提供了重要的参考依据。

课题组对 75 个中国、187 个 FDA 和 76 个 EMA 的药学专业技术指导原则进行分析，分别按照原料药、杂质、辅料包材、工艺开发及质量管控等共计 20 个主题词进行分类及对比分析。按主题词分类分析结果显示：我国药学指南综合性强，一个指南中可能含有欧美多个指南的内容，所以我国药学专业各个主题词中均包括对应的指南，已形成初具规模的药学指导原则体系。

### 2、推荐制修订 13 个指南，加大对 9 个药学专业话题的培训

为了进一步补充完善我国指南，满足最新技术发展的需要，课题组基于国内外指南对比结果，及国外新指南制定动态，开展了两次行业调研，最终课题组提出共计 13 个药学专业的指南制修订建议，供药审中心参考：

- 在 2022 年 5-6 月开展的第一次问卷调研和深度访谈中，课题组共发现 27 个药学研究存在的行业痛点，结合药学专业审评部门的建议，推荐其中 7 个药学专业的指南进行制修订工作，涉及创新药临床试验期间药学变更、临床急需药品药学指导原则等，具体推荐理由见第一章。
- 随后为了扩大本土企业的诉求，在 2022 年 11 月进行的第二次行业问卷调研中，收集到 97 个国内企业代表反馈的需求（81%，共收到 119 个反馈），课题组结合我国企业研发需要，扩大推荐新增了 6 个指南制定的考虑方向。

结合调研及深度访谈的结果，对部分行业反馈的问题，可以通过加强培训的方式，使得行业对指南中的描述有更充分的理解，便于行业的理解。同时，高效率的使用审评资源，也减少审评部门对这类共性问题，单独与企业解决，节省审评资源。为此，课题组推荐在 9 个与 ICH 及我国相关技术指南相关的话题，加强行业培训，包括药品质量标准建立、稳定性研究等。

需要特别说明的是对于部分药学专业问题,如药检、工艺验证等共计二十项相关话题,因为涉及跨部门协作或受其他法规文件限制,不能单纯通过建立技术指导原则予以解决,推荐单独立项,逐步解决。

在未来,课题组推荐扩大研究团队,纳入更多的本土代表企业以推进相关领域的问题收集、纳入辅料包材企业或行业协会,调研对欧美日监管机构对于辅料和包材的审评技术要求,以推荐后续我国技术审评部门考虑如何设计及推进相关技术指南的制定及修订计划。

## (二) 非临床药理毒理对比研究的总结(略)

课题组对 35 个中国、62 个 FDA 和 30 个 EMA 的非临床药理毒理专业技术指导原则进行分析,分别按照一般药理、单次重复给药毒性、刺激性等共计 14 个主题词进行分类及对比分析。经过比对,可以发现我国已经基本建立了非临床指导原则体系(略)。

另外,经药审中心的指导,对我国药品研究评价技术标准,首先应考虑执行 ICH 系列指导原则,ICH 未涵盖的部分,可以参考我国发布的指导原则;二者都未涵盖的部分,可以考虑参考国外监管体系的指导原则等,并加强与监管机构的沟通交流。所以当前我国非临床药理毒理指导原则体系已经全面实施 ICH 相关指南,与 EMA、FDA 及 PMDA 的技术要求基本一致,可以满足申请人进行新药的研究和评价的需求,也有利于更好的全球同步研发和注册。

## (三) 临床药理对比研究的总结(略)

通过课题组对 27 个中国、39 个 FDA 和 24 个 EMA 的临床药理专业技术指导原则进行分析,国内外指南对比结果显示我国临床药理指导原则已较为完备,无论在数量上,或者在内容上,我国临床药理的指导原则体系与 EMA、FDA 及 PMDA 的技术要求基本一致,为推进我国技术要求与国际接轨提供了有力保障。

## (四) 临床对比研究的总结(略)

课题组对中国、美国及欧盟的临床部分的技术指导原则(以下简称指南)进行了初步对比,其中我国 CDE 已经颁布了 119 个技术指导原则, FDA 及 EMA 分别颁布 134 个及 153 个,从数量上看,我国临床方面的指南与其他国家相似。通过对比美国及欧盟已有以及未来计划制定的临床相关指导原则,结合我国已有临床专业指导原则及 ICH 相关指南的实施情况,课题组初步判定我国临床领域指南体系框架已经初步搭建。

### 三、研究建议

如前所述，课题组推荐在药学、非临床药理毒理、临床药理及临床四个专业领域，制修订相关指南。其中药学部分清单如下：

#### (一) 清单 1：推荐制定以及修订的指南

药学部分推荐新制定的清单	推荐结论
1、创新药（生物制品）临床试验期间药学变更技术指导原则 不同于上市后药学变更，临床期间的药学研究具有探索性、渐进性、阶段性的特点，适时推进生物制品药学研究和变更可确保临床试验期间各个开发阶段均获得充分的药学研究支持，也有助于申办方制定合理的药学研发计划和注册策略，因此工业界呼吁相关指南的发布	优先制定
2、临床急需产品（生物制品）药学技术指导原则 近年来欧美相继实施了加速产品开发的法规指南框架，如欧盟的 PRIME 和美国的突破性疗法认定，这些框架中都涵盖了加速产品开发时对药学研究的要求。临床急需产品药学指南能够临床急需产品的药学研发提供更为灵活科学的上市前药学研究要求，行业呼吁相关指南的发布。	优先制定
3、放射性个药药学研究技术指导原则	优先制定
4、药品说明书及标签药学相关信息撰写指南	优先制定
5、临床试验用生物制品病毒安全性评价技术指导原则	适时制定
6、已上市化学药品药学变更技术指导原则（试行）	推荐修订
7、已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）	推荐修订
8、特殊药品相关药学研究技术指导原则 考虑制定高分子化学药品、微生态制剂、ADC、人源性干细胞产品、非处方药、特殊剂型比如鼻喷剂、软胶囊、贴剂、咀嚼片、皮肤外用及其他改良型新药的药学研究相关指南，包括如何进行起始物料、质量控制以及包装材料相关研究等等	适时制定
9、辅料及包材相关研究技术指导原则 考虑对如何选择辅料及直接接触药物的包装材料制定相关的技术指导原则，用以指导行业和统一监管审评部门的审评要求，包括为了变更辅料包材需要进行哪些药学研究、对于部分用做辅料的食物添加剂如何进行技术要求的指导原则等	适时制定
10、中药提取物备案或仿制技术指导原则	适时制定
11、部分境外按医疗器械但境内需按照药品审评的药物药学研究技术指导原则	适时制定
12、原料药溶媒及原料药生产过程中物料回收套用的技术指导原则	推荐考虑
13、制定工艺验证、清洁验证、偏差处理等相关技术指导原则	推荐考虑

## (二) 清单 2: 推荐加强培训的指南

药学部分	
主题词	推荐结论
质量标准建立	<p>当前国际上常参考 ICH Q6A/B 的原则, 结合产品的工艺及理化特性进行原料药及制剂的质量标准设定。但我国质量标准检测项目、检测方法等要求均存在其他法规文件的限制, 推荐为行业进行深度解读, 尤其对质量标准设定中, 我国特殊要求的考虑进行详细的介绍, 便于企业进行充分的研究和合理的质量标准制定。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- ICH Q3 等杂质相关要求</li><li>- ICH Q2、Q14 及分析方法相关要求</li><li>- ICH Q6 的落地实施</li></ul>
稳定性研究	<p>当前我国已经充分实施了 ICH Q1, ICH Q5C 等指南, 其中的稳定性研究要求也已实施。但在采用某些稳定性研究方法, 包括有效期的计算时, 行业希望得到技术审评部门的指导, 可以通过案例等方式介绍哪些条件下, 例如外推法可以使用, 哪些情况下不适合使用。这类培训可以统一行业的认识, 提升对稳定性研究计划的成功率。</p>
ICH Q 系列	<p>目前上述 ICH 指导原则的落地实施有待加强或在更新中值得业界关注, 建议有关部门基于行业问题或需求开展相关培训, 协助业界的落地实施 ICH 指导原则, 促进我国产业发展与国际接轨, 推荐重点考虑如下相关问题:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- ICH M4Q 及区域药学资料要求</li><li>- ICH Q5A 及病毒安全性评价</li><li>- ICH Q4 及药典协调相关内容</li><li>- ICH Q8-Q11 及其在我国的落地实施要求</li><li>- ICH Q12 及其在我国的落地实施要求</li></ul>

## 第二章 药学部分

### 一、我国药学指南的对比总结

#### (一) 数据对比

课题组对我国已有的药学技术指导原则（以下简称指南），FDA 和 EMA 官网上公布的药学部分指南进行梳理，共对 75 个中国的药学技术指导原则、187 个 FDA 指导原则和 76 个 EMA 指导原则进行比对，并对欧美有，我国是否有进行分类。具体数量如表格 1 所示。

表格 1 整体指南对比情况

国家	对比任务量	国外有，我国也有的（内容基本一致的）	国外有，我国没有的（技术类）
NMPA	75	75	/
FDA	187	43	144
EMA	76	44	32

#### (二) 总体特点

通过对指南中的关键词来对比各国指导原则后，课题组发现我国的药学部分的一个指南中常常参考或引用了其他多个国家或多个指导原则，虽然数量上差距较大，但内容上有重叠；而欧美的指南相对比较细化，也专题讨论为主，数量就会比较多。

为此，很难简单的通过对比指南的数量来判断我国的药学部分指南是否存在差异，更适合以问题为导向，采用指导原则的制定及引导来解决问题：

课题组在 2022 年 6 月发起了第一次行业调研，共收集 12 家行业代表企业的反馈，该企业均有境外及境内业务，涉及 86 项相关行业问题，41 个需要通过新制定相关文件来解决，76 个与目前已有的部分指导原则相关，还有部分与目前的指导原则是否仍旧有效相关。基于这些问题，课题组开展了深度访谈，了解其背后的原因，以及国际上管理模式的差别。基于本次调研，课题组与 2022 年 10 月与药审中心药学专业部门开展沟通交流，反馈推荐制定指南的清单及推荐理由。

结合药学专业部门建议，以收集本土企业的研发问题为目标，课题组在 2022 年 11 月通过问卷调研进行了问题收集。本次调研共有 119 个产业代表提供反馈，其中国内企业代表 97 位，占比 81%，可反映我国制药企业的核心诉求。

基于如上两次调研的结果，课题组推荐药学相关推荐制定、修订的指南清单。

### (三) 对比结论

我国已形成初具规模的药学指导原则体系。

我国药学研究发展历史较长，近年来工业现代化进程明显，同时中国创新药研发以及跨国同步申报情况增多，药学研究基础日渐成熟。

在 NMPA 加入 ICH 之前，我国就开展了药学相关技术指导原则(以下简称指南)的制定工作，加入 ICH 之后，伴随 ICH 各项药学相关指导原则的实施，以及近期药审中心连续发布的系列药学相关技术指导原则，从整体上构建了创新药药学研究指南体系。这一体系包括创新药原料药、制剂研究指南，热点领域(如细胞基因治疗等)的药学研究指南，临床期间药学变更及上市后药学变更指南，仿制药及生物类似药药学指南等等，与 EMA 及 FDA 的技术要求相似，为行业研发提供了重要的参考依据。

### (四) 特别说明

1、各个国家制定技术指导原则的前提均有所不同，需要基于管理模式、行业相状、教育水平等等综合考虑。而 2022 年 11 月的调研以收集国内研发问题为目的，这些问题不一定与境内外的技术指导原则存在差异相关，所推荐的指南未必与境外指南存在差异，或境外有类似指南可以作为制定的参考。

2、药学专业要求及管理模式上，我国与欧盟、美国存在不同。例如欧盟以上市持有人及质量负责人(QP)制度为基础，通过主体责任深度落实的管理手段，弱化了药品检验相关的要求；美国以核查管理为支持，通过加强现场检查的管理手段，放宽了对部分工艺验证性研究结果递交时限等此类要求，但在包括跨境现场检查时对其研究结果进行确认；此外，基于各国工业界的现状，药典检测项目的方法学和限度要求也存在差异。为此，当前我国行业对药学研究部分反馈的某些问题，包括检验、工艺验证及药典协调等问题，无法通过技术指导原则的统一进行解决。

3、课题组也对加入 ICH 前，我国制定的药学部分指南进行了梳理，推荐对部分指南进行明文废止，或者中心对不再适用的指导原则，明确新老版本，并对社会明确以最新版本为准。

4、在未来，课题组推荐扩大研究团队，纳入更多的本土代表企业以推进相关领域的问题收集、纳入辅料包材企业或行业协会，调研对欧美日监管机构对于辅料和包材的审评技术要求，以推荐后续我国技术审评部门考虑如何设计及推进相关技术指南的制定及修订计划。

## 二、我国药学指南主题词分类

课题组对我国已有的药学技术指导原则（以下简称指南），FDA 和 EMA 官网上公布的药学部分指南进行梳理。目前我国药学指南尚未分类，课题组部分的参考了 EMA 的分类方法，结合当前研发实践的需要，推荐按照如下的主题词对我国药学指南进行分类，以方便行业查找和学习，具体结果如下表格 2 所示。

表格 2 药学指南主题词列表

化学药品	1-active substance: 原料药
	2-impurities: 杂质
	3-pharmaceutical development: 工艺开发
	4-manufacturing: 生产
	5-specification: 质量控制
	6-finished product: 制剂
	7-packaging: 包装
	8-Excipient: 辅料
	9-stability: 稳定性
	10-post-approval change: 上市后变更
	11-specific types of products: 特殊类型产品
生物制品	1-raw material/Excipient: 起始物料 / 辅料
	2-active substance: 原液
	3-pharmaceutical development: 工艺开发
	4-manufacturing: 生产
	5-specification: 质量控制
	6-finished product: 制剂
	7-stability: 稳定性
	8-post-approval change: 上市后变更
	9-specific types of products: 特殊类型产品

## 三、推荐制定及修订的指导原则及推荐理由

### (一) 制定创新药(生物制品) 临床试验期间药学变更指南

#### 总结及推荐结论:

药审中心于2020年9月10日发布《临床试验期间生物制品药学研究和变更技术指导原则》(上网征求意见稿), 但尚未正式发布实施。

生物制品临床试验期间药学变更是药品全生命周期管理的重要一环, 不同于上市后药学变更, 临床期间的药学研究具有探索性、渐进性、阶段性的特点, 适时推进生物制品药学研究和变更可确保临床试验期间各个开发阶段均获得充分的药学研究支持, 也有助于申办方制定合理的药学研发计划和注册策略。

此外, 在2022年11月进行的国内企业问题调研中, 有61个回复(51%)提及本指南迫切需要制定并发布, 因此工业界迫切呼吁相关指南加快发布实施。课题组推荐**优先考虑, 适时发布**。

#### 原因分析:

为贯彻落实国务院《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》(国发【2015】44号文)、两办《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》的有关要求, 中心起草了《临床试验期间生物制品药学研究和变更技术指导原则》作为新版《药品注册管理办法》配套的技术文件, 其正式发布实施将有助于指导和规范临床期间药学研究及其变更管理、确保受试者用药安全、推动和协调生物制品临床试验及上市注册进程, 同时也为申办方提供可参考的临床期间药学研究和变更管理的技术要求和注册路径。此外, 该指南的出台亦可承接2021年7月已发布实施的《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则》, 配合形成一套更加完整的对生物制品全生命周期药学开发和变更技术要求的指南体系。此外, 《创新药(化学药) 临床试验期间药学变更技术指导原则(试行)》已于2021年3月起正式发布实施, 而生物制品尚无正式发布的相关指南可供参考, 因此工业界呼吁监管机构尽快发布实施相关指导原则。

#### • **欧美现行指南:**

##### 1) 欧洲指南:

*Guideline on the requirements for quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trial, EMA, 2018.*

##### 2) 美国指南:

*Guidance for Industry INDs for Phase 2 and Phase 3 Studies Chemistry, Manufacturing, and Controls Information, FDA CDER, 2003.*

- **中国现存问题:**

目前中国的《临床试验期间生物制品药学研究和变更技术指导原则》只发布了征求意见稿,尚未正式稿的发布。该指南的正式发布从技术角度阐述临床试验期间持续开展生物制品药学研究的思路、方法及研究内容的阶段性要求,指导和规范临床试验期间生物制品药学变更管理,列举了较为常见的临床试验期间可能影响生物制品安全性的重大变更示例,对申办方开展临床试验期间的药学变更类别评估和申报路径具有重要的参考意义。对于正在征求意见的技术指南,从技术角度提出以下问题与建议:

### **1. 关于生物制品临床试验期间药学变更分类**

新版《药品注册管理办法》明确了药物临床试验期间的药学变更的监管要求和管理路径,即对于临床试验期间发生的药学变化,申办者应当按照规定,参照相关指南,充分评估对受试者安全的影响。申办者评估认为不影响受试者安全的,可以直接实施并在研发期间安全性更新报告中报告。可能增加受试者安全性风险的,应当提出补充申请。因此,生物制品临床试验期间的药学研究和变更是以是否可能增加受试者安全性风险作为变更分类和注册路径的依据。已实施的《创新药(化学药)临床试验期间药学变更技术指导原则(试行)》对化学药品临床试验期间的变更分为重大变更和一般变更。欧盟2018年指南中对生物制品临床期间药学变更分为实质性变更和非实质性变更,并按照变更事项列举了具体的变更情形。建议生物制品与化学药品以及欧盟指南中的临床期间药学变更分类相协调,考虑对生物制品临床试验期间的药学变更分类进行细化和调整,比如参照化药相关指导原则,基于变更是否可能增加受试者安全性风险对重大和一般变更进行分类和举例。考虑到创新药药学研究的阶段性、药学变更的多样性和复杂性,对于技术指南中未明确列出的临床期间药学变更,申请人可参考本指导原则评估原则和研究思路,根据产品特点和变更内容开展变更研究以适时推进临床试验开发。

### **2. 关于生物制品临床试验期间药学变更技术要求**

目前发布的指南征求意见稿侧重阐明不同类型生物制品在不同临床开发阶段的阶段性药学要求,列举了常见的临床试验期间可能影响生物制品安全性的重大变更示例,但未具体阐明临床期间药学变更的技术要求,以及如何从技术角度体现临床期间药学变更研究内容的阶段性和渐进性特点。美国和欧盟已发布的指南虽然为生物制品临床期间药学开发要求提供了参考,但也并未针对临床试验期间生物制品药学变更的技术要求给予明确的指导建议。建议药审中心在正式发布《临床试验期间生物制品药学研究和变更技术指导原则》时针对各类临床期间药学变更的技术要求给予工业界具体建议,从而对临床期间的药学变更评估、管理和实施具有操作性更强的指导意义。同时,建议起草指南时应考虑到临床试验期间药学变更与上市后药学变更技术要求的差异,根据生物制品临床期间的研发特点提出阶段性的药学变更技术,如适当减少变更可比性研究的批次要求等。

### 3. 建议陆续出台指南问答的配套文件

不同类型的生物制品药学研究各具特点，技术要求不尽相同，另外，由于创新药（生物制品）药学研究具有探索性、阶段性、渐进性的特点，随着临床试验期间药学研究工作的不断深入和试验数据积累的日趋充分，对变更问题的观点和认知也将不断发展完善，因此临床期间的药学变更情形复杂多样。通常，技术指南列出的内容为一般性技术要求，无法涵盖不同产品各类变更的全部情形。建议考虑适时通过问答的形式对不同类型的生物制品临床期间药学变更的共性问题或技术要求进行解答，回应业界关切的焦点问题，形成一系列该技术指南的配套或补充文件，促进创新药（生物制品）临床研究的加速开发，避免相似问题的重复咨询以节约宝贵的审评资源。

#### • 制定新指南可以给工业界和监管机构带来的益处：

生物制品临床试验期间药学研究和变更指南的出台，有助于申办方前瞻性的规划和管理临床试验期间药学变更，提早制定药学的研发计划和策略，提高研发效率，并减少非预期变更对整个生物制品研发进程的影响，进而加快生物制品的临床推进乃至上市来惠及患者。

#### 推荐 / 意见建议：

生物制品临床试验期间药学变更是药品全生命周期管理的重要一环，不同于上市后药学变更，临床期间的药学研究具有探索性、渐进性和阶段性的特点，适时推进生物制品药学研究和变更可确保临床试验期间各个开发阶段均获得充分的药学研究支持，也有助于申办方制定合理的药学研发计划和注册策略，因此工业界迫切呼吁相关指南加快发布实施，规范和指导临床试验期间药学变更的注册技术要求，推荐加急制定相关指导原则。对于正在征求意见的技术指南，从技术角度提出以下问题与建议：

#### 1. 明确生物制品临床试验期间药学变更分类

新版《药品注册管理办法》明确了药物临床试验期间的药学变更的监管要求和管理路径，即对于临床试验期间发生的药学变化，申办者应当按照规定，参照相关指南，充分评估对受试者安全的影响。申办者评估认为不影响受试者安全的，可以直接实施并在研发期间安全性更新报告中报告。可能增加受试者安全性风险的，应当提出补充申请。因此，生物制品临床试验期间的药学研究和变更是以是否可能增加受试者安全性风险作为变更分类和注册路径的依据。已实施的《创新药（化学药）临床试验期间药学变更技术指导原则（试行）》对化学药品临床试验期间的变更分为重大变更和一般变更。欧盟 2018 年指南中对生物制品临床期间药学变更分为实质性变更和非实质性变更，并按照变更事项列举了具体的变更情形。建议生物制品与化学药品以及欧盟指南中的临床期间药学变更分类相协调，考虑对生物制品临床试验期间的药学变更分类进行细化和调整，比如参照化药相关指导原则，基于变更是否可能增加受试者安全性风险对重大和一般变更进行分类和举例。考虑到创新药药学研究的阶段性、药学变更的多样性和复杂性，对于技术指南中未明确列出的临床期间药学变更，申请人可参考本指导原则的评估原则和研究思路，根据产品特点和变更内容开展变更研究以适时推进临床试验开发。

## 2. 阐明生物制品临床试验期间药学变更技术要求

目前发布的指南征求意见稿侧重阐明不同类型生物制品在不同临床开发阶段的阶段性药学要求，列举了常见的临床试验期间可能影响生物制品安全性的重大变更示例，但未具体阐明临床期间药学变更的技术要求，以及如何从技术角度体现临床期间药学变更研究内容的阶段性和渐进性特点。美国和欧盟已发布的指南虽然为生物制品临床试验阶段性药学开发要求提供了参考，但也并未针对临床试验期间生物制品药学变更的技术要求给予明确的指导建议。建议药审中心在正式发布《临床试验期间生物制品药学研究和变更技术指导原则》时针对各类临床期间药学变更的技术要求给予工业界具体建议，从而对临床期间的药学变更评估、管理和实施具有操作性更强的指导意义。同时，建议起草指南时应考虑到临床试验期间药学变更与上市后药学变更技术要求的差异，根据生物制品临床期间的研发特点提出阶段性的药学变更技术，如适当减少变更可比性研究的批次要求等。

## 3. 建议陆续出台指南问答的配套文件

不同类型的生物制品药学研究各具特点，技术要求不尽相同，另外，由于创新药（生物制品）药学研究具有探索性、阶段性、渐进性的特点，随着临床试验期间药学研究工作的不断深入和试验数据积累的日趋充分，对变更问题的观点和认知也将不断发展完善，因此临床期间的药学变更情形复杂多样。通常，技术指南列出的内容为一般性技术要求，无法涵盖不同产品各类变更的全部情形。建议考虑适时通过问答的形式对不同类型的生物制品临床期间药学变更的共性问题或技术要求进行解答，回应业界关切的焦点问题，形成一系列该技术指南的配套或补充文件，促进创新药（生物制品）临床研究的加速开发，避免相似问题的重复咨询以节约宝贵的审评资源。

### **优先级：推荐优先考虑，适时发布**

新版《药品注册管理办法》于2020年7月1日正式施行，该办法明确了药物临床试验期间的药学变更监管要求和管理路径。为规范临床试验期间生物制品药学研究及其变更管理，满足阶段性临床试验用样品的基本要求，确保受试者安全，推动协调生物制品临床试验及上市注册进程，同时也为生物制品研发者提供临床期间药学的研发思路、方法及阶段性要求，药审中心于2020年9月10日发布《临床试验期间生物制品药学研究和变更技术指导原则》（上网征求意见稿），但尚未正式发布实施。

生物制品临床试验期间药学变更是药品全生命周期管理的重要一环，不同于上市后药学变更，临床期间的药学研究具有探索性、渐进性、阶段性的特点，适时推进生物制品药学研究和变更可确保临床试验期间各个开发阶段均获得充分的药学研究支持，也有助于申办方制定合理的药学研发计划和注册策略。

为了更好的配合管理办法的落地实施，使工业界对生物制品临床期间药学研究和变更进行科学、系统地规划和管理，建议优先考虑，适时发布。

## (二) 制定临床急需药品(生物制品)药学指导原则

### 总结及推荐结论:

为解决未满足且急需的临床需求,行业需要快速发现、开发新的药物和疫苗。而快速进行临床开发也意味着留给药学开发、生产工艺、产品质量、安全性、有效性的研究时间更少了,因此如何加速产品开发时的药学研究显得尤为重要。

近年来欧美在不同产品的指南中提供了在产品需要快速开发背景下的药学研究要求。业界正逐渐增加在国内进行早期临床研发项目,需要相关的指导。

此外,在2022年11月进行的国内企业问题调研中,有51个回复(43%)提及本指南迫切需要制定并发布。临床急需药品药学指南旨在为临床急需的产品提供更为灵活简洁的上市前药学研究要求,加速临床急需药品上市,**因此推荐优先考虑,适时发布。**

### 原因分析:

#### • 欧美现行指南:

欧美对于临床急需药品上市前的药学研究资料要求,包括质量标准、稳定性、工艺验证、可比性研究、产品知识的积累等的考量。

##### 1) 欧洲指南:

*Tool box guidance on scientific elements and regulatory tools to support quality data packages for PRIME and certain marketing authorisation applications (EMA/CHMP/BWP/QWP/IWG/694114/2019)*

##### 2) 美国指南: 暂无完全对应的指南,可参考:

*Development of monoclonal antibody products targeting SARS-CoV-2*

#### • 中国现存问题:

业界正逐渐增加在国内进行早期临床研发项目,同时希望能更多地让国内与全球其他地区同步递交临床申请和上市申请。尽管最近国内法规也纳入了突破性疗法认定的概念,但仍对于此类情形下的药学研发资料要求仍不甚明确。

#### • 制定新指南可以给工业界和监管机构带来的益处:

本指导原则可用于确定科学监管方案,为申请人提供关于其快速开发临床急需药品药学开发计划的指导,同时在考虑产品的整体效益-风险的基础上提高药学研发资料要求的灵活度。具体指南内容可以参照欧盟在2022年四月出台的《PRIME及临床急需药品上市申请中质量数据的科学及法规指南工具箱》(EMA/CHMP/BWP/QWP/IWG/694114/2019),涵盖已积累的产品知识、风险评估、工艺验证、GMP符合性、稳定性测试和可比性的相关内容,以及对药品临床使用至关重要的质量问题/属性的早期识别。以此促进药学开发和获得高质量药学数据,支持患者及时获取药物,同时确保产品质量、疗效和患者安全不受损害。

### **推荐 / 意见建议:**

为了解决未满足的医疗需求，行业需要快速发现、开发新的药物和疫苗。临床急需药品（生物制品）药学指南，可为临床急需的产品提供更为灵活简洁的上市前药学研究要求，加速临床急需药品上市。这个指导原则的制定可用于确定科学监管方案，为申请人提供关于其快速开发临床急需药品药学开发计划的指导，同时在考虑产品的整体效益 - 风险的基础上提高药学研发资料要求的灵活性。**建议适当考虑其他产品平台工艺的知识作为支持性资料：**对于可以使用平台工艺的产品，可以考虑其他产品平台工艺的知识作为支持性资料，进而调整已有平台工艺的工艺开发和质量研究的要求。

**此外灵活要求部分研究的先后顺序，在确保科学性的前提下，提高研发的速度，**比如，原料药 / 原液与制剂工艺验证平行进行。通常情况下，工艺验证过程中会先对原料药 / 原液进行工艺验证，再使用验证后的原料药 / 原液进行制剂工艺验证。为了节约临床急需药品开发的时间，可以考虑脱钩原料药 / 原液和制剂的工艺验证环节，接受在原料药 / 原液工艺验证完成前，同步进行制剂的工艺验证。接受这种脱钩的基础是，申请人能够保证原料药 / 原液批次能够代表其拟定的生产工艺和质量标准。

### **优先级：适时制定**

### (三) 制定放射性个药药学研究技术指导原则

#### 总结及推荐结论:

近年来,我国放射性药物(体内诊断药物和体内治疗药物)的研发进入了快速发展阶段。放射性药物是一类特殊的药物,与一般的治疗药物相比,在质量可控性、有效性和安全性评价方面具有特殊性。目前,药审中心已分别起草/颁布放射性药物非临床和临床评价指南,但缺乏针对此类药物的药学研究指南。

在2022年11月进行的国内企业问题调研中,有52个回复(43%)提及本指南有必要制定,有42个回复(35%)建议可以适时制定。因此课题组**推荐适时发布**。

#### 原因分析:

##### • 欧美法规指南:

美国虽无放射性药物的专属法律法规,但主要的药物法规中,均考虑了放射性药物注册申报的特殊文件要求。同时建立了多项指南,对诊断用药和治疗用药的考量重点、PET药物申请和cGMP要求等,提供了详细的参考指引。

与美国相似,欧洲也是于一般药物法规中纳入放射性药物的特殊要求。欧美对放射性药物的指导原则尽管某些细节不同,但普遍要求和原则基本一致。主要可参考指南如下:

- Guideline on Radiopharmaceuticals
- ICH Q8 (R2) Pharmaceutical development
- Guidelines On Current Good Radiopharmacy Practice (cGRPP) In The Preparation Of Radiopharmaceuticals
- Radiopharmaceuticals-based-mono-clonal-antibodies
- Draft-guideline-non-clinical-requirements-radiopharmaceuticals-first

##### • 中国现存问题:

我国于1989年由国务院颁布了专属法规《放射性药品管理办法》,对放射性药物的研制、生产、临床研究和审批等事项都进行了严格规定。分别在2011、2017、2022年国务院对文中的部分条款进行了修订,但仍缺少对新技术、新药物和新剂型研发的指导意见,这给我国放射性药物研发带来一定困难。现行版的《药品注册管理办法》虽部分考虑了放射性药物的特殊性,但相关研究参照化学药物相应类别进行,较为笼统,执行难度大。

同时由于放射性治疗药物从产品生产完毕开始到病人给药的窗口期一般极短(由于放射性成分一直在衰减)基本上都是以日、小时为单位计算;而诊断类放射性药物需要在医院药房临用现配,配制好开始到病人给药甚至是以小时来计算。极端有限的产品有效期极难根据现行法规完成相关的注册检验以及上市后检验。除此之外,这类产品不可避免的会涉及药房的配制阶段,对于这部分阶段的质量控制和责任归属也并不明确。

- **相关的国内监管法规：**

- 《放射性药品管理办法》
- 《放射性体内诊断药物非临床评价技术指导原则》
- 《放射性体内诊断药物临床评价技术指导原则》
- 《放射性体内治疗药物临床评价技术指导原则（征求意见稿）》

