

中欧美三报策略研究及应对

研究报告

项目名称：中欧美三报策略研究及应对

项目编号：zxzj20220815000132

项目单位：深圳市计量质量检测研究院

完成日期：2023年10月20日

目录

引言	1
1 生物制品概述	2
1.1 生物制品的定义	2
1.2 生物制品的分类	8
1.3 生物制品的命名原则	9
2 生物制品行业发展概述	12
3 中欧美官方监管体系分析及法规指南概述	13
3.1 中欧美药品 GMP 监管体系对比分析	15
3.2 中欧美 GMP 相关监管机构及人员对比	20
3.3 中欧美 GMP 认证\检查程序	26
3.4 世界卫生组织药品 GMP (WHO-GMP)	34
4 其他非官方行业组织及指南概述	37
4.1 国际人用药品注册技术协调会 (ICH)	37
4.2 国际药品认证合作组织 (PIC/S)	94
5 中欧美 GLP、GCP、GMP 规范概述及差异分析	95
5.1 药品非临床研究质量管理规范 (GLP)	95
5.2 药品临床试验管理规范 (GCP)	99
5.3 药品生产质量管理规范 (GMP)	102
6 生物制品临床实验申请 (IND) 对比分析	109
6.1 中国临床试验申请	112
6.2 欧盟临床试验申请 (CTA)	113
6.3 美国临床试验申请 (IND)	114
6.4 中欧美 IND 申请对比	114
6.5 临床试验期间变更	117
6.6 中欧美 IND 申请面临的挑战	125
7 生物制品的新药上市申请 (NDA) 对比分析	127
7.1 药品注册审批制度及法规体系	127
7.2 中欧美药品上市许可审评审批程序	130
7.3 审评原则	135
7.4 中欧美优先审评和快速获批注册	136
7.5 中欧美药品和加快上市注册程序对比分析	145
7.6 NDA 面临的挑战	147
7.7 我国临床试验申请审批的借鉴	148
8 生物制品上市后的变更管理对比分析	149

8.1	中国生物制品上市后变更管理	149
8.2	FDA 药品上市后变更管理	150
8.3	EMA 药品上市后变更管理	152
8.4	中欧美药品上市后变更管理模式对比及分析	153
9	中欧美三报的可行性分析	155
9.1	国内制药由仿制药向创新药转型	155
9.2	生物制品获得资本市场的青睐	156
9.3	国内药品监管制度的改革助力	157
10	中欧美三报的预期价值及风险分析	158
10.1	预期价值	158
10.2	风险分析	161
11	项目研究成果总结	164
11.1	项目推广成果	164
11.2	项目应用成果	164
12	政策建议	165
13	附录	166
	附录 A 缩略语对照	166
	附录 B 药品全生命周期的中国法规目录	169
	无菌药品生产质量管理法规汇编	170

引言

生物医药产业是深圳市 20+8 集群产业之一，为帮助我市医药企业高质量发展，提早应对技术贸易壁垒，提升我市及至我国医药产业的质量水平和竞争力，希望通过“中欧美三报策略研究及应对”能为我市药品生产、研发企业借鉴欧美的先进经验和自身相融合，助力其与国际相接轨，打造参与国际组织协调和竞争的和谐环境，提升我市医药企业的竞争力和维护国家的经济利益。

中欧美三报是指医药企业将产品的同一套项目研究资料，同时或分阶段在中欧美多国进行申报。中欧美三报可以实现跨国开发，加快药品上市速度的同时，尽量保证中欧美上市后的产品质量一致，由于不同国家对于申报资料的要求不同，需要这套资料在药学、非临床和临床等方面同时满足多国法规的要求。

在全球化的发展趋势下，大型跨国药企已经逐步进军到美国市场，欧洲市场，且有部分产品已获得中美双报、中欧双报成功案列，本次研究主要围绕药品中的生物制品开展中欧美三报研究。对药品中的生物制品系统的从中欧美监管体系、法规指南、临床实验申请、新药上市申请、变更管理等方面进行对比分析，精准的查找到每个环节的差异项，为企业结合产品情况可快速制定欧美申报计划，提前做好申报准备工作。同时为深圳市市政府支持生物医药企业全球化布局，帮助企业更好地走出去，通过对中欧美三报进行分析，为政府提供政策助力企业走向国际化之路献言献策。

1 生物制品概述

药品，《中华人民共和国药品管理法》中定义是指用于预防、治疗、诊断人的疾病，有目的地调节人的生理机能并规定有适应症或者功能主治、用法和用量的物质，包括中药、化学药和生物制品等。《中华人民共和国药典》中将药品分为中药、化学药品和生物制品等。

生物制品是一种以人、动物或微生物的器官、组织、细胞或代谢物为主要成分，对其进行稀释、重组或加工而成的一类药物。从广义上讲，生物制品包含了血制品（血液制品）、疫苗产品（疫苗）；抗体产品（抗体产品）；细胞因子制剂。现代生物技术是随着现代医学和微生物学科的发展而出现的。21 世纪是生命科学的世纪，生物工业已成为世界上最具活力的工业之一，同时也是最古老与最具活力的工业。自古埃及至今，微生物学、免疫学、细胞生物学（含细菌病毒）、分子生物学等一系列新的科学分支，在研究的对象和内容上都有很大的改变。新技术和新方法的出现，极大地促进了人类对生命科学的理解。

1.1 生物制品的定义

1.1.1 中国

生物制品系指利用一般或通过生物技术如蛋白工程、发酵工程等获得的微生物、细胞和各种动物及人体的组织和液体而制成的药物，以预防、治疗和诊断人类疾病。生物制品与普通的医学药物有很大的区别，那就是要激发人体的免疫系统，生成诸如抗体之类的免疫物质，从而使机体发生体液免疫、细胞免疫或细胞介导免疫。

关于生物制品的的专业术语的来源有如下定义如表 1 所示：

表 1 生物制品定义来源

颁布/实施日期	来源	生物制品定义解读
2001 年 12 月 1 日	《药品管理法》	<p>第一百条 药品，是指用于预防、治疗、诊断人的疾病，有目的地调节人的生理机能并规定有适应症或者功能主治、用法和用量的物质，包括中药材、中药饮片、中成药、化学原料药及其制剂、抗生素、生化药品、放射性药品、血清、疫苗、血液制品和诊断药品等。</p>
2019 年 12 月 1 日	《药品管理法》	<p>第二条 本法所称药品，是指用于预防、治疗、诊断人的疾病，有目的地调节人的生理机能并规定有适应症或者功能主治、用法和用量的物质，包括中药、化学药和生物制品等。</p>
2015 年 12 月 1 日	2015 版《中华人民共和国药典》三部通则	<p>生物制品 (Biological Products) 是指以微生物、细胞、动物或人体组织、体液为原料，利用生物技术制备出对人体进行预防、治疗和诊断的制剂，例如疫苗、血液制品等。</p>

<p>2020年12月30日</p>	<p>2020版《中华人民共和国药典》三部通则</p>	<p>生物制品是以微生物、细胞、动物或人体组织、体液等为原料，用于预防、治疗和诊断人体疾病的制剂，包括疫苗、免疫调节剂（免疫球蛋白及血清制品）、诊断用品等。</p>
<p>2005年11月03日</p>	<p>GMP附录《生物制品》（征求意见稿）</p>	<p>人用生物材料。所涉材料如下：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.含有毒素的细菌疫苗； 2.含有毒素的病毒疫苗； 3.抗毒素及免疫血清的测定； 4.血制品； 5.在体和离体的诊断产品； 6.其它具有生物活性的成分。其中包括过敏原，单克隆抗体，重组DNA产物，抗原-抗体复合物等。 <p>用于动物疾病防治的人用生物制剂</p>

<p>2011年3月1日</p>	<p>GMP附录《生物制品》</p>	<p>生物制品包括：细菌类疫苗（含类毒素）、病毒类疫苗、抗毒素及抗血清、血液制品、细胞因子、生长因子、酶、按药品管理的体内及体外诊断制品，以及其他活性剂制剂，如毒素、抗原、变态反应原、单克隆抗体、抗原抗体复合物、疫苗调节剂及微生物制剂等）。</p>
<p>2020年7月1日</p>	<p>GMP附录《生物制品》</p>	<p>GMP附录《生物制品》对于生物制品定义中的疫苗内容进行修订，使用疫苗来统一描述，而不是再采用细菌类疫苗和病毒类疫苗分开介绍。</p>
<p>2020年6月29日</p>	<p>生物制品登记类别与申报资料</p>	<p>生物制品可分为三类：一类是用于预防的生物制品，一类是用于治疗的，一类是用于治疗的，一类是用于治疗的。</p> <p>预防用生物制品的登记，由国家负责；对生物制剂进行注册；将其作为生物制剂进行注册管理。</p> <p>国务院卫生行政部门主管全国预防用生物制品工作。</p> <p>治疗性生物制剂指利用不同的表达体系（如细菌，酵母，昆虫，植物，</p>

		<p>哺乳动物等) 制备的蛋白, 多肽及其衍生物等生物制剂。</p> <p>细胞疗法及基因疗法、过敏原制品、微生物制剂; 二由人体、动物的组织、体液或经发酵而制成之有生理活性之产品。</p>
2017 年 9 月 1 日	生化药品	<p>生物剂是从动物组织、体液及分泌物中提取、提取、纯化得到的一种安全、有效、质量可控的药品。主要有: 蛋白、多肽、氨基酸。</p>

1.1.2 欧盟

根据欧盟指令 2001/83/EC 附录 I, 生物制品是这样的一种产品, 它的活性物质是一种生物物质。生物物质是指产自于或提取于生物源并需要物理-化学-生物学测定和生产工艺控制相结合来表征和测定质量。以下产品属于生物制品:

- ①免疫药物;
- ②人血液和血浆制品;
- ③生物技术产品;
- ④先进治疗药物。

下表详细列举每类产品包括的品种范围。见下表

表 2 生物产品品种范围

免疫药物	<p>含有疫苗, 毒素, 血清, 或过敏原的药物。</p> <p>(a) 疫苗, 毒素, 血清, 具体而言, 由下列物质组成:</p> <p>(i) 产生免疫作用的药剂: 例如霍乱疫苗, BCG, 小儿麻痹症</p>
------	--

	<p>疫苗，天花疫苗；</p> <p>(ii)免疫状况诊断用的药剂：尤其是包含结核分枝杆菌蛋白和结核杆菌蛋白 PPD、席克测试和迪克测试中的毒素、布鲁氏菌素；</p> <p>(iii)一种生成被动免疫力的药剂，例如，白喉抗毒素，抗天花球蛋白（anti-lymphocytosin），抗淋巴细胞球蛋白（anti-Lymphocyte 球蛋白）。</p> <p>(b)“过敏原产品”是指任何用于鉴别或诱导在致敏原所致免疫应答反应中的特异获得性变化的药品。</p>
<p>源于人血液或血浆的药品</p>	<p>一种以人类白蛋白，凝血因子，免疫球蛋白为主要成分的药物。</p>
<p>生物技术产品</p>	<p>通过以下生物技术工艺制备的生物药：</p> <p>(a)重组 DNA 技术；</p> <p>(b)控制表达编码原核生物和真核生物（包括转化的哺乳动物细胞）中生物活性蛋白的基因；</p> <p>(c)杂交瘤和单克隆方法。</p>
<p>先进治疗药物</p>	<p>先进治疗药物指的是以下任何一种人用药品：</p> <p>(a)组织工程产品，包括：</p> <p>(i)含有工程细胞或组织；</p> <p>(ii)表现为对具有人体性质，或用于人体以再生、修复或替换人体组织。</p> <p>(b)基因治疗药品，是指具有以下特征的生物药品：</p> <p>(i)该产品包含一种活性物质，该活性物质包含或由重组核酸组成，并用于或给予人体发挥调控、修复、替换、增加或删除基</p>

	<p>因序列的作用；</p> <p>(ii)产品的治疗作用、预防作用或诊断作用与其中所含的重组核酸直接相关，或与该序列基因表达的产物直接相关。基因治疗药品不应包括针对感染性疾病的疫苗。</p> <p>(c)体细胞治疗药品，是指具有以下特征的生物药品：</p> <p>(i)含有或由经实质性操作改变临床使用的生物特征、生理功能或相关结构特点的细胞或组织构成或由不用于受体和供体中相同本质功能的细胞或组织构成；</p> <p>(ii)具有性质或用于或给予人体能够通过细胞或组织的药理学、免疫学或代谢作用来治疗、预防或诊断疾病。</p>
--	---

1.1.3 美国

《美国公众健康服务法》(PHS Act) 351 中关于“生物制品”的定义是指：用于预防、治疗或治愈人类疾病或不适症状的病毒、治疗血清、毒素、抗毒素、疫苗、血液、血液成分或衍生物、变应原产品、蛋白质(所有化学合成多肽除外)、或类似物产品、胍凡纳明或胍凡纳明衍生物(或任何其它三价有机砷化合物)。

1.2 生物制品的分类

生物制品根据定义来基本可了解它的分类情况，一般来讲，目前主要有从以下两方面进行分类，分别是根据用途及作用分类。

1.2.1 根据用途分类

(1) 治疗药物：治疗肿瘤的白介素-2；治疗内分泌疾病的胰岛素、生长素；治疗心血管系统疾病的血管舒缓素等。

(2) 预防药物：主要是疫苗，如新冠肺炎疫苗、乙肝疫苗、禽流感疫苗等。

(3) 诊断药物：如艾滋病诊断试剂盒，流感病毒诊断试剂盒等。

1.2.2 按作用类型分类

(1) 细胞因子类药物：如白细胞介素、干扰素、集落刺激因子、肿瘤坏死因子及生长因子等。

(2) 激素类药物：如人胰岛素、人生长激素等。

(3) 酶类药物：如胃蛋白酶、尿激酶等。

(4) 疫苗：如新冠肺炎疫苗、乙肝疫苗、禽流感疫苗等。

(5) 单克隆抗体药物：如利妥昔单抗、曲妥珠单抗、阿仑珠单抗等。

(6) 反义核酸药物：如福米韦生等。

(7) RNA：干扰药物。

1.3 生物制品的命名原则

一种药物的一般名称，是指一种药物或有效成份的一种独特的，全球性的，公众拥有的名字。生物制品的一般名称是生物产品的标识，是其标准化和标准化的一个重要方面。

一、总则

1、生物制剂的一般名字应该尽量不要用与药物，解剖，生理，病理或治疗有关的生物制剂的名字。您不能用独立的字母或数字命名。

2、生物制品通用名称不采用生物制品的商品名称（包括外文名称和中文名称），用于商标注册。

3、对长期使用的生物制品的一般名称，如果有必要，可以注明以前使用过的名称。

4、对于具有多个来源（重组、化学合成或自然萃取）的同种植物，其重组来源应区别对待，例如添加“重组”标识等。

二、世界卫生组织国际非专利名称

治疗性重组蛋白（多肽）类、基因治疗和细胞治疗类生物制品，原则上应采用世界卫生组织（World Health Organization, WHO）国际非专利名称（International Nonproprietary Name, INN），其通用名称命名应符合以下原则。