- **制定新指南可以给工业界和监管机构带来的益处：**

我国上市放射性药物在数量、标记核素的种类以及创新速度上远远落后于欧美。在已批准上市的放射性药品中，虽品种与国外大致相同，但普遍缺少自主知识产权。虽然放射性药物在国内的发展与国外还有很大的差距，但随着越来越多的行业开始进入放射性药物的开发行列，制定新的指导原则可以更加明确放射性药物药学研发的技术标准，同时高质量的研究资料也可以加快审评审批速度，缩短产品申报时间，最重要的是为患者提供更好、更精准的诊断和治疗手段。

### **推荐 / 意见建议：**

尽快完善相关的政策和指导原则，建立符合放射性药物特点的、管控有效的、与现行《药品管理办法》和《药品注册管理办法》接轨的放射性药物指导原则体系，使之满足和适应当今放射性药物发展的需要，将是我国放射性药物未来发展的重要任务。

结合现有的化学药物药学研究技术指导原则体系，建议针对放射性药物的特点，分别制定相关指导原则，例如对于诊断用放射性药物和治疗用放射性药物来说，提出以下建议：

1. 明确定义起始物料和原料药。
2. 明确哪些步骤可以视为生产工艺（例如需要在工厂生产的部分以及在医院临用前激发的部分）。
3. 产品在工厂的放行以及在医院的质量管控的职责归属和相关要求。
4. 由于有效期较短酌情减少注册检验的批次或样品量。
5. 关于药学变更建议明确界定其变更大小和申报路径及药品检验相关规定。

## (四) 制定药品说明书及标签药学相关信息撰写指南

### 总结及推荐结论:

对比欧盟 EMA 和美国 FDA 对标签和说明书有关指导原则,我国相关指导原则对药学相关信息的要求比较简洁,这使得行业对药品说明书及标签的撰写并不规范,例如规格、贮藏条件等信息,建议提供细化的要求和标准的语句示例。

在 2022 年 11 月进行的国内企业问题调研中,有 76 个回复(64%)提及本指南迫切需要制定并发布,排名第一。基于工业界迫切呼吁相关指南加快发布实施,课题组推荐**优先考虑,适时发布**。此外,如发布新的指南建议给予行业足够的过渡期,让行业可以逐步规范化其要求。

此外,当前我国最新药品说明书及标签的查询尚未广泛可及,建议药审中心或药品监管部门参考欧美监管方网站,尽快在中国官方网站上实现最新的药品说明书线上查询功能。

### 原因分析:

#### • 欧美法规指南:

##### 1) 欧洲指南:

说明书标签模板: *Product-information requirements | European Medicines Agency (europa.eu)*

培训和 要求 规范: *How to prepare and review a summary of product characteristics | European Medicines Agency (europa.eu)*

产品剂型、给药途径来自于 *EDQM standard terms*

规格: *quality review documents recommendations expression strength name centrally authorised human\_en.pdf (europa.eu)*

贮存条件: *Dclaration of storage conditions: a: in the product information of medicinal products b: for active substances*

无菌产品开封后保质期: *NFG on Maximum shelf-life for sterile products for human use (europa.eu)*

放药: *Guideline on Core SmPC and PL for Radiopharmaceuticals (europa.eu)*

说明书和包装的可读性: *Microsoft Word - 2009\_01\_12 Draft Readability Guideline FINAL.doc (europa.eu)*

电子说明书: *Electronic product information for human medicines in the EU: key principles (europa.eu)*

## 2) 美国指南:

标签: USP <7> Labeling

包装和贮存要求: USP <659> Packing and Storage Requirements (Temperature and Storage Definitions)

IFU 使用说明: FDA draft guidance: Instructions for Use (IFU)

儿童防护包装: FDA guidance: 'Child-Resistant Packaging Statements in Drug Product Labeling'

容器封闭系统: Guidance for Industry Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics CHEMISTRY, MANUFACTURING, AND CONTROLS DOCUMENTATION

### • 中国现存问题:

中国的药品说明书及标签的指导原则非常概括。这使得药品说明书及标签的撰写在中国并不规范和统一。不同行业通常会基于国外说明书中文翻译、中国药典和经验撰写药品说明书及标签,导致已上市产品的描述多种多样。以下仅举例几个需规范或完善处:

- 1) 规格现主要参考中国药典,将产品规格和包装规格融为一体进行描述,所以中国对于规格的描述与国外不同,导致多剂量产品会由于包装规格的不同而列为不同产品规格。
- 2) 规格的表述方式参照《国家药品标准工作手册》的相关要求,当规格大于 100mg 的规格,要求用 0.1g 做单位表述,如 150mg 的规格,应表述为 0.15g。小数点通常在欧美为了避免用药错误是尽量避免的。
- 3) 重要的药品使用信息,例如产品刻痕是否可以切分产品、使用说明、开封后贮藏等,现无明确要求。
- 4) 很多名词,如辅料、包装,都无规范中文术语可参考。
- 5) 现在医护人员和病人都还无法查询到最新的官方批准的药品说明书,建议参考欧美监管方网站,尽快在中国官方网站上实现最新的药品说明书线上查询功能,并适时考虑电子说明书 ePI。

药品说明书及标签是医护人员和病人使用的最重要信息,建议多监管方合作提供细化的要求和示例,并整合形成系统化体系。

### • 制定新指南可以给工业界和监管机构带来的益处:

药品说明书及标签是医护人员和病人使用的最重要信息,也是药学研究呈现给用户的重要文件。指南的撰写应联合不同监管方,聚焦于医生和病人的用药安全性,整合形成系统化指南体系。

**• 相关的国内监管法规:**

中国尚未发布药品说明书及标签药学相关信息细节的指导原则，现相关框架性指导原则如下：

- 《化学药品及生物制品说明书通用格式和撰写指南》（2022 年第 28 号，2022 年 5 月 23 日发布）
- 《药品说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理局令第 24 号）
- 《国家药品标准工作手册》

**推荐 / 意见建议:**

建议联合不同监管方，聚焦于医生和病人的用药安全性，积极听取医生和药师的建议，整合形成系统化药品说明书及标签药学相关信息指南体系，包含化药和生物制品等。对于《国家药品标准工作手册》现有的要求（如需要），也一同修订。

对于术语可参考欧盟专业术语（standard terms）的模式，建议专业术语库。欧洲标准术语数据库包含描述药物剂量形式、给药途径和方法、容器、封闭、给药装置和呈现单位的术语和定义等。其术语通常较短，经主管当局规范，可用于空间有限的标签上。

## (五) 制定临床试验用生物制品病毒安全性评价技术指导原则

### 总结及推荐结论:

病毒安全性评估是生物制品药学研究和评价的关键内容,是确保临床用药物质量和安全性的重要方面,并贯穿在药物研发乃至上市后的全生命周期中。当前各国均未出台针对临床试验用生物制品病毒安全性研究和评价的指南和细则。但随着我国生物制药自主创新能力的不断提高,如何基于产品特性、先验经验和风险控制对临床试验用生物制品病毒安全性进行研究和评估,在确保产品病毒安全性的基础上简化病毒灭活、去除验证等要求或采用先验经验和平台工艺支持通用模块化病毒清除方法等,是监管部门需要开展研究的课题。

在 2022 年 11 月进行的国内企业问题调研中,有 43 个回复 (36%) 建议推荐加急制定,有 49 个回复 (41%) 提及本指南有必要制定,因此课题组**推荐适时发布**。

### 原因分析:

虽然国内外监管机构对于病毒安全性评价的基本理念与 ICH Q5A 一致,但欧美监管机构建立病毒安全性相关技术指南较早,体系也相对完善,并细化了针对临床试验用生物制品病毒安全性研究和评价的具体指南或者指导建议。例如欧盟指南在临床试验时赋予业界较多弹性,接受按潜在病毒污染的风险评估,决定适用的病毒安全性检测等。我国生物制药行业特别是创新生物制品起步相对较晚,已发布的生物制品相关的病毒安全性研究和评价的指南未区别临床试验阶段和上市申请阶段的不同技术要求。国内生产的生物制品在临床申报阶段所开展的病毒灭活、去除验证,主要参考上述国内发布的指南,要求多适用于上市申请阶段,而早期开发阶段生产工艺尚不成熟和完善,导致在产品研发早期需要投入时间、人力、成本开展较为全面的病毒清除验证研究,并且在验证批次、试验运行次数、指示病毒选择、验证的工艺步骤以及病毒安全性评估等方面与国际通行的做法并不完全一致,从而可能增加全球同步开发的创新生物制品在中国进入临床的技术要求,也导致国内中美或中欧双报的生物制品需要制定同时满足国内外申报要求的病毒灭活去除验证方案或产品研发策略,从而延缓创新生物制品进入临床乃至批准上市。因此,国内急需制定和出台临床试验用生物制品病毒安全性评价指南,以规范研发并制定协调的技术要求。

#### • 欧美现行指南:

##### 1) 欧洲指南:

*Guideline on Virus Safety Evaluation of Biotechnological Investigational Medicinal Products, EMA, 2008* - 生物技术临床试验用药物病毒安全性评价技术指导原则, EMA, 2008

*Note for Guidance on Virus Validation Studies: The Design, Contribution and Interpretation of Studies Validating the Inactivation and Removal of Viruses, EMA, 1996* - 病毒验证研究指南: 病毒灭活和去除验证研究的设计、贡献和解读, EMA, 1996

*European Pharmacopoeia <5.1.7> Viral Safety* - 欧洲药典 <5.1.7> 病毒安全

## 2) 美国指南:

*Points to Consider in the Characterization of Cell Lines Used to Produce Biologicals*, FDA, CBER, 1993 - 用于生产生物制品的细胞系表征中的考虑要点, FDA, CBER, 1993

*Points to Consider in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibody Products for Human Use*, FDA, CBER, 1997- 人用单克隆抗体生产和检测考虑要点, FDA, CBER, 1997

*USP(Official as of 2016) <1050.1> Design, Evaluation, and Characterization of Viral Clearance Procedures*- 美国药典 (2016) <1050.1> 病毒清除方法的设计、评价和表征

*USP(Official prior to 2013) <1050> Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived From Cell Lines of Human or Animal Origin*- 美国药典 (2013) <1050> 人或动物来源细胞制备的生物技术药物的病毒安全性评价

### • 中国现存问题:

#### 1. 生产过程中病毒检测方面

国内企业在临床申请阶段实操上往往参考《中国药典》以及国内病毒安全性评价相关指导原则的部分要求, 仅对生产终末细胞进行一次性的病毒检测, 并不关注细胞培养收获液的内外源因子检定。EMA 2008 年发布的《生物技术临床试验用药物病毒安全性评价技术指南》强调每一批用于临床试验用的细胞培养收获液需参照 ICH Q5A 的要求开展检测, 其他 ICH 国家通常在临床申请阶段仅对细胞培养收获液进行病毒检测, 而不会对生产终末细胞进行病毒检测, 生产终末细胞的全面检定可在上市申请阶段完成。EMA 指南也强调如果对细胞培养收获液进行了病毒检测, 无需在体外对传代限定代次细胞进行病毒检测。因为申报临床阶段生产终末细胞来源于临床注册工艺条件生产的终末细胞, 而非商业化生产相对成熟和完善的生产工艺, 相对于生产终末细胞一次全面检定, 对细胞培养收获液进行检定可排除额外操作可能引起的病毒滴度降低或病毒活力被破坏, 避免对下游工艺设备造成潜在的污染, 并更加严格的控制生产过程中引入的内外源病毒的风险。此外, 对于逆转录病毒颗粒定量研究, 通常针对特定开发阶段的前三批细胞培养收获液(或更少, 如制备少于三批)进行检测。对于采用 CHO 细胞表达的重组生物制品, 无需进一步测试, 而对于 NS0 或 Sp2/0 细胞表达的生物制品, 应进行一次传染性逆转录病毒的检测, 并且如果细胞培养发生重大变化(如生产规模), 应重新进行传染性逆转录病毒检测。如果宿主细胞对于鼠细小病毒易感, 还应考虑进行 MMV 检测。

#### 2. 模块化病毒清除方法

“模块化病毒清除(MVC)”或“通用病毒清除”系指证明在所包括的各单元操作中去除和/或灭活病毒能力的数据库, 以允许相似的产品和工艺在相似的工艺步骤中应用模型病毒清除的性能。目前国内病毒安全性评价指南和《中国药典》并未纳入模块化病毒清除方法, 监管机构也尚未接受在申报临床阶段采用先验知识和平台经验支持开展临床试验, 仍需对产品特异性病毒灭活和清除效果进行验证。跨国公司已有多年采用模块化病毒清除方法支持在欧美等国家早期临床开发的成功注册经验, 美国 1997 年发布的《人用单克隆抗体生产和检测考虑要点》涵盖了通用或模块化病毒清除方法, 如采用与模型抗体相同的纯化和病毒去除/灭活方案, 证明对病毒清除无产品特异性影响, 则可将模型抗体的数据外推至其他抗体, 每个模块均可独立研究。此外, 欧盟 2008 年发布的《临床试验用生物技术药物病毒安全性评价指导原则》也支持模块化病毒清除研

究的情形，在通过既定和经过充分表征的工艺步骤开发相似类型的产品时，获得了特定下游工艺步骤的先验经验。对于相同的工艺步骤，其他同类产品的病毒减少数据可能适用于新产品。目前 ICH Q5A (R2) 也正在修订过程中，拟计划纳入先验知识在病毒清除中应用的技术要求。因此建议将模块化病毒清除方法纳入临床试验用生物制品病毒安全性评价指南的制修订计划。

#### • 制定新指南可以给工业界和监管机构带来的益处：

新指南的制定和出台，有利于监管机构和工业界基于风险就临床开发阶段对病毒安全性评价的技术的简化要求达成一致，与国际通用做法相协调，提高临床用生物制品的研发水平和进度，使更多的生物制品加快进入临床试验，也使创新生物制品更好的“走出去”和“走进来”。同时避免因为技术指南缺位或技术要求理解上不到位，导致早期临床开发阶段病毒安全性研究策略和监管准入要求存在偏差，延长临床开发的时间，如此将避免了全球同步开发的延误并对行业创新产生重要的积极影响。对于临床试验用生物制品的病毒安全性风险评估，需要结合细胞库病毒检测、人源和动物源性物料病毒检测、细胞培养收获液中病毒或病毒样颗粒检测、病毒灭活去除验证结果、临床使用最大剂量病毒颗粒数的估计等综合考虑，并结合临床拟申报的适应症、给药剂量、给药频率、人群暴露量、研究持续时间和患者免疫状态等进行综合评估。

#### • 相关的国内监管法规

- 《生物组织提取制品和真核细胞表达制品的病毒安全性评价的技术审评一般原则》(2005年)
- 《血液制品去除灭活病毒技术方法及验证指导原则》(2008年)
- 《中国药典》2020年版《生物制品病毒安全性控制》

#### 推荐 / 意见建议：

病毒安全性评估是生物制品药学研究和评价的关键内容，是确保临床用药物质量和安全性的重要方面，并贯穿在药物研发乃至上市后的全生命周期中。相对于欧美监管机构，我国尚未出台针对临床试验用生物制品病毒安全性研究和评价的指南和细则。

目前我国发布的《生物组织提取制品和真核细胞表达制品的病毒安全性评价的技术审评一般原则》(2005年)、《血液制品去除灭活病毒技术方法及验证指导原则》(2008年)未区分临床试验阶段和上市申请阶段的不同技术要求。此外，《中国药典》2020年版《生物制品病毒安全性控制》和国际通用的生物技术产品病毒安全性评价指导原则 ICH Q5A 均是上市申请阶段的技术要求。

随着我国生物制药自主创新能力的不断提高，在鼓励全球同步开发及注册申报的趋势下，在与国际要求协调一致的方向下，亟需监管机构和工业界共同探讨临床试验用生物制品病毒安全性评价的统一要求，其内容应包括如何基于产品特性、先验经验和风险控制对临床试验用生物制品病毒安全性进行研究和评估，在确保产品病毒安全性的基础上简化病毒灭活、去除验证等要求，或采用先验经验和平台工艺支持通用模块化病毒清除方法等。

#### 优先级：建议优先考虑

该新指南起草和制定条件成熟，并且国外指南已相对完善，工业界具有扎实的临床试验用生物制品病毒安全性研究和评价的基础，国内监管机构也有丰富的临床开发阶段病毒安全性的审评经验。

## (六) 修订已上市化学药品、生物制品药学变更研究技术指导原则(试行)

### 总结及推荐结论:

变更是上市后产品生命周期维护的重要组成部分,其上市后变更种类也层出不穷,很难穷尽,所以对此类法规的维护更为重要。中国上市后变更指导原则要求与欧美不完全一致,实践过程中存在困难,推荐制定对上市后变更良好的沟通交流机制和指南维护方式。

### 差异分析成果:

#### 1. 标题版本和适用范围

国家药监局于2021年2月发布的《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则(试行)》和2021年6月发布的《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则(试行)》,由于各国要求有所不同,此处不赘述所有区别。

#### 2. 关键技术要求的差异

##### 1) 适用于化药和生物制品的通用性问题

- a. 变更类别不明时流程的区别:对于指导原则中未包括的变更分类,EMA的Article 5 (COMMISSION REGULATION (EC) No 1234/2008) 提供了变更等级咨询的流程、表格、时限。当前,我国的变更等级咨询的途径包括一般性技术咨询和三类会议,没有更灵活或更快的反馈。
- b. 按照上市后变更指南要求,变更纳入登记管理的辅料/药包材,变更后的辅料/药包材尚未登记或登记状态为I的,按照重大变更管理。此要求跟欧美基于风险对辅料、包材供应商进行申报或按PQS管理要求有所不同。特别是《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则(试行)》要求包材的供应商变更所需提交的申报资料要求按重大变更管理,但通常此类变更不会需要列出的所有重大变更资料要求。
- c. 国外可以不同产品的相同变更合并申报,如辅料供应商的变更,产品剂型、辅料的用途、变更分类、支持性数据在不同产品中完全相同;通用分析方法的变更,方法的原理、用途、验证数据等基本完全相同。不同产品的完全相同的变更可合并申报,则可以减少重复审评的资源,也保证审评结果的统一。
- d. 该指导原则引入更具操作性的ICH Q12要求和工具(参见下一章节生物制品变更详述),以此优化生产工艺信息表的生命周期维护。建议针对尽早实施并纳入培训计划。

## 2) 适用于化学药品的问题

差异点 1: 生产场地无变更分类, 进口制剂没有可以遵循的申报流程; (详细请见表格 13 和表格 14)

表格 13 中美欧生产场地变更差异

	中国	美国	欧洲
关键技术要求 (变更分类的区别)	指导原则缺少生产场地变更分类, 药品上市后变更管理办法 (试行) 仅规定了国产制剂变更生产场地的变更流程, 因此进口制剂缺少变更分类和流程;	生产场地变更有分类, 研究内容和申报流程;	生产场地变更有分类, 研究内容和申报流程;
中国实施实践问题	行业内没有统一的实践, 备案, 补充申请都有案例, 并不明确和统一。例如对于口服固体制剂的内包材场地变更应不作为重大变更管理。	不适用	不适用
相关的国内监管法规 (如有)	药品上市后变更管理办法 (试行)	不适用	不适用
推荐/意见建议:	建议修订指导原则, 基于风险对进口制剂的生产场地变更给予明确的分类, 微小、中等或重大。		

差异点 2: 溶出曲线条件及适用范围 (详见表格 14)

表格 14 中美欧溶出曲线差异分析

	中国	美国	欧洲
关键技术要求 (方法的区别)	变更指导原则多处需要溶出曲线一致。最近公布的“溶出曲线问答”需要至少 3 种 pH 条件的溶出介质。	SUPAC-IR (1995): 注册标准或药典条件溶出曲线比较。	根据变更的大小, 可能是批分析数据 (即溶出度) 或 3 种 pH 条件的溶出介质。
中国实施实践问题	与上述“问答”一致, 一般要求 3-4 种 pH 条件的溶出曲线。	不适用	不适用
推荐/意见建议:	由于中国指导原则的需要溶出曲线对比的变更相对于欧美多, 中国要求相对而言则是最严, 建议适时修订变更指导原则需要溶出曲线项目。由于 3 种 pH 条件的溶出介质, 有时会有不适用的时候 (如酸性情况下降解), 建议对 3 条溶出的要求能根据情况灵活要求。 另外, 对于已上市产品, 通常其在上市申请中已包含了多种溶出介质 (涵盖生理范围) 的研究, 所选介质和条件可能由于其产品特性原因与问答不同, 建议问答出台后根据产品的特性原因综合考虑所推荐的溶出方法不适用的情况, 给予足够的灵活度。		

差异点 3: 中国的很多变更需要提供批生产记录, 此要求与欧美要求不同, 建议考虑适时修订。

## 3) 适用于生物制品的相关问题

指导原则的技术要求与国外不一致, 如原液贮藏条件和贮藏期变更, 要求承诺采用拟变更的贮藏期末的原液制备成制剂, 完成覆盖制剂全效期的长期稳定性研究数据。国外不强制要求。

### • 中国实施实践问题

1. 在我国对于已上市药品变更事项中，境外已上市药品需提交其境外上市国家或者地区药品管理机构出具的允许药品变更证明文件、公证认证文书及中文译文。因此，变更事项在中国无法与全球同步申报，导致中国通常变更的全球批准时限的延迟和保持市场供货的压力。

2. 持有人可自主选择使用变更管理工具，如既定条件 (Established Conditions, ECs)、上市后变更管理方案 (Post-Approval Change Management Protocols, PACMPs)、生命周期管理 (Product Lifecycle Management, PLCM) 等。目前无法规路径使用这些变更管理工具进行变更管理。指导原则中未包括 PACMP、PLCM 的变更分类。

3. 关于变更等级的咨询，可通过一般性技术咨询和三类会议。其中，一般性技术咨询难以得到有效的回复；三类会议需要准备的材料复杂、会议周期长 (75 日)。行业难以及时有效的确定变更等级，建议建立新的沟通渠道。

### • 相关的国内监管法规：

- 已上市生物制品变更事项及申报资料要求
- 药物研发与技术审评沟通交流管理办法

### 推荐 / 意见建议：

1. 由于变更的种类很难穷尽，建议参照 EMA 的方式，通过 Q&A 方式对指导原则的相关的分类、技术要求、流程等进行解释和说明。对于同一指南的更新，建议不更新指南名字，并提供新旧版的花脸稿，让行业能更快了解变更内容。可以参考欧洲对变更的变更指南的更新维护方式，公布更新日期，并同时更新花脸稿：Heads of Medicines Agencies: Variation (hma.eu)

2. 对于指导原则和 Q&A 未包含的变更分类，建立变更等级沟通咨询的通道和流程，能帮助行业更好的保证产品的合规。

3. 完善指导原则中的变更分类条目、分类等级、技术要求（如化药的场地变更）等，适时考虑与国外的指导原则协调一致。

4. 建议取消对变更证明文件的要求，加快变更在全球的同步申报和实施。

5. 加快变更管理工具，如既定条件 (Established Conditions, ECs)、上市后变更管理方案 (Post-Approval Change Management Protocols, PACMPs)、生命周期管理 (Product Lifecycle Management, PLCM) 在中国的实施。

6. 对于辅料和包材供应商变更考虑分级和技术要求的合理性考量并更新。建议此类变更通常不触发药品检验。

7. 建议发文废止 2008 版化学药品药学变更技术指导原则以及已上市化学药品生产工艺变更研究技术指导原则的通告 (2017 年第 140 号)。

## (七) 修订创新药 (化学药) 临床试验期间药学变更技术指导原则 (试行)

### 总结及推荐结论:

该指导原则与欧洲指南有所差异, 建议将植物药部分纳入本指南, 或单独制定相关指南计划, 对行业进行指导。差异分析结果如下:

评估标准和实践情况	中国	美国	欧洲
标题版本	创新药 (化学药) 临床试验期间药学变更技术指导原则 (试行), 2021	Guidance for Industry INDs for Phase 2 and Phase 3 Studies Chemistry, Manufacturing and Controls Information, 2003	Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials EMA/CHMP/QWP/545525/2017 Rev. 2:
适用范围	化学创新药和改良型新药 (放射药除外) 临床试验期间的药学变更	临床试验 2 期和 3 期药学信息	临床试验用样品化学和药品质量信息
差异点 x	适用范围, 欧洲指导原则更宽		
关键技术要 求 (适用范围的区别)	化学创新药和改良型新药 (放射药除外)	不适用	化学成分明确的原料药, 合成肽, 合成寡核苷酸, 草药原料, 草药制剂和化学成分明确的放射活性 / 放射标记物质 (chemically defined drug substances, synthetic peptides, synthetic oligonucleotides, herbal substances, herbal preparations and chemically defined radioactive/radio-labelled substances)

## 四、提升我国的药学指南体系建议

欧美与中国一样也针对 CMC、质量和 GMP 设立一系列的法规，包括法律，管理办法，指导原则。EMA 和 FDA 均会在官网上提供法律法规、管理办法和指导原则的链接，并指明其生效状态是征求意见稿，正式版还是其他状态。如：在欧洲指导原则被废止时会被保留在网站上并明确说明其为已废止的状态，有助于使行业能明确的了解现行的指南情况。

在美国，FDA 也会发布 CMC 相关的法规及程序手册 (CMC related Manuals of Policies and Procedures, MAPPs)，包含联邦指令和内部行政程序文件。CMC 指导原则由药品审评研究中心 (CDER) 或生物审评研究中心 (CBER) 撰写。CDER 和 CBER 每年都会发布包含 CMC 和 GMP 在内的指导原则年度制定计划。

EMA 有三个常设工作组负责制定 CMC 和 GMP 指南：质量工作组 (QWP)、生物工作组 (BWP) 和检查员工作组 (IWG)。这些工作组也会公布年度工作计划。EMA 对于指导原则的撰写，如文件 Procedure For European Union Guidelines And Related Documents Within The Pharmaceutical Legislative Framework 所述，EMA 会根据情况收集所有成员国、欧洲药典、行业协会及欧洲外监管机构国家的建议，形成文件。除了指南，EMA 还会发布回顾报告 (reflection paper) 和问答文件 (Q&A)，详细阐述当局对特定话题的观点。这些文件的发布流程相对于指南更快和灵活，具体发布什么类型的文件取决于相关题目的范围和话题的现阶段知识的成熟度。

指南草案通常会在 3 至 6 个月内发布并征求意见 (有些情况下可能会允许更多的时间)。在审核相关意见后，EMA 和 FDA 将发布最终版本。关于指南的评论和回答也通常会被发布。

ICH Q 系列文件一旦被采纳实施，EMA 和 FDA 都会将实施结果公示。重要的 ICH 文件会被在后续的当局文件中被引用，或作为 EMA 或 FDA 的指导文件发布。通常情况下，当新的 ICH 质量指南被制定时，EMA 和 FDA 都会删除关于同一主题的现有本国指南。如原指南包含 ICH 之外的内容，则将原指南相关部分摘出，重新发布。

结合欧美经验，为了进一步提升我国的药学指南体系，现提出如下建议：

### 1、构建我国指南全生命周期的维护机制

可参考 EMA 指南维护机制，基于监管和工业界实际情况，建立并公布年度起草修订计划。对于前沿性议题可从 Q&A 文件和回顾指导文件 (reflection paper) 的撰写起步，逐步完善，最终形成较全面的指南文件。对于已有指南文件的废止和修订可参考下述几点：

**(1) 颁布指南 (尤其是 ICH 类) 时，同时明确废止既往与之不一致的相关指南：**相关指南可仍保留于现行网站上，但应明确声明其废止或明确适用版本。使得行业能更清楚应该遵从哪些现行的指南，来指导其研发。

**(2) 建议将现行的文件分类梳理公示：**可参考本文推荐的关键词，对于现行的法规、公告、指南等文件按照申报资料 CTD 格式的章节及特殊产品类别，进行分类梳理，使行业对监管部门的最新要求更明确。

**(3) 建议展示指南更新的连续性：**对于同一指南的更新，建议不更新指南名字，并提供新旧版的花脸稿，让行业能更快了解变更内容。例如，欧洲对变更的变更指南的更新维护方式，公布更新日期，并同时更新花脸稿：Heads of Medicines Agencies: Variation (hma.eu)

**(4) 每年征求业界的建议，包含指南撰写建议和实施情况。**

## 2、指南要求应明确具体，术语规范

在指南的撰写过程中，建议与行业沟通交流，使指南的语言更加的具体明确，尽量避免模棱两可的词汇，从而使指南的指导性更强，减少后期不必要的重复沟通和交流。对于关键要求，建议明确具体的接受限度。

## 3、指南实施定位具有灵活性

一般情况下，研发均应参考指南的相应要求。在特殊情况下，当该指南不适用时，应允许申请人基于科学进行不同于指南要求的研究。当其结果可以证明产品安全有效和质量可控时，应给与批准。

## 4、关于技术上的额外要求以指南形式公示并进行培训

如在某些技术问题上，相较于全球主要监管机构，药审中心有额外要求的，建议以指南的形式公示出来并给予培训，让行业对申报要求更清晰，并可以提前准备。

## 5、征求意见稿公示的反馈时间建议延长至 3-6 个月

建议在正式文件实施后递交的申请才按照新的指南要求。对于任何一个新申请或变更，行业通常都需要在递交前 1-2 年进行准备，所以很难短时间内补充研究资料和更改递交资料。

**附表：推荐废止的药学部分指导原则清单**

指导原则	理由
ChP 2020: 9101 分析方法验证指导原则	中国已实施 ICH Q2, 中国分析方法验证指导原则中的部分要求与 ICH Q2 不一致, 影响 ICH Q2 的完全实施。
ChP 2020: 9001 原料药与制剂稳定性试验指导原则	中国已实施 ICH Q1 和 Q5C, 中国稳定性指导原则中对于新产品稳定性研究的部分要求与 ICH 不一致, 建议保证 ICH Q1 和 Q5C 的完全实施。
化学药物(原料药和制剂)稳定性研究技术指导原则	
关于进一步加强牛源性及其相关药品监督管理的公告	BSE/TSE 的风险是动态的, 而非发生过一例就一定有风险, 没发生过就没有风险。没有发生过也有可能是该国家对其的监测不够。建议动态的考虑其风险, 接受国外关于 BSE/TSE 的声明。
化学药物残留溶剂研究技术指导原则	中国已实施 ICH Q3C, 该指南可废止。
化学药物杂质研究技术指导原则	中国已实施 ICH Q3B, 该指南可废止。
化学药物制剂研究基本技术指导原则	中国已实施 ICH Q8, 该指南可废止。
化学药物质量控制分析方法验证技术指导原则	ICH Q2, Q6A, Q3A, M7 和 B 及 Q11 已在中国实施, 无需额外指导原则。该指南可废止。
化学药物综述资料撰写的格式和内容的技术指导原则——药学研究资料综述	ICH M4Q 已在中国实施, 建议废除原有指导原则, 协调 ICH M4Q。
普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则	中国 ICH Q6A 已实施, 无需额外指导原则, 该指南可废止。
人用重组 DNA 制品质量控制技术指导原则	与《中国药典》第三部重叠, 该指南可废止。
人用单克隆抗体质量控制技术指导原则	
人基因治疗研究和制剂质量控制技术指导原则	目前我国已发布《免疫细胞治疗产品药学研究于评价技术指导原则》、《体内基因治疗产品药学研究与评价技术指导原则(试行)》和《基因治疗产品和细胞治疗产品的非临床和临床指导原则》, 对于该 2003 年发布的指导原则可废止。
人体生物等效性试验豁免指导原则	中国已实施 ICH M9, 该指导原则的部分内容与 ICH M9 不一致。建议废止。
已上市化学药品变更研究的技术指导原则(2008 版)	目前已实施《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则(试行)》, 因此建议废止该指导原则和《已上市化学药品生产工艺变更研究技术指导原则》。
生物制品生产工艺过程变更管理技术指导原则	中国目前《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则(试行)》已发布实施, 与 2005 年发布的该指导原则有重叠, 因此建议废止该指导原则。
生物制品稳定性研究技术指导原则	ICH Q5C 和中国药典 9402 已有类似章节, 建议废止该指南。
生物制品质量控制分析方法验证技术一般原则	ICH Q2 和中国药典 9401 已有类似章节, 建议废止该指南。