1. 基本原则

（1）采用 INN 命名的生物制品，其通用名称应符合 INN 命名原则，中文通用名称原则上应与其英文 INN 相对应，可采用音译、意译或音意合译的方式，并结合具体剂型进行命名，如冻干制品在 INN 前加“注射用”，液体制品在 INN 后加“注射液”。

（2）《生物制品》中文 INN 应在发音、拼法上有其独特之处，不得与一般通用名混淆。名称要能够反映其类别（构造与功能），并且要简明，悦耳，发音容易，容易拼读，容易记忆。

2. 具体原则

（1）非糖基化化合物

以后缀表示一群蛋白或多肽，并以任意前缀表示它们之间的差异，例如：水蛭素的衍生物，其后缀是一种新的（英文 INN:– irudin）；或者用一个词来表示一系列的蛋白或多肽，根据名字中的第二个字表示它们之间的差异，例如：甘精胰岛素（英文 INN：胰岛素）。

（2）糖基化化合物

利用后缀对其进行分类，并以任意前缀表示氨基酸链间的差异；同一种糖基化度有差异的物质，要用合适的方法加以区别，例如用希腊字母（英文用全拼，中文用缩写。希腊字母应按希腊字母顺序使用）作为第二个单词显示糖基化形式的不同。重组凝血因子类，如氨基酸序列不同于天然凝血因子，也用一个随机的前缀区分，如凝血素 α （英文 INN: Octocog alfa）、贝罗凝血素 α （英文 INN:

Beroctocog alfa)、莫罗凝血素 α (英文 INN: Moroctocog alfa); 活化的凝血因子应在通用名称后用括号标注“活化”, 如依他凝血素 α (活化) [英文 INN: Eptacog alfa (activated)]。

(3) 单克隆抗体类

由后缀-mab 识别所有包含结合明确靶点的免疫球蛋白可变区的制品, 加上靶点(分子、细胞、器官)/来源词干及前缀组成, 如利妥昔单抗(英文 INN: Rituximab)。

(4) 融合蛋白

由受体分子后缀(西普: -cept)加靶点词干和前缀组成, 如阿巴它西普(英文 INN: Abatacept), 舒阿韦西普(英文 INN: Alvircept Sudotox)。

(5) 基因治疗产品

英文 INN 采用双词命名法: 词 1 为基因组件, 由前缀+词干(识别所用基因)+基因(-gene)后缀组成; 词 2 为载体组件, 由前缀+词干(病毒类型)+载体后缀(非复制型病毒载体-vec, 复制型病毒载体-repvec, 质粒载体-plasmid)。非质粒裸 DNA 制品只含词 1。

中文 INN 以后缀“基”(-gene)作为药学类别的区分, 其他词干均不再用中文汉字表述而以音译为主, 以减少中文名称字数, 一般不超过 5 个汉字。

(6) 细胞治疗产品

英文 INN 由前缀+词干 1(基因操作方式)+词干 2(细胞类型)+细胞后缀(-cel)组成。中文 INN 以后缀“赛”(-cel)作为药学类别的区分, 原则上采用音译为主的方式。

三、INN 中尚无分类的生物制品名称

1. 血液制品

动物免疫血清制品的通用名称由有效成分化学名称（抗…血清、…抗毒素等）加疾病或毒素名称组成，冻干制剂加“冻干…”，如抗狂犬病血清、冻干破伤风抗毒素。

动物来源的免疫球蛋白制品，其通用名称由有效成分化学名称（抗…免疫球蛋白或片段）加抗原成分或疾病名称及动物来源组成，冻干制剂加“冻干…”，如抗人 T 细胞猪免疫球蛋白、马破伤风免疫球蛋白 [F(ab')₂]。

2. 微生态制品

由多种细菌组成的微生态制剂，可取其 1~2 个细菌名称命名，如双歧杆菌、嗜酸乳杆菌。

3. 诊断制品

(1)以微生物或微生物特有成分命名的体内诊断产品，通常不带“诊断用”，例如：纯结核杆菌蛋白衍生物，锡克测试毒素；过敏原产品，包括过敏原名+用药部位/用法及“试剂盒”等三种成分，如螨过敏原皮肤点刺法。

(2)乙肝病毒表面抗原诊断试剂盒（ELISA），其包括：微生物/微生物抗原组分或被检出的特异性成分加上“诊断试剂盒”和“检验方法”3 部分。

2 生物制品行业发展概述

2023 年 预期全球收入为 4.294 千亿美元，全球生物制药市场从 2017 年的 2.396 千亿美元增长到 2021 年的 3.384 千亿美元，复合年增长率为 9.0%，相比于非生物药未来五年 3.4%的预期复合年均增长率，生物药的预期增速遥遥领先，即将成为全球药品支出规模增长的主要驱动力。与此同时，生物药在全球药品市场规模中的占比稳步提升，在 2020 年全球十大畅销药品中已有 4 款单抗药品，均属于生物药大类。2025 全球医药市场生物制品预期收入将达到

5.30 千亿美元，在整体医药市场中占比增长至 31%，2021–2025 预期年均复合增长率为 12.0%，增速高于整体医药的市场。

中国生物制品市场在过去几年增长迅速，增速快于全球平均水平，根据弗若斯特沙利文数据显示，2021 年中国生物药市场规模为 4,100 亿元，预计到 2025 年将超过 7,100 亿元，预期复合年均增长率达到 14.7%。生物制品行业销售额增长分析，近年来，我国生物制药工业中的大中型企业，其新产品的生产和销售规模都在不断地增加。

生物制品国产文号数量 2022 年 1752 个，比 2021 年 1721 个增加 1.8%；进口注册证号为 380 个，比 2021 年 445 个减少 17.8%。

3 中欧美官方监管体系分析及法规指南概述

以中欧美药品 GMP 监管为主题，从监管法律体系、监管机构及人员以及 GMP 检查程序三个方面对中欧美 GMP 监管进行介绍。

从对中欧美三国的药品 GMP 监管体系、机构、人员、程序和不合格后果，从而更加直观地比较中欧美三国的药品 GMP 监管异同。见下表：

表 4 中欧美 GMP 监管体系、机构、人员、程序和不合格后果

	中国	欧盟	美国
法律体系	法律：《中华人民共和国药品管理法》（2019 修订） 行政法规：《中华人民共和国药品管理法实施条例》 部门规章：《药品生	法令及法规： 2001/83/EC 2003/94/EC、 法规 1252/2014 指南：欧盟 GMP 指南 问答：关于 GMP 指南的问答	法律：《联邦食品、药品和化妆品管理法》 法规：《联邦法规汇编》第 21 大类 指南：FDA 每年公布一次生物药品评价与研发、药品评价与研发、

	产监督管理办法》 (2020)、药品生产质量管理规范 (2010 修订)及其附录		兽药、法规等指南清单， 但无法定约束力
监管机构	国家药品监督管理局 (NMPA) 和地方 各级药品监督管理 部门	欧洲药品管理局 (EMA): 欧盟各国药品 安全规制的最高权威机 构，对欧盟各国 GMP	食品药品监督管理局 (FDA)
检查人员	目前多由药品监管 部门人员兼任，正逐 步建立职业化检查 队伍	有职业化检查的队伍， 必要时可由相关领域的 专家作为检查组成员参 加；检查员分为高级检 查员与普通检查员两级	有职业化检查的队伍， 并辅以相关专家；检查 员级别从低到高分为一 级检查员、二级检查员、 三级检查员
GMP 认证/ 检查程序	生产许可检查 上市前检查 常规监督检查 有因检查	生产许可检查 上市前检查 常规监督检查 有因检查	上市前检查 常规监督检查 有因检查
GMP 检查 不合规后 果	基本符合 GMP 要求 的，需要整改的，发 出告诫信，依据风 险； 存在较大问题发出	将上传 EudraGMDP 数据库； 依据风险采取责令整 改、暂停生产、吊销生 产许可证、收回 GMP	FDA 以 483 表的形式 向企业明确现场检查缺 陷； 严重违规的将发出公布 警告信；

	<p>告诚信，依据风险相应采取暂停生产、使用、销售、进口等控制措施；</p> <p>更严重的，可能面临罚款、吊销相关证件、没收违法所得、禁止从事药品生产经营等处罚</p>	<p>证书、召回产品等措施</p>	<p>对于不能及时答复警告信或充分纠正违规行为的企业，依据风险采取停止药品批准注册、发出进口禁令/FDA 进口警报、禁令清单、法院判令等措施</p>
--	---	-------------------	--

3.1 中欧美药品 GMP 监管体系对比分析

3.1.1 中国 GMP 法规体系



图 1 中国 GMP 法规

NMPA (中国国家药品监督管理局, National Medical Products Administration)

中国药品 GMP 监管法律体系分为法律、行政法规和部门规章三个层级。《药品管理法 (2019 修订)》规定了从事药品生产活动，以及生产药品所需的原料、

辅料，应当遵守药品生产质量管理规范。《药品管理法实施条例》将根据 2019 年新修订的《药品管理法》对有关规定进一步细化，目前正在修订过程中。《药品生产监督管理办法（2020 修订）》对上市药品的生产活动遵守 GMP 的有关要求以及药品主管部门监督检查药品生产活动进一步予以明确。《药品生产质量管理规范（2010 修订）》则明确了药品生产质量管理的具体要求；此外，《药品生产质量管理规范（2010 修订）》附录对无菌药品、生物制品、血液制品等药品或生产质量管理活动的特殊要求进行了规定。目前，国家药品监督管理局发布了 12 个附录。有关附录信息详见下表。

表 5 中国 GMP 附录

编号	名称	文号	发布日期	施行日期
附录 1.1	无菌药品	国家食品药品监督管理局公告〔2011〕16 号（国家食品药品监督管理局公告 2020 年第 58 号对《生物制品》附录进行修订，自 2020 年 7 月 1 日起施行）	2011-2-24	2011-3-1
附录 1.2	原料药			
附录 1.3	生物制品			
附录 1.4	血液制品			
附录 1.5	中药制剂			
附录 2.1	放射性药品	国家食品药品监督管理局公告〔2012〕72 号	2012-12-6	2012-12-6
附录 3.1	中药饮片	国家食品药品监督管理局公告〔2014〕32 号	2014-6-27	2014-7-1
附录 3.2	医用氧			
附录 3.3	取样			
附录 4.1	计算机化系统	国家食品药品监督管理局公告〔2015〕54 号	2015-5-26	2015-12-1
附录 4.2	确认与验证			

附录 5.1	生化药品	国家食品药品监督管理局公告〔2017〕29号	2017-3-13	2017-9-1
--------	------	------------------------	-----------	----------

3.1.2 欧盟 GMP 法规体系

EMA（欧洲药物管理局，European Medicines Agency）

欧盟的 GMP 法规基本可以分成三个层级：

第一层级为法令（Directives）和法规（Regulations），由欧洲理事和欧盟议会或欧盟委员会颁布实施。法令是欧盟用于建立统一药事法规的法律框架，各成员国需要通过立法将其转化为国内法实施；法规则无需进行转化程序，直接在各成员国适用。欧盟法令 2001/83/EC（欧洲议会和欧盟理事颁布）、2003/94/EC（欧盟委员会颁布），法规 1252/2014（欧盟委员会颁布）规定了 GMP 的原则和指引。

第二层级为指由欧盟委员会依据有关法令和法规而颁布实施的 GMP 指南，对法令和法规中规定的原则和指引进行解释。

第三个层级为由欧洲药品管理局（European Medicines Agency, EMA）发布的以问答的形式对 GMP 指南的进一步解释。



图 2

其中，欧盟委员会根据法令 2003/94/EC 制定的 GMP 指南是关于 GMP 最为重要的法律文件。GMP 指南辅之以一系列附件，这些附件修改、补充了某些

类型产品的详细准则，就某一专题提供更具体的指导。GMP 指南及其附件均需强制执行，其内容架构详见下表。

表 6 欧盟法规内容架构

第一部分药品的基本要求	
第一章质量管理	第六章质量控制
第二章人员	第七章委托生产和委托检验
第三章厂房与设备	第八章投诉和药品召回
第四章文件和记录	第九章自检
第五章生产	
第二部分-原辅料用活性物质基本要求	
原辅料用活性物质基本要求	
第三部分-药品 GMP 相关文件	
场地主文件	出口欧盟的人用药品之原料药“书面确认”模板
Q9 质量风险管理	基于健康的暴露限值设置指南,用于共享设施中不同药品生产的风险识别
Q10 药品质量体系指南说明	人用药辅料 GMP 风险评估指南
互认协议一的批次证书	试验用药品的批次证书
附件	
附录 1 无菌药品生产	附录 10 定量吸入式气雾剂的生产
附录 2 人用生物制品的生产	附录 11 计算机系统
附录 3 放射性药品生产	附录 12 药品生产中电离辐射的应用
附录 4 兽用非免疫药品的生产	附录 13 临床试验用药的生产
附录 5 免疫类兽药制品的生产	附录 14 人血液或血浆制品的生产

附录 6 医用气体生产	附录 15 确认和验证
附录 7 草药制剂的生产	附录 16 药品放行责任人验证和放行
附录 8 原辅包装材料的取样	附录 17 参数放行
附录 9 液剂、霜剂和油膏的生产	附录 19 对照样品和留样

3.1.3 美国 GMP 法规体系

FDA（美国食品和药物管理局，Food and Drug Administration）

美国药品监督管理的相关法律法规体系基本由法律（Laws）、法规（Regulations）和指南（Guidance）三个层级组成。联邦法律是 FDA 监管依据体系中最为重要的一部分，由国会起草通过，总统签署颁发。法规指的是《联邦法规汇编》（Code of Federal Regulation, CFR），药品主要规定在 CFR 中第 21 大类（Title 21 of the Code of Federal Regulations, 21 CFR）中。指南主要指的是用来解释规范和监管问题的程序性文件。