## 附件

### 不能通过技术指南解决的药学问题

参考欧美已有的指导原则，课题组对我国目前尚未建立的指导原则或即使我国有相关指南但要求存在差异的情况，进行了梳理。其中考虑我国监管体系中法律法规、规章制度等情况，如下共计 20 个问题属于不能通过药审中心发布的技术指导原则能解决的问题，需要单独成立相关课题进行研究。为了便于日后相关管理部门后续制修订法规时进行参考，课题组汇总这些问题的描述、境内外法规指南的对比，以及初步拟定的监管建议，以供参考。问题如下：

1. 药品注册检验相关问题
2. 工艺验证研究相关问题
3. 我国区域药学资料要求存在的问题
4. 我国药品质量标准建立存在的问题
5. 我国对残留溶剂及元素杂质等与 ICH 协调的问题
6. 我国对杂质与 ICH 协调的问题
7. 我国病毒安全性评价与 ICH 协调的问题
8. 在 ICH 框架下，我国与境外其他药典协调的问题
9. 我国动物细胞制备及质量控制与 ICH 协调的问题
10. 我国稳定性研究与 ICH 协调的问题
11. 实时检验放行和参数放行相关问题
12. ICH Q8-11 的落地实施
13. ICH Q12 的落地实施
14. 为了维护药品持续供应的监管特别程序问题
15. GMP 与交叉污染控制等问题

16. 我国注射用水工艺及标准要求问题
17. 细化批准前生产的批次上市要求问题
18. 推进原辅包与制剂的关联审评审批问题
19. 细化基于风险的境外核查
20. 减免境外生产产品变更申请证明性文件要求

## (一) 制定注册检验相关法规文件

### 1、检验启动程序要求

#### 总结及推荐结论：

注册检验是我国药品注册申请审评审批的重要监管手段，但是当前缺乏相关细化要求，行业很难在变更之前对该变更是否会触发注册检验做出合理完善的计划，受注册检验的样品、对照品和试剂等物料的订购进口清关等准备工作的影响，延迟了这类申请的批准，增加了产品的断货风险，危及患者用药。

为此，我国推荐依据上市产品和其变更的技术风险，从科学角度，讨论并制定药品注册检验启动程序。该文件将对注册检验启动触发标准及具体检验范围等方面给予切实指导，进一步助力注册检验启动工作的科学性和透明度。

#### 原因分析：

- 欧美现行指南情况梳理：本文依据药品上市不同阶段对欧美中的变更检验情况进行梳理，详细内容请见表格 15。

表格 15 欧美中变更检验启动情况

	欧洲 <sup>2</sup> OMCL 或成员国指定实验室	美国 FDA 实验室	中国 NIFDC 或其指定省级检验所
报临床阶段	基于申报资料进行审评 不要求官方检验	基于申报资料进行审评 不要求官方检验	基于申报资料进行审评 除疫苗类产品外, 其他产品均 不要求官方检验
报上市阶段	化学药品: 基于风险的样品检验	化学药品: 申请人留样 (方法确认 / 验证 样品) 以备检验, 但通常 FDA 不检验	化学药品: 需注册检验 国产申请需注册现场核查抽检
批准上市后	生物制品: 人用疫苗和血液制品: 需 要进行样品检验 其他生物制品: 基于风险 的样品检验	生物制品: CDER 审评产品: 除肉毒杆菌 素等极少数毒性药品外, WCBP (特性明确的生物制品) 通常 不检验。 CBER 审评产品: 可能需检验, 如疫苗需官方放行	生物制品: 需注册检验 国产申请需注册现场核查抽检
	按欧盟集中程序批准上市 后, 通常在批准上市后第 3 年进行官方检验。通常 每年检测 40 个产品。除此 之外, 官方的年度检验计 划是基于风险来制定的。	化学药品: 现场检查 / 调查时有权力取样 检验  生物制品: 现场检查 / 调查时有权力取样 检验 FDA 曾逐批检验放行, 若豁免 该检验放行, 则 CBER/CDER 主任决定豁免。当前仅部分生 物制品需 FDA 检验放行 (例如 疫苗)	化学药品: 国家药品抽检, 地 方药品抽检 进口化学药品: 首次上市以及 重大变更后的首批进口批次需 进行样品进口检验  生物制品: 血液制品、疫苗等 需批签发 进口生物制品: 每批都需要进 行进口检验
上市后变更	不要求官方检验。 目前, 欧盟集中程序批准 上市只会检测一次。然而, 在后续的重复检测是根据 风险评估进行。	不要求官方检验	进口药品: 仅 CMC 相关的大 变更涉及基于风险的注册检验 中国本地生产的药品: 需进行 注册现场核查抽检
上市后强制修订标准	例如欧洲药典更新不要求 官方检验	例如美国药典更新不要求官方 检验	根据《中国药典》强制修订标 准, 符合备案条件的可免于官 方检验。需要审评的要求官方 检验

• **中国现存问题:** 中国目前发布的《药品注册核查检验启动工作程序》(2021 年第 54 号文) 规定了注册检验的启动流程, 但没有明确基于风险的原则。目前我国尚无相关文件来指导行业或监管机构, 如何基于风险启动注册检验。由于上市后变更的批准时间对后续产品供应的影响较大, 故这个领域哪些变更会引发注册检验的启动, 问题比较突出, 具体挑战如下:

2. OMCL: 官方药品实验室 (Official Medicines Control Laboratory)。独立于制药厂商之外, 仅为欧洲监管当局开展 (人用 / 兽用) 药品上市前或上市后实验室检验。

1. 注册检验的目的不明确：作为一种监管手段，注册检验的目的是什么，它可以帮助控制哪些风险，如何控制这类风险。这些管理目的尚未明确。

《药品注册管理办法》强调应基于风险启动注册检验，但判断风险高低的标准是尚无统一的行业和监管的认识。表现在审评强烈的依赖注册检验。以“增加或变更一个新（非“A”登记状态）辅料供应商”为例，这类变更的审评是否一定需要注册检验，使用了宝贵的监管资源进行了注册检验，对审评的价值和贡献都有哪些，都需深思。

2. 注册检验的范围要求不明确。例如，
  - 1) 对“注册检验”、“样品检验”、“标准复核”和“单项或部分项目复核”的定义和检验通知单中的描述不明确，或在实际使用中措辞欠严谨；
  - 2) 由于原液 / 原料药的变更导致药检时，建议主要以变更所涉及的原液 / 原料药的检验为主，并明确必须触发制剂药检的前提条件；

总之，这使得行业很难在变更之前对该申请触发的注册检验做出合理完善的计划（如注册检验的样品、对照品和试剂等物料的协调准备工作等），从而导致整个审评审批时限的延长，增加产品的断货风险。

• **给工业界和监管机构带来的益处：**对现有的上市后变更研究指导原则很好的补充，可加深行业对上市后变更申请要求的理解，提高行业共识。能更好地指导行业做好变更申请的准备工作，也充分体现了公开透明的审评理念。此外，也能在一定程度上减轻药检机构的工作负荷和药审中心审评时限的压力。合理地缩短整个申请审评的办结周期，降低由于审评审批周期延长导致的产品断供（尤其是罕见疾病和特殊产品）风险。从根本上推动行业工艺质量优化的进程，让更好的产品更快速地惠及我国患者。

目前我国相关监管法规及指南文件：

- 《药品注册检验工作程序和技术要求规范（试行）》
- 《药品注册核查检验启动工作程序（试行）》
- 《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》
- 《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》

### **推荐 / 意见建议：**

考虑到中国的 GMP 已趋于完善，加入 ICH 并也实施了多个 ICH Q 和 M 指导原则，中国现在的制药行业已具备了更多的经验和更完善的质量管控。建议参考欧美的对注册检验的管理经验，制定基于风险的药品注册检验启动程序。

在上市申请时，建议考虑基于风险的注册检验。对于上市后变更，考虑到行业已在上市时对产品进行了检验并有市场抽检等其他监管方式，建议可以参考行业的检验资料作为审评依据，不要求注册检验。如需检验，也应考虑结合现有的上市后变更研究指导原则，依据变更的风险，从科学性角度制定药品注册检验启动程序。

建议基于风险考量注册检验的必要性，并明确在何种前提下进行哪种等级的注册检验（“样品检验”、“标准复核”或“单项或部分项目复核”），并给出推荐的检验样品（制剂和 / 或原料药 / 原液）批数要求（例如一批还是三批），以上信息均在检验通知单上注明。在指南起草过程当中，邀请工业界参与讨论的机会。

由于二次检验会严重拖延影响惠及病人的时间，对二次检验也需有合适的风险评级，建议只有在可能影响产品安全、有效和质量可控性的情况下才应触发二次药检。

## 2、罕见病用药（包括细胞 / 基因治疗）的检验启动

### 总结及推荐结论：

现缺乏对于罕见病用药（包括细胞 / 基因治疗）的检验启动条件指南。然而通常这类药品难以符合满足目前通用的注册检验要求，因此影响延误了此类产品进入中国并惠及中国患者的可能性。推荐加急制定。

### 原因分析：

#### • 欧美现行指南：

对于罕见病用药（包括细胞 / 基因治疗）：因为国外的注册检验通常是基于产品特性和风险而确定的，通常也不是强制要求。罕见病及细胞基因治疗用产品，本身市场小产量低，尚需鼓励，不能满足基于注册检验的审评需要。

#### • 中国现存问题：

目前中国对于罕见病用药（包括细胞 / 基因治疗）都遵照现行其他药品的检验要求执行，即：要求申请人提供：三批原液 / 原料药以及三批制剂，每批样品均需是商业生产规模的批准次，且这 6 批样品均需要提供三倍检验用量，满足至少 6 个月（仅做样品检验）/9 个月（做样品检验和方法复核）的剩余效期。不仅如此，样品进口通关时同时需要满足 6 个月（产品全效期不足 12 个月时）/12 个月（产品全效期多于 12 个月时）的剩余效期。

然而，罕见病用药（包括细胞 / 基因治疗），由于年产量小，批次少，往往难以达到。细胞 / 基因治疗制品也因为如下特点，很难满足检验要求：

- 1) 批量问题：批量小，生产及放行检测周期长，全年生产量小（对于一些需要自体细胞的产品，由于自体细胞的获得量有限，批量和产量会更加有限），有一些产品单批批量在完成行企业自己的内部放行检验后可能都无法满足一次官方检验的量；
- 2) 效期问题：产品效期普遍较短（一些药物从诊断试剂检测结果或获取自体细胞之后到给药的间隔可能是以周为单位来计算）。
- 3) 方法问题：检测方法往往比较复杂，方法成功转移到官方检测实验室所需的时常也往往会更久。

- 4) 成本问题：由于这类药物往往价值较高，巨大的官方检验样品量（尤其一些基于药典要求的普适性检查：如外观检查，异常毒性，装量，无菌等）意味着巨大的成本投入并且。这些样品本来是可以惠及患者。
- 5) 医疗模式的改变：相对比传统生物制剂，细胞 / 基因治疗制品可能是每批都给病人单独生产和给药，产品的批次和产量更为有限。

此外，罕见病用药（生物制品居多）和细胞 / 基因治疗产品在我国还面临着巨大的进口清关检验问题。细胞 / 基因治疗制品可能是每批都给病人单独生产和给药。如果每批都需要预留出进口商检放行的用量，则每个批次都需要在中国增加生产产量，这影响了生产周期。同时部分细胞 / 基因治疗产品可能需要基于患者个体指标（如体重，AAV 滴度等）按需配药，并在短时间内送达至病入膏肓的患者用药，而且此时病人通常都已病入膏肓，因此对此类药品进口批批商检放行大大影响了患者用药的时效性和可及性及成本，可能延迟病人获得药品的时间，也导致病人的收益比大大降低，让此类产品在中国很难被引入。

因此，很大程度上注册检验以及上市后的进口检验会很大程度的降低了行业进行罕见病用药（包括细胞 / 基因治疗）注册的意愿：巨大额的进口检验用药花费，较长的进口检验周期，相较于较短的产品效期无法满足要求等等因素都极大的挫伤了这类产品进入中国的积极性。相较于传统制品来说，注册检验和上市后的进口商检成为了这类产品全球同步研发注册的一个较大的障碍（具体讨论请参见本章节附件：IFPMIA 关于 ATMP 进口检验的建议函）。

- 制定新指南可以给工业界和监管机构带来的益处：

通过基于产品的生产特性，同时考虑全球比较统一的 GMP 规范和监管要求，单独为此类产品建立一个更加明确又相对灵活的注册检验启动流程，既可以在一定程度上减少行业上市前的会议申请问询，减少药审中心一些重复的工作量，同时也便于行业在进行商业可行性评价的时候有更大的意愿将此类产品引入中国，从而惠及更多的患者。

### **推荐 / 意见建议：**

1. **建议构建合理的罕见病用药检验启动指南：**可以根据批量及年产能力进行区分。当其低于某一水平时，可以仅进行一个批次的注册检验和方法复核。同时采用加强上市后监管的角度来豁免此类产品的上市后官方口岸检验。
2. **建议基于细胞 / 基因治疗制品特点建立适合于该类产品的注册检验及进口检验的要求：**如酌情减免相应的注册检验要求以及豁免上市后的进口检验。
3. **修订中检院发布的药品注册检验工作程序和技术要求**

### **总结及推荐结论：**

注册检验是我国药品注册申请审评审批的重要环节，对于保障用药有重要意义。当前行业在做药检时发现缺少药审中心与中检院的沟通机制，样品要求与国际的工艺验证指导原则不一致，推荐加急制定。并向工业界提供相应的培训。

## 差异分析成果：

该文件于2020年7月1日由中检院发布，适用于药品检验机构开展的，为支撑中药、化学药、生物制品和按药品管理的体外诊断试剂上市许可申请审评审批的样品检验和标准复核，以及制剂审评需要的化学原料药、生物制品原液、药用辅料、直接接触药品的包装材料和容器的检验。但相对于欧美要求，其存在如下区别：

### 1) 检验类别的区别

欧美在临床试验申请、上市申请和重大药学变更时，不强制要求做注册检验（具体对标表格请参见启动注册检测的内容）；

### 2) 具体样品要求的区别

- a. 申请人在完成支持药品上市的药学相关研究，确定质量标准，**完成商业规模生产工艺验证后**，可向中国食品药品检定研究院（以下简称中检院）或省级药品监督管理部门提出药品注册检验申请。
- b. 注册检验用样品应该为**商业化规模生产的样品**，检验样品的相关信息（如产地、直接接触药品的包装材料等）应与申请上市许可时提供的信息一致。
- c. （生物制品）成品为多种规格的，每个规格为三批样品，成品处方相同，存在有多种规格的，应提供**最大规格的三批样品**和其他规格至少一批样品进行检验。
- d. （化学药品）样品应包装完整，有完整标签，境内药品标签内容应符合国家药品监督管理局药品标签说明书相关文件规定，无正规标签的样品，必需贴有临时标签；标签内容至少包括：检品名称、批号、规格、生产单位；已确定效期的样品标签上应注明效期，有特殊储存条件要求的，标签上需注明储存条件。**境外已上市的制剂应为完整市售包装**。抽样样品应封签完整无损，签名或盖章清晰可辨。样品标签内容必须与资料相应内容一致。
- e. （化学药品）（二）标准物质：提供检验及方法学验证所涉及的标准物质（对照品或标准品），为满足注册检验的3倍量。**标准物质剩余有效期的要求与样品一致**。
- f. 第三十四条 药品注册申请受理前及受理时启动的注册检验，中药、化药需要商业规模生产的三批样品，生物制品原则上需要**商业规模连续生产的三批样品**，特殊情形的除外。（《药品注册核查检验启动工作程序（试行）》）

### • 中国实施实践问题

1. 根据我国的监管体系，药审中心根据风险决定是否启动注册检验，中检院承担注册检验的实施工作。当前未建立药审中心和中检院共同交流、达成一致的渠道。存在的问题包括（但不限于）：

- 1) 注册检验用样品的批次数，药审中心和中检院的规范均有规定，行业根据产品特性和 / 或上市后变更的影响程度拟建议样品批次数，需要有共同交流的渠道确定样品的批次数。注册检验用样品准备的周期较长，尤其是生物制品，其从生产到放行需要数月的时间，因此，需要在递交上市申请或重大变更前确定检验批次数。

2) 中检院对申报的药品质量标准进行复核并提出意见,但不修改申报质量标准。当出现注册检验相关问题时,可能会引发二次药检,延缓病人得到药品的时间和国家局改革的初衷相悖。

2. 注册检验要求完成商业规模生产工艺验证后方可进行,并使用商业化规模生产的样品。对于(常规工艺)生产的化药,国际上工艺验证的法规不强制要求所有类型的产品在上市申请时完成生产规模的工艺验证(详见批准后生产条目下表1)。因此,在全球同步研发,(常规工艺)生产的化药上市申请时,完成商业化规模的工艺验证和提供商业化规模生产的3批样品就成了挑战。

3. 注册检验用样品批数要求问题:

药品注册检验工作程序和技术要求规范(试行)(2020年版)规定:化学药品的样品为多种规格的,每个规格为三批样品;仅对于液体制剂、半固体制剂(如软膏、乳膏等),如处方相同,存在有多种规格的,可根据具体情况确定一种规格的三批样品和其他规格至少一批样品进行检验。生物制品的成品为多种规格的,每个规格为三批样品,成品处方相同,存在有多种规格的,应提供最大规格的三批样品和其他规格至少一批样品进行检验。

药品注册核查检验启动工作程序(试行)(2022年发布)规定:第三十四条 药品注册申请受理前及受理时启动的注册检验,中药、化药需要商业规模生产的三批样品,生物制品原则上需要商业规模连续生产的三批样品,特殊情形的除外。对于开展动态生产现场核查的品种,应抽取动态生产样品。

对于审评过程中提出的质量标准单项或部分项目复核,原则上需要三批样品开展复核检验。

根据欧美的工艺验证指导原则,通常工艺验证需要连续生产3批,然而,对于多规格产品,未要求所有的规格均需生产3批。工艺验证可采用括号法(详见下文,2、工艺验证管理要求章节),验证条件应覆盖极端因素。因此,上市申请时无法提供规范所要求的样品批次数。

4. 上市后变更,由于产量的问题,如罕见病药物,可能无法提供规范所要求的批次数。

5. 化学药品送检样品要求MAH,包装规格,包装厂等所有信息均要求和拟定中国上市的一样,也不接受中国市场上实际上市的分包装产品,这些信息的不同并不影响产品的质量,但显著制约了可用于药品检验的产品的可及性。由于法规的变化,将来越来多的新产品中国会和国外同步递交,要求相同MAH的市售包装会显著延缓新产品在中国的上市。

6. 化学药品的对照品要求送检时剩余效期不少于180个工作日,对于很多不稳定的对照品,或者复检期只有一年的对照品,难以满足此要求,建议有一定的灵活度。如行业可以在检验的时候提供对照品的复检信息等。

7. 药品注册检验包括样品检验和标准复核。样品检验60个工作日,样品检验和标准复核90个工作日。对于上市后变更,仅需样品检验、无需标准复核的,有时会被要求按照注册检验执行(即同时包含了样品检验和标准复核),检验周期为90工作日,其对药品和对照品的剩余效期要求也会不同。

8. 由于样品要求复杂及准备困难,当触发二次药检时,建议考虑可以接受使用药检留样。

9. 当前疫苗类产品在 CTA 阶段仍需对原液和制剂进行注册检验。CTA 阶段生产工艺和质量标准和分析方法尚未最终建立, 对该阶段生产的样品进行注册检验, 意义有限。

- 相关的国内监管法规:
  - 《药品注册管理办法》
  - 《药品注册核查检验启动工作程序 (试行) 》

### **推荐 / 意见建议:**

现行的文件无法解决在药检过程中行业遇到的所有问题, 建议药审中心和中检院能协商并共同出台相关管理办法, 去改善现有的流程:

1. 建议建立药审中心、中检院和申请人针对注册检验共同交流, 在某个时间节点, 达成一致意见的渠道, 当出现争议时能共同决。现有时候会出现不同监管方对同一要求或建议不统一, 行业无法理解如何按需求去改进或提出异议。建议药审中心和中检院能有灵活的沟通流程和渠道, 在双方达成一致后, 再与行业商讨。这个是急需建立的流程来保证药品的可及性。

2. 建议 ( 常规工艺 ) 生产的化学药品的注册检验不要求商业规模工艺的样品, 提供的样品应具有商业化规模的代表性。

3. 建议不强制要求化学药品提供相同 MAH 的市售包装, 提供的样品质量具有代表性即可。对照品不强制剩余效期 180 个工作日。

4. 上市申请时, 对于多规格产品, 建议根据工艺的风险 ( 参考工艺验证的设计 ) 、产品的包装、稳定性行为等因素, 合理选择样品。对于在一个或多个药品生产场地生产药物制剂, 对于存在多个原料药 / 原液及制剂生产场地的, 建议接受上市许可人共提供 3 批样品进行药品注册检验, 其中至少包含每个场地生产的一批样品。

5. 对于上市后变更需要进行注册检验的样品批次选择, 除考虑上述因素外, 建议还应考虑以下 ( 但不限于 ) 因素: 变更的风险 ( 如原液产地变更不影响制剂质量的, 可豁免制剂的注册检验 ) , 药品的供应情况 ( 如罕见病药物, 生产批次数较少 ) , 药品历史的检验结果等, 允许减少或豁免上市后变更的药品检验批次数。

6. 对于疫苗产品, 新《注册管理办法》以及中检院《药品注册检验工作程序和技术要求规范 ( 试行 ) 》发布后, 均未对疫苗 CTA 检验以及临床试验样品检验进行要求, 但是实际申报过程中, 仍要求在临床试验启动前完成 3 批原液和 3 批制剂的注册检验, 同时要求对临床试验用样品进行注册检验。然而进口疫苗产品的实际操作中, 由于药监部门和海关之间没有流畅的衔接途径, 会导致样品进口通关、送检等流程受到很多阻碍。因此申请人在制订项目计划时, 无法准确评估注册检验对项目进度的影响, 进而极大的影响 MRCT 国内部分的临床试验的启动及入组, 滞后创新药的全球同步研发。因此, 在疫苗产品临床阶段已有相应的安全性监控手段的前提下, 仍要求申请人在临床试验启动前额外完成 3 批原液和 3 批制剂的注册检验, 并不能提供额外的风险控制价值。因此, 基于风险可控的原则, 并支持产品的加速上市, 建议不再强制要求疫苗类产品在临床试验开展前完成注册检验, 允许行业在临床试验过程中完成注册检验。

附件：

IFPMA 关于 ATMP 进口检验的建议函（中文译文）

## IFPMA 立场文件：先进治疗药品的国内检测

### 引言

先进治疗药品（ATMP）是基于细胞、基因或组织的药物。

它们为治疗疾病和损伤提供了突破性的新机会。但监管要求与 ATMP 创新的进展步伐并不一致。因此，在国际市场上，对 ATMP 的监管方式多种多样，在许多情况下缺乏具体的监管。传统生物制品的现有国内检测要求可在不承认这些新疗法的具体考虑的情况下应用。

本文讨论了传统国内检测具有挑战性的 ATMP 的具体内容，概述了检测潜在问题的现有控制策略，并建议在不影响产品安全性、质量和有效性及符合要求（即，通过认可来自具有成熟国家监管机构 [NRA] 的国家的证书）的情况下豁免国内检测\*。

### 关键信息

- 与传统生物制品相比，ATMP 可能具有较小的批量、较低的产率、较短的有效期，需要更快的周转时间，具有不同的分销模型、储存条件以及特定和复杂的分析方法。这些差异需要所有利益相关者改变思维方式。
- 考虑到 ATMP 的批量较小，消耗的供试品所占据的批次比例不一，并与可用的患者治疗材料竞争。
- 国内检测不必要地延迟患者获得产品的时间，并且可能导致在疾病进展的情况下无法返还患者。
- ATMP 的国内检测极具挑战性（例如，当直接提供给治疗中心时）或不完全具有代表性（即，对于个体化产品或患者药盒，使用的是单独包装和分发的单独检验用样本）。
- 应巩固现有的信任途径，以实现及时和可预测的 ATMP 注册和进口流程。对来自成熟 NRA 的检查和批准的信任，对于实现可靠的全球优质药品供应至关重要。
- NRA 应针对在成熟 NRA 检查 GMP 合规性的机构中生产的产品引入豁免国内检测的流程。
- NRA 应信任由成熟 NRA 检查 GMP 合规性的工厂所生产产品的制造商签发的检验报告（CoA）。

\* 成熟 NRA 是指严格意义的监管机构，SRA [1 - 3]。WHO 在此发布了一份 SRA 列表。一旦 WHO 所列机构（WLA）体系全面实施，术语 WLA 将取代术语 SRA。

## 不确定性的影响

由于许多市场缺乏 ATMP 特定法规，导致监管批准和进口检测要求存在不确定性。

世界上只有少数地区建立有 ATMP 的规章制度，在这些地区内，人们认识到进口检测通常不可行。这些市场不需要进口检测（例如，巴西）或采用灵活的方法（例如，欧盟 [4]）。具体而言，欧盟确实承认有必要信任在欧盟以外进行的控制（在这些地区未制定 GMP 相关互认协议 [MRA]），并描述了以下例外情况：1) 产品数量有限或 2) 有效期较短，并且第三国检测是在 GMP 认证机构中进行的 [4]。

与传统药品的检测要求相比，ATMP 检测要求的灵活定义是一项重要改进。但是，应当指出的是，（个案）决策的随意性会导致在注册过程结束前存在不确定性。这种不确定性会影响申请人准备商业供应，例如，提高检测能力，供应并确认产品特定仪器具备资格，实现技术转移或预测并生产检测材料（例如，参比标准品、对照溶液）。

## 国际信任增强

在整个产品生命周期（监管审查、检查、批准后变更）中，越来越多的国家采用信任方法。

信任的其他示例是 NRA 应用的基于风险的方法，以加快新药的上市许可和患者供应。基于这些所谓的信任途径，通过信任或认可其他国家（例如，成熟 NRA 或 ICH 国家）的既往审查，加速产品批准 [5 - 8]。

WHO 通过声明 [9]：“在决定要求对特定产品进行分析之前，应评估质量较差的风险。例如，如果发现生产场地符合 GMP 原则，则制造商将接受 NRA 应用国际标准的定期监督，并且没有对产品进行额外检测的具体原因（例如，质量投诉或分销或储存期间疑似质量下降）。制造商的批次证书可以作为反映产品质量的依据。”支持了这种方法。因此，WHO 建议所有 NRA 均采用信任方法，并将其作为监管操作的组成部分 [10]。

对成熟 NRA 的检查和证书的信任，对于实现可靠的全球优质药品供应至关重要 [4]。

## 结论

ATMP 为罹患危及生命的遗传性疾病的患者带来了积极的结果。

认识到这种革命性的治疗潜力的同时，还需要承认这种新型药品需要进行范式转变。尽管与传统产品有诸多相似之处，但 ATMP 的特性（详见附件）值得特别考虑。

一些 NRA 已经取消或减少了对传统产品的进口检测。真实数据表明，如果产品按照全球统一的生产和分销标准进行不间断控制，则进口检测程序不会增加患者获益。

## 建议

• 进口 ATMP 的质量可以通过成熟 NRA 检查和批准的产品制造商签发的检验报告 (COA) 来保证, 而无需额外检测。

获得成熟 NRA 的认可, 可确保制造商:

- 提供证明产品生产、检测和储存 / 分销体系得到良好控制和验证的证据 (例如, GMP 证书);
- 已实施 QMS, 以确保合规性; 以及
- 按照 WHO 药品证书 (CPP) 程序等所述, 接受独立稽查和全球公认的检查员 (例如, 成熟 NRA 或 PIC/S 成员) 的常规控制 [11]

有必要进行国际合作和依赖, 进一步实现全球协调, 以向患者提供安全有效的产品为共同目标。大多数 ATMP 仅供应 (非常) 小的患者人群。在所有固有挑战下, ATMP 需要一个简化、有效和可预测的进口流程, 以确保真实性、质量、适用性和注册合规性。需要灵活性, 以便让等待的患者更快更好地获得这些治疗。强烈建议信任来自成熟 NRA 的检查和证书。依据由成熟 NRA 检查的机构中制造商发布的 CoA, 应豁免对这些产品进行进口检测。ATMP 的不同之处。

## 背景

除其他外, 针对两个检测类别进行了国内检测: (1) 注册检测, 包括生命周期管理\*\*和 (2) 进口检测, 在特定国家对传统药品 (小分子、生物 / 生物技术和疫苗制品) 仍需要进行此项检测 [12,13]。本文重点关注进口检测, 并在专门章节中讨论了注册检测的其他注意事项。例如, 截至 1975 年, 欧盟的检测要求已经存在了几十年。历史上, 由于药品生产质量管理规范 (GMP) / 药品经营质量管理规范 (GDP) 的监督和法规不统一, 且并非所有地区均存在, 因此可能将复检要求添加到法规中。进口检测的进一步动机总结见表 1。当引入当地供应链时, 实施进口检测以监测和确认成品的质量 (即, 检测假冒产品), 确认产品仍符合 CoA 和许可证要求, 从而确保产品的同一性、有效性和安全性。

\*\* 在本文中, 术语 “注册检测” 是指结合注册程序 (新注册、许可证续期、产品线扩展、批准后变更) 进行的检测。

表 1. 实施进口检测的依据修改自 [14]。

过去进口检测的动机	ATMP 的当前状态：如何解决过去进口检测的动机
GMP/GDP 监督和法规的协调程度或确立程度较低 法规和执行程序的制定不健全	已制定统一的 GMP 和 GDP 指南，并将其作为健全质量管理体系 (QMS) 的一部分。在各 NRA (例如, MRA、MOU、CDA) 间建立了监管监督和信息交换，并制定了检查计划 (例如, PIC/S)。因此，供应产品的质量由行业和监管机构通过整个供应链进行控制和保证。
不信任进口劣质产品	注册流程较先进 (例如, CTD 结构)，并且可获得国外供应商的信息。 对产品运输进行控制 / 监测，并实施端到端可追溯性和序列化。运输系统确认涉及配送周期、时间表、持续时间 (评价运输环境、水平冲击和旋转平面跌落的力、条件和顺序、振动和压缩)。 如今，导致不信任的主要威胁是假药，假药不能通过注册或进口检测来识别，而是通过监督检测或特定检测项目来识别。
假冒产品检测机会有限	快速和移动识别假冒产品的技术能力 (例如, 近红外光谱、NIR 和全球产品数据库) 是上市后监测活动的标准和一部分。

CDA: 保密协议, CTD: 通用技术文件, MRA: 互认协议; MOU: 谅解备忘录。PIC/S: 国际药品认证合作组织

自实施进口检测以来, NRA 与国际协调会之间出现了显著趋同。例如, 监管标准 (例如, CTD 结构)、国际药品认证合作组织 (PIC/S) 和人用药品注册技术要求国际协调会 (ICH) 要求已被广泛采用。随着 GMP 和 GDP 协调标准的实施, 产品质量在供应链中得到控制和维持, 并通过持续监管监督进行确认。越来越多的国家承认, 与完全或部分豁免国内检测的获益相比, 进口检测的价值有限, 包括澳大利亚 [15]、巴西 [16]、中国 [17,18]、哈萨克斯坦 [19]、墨西哥 [20]、俄罗斯联邦 [21]、美国 [22] 和乌克兰 [22]。然而, 它仍然是亚洲、欧洲和拉丁美洲许多市场的强制性要求。