美国《联邦食品、药品和化妆品管理法》（FDCA）首次将 GMP 作为法律法规予以明确。在这些方面，药物 cGMP 是美国联邦规章的 21 个主要类别（食物和药物）的 200-299 节。因为联邦法令的修订需要通过较为繁琐的法律流程，因此，为确保法令条文的稳定性，并不需要随著制程技术的发展而经常变更，所以在联邦法令 cGMP 的条文中，并没有包含技术性的内容及详细的操作要求。美国 FDA 有权制定 GMP 的技术规范，阐述基本要求，基础原理，作为 cGMP 规章的补充文件，以及特定的实施标准。对于企业和 FDA 来说，指导方针并没有法律上的限制，在遵守有关的法律法规的情况下，可以采取其他的方式或方式，但是如果企业采取了与指导方针规定不一致的方式，则要与他们商讨该方法的适用性。美国食品药品监督管理局网站上每年都会发布一些关于生物药物的评价和研究开发、食品、兽药和实践营养学等方面的指导意见。



图 3

美国的 GMP 在前面加了一个“c”，即“current”，意指 FDA 的 GMP 标准是处于不断更新的状态。FDA 为达到这种不断更新，采取二种措施：一方面通过不断地更新指南文件；另一方面，FDA 检查员的角色类似于法官的角色，检查员这一次现场检查的结论，会对下一次现场检查有着指导意义；不断出现的质量事故和新情况，为检查员提高检查标准提供了客观依据。这意味着仅仅靠阅读法规和指南文件，没有去了解最近 FDA 检查的趋势，可能也难以达到 FDA cGMP 标准。对于希望通过 FDA cGMP 检查的企业，首先要做的工作是进行差距分析：其一，研究 FDA 最近对同类型制剂企业的检查是否有新的要求和趋势；其二，分析企业自身现状离 FDA 的要求有多大差距，需要有多大的投资（旧厂改造一般要预计到 5 年之内的政策趋势，新建厂则应该预计到 10 年的政策趋势）。

3.2 中欧美 GMP 相关监管机构及人员对比

3.2.1 监管机构

（一）中国

中国的 GMP 监督管理机构为药监局，以及各地的药品监管部门。各级药品监管机构依照法定、行政法规的规定，依法履行其职责。

国家药品监督管理局主管全国药品生产监督管理工作,对省级药品监督管理部门的药品生产监督管理工作进行监督和指导。省级药品监督管理部门负责本行政区域内的药品生产监督管理,承担药品生产环节的许可、检查和处罚等工作。药品上市许可持有人和受托生产企业不在同一省级行政区域内的,由药品上市许可持有人和受托企业各自所在地省级药品监督管理部门分别对其进行监督管理。省级药品监督管理部门应当加强监督检查信息互相通报,及时将监督检查信息更新到药品安全信用档案中,可以根据通报情况和药品安全信用档案中监管信息更新情况开展调查,对药品上市许可持有人或者受托生产企业依法作出行政处理,必要时可以开展联合检查。国家药品监督管理局食品药品审核查验中心(“核查中心”)组织制定药品检查技术规范和文件,承担境外检查以及组织疫苗巡查等,分析评估检查发现风险、作出检查结论并提出处置建议,负责各省级药品检查机构质量管理体系的指导与评估。

此外,核查中心在开展上市前 GMP 符合性检查时还涉及到与国家药品监督管理局药品审评中心(“药审中心”)的合作,在特定情况下可由核查中心和药审中心同步开展药品 GMP 上市前现场检查和药品注册现场核查。上市前 GMP 检查与注册核查的具体流程详见下图。

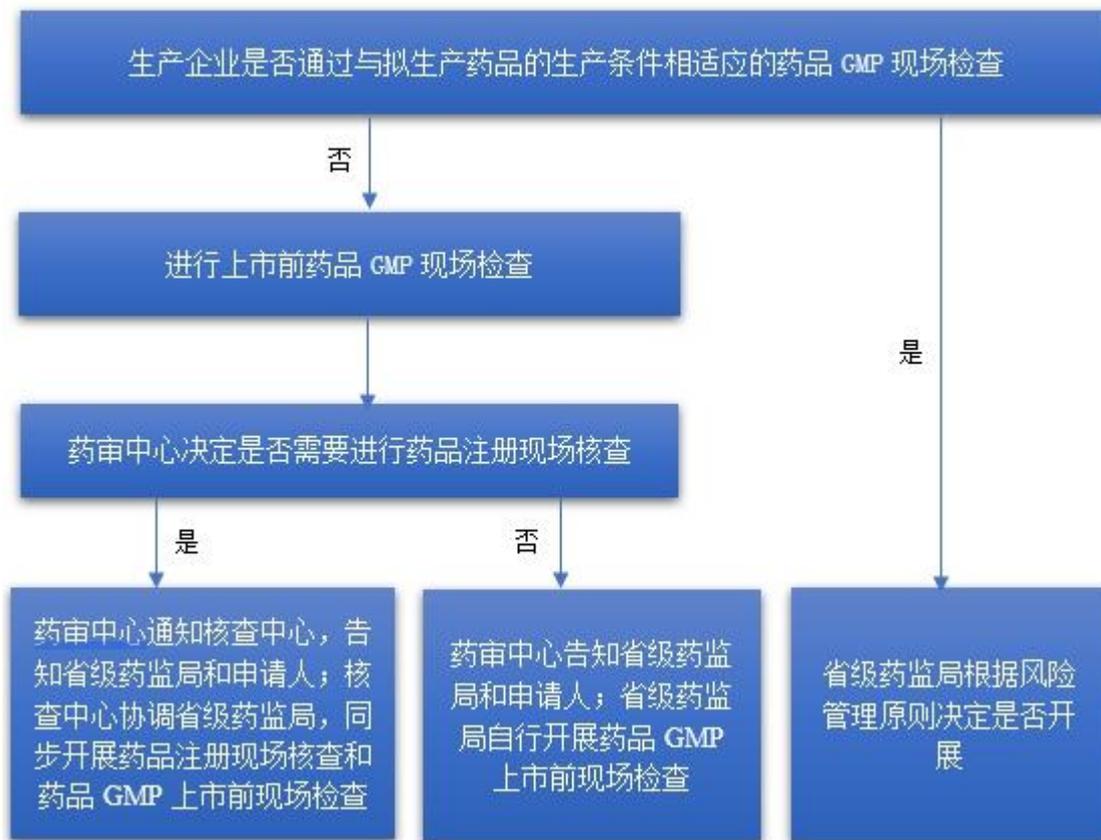


图 4 上市前 GMP 检查与注册核查衔接流程图

（二）欧盟

EMA 是欧盟各国药品安全规制的最高权威机构，负责欧盟区域内各国药品标准、申请程序、药品审批、药物评价及监管药品安全等。并对欧盟各国 GMP、GAP、GLP、GCP 等药品质量规范协调监督。

EMA 下设 7 个专家委员会，即人用药委员会、兽药委员会、罕见药委员会、草药委员会、药物警戒风险评估委员会、前沿疗法委员会、儿科用药委员会。因人用药品及兽药采用同一个 GMP 标准，欧盟的 GMP 检查职能部门设在欧洲药品评价局兽药及检查处（简称“检查处”）。负责对欧盟 GMP 有关工作进行统一和协调，参与《GMP 规范》的起草和修订，对欧盟《GMP》的规定进行解读和技术上的解释，制定欧盟《GMP》检验程序。

欧盟各成员国有各自的药品监管机构，行政上与 EMA 虽无联系，但承担了所在国药品审批互认程序和分散程序、EMA 委派的监督检查和所在国的日常监督检查、药品上市后疗效与安全性监控等工作。

另外，欧洲理事会下属的欧洲药品质量管理局（EDQM）是另一重要欧洲官方药管机构，由欧洲药典委员会技术秘书处演化而来。EDQM 可以为原料药出具 CEP 证书（Certification of suitability to Monographs of the European Pharmacopoeia，简称 Certification Of Suitability（COS），所以又称 COS 证书），涉及的生产现场调查程序，按修订法规 Directive 2001/83/EC 和 2001/82/EC 进行组织和检查。法律上并没有要求在欧洲销售原料药一定要有 COS 证书，但 COS 证书的作用在于说明相关原料药的质量根据欧洲药典质量标准得到了很好的控制，是原料药质量的“保证书”。

（三）美国

FDA 负责美国所有食品、药品（包括生物制品）、医疗器械和化妆品的监管工作。

药品 GMP 监管由 FDA 的监管事务办公室（Office of Regulatory Affairs, ORA）和药品审评研究中心（Center for Drug Evaluation and Research, CDER）负责。美国 FDA 的管理实行的是垂直领导。

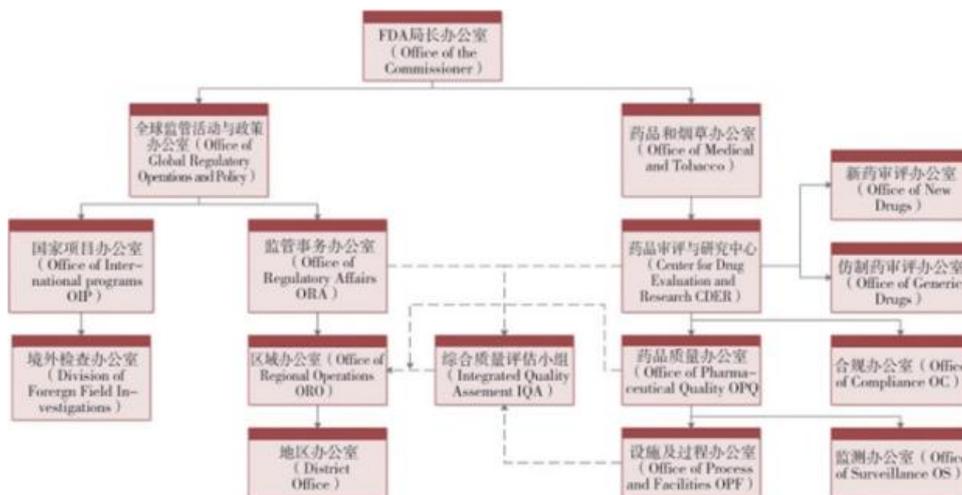


图 5 美国 FDA 药品生产质量监管主要部门设置图示

FDA 下设的监管事务办公室（Office of Regulatory Affairs, ORA）主导和执行药品质量现场检查（包括药品 GMP、GLP、GCP 和药品注册现场检查）工作，横向按地域分成东北、中部、东南、西南和太平洋五个大区进行监督管理；在垂直方向上，它采取了一种分层的管理方式。

(1) 最高管理层

地区管理局药品监督管理局现场稽查处，负责药品 GMP 检验工作的总体规划，并负责制定相关法律法规，监督管理，统一协调，对外沟通。

(2) 中间管理层

5 个区域办公室（Regional Offices），分担区域管理局的现场检查处的部分职责，统一协调辖区内的现场检查工作。管理本地区的当地办公室，负责本地区的食品、药品监管，负责对该地区的人员进行培训，对专家进行管理，并分配任务，但不直接参加当地的实地检查。

(3) 作业管理层

即 20 个地区办公室（District Offices）、若干海外办公室、百余个地方检查站，承担具体的现场检查任务。

另外，FDA 下设药品审评研究中心（Center for Drug Evaluation and Research, CDER），CDER 将与药品现场检查有关的职责细分到下属合规办公室（OC）和药品质量办公室（OPQ）。药品现场检查通过 ORA-CDER 合作模式展开。如注册批准前检查，通常由 OPQ 和 ORA 共同组成的综合质量评估团队（Integrated Quality Assessment Team, IQA）评估是否需要实施批准前现场检查，如需检查，由 IQA 根据对申请生产设施的评估和审查情况制定检查策略，ORA 组织实施，OPQ 有关人员参与现场检查，检查组完成检查报告，IQA 负责审查报告并给出建议。常规监督检查则由 OPQ 通过风险评估模型（A Risk-based Site Selection Model）选择常规监督检查的对象，由 ORA 安排监督检查。

3.2.2 人员

目前我国药品检查人员多为药品监督管理部门人员兼任，但是我国正在逐步建立的药品检查队伍。《药品管理法（2019 修订）》规定国家建立职业化、专业化药品检查员队伍。检查员应当熟悉药品法律法规，具备药品专业知识。《药品生产监督管理办法》对于建立健全职业化、专业化检查员制度进一步进行了明确和细化。

欧盟将检查员分为高级检查员与普通检查员两级，低级别检查员由高级别检查员进行培训。根据 GMP 风险级别的不同由不同级别的检查员进行 GMP 检查。欧盟检查员为机构的专职人员，必要时检查组委员会由相关领域的专家参加。

美国 FDA 现场检查人员以现场检查部门的检查员为主，以相关专家为辅；按照风险等级对检查员分为一级药品检查员、二级药品检查员和三级药品检查员三个级别，低级别检查员由高级别检查员对其进行培训。检查机构建立了完善的检查员遴选、培训、考核、奖惩等管理制度。FDA 检查员为机构的专职人员，

进行申请资料审查、检查方案的制定、现场检查、检查报告撰写、企业整改情况审核等工作。

3.3 中欧美 GMP 认证\检查程序

3.3.1 中国

2019 年新《药品管理法》发布后，我国取消了 GMP 认证程序，也不再发放药品 GMP 证书。2020 年 7 月 1 日起我国将 GMP 检查贯穿到药品生产的全生命周期，包括药品注册审查中的检查、药品生产许可审查中的检查和上市后的监督检查，监管力度大大提高。

首先，药品生产许可审查阶段融入了药品 GMP 检查标准。药品生产许可证颁发前，省级药品监管部门对企业按照 GMP 等有关规定组织开展申报资料技术审查和评定、现场检查。变更药品生产许可证许可事项时，涉及车间或者生产线的，将进行药品 GMP 符合性检查。

其次，药品注册审查过程中可能进行上市前 GMP 规范符合性检查。其中创新药、改良型新药以及生物制品必须进行上市前药品 GMP 检查，由国家药监局食品药品审核查验中心协调省级药监部门，同步开展上市前 GMP 符合性检查和药品注册现场核查；仿制药则需要进行基于风险的上市前药品 GMP 检查，由省级药监部门自行开展上市前 GMP 符合性检查。检查结束后，药品监督管理部门形成检查情况、结果书面报告，作为药品上市后监管的依据。

最后，药品上市后，省级药品监管部门将根据风险管理原则制定年度检查计划并开展监督检查。现场检查结束后将对检查中发现的缺陷进行风险评定，并作出现场检查结论。对于基本符合药品 GMP 需要整改的企业，药品监管部门将发出告诫信，并依据风险相应采取告诫、约谈、限期整改等措施；对于药品存在质

量问题或其他安全隐患的企业，药品监管部门将发出告诫信，并根据风险相应采取暂停生产、销售、使用、进口等控制措施。

3.3.2 欧洲

欧盟规定生产许可证和上市许可证取得之前都需要经过 GMP 检查，从而确保企业生产、上市的药品安全有效。

1、生产许可证及 GMP 检查

欧盟人用药法令 2001/83/EC 规定，药品生产企业应获得药品生产许可证，由各成员国批准。为了获得生产许可证，申请人至少需要一位质量授权人（Qualified Person），保证药品生产企业符合 GMP 规定。经成员国药品管理部门检查，若生产企业符合 GMP，则颁发 GMP 证书，批准生产许可证。

人用药法令 2001/83/EC 第 111 条规定，为了确保药品生产企业遵守药品法律要求，会员国主管机关应当进行反复检查。检查可能是发现生产企业不符合相关标准的“有因检查”，也可能是作为监督检查计划一部分的“常规检查”。每次检查结束后，检查员应报告生产企业是否符合 GMP 规定，并将报告内容传达给生产企业。若检查发现生产企业的生产活动存在缺陷，则检查员将进一步评估缺陷存在的风险，并划分为高、中、低三个风险等级，若被评估存在高风险，则生产企业很快会进行再次检查，且检查机构可能会采取责令整改、暂停生产或吊销生产许可证或 GMP 证书的处罚措施。

2、上市许可证及获批前 GMP 检查

(1) 获批前 GMP 检查的程序

欧盟法令 2001/83/EC 规定，药品上市应经审批颁发药品上市许可证。药品管理部门需要核实企业在上市许可申请中的内容是否符合 GMP 要求。企业在上市许可申请时，需要提交 GMP 的相关信息，以便药品管理部门预先规划批准前 GMP 合规检查。检查将涵盖活性物质生产企业和制剂产品生产企业。如果生产场所位于欧洲经济区，由于存在常规检查，通常没有必要进行批准前 GMP 检查；如果生产场所位于其他地区，除非过去 2-3 年内在相同或类似产品上进行过检查并且获得了检查结果符合 GMP 要求，生产企业通常会被要求进行批准前 GMP 检查。如果在上市许可申请的审查中发现了一些问题，则检查机构会对这些问题涉及到的产品或工艺进行检查。

检查员通常会在检查后的 15 日内向生产企业发送草拟的检查报告，征求关于事实错误、分歧点或补救措施的意见。生产企业应在 15 日内作出答复，这些答复意见将在检查报告定稿时予以考虑。定稿后，检查员会将最终的检查报告发给 EMA。检查结束后，欧盟主管部门会签发一份 GMP 证书或一份不合规报告，并上传至欧盟药品监管数据库（EudraGMDP 数据库）。不合规报告记录了 GMP 检查过程中发现的所有缺陷，将不合规报告在 EudraGMDP 数据库使得监管部门和公众了解药企在检查中存在的违规项目，实现对药企的监督目的。被发布不合规报告的企业可能面临收回 GMP 证书、召回产品等严重后果。

(2) 批准前 GMP 检查的实施

在框架结构上，批准前的 GMP 检验一般是在 EMA 的协调下进行的，并授权给申请公司所在国家的药品监管部门。检验人员根据制剂类型进行分级，并由具备制剂检验资格的检验人员负责，如有需要，检查组将由有关专业的专家组成。检查主要包括：核查申请的生产批文件和注册文件的一致性，检查生产过程，检查确认文件；如果需要抽样，应在工地上采样，

并将其密封。欧盟有关 GMP 合规检查的信息在 EudrGMDP 数据库中面向公众查询,包括 GMP 证书、GMP 不合规报告(Non-Compliance Report)。

欧洲药品管理局 GMP 违规报告的内容也是企业所属国家的责任。报告开头要注明各成员国的权威机构和报告号码。报告主要包括三个方面：一是 GMP 检查的基础资料，包括被检查单位名称、地址、报告时间、检查依据和不符合规定的结论；第二部分列举了无菌 1.1 类，无菌 1.2 类，生物制品 1.3 类，其它 1.4 类生产工艺，1.5 级包装，1.6 级质控检验等。第三节叙述了检验中发现的不符合性问题，以及由美国食品药品监督管理局（美国食品药品监督管理局）采取的收回 GMP 证书和要求召回产品等措施。

3.3.3 美国

美国 FDA 对制药企业进行现场检查，但不进行 GMP 认证，也不颁发相应的证书。FDA 对药品生产企业的现场检查分为以下三种类型：

一是常规监督检查。美国食品和药物管理局每年对制药公司进行两年一次的抽查，该抽查是根据所拥有的制药公司的质量状况制订的，并由 FDA 负责实施。



图 6 FDA 检查六大系统

FDA 按照六大系统进行 cGMP 现场检查，即质量系统、生产系统、设施与设备系统、实验室控制系统、物料系统和包装与标签系统检查。由于 FDA 没有足够的资源在检查中对每个企业在 cGMP 各个方面都进行审核，因此将现场检查分为全面检查和简化检查两类，并根据检查的目的选择检查的系统。对新建、从未进行 GMP 检查或者曾有 cGMP 违规记录、或涉嫌违反 cGMP 的企业，执行全面检查，全面检查将检查质量系统和至少另外三个其他系统；简化检查只检查质量系统和另外一个其他系统。

ORA 开展现场检查后，如未发现违规情况，则由 ORA 决定不需采取监管措施；如检查中发现违规情况认为需要采取行动，ORA 则提交 CDER/OC 办公室，CDER/OC 办公室进行最终评级后做出是否需要采取行动的决定。

二是药品批准前和批准后的检查。GMP 现场检查与药品注册评审工作结合。药品上市前，申请人提交新药申请或者仿制药申请，获得审批后，

FDA 签发批准或不批准文件。在药品批准注册前，为了确保药品生产企业现场情况与注册资料相符，同时确保生产企业已为商业生产做好了准备，FDA 会对药品生产企业进行批准前的检查（Pre-Approval Inspection, PAI）。FDA 并不要求药企在批准检查前完成商业生产的工艺验证，但是要求药企有充分的研发数据证明其具有商业生产的能力。海关总署/海关总署根据对申报材料的审查提出审查请求，海关总署予以实施；如果没有任何违法行为，也没有必要采取管制行动，那么，检查的结果就会被送到环境保护局/OPQ 办事处进行审查；如果核查发现有必要对违反行为进行处理，将由 ORA 向 CDER/OC 提出裁决。在药品批准注册后，为了审查药企在生产中发生的变化，确保这些变化已经记录在补充申请或 21 CFR 314.70 要求的年度报告中，FDA 会进行批准后检查（Post-Approval Inspections, POAI），另外，批准后检查也是常规监督检查或有因检查的基础。同样的，批准后检查也是由 CDER/OPQ 办公室提出要求，OAR 具体执行；如果发现违规情况，CDER/OC 办公室将决定是否采取行动。

三是有因检查。如果接到举报、市场反馈、抽检不合格、严重不良事件报告、发现有严重违反 GMP 要求等情况，CDER/OC 办公室会要求 ORA 开展现场检查，有因检查的并不局限于药企本身出现问题，也有可能是行业出现的药品事件。不论检查结果如何，都由 ORA 提交 CDER/OC 办公室做出决定。

检查完毕后，检查组将以 483 号的形式将现场检查中存在的问题告知企业，并要求企业按时向检查组提出整改意见，检查组对此进行了总结，并在此基础上形成了一份现场检查报告（EIR），其中包括了对检查结果、提出的警告信等内容。检查组将“483 表”和“检查报告”交至检验单位，并对检验结果进行判定。

如果在实地检查中发现公司存在严重的违规行为，FDA 将对相关公司发送警告函，并将其发布到 FDA 的官方网站上。警示函一般会清楚地表明公司已经严重违背 GMP 规定，并且列举了一些比较严重的问题。

（一）483 表格

FDA 的检查员使用 483 表来证明他们在检验过程中发现的问题。在检查完成后，检验员会发出此表单，被测试公司需在 15 个工作日内对所列不合格产品做出正式答复。

（二）EIR

检查员不但要记录 483 表，还要制作 EIR。EIR 要在检查结束后 30 个工作日内完成，再交由 FDA 地区办公室或中央办公室负责人检查，检查后会被识别为下面几种状态：

1.NAI：不需要采取措施，即在检查期间没有发现违规事项，或者发现的违规事项不足以证明采取进一步的监管措施是合理的；

2.VAI：自愿采取措施——发现了违规事项，但 ORA 不建议任何行政或监管措施；

3.OAI：官方需采取行动——发现违规项目，需要采取进一步法规措施（例如警告信）。

（三）警告信

警告信是 FDA 对企业存在严重违规行为的劝告性通知，FDA 在官网公布警告信，是对现场检查中发现违规行为的主要监管措施。对于批准前检查，当企业未通过批准前检查时，FDA 通常不会发出警告信；但是如果被查企业已有产品在美国上市，FDA 将会对在美国已上市的药品发出警告信。2019 年 10 月 1 日，上海医药工业研究院拒绝了 FDA 监督检查和批准前

检查，CDER 向其发出警告信，并在信中指出 CDER 可能发出建议，不予批准将上海医药工业研究院列为药品制造商相关的任何申请或补充申请。

在接到警示函之后，公司需要在 15 个工作日之内作出答复，说明他们是怎样改正错误的，怎样才能避免这种情况的再度发生。如果企业不能及时答复或充分纠正违规行为，可能会面临以下后果：

(1)对药品注册批准的影响（Influence on the approval）：将停止批准药品注册申请。

(2)进口禁令/FDA 进口警报（ImportStop/FDA Import Alert）：禁止药品进口至美国，海关将扣留货物。

(3) 禁令清单（Debarment List）：该清单包括了所有不允许在美国申请药品或将药品引进美国的人员。禁止清单将在 FDA 官网公开。

(4) 法院判令（Court Decree）：当 FDA 提起查封案件时，FDA 可请求法院下令允许联邦官员查封违规药品。当 FDA 提起禁令诉讼时，FDA 请求法院下令一家公司停止违反 cGMP。查封和禁令案件往往导致法院下达命令，要求公司采取许多步骤纠正违反 cGMP 的行为，其中可能包括维修设施和设备、改善卫生和清洁、进行额外检测以核实质量以及改善员工培训。FDA 也可以提起刑事诉讼，违反 cGMP 可能面临罚款，相关负责人还有可能面临监禁。

总之，欧美 GMP 监管制度较为成熟和完备，同时又有各自不同的特点。欧美药品 GMP 监管法律体系完备，从法律（法令）、法规到相关指南，从上到下对药品 GMP 监管作出详细的规定。欧美的监管机构有其各自的特点，美国以垂直领导的组织管理形式统一药品监管，欧盟则按照集中与分权的方式协调各成员国对药品 GMP 的监管。欧美的药品 GMP 认证/检查程序虽然具体实施方式不同，但是都包括药品上市批准前的符合性检查、常规检

查和有因检查,并且都及时公布和公开检查情况及结果。我国借鉴欧美 GMP 监管制度,取消了 GMP 认证程序,引入了批准前检查,强化动态监管,强调药品全生命周期符合 GMP 规定。了解中美欧药品 GMP 监管的差异,对于完善我国 GMP 监管制度具有借鉴价值,对于广大药企应对欧美 GMP 检查具有指导意义。

3.4 世界卫生组织药品 GMP (WHO-GMP)

世界卫生组织,总部设在日内瓦,有 6 个区域(非洲、欧洲、美洲、东南亚、东地中海、西太平洋)办事处、150 个国家办事处和世界各地的其他办事处。

在一九六九年的第二十二次世界卫生会议上,WHO 曾提出要把《世界卫生组织国际贸易药品质量认证办法》写入联合国大会的决议中,要求各国实行 GMP 制度。1975 年,修正后的《药品 GMP》被纳入了会议的决议中。但是,《WHO GMP》及其有关文件仅仅是对国家的一种指导与辅助,只有经过国家政府的合法程序采纳后,才会被纳入国家的标准,并取得合法的地位。

世界卫生组织的 GMP 标志着 GMP 的国际化,很多发展中国家都意识到了这种国际化的趋势,同时也意识到了国际化的直接后果就是在文档和体系上的相似性、通用性,所以,可以直接采用 WHO 的 GMP,而不需要再花时间和精力重新制定自己的 GMP。

WHO GMP 是一种国际医药贸易的技术框架文件,同时也是一种国际合作制度,它的法律地位还与所在国的立场及环境有关,若认可并同意 WHO 的协议方式,那么在两国之间的贸易中可以不进行 GMP 检验,相反,就可能要求进行 GMP 检验。虽然美国已经加入了这一合作机制,并认可了它的《框架》,但

是在实施上却存在着差异,所以在美国市场上,开发中世界的药物都要经过 FDA 的检验。

“反应停”事件发生后,美国颁布了 GMP,要求在美国以及给美国提供药品的生产企业必须强制执行,否则,所生产的药品不被认可。紧随其后,WHO 于 1967 年开始制定自己的 GMP,于 1969 年完成了第一版 GMP,1975 年进行了修订。从 80 年代开始,世界各国相继出台了 GMP,并在此基础上得到了进一步的完善与发展,许多国家(地区)相继出台了《GMP 实施导则》。世界卫生组织在二十世纪八十年代又重新修订并扩大了 GMP 导则。一九九〇年,世界卫生组织药物配方专家委员会批准了《GMP 指导原则》。1992 年世界卫生组织发布了《GMP 指导原则》。在该指导方针的第 1 节中,阐述了 GMP 的概念和必要元素;第二个部分是关于制造与品质控制的标准。两者一起构成了 WHO GMP 的指导方针。