## ATMP 的益处及其独特之处

ATMP 使人们获得了解决以前无法治疗的疾病, 以及治愈患者而不是改善症状的机会。全球已上市多种获批产品, 临床试验数量继续增加。与任何新的和创新的技术一样, ATMP 开发人员面临许多监管挑战, 其中之一是进口检测。

ATMP 涵盖了非常多样化的模式和产品类型集 (图 1)。这些模式需要与那些应用于更传统的生物制药产品不同的独特方法。ATMP 是基于细胞、基因或组织的人用药物, 具体为: \*\*\*

- 体细胞治疗药品 (sCTMP, 以下简称 CT): 其含有经操作以改变其生物学特征的细胞或组织, 或预期不用于体内相同基本功能的细胞或组织。它们可用于治疗、诊断或预防疾病。
- 基因疗法药品 (GTMP, 以下简称 GT): 其含有具有治疗、预防或诊断作用的基因。它们通过在体内插入“重组”基因来发挥作用, 通常用于治疗各种疾病, 包括遗传性疾病、癌症或长期疾病。

\*\*\* 本文使用的是欧洲药品管理局的 ATMP 分类 [23]。全文使用缩略语 (细胞疗法, CT; 基因疗法, GT 和组织工程产品, TEP)。本文重点关注 CT 和 GT; 介绍了 TEP 的完整性

可区分两种类型的 GT：将基因直接插入特定组织的细胞中，称为**体内 GT**。**体外 GT** 包括培养细胞（例如，干细胞）中的初始基因转移，然后将这些细胞返还给患者。

- 组织工程产品（TEP）：其含有经过修饰的细胞或组织，可用于修复、再生或替代人体组织。

除这些定义外，可根据患者人群和生产模型对 ATMP 进行分类：**(1) 按库存生产 (MTS)**（也称为现货生产）：针对少数患者和 **(2) 按订单生产 (MTO)**：针对单个患者（也称为个性化治疗）（图 1b）。

虽然 MTS 产品更类似于传统的生产计划，在很大程度上使库存与预期的消费者需求相匹配，但与传统产品相比，存在一种范式转变。大多数 MTS ATMP 所治疗的是罕见或超罕见疾病，意味着患者人群很小至极小（罕见 < 5 人 /10,000 人 [24] 和超罕见 < 1 人 /50000 人 [25]）。这与其他固有供应差异相结合，例如批量较小、储存温度要求较低，在某些情况下，每例患者的定制剂量（称为“配套配送”，即个性化包装）需要不同的产品管理方法和区域分配。MTO 个性化产品按订单生产；每个批次都是为单个患者生产的，只能用于治疗特定患者，不允许出现错误或短缺。两个产品分支的供应链要求具有相同的特性，并与传统产品有所不同。

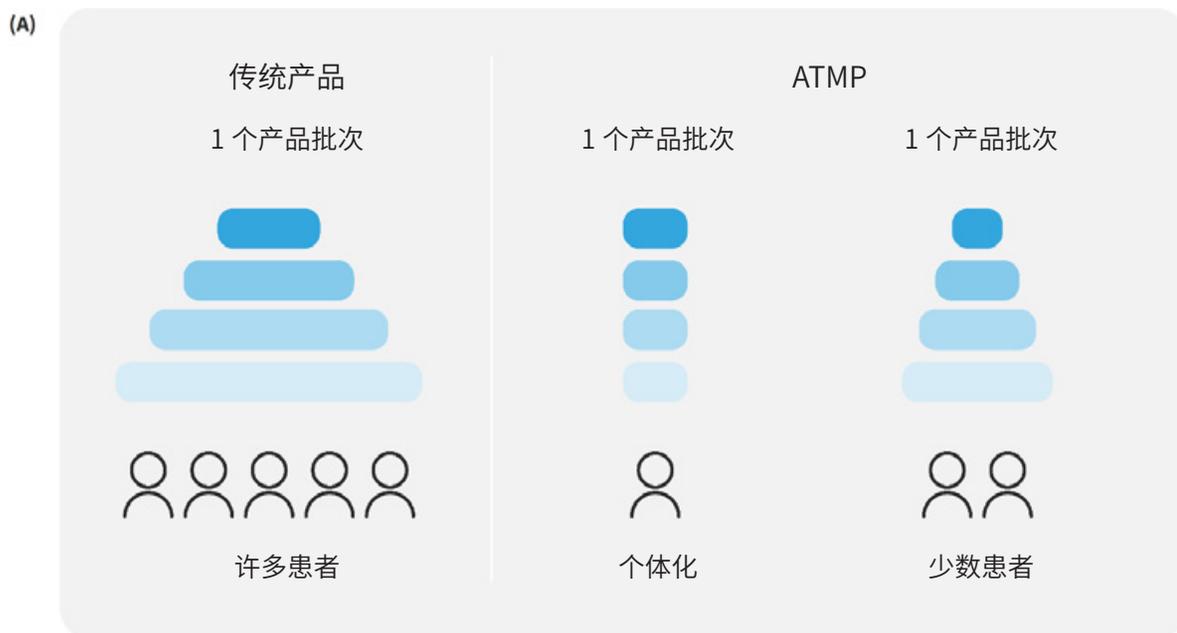




图 1.ATMP - 一类需要特殊考虑的药品。(a) 患者供应范式: 从患者人群角度来看, 传统产品供应与 ATMP 供应之间的差异 (改编自 Oh [25])。(b) ATMP 分为 3 种主要类型: 细胞疗法 (CT)、基因治疗 (GT) 和组织工程产品 (TEP)。根据生产模型, 可将每种类型细分为 (1) 按库存生产, MTS 和 (2) 按订单生产, MTO。MTS: 同种异体 CT 是治疗许多患者的单来源细胞 (供体)。在某些情况下, 供体细胞是专门提供给某一例患者的 (匹配供体情况)。体内 GT 产品用于治疗患者的遗传性疾病。同种异体 TEP 可用于治疗许多患者, 例如成纤维细胞来源的真皮替代物。MTO: 自体 CT 产品是指取患者自身细胞并进行体外基因修饰, 然后返还给患者进行治疗的产品。体内 GT 产品是根据个体基因组为个体患者生产的, 用于治疗其疾病。自体 TEP 是由患者自身组织制备的, 以用于修复软骨缺陷等。

### 小批量和产品短缺考虑因素

虽然批量可能不同, 但总体而言, ATMP 批量明显小于传统产品 (图 2)。

- 大多数 MTS 产品用于治疗罕见的遗传性疾病, 每年需要为少数患者人群生产少数批次。这种较小的产品体积需要全球分发用于患者治疗; 多个国家可能会进口单个批次。
- 即使生产更频繁, ATMP 的生产能力也更小, 与传统产品相比, 其批量更小。由于批量较小和批次取样要求固定 (例如, 放行检测、稳定性、参比和保留样品), 患者可用的产品较少。
  - 对于 MTS 同种异体产品 (匹配供体情况案) 和 MTO 自体产品, 起始物料取自供体或患者。患者材料非常稀缺和珍贵; 其量取决于患者的健康状况 (离体细胞的扩增能力有限, 或基于给药要求, “患者产率” 较低)。需要评价每项取样要求, 以最大化现有产品和患者治疗。
  - 为单个患者生产一个批次的 MTO 产品。可用的产品数量有限, 尤其是在采取多次给药方案时。

- 许多 MTS 产品需要根据患者体重确定个性化包装（所谓的患者药盒）。产品限制促使患者药盒由多个批次合并而成（例如，一个患者药盒可能由两个单独批次组成，以推导每个患者体重所需的治疗剂量）（图 3）。
- 传统产品生产的每批产率较高，因此进口检测消耗的单位数量的影响较小。考虑到 ATMP 批量较小，这些单位数量所占据的批次比例不一（图 2）。

## 时间是一个关键因素

时间是 ATMP 生产、分发和管理的关键。ATMP 的治疗形式需要特定的储存条件，通常在生产后不久给药。建立并控制供应链，以快速向患者递送产品。这些要求导致需要一个简化、有效和可预测的进口流程。

- **有效期：** ATMP 通常必须储存在超低温度（例如， $-70^{\circ}\text{C}$  或液氮的气相）下，以保持有效期。如果无法冷冻保存，因此无法在超低温度下储存，则有效期可能太短，无法进行进口检测（例如，Alofisel:  $15 - 25^{\circ}\text{C}$  下的有效期为 72 小时 [27]），即运输至当地检测实验室、检测执行、数据物流。检测过程耗尽了剩余产品的有效期，并可能影响患者的供应和可用性。
- **周转时间 (TAT)：** 对于 MTO ATMP，总 TAT 是生产和治疗流程的一个重要方面，对整个过程至关重要。只有在采集患者样本（例如，血液、组织）后，才能开始生产，然后患者等待产品可用。在“等待时间”（例如，静脉至静脉约 3 至 5 周）期间，患者的健康状况可能恶化，患者可能不再从治疗中获益，甚至无法接受治疗。重要的是建立一致且可靠的 TAT 时间范围，以管理这种不确定性，并将患者不适合接受治疗的概率降至最低。

(A) 传统生物制品 - 批次 50,000 个单位



(B) MTS GT - 批次 500 个单位



(C) MTO GT - 批次 144 个单位



(D) MTO CT - 批次 330 ml



	(A) 传统产品	(B) MTS-GT	(C) MTO-GT	(D) MTO-CT
批量	50,000 个单位 - 100%	500 个单位 - 100%	144 个单位 - 100%	330 - 404 ml (可变) - 100%
(1) 放行检测	80 个单位 - 0.16%	16 个单位 - 3.2%	35 个单位 - 24%	50 - 60 ml <sup>c</sup> - 18%
(2) 参比 / 保留	160 个单位 - 0.32%	32 个单位 - 6.4%	40 个单位 - 28%	
(3) 稳定性项目 A	600 个单位 - 1.2%	160 个单位 - 32%	N/A	N/A
(4) 国内检测 B	80 个单位 - 0.16%	16 个单位 - 3.2%	35 个单位 - 24%	40 - 50 ml <sup>c</sup> - 15%
剩余单位	49,080 个单位 - 98%	276 个单位 - 55%	34 个单位 - 24%	210 - 284 ml (67-70%)
接受治疗的最大患者数量	16,360D	9.2E	1	1

A. 在进行中的稳定性研究的取样 (年度要求, 而非常规要求) B. 每次额外复检均要求使用相同的单位编号 C. 在此示例中, 在 DP 灌装前, 必须已晓 QC 样品体积并进行等分; 不可能从 DP 袋中取样。批量可变 (2 - 4 袋, 取决于起始体积)。D. 假设患者体重为 80 kg (每例患者 3 个单位) E. 假设儿童患者体重为 30 kg (患者药盒中 30 个单位)

图 2. ATMP 批量小于传统产品。该图包含各类产品的典型批量示例。(a) 与传统产品 (如单克隆抗体批次) 相比, 大多数 ATMP 的批量较小。(b) 按库存生产的基因疗法 (MTS GT) 产品; 在本示例中, 该批次有 500 个单位, 且取样要求固定。因此, 患者可用的产品较少。(c) 按订单生产的基因疗法 (MTO GT) 产品; 生产专门针对单个个体, 规模较小 (在本示例中为 144 个单位)。取样要求固定的较小批量导致患者的批次可用性非常有限。该批次仅生产一次, 每个单位对患者治疗而言都至关重要。(d) 按订单生产的细胞疗法 (MTO CT) 产品批次具有高度可变性, 具体取决于患者健康状况和细胞生长能力。对于个体化治疗产品, 不可能进行进口检测。

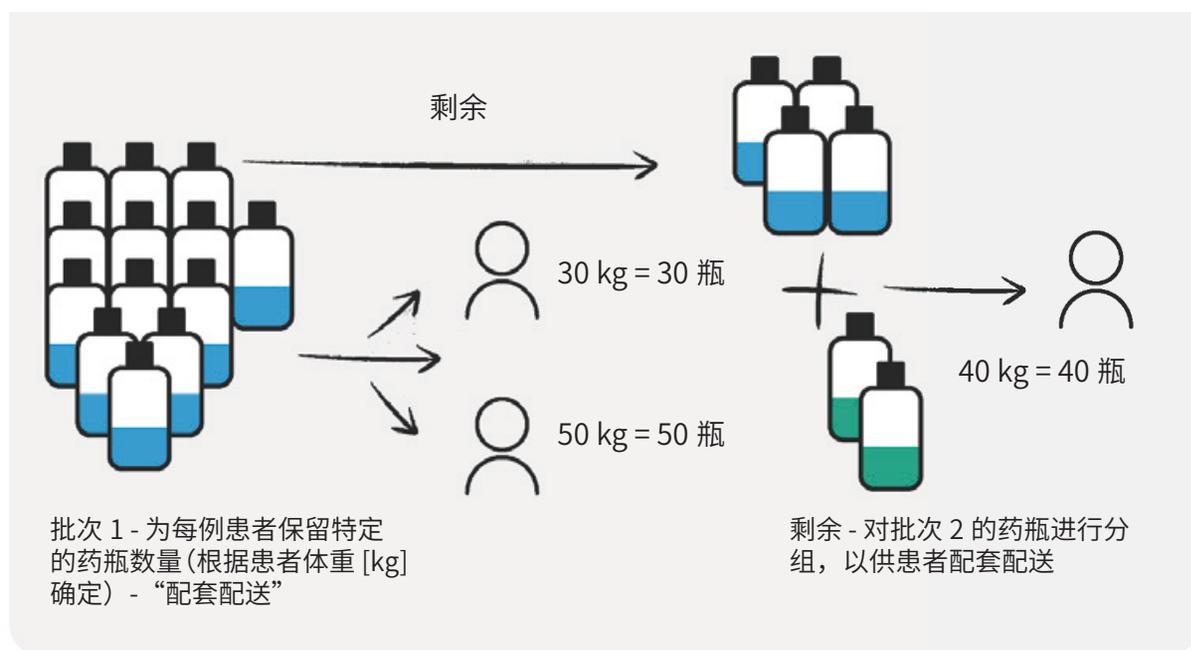


图 3. 按库存生产 (MTS) 产品可能需要配套配送。根据患者体重定义患者药盒。批次 1 的剩余单位必须与批次 2 合并, 以提供足够的产品用于患者治疗。

## 运输、分发和储存

可针对个体患者生产 ATMP 和 / 或需要配套配送（参见图 3）。为了确保 TAT 较短和患者特定分发，需要建立与传统产品不同的分发模型（图 4）。

- 在大多数情况下，ATMP 不会从国家分发中心分发，而是直接从生产场地分配至治疗中心，跳过正常分发渠道。在制造商 / 许可证持有人的全面监督下，患者可从更短的直接分发链中获益。此外，“付款指令”信息系统是专门针对 ATMP 设计的，可消除假冒 / 欺诈风险。
- 维持 ATMP 的稳定性通常要求在超低温下冷冻储存，并使接收机构（例如海关仓库、政府实验室）必须拥有适当的接收和储存程序以及适当的基础设施。
- 将批次分配至多个国家。鉴于可以使用这些产品进行治疗的患者数量相对较少，可能难以准确预测国家 / 地区对产品的需求。一个批次可能被送往许多国家，甚至可能需要从一个国家重新分配到另一个国家，从而导致一个批次可能需要进行多次检测，进一步消耗治疗患者的可用量。
- 如果产品有效期较短并且 TAT 较短，则需要直接递送至治疗中心，并通过严格控制供应链物流来确保。进口检测需要额外干预，因为样本必须取自整数运输单位。从而带来了可能影响产品质量并导致产品拒收的温度偏离风险（例如，部分解冻）。产品补给并不容易（在产品限制和有效期较短的情况下无安全性库存）。或者，单独检验用样本必须取自同一批次，单独包装并分发给试验中心。单独检验用样本不能完全代表进口产品，并降低了患者的产品可用性。
- 无法对 MTO 产品进行进口检测取样，或该取样无法完全代表 MTS 患者药盒：
  - MTO 自体产品供应链从采集患者样本（例如，血液、组织、细胞、肿瘤活检）开始，并将产品返还给患者；
  - MTS 药盒符合个体患者体重。将需要代表患者药盒中所有包含批次的单独检验用样本。

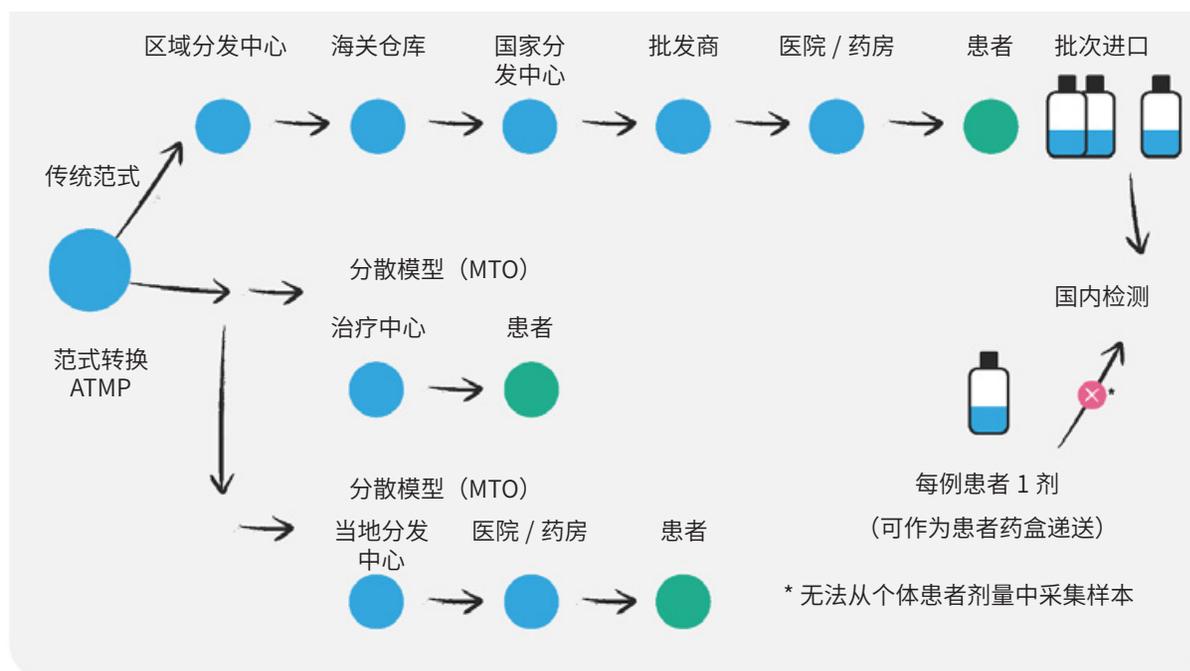


图4. 与传统产品相比,ATMP具有不同的供应链需求。传统产品遵循以下模型 - 在本示例中,首先将其运送至区域分发中心、海关仓库,然后运送至国家分发中心、批发商,最后运送至医院或药房进行患者治疗。整个批次均遵循该流程,并对单个单位进行取样以进行进口检测。相比之下,ATMP是针对患者的,MTS产品需要配套配送,MTO产品是针对个体的,再结合周转时间较短,需要不同的分发模型。ATMP将不会从国家分发中心分发,而是从专门的区域或国际中心直接分发至治疗中心,跳过正常分发渠道。无法从个体患者剂量中取样进行进口检测;需要单独的样本包。

### 进口检测的实施和执行

ATMP需要非传统的分析技术,也可能需要实时放行检测,其中检测是针对流程中间产品进行的。此外,分析方法的实施通常需要很长时间才能建立方法。

### 分析方法

- 用于传统生物制品的方法不足,需要其他技术(例如,光散射、分析超速离心、测序技术),需要特定的仪器和专业知识。
- 如果不附带适当的分析技术转让或使用不同的设备,则不同国家之间执行方法的效果可能不相同,从而产生迥然不同结果,致使需要在患者接受治疗之前进行调查的风险增加。

## 产品限制

- 应尽量减少产品的任何使用，以确保有足够的产品可用于患者治疗。通常用于传统生物制品的样本量和检测持续时间可能不适用于 ATMP（尤其是 MTO 产品）。
- 产品限制可能导致偏离药典样本量要求，或建立新的方法作为适当的替代方法（例如，快速微生物方法）。

## 中间产品检测

- 并非所有检测均在成品水平进行，而是在不同的中间过程步骤中进行。例如，可在最终配制前使用冷冻保存剂进行 CoA 检测，并且不能在分发产品上重复检测。
- 可采用过程中水平的实时放行检测 (RTRT) 来缩短 TAT，尤其是对于有效期较短的产品。

## 时间消耗

- 进口检测需要较长的方法建立时间和严格的产品放行计划。创新（例如，方法、工具）正在不断发展，旨在进一步优化 TAT，并允许患者更快地获得产品。进口检测抵消了创新带来的收益，不必要地延迟了患者治疗。
- 真实数据表明，传统产品的方法建立和国内检测需要大量时间，可能会延迟患者评估 [12,13]。可以预期的是，该问题将被 ATMP 方法的特殊性质所放大。

表 2. 总结了本出版物中讨论的影响进口检测可行性的 ATMP 特性。

产品短缺	批量较小限制了患者的产品可用性。如果 MTS 产品需要进口检测，则会对供应产生直接影响；检测所消耗的批次部分比例不一。进口检测在 MTO 产品生产是不可行的；应重点关注患者治疗，所有取样均应仅限于生产过程。
时间考虑因素	考虑到 ATMP 的有效期可能较短，结合进口检测所需的时间，缩短了患者治疗的时间窗。进口检测将导致患者供应延迟，如果患者材料用作起始物料（MTO 产品）且患者很大程度正在等待治疗，则影响甚至加重。由于进口检测导致的延迟可能致使患者治疗因疾病进展而不可行，所以在时间上的努力仍应重点放在生产和返还给患者上。
运输、分发和储存	建立 ATMP 供应链以尽量减少产品风险（温度偏离）和干预（供应链中断）。进口检测需要额外的产品移动，从而给患者供应带来风险。
进口检测的实施和执行	ATMP 可能需要非传统的分析技术，同时可能需要实时放行检测，其中检测是针对关键中间产品进行的。国际地点不同技术的检测和长期实施将延迟患者接受治疗的时间。

## 端到端控制策略抵消了对进口检测的需求

如果公司已证明对生产和分发流程（例如，通过成熟 NRA 的证书）进行了适当控制，则无需额外进行进口检测。

## 传统药品的进口检测

在国家层面对小分子、生物 / 生物技术和疫苗产品进行进口检测不太可能加强公共卫生保护，可能延迟批放行，继而延迟这些产品的获取，并为公共卫生系统和全球制药行业造成不必要的负担 [12]。此外，进口检测不会检测假冒或不合格产品，也不会降低与当地分发渠道相关的额外风险，因为检测是在进入国家时进行的。上市后监测检测更适合控制离患者更近的药物质量，解决了高度相关的问题：假冒产品和供应中断 [14,28]。

## ATMP 在整个供应链中都得到严格控制和跟踪和 / 或优于传统产品

行业和 NRA 已经开发了流程和质量监督体系，包括检查实践 [13,22]。在生产地点确认产品质量，并记录在 CoA 和 / 或合规性证书中。制造商应用适当的质量管理体系 (QMS) 确保遵循 GMP，并由成熟的 NRA 检查员使用广泛协调的检查方案进行常规控制。

现代 QMS 已从仅进行成品质量控制变更为整个 GMP 生产过程中确定的质量概念：

- 在整个生产过程中，通过多种生产控制，而不仅仅是通过放行检测确定产品质量。现代生产过程的控制策略包括许多非 / 关键工艺参数（非 / CPP）和非 / 关键质量属性（非 / CQA）。不能根据最终产品评估批次的质量，但必须考虑整个控制系统。
- 放行检测代表了一个与质量基础设施和监管监督相结合的稳健的体系。产品质量取决于工艺验证、工艺控制，将产品知识应用于生产（例如，设计质量原则），保持批间输出结果一致\*\*\*\*。

同样，在 GDP 下的整个产品分发过程中保持控制：

- 为管理和控制监管链 (CoC) 和标识链 (CoI) 而开发的体系和过程具有严格的控制设计：独特的、通常是患者水平的标识符确保在一系列供应链切换过程中进行阳性识别。该体系明确保证了对患者特定产品的双向跟踪。CoC 允许端到端的可追溯性，直至产品给药。其中包括数据点，例如交接信息、温度和储存条件、执行的操作、执行人，以及这些操作的相关位置、日期和时间。对于 MTO 治疗药物，供应链从患者样本（例如血液、组织、细胞、肿瘤活检）采集开始，因此，与医院或诊所的密切联系至关重要。

---

\*\*\*\* 众所周知，一些 ATMP 生产过程的稳健性和人们对该过程的了解仍然有限，ATMP 通常不被认为“得到充分研究”。即使与传统的生产过程相比，ATMP 过程往往具有更高的变异性，产品质量在整个经验证的 GMP 生产过程中也得到控制和确定。

近年来,全球监管环境发生了翻天覆地的变化,人们可在收到货物后可对运输完整性进行充分控制和验证,以确保产品质量未受到影响。有了这种监督,患者可以实时接受药物,并且认为重复检测是多余的,因为它不能额外保证产品的质量或同一性。一项风险评估表明,产品质量通过整个供应链得到持续控制,从而支持了这一结论 [29]。

Garbe 等人 [12] 基于从跨国制药公司收集的真实数据,证实了这一观点。他们专门分析了进口检测的有效性和持续时间。发现批次拒收率为 0.005% (重新检测了 18,616 个批次,其中 1 个批次被拒绝)。报告的最长检测持续时间为 22 周。这些数据表明,进口检测不会给药物的质量或安全性带来显著获益,并且该检测可能导致产品供应显著延迟和剩余产品有效期显著损失。

了解整个供应链中连续控制的价值,多个政府,包括澳大利亚 [15]、巴西 [16]、中国 [17,18]、哈萨克斯坦 [19]、墨西哥 [20]、俄罗斯联邦 [21]、美国 [22] 和乌克兰 [22] 的政府已取消或减少了冗余检测。

## 注册检测 - 其他考虑因素

注册检测和进口检测具有广泛可比性,两者均在产品进口时进行。所提供的依据同样适用于注册检测。对于传统产品在约 70 个国家仍需要进行的注册检测 [13], 还有其他考虑因素:

### 产品短缺

- 为了支持国家注册检测运动,将消耗比例不一的 ATMP 批次部分,尤其是需要备用样本时。此外,某些国家需要对几个批次进行检测。由于 ATMP 批量较小(例如, MTO 产品),必须生产多个原液和制剂批次,专用于符合所有注册检测要求。
- 传统产品的证据显示,上市许可所需的检测数量范围为 2 至 100 份样本,续期所需检测数量范围为 2 至 50 份样本,批准后变更所需检测数量范围为 3 至 50 份样本 [13]。对于变更,一些国家可能需要相同数量的样本,不考虑变更分类(次要或主要分类)。

### 时间考虑因素

- 真实数据表明,对于传统药品,实施检测方法和执行注册检测所需的时间最长可达 12 个月 [13]。对于 ATMP,甚至报告了更长的时间,即长达 18 个月。在某些情况下,由于仪器的限制,根本不可能进行检测。
- 生产样本和向监管机构进口样本的准备时间可能因监管流程而异。对于传统产品,上市许可范围为 60 至 180 天,主要和次要批准后变更范围为 60 至 365 天。向监管机构提供样本的这些准备时间会直接影响新药的批准时间表以及批准后变更 [13]。

总之,注册检测消耗了批量本已较小的产品的供应,并且当产品经成熟 NRA 认证时,不必要地延长患者获得新药的时间,同时并未增加价值。

## 临床试验中所使用的 ATMP 需要开发阶段适应方法

PIC/S [30] 和欧盟 [4] 强烈支持针对临床试验中所使用的 ATMP 的开发阶段适应和基于风险的方法, 确认执行所有规定的检测或使用常规样本量并不总是可行。例如, 对于自体产品、匹配供体情况下的同种异体产品、超罕见疾病产品, 以及用于首次人体或 II 期临床试验小规模生产的产品, 可获得有限的样本。因此, 可制定并记录改良的检测和样本保留策略。

出于上述原因 (例如, 适用于欧盟 [31]), 不得强制对从第三国进口的试验用 ATMP 进行进口检测。进口商应确保该批次的质量符合临床试验许可的条款, 并且其生产符合至少等同于进口国 GMP 要求的质量标准。为此, 不需要由第三国的 NRA 对开发生产或试验中心进行 GMP 认证 (GMP 证书并不总是可用)。

此外, 在开发过程中充分应用了管理和严格控制 CoC 和 CoI 的体系和流程, 并允许实现端到端的可追溯性, 直至产品管理。因此, 信任在第三国根据 GMP 进行的检测是合理的。

## 参考文献

- [1] WHO (2019) Concept Note: A framework for evaluating and publicly designating regulatory authorities as WHO-listed authorities. Working document QAS/19.808.
- [2] WHO (2014) WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations Technical Report Series, No. 986, Annex 5.
- [3] WHO: Stringent Regulatory Authority (SRA) country list. [www.who.int/initiatives/who-listed-authority-reg-authorities/SRAs](http://www.who.int/initiatives/who-listed-authority-reg-authorities/SRAs).
- [4] European Commission: EudraLex, Volume 4, Good Manufacturing Practice: Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products. Nov 2017.
- [5] EFPIA (2017) White paper on reliance and expedited registration pathways in emerging markets: [www.efpia.eu/media/412592/white-paper-on-reliance-and-expedited-registration-pathways-in-emerging-markets-2.pdf](http://www.efpia.eu/media/412592/white-paper-on-reliance-and-expedited-registration-pathways-in-emerging-markets-2.pdf)
- [6] Goñi, Mercè Caturla (2016) Accelerating regulatory approvals through the World Health Organization collaborative registration procedures. *Pharmaceuticals Policy and Law* 18 (1-4):109–120.
- [7] WHO (2016) Regulatory collaboration. Collaboration, not competition: developing new reliance models. *WHO Drug Information* 30(4). [www.who.int/medicines/publications/druginformation/WHO-DI\\_30-4\\_RegCollaboration.pdf](http://www.who.int/medicines/publications/druginformation/WHO-DI_30-4_RegCollaboration.pdf)
- [8] IFPMA Position on Convergence of Good Manufacturing practice (GMP) standards and Related Inspections. Position Paper, June 09, 2017. [www.ifpma.org/resource-centre/ifpma-position-on-convergence-of-good-manufacturing-practice-gmp-standards-and-related-inspections](http://www.ifpma.org/resource-centre/ifpma-position-on-convergence-of-good-manufacturing-practice-gmp-standards-and-related-inspections)

- [9] WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations (2018) Technical Report Series, No. 1010, Annex 3, Considerations for requesting analysis of medicines samples. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272452/9789241210195-eng.pdf>
- [10] WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations (2021) Technical Report Series, No. 1033, Annex 10, Good Reliance Practices in Regulatory Decision Making: High-Level Principles and Recommendations. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340323/9789240020900-eng.pdf>
- [11] IFPMA: Position on the Use of a Certificate of Pharmaceutical Product (CPP). Position Paper. August 17, 2018. [www.ifpma.org/wp-content/uploads/2018/05/ CPP-Position-paper\\_17Aug\\_vF.pdf](http://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2018/05/ CPP-Position-paper_17Aug_vF.pdf)
- [12] J. Garbe, K. Ennis, G. Furer, M. Jacobs, S. Roenninger (2015) Import Testing of Pharmaceutical Products Has Limited Safety Benefits and Can Add Risk to Patients. *Pharm. Tech. Eur.* 27(8):s6-s20. <http://images2.advanstar.com/pixelmags/pharmatech-eu/pdf/2015-08-sp.pdf>
- [13] IFPMA: Best Practices for In-Country Testing and Sample Management. Policy Position, 22 Oct 2020. [www.ifpma.org/resource-centre/position-paper-best-practices-for-in-country-testing-and-sample-management](http://www.ifpma.org/resource-centre/position-paper-best-practices-for-in-country-testing-and-sample-management)
- [14] J. Garbe, M. Jacobs, S. Roenninger (2017) Import Testing: An Outdated Practice? Opportunities for Improved Access to Safe and Efficient Medicines. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science.* 51(5): 620-624. <http://journals.sagepub.com/eprint/TPEbPthrZhJiiMZlvNKq/full>
- [15] Australia: Testing of biological medicines. Version 2.0, July 2019 (marked as historical document). [www.tga.gov.au/sites/default/files/testing-biological-medicines.pdf](http://www.tga.gov.au/sites/default/files/testing-biological-medicines.pdf)
- [16] Brazil: Resolution RDC No. 234, 17 August 2005.
- [17] China: Opinions on Deepening the Reform of the Review and Approval System and Encouraging the Innovation of Drugs and Medical Devices, 2017. [www.gov.cn/zhengce/2017-10/08/content\\_5230105.htm](http://www.gov.cn/zhengce/2017-10/08/content_5230105.htm)
- [18] China: NMPA Announcement on matters related to customs clearance and import testing of imported chemical drugs, 2018. [www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20180426144301235.html](http://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20180426144301235.html)
- [19] Kazakhstan: Order No. P ДCM-282/2020 “On Approval of the Rules for Assessing the Quality of Medicines and Medical Devices registered in the Republic of Kazakhstan” , 20 December 2020.

- [20] Mexico: NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos, 2015.
- [21] Russian Federation: Federal Law N 449-FZ “On Amendments to Certain Legislative Acts of the Russian Federation on the entry into civil circulation of medicines for medical use” , 28 November 2018
- [22] IFPMA: Appropriate Control Strategies Eliminate the Need for Redundant Testing of Pharmaceutical Products. Position Paper, 29 Feb, 2016. [www.ifpma.org/wp-content/uploads/2016/04/IFPMA-Position-Paper-on-Redundant-Testing.pdf](http://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2016/04/IFPMA-Position-Paper-on-Redundant-Testing.pdf)
- [23] EMA: Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products. EMA/CAT/600280/2010. rev.1. Committee for Advanced Therapies (CAT). 21 May 2015.
- [24] EMA: Orphan designation: Overview. [www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview](http://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview)
- [25] M. Schlander, S. Garattini, P. Kolominsky-Rabas, E. Nord, U. Persson, M. Postma, J. Richardson, S. Simoens, O. de Solà-Morales, K. Tolley, M. Toumi (2016). Determining the value of medical technologies to treat ultra-rare disorders: a consensus statement, *J Mark Access Health Policy*. 4(1): 33039. [www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3402/jmahp.v4.33039](http://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3402/jmahp.v4.33039)
- [26] Steven Oh: Facilitating Expedited Development of Advanced Therapy Products. Presentation at the CASSS Cell & Gene Therapy Products Conference 2019. [https://cdn.ymaws.com/www.casss.org/resource/resmgr/cell&gene\\_therapy/cgtp\\_slides/2019\\_cmcs\\_oh\\_steven\\_slides.pdf](https://cdn.ymaws.com/www.casss.org/resource/resmgr/cell&gene_therapy/cgtp_slides/2019_cmcs_oh_steven_slides.pdf)
- [27] EMA: European Public Assessment Report - Product Information Alofisel. Last update: 04 January 2021. [www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/alofisel](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/alofisel)
- [28] J. Garbe, S. Roenninger (2015) The Value of Import Testing versus Surveillance Testing, Infographic. PDA Letter, LI(8):34. [www.ifpma.org/resource-centre/the-value-of-import-testing-vs-surveillance-testing](http://www.ifpma.org/resource-centre/the-value-of-import-testing-vs-surveillance-testing)
- [29] S. Roenninger, J. Garbe (2016) Import Testing Turned into an Unnecessary Limitation of Patient Access to Medicines as Risks are Managed Effectively. *International Pharmaceuticals Policy and Law*. 18 (1-4):141-156. [www.ifpma.org/wp-content/uploads/2016/11/13.-Import-Testing.pdf](http://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2016/11/13.-Import-Testing.pdf)
- [30] PIC/S: Annex 2A - Manufacture of Advanced Therapy Medicinal Products for Human Use. May 2021.
- [31] European Commission Directive 2003/94/EC: Principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use, Art 11 § 2. 08 October 2003

## (二) 制定工艺验证研究要求的法规文件

### 总结及推荐结论:

随着全球同步研发理念的推进,创新药的全球申报也逐渐变得同步,符合我国新注册管理办法全球新注册分类的申报也逐渐增多。同时,工艺验证是产品工艺生命周期中的重要环节,充分全面的工艺验证对保障产品安全有效质量可控必不可少。我国药品相关管理法规、GMP中产品生产工艺验证的要求,与ICH主要国家监管趋同。

但是对比欧美日等国家及我国对工艺验证批次生产完成时间、上市许可申报资料要求等可见,我国要求工艺验证批次的生产发生在上市申请前,工艺验证方案及报告,两者均作为注册申报资料的一部分。工艺验证完成时间点,何时递交及递交内容等,影响了全球同步研发。

为保证境外生产药品在境内外的同步亦或首先申报和获批,建议在相关指南中,或在问与答(Q&A)等,或在相关培训中,对在上市申请中,适当减免对于部分区域性文件(例如验证报告,批记录等)的要求,在批准后随年报递交或在检查时重点确认。或者发布工艺验证相关管理文件,统一不同法规中对工艺验证的要求,应用ICHQ8-11主要概念和引入“连续工艺验证确认”的概念,并相应的调整递交文件的要求。

### 原因分析:

#### • 我国及欧美现行相关法规文件对比结果

对比欧美日等国家及我国对工艺验证批次生产完成时间、上市许可申报资料要求等可见,我国要求工艺验证批次的生产发生在上市申请前,工艺验证方案及报告,两者均作为注册申报资料的一部分。

		欧洲	美国	日本	中国
工艺验证要求	工艺验证批次生产完成时间	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 常规工艺化药在上市销售前生产</li> <li>• 特殊工艺化药、生物制品在上市申请前生产</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 口服化药在上市销售前生产</li> <li>• 无菌化药、生物制品在上市申请前生产</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 化药在上市申请审评过程中的GMP检查前生产</li> <li>• 生物制品在上市申请前生产</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 在上市申请前生产</li> </ul>
	上市许可注册申报资料要求	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 常规工艺化药的工艺验证方案为注册申报资料一部分</li> <li>• 特殊工艺化药和生物制品的工艺验证方案和报告为注册申报资料一部分</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 口服化药的工艺验证信息无需在注册申报资料中提交</li> <li>• 无菌化药和生物制品的工艺验证方案和报告为注册申报资料一部分</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 工艺验证信息无需在注册申报资料中提交</li> <li>• 工艺验证方案和报告为GMP检查所需资料</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 工艺验证方案和报告为注册申报资料一部分</li> </ul>

• **欧美现行指南：**

表格 3 欧美中现行验证法规指南

(不包括灭菌，计算机系统，模拟灌装等细分类)

欧盟	美国	中国
EU GMP 附录 15 确认和验证 EU GMP annex 15 qualification and validation	工艺验证的一般原则和实践: 工业指南 Process Validation: General Principles and Practices: Guidance for Industry	2010 GMP 附录验证和确认
生产生物技术活性物质的工艺验证和监管提交文件中提供数据的指南 Process validation for the manufacture of biotechnology-derived active substances and data to be provided in the regulatory submission		
成品工艺验证指南 - 监管文件中提供的信息和数据 Guideline on process validation for finished products-information and data to be provided in regulatory submissions		

如表格 3 的指南比对的结果，中国缺少 EMA 的成品工艺验证指南 - 监管文件中提供的信息和数据 (Guideline on process validation for finished products-information and data to be provided in regulatory submissions) 和生产生物技术活性物质的工艺验证和监管提交文件中提供数据的指南 (Process validation for the manufacture of biotechnology-derived active substances and data to be provided in the regulatory)，所以验证信息的递交期待和原液的验证具体要求不清晰。

根据《生物制品注册受理审查指南》法规，产品上市申报时，被要求提供如工艺验证方案和报告，批记录 / 检验记录，分析方法验证报告，稳定性图谱等。但参考境外的要求，对某些产品上述部分研究并未要求开展且对审评的参考价值有限，尤其工艺验证报告。而且，根据 ICH 的协调结果，目前提供的 CTD 资料，以及在模块一中递交的“生产工艺信息表”及“药品注册标准”，已基本包含国际公认的产品上市审评所需信息。

比如，欧洲指南指出小规模研究可用于工艺验证的不同研究，并说明可以考虑小规模研究的情况 (例如沥滤物和下游工艺研究等等)，同时，明确提出多场地生产 (Multifacility production) 必须注意的原则与要求。

1. 基本概念和术语比对：

1) 美国术语不同，将 Process Design 也包括在 Process validation 下，并在内容和理念上强调了各个阶段的相互关系。欧洲和中国基本理念相同，虽然都有研发设计理念 (ICH Q8) 但是都没放在确认和验证概念下。在实践层面，可能欧美在研发阶段工作更全面，而我国对工艺验证 (FDA 第二阶段) 相对监管期待更高。

在药品全生命周期的理念及我国倡导创新的需求下，FDA 对验证三阶段的明确描述，更加值得借鉴。

2) 欧洲明确提出工艺验证有传统工艺验证，连续工艺确认 (Continuous process verification) 和混合方式，美国没有明确提出概念以区分不同的验证方式 (注美国术语 continuous process verification 与欧洲的内涵不同，是第三阶段，详见下表，但是文字描述上也有提出了工艺验证 (FDA 术语 PPQ) 的不同方式，比如 PAT 的验证不同。

鉴于连续工艺确认和持续深入的研发(Q8)以及连续生产(Q13)等存在内在联系,欧洲方式更加值得借鉴。

3) 欧美都明确提出了验证和 ICH Q8, 9, 10, 11 概念的一致。

## 2. 其他

通过比对发现我国的 GMP 附录确认和验证与 EU GMP Annex 15 高度协调但是有一些基本原则(principle 和 general 部分)没有明确表述。比如对于验证批次的问题,中欧都是基于风险至少三批,但是欧洲在工艺验证的一般原则部分明确提出可以使用括号法,并说明可以考虑括号法的情况。具体各个部分的详细内容,见表格 4。

表格 4 欧美中现行验证基本概念和术语(不包括灭菌,计算机系统,模拟灌装等细分类)

	欧盟 EU GMP 附录 15: 确认与验证	美国 工艺验证的一般方法和原则	中国 2010 GMP 附录
药品生命周期	贯穿整个生命周期	工艺验证与产品生命周期概念整合工艺验证涉及到了在产品生命周期及生产中所开展的一系列内容	确认与验证应当贯穿于产品生命周期的全过程
质量风险	确认和验证的范围和程度是质量风险管理系统一部分,依据风险评估	引入现代风险管理和质量提醒工具	确认和验证的范围和程度应根据风险评估的结果确认
规模	与拟定的商业化批量一致	与拟定的商业化批量一致	与拟定的商业化批量一致
批次	采用传统工艺验证方法,至少进行连续 3 批	未明确,根据工艺复杂性、对产品的理解等风险评估	通常应当至少进行连续 3 批成功的工艺验证
阶段	工艺验证包括 FDA 的第 2 阶段和第三阶段,其理念与 FDA 工艺验证指南相符,均强调良好工艺设计对工艺验证的保障基础	第 1 阶段: 工艺设计; 第 2 阶段: 工艺评价,又分为 2a 和 2b 两个子阶段,2a 为设施、设备、公用系统等的确认,2b 为工艺性能确认; 第 3 阶段: 为持续工艺确认阶段	工艺验证包括首次验证、影响产品质量的重大变更后的验证、必要的再验证以及产品生命周期中的持续工艺确认,以确保工艺始终处于验证状态
关键工艺参数和关键质量属性	GMP 附录中均要求在验证方案中,除列出 CQA 和 CPP 外,还应列出非关键质量属性和非关键工艺参数	未明确区分关键工艺参数和关键质量属性 基于风险评估的参数验证	GMP 附录中均要求在验证方案中,除列出 CQA 和 CPP 外,还应列出非关键质量属性和非关键工艺参数
括弧法	对于工艺验证中产品由一个生产场所转移至另外的生产场所或者产品在同一个生产场所中转移,可以通过括号法减少验证的批次。但是要确保现有的产品知识,包括以往验证内容,应该是可用的。如果经过论证,括号法也可用于不同规格、不同批量、包装大小和容器类型。	未明确	采用新的生产处方或生产工艺进行首次工艺验证应当涵盖该产品的所有规格。行业可根据风险评估的结果采用简略的方式进行后续的工艺验证,如选取有代表性的产品规格或包装规格、最差工艺条件进行验证,或适当减少验证批次。
传统工艺验证	提及传统工艺验证方法	未提及传统工艺验证方法	未提及传统工艺验证方法
工艺再验证	未提及工艺再验证	未提及工艺再验证	提及工艺再验证

• **中国现存问题:**

1. 尽管 NMPA 已公告推荐适用 ICH Q8~11，但其概念和原则尚未在验证领域中得以良好实施。比如：

- 1) Q8, 11 基于质量源于设计 (QbD)，研发阶段工作的监管期待需明确，要求需强化。
- 2) Q10 基于全生命周期的理念，明确研发对验证的影响以及两者之间的衔接。
- 3) Q9 明确基于风险的验证工作。

2. 潜在由于以上理念的实施和监管期待不明确，我国对于验证的要求倾向于一刀切，而无法基于产品和工艺的风险来进行，可能无法具有监管的灵活性。比如：

- 1) 验证都要在注册递交前完成，而欧美低风险产品和工艺可在上市前完成。(详见表格 5)

表格 5 基于风险欧洲差异化管理的具体要求

	<b>欧盟指南，由审评部门发布</b>
指南或法规名称	成品工艺验证指南 - 监管文件中提供的信息和数据 Guideline on process validation for finished products - information and data to be provided in regulatory submissions
关键内容摘要	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 传统的工艺验证通常在药品开发和 / 或工艺开发结束后，在扩大生产规模后，在成品上市之前进行。Traditional process validation is normally performed when the pharmaceutical development and/or process development is concluded, after scale-up to production scale and prior to marketing of the finished product.</li> <li>• 递交文件中应包括要遵循的工艺验证方案。The process validation scheme to be followed should be included in the dossier.</li> <li>• 然而，在某些情况下，有必要在监管递交上市许可文件中提供生产规模验证数据，例如，当产品是生物 / 生物技术产品或申请人提出非标准制造方法时。In certain cases however, it is considered necessary to provide production scale validation data in the marketing authorisation dossier at the time of regulatory submission, for example when the product is a biological / biotech product or where the applicant is proposing a non-standard method of manufacture</li> <li>• 无菌生产等非标准方法。Non-standard method such as aseptic production</li> </ul>

2) 批次数量基于风险可以使用括号法等 (详见表格 6)

表格 6 验证批次可基于风险, 可使用括号法

	<b>欧盟 GMP</b>
指南或法规名称	EU GMP 附录 15 确认和验证 EU GMP Annex 15 Qualification and validation
关键内容摘要	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5.4 基于开发阶段的广泛工艺知识, 并结合适当的持续验证方案, 可以为新产品工艺验证使用括号法。5.4 Bracketing could be justified for new products based on extensive process knowledge from the development stage in conjunction with an appropriate ongoing verification programme. 5.5. 对于从一个场地转移到另一个场地或同一场地内的产品的工艺验证, 可通过使用括号法减少验证批次的数量。然而, 现有的产品知识, 包括先前验证的内容, 应该是可用的。如果合理, 不同规格、批次大小和包装尺寸 / 容器类型也可以使用括号方法。5.5. For process validation of products which are transferred from one site to another or within the same site, the number of validation batches could be reduced by the use of a bracketing approach. However, existing product knowledge, including the content of the previous validation, should be available. Different strengths, batch sizes and pack sizes/container types may also use a bracketing approach, if justified.</li> <li>• 5.19. 生产的批次数量和取样数量应基于质量风险管理原则...5.19. The number of batches manufactured and the number of samples taken should be based on quality risk management principles, ...</li> <li>• 5.20. 在不影响 5.19 的情况下, 通常认为, 在常规条件下生产的至少三个连续批次作为工艺验证。5.20. Without prejudice to 5.19, it is generally considered acceptable that a minimum of three consecutive batches manufactured under routine conditions could constitute a validation of the process.</li> </ul>

3. 我国对传统工艺验证的要求较为充分, 但是替代方式 (连续工艺确认, EU 概念 continuous process verification) 没有描述。传统工艺验证的替代方式, 主要应用于连续生产包括相关的 PAT (Process Analytical Technology) 和 RTRT (Real Time Release Test)。缺乏相关指南, 对我国未来新技术的应用可能产生一定影响。国外要求描述 (详见表格 7)。

表格 7 连续工艺确认的概念和描述

	欧盟	FDA
指南或法规名称	1. EU GMP 附录 15 确认和验证 EU GMP annex 15 Qualification and Validation 2. 终产品工艺验证指南 - 递交信息和数据 Guideline on process validation for finished products - information and data to be provided in regulatory submissions	工艺验证一般原则和实践：工业指南 Process validation General Principles and Practices: Guidance for Industry
内容	<p>连续工艺确认</p> <p>过程分析技术 (PAT) 应用, 如具有或不具有反馈回路的 NIR 光谱 (例如, 混合物均匀性的终点测定、颗粒表面积的测定、大样本量含量均匀性的测定) 和多变量统计过程控制 (MSPC) 可被视为连续工艺确认的促成因素。</p> <p>Continuous process verification</p> <p>Process analytical technology (PAT) applications such as NIR spectroscopy with or without feedback loop (e.g. end point determination of blend homogeneity, determination of granules surface area, determination of content uniformity with large sample size) and Multivariate Statistical Process Control (MSPC) can be viewed as enablers for continuous process verification.</p>	<p>更先进的策略可能涉及使用过程分析技术 (PAT), 可以包括及时分析和控制回路, 以调整处理条件, 从而使输出保持恒定。这种类型的制造系统可以提供比非 PAT 系统更高层次的过程控制。在使用 PAT 的策略的情况下, 工艺验证方法将不同于其他工艺设计中使用的方法。有关 PAT 过程的更多信息, 请参见 FDA 的《PAT 行业指南》——创新药物开发、制造和质量保证的框架。</p> <p>More advanced strategies, which may involve the use of process analytical technology (PAT), can include timely analysis and control loops to adjust the processing conditions so that the output remains constant. Manufacturing systems of this type can provide a higher degree of process control than non-PAT systems. In the case of a strategy using PAT, the approach to process qualification will differ from that used in other process designs. Further information on PAT processes can be found in FDA's guidance for industry on PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance.</p>

- 制定新指南可以给工业界和监管机构带来的益处

第一、全面深入落实 ICH 的基本概念, 强化产品开发阶段, 强化 QbD 理念, 将基于风险和全生命周期的理念真正贯穿于产品开发到验证, 到验证状态的维护 (FDA 的阶段一、二、三)。从而从根本上保证了产品质量, 提高了行业的质量管理水平。

第二、在此基础上, 监管基于风险而具有一定灵活性成为了可能。在灵活的监管下, 产业发展得到了促进, 产品更快上市, 利于患者及时快速稳定获得高质量的产品。依据产品类别和生产工艺的风险情况, 对工艺验证的完成时间点和递交信息, 进行差异化管理, 也成为了可能, 更加快速的让产品惠及患者也成为了可能。

第三、国际协调有利于产品的同步研发, 同步在中国上市。同时也有利于中国行业进一步加入国际供应链, 参与国际竞争。

- 相关的国内监管法规:

《注册管理办法》第三十四条申请人在完成支持药品上市注册的药学、药理毒理学和药物临床试验等研究, 确定质量标准, 完成商业规模生产工艺验证, 并做好接受药品注册核查检验的准备后, 提出药品上市许可申请, 按照申报资料要求提交相关研究资料。

### **推荐 / 意见建议:**

如果我国的工艺验证要求和监管期待与国际普遍实践存在差异,比如,全球工艺验证尚未完成,欧美已接受递交而我国递交要等到工艺验证之后,那么这将潜在影响创新药的全球同步研发,并造成全球新的创新药在我国同步上市的可能性降低,影响全球新的创新药在中国上市,惠及中国患者。所以建议出台相关文件细化以下要求:

1. 检查部门针对 ICH Q8、9、10、11 原则在工艺验证领域的落实应用,强化的研发方式(Enhanced approach) 验证的替代方法等,给与明确指导。
2. 细化监管要求。建议内容包括,基于产品类别和工艺判定风险的基本原则;依据风险确定工艺验证完成时间和递交信息的具体要求;括号法的应用等。

为保证及时将药品惠及中国患者,建议在产品上市申报及某些变更申请时,免除或优化工艺验证相关资料的申报要求。可根据需要在年报或药品现场检查时提供。或者在上市申报时要求递交工艺验证方案,批准后按年报或按承诺时间递交报告。

## **(三) 继续协调 ICH M4Q 及我国区域药学资料要求**

### **总结及推荐结论:**

国家药品监督管理局发布了《国家药监局关于发布化学药品注册分类及申报资料要求的通告(2020年第44号)》,通告指出:申请人提出药物临床试验、药品上市注册及化学原料药申请,应按照现行版《M4:人用药物注册申请通用技术文档(CTD)》(2020年10月1日)起实施格式编号及项目顺序整理并提交申报资料,减少与研发阶段不一致的资料要求,促进中国加入全球同步研发,实现同步注册,加快药物可及性。推荐关注 ICH M4Q 的落地实施,并基于行业问题开展相关培训。

- 国外与 ICH 相关指导原则梳理:

M4: The Common Technical Document

- 中国注册资料特殊要求

1) M1 中国特有要求,比如上市后变更批准证明文件,如境外批准证明(CPP)等。

2) CTA 期间:需要提交模块二的药学信息综述(M2 Quality overall summary, QOS),但按照国际惯例,在新药研发阶段尚不需要完成药学信息综述(QOS)。有行业反馈,从2022年4月起生物制品要求递交“临床试验申请药学研究信息汇总表”,该汇总表的内容比《化学药品I期临床试验申请药学研究信息汇总表》(2020)的内容多,也比CTD模块二的内容要求多,部分要求有不合理的地方:比如长期稳定性数据,各个历史版本工艺之间的可比性研究,工艺稳健性和生产一致性等。

3) 临床试验申请,上市申请以及上市后申请均要求提交执行批记录,色谱图等。

由此,在我国实践中会出现如下问题:

- 1) 中国特殊的文件要求会严重影响注册资料准备时间,从而无法实现与国外同步递交。

2) 上市后变更需国外批准后才可以在中国注册, 批准后执行, 才允许在中国上市销售, 时间差严重影响上市后变更的产品在中国上市销售的时间。

3) 中国开始加入全球同步研发, 早期临床的特殊要求, 外加中国批准时间都严重压缩在中国同期开展临床的入组窗, 使同步研发困难重重。

- 相关的国内监管法规

20200701-M4 模块一 行政文件和药品信息 (现行)

ICH M4Q

临床试验申请

1) 2018-01-25- 新药 I 期临床试验申请技术指南 (2018 年 16 号公告)

2) 2018-07-27 国家药品监督管理局关于调整药物临床试验审评审批程序的公告 (2018 年第 50 号)

3) 2020.11.23 《化学药品创新药 I 期临床试验申请药学共性问题相关技术要求》和《化学药品 I 期临床试验申请药学研究信息汇总表 (修订版)》

4) 2018-03-16- 总局关于发布创新药 (化学药) III 期临床试验药学研究信息指南的通告 (2018 年第 48 号)

### **推荐 / 意见建议:**

建议 1: CTA 期间同步研发资料简化, 如不提交 QOS 或简化 R 部分资料。

1) 中国正逐渐加入全球早期临床研发, 为实现同步研发, 对同步提交有迫切的要求, 因此建议临床试验申请简化申报资料, 不提交 QOS。国外临床申请一般都不准备提交 QOS, QOS 则依据 Module 3 资料为中国申报整理而成, 内容与 M 3 高度重复, 因此建议简化。同时, 不建议要求行业提交生物制品药学研究汇总表, 其要求也需跟临床研发阶段要求相匹配。

2) 建议简化 R 部分资料的递交, 比如执行批记录, 图谱等。这些资料均为中国特殊准备生成, 尤其执行批记录, 体量很大, 准备和翻译严重影响资料准备时间。然而临床的同步研发时间很紧, 中国通常整个临床试验准备时间更长, 这一点严重制约了创新产品快速全球同步研发的可能性。

建议 2: NDA/BLA 期间资料简化, 如简化中国特殊资料要求, 与 ICH 同步调整注册文件等。

1) 建议尽量简化中国的特殊资料要求, 跟进 ICH M4Q 的全球协调, 逐步将中国特殊资料要求 (如生产工艺信息表 (化药)、生物制造检定规程 (生物制品) 和注册标准等) 并入到全球协调的 M4Q 中, 让全球同步递交及上市后变更管理更协调; 建议适时减免需提供额外的要求和数据, 比如生产批记录, 方法验证结果和完整的批检验记录, 这些很多是核查文件。

2) ICH 计划从根本上调整 M4Q 的相关指南, 进一步强化注册文件中的核心信息和支持性信息的呈现方式, 从以往的偏重 M3 逐渐将重心转移到 M2。建议中国跟随 ICH 的步调同步调整注册文件的要求, 从而将现有规定中的质检规程 (生物制品) 以及生产工艺信息表 (化药) 与 M2 的相关要求进行整合。这样既可以减轻行业的负担 (无论是初始上市申报还是上市后变更), 也可以减低官方审核的压力, 将申报文件进一步的简化, 去除掉过多冗余的信息。

建议 3: 优化上市后变更补充申请:

1) 按照 CTD 格式整理递交资料, 实现产品的全生命周期维护。

2) 建议减免在变更中对药品注册检查检验用申报资料光盘信息的要求(如药品生产情况信息表, 药品研制情况信息表, 药品注册临床试验研究信息表和现场主文件清单等)。建议简化中国申报要求, 仅在触发检查时提供更新后的此类信息。

## (四) 继续协调 ICH Q6A、Q6B 及我国质量标准建立的相关要求

### 总结及推荐结论:

全球质量标准的协调和趋同是使全球制药公司能够开发、制造和供应安全有效的药品供应包括中国在内的世界各地患者使用的基石, ICH Q6A 和 Q6B 对制定药品质量标准的原则进行了协调统一。此外, 促进药典协调, 基于科学的充分考虑, 灵活实施《中国药典》也很重要。

当前为了纳入 ICH Q8-Q12 的理念, 国际组织有计划对 ICH Q6A 和 Q6B 进行修订, 并会更灵活的对待质量标准制定的要求, 以促进临床急需产品的研发。建议全面实施 ICH Q6A 和 ICH Q6B, 协调我国药典要求, 并对工业界进行相关培训。

### 国外与 ICH 相关指导原则梳理:

• 标题版本和适用范围:

1. 标题: ICH Q6A 《SPECIFICATIONS: TEST PROCEDURES AND ACCEPTANCE CRITERIA FOR NEW DRUG SUBSTANCES AND NEW DRUG PRODUCTS: CHEMICAL SUBSTANCES》

版本: Current step 4 version; 1999.10.06

适用范围: 本指导原则适用于申请上市的新药制剂(包括复方制剂)或原料药, 不涵盖临床研究阶段的药物。本指导原则适用于合成及半合成抗生素和低分子合成肽; 不适用于高分子肽、多肽、生物/生物技术制品。

本指导原则中所述的剂型包括固体口服制剂、液体口服制剂和非肠道用制剂(大、小容积)。这并不意味着只有这些剂型, 也并不限制指导原则对其他剂型的适用性。

2. 标题: ICH Q6B 《SPECIFICATIONS: TEST PROCEDURES AND ACCEPTANCE CRITERIA FOR BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS》

版本: Current step 4 version; 1999.3.10

适用范围: 本指导原则适用于蛋白质、多肽及其衍生物和含有这些成分的产品(如: 与其形成的结合物)。这些蛋白质和多肽由基因重组或非重组工程细胞培养表达系统生产, 可被高度纯化, 并可用一套适宜的分析方法予以鉴定。本指导原则也适用于其他类型的产品, 如从动物组织或体液中分离的蛋白质和多肽。但关于其适用性, 生产商应向有关监管机构咨询。本指导原则不涵盖抗生素、合成肽和多肽、肝素、维生素、细胞代谢物、DNA 产品、变应原提取物、传统疫苗、细胞制品、全血和血细胞成分。本文件不介绍具体的检测方法和验收标准, 也不适用于临床前和/或临床研究用样品的监管。

- 关键技术要求

### 1. ICH Q6A

将质量标准作为整体控制策略的一部分进行评估，包括参数控制和过程测试。国内现有指南《化学药物质量标准建立的规范化过程技术指导原则》的适用范围（即：化学药，包括新药，进口药和已有国家标准的药品）与 ICHQ6A 不同，而且更倾向于与中国药典中描述的国家质量标准和分析方法进行统一。

ICH Q6A 清楚地描述“选定的质量标准用于确认原料药和制剂的质量，而不是建立完整的特性，应关注对于确保原料药和制剂的安全性和有效性的特性”（如异常毒性测试、某些辅料的内容物 / 杂质、生物测定法 / 生物活性 / 生物识别通常在制剂质量标准中不是必需检项，残留 DNA、宿主细胞蛋白、N- 端氨基酸序列在原料药质量标准中也不是必需检项）。

ICH Q6A 的培训中包括了使用“替代方法”的指南，以及与协调后的 ICH Q4 药典方法关联的指南。ICH Q6A 里还描述了“在制剂中不必检查原料药专属的质量属性”，并且附录定义了哪些测试可能是必须的或可以被省略的。

### 2. ICH Q6B:

中国尚未实施 ICH Q6B。国内虽无完全对应的指南，但相关的指南和法规文件，比如《中国药典》重组制品总论以及所刊载的重组制品的各论，都被监管机构作为审评审批时的参考。ICH Q6B 是生物制品质量标准和检测方法的国际标准，采用基于科学和风险为基础的原则。

例如：

1) 对于某些杂质，如果通过适当的研究证明有效控制或去除到可接受的水平，例如可由 IPC 控制或验证的残留 DNA 和宿主细胞蛋白质的过程相关杂质，则无需对原液或药物制剂产品进行测试，也无需将其纳入其质量标准中。

2) 对于生物活性测定，如果有足够的药物物理化学信息，并且有良好的生产历史，则可以用物理化学试验代替，例如，生物活性测定可以用 HPLC 代替。

3) 对于特性分析，质量标准的选择是为了确认原料药 / 原液和药物产品的质量，而不是建立完整的特性分析，并应侧重于那些有助于确保产品安全性和有效性的分子和生物特征。

4) 引入新概念，如过程控制、跳过或定期测试。

- 中国实施实践问题

总的来说，中国的质量要求（如：药学要求和药典标准）在某些领域与国际要求相比更严或不同，并由此产生的实践问题对药物上市申请或生命周期管理造成不必要的负担。

举例如下：

1. 国内指导原则《化学药物质量标准建立的规范化过程技术指导原则》未明确适用范围。

2. 国内指导原则《化学药物质量标准建立的规范化过程技术指导原则》第三部分检查的第 3.7 节描述了异常毒性试验 (ATT)。然而，ATT 是用于批量放行测试的质量控制测试，主要