1996 年世界卫生组织发布了 GMP 指导原则,用于确认生产过程。世界卫生组织的药物配方专家委员会于 1997 年通过了一份有关药厂“授权人”角色与责任的解释性文件。一九九七年,世界卫生组织药物制剂技术规范委员会批准了药物辅助材料的 GMP 指导原则。此后,世界卫生组织又陆续发布了一系列针对产品、临床试验及中药的 GMP 规范。

WHO 附录 2 药品 GMP 主要原则分为引言、总则、术语、制药企业的质量管理: GMP 理念和基本元素,详见下表:

表 7 WHO 附录 2

附录 2 主要原则 (引言、总则、术语)	
1、制药质量体系	10、培训
2、药品 GMP	11、人员卫生

3、清洁和卫生	12、厂房（概述；辅助区域；仓储区域；称量区域；生产区域；QC 区域）
4、确认和验证	13、设备
5、投诉	14、物料（概述；起始物料；包装材料；中间体和成品；制剂；不合格、回收、返工和重加工物料；召回产品；退货；试剂和培养基；标准品；废弃物料；其他）
6、产品召回	15、文件（概述；需要的文件）
7、委托生产、检验和其他活动概述（委托方；被委托方；合同）	16、生产良好规范（概述；过程中交叉污染和细菌污染的预防；生产操作；包装操作）
8、自检、批准（自检项目；自检团队；自检频率；自检报告；后续措施；质量审计；供应商审计和批准）	17、QC 良好规范（原材料、关键中间体、原料药和制剂的控制；检测要求；批记录审核；稳定性研究；参考文献）
9、人员（概述、关键人员）	

4 其他非官方行业组织及指南概述

4.1 国际人用药品注册技术协调会（ICH）

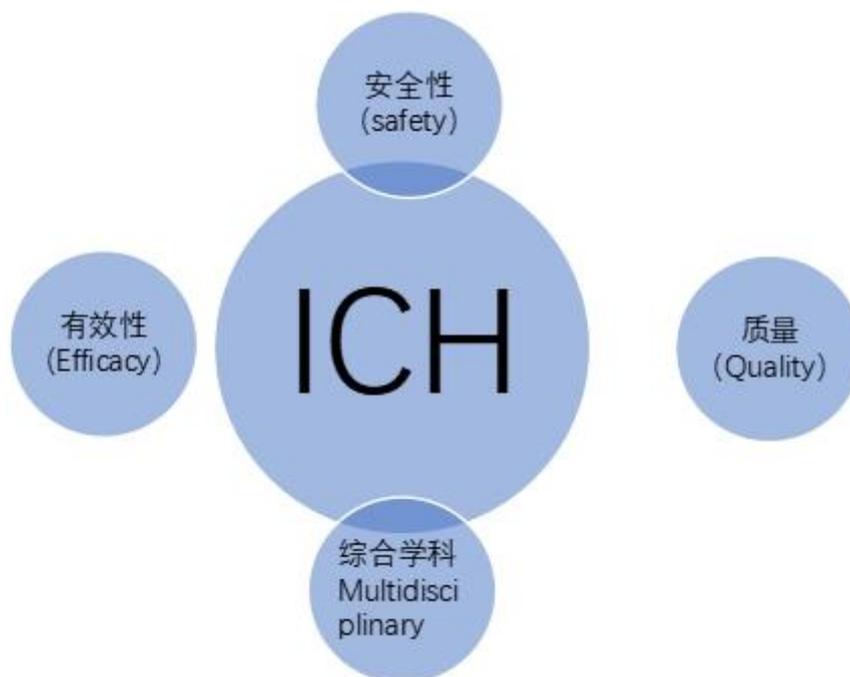


图 6 ICH 技术要求

一、 ICH 简介

国际人用药品注册技术协调会（ICH）是一个国际性非盈利组织，该组织依照瑞士法律成立于 2015 年 10 月。

ICH 的宗旨是通过技术要求的国际协调提高公众健康，这些技术标准有利于及时为患者提供新药品并保证患者可持续获得已获批药品，防止人体临床试验的不必要重复，以高效和具成本效益的方式研发、注册和生产安全、有效和高质量的药品，及在不影响安全性和有效性的前提下尽量少的使用动物试验。

1.目的

本项目拟通过国际间的合作,加速创新药物的引入,保障病人的可持续获取,促进公共卫生事业的发展,并避免重复的临床试验,保证研发、注册和生产的药品安全、高效、高品质,在保证安全有效的情况下,降低动物实验的风险。

2.任务及目标

- 为在药品注册与注册维护的技术指导原则和要求的解释与应用中为实现更大程度的协调提出建议；
- 论坛的维护，就药品技术要求的协调在监管机构和医药行业间构建科学问题对话；
- 出于国际视角，为保护公众健康作出贡献；
- 监测与更新协调的技术要求，使研发数据更大程度的相互接受；
- 因治疗的进步和药品生产新技术的发展，通过对需要议题的协调，避免未来要求的不同；
- 促进采纳新的或改善的技术研究与开发方法，更新或替代目前作法；
- 通过协调的指导原则及其使用方面信息的传播、交流及培训，鼓励通用标准的实施与接轨；
- 制定 ICH 监管活动医学词典（MedDRA）术语的政策，同时确保 MedDRA 作为方便人用药品国际监管信息分享的标准化词典的科学与技术维护、开发和传播。

二、成员和观察员

ICH 是由欧盟（EU）、欧洲制药工业协会联合会（EFPIA）、日本厚生省（MHW）、日本制药工业协会（JPMA）、美国 FDA、美国药物研究和生产联合会（PRMA）等药品管理和药品生产部门组成的。世界卫生组织（WHO）、欧洲自由贸易区（EFTA）和加拿大卫生保健局（CHPB）作为观察员；国际制药工业协会联合会（IFPMA）作为制药工业的保护伞组织参加协调会。ICH 由指

南委员会、专家工作组和秘书处组成，秘书处设在日内瓦的 IFPMA 总部。其成员和观察员详见如下：

(一) ICH 成员(MEMBERS)

1.创始监管机构成员(Founding Regulatory Members)

- 欧盟委员会 (EC)
- 美国食品药品监督管理局 (FDA)
- 日本厚生劳动省/日本药品及医疗器械管理局 (MHLW/PMDA)

2.创始行业成员(Founding Industry Members)

- 欧洲制药工业协会联合会 (EFPIA)
- 日本制药工业协会 (JPMA)
- 美国药品研究与制造商协会 (PhRMA)

3.常任监管机构成员(Standing Regulatory Members)

- 加拿大卫生部 (Health Canada)
- 瑞士医药管理局 (Swissmedic)

4.监管机构成员(Regulatory Members)

- 巴西卫生监督局 (ANVISA)
- 中国国家药品监督管理局 (NMPA)
- 新加坡卫生科学局 (HSA)
- 韩国食品药品安全部 (MFDS)

- 台湾卫生福利部食品药物管理署 (TFDA)

5.行业成员(Industry Members)

- 美国生物技术创新协会 (BIO)
- 国际仿制药和生物类似药协会 (IGBA)
- 全球自我医疗联合会 (Global Self-Care Federation)

(二) 观察员(OBSERVERS)

1.常任观察员(Standing Observers)

- 国际制药企业和协会联合会 (IFPMA)
- 世界卫生组织 (WHO)

2.立法或行政机构(Legislative or Administrative Authorities)

- 印度中央药品标准控制组织 (CDSCO)
- 古巴国家药品和医疗器械控制中心 (CECMED)
- 墨西哥联邦卫生风险保护局 (COFEPRIS)
- 哥伦比亚国家药品和食品监督局 (INVIMA)
- 摩尔多瓦药监局 (MMDA)
- 哈萨克斯坦国家中心 (National Center)
- 马来西亚国家药品管理局 (NPRA)
- 俄罗斯联邦卫生监督局 (Roszdravnadzor)
- 南非健康产品管理局 (SAHPRA)

- 亚美尼亚药物和医疗技术专业科学中心（SCDMTE）
- 澳大利亚治疗产品管理局（TGA）
- 土耳其药品和医疗器械机构(TITCK)
- 阿根廷国家药品、食品和医疗器械管理局（ANMAT）
- 以色列卫生部门（CPED）
- 约旦食品药品监督管理局（JFDA）
- 沙特阿拉伯食品药品监督管理局（SFDA）

3.区域协调组织(Regional Harmonisation Initiatives , RHIs)

- 亚太经济合作组织（APEC）
- 东南亚国家联盟（ASEAN）
- 东非共同体（EAC）
- 海湾健康委员会（GHC）
- 南非发展协会（SADC）

4. 国际制药行业组织 (International Pharmaceutical Industry Organisation)

- 活性药物成分协会（APIC）

5.相关或受 ICH 指导原则影响的国际组织(International Organisation regulated or affected by ICH Guideline(s))

- 比尔和梅琳达·盖茨基金会（Bill& MelindaGates Foundation）

- 国际医学组织理事会 (CIOMS)
- 欧洲药品质量管理局 (EDQM)
- 国际药用辅料协会 (IPEC)
- 国际药品认证合作组织(PIC/S)
- 美国药典委员会(USP)

具体详见《ICH 组织章程》(4.0 版)

中国 2017 年 7 月 12 日成立 ICH 工作办公室，设在药审中心，成员单位有中检院、药典委、药审中心、核查中心、评价中心、信息中心、国际交流中心、药学会。

三、 ICH 指导原则制修订工作程序

为统一各方对药物登记的技术需求和形式， ICH 把药品登记的技术需求划分为质量、安全性、有效性和交叉技术要求四个主要部分(如注册文档的形式)，每一部分又细分为几个主题，每一个主题之下都要编写多份被普遍认同的指南，ICH 指导原则制修订过程一般分为 5 个阶段：

- 第 1 阶段：

构筑共识：新议题提案经大会批准成为新议题后，成立专家工作组。专家工作组依据概念文件和业务计划不断讨论形成第 1 阶段技术文件 (Step 1 Technical Document)，即指导原则草案的基础；

- 第 2 阶段：

第 2a 阶段确认共识：第 1 阶段的技术文件经大会批准后，全体成员大会成员将会对技术文件共识进行确认，形成第 2a 阶段终版技术文件 (Step 2a Final Technical Document)；

第 2b 阶段采纳指导原则草案：根据第 2a 阶段终版技术文件制定第 2b 阶段指导原则草案（Step 2b Draft Guideline），并由 ICH 大会监管机构成员确认的过程。

- 第 3 阶段：

监管机构征求意见和讨论：ICH 各地区/国家的监管机构对指导原则草案公开征求意见。根据反馈的意见，专家工作组进行讨论，修改指导原则草案。

- 第 4 阶段：

采纳指导原则：大会监管机构成员对指导原则草案达成最终一致，并通过。

- 第 5 阶段：

实施指导原则：ICH 各地区/国家监管机构通过各自行政程序实施指导原则。

具体修订见《ICH 工作组标准操作规程》（9.0 版）

虽然 ICH 所讨论的绝大部分内容是药品注册的技术标准，但由于药品生产的质量管理体系与药品注册有密切关系，ICH 将药品 GMP 检查的标准和内容纳入质量部分的第七个专题(Q7),形成了国际公认的原料药 GMP 标准,并于 2003 年强制执行。

四、ICH 指导原则概况

表 8 ICH 指导原则概况

类别	主要内容	ICH 指导原则数量	已有中文翻译稿的数量
Quality Guidelines 质量指导原则	化工、医药、质量保 证相关指导原则	45	42
Safety Guidelines	实验室动物实验等	20	20

安全性指导原则	临床前研究相关指导原则		
Efficacy Guidelines 有效性指导原则	人类临床研究相关指导原则	33	32
Multidisciplinary Guidelines 多学科指导原则	内容交叉涉及以上三个分类，不可单独划入任何一类的指导原则	56	34
总数		154	128

备注：此表格中所列出的 ICH 有关质量、安全性和有效性的指导原则包括指导原则及其问答文件；多学科指导原则中还包括概念文件、工作计划及相关规范性文件等，其中指导原则文件 12 个，其他文件 49 个。具体情况如下：

质量(Quality Guidelines)

表 9 质量指导原则

序号	英文题目	中文译文	阶段	发布时间	是否有中文译稿
1	Q1 Stability/稳定性				
	Q1A(R2): Stability Testing of New Drug Substances and Products	Q1A(R2): 新原料药和制剂的稳定性试验	阶段 5	2003.2.6	有

	Q1B: Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substances and Products	Q1B: 稳定性试验: 新原料药和制剂的光稳定性试验	阶段 5	1996.11.6	有
	Q1C: Stability Testing for New Dosage Forms	Q1C: 新剂型的稳定性试验	阶段 5	1996.11.6	有
	Q1D: Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products	Q1D: 新原料药和制剂稳定性试验的括号法和矩阵法设计	阶段 5	2002.2.7	有
	Q1E: Evaluation for Stability Data	Q1E: 稳定性数据的评价	阶段 5	2003.2.6	有
2	Q2 Analytical Validation/分析方法验证				
	Q2(R1): Validation of Analytical Procedures Text and Methodology	Q2 (R1): 分析方法论证: 正文和方法学	阶段 5	2005.11	有
3	Q3A – Q3D Impurities/杂质				
	Q3A(R2): Impurities in New Drug Substances	Q3A (R2) : 新原料药中的杂质	阶段 5	2006.10.25	有

	Q3B(R2): Impurities in New Drug Products	Q3B (R2) : 新药制剂中的杂质	阶段 5	2006.6.2	有
	Q3C(R8) Impurities: Guideline for Residual Solvents	Q3C (R8) : 杂质: 残留溶剂的指导原则	阶段 5	2021.4.22	有
	Q3D(R2): Guideline for Elemental Impurities	Q3D (R2) : 元素杂质指导原则	阶段 5	2022.4.26	有
4	Q4 – Q4B Pharmacopoeias/药典				
	Q4B: Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for Use in the ICH Regions	Q4B: ICH 区域所用药典文本的评价和建议	阶段 5	2007.11.1	有
	Q4B Frequently Asked Questions	Q4B: 常见问题与解答		2012.4.26	无
	Q4B Annex 1 (R1): Residue on Ignition/Sulphated Ash General Chapter	Q4B 附录 1(R1): 关于灼烧残渣/灰分 常规篇	阶段 5	2010.9.27	有
	Q4B Annex 2 (R1): Test	Q4B 附录 2(R1): 关于注	阶段 5	2010.9.27	有