由不同国家的生物制品、疫苗和其他产品制造商和国家控制实验室(NCL)提供。目的是确定每批药品是否含有任何意外污染。使用的物种是小鼠和豚鼠。ATT导致不必要和不道德地使用动物,因为对于该试验如何能够实现其检测污染物的目标,没有科学依据。

3. 《中国药典》规定了严苛的分析方法验证可接受标准(如回收率、精密度),这与现在基于质控要求来建立分析方法验证可接受标准的新理念不同。

4. 部分省药检所要求在制剂的质量标准里控制原料药的工艺杂质。这与Q3B和Q6A不一致。

5. 药审中心经常要求申请人提供一个表格比对同一个产品在美国/欧盟/日本等国家批准的注册标准,并期望中国的注册标准能符合其中最严的标准,而不是基于风险和产品研发安全性和有效性数据考量合适的质量标准。对于有些产品,当中国要求所有指标的组合为最严的时候,实际生产中可以满足中国要求的药品可能是非常有限的批次,导致实际给中国供应时产量不可控。

- 相关的国内监管法规:
  - 《化学药物质量标准建立的规范化过程技术指导原则》, 2005年3月
  - 《中国药典》
  - 《人用单克隆抗体质量控制技术指导原则》

### **推荐 / 意见建议:**

全面实施ICH Q6A和ICH Q6B。按照ICH Q6A协调国内指南的内容。明确国内指南的适用范围。此外,ICH Q6A和Q6B将很快进行修订,将更直接地阐述质量标准在ICH Q8-Q12背景下的角色,并会更详细地考虑数据可能受到限制的情况(例如,基于未满足的临床需求的加速研发)。指南的修改或制定也需考虑此趋势。

## **(五) 继续协调 ICH Q3C、Q3D 及残留溶剂和元素杂质**

### **总结及推荐结论:**

ICH Q3C和Q3D与我国药典相关总论和产品各论存在不一致。对于已上市产品,例如药典各论产品,需按照ICH Q3C和Q3D进行质量标准变更,但其实际生产过程或制备过程中,并未使用相关溶剂;或可以用其他检测来替代重金属检项,而且其变更申请属于高中低哪类变更类别并不明确,推荐尽快协调。

### **国外与 ICH 相关指导原则梳理:**

#### 1. Q3C (R8) : 杂质: 残留溶剂的指导原则

在欧美药典中,各论并未列入残留溶剂,而只在总论中(如USP general notice 5.60.20, 467 residual solvents & EP 2034 Substances for pharmaceutical use, 5.4 Residual solvents)涉及ICH Q3C的理念,所有上市产品必须满足ICH Q3C。审评部门审评时会根据总论要求并基于产品不同的生产工艺进行判定和要求。

## 2. Q3D (R2) : 元素杂质指导原则

在欧美药典中,各论已经基本移除“重金属”项目,而且总论中已纳入 ICH Q3D 的理念,并将其运用于已上市产品中。在 ICH Q3D 对已上市产品的实施时,监管方曾发布多个实施指导原则,说明上市后产品的变更评级及要求。

- 中国实施实践问题

### 1. Q3C (R7) : 杂质: 残留溶剂的指导原则

在《中国药典》各论中,原料药的各论中很多都包含残留溶剂限度。但是在实际生产过程或制备过程中,这些残留溶剂可能并不会被使用或产生,所以不会有引入风险,但是由于药典各论包含特定的有机挥发性化合物,不明确是否可以在实施 ICH Q3C 后删除其要求。

总论 0861 残留溶剂测定法是一个科学合理的检测方法,但并未引入 ICH Q3C 基于风险和生产过程而制定相应残留溶剂控制方法的理念,并未与 Q3C 完全协调。

## 2. Q3D (R1) : 元素杂质指导原则

《中国药典》现无总论要求已上市产品符合 ICH Q3D 的要求,仅在 9102 中提及。但在中国药典原料药各论中,绝大多数是情况下包含重金属检测。这使得行业并不明确,按照 ICH Q3D 评估后,是否可以采用其他替代方法(如 ICP-MS 或 ICP-AES)来专属的检测那些经评估认为有残留风险的元素来替代重金属检项,或者根据评估结论删除重金属检项。对于此类变更,没有明确的实施指南,其变更分类等级并不明确。

- 相关的国内监管法规:

《中国药典》0861 残留溶剂测定法及药典和原料药各论

《中国药典》0821 重金属检查法, 9102 药品杂质分析指导原则, 及药典原料药和辅料各论

### **推荐 / 意见建议:**

我们建议从指导原则 / 问答和药典总论、各论几个角度来分别考虑应用和实施 ICH Q3C 和 ICH Q3D

1. 指导原则 / 问答: 建议参照欧美 ICH Q3D 实施时的指南(如 FDA Elemental Impurities in Drug Products 和 EMA Elemental Impurities in Marketed Products “EMA/CHMP/QWP/109127/2015”)明确对于已上市产品, ICH Q3C 和 Q3D 在中国的实施时间点和申报路径。

2. 《中国药典》总论: 考虑参照 ICH Q3C 和 ICH Q3D 来起草撰写与其一致的《中国药典》总论或直接引用最新版 ICH Q 指导原则。

3. 《中国药典》各论: 删除各论中对特定残留溶剂和重金属的要求。或明确对于已完成 ICH Q3C 和 Q3D 评估的品种可基于风险评估的策略, 在低风险的时候可不进行检测, 需检验时可实施并应用相关其他经验证的检测方法。对于未完成 ICH Q3C 和 Q3D 评估的品种, 需继续按照《中国药典》各论要求检测残留溶剂和重金属。

值得一提的是,最近药典委已经公布《中国药典》药用辅料标准与 ICH Q3C 协调方案征求意见稿。ICH Q3C 的总论协调工作也在进一步推进,获得了业界的高度赞赏。业界希望 ICH Q3C,还有特别是 ICH Q3D 的协调工作能进一步加速并持续推进,让其在已上市产品中能尽早落地。

## (六) 继续协调 ICH Q3A、Q3B 及杂质

### 总结及推荐结论:

尽管国内已经实施了 ICHQ3A 和 Q3B,但在实施过程中仍存在差异,包括对于制剂纳入了原料药中的非降解杂质控制;没有区分研发阶段和研发类型,对临床期间的产品也进行了上市阶段的要求。建议修改相关要求以与 ICH 指南保持一致。推荐尽快协调。

国外与 ICH 相关指导原则梳理:

- 标题版本和适用范围

1. Q3A (R2): 新原料药中的杂质

2. Q3B (R2): 新药制剂中的杂质

ICH Q3A 和 Q3B 已在绝大部分 ICH 成员国实施。EMA 和 FDA 均以 ICH Q3A 作为原料药杂质控制要求的唯一指南,以 ICH Q3B 作为制剂杂质控制要求的唯一指南,同时欧洲药典和美国药典上的所有各论也与 ICHQ3A 和 Q3B 要求一致。

- 关键技术要求

1. 中国药典通则和各论中的一些杂质的方法和限度要求与 ICH Q3A 不一致;

2. 制剂中对杂质进行控制的范围与 ICH Q3B 不一致;

3. 我国指导原则适用的申报范围与 ICH Q3B 适用范围不同;

- 中国实施实践问题

1. ICHQ3B 中对于新药制剂仅需要控制原料药的降解产物或原料药与赋形剂和 / 或包装容器的反应产物。一般情况下存在于新原料药中的杂质在新药制剂中不需要监控除非它们也同时也是降解产物(见 ICH Q6A “质量标准”指导原则)。而国内实际申报案例中,化药曾被要求在新药制剂中监控存在于原料药中的杂质,有时候这些杂质控制检项也会被要求加入制剂的注册标准中。现在申报药检中,也偶出现此建议。建议遵循 ICHQ3B,若研究证明原料药中的某些杂质仅为工艺杂质,即并不会在后续的制剂生产和储存中发生改变,则无需在制剂中重复控制这些杂质,即这些杂质无需作为已知单一杂质进行控制,也无需计入总杂质中。

2. 除了新药上市申请,药审中心的杂质控制相关指导原则还适用于临床试验申请和仿制药的申请。而 ICH Q3B 仅适用于新药上市申请。不同研发阶段的杂质控制和研究以及仿制药的杂质控制和研究与新药上市申请的要求不完全一样,应遵循药物研发的规律,对不同研发阶段和不同研发类型的产品应区分管理,分别制定相对应的杂质研究和控制的具体要求。

- 相关的国内监管法规：

《中国药典》

《化学药物杂质研究技术指导原则》

《化学药物制剂研究基本技术指导原则》

### **推荐 / 意见建议：**

建议考虑多部门协调培训并遵循 ICHQ3B，对于制剂按照单个降解杂质和总降解杂质来进行杂质控制，不再将原料药中的非降解杂质订入制剂质量标准。对于已上市产品，也可根据 ICH Q3B 的要求，基于科学论证，删除既往列入制剂质量标准中的原料药的非降解杂质。

应调整杂质控制相关指导原则的适用范围，对不同研发阶段和不同研发类型的产品进行区分管理，分别制定相对应的杂质研究和控制的具体要求。

## **(七) 继续协调 ICH Q5A 及病毒安全性评价**

### **总结及推荐结论：**

尽管我国已实施 ICH Q5A，但在人或动物细胞来源的生物技术产品的病毒安全性评价方面，国内法规与 ICH Q5A 要求存在差异和冲突，建议修订中国药典与细胞库检定相关的通则和专论，与 ICHQ5A 保持一致。推荐尽快协调并对业界进行培训，协助 ICH Q5A 的落地实施。

### **国外与 ICH 相关指导原则梳理：**

- 标题版本和适用范围

Q5A (R1)：来源于人或动物细胞系的生物技术产品的病毒安全性评价

ICHQ5A 已在绝大部分 ICH 成员国实施，目前 ICH 工作组正在对 ICHQ5A 进行修订。

- 关键技术要求

《中国药典》通则“生物制品生产检定用动物细胞基质制备及质量控制”中的细胞库检定要求与 ICHQ5A 不一致

- 中国实施实践问题

例如 ICH Q5A 中不需要对分枝杆菌进行测定，建议根据 ICHQ5A，修订中国药典关于细胞库检定要求的通则和各论，或直接引用 ICHQ5A。

- 相关的国内监管法规：

《中国药典》通则“生物制品生产检定用动物细胞基质制备及质量控制”

《中国药典》通则“生物制品病毒安全性控制”

《关于生物组织提取物产品和真核细胞表达产品的病毒安全性评价的一般原则》

### **推荐 / 意见建议:**

根据 ICHQ5A, 修订中国药典与细胞库检定相关的通则和专论。当前技术要求与我国药品研发不相符, 推荐尽快协调。

## **(八) 继续协调 ICH Q4B 及药典互认**

### **总结及推荐结论:**

ICH Q4B 协调的目的旨在实现药典间的互认, 建立关于药品安全、有效和协调的质量标准, 避免药品注册申请人在不同国家或地区进行注册申报时开展重复的药品检验, 和在结果判定时承担潜在的法规风险。ICH Q4B 已针对美国药典、欧洲药典、日本药典出具可互换性声明, 即对于 ICH Q4B 附录中检验项目, 三者任何一方药典的官方内容可替代另外一方官方内容用于药品注册或批准程序, 开展实验分析时可使用任何可互换性的方法。

目前中国药品监督管理局已经成为 ICH 成员国, 为进一步推进 ICH Q4B 在中国的实施落地, 建议中国药典优先考虑 ICH Q4B 附录相关章节内容进行药典协调, 如必要进行相应的方法学比较以确认方法间的等效性。对于已完成协调或确认方法等同性的相关药典章节, 建议国家局可以发布一个药典互认声明, 从而实现进一步推进药典国际统一协调, 减少药品监管机构在使用本国或地区外药典方法进行注册审批时的法规程序。

### **国外与 ICH 相关指导原则梳理:**

- 标题版本和适用范围

Q4B 附录 1-14 的各个药典检测方法 (包含微生物限度检查、含量均匀度检查法、溶出度、无菌检查法等)

- 关键技术要求

具体关键技术要求的区别在此不过多的叙述, 如需课题组可单独提供。

- 中国实施实践问题

ICH Q4B 的最终目的是能够采用单一检查方法获得在各地区均被接受的分析数据, 来避免重复检验。因为 ICH Q4B 在中国没有充分实施, 所以不同的药典检测方法没有得到认可。这就给行业特别是中美和中欧共同申报的品种造成了困扰。《中国药典》与 ICH 协调统一对于确保产品供应和将新型创新产品引入中国至关重要。因此, 期待《中国药典》能够尽可能快速地与 ICH Q4B 协调一致, 从而使药品能够尽早惠及中国患者。

由于 ICH Q4B 的协调并不明确, 行业很难提前预判药审中心和中检院对协调过的相关药典章节的接受度, 在制定中国的质量标准时行业非常困扰, 不合适时很可能就触发二次药检。

相关的国内监管法规主要在《中国药典》中, 包括且不仅限于以下章节:

- 1105 非无菌产品微生物限度检查: 微生物计数法
- 1106 非无菌产品微生物限度检查: 控制菌检查法
- 1107 非无菌药品微生物限度标准

- 0941 含量均匀度
- 0100 制剂通则
- 0101 片剂
- 0102 注射剂
- 0103 胶囊剂
- 0931 溶出度与释放度测定

### **推荐 / 意见建议:**

由于行业很难提前预判药审中心和中检院对药典章节的接受度，申请人递交的质量标准及其检测方法，常常引起审评期间的发补情况，并引发二次药检等，造成审评审批时限的延长。

对于全球同步研发上市的产品，全球协调的方法通常会是国内行业研发过程中的首选，也是既往临床批次检测的方法，能更合适的控制药品让其与临床效果能重现。

为进一步推进药典国际统一协调，推进 ICH Q4B 在中国的实施落地，针对 2020 版《中国药典》与 ICH Q4B 附录的差异，考虑我国具体实践和产业环境中国药典能尽快与 ICH Q4B 协调，这样不但能促进国内外药企同步研发，而且保证国际申报和中国申报检验控制的一致性。

## **(九) 继续协调 ICH Q5D、Q5A 及动物细胞基质制备及质量控制**

### **总结及推荐结论:**

生物制品生产检定用动物细胞基质的制备及控制，对生物制品开发、制备、生产、保存等方面，在保证生物制品质量和安全性方面有着重要的作用，但我国药典通则和技术细节方面与 ICH Q5D、ICH Q5A(R1) 和其他国际通行技术指导原则仍存在着一些差异，有些地方要求过于细化（如：抗生素的使用，体外不同指示细胞接种培养检测法，逆转录病毒及其他内源性病毒或病毒核酸的检测等）、有些地方尚有缺失（如：对未加工收获液的控制，确认种属的最低要求等）、有些地方可以结合国际进展予以考虑（如：用可信的核酸方法替代动物体内试验等）。推荐药典通则与国际通行原则协调一致。

### **国外与 ICH 相关指导原则梳理**

#### 1. 标题版本和适用范围

- ICH Q5D 用于生物技术产品及生物制品生产的细胞基质的来源和鉴定
- ICH Q5A(R1) 生物技术产品的病毒安全性评价
- WHO TRS 878 作为细胞库表征和生物制品生产底物的动物细胞培养物的评估的建议

#### 2. 关键技术要求

下表 10 梳理了中国药典（2020 版）三部生物制品通则“生物制品生产检定用动物细胞基质制备及质量控制”与上述 ICH、WHO 指导原则在技术要求上的关键差别及修订建议。

表 10 中国药典、ICH 和 WHO 关键技术要求及建议

项目	中国药典 2020 版	ICH Q5D / Q5A (R1) / WHO TRS 878	推荐 / 意见建议
细胞制备过程中抗生素的使用	细胞制备过程中不得使用青霉素或β-内酰胺(β-Lactam)类抗生素。 对于一个新的细胞库,除早期培养物在组织采集时或重组细胞筛选时可能需要使用抗生素外,细胞建库培养时不应使用抗生素。	ICH Q5D 未禁止抗生素作为原材料的使用。	建议与 ICH Q5D 保持一致。 如:因品种特殊原因需要在细胞制备过程中使用抗生素,或因历史原因已使用抗生素,且能证明成品制剂的用药安全,这类情况应给与阐述的机会,而不是完全禁止。
细胞龄计算方法	传代细胞的体外细胞龄可采用细胞群体倍增水平或传代水平计算。	ICH Q5D: 通常通过估计群体倍增数或规定稀释比下的传代培养次数或以天计的时间来定量培养持续时间是足够的。	建议与 ICH Q5D 保持一致。 传代细胞的体外细胞龄除可采用细胞群体倍增水平、传代水平,也可以按 ICH Q5D 中规定的以天为单位的时间计算。
未加工收获液的检定	/	本通则未提及对 UPB (unprocess bulk, 未加工收获液)的要求,建议参考 Q5A 纳入对 UPB 的检定要求。	未加工收获液是进入下游生产的重要物质,建议至少将生物负荷、支原体、体外不同指示细胞接种培养法检测病毒因子作为商业化工艺中的 UPB 常规检测项目。
细胞检定: 体内接种法	要求动物体内接种法检测外源病毒因子。 接种后 24 小时内动物死亡超过 20%, 试验无效。	全球趋势是在可能的情况下实施 3R 原则以减少动物试验。欧盟一直在推动不再进行动物试验,而是使用基于核酸的方法(例如 NGS、PCR 等)进行替代。Q5A 正在向替代动物试验的方向进行修订。	建议如果基于核酸的方法具有可比的灵敏度,并且经过充分验证,则可使用该方法替代体内接种方法。
细胞检定: 细胞鉴别	新建细胞系/株、细胞库(MCB 和 WCB)和生产终末细胞应进行鉴别试验,以确认为本细胞,且无其他细胞的交叉污染。	Q5A,WHO TRS 878 等:鉴别试验的目的是至少能够确认细胞种属来源。	建议明确细胞鉴别的最低要求应能确认种属来源。
细胞检定: 分枝杆菌检查	分枝杆菌作为通用要求,未规定开展分枝杆菌检查的细胞种类和范围。	根据 ICH Q5A 和 WHO TRS 878 等相关指南,无需对众所周知的啮齿类动物细胞系进行分枝杆菌检查。	建议明确须开展分枝杆菌检查的细胞库种类和范围或添加对众所周知的啮齿类动物细胞系无需进行分枝杆菌检查的说明。
细胞检定: 体外不同指示细胞接种培养法检测病毒因子	取培养 7 天的细胞各 1 瓶,取上清液或细胞裂解物再分别接种于新鲜制备的相应的指示细胞盲传一代,与初次接种的另一瓶细胞继续培养 7 天,观察细胞病变	在全球,很少见到 7 天后盲传后再监测 7 天这样的试验方式。在其他国家,有 14 天无盲传、28 天无盲传或 28 天盲传的试验方式,这些试验形式都可以被接受。WHO TRS 878 中的要求,只建议监测至少 14 天,但不规定具体试验程序。	建议采纳 WHO 的描述:观察细胞病变至少 14 天。
细胞检定: 体外不同指示细胞接种培养法检测病毒因子	用 0.2%~0.5% 豚鼠红细胞和鸡红细胞混合悬液进行血吸附试验和红细胞凝集试验。	1. 国外指导原则如 WHO TRS 878 等,用红细胞混合物或单独种属的红细胞进行的血细胞吸附试验均可接受。 2. 除豚鼠和鸡红细胞外,还推荐使用人红细胞进行血吸附试验。	建议增加试验红细胞的种类,删除试验操作的具体信息,在确保检测方法可信度的前提下,给与更高的试验灵活性。

细胞检定 逆转录病毒及其他内源性病毒或病毒核酸的检测	可采用下列方法对待检细胞进行逆转录病毒的检测。 ①逆转录酶活性测定 ②透射电镜检查法 ③ PCR 法或其他特异性体外法 ④感染性试验	ICH Q5A 只要求 MCB 和体外细胞培养达到或超过生产限定代次的细胞, 应进行转录病毒测试。包括对敏感细胞培养的感染性测定和电镜 (EM) 检查。如果没有检测到病毒感染, EM 没有发现逆转录病毒或逆转录病毒样颗粒, 应测定反转录酶 (RT), 或采用其他适当的方法, 测定有无非感染性的逆转录病毒。	建议不强制要求进行 4 种检测。MCB、WCB 或 ExCB 等可能不需要 PCR。通常, TEM (通过分析病毒颗粒)、F-PERT 和感染性试验结果足以检测是否存在逆转录病毒和内源性因子。 对感染性试验, 目前先进方法是只用一种敏感细胞的 S+L- assay。
细胞检定 逆转录病毒及其他内源性病毒或病毒核酸的检测	逆转录酶阳性的细胞, 应进一步确认是否存在感染性逆转录病毒。	1) 对于 CHO、Sp2/0 或 NS0 的细胞系以及已知表达内源性逆转录病毒的其他细胞系, 预期可检测到 RT 活性。在这种情况下, RT 检测结果不能提示外源性逆转录病毒感染, 也不能提供关于是否存在感染性病毒的额外信息, 应通过 TEM、感染性试验或靶向 PCR 试验监测嗜性和是否存在外源性逆转录病毒。 2) 对于预期不会产生内源性逆转录病毒的细胞系, ICH Q5A 指出仅当其他感染性试验和 TEM 为阴性时才进行 RT 试验。	建议添加说明, 对于已知表达 RVLP 的细胞系, 无需进行逆转录酶活性检测; 对于预期不会产生内源性逆转录病毒的细胞系仅在其他感染性试验和 TEM 结果为阴性时进行检测。
细胞检定 逆转录病毒及其他内源性病毒或病毒核酸的检测	②透射电镜检查法 取至少 $1 \times 10^7$ 个活细胞采用超薄切片法进行透射电镜观察。	1. 进行采用超薄切片法 TEM 的益处尚不明确。总体上, 国际上通常通过 TEM 检查细胞库 (尤其是已知表达 RVLP 的啮齿类动物细胞系) 中的 200 个细胞特征, 以评估细胞库中 RVLP 表达 (A/C 颗粒) 以及是否存在任何其他污染物。 2. 需要检查的细胞数量太多。从时间角度来看, 该要求不可行 (对于 1 份样品, 需要检测 30 年)。 3. 200 份样品检查是行业标准 (WHO TRS 978)。根据统计学考虑, 公司首选 300 条曲线作为标准检验 - 如果存在于 1% 的细胞 (1/100) 中, 假设存在泊松分布并假设检查切片中检出的一个细胞中存在外源因子, 则检出外源因子的概率为 95%。	建议修改为: 至少 $1 \times 10^7$ 个活细胞采用超薄切片法进行透射电镜观察, 对 200 个细胞进行透射电镜检查。
细胞检定 成瘤性检查	新建细胞系 / 株及新型细胞基质应进行成瘤性检查。	ICH Q5D, 当不必要时, 可省略致瘤性。	建议增加: 如适用。

- 中国实施实践问题

综述上表中主要的差异,可分为两类。一类为中国药典通则与 ICH 或 WHO 技术指导原则相比,有额外或者更具体的要求;另一类为中国药典通则未涵盖 ICH 或 WHO 技术指导原则中的要求。对于第一类,实施建议多为去除中国药典中的冗余要求,在实践中应不存在技术上的困难,而是给与行业在开发和生产控制中更多的自主性,请监管机构酌情考虑。对于第二类在中国药典通则中添加 ICH 的要求,ICH Q5A 和 ICH Q5D 已经在中国实施了一段时间,因此预期也不会有技术上的巨大挑战。

### **推荐 / 意见建议:**

生物制品生产检定用动物细胞基质的制备及控制是生物制品生产的重要环节,中国药典通则作为这方面最主要的指导原则对指导生物制药行业研发及生产起到了极其重要的作用。中国药典通则“生物制品生产检定用动物细胞基质的制备及控制”技术性强,且涵盖了动物细胞从制备,生产,检定到存储的所有环节,虽在理念和大框架上与 ICH 相应指导原则整体一致,但在具体技术细节上仍存在不少差异。通过对这些差异的逐一分析,我们从基于科学性,合理性,可行性的角度,提出如下建议:

1. 中国药典中过于细节的技术要求,建议简化药典要求,给予申请人更多的空间和灵活性,在科学的基础上能阐述其合理性即可接受,如:抗生素的使用,体外不同指示细胞接种培养检测法,逆转录病毒及其他内源性病毒或病毒核酸的检测等。

2. 中国药典中目前缺失的要求应当补足,如:对未加工收获液的控制,确认种属的最低要求等。

3. 中国药典应当紧跟前沿技术发展,采纳更先进的技术要求,如:用可信的核酸方法替代动物体内试验等。具体建议,请见上节表中。

## **(十) 继续协调 ICH Q1、Q5C 及稳定性研究**

### **总结及推荐结论:**

稳定性方面行业突出反映的问题有,括号法和矩阵法、复检期和货架期外推法不被接收;要求按长期稳定性数据设置有效期;加速试验条件温度设置不同等。对于生物制品要求开展近效期原液制备制剂的稳定性数据;运输条件,冻融次数等要求。建议监管机构考虑统一或废止目前的多个稳定性相关指南,直接执行 ICH 指南要求。对于括号法、矩阵法和外推法等简化工具,建议组织结合实际案例分析的培训以提高国内制药相关人员的熟悉程度以便落地实施。

### **差异分析成果:**

1. 标题版本和适用范围

Q1A 新原料药和制剂的稳定性试验

Q1D 新原料药和制剂稳定性试验的括号法和矩阵法设计

Q1E 稳定性数据的评价

Q5C: 生物技术生物制品质量: 生物技术 \_ 生物制品稳定性试验

USP44-NF39 <1191> STABILITY CONSIDERATIONS IN DISPENSING PRACTICE

## 2. 关键技术要求

RDPAC 工作组对会员公司专家们开展问卷调研, 经汇总发现问题主要集中在:

1) ICH 指南实施不彻底, 例如括号法和矩阵法在中国监管机构审评时仍然不被接收; 复检期和货架期外推法未被充分实施, 中国监管要求必须依据长期放置稳定性数据设置有效期; 加速试验条件温度设置不同等。

2) 中国特殊要求, 例如中国的生物制品稳定性研究技术指导原则(试行)要求“稳定性研究设计时还应考虑各个环节样品贮存的累积保存时间对最终产品稳定性的影响”, 必须开展近效期原液制备成品的稳定性数据; ICH 指南通常以强制试验数据支持短暂偏离标签储存条件的稳定性, 中国法规专门规定了运输相关研究条件, 冻融次数等与特殊产品的特殊状态有关的要求。对药品使用稳定性研究的要求也比 ICH 指南更加详尽。

- 中国实施实践问题

关于括号法与矩阵法应用, 在 ICH 指南中其实也有特定前提, 如任何简化设计方案都需要验证, 括号法的使用原则是任何中间水平样品的稳定性可以被所选择的极端水平样品的稳定性所代表。行业欲使审评机构接收两种简化设计, 就需要提供相关数据证明符合条件, 监管机构方可更易于接受。在 Q1E 稳定性数据的评价章节中, 外推法的使用合理性应基于对变化模式的了解程度、数学模型的拟合度和相关支持性数据。具体使用时还需参考稳定性数据评估的步骤决策树来判断何时和如何外推复检期和货架期。上述工具的使用充分体现了 ICH 指南具体问题具体分析的科学态度。

对于中国监管机构提出的特殊要求, 例如生物制品稳定性研究设计时还应考虑各个环节样品贮存的累积保存时间对最终产品稳定性的影响。已有公司对不同保存时间的原液制备成品稳定性研究中关键质量属性对原液保存时间进行了数据的相关性分析, 结果表明二者之间并无线性相关。目前基本所有生物制品都已被要求提供老化原液制备制剂的稳定性数据, 希望中国监管机构或者研究行业尽早获得分析结论确定该要求的必要性。

自新版上市后变更指导原则颁布执行以来, 遇到变更申请在审评中被要求提供超过指导原则要求的覆盖全效期的长期稳定性数据, 否则可能会导致变更批准时药品的有效期缩短。

- 相关的国内监管法规:

化学药物(原料药和制剂)稳定性研究技术指导原则(修订)

生物制品稳定性研究技术指导原则(试行)

中国药典 2020 通用技术要求 指导原则 9001 原料药与制剂稳定性试验指导原则

中国药典 2020 通用技术要求 指导原则 9402 生物制品稳定性试验指导原则

**推荐 / 意见建议:**

1. 建议全面实施 ICH Q1 和 Q5C, 废除中国稳定性指导原则, 关注 ICH Q1 和 Q5C 的修订并在实践中统一要求。
2. 如中国有特殊要求或详细规定, 建议以问答的形式明确以保证其实施。
3. 建议考虑将 ICHQ1 和 Q5C 中提及的对“支持性数据”的考量运用到变更中。参考国外实践, 如产品变更前后可比, 变更前的稳定性数据也可支持变更后产品全效期。
4. 建议组织结合实际案例分析的培训以提高国内制药相关人员的熟悉程度以便顺利落地实施。

**(十一) 制定实时检验放行和参数放行的技术指导原则及申报资料要求**

**总结及推荐结论:**

随着连续生产和过程分析技术 (Process Analytical Technologies, PAT) 的发展, 实时检验放行成为新技术的代表, 而参数放行是用于终端灭菌产品的一种实时检验放行形式。目前, 国际上对于实时检验放行 (Real time release testing, RTRT) 已有成熟 GMP 要求, ICH 也有涉及, 同时参数放行已广泛应用多年。我国尚无相关技术指导原则, 建议发布《实时检验放行和参数放行技术指导原则及申报资料要求》, 为新技术在中国的推动提供技术支持和指导。各方条件均成熟且急需制定。

**原因分析:**

- 国内外现行指南:

表格 9 实时检验放行和参数放行法规梳理

序号	国际实时检验放行和参数放行的法规或技术文件
1	ICH Q6A 质量标准 新原料药和新药制剂的检测方法和认可限度: 化学物质, 明确在某些情况下, 经监管机构批准, 允许用参数放行替代制剂的常规放行检验。
2	ICH Q14
3	PIC/S GMP 附录 17 参数放行 <sup>4</sup> PIC/S 参数放行指南 PIC/S Guidance on Parametric Release
4	欧盟 GMP 附录 17 实时放行检验和参数放行 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 17: Real Time Release Testing and Parametric Release 欧盟实时放行测试指南 EMA Guideline on Real Time Release Testing (formerly Guideline on Parametric Release) 欧洲药典 5.1.1, 欧洲药典 1.1 EP 5.1.1, EP 1.1

4. PIC/S GMP Annex 17 Parametric Release

5	美国 FDA PR-FDA-GFI 申请参数放行递交文件的行业指导原则 FDA Guidance for Industry, Submission of Documentation in Applications for Parametric Release of Human and Veterinary Drug Products Terminally Sterilized by Moist Heat Processes 美国 FDA CPG Sec.490.200 参数放行 - 湿热灭菌的注射药物 Guidance for FDA Staff, CPG Sec. 490.200 Parametric Release – Parenteral Drug Products Terminally Sterilized by Moist Heat 美国药典 <1222> 最终灭菌产品 - 参数放行 USP < 1222 > TERMINALLY STERILIZED PHARMACEUTICAL PRODUCTS—PARAMETRIC RELEASE
6	日本药典 18th JP 18th, Basic Concepts for Quality Assurance of Drug Substances and Drug Products <G0-1-172>, 4. Real-time release testing (RTRT) and parametric release
7	PDA 技术报告 30 PDA Technical Report No. 30 Parametric Release of Pharmaceutical and Medical Device Products Terminally Sterilized by Moist Heat
8	中国医药质量协会 T/COAP/3001-2020 《湿热灭菌无菌产品参数放行要求》团体标准