<p>for Extractable Volume of Parenteral Preparations General Chapter</p>	<p>射剂可提取容量测试 常规篇</p>			
<p>Q4B Annex 3 (R1): Test for Particulate Contamination: Sub-Visible Particles General Chapter</p>	<p>Q4B 附录 3(R1): 关于颗粒污染物测试:不溶性微粒 常规篇</p>	<p>阶段 5</p>	<p>2010.9.27</p>	<p>有</p>
<p>Q4B Annex 4A (R1): Microbiological Examination of Non-Sterile Products: Microbial Enumeration Tests General Chapter</p>	<p>Q4B 附录 4A(R1):非无菌药品的微生物检查:微生物计数试验 常规篇</p>	<p>阶段 5</p>	<p>2010.9.27</p>	<p>有</p>
<p>Q4B Annex 4B (R1): Microbiological Examination of Non-Sterile Products Tests for Specified Micro-Organisms General Chapter</p>	<p>Q4B 附录 4B(R1): 非无菌产品的微生物检查—特定微生物 常规篇</p>	<p>阶段 5</p>	<p>2010.9.27</p>	<p>有</p>

<p>Q4B Annex 4C (R1): Microbiological Examination of Non-Sterile Products: Acceptance Criteria for Pharmaceutical Preparations and Substances for Pharmaceutical Use General Chapter</p>	<p>Q4B 附录 4C(R1): 非无菌 产品的微生物检查: 药物 制备以及药物使用物质的 接受标准 常规篇</p>	<p>阶段 5</p>	<p>2010.9.27</p>	<p>有</p>
<p>Q4B Annex 5 (R1): Disintegration Test General Chapter</p>	<p>Q4B 附录 5 (R1): 崩解 试验 常规篇</p>	<p>阶段 5</p>	<p>2010.9.27</p>	<p>有</p>
<p>Q4B Annex 6 Uniformity of Dosage Units General Chapter</p>	<p>Q4B 附录 6: 统一剂量单 位 常规篇</p>	<p>阶段 5</p>	<p>2013.11.13</p>	<p>无</p>
<p>Q4B Annex 7 (R2): Dissolution Test General Chapter</p>	<p>Q4B 附录 7(R2): 溶出试 验 常规篇</p>	<p>阶段 5</p>	<p>2010.11.11</p>	<p>有</p>

Q4B Annex 8 (R1): Sterility Test General Chapter	Q4B 附录 8(R1): 无菌试 验 常规篇	阶段 5	2010.9.27	有
Q4B Annex 9 (R1): Tablet Friability General Chapter	Q4B 附录 9(R1): 片剂易 碎性 常规篇	阶段 5	2010.9.27	有
Q4B Annex 10 (R1): Polyacrylamide Gel Electrophoresis General Chapter	Q4B 附录 10(R1): 聚丙烯 酰胺凝胶电泳 常规篇	阶段 5	2010.9.27	有
Q4B Annex 11: Capillary Electrophoresis General Chapter	Q4B 附录 11: 毛细管电泳 常规篇	阶段 5	2010.6.9	有
Q4B Annex 12: Analytical Sieving General Chapter	Q4B 附录 12: 分析筛选 常规篇	阶段 5	2010.6.9	有
Q4B Annex 13: Bulk Density and Tapped Density of Powders General Chapter	Q4B 附录 13: 粉末的堆密 度和振实密度	阶段 5	2012.6.7	有
Q4B Annex 14: Bacterial	Q4B 附录 14: 细菌内毒素	阶段 5	2012.10.18	有

	Endotoxins Test General Chapter	试验 常规篇			
5	Q5A – Q5E Quality of Biotechnological Products/生物技术产品质量				
	Q5A(R1): Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin	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	阶段 5	1999.9.23	有
	Q5B: Analysis of the Expression Construct in Cells Used for Production of r-DNA Derived Protein Products	Q5B: 源自重组 DNA 技术的蛋白质产品的表达载体分析	阶段 5	1995.11.30	有
	Q5C: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products	Q5C: 生物技术生物制品质量: 生物技术/生物制品稳定性试验	阶段 5	1995.11.30	有
	Q5D: Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of	Q5D: 用于生产生物技术/生物产品的细胞底物的起源和特征描述	阶段 5	1997.7.16	有

	Biotechnological/Biological Products				
	Q5E: Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in their Manufacturing Process	Q5E: 生物技术产品/生物制品在生产工艺变更前后的可比性	阶段 5	2004.11.18	有
6	Q6A- Q6B Specifications/规格				
	Q6A: Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances	Q6A: 质量标准: 原料药和新药制剂的检测方法和可接受标准: 化学药物	阶段 5	1999.10.6	有
	Q6B: Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products	Q6B: 质量规格: 生物技术/生物产品的检验程序和可接收标准	阶段 5	1999.3.10	有
7	Q7 Good Manufacturing Practice/GMP				
	Q7: Good Manufacturing	Q7: 原料药 GMP 指南	阶段 5	2000.11.10	有

	Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients				
	Q7 Questions and Answers	Q7 问答部分	阶段 5	2015.6.10	无
8	Q8 Pharmaceutical Development/药物研发				
	Q8(R2): Pharmaceutical Development	Q8(R2):药品研发	阶段 5	2009.8	有
	Q8, Q9 and Q10 Questions & Answers (R4)	关于 Q8、Q9 和 Q10 的问与答 (R4)	阶段 5	2010.11.11	有
9	Q9 Quality Risk Management/质量风险管理				
	Q9 (R1) : Quality Risk Management	Q9 (R1) : 质量风险管理	阶段 5	2023.1.18	有
10	Q10 Pharmaceutical Quality System/药物质量体系				
	Q10: Pharmaceutical Quality System	Q10: 药物质量体系	阶段 5	2008.6.4	有
11	Q11 Development and Manufacture of Drug Substances/化学药品的研发与生产				
	Q11: Development and	Q11: 原料药开发和生产	阶段 5	2012.5.1	有

	Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities)	(化学实体和生物技术/生物实体药物)			
	Q11: Questions and Answers	Q11 问答: 原料药开发和生产(化学实体和生物技术/生物实体药物)问答	阶段 5	2017.8.23	有
12	Q12 Technical And Regulatory Considerations For Pharmaceutical Product Lifecycle Management 药品生命周期管理的技术和监管考虑				
	Q12: Technical And Regulatory Considerations For Pharmaceutical Product Lifecycle Management	Q12: 药品生命周期管理的技术和监管考虑	阶段 5	2019.11.20	有
	Q12 Annexes	Q12 附件	阶段 5	2019.11.20	有

安全性(Safety Guidelines)

表 10 安全性(Safety Guidelines)

序号	英文题目	中文译文	阶段	发布时间	是否有中文译稿
----	------	------	----	------	---------

1	S1A – S1C Carcinogenicity Studies/致癌性研究				
	S1A: Need for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals	S1A: 药物致癌性试验必要性指导原则	阶段 5	1995.11.29	有
	S1B: Testing for Carcinogenicity of Pharmaceuticals	S1B: 药物致癌性试验	阶段 5	1997.7.16	有
	S1B (R1) : TESTING FOR CARCINOGENICITY OF PHARMACEUTICALS	S1B (R1) : 药物致癌性试验	阶段 4	2022.8.4	有
	S1C(R2): Dose Selection for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals	S1C(R2): 药物致癌性试验的剂量选择	阶段 5	2008.3.11	有
2	S2 Genotoxicity Studies/基因毒性研究				
	S2(R1): Guidance on Genotoxicity Testing and Data Interpretation for Pharmaceuticals Intended for Human Use	S2(R1): 人用药物遗传毒性试验和结果分析指导原则	阶段 5	2011.11.9	有

3	S3A – S3B Toxicokinetics and Pharmacokinetics/毒代动力学和药代动力学				
	S3A: Note for Guidance on Toxicokinetics: The Assessment of Systemic Exposure in Toxicity Studies	S3A: 毒代动力学指导原则 说明: 毒性研究中的全身暴露量评价	阶段 5	1994.10.27	有
	S3A Implementation Working Group Questions and Answers	S3A 问答 毒代动力学指导原则说明: 毒性研究中的全身暴露量评价-聚焦于微量采样	阶段 3	2016.1.19	有
	S3B: Pharmacokinetics Guidance for Repeated Dose Tissue Distribution Studies	S3B: 药代动力学: 重复给药的组织分布研究指导原则	阶段 5	1994.10.27	有
4	S4 Toxicity Testing/毒性试验				
	S4: Duration of Chronic Toxicity Testing in Animals (Rodent and Non Rodent Toxicity Testing)	S4: 动物慢性毒性试验的期限 (啮齿类和非啮齿类)	阶段 5	1998.9.2	有
5	S5 Reproductive Toxicology/生殖毒性				

	S5(R2):Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products & Toxicity to Male Fertility	S5(R2): 检测药品的生殖毒性以及对雄性生殖能力的毒性	阶段 5	2000.11	有
	S5 (R3) : Detection of Reproductive and Developmental Toxicity for Human Pharmaceuticals	S5(R3):人用药物生殖与发育毒性检测	阶段 5	2020.2.18	有
6	S6 Biotechnological Products/生物技术产品				
	S6(R1): Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals	S6(R1): 生物制品的临床前安全性评价	阶段 5	2011.6.12	有
7	S7A – S7B Pharmacology Studies/药理学研究				
	S7A: SAFETY PHARMACOLOGY STUDIES FOR HUMAN PHARMACEUTICALS	S7A:人用药品安全药理学试验指导原则	阶段 5	2000.11.8	有
	S7B: The Non-Clinical Evaluation of the	S7B:人用药品延迟心室复极化 (QT 间期延长) 潜在	阶段 5	2005.5.12	有

	Potential for Delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals	作用的非临床评价指导原则			
8	S8 Immunotoxicology Studies 免疫毒理学研究				
	S8: Immunotoxicity Studies for Human Pharmaceuticals	S8: 人用药物免疫毒性研究	阶段 5	2005.9.15	有
9	S9 Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals/抗癌药物的非临床评价				
	S9: Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals	S9: 抗肿瘤药物非临床评价指导原则	阶段 5	2009.10.29	有
	S9 Implementation Working Group Questions and Answers	S9: 抗肿瘤药物非临床评价指导原则问答	阶段 3	2016.6.8	有
10	S10 Photosafety Evaluation/光安全性评价				
	S10: Photosafety Evaluation of	S10: 药物光安全评价	阶段 5	2013.11.13	有

	Pharmaceuticals				
11	S11 Nonclinical Safety Testing In Support of Development of Paediatric Pharmaceuticals/儿科用药				
	S11:Nonclinical Safety Testing In Support of Development of Paediatric Pharmaceuticals	S11:支持儿科用药开发的非临床安全性评价	阶段 5	2020.4.14	有
12	S12: Nonclinical Biodistribution Considerations For Gene Therapy Products/基因治疗产品非临床生物分布的考虑				
	S12: Nonclinical Biodistribution Considerations For Gene Therapy Products	S12:基因治疗产品非临床生物分布的考虑	阶段 5	2023.3.14	有

有效性(Efficacy Guidelines)

表 11 有效性指导原则

序号	英文题目	中文译文	阶段	发布时间	是否有中文译稿
1	E1 Clinical Safety for Drugs used in Long-Term Treatment/长期使用的药物的临床安全性				

	E1: The extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety for Drugs Intended for Long-term Treatment of Non-life-threatening Conditions	E1: 人群暴露程度: 评估非危及生命性疾病长期治疗药物的临床安全性	阶段 5	1994.10.27	有
2	E2A – E2F Pharmacovigilance/药物警戒性				
	E2A: Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting	E2A: 临床安全性数据管理: 快速报告的定义和标准	阶段 5	1994.10.27	有
	E2B(R3):Implementation Guide for Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports (ICSRs) E2B(R3) Data Elements and Message Specification	E2B(R3):个例安全报告 (ICSR) 电子传输执行指导原则 E2B (R3) 数据元素和信息规范元素 (中文版: 征求意见稿)	阶段 5	2016.11.10	有

E2B(R3) QA document_v2_1	E2B(R3) 问答文件（中文版：征求意见稿）	阶段 5	2017.5.1	有
E2C(R2): Periodic Benefit–Risk Evaluation Report	E2C(R2): 定期获益—风险评估报告	阶段 5	2012.12.17	有
E2C(R2) Implementation Working Group Questions & Answers	E2C(R2)实施工作组 问答部分	阶段 5	2014.3.31	有
E2D: Post–Approval Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting	E2D: 上市后安全性数据的管理：快速报告的定义和标准（中文版：征求意见稿）	阶段 5	2003.11.12	有
E2E: Pharmacovigilance Planning	E2E: 药物警戒计划	阶段 5	2004.11.18	有
E2F:Example DSUR – Phase III Investigational Drug	E2F: 研发期间安全性更新报告示例		2010.10.05	有
E2F: Development Safety Update Report	E2F: 研发期间安全性更新报告	阶段 5	2010.8.17	有

3	E3 Clinical Study Reports/临床研究报告				
	E3: Structure and Content of Clinical Study Reports	E3: 临床研究报告的结构与内容	阶段 5	1995.11.30	有
	E3 Questions & Answers (R1) : Structure and Content of Clinical Study Reports	E3: 临床研究报告的结构和内容问与答 (R1)	阶段 5	2012.7.5	有
4	E4 Dose-Response Studies/剂量反应研究				
	E4: Dose-Response Information to Support Drug Registration	E4: 药品注册所需的量效关系信息	阶段 5	1994.3.10	有
5	E5 Ethnic Factors/种族因素				
	E5(R1): Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data	E5(R1): 接受国外临床试验数据的种族因素	阶段 5	1998.2.5	有
	E5 Implementation Working Group Questions & Answers (R1)	E5: 接受国外临床试验数据的种族因素问答 (R1)	阶段 5	2006.6.2	有

6	E6 GCP/药物临床试验管理规范				
	E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice	E6(R1): 药物临床试验管理规范指导原则	阶段 5	1996.6.10	有
	E6(R2): Integrated Addendum to Good Clinical Practice (GCP)	E6(R2): 药物临床试验管理规范综合附录	阶段 5	2016.11.9	
7	E7 Clinical Trials in Geriatric Population/老人中开展的临床试验				
	E7: Studies in Support of Special Populations: Geriatrics	E7: 特殊人群的研究: 老年医学	阶段 5	1993.6.24	有
	E7 Questions & Answers	E7 特殊人群的研究: 老年医学问答	阶段 5	2010.7.5	有
8	E8 General Considerations for Clinical Trials/临床试验的一般性考虑				
	E8(R1): General Considerations for Clinical Trials	E8(R1): 临床试验的一般考虑	阶段 5	2021.10.06	有
9	E9 Statistical Principles for Clinical Trials/临床试验的统计原则				
	E9: Statistical Principles for Clinical Trials	E9: 临床试验的统计学原则	阶段 5	1998.2.5	有