- 中国现存问题

我国新颁布的《药品管理法》和《药品生产监督管理办法》中，除了检验标准要求，还增加了“放行”规程的要求，强化 MAH 主体责任。在《药品注册管理办法》第八条明确要求“从事药物研制和药品注册活动，应当遵守有关法律、法规、规章、标准和规范；参照相关技术指导原则，采用其他评价方法和技术的，应当证明其科学性、适用性；”。转化实施 ICH 指南原则及要求的诉求也日趋紧迫。我国已具备了开展 RTRT 和参数放行的法律法规环境。

现阶段，制药行业的生产和检测手段，对过程控制的认知能力，以及质量管理的理念，一些行业已具备开展 RTRT 和参数放行的技术基础。

而我国尚无 RTRT 和参数放行相关技术指导原则，不利于转化实施 ICH Q6A 和未来的 ICH Q14, 以及 PIC/S 的协调，也不利于推动我国监管国际化和科学化再升级，不利于推动行业提升质量管理理念和质量管理水平。

- 制定新指南可以给工业界和监管机构带来的益处

1. 推动行业技术发展，提升药品质量管理水平，保障药品符合“最严谨”的标准。

RTRT 和参数放行是在现行 GMP 要求的基础上，基于质量源于设计 (QbD)、设计空间和质量风险管理 (QRM) 等先进理念，运用风险管理工具识别关键风险点，并对关键风险点制定相应的控制策略来实现的。比如，参数放行是质量源于 GMP 过程控制，质量源于设计的质量管理理念的提升，实施参数放行的核心是实行更严格的 GMP 要求，因此对于终灭菌产品是比最终检验更恰当的系统，保障药品质量符合“最严谨”标准。

5. 美国药典 <1222> 最终灭菌产品 - 参数放行，参数放行是产品放行的默认选项，应该用于替代无菌检查（除非参数放行不可行）”

## 2. 推动我国药品监管国际化、科学化再升级,助力 ICH Q6A 和未来 ICH Q14 的转化实施。

发布 RTRT 和参数放行相关指导原则,与转化实施 ICH 的质量管理理念一致。与推进“药品监管科学行动计划”、“要加快监管科学研究,积极创新监管工具、标准和方法,要深化国际交流与合作,积极参与国际监管规则修订的目标一致,将使我国在药品质量提升、严格全生命周期监管、促进智能制造领域的监管科学方法应用方面有的放矢,有据可依。

其中,参数放行是国际上具有成熟监管路径的无菌质量保障方法,国外实施已近四十年时间。随着制药行业的现代化生产水平提升,全球越来越多的行业实施参数放行并得到国际药品监管机构批准,比如德国、英国、美国、加拿大和日本等国家药品监督管理部门普遍接受参数放行理念并付诸实践。

## 3. 落实新《药品管理法》中关于“放行”规程的要求,完善法规文件体系指导行业实施 RTRT 和参数放行、确保科学性和适用性。

发布 RTRT 和参数放行相关技术指导原则,以完善法规文件体系,确保上位法中对应的条款在指导原则中细化落实,并指导行业实施参数放行有据可依,确保科学性和适用性。

### • 相关的国内监管法规:

《药品管理法》:第四十七条 药品生产行业应当对药品进行质量检验。不符合国家药品标准的,不得出厂。药品生产行业应当建立药品出厂放行规程,明确出厂放行的标准、条件。符合标准、条件的,经质量授权人签字后方可放行。

《药品生产监督管理办法》:第三十七条 药品生产行业应当建立药品出厂放行规程,明确出厂放行的标准、条件,并对药品质量检验结果、关键生产记录和偏差控制情况进行审核,对药品进行质量检验。符合标准、条件的,经质量授权人签字后方可出厂放行。药品上市许可持有人应当建立药品上市放行规程,对药品生产行业出厂放行的药品检验结果和放行文件进行审核,经质量授权人签字后方可上市放行。

《药品上市后变更管理办法》:第三条 鼓励持有人运用新生产技术、新方法、新设备、新科技成果,不断改进和优化生产工艺,持续提高药品质量,提升药品安全性、有效性和质量可控性。

《药品注册管理办法》:第八条 从事药物研制和药品注册活动,应当遵守有关法律、法规、规章、标准和规范;参照相关技术指导原则,采用其他评价方法和技术的,应当证明其科学性、适用性;应当保证全过程信息真实、准确、完整和可追溯。

### **推荐 / 意见建议:**

建议适时发布《实时检验放行和参数放行技术指导原则及申报资料要求》,为新技术在中国的推动提供技术支持和指导。

## (十二) 继续协调 ICH Q8-11 的落地实施

### 总结及推荐结论:

ICH Q8-11 介绍了一个新的质量模式，适用于整个产品生命周期的，协调的药品质量体系，并强调质量风险管理和科学的综合方法。尽管我国药监部门大力推荐实施 ICH 指导原则 Q8 (药品开发)、Q9 (质量风险管理)、Q10 (药品质量体系) 和 Q11 (活性物质开发)，而在实践中产品及其供应链的开发和管理的中国法规和标准并不与 Q8-11 中基于科学和风险的理念方式和期望完全一致。建议进一步推进 ICH Q8-11 在我国落地实施的相关法规和指导原则的制修订。在贯穿于产品 / 工艺生命周期的研发生产，注册申请审评批准和上市后变更等方面的指南中强化 ICH 的理念，促进转化应用。同时推荐对工业界和监管界进行培训。

### 国外与 ICH 相关指导原则梳理:

#### 1. 标题版本和适用范围

ICH 指导原则:

Q8: Pharmaceutical Development

Q8 (R2): Pharmaceutical Development Revision

Q9: Quality Risk Management

Q10: Pharmaceutical Quality System

Q11: Development and Manufacture of Drug Substances (chemical/biological entities): in progress

欧美依据 ICH 转化指导原则，详见下表

表格 11 欧美 ICH 指导原则转化实施

	欧洲	美国
转化实施依据 ICH 指导原则修订的法规, 指南等 (示例)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EU GMP Chapter 1 Pharmaceutical Quality System, Chapter 2 Personnel, Chapter 7 Outsourced Activities</li> <li>• EU GMP Annex 15 Qualification and Validation</li> <li>• EU GMP Annex 17 Real Time Release Testing and Parametric Release</li> <li>• Guideline on manufacture of the finished dosage form</li> <li>• Guideline on the chemistry of active substances</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Guidance for Industry: Process Validation: General Principles and Practices</li> <li>• Applying ICH Q8(R2), Q9, and Q10 Principles to Chemistry, Manufacturing, and Controls Review</li> <li>• Contract Manufacturing Arrangements for Drugs: Quality Agreements Guidance for Industry</li> </ul>

#### 2. 关键技术要求<sup>6</sup>

- 1) 一个新的质量模式：开发适用于整个产品生命周期的，一个协调的药品质量体系，一个强调质量风险管理和科学的综合方法。
- 2) 主要信息：在质量管理体系中，科学因素，质量风险管理不再是孤立的，而是贯穿于产品 / 工艺的生命周期

6. ICH 8-10 Training program, <https://ich.org/page/presentations>

### 3) 新质量模式的重点:

- a. 质量必须内置于产品和工艺, 而将不只通过额外的检验和检查来提高
- b. 在整个产品生命周期中更好地利用现代科学
- c. QRM 是整个产品生命周期的关键推动器
- d. 稳健的 PQS, 以及适当的知识管理, 确保了整个产品生命周期的质量
- e. 用于行业和监管机构的一个开发、生产和质量的综合方式
- f. 监管系统应支持产品和工艺在全生命周期内持续改进

#### • 中国实施实践问题

尽管 NMPA 推荐实施 ICH 指导原则 Q8 (药品开发)、Q9 (质量风险管理)、Q10 药品质量体系 and Q11 活性物质开发, 而在实践中, 产品及其供应链的开发和管理的中国法规和标准并不与 Q8-11 中基于科学和风险的核心理念方式和期望完全一致。

尚未完全接受, 完全一致的基本概念包括 (不限于):

1. ICH Q8,11 是风险和科学方法的原则在开发和制造过程中并没有得到很好的接受。比如 ICH Q8, 基于产品知识的整体控制策略的原则在 CTD 中的体现。
2. Q11 对于化药起始原料的要求
3. ICH Q10 使供应链能够分布在多个地点和国家, 因此使进口 / 国内测试变得多余。生物制品批签发管理办法 (第 33 号令, 于 2020 年 12 月 11 日发布, 于 2021 年 3 月 1 日实施) 不符合国际标准。在欧盟 / 美国, 允许免除进口检验, 且批准后变更不需要进口检验。
4. 基于风险和科学的概念使得包括生物制品的供应链可以跨境设置, 相对复杂的供应链成为可能。

#### **推荐 / 意见建议:**

ICH Q8-11 描述了一个新的质量方式, 更多的是概念性指导原则。其中描述的概念与原则为后续 ICH 指南的落地奠定了基础, 如果其中的概念与原则不能深入应用于我国法规体系, 深入落实在研发生产实践中, 会对后续的 ICH 指南落地产生影响。ICH Q8-11 的诞生, 在一定程度上, 是为了适应未来新产品和新技术在新世纪的发展, 如果不能真正的落地实施 ICHQ-11 潜在也会影响未来新产品新技术的发展。因此建议通过原文实施, 转化落地和加强培训三个方面, 加强 ICH Q8-11 在中国的实施:

1. ICH Q8-11 目前在中国是推荐实施, 建议 ICH Q8-11 在中国原文实施。
2. 对适用于研发、生产、注册申请、审评、批准和上市后变更等方面的法规和指导原则进行相应的修订, 转化应用其原则和概念。
3. 推荐加强对工业界和监管界的培训。
4. 监管可通过激励措施来鼓励 ICH Q8-11 在我国的落地实施, 例如, 减少批准后变更报告要求, 豁免或减少检查, 根据 ICH Q12 建立的监管工具可用于奖励“优秀”的工业界。

## (十三) 制定 ICH Q12 在中国的落地实施的相关文件

### 总结及推荐结论:

<ICH Q12 药品生命周期管理的技术和监管考虑> 为上市后药学变更提供了更有预测性、更加高效的方式和管理工具,可以达到制药行业与监管部门的共进双赢,最终受益于中国患者。目前我国尚未实施 ICH Q12,因此建议尽快在中国原文实施 Q12。在原文实施的前提下,一方面在上市后变更的技术指导原则(将在相关部分分别阐述),另一方面出台相应工作程序辅助 ICH Q12 相关概念和工具的落地实施(本部分阐述)。推荐加急制定。

### 原因分析:

- 欧美现行指南:

*Q12 Technical And Regulatory Considerations For Pharmaceutical Product Lifecycle Management*

*FDA, Guidance for Industry Comparability Protocols for Human Drugs and Biologics*

*FDA, Chemistry, Manufacturing, and Controls Information ; Chemistry, Manufacturing, and Controls Changes to an Approved Application: Certain Biological Products (June 2021)*

*EMA, Questions and answers on post approval change management protocols (EMA/CHMP/CVMP/QWP/586330/2010)*

*EMA, Variation Regulation (1234/2008) and the Variations Guideline 2013/C 223/01;*

*EMA, Directive 2001/83/EC of the European Parliament and on the Council of 06/11/2001 on the Community code relating to medicinal products for human use (28/11/2001).*

- 中国现存问题

1. ICH Q12 中的监管工具 (PACMP、ECs、PLCM) 并没有在批准后 CMC 变更的事前沟通交流和提交中应用的途径。现实中,沟通和递交 PACMP 管理发生在多个生产场地的变更,也不被接受。
2. 基于科学和风险的变更质量可比性概念尚未被深入理解 (ref. ICH Q5E)。
3. CTD 模块构成监管合规性和既定条件的基础,这样的原则尚未充分理解。
4. 现行中国 CTD 的特有文件“药学研究信息汇总表”、“生产工艺信息表”、“制造与检定规程”与 ECs 的概念和应用不一致。此外,临床期间也有类似递交要求。<sup>7</sup>

- 制定新指南可以给工业界和监管机构带来的益处

ICH Q12 可以达到制药行业与监管部门的共进双赢,最终受益于中国患者。如 ICH Q12 中所述,为了促进制药行业的创新和持续改进,加强药品全生命周期的质量管理和供给保证,

---

7. 国家药监局药审中心关于发布《化学药品创新药 I 期临床试验申请药学共性问题相关技术要求》和《化学药品 I 期临床试验申请药学研究信息汇总表 (修订版)》的通告 (2020 年第 40 号)

ICH Q12 通过提供更有预测性、更加高效的方式和管理工具来加强上市后的药学变更管理，同时基于科学法规管理，提高药品行业（上市许可持有人）对产品和工艺的主动管理，高效率的使用监管资源，以使得患者、行业以及监管者从中获益。

- 相关的国内监管法规：

中国尚未适用该指导原则，但是在《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》<sup>8</sup>《药品上市后变更管理办法（试行）》<sup>9</sup>中已经提及相应的变更管理工具。

### **推荐 / 意见建议：**

- 1) 建议开始试点项目。对药审中心和省级药监内经验丰富的审评人员进行基于案例研究的重点培训。此外，应建立或加强审评人员和检查人员之间的职责划分，厘清工作关系。此类试点可参照最近加拿大和巴西的试点范例。<sup>10</sup>
- 2) 建议明确沟通交流的方式、所需资料的要求、程序和时限。现行各沟通交流方式中<sup>11</sup>，一般性技术问题咨询为简易途径，往往不足以讨论复杂的技术问题；I类、II类沟通交流会议针对药物研发过程中的重大和关键问题而非上市后变更问题；III类沟通交流会议则等待期过于漫长（一般安排在申请后75日内召开）。建议参考日本PMDA的做法（例如在一定时期内专设PACMP沟通交流程序<sup>12</sup>），在试行期间专门开设快速和有效的沟通交流通道。
- 3) 建议省级药监部门适时参与。对于境内生产药品的上市后变更适用Q12基于研究方案审评批准（PACMP），并在研究完成后降低变更类别按备案提交的，相关的省级药监部门（负责备案审查）有必要一并纳入沟通交流或者研究方案审评批准的相关方，已确保省级药监部门充分知悉变更所涉PACMP的背景情况，并良好执行后续的备案审查和监督管理。在原文实施ICH Q12的基础上，对相应的法规和指南进行修订，以指导技术审评并满足监管需求。
- 4) 与M4Q相联系：建议依据M4Q的修订，制定相关工作程序明确既定条件EC和PLCM等如何递交及在CTD中递交的具体位置与要求
- 5) 与变更技术指导原则相联系：相应明确变更分级等概念和应用（参见相关部分）

### **优先级：各方条件均成熟且急需制定的；**

8. <已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）> 持有人可自主选择使用变更管理工具，如既定条件（Established Conditions, ECs）、上市后变更管理方案（Post-Approval Change Management Protocols PACMPs）、生命周期管理 Product Lifecycle management PLCM）等。变更管理工具的具体实施办法和要求，另文规定。

9. <药品上市后变更管理办法（试行）> 其中，降低技术指导原则中明确的变更管理类别，或降低持有人变更清单中的变更管理类别，境内持有人应当在充分研究、评估和必要验证的基础上与省级药品监管部门沟通，省级药品监管部门应当在20日内书面答复，意见一致的按规定执行，意见不一致的不得降低变更管理类别。具体沟通程序由各省级药品监管部门自行制定。降低境外生产药品变更管理类别的，持有人应当在充分研究、评估和必要的验证的基础上与药审中心沟通并达成一致后执行，意见不一致的不得降低变更管理类别。具体沟通程序按照药品注册沟通交流的有关程序进行。

10 Update on Health Canada's Implementation of ICH's Q12 Guideline and Pilot Programs - Canada.ca Brazil ANVISA Resolution, RDC No. 690/2022

11 国家药监局药审中心关于发布《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》的通告（2020年第48号）

12 医薬品におけるPACMPを用いた承認事項の变更制度に係る相談 (<https://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/consultations/0084.html>)

## (十四) 维护医药产品持续供应的灵活监管程序

### 总结及推荐结论:

维护医药市场产品的持续供应, 保证病患的基本权益, 是全世界药品监管部门保证民生的重要指标。在美国和欧洲当药品的持续供应受到挑战时, 行业会有途径告知监管方。监管方会根据具体情况具体分析, 可能给予临时监管灵活性以保证市场供应。这些灵活方式可能包括, 加速审评(有时变更可能在1天内批准), 建立行业和监管方的沟通并一起解决问题的渠道和/或制定风险缓解措施并允许单个或多个批次的药品在即使不符合注册资料要求的情况下也同意放行(如特定批次变更申请)等。

中国的重大变更需在国外批准后递交, 且批准时限长于欧美重大变更时限(通常约为6个月), 易导致市场供应断货的机率增加, 因此建议监管方将维持市场产品的持续供应列为的重要监管指标。与药品供应部门(如卫健委)建立药品供货、短缺沟通机制, 确认存在或可能发生短缺或供应敏感(如市场占有率高或个体化用药不建议更换品牌)的药品。对于确认可能发生短缺或供应敏感的药品, 建立药品短缺的沟通和评价渠道, 并考虑不同种临时监管灵活性指南的建立, 如特定批次变更申请。

### 原因分析:

参考美国2021年药品短缺报告<sup>13</sup>, 为保证市场供应, FDA在2021年加速审评了273个上市和上市后变更申请, FDA在104个实例中(涉及59个产品)实施了临时监管灵活性。报告叙述, 一旦FDA确认存在或可能发生短缺, 预防短缺的工作就开始了。具体可能包含一种或多种措施(未完全列举):

- 确定短缺的程度, 并确定其他制造商是否愿意增加产量以弥补差距;
- 与受影响的制造商合作, 进行充分调查短缺的原因;
- FDA加快对受影响者提交文件的审评和检查试图尽快帮助制造商恢复生产;
- FDA加快对竞争行业提交的审评和检查, 让他们可以开始新的生产或增加现有短缺产品的生产;
- 对必要药物的新来源采取临时监管灵活性;
- 制定风险控制措施, 允许单个批次的药品即使不符合质量保证要求也要放行; 并于与利益相关者和其他有关各方建立沟通渠道。

同理, 欧洲对药品短缺或供应敏感也是非常关注的。MAH会告知各个国家的监管机构当药品可能出现短缺, 药品监管机构会在确认存在或可能发生短缺后, 开启预防短缺的工作, 例如加快审评和/或特定批次变更申请等。特定批次变更申请适用于已批准上市的关键产品, 提供非重大偏差的特定批次的变更申请审批路径, 批准一个或多个特定批次在非常规上市批准的前提下放行。该程序在非预期和无法避免的情况发生时, 可以维持市场的供应保证病患的基本权益, 推荐关注和考虑制定。

13. <https://www.fda.gov/media/159302/download>

特定批次变更申请中的关键产品定义有两个重要标准：治疗作用和可替代产品的可及性。

#### A. 治疗作用

治疗或预防危及生命或不可逆疾病进展的组成部分或如果缺少会严重损害公众和动物健康。

#### B. 可替代产品的可及性

当一个产品满足上述治疗作用的定义标准，如有合适的可替代品就不能称为关键产品。例如同产品的可替代生产厂，同一产品的不同规格和剂型，可替代的剂量（低剂量 / 或暂停治疗）或探索对高风险病人 / 动物的限制使用，仿制药以及同一类别甚至其它类别的其它产品。

在欧盟，现在没有关键产品分类的统一方法，因为某一特定产品是否为关键产品在不同成员国各不相同，例如：可替代产品的可及性（包括能否满足需求），疾病的恶化情况或国家疾病控制计划的要求（例如计划免疫）。因此 EMA 对于关键产品的分类设定相应原则，但当遇到其它原因造成的短缺，各成员国自行决定。也因此很多欧洲国家都有类似的特定批次变更申请程序。

对于特定批次变更申请的批准通常是考虑申请批次的风险获益比。重大 GMP 偏离是无法被接受的，但是当特定的批次有暂时性的 GMP 不合规或偏差，并不影响产品本身安全性和有效性时，该批次可以被批准放行。例如该程序可以用于对已批准变更（包括标签）的实施时间延期等。通常此类申请也会被加速审评，因为通常这类变更直接影响产品的市场供应。

- 欧美现行指南：

美国药品短缺报告：Drug Shortages for Calendar Year 2021

欧洲指南：

EMA: *Criteria for classification of critical medicinal products for human and veterinary use - Shortages due to GMP non-compliance/quality defects*

HPRA (Health Products Regulatory Authority): *Guide to Batch-Specific Requests for Human Medicines*

MHRA (the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency): *Batch Specific Variations*

NOMA (The Norwegian Medicines Agency): *Batch-specific variation applications*

- 中国现存问题

目前，在我国当有可能出现药品短缺或供应敏感时，并没有明确的程序或指导原则去指导行业如何告知监管方且如何处理。即使行业联系监管方分享了该产品可能会断货时的信息时，也没有明确的协调解决机制。

当批次与终产品质量标准不一致时，非常不鼓励上市许可持有者申请 BSC。然而，在非常特殊的情况下，BSC 程序可以用于对于终产品质量标准没有重大偏差的的批次。

### **推荐 / 意见建议:**

保障药品的持续供应需灵活的监管模式，其建议如下：

1. 对持续供应受影响的医药产品构建灵活审评审批通道。在美国和欧洲当药品的持续供应受到挑战时，行业会有途径告知监管方。监管方会根据具体情况具体分析，可能给予临时监管灵活性以保证市场供应。这些灵活方式可能包括，加速审评（有时变更可能在 1 天内批准），建立行业和监管方的沟通并一起解决问题的渠道，和 / 或制定风险缓解措施并允许单个或多个批次的药品在即使不符合注册资料要求的情况下也同意放行（如特定批次变更申请）等。

2. 构建短缺或供应敏感药品的沟通渠道。建议监管方将维持市场产品的持续供应也列为的重要监管指标。与药品供应部门（如卫健委）建立药品供货、短缺沟通机制，去确认存在或可能发生短缺的药品。对于确认可能发生短缺的药品，建立药品短缺的沟通和评价渠道，并考虑不同品种临时监管灵活性指南的建立，如特定批次变更申请。

### **优先级：各方条件均成熟且急需制定的**

## **(十五) GMP 及交叉污染控制**

### **总结及推荐结论:**

随着国内外模块化生产的发展及我国委托生产的逐步实现，集约化的共线生产不断增加，国际上在 GMP 中引入基于风险评估和控制策略的新理念来控制交叉污染风险，我国也发布相关指南的意见征集，但与中国药典的要求存在差异。为此，课题组推荐尽快协调药典要求，发布《药品共线生产质量管理指南》。推荐加急制定。

### **差异分析成果:**

#### 1. 标题版本和适用范围

- 1) *Prevention of cross contamination in shared facilities-Chapter 3 & 5 and the Guideline on Setting Health Based Exposure Limits (EMA, 2017)*
- 2) *Questions and answers on implementation of risk-based prevention of cross-contamination in production and 'Guideline on setting health-based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities' (EMA, 2018)*
- 3) *Non-Penicillin Beta-Lactam Drugs: A CGMP Framework for Preventing Cross-Contamination (FDA, 2022, Draft)*

## 2. 关键技术要求

2020 版药典 3 部生物制品通则生物制品分包装及贮运管理规定以下情况不得使用同一分装间和分装、冻干设施进行分装、冻干：

- (1) 预防类生物制品与治疗类生物制品；
- (2) 不同给药途径的疫苗；
- (3) 减毒活疫苗与灭活疫苗；
- (4) 病毒去除和（或）灭活处理前后的血液制品。

欧盟于 2012 年在 GMP 中引入基于健康的暴露限度（HBELs）的概念，并于 2015 年正式实施基于 HBEL，清洁验证，残留检测风险评估与控制策略的方式对公用设施设备交叉污染风险进行管理。对某些需要专用设施的产品类型进行明确。

FDA 于 2022 年 6 月也对为了避免交叉污染的 cGMP 框架进行征求意见。

### • 中国实施实践问题

随着国内外模块化生产高效推动药企申报新药的进度加快，以及药品管理法和疫苗管理法的颁布，委托生产在国内的政策越趋完善。目前治疗类生物制品已允许委托生产，预防类生物制品则在获得国家药监局批准的情况下也可以委托生产，CDMO 行业发展迅速。而国内行业也期望在已有生产设施设备平台基础上扩大品种范围，提高行业活力。为此共线生产的集约化生产方式势不可挡，由此带来交叉污染风险的管控也必须重新考量。欧美中 GMP 相关部门皆引入新理念，以更加科学合理的方式与行业探讨交叉污染风险问题并允许行业基于风险评估和控制策略开展共线生产。

我国在 2021 年核查中心发布的《药品共线生产质量管理指南（征求意见稿）》已引入了上述风险评估策略，与《中国药典》中《生物制品通则生物制品分包装及贮运管理（2020 版三部）》对于共线产品类型的规定仍然停滞于多年以前的认知。作为法典的强制性决定了本部分要求已不再适用于目前行业内趋势化的共线生产大方向。

### • 相关的国内监管法规

药品共线生产质量管理指南（CFDI，2021，征求意见稿）

生物制品通则生物制品分包装及贮运管理（中国药典 2020 版三部）

### **推荐 / 意见建议：**

行业希望药典委考虑跟进行业趋势，更新上述要求或开通行业沟通咨询的渠道。

## (十六) 协调我国及其他国家药典的注射用水要求

### 总结及推荐结论:

目前《中国药典》的注射用水各论的质控指标和生产工艺,与《美国药典》、《欧洲药典》、《日本药典》等相应章节不协调。《中国药典》2020版“注射用水各论”中要求对注射用水进行多项理化检测,如:pH值,不挥发物,氨,硝酸盐,亚硝酸盐和重金属等,同时不允许使用非蒸馏方法生产注射用水和灭菌注射用水。而工业界基于多年的实践和技术的进步,证明在注射用水生产过程中在线的电导率和TOC检测仪器广泛应用的情形下,其提供的信息和数据足以取代传统的理化检测;同时非蒸馏法制备注射用水也已被证明质量可控,并被欧、美、日药典允许,且非蒸馏工艺较传统蒸馏工艺可节约大量能源,十分符合绿色环保理念。

因此,我国药典与其他药典关于注射用水和灭菌注射用水的要求差异,导致了不必要的合规风险,限制了可行的生产灵活性,同时也会增大与官方重复咨询的数量,因此推荐对药典相关章节进行协调,加急制定。同时,我国药典的纯化水与其他药典的要求也存在类似的理化检测差异,建议考虑一同修订。

#### • 中国实施实践问题

##### 1. 注射用水质量标准

《中国药典》2020版“注射用水各论”中要求对注射用水进行多项理化检测,如:pH值、不挥发物、氨、硝酸盐、亚硝酸盐和重金属等,而其他国家药典如美国药典(USP)或欧洲药典(Ph.Eur.)不要求进行这些项目的检测。因为注射用水生产过程中在线的电导率和TOC检测仪器已广泛应用,其提供的信息和数据足以取代传统的理化检测。药典间的具体技术差异如下表格16所示:

表格 16 不同国家药典注射用水要求对比

	USPNF 2021 发布 1	欧洲药典第 10 版增补 10.5	英国药典 2021	日本药典 18	中国药典 2020
性状	*	无色澄清液体	无色澄清液体	无色澄清液体,无气味	无色、澄清液体、无臭
25° C 下的 pH 值 (包含的范围)	*	*	*	*	5.0-7.0
酸碱度	*	*	*	*	*
电导率 $\mu\text{S}/\text{cm}$ @25° C, 最大值	1.3(1)	1.3(1)	1.3(1)	2.1 (2) [JP info Ch 21 中 [1.3] (1) ]	1.3(1)
TOC (以 C 计), 最大值	仪器对 0.50 mg/L 标准品 的响应 (500 ppb) (3)	0.5 mg/L (500 ppb) (3)	0.5 mg/L (500 ppb) (3)	0.50 mg/L (500 ppb) (3)	0.50 mg/L (500 ppb) (3)
易氧化物 (高锰酸钾残留物质)	*	*	*	*	*
不挥发物 105° C 加热蒸发后的残渣, mg/100 mL, 最大值	*	*	*	*	1

微生物限度计数 cfu/ mL, 最大值	0.1 (最佳培养基) (10 cfu/100 mL, 200 mL 检测) [info Ch 1231, 非强制 性]	行动限 0.1 (10 cfu/100 mL, 200 mL 检测) [各论, 强制性]	行动限 0.1 (10 cfu/100 mL, 200 mL 检测) [各论, 强制性]	行动限 0.1 (10 cfu/100 mL) (R2A) [info Ch 21, 非强制性]	0.1 (R2A) (10 cfu/100 mL, 200 mL 检测) [各论, 强制性]
细菌内毒素 EU/mL 或 IU/ mL (注 ≤ 或 <)	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25
氯化物 μg/L, 最大值	*	*	*	*	*
硫酸盐, ppm, 最大值	*	*	*	*	*
钙和镁 ppm, 最大值	*	*	*	*	*
二氧化碳 ppm, 最大值	*	*	*	*	*
氨 ppm, 最大值	*	*	*	*	0.2
硝酸盐 ppm, 最大值	*	0.2	0.2	*	0.06
亚硝酸盐 ppm, 最大值	*	*	*	*	0.02
铝 ppb, 最大值	*	10 (仅透析液)	10 (仅透析液)	*	*
重金属 ppm, 最大值	*	*	*	*	0.1

\* 未规定、未要求、不适用或无限制

- (1) 25°C 下的在线 / 阶段 1 电导率质量标准以及其他温度下的其他值。此外, EP 的 WFI 和 USP 的 PW & WFI 具有离线阶段 2 和 3 质量标准, 可以选择满足其一。
- (2) 进行大气和温度平衡试验。或者, 根据日本药典第 21 章, 可在 25°C 下按照规定限度和其他温度下的其他值进行检测。日本药典中没有类似 USP<645> 阶段 3 选项。
- (3) 由于有效数字, EP、MP 和 IP 的 TOC 质量标准不得过 549 ppb, 而日本药典、中国药典、英国药典和美国药典的质量标准不得过 504 ppb。

## 2. 注射用水生产工艺

《中国药典》仅允许通过蒸馏法生产注射用水, 而欧洲药典、美国药典和日本药典可以采用蒸馏或相当于蒸馏的其他工艺进行生产, 如反渗透结合电去离子技术、超滤或纳滤。例如《欧洲药典》“注射用水 0169 各论”规定: 除蒸馏外, 还允许使用膜技术生产注射用水。

- 相关的国内监管法规:

《中国药典》各论“注射用水”、灭菌注射用水

### 推荐 / 意见建议:

《中国药典》2020 版收录的注射用水和灭菌注射用水各论与美国、欧盟、日本与世界卫生组织允许的注射用水要求存在较大差异, 为了促进药典协调, 建议对《中国药典》2020 版中注射用水和灭菌注射用水各论进行修订: 基于实践和数据, 将注射用水 (WFI) 和灭菌注射用水的理化检项和生产工艺要求等内容与《美国药典》、《欧洲药典》及《日本药典》等协调一致。

同时, 我国药典的纯化水与其他药典的要求也存在类似的理化检测差异, 建议考虑一同修订。

## (十七) 细化批准前生产的批次可以上市的相关要求

### 总结及推荐结论:

目前, ICH 主要国家实践上, 允许批准前生产批次 (包括验证批次, 检查和非检查批次) 上市销售。而我国 NDA 和上市后变更中的批准 (和备案) 后执行日期定义不清晰, 造成批准 (或备案) 前生产批次可否上市不清晰, 给患者用药和供应链造成一定风险。建议以问与答的形式, 明确对执行日期的定义, 明确在上市许可批准和变更批准或备案前生产的批次满足一定条件后, 比如 GMP 条件, 放行条件等, 即可上市销售。推荐加急制定。

### 原因分析:

- 欧美日现行指南:

对于欧美日中, 批准前生产批次 (包括验证批次, 检查和非检查批次) 可上市销售的要求对比详见表格 17 和表格 18 表格 18:

表格 17 欧美日上市销售的要求

		欧洲 <sup>14</sup>	美国 <sup>15</sup>	日本 <sup>16</sup>	中国 <sup>17</sup>
工艺验证批次	时间	• (常规工艺) 化药在上市销售前生产 • (特殊工艺) 化药和生物制品在上市申请前生产	• (口服) 化药在上市销售前 • (无菌) 化药和生物制品在上市申请前生产	• 化药在上市申请审评过程中的 GMP 检查前生产 • 生物制品在上市申请前生产	• 在上市申请前生产
	可否销售	可	可	可	不可
	条件	验证成功, 符合上市要求, 符合 GMP, 遵守批准内容, 上市批准后放行			/
验证后非检查批次	时间	工艺验证后且上市批准之前生产			/
	可否销售	可	可	可	不可
	条件	符合上市要求, 符合 GMP, 遵守批准内容, 上市批准后放行			/
验证后检查批次	时间	上市批准前 GMP 符合性检查时生产			
	可否销售	可	可	可	可
	条件	符合 GMP, 遵守批准内容, 上市批准后放行			• 商业规模批次 • 符合放行要求 • 上市批准后销售 • 加强生产销售、风险管理等措施

14. ① EU GMP; ② EU 附录 15 确认和验证; ③ EU 附录 16 药品质量受权人签发证书和批放行; ④ Eudralex 卷 2A 上市许可流程 第一章上市许可; ⑤ Guideline on process validation for finished products - information and data to be provided in regulatory submissions.