	E9(R1): Addendum on Estimands and Sensitivity Analysis in Clinical Trials	E9(R1): 临床试验中的估计目标与敏感性分析(E9 指导原则增补文件)	阶段 5	2019.11.20	有
10	E10 Choice of Control Group in Clinical Trials/试验中对照组的选择				
	E10: Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials	E10: 临床试验中对照组的选择和相关问题	阶段 5	2000.7.20	有
11	E11 Clinical Trials in Pediatric Population/儿童人群临床研究				
	E11(R1): Addendum: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population	E11(R1): 用于儿科人群的医学产品的药物临床研究	阶段 5	2017.8.18	有
12	E12 Clinical Evaluation by Therapeutic Category/根据治疗类别进行临床评价				
	E12A: Principles for Clinical Evaluation of New Antihypertensive Drugs	E12A: 抗高血压新药临床评价原则	阶段 5	2000.3.2	有
13	E14 Clinical Evaluation of QT/QTc 临床评价				
	E14: The Clinical Evaluation of QT/QTc	E14:非抗心律失常药物 QT/QTc 间期延长及致心	阶段 5	2005.5.12	有

	Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs	律失常潜力的临床评价			
	E14 Implementation Working Group Questions & Answers (R3)	E14 实施工作组 问答部分 (R3)	阶段 5	2015.12.10	有
	E14/S7B: Clinical and Nonclinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential Questions and Answers	E14/S7B: QT/QTc 间期延长及潜在致心律失常作用的临床和非临床评价问答	阶段 5	2022.02.21	有
14	E15 Definitions in Pharmacogenetics/Pharmacogenomics/药物基因组学以及遗传药理学相关定义				
	E15: Definitions for Genomic Biomarkers, Pharmacogenomics, Pharmacogenetics, Genomic Data and	E15: 基因组生物标志物、药物基因组学、遗传药理学、基因组数据和样本编码分类的定义	阶段 5	2007.11.1	有

	Sample Coding Categories				
15	E16 Qualification of Genomic Biomarkers/基因组生物标志物的合格条件				
	E16: Biomarkers Related to Drug or Biotechnology Product Development: Context, Structure and Format of Qualification Submissions	E16: 药物或生物技术产品开发相关的生物标志物: 资格认定申请的背景资料、结构和格式	阶段 5	2010.8.20	有
16	E17 Multi-Regional Clinical Trials/多地区临床试验				
	E17: General principle on planning and Designing Multi-Regional Clinical Trials	E17: 多区域临床试验计划与设计的一般原则	阶段 5	2019.11.12	有
17	E18 Genomic Sampling/基因组取样				
	E18: Genomic Sampling and Management of Genomic Data	E18: 基因组采样和基因组数据管理指导原则 (中文翻译公开征求意见稿)	阶段 5	2015.12.10	有
18	E19: A Selective Approach To Safety Data Collection In Specific Late-Stage				

	Pre-approval Or Post-Approval Clinical Trials/在特定的上市前后期或上市后临床试验中选择性收集安全性数据				
	E19: A Selective Approach To Safety Data Collection In Specific Late-Stage Pre-approval Or Post-Approval Clinical Trials	E19: 在特定的上市前后期或上市后临床试验中选择性收集安全性数据	阶段 5	2022.09.27	有

多学科(Multidisciplinary Guidelines)

表 12 多学科指导原则

序号	英文题目	中文译文	阶段	发布时间	是否有中文译稿
1	M1 MedDRA Terminology 监管活动医学词典				
	MedDRA Points to Consider Companion Document	MedDRA 数据检索和展示: 考虑要点		2018.06	有
	MedDRA Term Selection: Points to Consider	MedDRA 术语选择: 考虑要点		2018.09.01	有
	MedDRA Best Practices	MedDRA 最佳规范		2018	有

2	M2 Electronic Standards 电子标准				
	M2 : Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information Final Concept Paper	M2: 监管信息电子传输标准 最终概念文件		1994.10.27	有
	Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information (ESTRI) General Recommendation – Procedure	监管信息电子传输标准 一般性建议-程序		2015.6.11	有
	Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information (ESTRI)–Gateway	监管信息电子传输标准 一般性建议-ESTRI 网关		2015.6.11	有
	Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information (ESTRI) File Format Recommendation – PDF	监管信息电子传输标准 文件格式建议-PDF		2011.4.5	有
	Electronic Standards for	监管信息电子传输标准		2005.11.10	有

<p>the Transfer of Regulatory Information (ESTRI) File Format Recommendation - XML</p>	<p>文件格式建议-XML</p>			
<p>Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information (ESTRI) File Format Recommendation - PDF/A</p>	<p>监管信息电子传输标准 文件格式建议-PDF/A</p>		<p>2014.6.2</p>	<p>有</p>
<p>Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information (ESTRI)File Format Recommendation - DOCX</p>	<p>监管信息电子传输标准 文件格式建议-DOCX</p>		<p>2015.6.11</p>	<p>有</p>
<p>Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information Controlled Vocabularies Recommendation - Genericode</p>	<p>监管信息电子传输标准 受控词汇建议-通用编码</p>		<p>2015.6.11</p>	<p>有</p>

Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information Information Transfer Recommendation - EDIINT V3.0	监管信息电子传输标准 信息传输建议-EDIINT V3.0		2018.6.7	有
Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information (ESTRI) File Integrity - MD5	监管信息电子传输标准 文件完整性-MD5		2010.6.10	有
Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Informaation (ESTRI) File Integrity Recommendation - SHA-256	监管信息电子传输标准 文件完整性建议 -SHA-256		2015.6.11	有
M2: Glossary of Terms and Abbreviations	M2: 术语和缩略语词汇表		2015.6.11	有
M2: File Format Criteria	M2: 文件格式标准		2014.11.10	有
Use of OIDs & UUIDs in	OID 和 UUID 在 ICH 消息		2015.6.11	有

	ICH Messages	中的应用			
3	M3 Nonclinical Safety Studies 非临床研究				
	M3(R2) Questions and Answers (R2)	M3(R2)问答 (R2)	阶段 5	2012.3.5	有
	M3(R2): Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals	M3(R2):支持药物进行临床试验和上市的非临床安全性研究指导原则	阶段 5	2009.6.11	有
4	M4 : The Common Technical Document 通用技术文件				
	M4 (R4): Organization of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use	M4 (R4) : 人用药物注册通用技术文档的组织 (中文版: 征求意见稿)	阶段 5	2016.6.15	有
	M4 Implementation Working Group Questions & Answers	M4 执行工作组问答 (R3) (中文版: 征求意见稿)	阶段 5	2004.6.10	有

(R3)				
The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality - M4Q(R1)	M4Q (R1) : 人用药物注册通用技术文档: 药学部分 (中文版: 征求意见稿)	阶段 5	2002.9.12	有
M4Q Implementation Working Group Questions & Answers (R1)	M4Q 执行工作组问答 (R1) (中文版: 征求意见稿)	阶段 5	2003.7.17	有
The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Safety - M4S(R2)	M4S (R2) : 人用药物注册通用技术文档: 安全性部分 (中文版: 征求意见稿)	阶段 5	2002.12.20	有
M4S Implementation Working Group Questions & Answers (R4)	M4S 执行工作组问答 (R4) (中文版: 征求意见稿)	阶段 5	2003.11.11	有

	Efficacy– M4E(R2)	M4E (R2) : 人用药物注册通用技术文档: 有效性部分 (中文版: 征求意见稿)	阶段 5	2016.6.15	有
	M4E Implementation Working Group Questions & Answers (R4)	M4E 执行工作组问答 (R4) (中文版: 征求意见稿)	阶段 5	2004.6.10	有
5	M5 Data Elements and Standards for Drug Dictionaries 药物词典的数据要素和标准				
	The Re–development of the Standard for E2B(R3) and the Development of Standards for the Identification of Medicinal Products (IDMP)(ICH M5)	ICH M5: E2B(R3)标准的再制定及医药产品鉴定标准的制定		2010.11.1	无

<p>ICH E2B(R3) Implementation Working Group ICH E2B(R3) Guideline: Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports (ICSRs)</p>	<p>E2B(R3)实施工作组 个例 病例安全报告的电子传输 问答部分</p>	<p>2.0 版 本</p>	<p>2016.11.10</p>	<p>无</p>
<p>Appendix I (B) to the Implementation Guide for Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports (ICSRs)</p>	<p>个例病例安全报告的电子 传输实施指南附录 I (B)</p>	<p>2.02 版 本</p>	<p>2016.11.10</p>	<p>无</p>
<p>Appendix I (G) to the Implementation Guide for Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports (ICSRs)</p>	<p>个例病例安全报告的电子 传输实施指南附录 I (G)</p>	<p>1.02 版 本</p>	<p>2016.11.10</p>	<p>无</p>
<p>Implementation Guide for Electronic Transmission of</p>	<p>个例病例安全报告的电子 传输实施指南</p>	<p>5.02 版 本</p>	<p>2016.11.10</p>	<p>无</p>

	Individual Case Safety Reports (ICSRs)				
6	M6 Gene Therapy 基因治疗				
	Final Concept Paper M6: Guideline on Virus and Gene Therapy Vector Shedding and Transmission	M6: 病毒和基因治疗载体的脱落和传播 终版概念文件		2009.8.26	无
	General Principles to Address Virus and Vector Shedding	解决病毒和基因治疗载体脱落的基本原则		2009.6	无
	An inventory of shedding data from clinical gene therapy trials	临床基因疗法试验脱落数据目录		2007.7.30	无
	Final Business Plan M6: Guideline on Virus and Gene Therapy Vector Shedding and Transmission	M6: 病毒和基因治疗载体的脱落和传播 终版业务计划		2009.8.27	无
7	M7 Genotoxic Impurities 遗传毒性杂质				

	M7: Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk	M7: 评估和控制药物中的 DNA 活性 (致突变) 杂质以限制潜在的致癌风险	阶段 5	2014.6.23	有
	M7(R1): Addendum to M7: Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk	M7(R1): 评价并控制药品中的 DNA 活性 (致突变) 杂质, 以降低可能的致癌危险	阶段 5	2017.3.31	有
8	M8 Electronic Common Technical Document (eCTD) 电子通用技术文件				
	Electronic Common Technical Document Specification V3.2.2	电子通用技术文件规范 V3.2.2		2008.7.16	无
	M8 : Electronic Common Technical Document Concept Paper	M8: 电子通用技术文件概念文件		2015.12.9	无
	ICH M8 EWG/IWG Work	M8: 电子通用技术文件		2017.3.13	无

Plan	工作计划			
Support Documentation for M8: eCTD EWG eCTD v4.0 Implementation Package v1.2	M8: eCTD 专家工作组 eCTD v4.0 实施包 v1.2 支持性证明文件		2016.11	无
Orientation Material for M8: eCTD EWG eCTD v4.0 Implementation Package v1.2	M8: eCTD 专家工作组 eCTD v4.0 实施包 v1.2 培训材料		2016.11	无
ICH Electronic Common Technical Document (eCTD) v4.0 Implementation Guide v1.2	ICH eCTD v4.0 实施指南 v1.2		2016.11.10	无
eCTD v4.0 Implementation Package v1.2	eCTD v4.0 实施包 v1.2			无
USFDA eCTD v4.0 Implementation Package History v1.1	美国 FDA eCTD v4.0 实施包历史 v1.1			无
USFDA Module 1	美国 FDA 模块 1 eCTD		2017.2.20	无

	Electronic Common Technical Document (eCTD) v4.0 Implementation Guide v1.1	v4.0 实施指南 v1.1			
	ICH eCTD v4.0 Requirements	ICH eCTD v4.0 要求			无
	ICH M8 Expert Working Group Specification for Submission Formats for eCTD	eCTD 提交格式规范		2016.11.10	无
	Change Control Process for the eCTD	eCTD 变更控制过程		2017.4	无
	Request for change	请求变更表			无
9	M9 Biopharmaceutics Classification System–based Biowaivers 基于生物药剂学分类系统的生物豁免				
	M9: Biopharmaceutics Classification System–based Biowaivers	M9: 基于生物药剂学分类系统的生物等效性豁免	阶段 5	2019.11.20	有

	M9 Questions and Answers	M9 问答文件	阶段 5	2019.11.20	有
10	M10 Bioanalytical Method Validation and Study Sample Analysis 生物分析方法验证及样品分析				
	M10 Bioanalytical Method Validation and Study Sample Analysis	M10: 生物分析方法验证及样品分析	阶段 5	2022.05.24	有
	M10 Questions and Answers(Q&As)	M10 问答文件	阶段 5	2022.11.16	有
	M10 Frequently Asked Questions (FAQs)	M10 常见问题解答文件	阶段 5	2022.11.11	有

中国 ICH 指导原则实施情况。国家药监局已发布公告明确实施时间点的共有 59 个 ICH 指导原则，其中 Q 系列 17 个，E 系列 21 个，S 系列 15 个，M 系列 6 个。63 个 ICH 指导原则中已实施 59 个。

表 13 国家药监局发布的指导原则

ICH 指导原则系列	序号	指导原则名称（英文）	指导原则名称（中文）	实施时间点	国家局发布的公告
Q 系列	1	Q1E: Evaluation for Stability Data	Q1E: 稳定性数据的评价	2015-02-05	国家食品药品监督管理总局关于发布普通口服固体

		Q1A(R2): Stability Testing of New Drug Substances and Products	Q1A (R2) : 新原料药和制剂的稳定性试验	2015-02-05	制剂溶出度实验技术指导原则和化学药物（原料药和制剂）稳定性研究技术指导原则的通告（2015年第3号）
		Q1D: Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products	Q1D: 新原料药和制剂稳定性试验的括号法和矩阵法设计	2015-02-05	
		Q1C: Stability Testing for New Dosage Forms	Q1C: 新剂型的稳定性试验	2015-02-05	
		Q1B: Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substances and Products	Q1B: 稳定性试验: 新原料药和制剂的光稳定性试验	2015-02-05	
	2	Q2(R1): Validation of Analytical Procedures Text and Methodology	Q2 (R1) : 分析方法论证: 正文和方法学	2020-07-21	