15. ① FDA 工艺验证: 一般原则与规范; ② FDA cGMP

16. GMP 省令 バリデーション指針。根拠通知: 令和 3 年 4 月 28 日付薬生監麻発第 0428 第 2 号「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の一部改正について」の記第 4 バリデーション指針。

17. ① 《药品生产监督管理办法》; ② 《药品注册管理办法》。

表格 18 欧 / 美 / 日 / 中药品上市后药学变更批准 / 备案前已生产药品的可售性对比

	欧洲 <sup>18</sup>	美国 <sup>19</sup>	日本 <sup>20</sup>	中国 <sup>21</sup>
审批类 药学变更	获批前执行该变更生产的药品, 批准后可放行上市 • II类变更: 收到监管同意后即可实施放行(批准后有6个月默认证过渡期)	变更获批前执行该变更生产的药品, 批准后可放行上市 • PAS: 执行变更的产品发运前, 须获得FDA的批准	变更获批前执行该变更生产的药品, 批准后可放行上市	除 GMP 符合性检查批外 <sup>22</sup> , 变更获批前执行该变更生产的药品不可上市销售
备案类 药学变更	备案前执行该变更生产的药品, 备案完成后可放行上市 • IB类变更: 备案等待期后即可实施放行(备案成功后有6个月默认证过渡期) • IA类变更: 对于质量变更, 实施是指公司在其自身质量体系中变更	备案前执行该变更生产的药品, 备案完成后可放行上市销售 • CBE-30: 执行变更的产品发运前至少30天向FDA备案 • CBE-0: FDA收到备案后立即发运	变更备案前执行该变更生产的药品, 批准后可放行上市销售 • 变更后的批次在放行30天以内需要备案(轻微变更)	变更备案完成前执行该变更生产的药品不可上市销售

• 中国实施问题

NDA 和上市后变更中的批准(和备案)后执行日期理解为生产日期, 造成批准(或备案)后方可生产, 之前生产的批次无法上市。

以“生产日期”作为注册批准(药品上市许可和上市后变更)实施监管节点在实际工作中的影响, RDPAC 在会员公司内发起了调研(报告请见附件), 从获得的数据分析发现:

1. 新药供应中国市场的延迟: 药品上市许可获批后在执行“批准后方可生产”的情况下, 境外生产新药(临床急需品种除外)从上市批准到供应中国市场的时间差约为7个月(中位值), 且年度生产批次少的罕见病新药通常需要更长时间, 导致患者难以尽早获益已批准的新药。对于境外生产的临床急需品种, 由于允许上市供应批准前生产的批次, 时间差可缩短为2~3个月, 与境内生产的药品从批准到供应的时间差相当。
2. 增加供应短缺和患者可及性的风险: 药品上市后药学变更因境内外不能同步报批且需执行“批准后方可生产”的要求, 从境外实施变更到境内供应变更后药品之间的时间差长达19个月(中位值)。其中, 执行“批准后方可生产”引起的时间差约9个月(中位值)。由此, 该期间行业仅能依靠提前积压数千万至数亿元资金备货以维持中国市场的供应, 且备货通常仅可维持最多9个月的供应, 发生断药的风险较高。

18. European Medicines Agency post-authorisation procedural advice for users of the centralised procedure (rev.95)。

19. FDA, 21 CFR 601.12。

20. 令和3年4月28日付薬生監麻発第0428第2号「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の一部改正について」の記第4 バリデーション指針

21. 《药品上市后变更管理办法(试行)》第二十五条“持有人应当在提出变更的补充申请时承诺变更获得批准后的实施时间, 实施时间原则上最长不得超过自变更获批之日起6个月, 涉及药品安全性变更的事项除外, 具体以药品补充申请通知书载明的实施日期为准”。

22. 《药品生产监督管理办法》(国家市场监督管理总局令第28号)。

总之，以“生产日期”作为注册批准实施监管节点对确保临床患者用药可及性以及行业运营带来很大的困难。

- 相关的国内监管法规：

《中华人民共和国药品管理法实施条例（修订草案征求意见稿）》第六十条【注册前规模批药品上市销售】质量标准、生产工艺与注册证书一致的商业规模批次药品，其生产过程符合药品生产质量管理规范的，在取得药品注册证书后，符合产品放行要求的，可以上市销售；药品上市许可持有人应当对其加强生产销售管理和风险管理。

### **推荐 / 意见建议：**

尽快出台 Q&A 对执行日期进行明确定义，明确在上市许可批准和变更批准或备案前生产的批次满足一定条件后，比如 GMP 条件，放行条件等，即可上市销售。

1. 充分落实 MAH 制度，按照《药品管理法》“第二十四条”精神，“以药品的‘质量受权人放行日期’（简称放行日期）作为注册批准后的实施时间，适用于药品上市许可和上市后变更的注册批准。”
2. 境外药品无论在进口环节还是在市场流通环节，注册批准的执行情况均可通过查验随货同行的药品检验报告书（CoA）上载明的“放行日期”，并通过相关文件溯源以达到有效监管的目的。

## **(十八) 推进化学原料药、药用辅料及药包材与制剂关联审评审批管理规定**

### **总结及推荐结论：**

2019 年 7 月 16 日，国家药监局发布了“关于进一步完善药品关联审评审批和监管工作事宜的公告（2019 年第 56 号）”，该指导原则进一步完善了我国的原辅包与制剂的关联审评审批制度。2020 年 4 月 30 日，基于新《药品管理法》和《药品注册管理办法》发布的《化学原料药、药用辅料及药包材与药品制剂关联审评审批管理规定（征求意见稿）》，自发布以来，仍未落地实施。为进一步明确关联审评审批管理要求，解决实际工作中存在的原辅包登记及生命周期维护等问题，建议根据业界反馈的意见和建议，尽快落实该法规，便于业界参考执行。推荐加急修订并发布，同时加强工业界培训和交流。

### **国外相关指导原则梳理：**

21 CFR 314.420 Drug master files - Guideline for Drug Master Files (DMF)

Type II

- a) Guidance for Industry M4Q: The CTD - Quality".
- b) Guidance for Industry: ANDAs: Stability Testing of Drug Substances and Products: Questions and Answers DRAFT GUIDANCE

- c) GDUFA
- d) ICH Guideline: Q11 Development and Manufacture of Drug Substances  
Type III
  - a) Guidance for Industry: Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics: Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation
  - b) MAPP 5015.5 CMC Reviews of Type III DMFs for Packaging Materials  
Type IV
    - a) DMF Guidance
    - b) Guidance for Industry: Nonclinical Studies for the Safety Evaluation of Pharmaceutical Excipients  
Type V
      - a) 21 CFR 314.420(a)  
Guidance for Industry for the Submission Documentation for Sterilization Process Validation in Applications for Human and Veterinary Drug Products

表格 12 中国与 FDA 原辅包关联审评审批指导原则对比

比较内容	中国	美国
适用范围	o 化学原料药、药用辅料、直接接触药品的包装材料和容器；	o 4 种类型 *，II 代表原料药，原料药中间体及生产过程种使用的物料，或制剂，III 类代表包装材料，IV 类代表辅料、着色剂、香料、香精或生产过程种使用的物料，V 代表 FDA 认可的参考信息
登记要求	o 56 号文中规定“可免登记的产品目录”，提供了可免除 DMF 登记的药用辅料清单。 o 对于境外生产药品所用化学原料药、药用辅料、直接接触药品的包装材料和容器，可单独进行平台登记，也可将其研究资料随制剂注册申请一并递交。	o 行业自主登记
登记人	o 原则上应为原辅包生产行业，境外原辅包应当制定中国境内的行业法人办理相关登记事项。	o 可为生产行业或持有人
DMF 状态	A: 已激活，已通过与制剂的关联审评审批 I: 未激活，尚未通过与制剂的关联审评审批	A: 已激活，代表 DMF 资料完整，可在审评时引用 I: 未激活，代表被 FDA 或行业关闭，不可引用
关联审评	在审批药品制剂时，对化学原料药一并审评审批，对相关辅料、直接接触药品的包装材料和容器一并审评。通过审评审批的登记状态标识为“A”，未通过审评审批的标识为“I”。 仿制境内已上市制剂所用的原料药，可以申请单独审评，审查并公示后直接开展审评。	当 DMF 状态为 A，美国 FDA 将根据授权信在审评各类药品或生物制品注册申请时引用 DMF 的技术内容，启动关联审评。FDA 对 DMF 不给出批准或不批准的结论，关联审评通过则代表使用该 DMF 的药品获得批准。另外，DMF 实行分级管理，制剂引用的 DMF 文件，也可以在提交文件时引用其他 DMF。

变更	<p>原料药按照《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》开展研究和确定变更类别。</p> <p>药用辅料、药包材发生变更时，登记人应主动开展研究，在登记平台更新相关信息，并在年度报告中汇总。同时药用辅料、药包材登记人应及时将变更及研究信息通知相关药品上市许可持有人，药品上市许可持有人接到上述通知后应及时就相应变更对药品制剂质量的影响情况进行评估或研究，并依据现行药品注册管理规定向相应部门提出补充申请、备案或报告</p>	<p>各类型的 DMF 发生包括授权信内容在内的所有行政和技术信息的增减或变化时，均需将变化情况提交至 DMF 文件下，同时将历次变更的情况详细列出。</p> <p>发生变更前，DMF 持有人要及时通知相应制剂行业，制剂行业根据变更情况开展相关研究和申报工作。</p> <p>FDA 有针对原料药变更出台《原料药变更指南》草案。对于药用辅料和药包材，无专门文件要求，在《已批准 NDA 或 ANDA 变更指南》及 SUPAC 指南种，根据变更对制剂质量和性能的影响程度将药用辅料和包材变更按微小，中等，重大进行管理。</p>
年报	<p>应在原辅包通过技术审评后没满一年后的三个月向药审中心提交年度报告。</p>	<p>递交 DMF 文件后每满 1 年提交 1 次年报。逾期 36 个月未递交年报，可能会被关闭 DMF 程序，无法与制剂关联审评。</p>

• 中国实施实践问题：

1. 美国 DMF 适用范围较宽泛，比如 II 类除了原料药外，还包含原料药中间体以及生产过程种使用的物料或制剂。在我国，原料药中间体、制剂中间体，混粉及生物技术原料药等，仍未纳入登记范围及关联审评审批管理。
2. 在原辅包产品进行登记时，同一申请人 / 登记人的多个生产厂生产的同一产品或同一产品的不同级别，目前不能公用同一个登记号。
3. 2020 年 4 月 30 日发布的关联审评审批管理规定，原辅包行业授权使用书模板中要求提供给药途径，且目前是一个产品使用一份行业授权使用书。。
4. 我国法规规定，原辅包登记人应为原辅包生产行业，美国登记人可为生产行业或持有人，且允许 DMF 之间进行转让。
5. 相较于美国非活性成分（辅料）数据库，我国对于原辅包登记相关信息公开内容无原辅包的等级和用途，此信息的公布有利于制剂行业在选用原辅包时了解更多信息。
6. 目前法规体系中化学药品和生物制品的上市后药学变更技术指导原则，主要针对已上市的化学药品，化学原料药及生物制品，但无针对辅料和药包材相关技术指导原则，相关变更无参考法规。
7. 涉及原辅包来源变更的补充申请的审评时限不明确。根据 2020 年 4 月 30 日发布的关联审评审批征求意见稿第 33 条规定“对于药品制剂变更药用辅料和药包材来源的补充申请，药用辅料和药包材未通过技术审评的，审评时限为 130 个工作日”，而根据《药品注册管理办法》规定，上市后补充申请的审评时限为 60 个工作日。

根据目前要求和实际，未登记或登记状态为 I 的辅料包材变更，制剂上市许可持有人均应通过补充申请提交，此类申请可能会触发注册检验。

• 相关的国内监管法规:

1. 2015 年国务院发布 44 号文, 尝试药用辅料、药包材与制剂一并审评审批。
2. 2016 年, 总局分别发布了 134 号和 155 号文, 取消了辅料注册批件, 启动了关联审评审批, 并规定了辅料包材关联审评审批资料要求。
3. 2017 年, 总局发布了 146 号公告, 我国开始正式实施原料药、药用辅料和药包材登与制剂记和关联审评政策, 并由国家食品药品监督管理总局药审中心建立原料药、药用辅料和药包材登记平台与数据库。
4. 2019 年, 国家药监局发布了《关于进一步完善药品关联审评审批和监管工作有关事宜的公告》(2019 No. 56), 规定原辅包与药品制剂关联审评审批由原辅包登记人在登记平台上登记, 药品制剂注册申请人提交注册申请时与平台登记资料进行关联。56 号公告根据辅料包材风险进行分级管理, 并按需简化资料要求。
5. 2019 年 12 月 1 日, 《药品管理法》生效, 药品管理法第二十五条规定“国务院药品监督管理部门在审批药品时, 对化学原料药一并审评审批, 对相关辅料、直接接触药品的包装材料和容器一并审评, 对药品的质量标准、生产工艺、标签和说明书一并核准”, 在法律层面确立了原辅包与药品关联审评审批管理地位。
6. 2020 年 7 月 1 日, 《药品注册管理办法》生效, 第二章基本制度和要求第十四条再次提出国家药品监督管理局建立化学原料药、辅料及直接接触药品的包装材料和容器关联审评审批制度, 在部门规章层面确立了原辅包与药品关联审评审批管理制度。其中第三章药品上市注册第三节关联审评审批制度, 规定了原辅包与药品制剂关联审评审批, 由原辅包生产行业在原辅包登记平台登记, 药品制剂注册申请人提交注册申请时与平台登记资料进行关联; 在药品制剂注册申请时, 选用未登记的原辅包的, 相关研究资料应当随药品制剂注册申请一并申报。药品制剂注册申请与已登记原辅包进行关联, 药品制剂获得批准时, 即表明其关联的原辅包通过了技术审评, 登记平台标识为“A”; 未通过技术审评或尚未与制剂注册进行关联的标识为“I”。药审中心向社会公示登记号、产品名称、行业名称、生产地址等基本信息, 供药品制剂注册申请人选择。
7. 2021 年 4 月, 为贯彻落实中共中央办公厅、国务院办公厅《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》(厅字〔2017〕42 号)中关于药品与药用原辅料和包装材料关联审批的要求, 同时根据新版《药品管理法》、《药品注册管理办法》、《总局关于调整原料药、药用辅料和药包材审评审批事项的公告》(2017 年第 146 号, 以下简称“146 号公告”)和《国家药监局关于进一步完善药品关联审评审批和监管工作有关事宜的公告》(2019 年第 56 号, 以下简称“56 号公告”)关于原料药、药用辅料和药包材(以下简称“原辅包”)在审批药品制剂注册申请时一并审评审批的要求, 药审中心起草了化学原料药、药用辅料及药包材与药品制剂共同审评审批管理规定(征求意见稿), 目前尚未定稿。

除以上法规和指导文件之外, 2020-2021 年陆续发布了很多公告、办法及指南, 对化学原料药登记要求, 缴费, 已上市药品中原辅包变更作出了相应规定。

### **推荐 / 意见建议:**

1. 建议扩展登记适用范围, 对于原料药中间体、制剂中间体及生物技术原料药也纳入登记范围。
2. 建议原料药的批准日期与平台转“A”的日期开始计算, 此日期应与《化学原料药批准通知书》载明的日期相同。同时, 建议尽快实现化学原料药批准通知书及其附件的“平台打印”功能, 以便申请人/登记人进行化学原料药的周期维护。
3. 按照《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则(试行)》第四章的要求, 变更纳入登记管理的辅料/药包材, 变更后的辅料/药包材尚未登记或登记状态为I的, 按照重大变更管理。明确此类变更仅递交路径按照重大变更管理, 但是相应的研究工作, 应依据制剂的风险评估结果及《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则(试行)》/《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则(试行)》的要求提交变更支持性资料, 而非将技术要求按登记状态升级并按照重大变更管理。
4. 当制剂申请同时关联已登记的原辅包进行关联审评时, 建议原辅包DMF和制剂申请之间是平行审评, 对原辅包的发补应先于对制剂的发补或同时进行发补, 这也是国际关联审评审批程序的惯例, 此举可使药品上市许可持有人同时准备对于药品各方面的提问, 同时也可保证所有的疑虑都能及时解决。

为保证患者用药及药品的持续供应, 建议根据《药品注册管理办法》规定, 原辅包的关联审评同制剂审批类变更的审评时限一致, 即六十个工作日, 补充申请合并申报事项的, 其审评时限为八十个工作日。

5. 建议扩展豁免辅料的范围, 有些结构简单的无机盐或酸, 合成工艺简单, 作为pH调节剂是可以豁免的, 很多供应商并不进行平台登记, 但因其具备缓冲作用, 有时也用作缓冲液, 建议此种情形可按免登记进行管理。
6. 建议考虑重新定义原辅包的平台登记规则:
  - (1) 同一申请人/登记人的不同生产厂所生产的原料药、药用辅料和药包材, 如果使用基本相同的生产工艺和相同的主要质量标准, 可以在同一个登记号下进行登记。登记时, 应注明所有相关的生产厂。
  - (2) 同一原料药、药用辅料和药包材的不同质量等级, 如粒径, 药包材材质厚度等, 可以共用同一个登记号。质量标准可列入不同质量等级的可接受标准。
  - (3) 相同原理生产工艺的同种活性成分, 也可以根据其不同种质量等级和适用范围, 按不同登记号管理, 而非只能登记一种最优工艺。例如行业有可能由于不同多晶型, 盐或水合物等的需求, 而使用不同的生产工艺, 其工艺并无优劣之分。
7. 建议考虑更改行业授权书模板, 纳入多个制剂产品, 同时, 不要求列明给药途径。

## (十九) 细化基于风险的境外核查要求

### 总结及推荐结论:

随着全球同步研发理念的推进,创新药的全球申报也逐渐变得同步,符合我国新注册管理办法全球新注册分类的申报也逐渐增多,境外研发的药品预期在中国首先注册上市的案例也已经出现。此时,如何理顺相关工作程序和文件要求,确保申报时的一类新药落地仍然是1类新药,就成为“鼓励创新”这一监管理念实施时的最基本需求,因此推荐加急制定。为保证境外生产药品在境内外的同步亦或首先申报和获批,及时将创新药品惠及国内外患者,建议参考FDA/EMA相关要求,明确基于审评需要而进行的境外生产药品的现场检查相关程序。

### 原因分析:

- 欧美现行指南:

#### 1. 现场检查相关:

- 1) Compilation of community procedures on inspections and exchange of information, EMA, 2012
- 2) Work instruction for good-manufacturing-practice validation of initial marketing authorization applications, line extensions and variations, EMA, 2013
- 3) Co-ordination of GMP/GDP inspections, EMA, 2012
- 4) The Review and Inspection of Premarket Approval Application Manufacturing Information and Operations, FDA, 2008 (FDA-2020-D-0957);
- 5) Food and Drug Administration Compliance Program, FDA, 2019 (<https://www.fda.gov/media/121512/download>).
- 6) Integration of FDA Facility Evaluation and Inspection Program for Human Drugs: A Concept of Operations, FDA (<https://www.fda.gov/media/107225/download>).
- 7) Questions and Answers: Integration of FDA Facility Evaluation and Inspection Program for Human Drugs: A Concept of Operations | FDA
- 8) 2022 Investigations Operations Manual (IOM) (Investigations Operations Manual | FDA)
- 9) Foreign Inspection (Foreign Inspections | FDA)
- 10) Conducting Remote Regulatory Assessments Questions and Answers, 2022 (Conducting Remote Regulatory Assessments Questions and Answers | FDA)

- 中国现存问题

随着全球同步研发理念的推进,创新药的全球申报也逐渐变得同步,符合我国新注册管理办法全球新注册分类的申报也逐渐增多,境外生产药品预期在中国首先注册上市的案例也已经出现。然而我国注册核查相关法规却并未做好准备。根据药品注册管理办法第四十七条:“药品审评中心根据申报注册的品种、工艺、设施、既往接受核查情况等因素,基于风险决定是否启动药品注册生产现场核查。对于创新药、改良型新药以及生物制品等,应当进行药品注册生产现场核查和上市前药品生产质量管理规范检查”,1类生物制品需进行批准前生产现场检查,尤其是对于可能先于国外监管机构批准的产品,批准前检查很可能成为必选项。

而目前境外生产药品的现场检查主要依据《药品注册核查检验启动工作程序(试行)》和《药品医疗器械境外检查管理规定》。实操层面,药品在境内上市后发生的境外现场检查流程相对成熟,但尚无明确的批准前境外生产药品现场检查工作程序。考虑到境外检查涉及部门繁多(包括审核查验中心、药审中心、药监局各司处等)且协调工作复杂,很难保证按时限完成审评审批。故此,工业界急需监管机构出台相关工作程序文件,以确保全球新产品的及时获批,使全球新理念和全球新产品真正在我国落地,惠及患者。国外监管机构对于进口产品的核查,比如FDA一般会遵循基于风险决策是否核查、提前安排核查计划,和工业界充分沟通,以及通过核查结果互认来节约核查资源。因为占多数比例的创新药都是首先在FDA上市的,故而FDA的工作流程更有参考价值。

- 关于我国制定创新药批准前检查工作程序的几个考虑点:

1、应有“基于风险启动注册核查的指南”作为支撑,须在该指南中明确,启动核查的决策应基于品种分子结构、生产工艺平台、生产场地接收核查历史和GMP符合情况/PQS、临床急需程度等确定。并非所有I类生物制品,包括可能首先在中国获批的产品,都需要在批准前进行现场检查。非高风险产品都可考虑检查后置(即先批准再核查)。如确需进行核查的,建议制定相关工作程序的指导原则,确保境外核查顺利开展。

2、需制定的工作程序——批准前境外核查工作程序文件中,应考虑的点有:

- (1) 允许申请人在上市申请递交前即开始和药审中心、核查中心沟通交流,交流流程有明确的责任处室对接。
- (2) 应召开申请人、药审中心和核查中心的三方交流会议,确定核查计划和核查日期,以便提前办理核查组签证等事宜,生产行业可尽早开始安排生产计划。
- (3) 核查应在审评时限内完成。
- (4) 关于核查方式,建议可依据生产行业/品种的风险等级,或确有困难时(如疫情导致的国际差旅受限等),采用远程核查方式。

- 制定新指南可以给工业界和监管机构带来的益处

- (1) 明确的现场检查工作程序,有助于鼓励创新监管理念的落地实施,指导和规范创新药在境内的申报,及时将创新药品惠及国内外患者。
- (2) 为保证药品的全球同步递交及获批,建议更新法规的相关要求,在药品上市申报时,减免对于区域性文件的要求,改为药品现场检查时提供。

(3) 证明性文件要求阻碍境外生产药品的上市后变更在境内外同步申报批准。该，从而导致变更难以在境外境内同步报批，变更在境内的批准实施总是晚于境外批准实施一年以上，使得境外生产药品面临更大的备货挑战。免除境外批准证明性文件，有助于药品在境外的同步申报及变更，从而可以将全新药品同步惠及国内外患者。

- 相关的国内监管法规：
  - 《药品注册核查检验启动工作程序（试行）》
  - 《药品医疗器械境外检查管理规定》

### **推荐 / 意见建议：**

建议制定相关指导原则，明确境外生产一类新药的现场检查工作程序及基于风险评估的相关考虑。同时，为保证药品的全球同步递交及获批，建议更新法规的相关要求，在药品上市申报时，减免对于区域性文件的要求，改为药品现场检查时提供。

## **(二十) 减免境外生产药品的变更申请中对境外批准证明性文件的要求**

### **总结及推荐结论：**

为保证变更申请的及时（境内外同步）批准，确保药品供应，我们建议发布执行解释或其他规范性文件，明确不强制要求境外生产药品变更申报时提供该变更境外已获批准的证明性文件，允许全球同步提交变更申请。基于不同变更的审评要求，在审评期间根据具体变更的情况，监管部门可要求提供“境外市国家或者地区药品管理机构出具的允许药品变更的证明文件”作为参考性材料。

### **原因分析：**

- 中国现存问题

变更所需的证明文件或境外批准证明文件

《化学药品变更受理审查指南（试行）》和《生物制品变更受理审查指南（试行）》中规定“境外已上市药品发生变更，应当提交境外市国家或者地区药品管理机构出具的允许药品变更的证明文件、公证认证文书及中文译文”。同时规定，“上市许可持有人注册地址、生产行业、生产地址及药品规格变更外，境外上市国家或地区药品管理机构不能出具有关证明文件的，申请人可以依据当地法律法规的规定做出说明。按照化学药品1类、2类批准的境外生产药品，如申请不涉及技术类变更，应按本项要求提交相关证明性文件”、“…按照创新型和改良型生物制品批准的境外药品，如申请不涉及技术类变更，应按本项要求提供相关证明性文件”。综上，未明确化药1类、2类及创新型和改良型生物制品的技术类变更，是否需要提供相关证明性文件。

针对技术类变更，境外批准证明性文件的要求会导致变更难以在境外境内同步申报和审批，变更在境内的批准实施总是晚于境外批准实施一年以上，使得变更后的产品无法及时地到达患者，同时会导致境外生产药品面临更大的备货挑战。

根据不同药品的监管实际，建议在后续配套文件中明确对于境外生产药品在境内变更申报，取消境外上市国家或地区出具相应的批准证明文件的要求。

- 制定新指南可以给工业界和监管机构带来的益处

证明性文件要求阻碍了境外生产药品的上市后变更在境内外同步申报的可能，从而导致变更难以在境外境内同步报批，变更在境内的批准实施总是晚于境外批准实施一年以上，除了使得企业面临更大的备货挑战外，还对患者用药的及时供应产生影响。免除境外批准证明性文件，有助于药品在境外的同步申报及变更，从而可以将全新药品同步惠及国内外患者。

- 相关的国内监管法规：
  - 《生物制品注册受理审查指南（第二部分 治疗用生物制品）（试行）》
  - 《生物制品注册受理审查指南（第一部分 预防用生物制品）（试行）》
  - 《药品上市后变更管理办法（试行）》
  - 《化学药品变更受理审查指南（试行）》
  - 《生物制品变更受理审查指南（试行）》

#### **推荐 / 意见建议：**

发布执行解释或其他规范性文件，明确不强制要求境外生产药品变更申报时提供该变更境外已获批准的证明性文件，允许全球同步提交变更申请。基于不同变更的审评要求，在审评期间根据具体变更的情况，监管部门可要求提供“境外市国家或者地区药品管理机构出具的允许药品变更的证明文件”作为参考性材料。

## 课题指导组

张 伟 中国药品监督管理研究会会长  
时立强 中国药品监督管理研究会副会长兼秘书长

## 课题组专家及负责人

**总协调人：**薛 斌 中国药品监督管理研究会常务理事主任委员  
药品监管研究国际交流专业委员会主任委员

**课题专家：**康 韦 RDPAC 执行总裁

**药学组负责人：**王 芸 RDPAC 科学与药政事务副总裁

## 课题组组长

邓 婷 赛诺菲法规事务负责人  
高 蓉 诺华研发负责人  
柳 菁 诺和诺德 高级注册总监  
杨 泉 诺华法规事务中国药学负责人  
杨 萌 罗氏制药技术法规负责人  
许建辰 诺和诺德总监  
焦吉祥 罗氏制药产品质控负责人和中国分析技术负责人  
李洪月 礼来苏州制药有限公司 经理  
张小萌 赛诺菲 药学法规事务高级经理  
李 丹 默沙东研发（中国）有限公司 CMC 高级经理  
田俊楠 协和麒麟（中国）制药有限公司 CMC RA  
何绮雯 辉瑞（中国）研究开发有限公司药学副总监  
宋丽娜 辉瑞（中国）研究开发有限公司药学总监  
赵玉霞 诺华高级注册经理  
唐雅妍 阿斯利康投资（中国）有限公司药政事务高级经理（CMC）

张之翔	葛兰素史克高级注册专员
徐 崑	安斯泰来（中国）投资有限公司药政事务副总监
佟 路	辉瑞 中国注册部法规政策及效率总监
赵忠斌	安进法规科学部副总监
于 冰	RDPAC 科学与药政事务部总监
王天阳	RDPAC 科学与药政事务部法规和项目专员

## 课题组成员 \*

王 亮	百特医疗用品贸易（上海）有限公司注册事务部副经理
王冠男	拜耳医药保健有限公司药政事务高级经理
冯晓靖	百特（中国）投资有限公司注册部高级注册经理
邓万和	GSK 中国注册事务部负责人
冯凌蕾	武田药学注册部总监
任怀娟	上海百特医疗用品有限公司注册主管
许琳珂	安进生物医药法规事务部药学专员
孙丽娣	武田亚太生物医药研发有限公司药法规务经理
李流兵	阿斯利康药品注册副总监
沈丹妮	武田中国注册战略团队注册经理
张 俊	武田药学注册部总监
陈 坚	勃林格殷格翰注册事务总监
陈燕华	百特（中国）投资有限公司药品项目和情报负责人
罗 娜	百特（中国）投资有限公司法规事务经理
武瑞凌	默沙东研发（中国）有限公司高级注册经理
赵 阳	苏州百特医疗用品有限公司法规事务主管
高 锐	百特（中国）投资有限公司注册副经理
高剑锋	卫材（中国）药业有限公司注册高级经理
梁睿敏	百特（中国）投资有限公司注册事务部高级经理
麻雅娇	百特（中国）投资有限公司注册事务部注册副经理

韩丹丹	武田高级注册经理
鲁 樱	武田 药学注册部高级经理
谢艳丽	百特（中国）投资有限公司法规事务助理经理
貂润翌	赛诺菲中国监管科学和政策副总监
廖婉俐	默克雪兰诺 CMC 法规事务副总监
廖潇楠	灵北制药高级注册经理
鞠梦琪	罗氏制药高级注册专员

\* 按姓氏笔画排序