3	Q3A(R2): Impurities in New Drug Substances	Q3A (R2) : 新原料药中的杂质	2020-07-21	调会指导原则的公告 (2020 年第 7 号)
4	Q3B(R2): Impurities in New Drug Products	Q3B (R2) : 新药制剂中的杂质	2020-07-21	
5	Q3C(R6): Impurities: Guideline for Residual Solvents	Q3C (R6) : 杂质: 残留溶剂的指导原则	2020-07-21	
6	Q3D(R1): Guideline for Elemental Impurities	Q3D (R1) : 元素杂质指导原则	2020-07-21	
7	Q5A(R1): Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin	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	2020-07-21	
8	Q5B: Analysis of the Expression Construct	Q5B: 源自重组 DNA 技术	2020-07-21	

		in Cells Used for Production of r-DNA Derived Protein Products	的蛋白质产品的表达载体分析		
	9	Q5C: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products	Q5C: 生物技术生物制品质量: 生物技术/生物制品稳定性试验	2020-07-21	
	10	Q5D: Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products	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	2021-11-07	国家药监局关于适用《M9: 基于生物药剂学分类系统的生物等效性豁免》及问答文件和《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》国际人用药品注册技术协调会指导原则的公告(2021年第61号)
	11	Q5E: Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject	Q5E: 生物技术产品/生物制品在生产	2020-07-21	国家药监局关于适用《Q2(R1): 分析方法论证: 正文和方法学》等11个

		to Changes in their Manufacturing Process	工艺变更前后的可比性		国际人用药品注册技术协调会指导原则的公告 (2020年第7号)
1 2		Q6A: Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances	Q6A: 质量标准: 新原料药和新药制剂的检测方法和可接受标准: 化学药物	2020-07-21	
1 3		Q7: Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients/Q&As	Q7: 活性药物成分(API)的GMP指南/问答	2015-12-31	关于贯彻实施《药品生产质量管理规范(2010年修订)》(卫生部令第79号)的通知 国食药监安[2011]101号
1 4		Q8(R2): Pharmaceutical Development/Q&As	Q8(R2): 药品研发/问答	2020-01-21	国家药监局关于推荐适用《Q8(R2): 药品研发》等4个国际人用药品注册技术协调会指导原则的公告(2020年第6号)
1 5		Q9: Quality Risk Management/Q&As	Q9: 质量风险管理/问答	2020-01-21	
1 6		Q10: Pharmaceutical Quality System/Q&As	Q10: 药品质量体系/问答	2020-01-21	

	17	Q11: Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities) /Q&As	Q11: 原料药开发和生产 (化学实体和生物技术生物实体药物) /问答	2020-01-21	
E 系列	18	E1: The extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety for Drugs Intended for Long-term Treatment of Non-life-threatening Conditions	E1: 人群暴露程度: 评估非危及生命性疾病长期治疗药物的临床安全性	2022-11-12	国家药监局关于适用《E1: 人群暴露程度: 评估非危及生命性疾病长期治疗药物的临床安全性》等 15 个国际人用药品注册技术协调会指导原则的公告(2019 年第 88 号)
	19	E2A: Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting	E2A: 临床安全性数据的管理: 快速报告的定义和标准	2018-05-01	食品药品监管总局关于适用国际人用药品注册技术协调会二级指导原则的公告 (2018 年第 10 号)
	20	E2B(R3): Clinical Safety Data Management: Data Elements For	E2B(R3): 临床安全性数据的管理: 个	2022-07-01	

		Transmission of Individual Case Safety Reports (ICSRs) /Q&As	例安全报告 (ICSR) 传输的数据元素/问答		
21		E2C(R2): Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/Q&As	E2C(R2): 定期获益-风险评估报告/问答	2020-07-21	国家药监局关于可适用《E2C(R2): 定期获益-风险评估报告 (PBRER)》国际人用药品注册技术协调会指导原则的公告(2020年第86号)
22		E2D: Post-Approval Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting	E2D: 上市后安全数据管理: 快速报告的定义和标准	2018-07-01	食品药品监管总局关于适用国际人用药品注册技术协调会二级指导原则的公告(2018年第10号)
23		E2E: Pharmacovigilance Planning	E2E: 药物警戒计划	2020-05-12	国家药监局关于适用《E1: 人群暴露程度: 评估非危及生命性疾病长期治疗药物的临床安全性》
24		E2F: Development Safety Update Report	E2F: 研发期间安全性更	2019-11-12	等15个国际人用药品注

			新报告		册技术协调会指导原则的公告(2019 年第 88 号)
2 5	E3: Structure and Content of Clinical Study Reports/Q&As	E3: 临床研究报告的结构和内容/问答	2020-05-12		
2 6	E4: Dose-Response Information to Support Drug Registration	E4: 药品注册所需的量效关系信息	2020-05-12		
2 7	E5(R1): Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data/Q&As	E5 (R1) : 接受国外临床试验数据的种族因素/问答	2019-11-12		
2 8	E6(R2): Good Clinical Practice (GCP)	E6(R2): 药物临床试验质量管理规范	2020-07-01	国家药监局 国家卫生健康委关于发布药物临床试验质量管理规范的公告 (2020 年第 57 号)	
2 9	E7: Studies in Support of Special Populations: Geriatrics/Q&As	E7: 特殊人群的研究: 老年医学/问答	2020-05-12	国家药监局关于适用《E1: 人群暴露程度: 评估非危及生命性疾病长期治疗药物的临床安全性》	
3	E8: General	E8: 临床研	2020-05-		

0	Considerations for Clinical Trials	究的一般考虑	12	等 15 个国际人用药品注册技术协调会指导原则的公告(2019 年第 88 号)
	E9: Statistical Principles for Clinical Trials	E9: 临床试验的统计学原则	2020-05-12	
31	E9(R1): Addendum on Estimands and Sensitivity Analysis in Clinical Trials	E9(R1): 临床试验中的估计目标与敏感性分析	2022-01-25	国家药监局关于适用《E9 (R1): 临床试验中的估计目标与敏感性分析》国际人用药品注册技术协调会指导原则的公告(2021 年第 16 号)
32	E10: Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials	E10: 临床试验中对照组的选择和相关问题	2020-05-12	国家药监局关于适用《E1: 人群暴露程度: 评估非危及生命性疾病长期治疗药物的临床安全性》等 15 个国际人用药品注册技术协调会指导原则的公告(2019 年第 88 号)
33	E11(R1): Addendum: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population	E11 (R1): 用于儿科人群的医学产品的临床研究	2020-05-12	
3	E12A: Principles for	E12A: 抗高	2022-11-	

4	Clinical Evaluation of New Antihypertensive Drugs	血压新药临床评价原则	12	
3 5	E15: Definitions for Genomic Biomarkers, Pharmacogenomics, Pharmacogenetics, Genomic Data and Sample Coding Categories	E15: 基因生物标记物、药物基因组学、药物遗传学、基因组数据和样本编码分类的定义	2020-05-12	
3 6	E16: Biomarkers Related to Drug or Biotechnology Product Development: Context, Structure and Format of Qualification Submissions	E16: 药物或生物技术产品开发相关的生物标记物	2020-05-12	
3 7	E17: General principle on planning and Designing Multi-Regional Clinical Trials	E17: 多区域临床试验设计与设计的一般原则	2019-11-12	

	38	E18: Genomic Sampling and Management of Genomic Data	E18: 基因组采样和基因组数据管理指导原则(中文翻译公开征求意见稿)	2022-05-03	国家药监局关于适用《M3 (R2) 及问答 (R2) 支持药物进行临床试验和上市的非临床安全性研究及 br 问答》和《E18_基因组采样和基因组数据管理》国际人用药品注册技术协调会 br 指导原则的公告(2021 年第 131 号)
S 系列	39	S1A: Need for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals	S1A: 药物致癌性试验必要性指导原则	2020-05-01	国家药监局关于适用《S1A: 药物致癌性试验必要性指导原则》等 13 个国际人用药品注册技术协调会指导原则的公告(2019 年第 89 号)
	40	S1B: Testing for Carcinogenicity of Pharmaceuticals	S1B: 药物致癌性试验	2020-05-01	
	41	S1C(R2): Dose Selection for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals	S1C (R2) : 药物致癌性试验的剂量选择	2020-05-01	

4 2	S2(R1): Guidance on Genotoxicity Testing and Data Interpretation for Pharmaceuticals Intended for Human Use	S2 (R1) : 人用药物遗传毒性试验和结果分析指导原则	2020-05-01	
4 3	S3A: Note for Guidance on Toxicokinetics: The Assessment of Systemic Exposure in Toxicity Studies/Q&As	S3A: 毒代动力学指导原则说明: 毒性研究中的全身暴露量评价/问答	2020-05-01	
4 4	S3B: Pharmacokinetics Guidance for Repeated Dose Tissue Distribution Studies	S3B: 药代动力学: 重复给药的组织分布研究指导原则	2020-05-01	
4 5	S4: Duration of Chronic Toxicity Testing in Animals (Rodent and Non Rodent Toxicity	S4: 动物慢性毒性试验的期限(啮齿类和非啮齿	2020-05-01	

	Testing)	类)		
46	S5 (R3) : Detection of Reproductive and Developmental Toxicity for Human Pharmaceuticals	S5(R3): 人用药物生殖与发育毒性检测	2021-01-25	国家药监局关于适用《S5 (R3) :人用药物生殖与发育毒性检测》和《S11: 支持儿科药物开发的非临床安全性评价》国际人用药品注册技术协调会指导原则的公告 (2021 年第 15 号)
47	S6(R1): Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals	S6 (R1) : 生物制品的临床前安全性评价	2020-05-01	
48	S7A: Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals	S7A: 人用药品安全药理学试验指导原则	2020-05-01	国家药监局关于适用《S1A: 药物致癌性试验必要性指导原则》等 13 个国际人用药品注册技术协调会指导原则的公告
49	S7B: The Non-Clinical Evaluation of the Potential for Delayed Ventricular Repolarization (QT	S7B: 人用药品延迟心室复极化 (QT 间期延长) 潜在作用的非	2020-05-01	(2019 年第 89 号)

	Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals	临床评价指 导原则		
5 0	S8: Immunotoxicity Studies for Human Pharmaceuticals	S8: 人用药 物免疫毒性 研究	2020-05- 01	
5 1	S9: Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals/Q&As	S9:抗肿瘤药 物非临床评 价/问答	2020-05- 01	
5 2	S10: Photosafety Evaluation of Pharmaceuticals	S10: 药物光 安全评价	2020-05- 01	
5 3	S11:Nonclinical Safety Testing In Support of Development of Paediatric Medicines	S11: 支持儿 科用药开发 的非临床安 全性评价	2021-01- 25	国家药监局关于适用《S5 (R3):人用药物生殖与 发育毒性检测》和《S11: 支持儿科药物开发的非临 床安全性评价》国际人用 药品注册技术协调会指导 原则的公告(2021年第 15号)

M 系列	5 4	M1:Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)	M1: 监管活动医学词典	2022-07-01	食品药品监管总局关于适用国际人用药品注册技术协调会二级指导原则的公告(2018年第10号)
	5 5	M3(R2): Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals	M3(R2):支持药物进行临床试验和上市的非临床安全性研究指导原则	2021-11-03	国家药监局关于适用《M3(R2)及问答(R2)_支持药物进行临床试验和上市的非临床安全性研究及_br_问答》和《E18_基因组采样和基因组数据管理》国际人用药品注册技术协调会_br_指导原则的公告(2021年第131号)
	5 6	M4Q(R1): The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality - M4Q(R1)	M4Q(R1):人用药物注册通用技术文档:药学部分	2018-02-01	食品药品监管总局关于适用国际人用药品注册技术协调会二级指导原则的公告(2018年第10号)
		M4S(R2): The Common Technical Document for the Registration of	M4S(R2):人用药物注册通用技术	2018-02-01	

		Pharmaceuticals for Human Use: Safety - M4S(R2)	文档：安全性部分		
		M4(R4): Organization of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use	M4 (R4) : 人用药物注册申请通用技术文档的组织	2018-02-01	
		M4E(R2): Efficacy-M4E(R2)	M4E (R2) : 人用药物注册通用技术文档：有效性部分	2018-02-01	
5 7		M7(R1): Addendum to M7: Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk	M7 (R1) : 评估和控制药物中 DNA 反应性(致突变)杂质以限制潜在致癌风险	2020-07-21	国家药监局关于适用《Q2 (R1) : 分析方法论证：正文和方法学》等 11 个国际人用药品注册技术协调会指导原则的公告 (2020 年第 7 号)

58	M8 : Electronic Common Technical Document	M8: 电子通用技术文档 (eCTD)	2021-12-29	国家药监局关于实施药品电子通用技术文档申报的公告(2021年第119号)
59	M9: Biopharmaceutics Classification System-based Biowaivers/Q&As	M9: 基于生物药剂学分类系统的生物等效性豁免/问答	2021-11-07	国家药监局关于适用《M9: 基于生物药剂学分类系统的生物等效性豁免》及问答文件和《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》国际人用药品注册技术协调会指导原则的公告(2021年第61号)

4.2 国际药品认证合作组织 (PIC/S)

欧洲自由贸易区于1970年10月以“相互承认药品生产现场检验协议”为题，建立了药物检验条约组织。它的成员包括：奥地利，丹麦，芬兰，冰岛，列支敦士登，挪威，葡萄牙，瑞典，瑞士，匈牙利，爱尔兰，罗马尼亚，德国，意大利，比利时，法国，澳大利亚。《药品管理条例》的初步目的为：检验互认，统一GMP要求，统一检验制度，培训检验人员，交换信息，互相信任。

1995年，《PIC》建立后，《PIC》在接纳新的成员国方面遇到了与欧共体法律不兼容的问题，这是因为只有欧盟委员会可以同欧洲之外的其他国家签订协定，而它自己并非《PIC》的一员。作为一种替代办法，《药物核查合作项目》采取了国家卫生主管部门间的合作协定，而不是国家间的法定条约，建立了一个

以协作方案模式组成的协定组织 PIC Scheme。在 1995 年以后加入的国家，仅可参加《禁止酷刑公约》。

自 1995 年 2 月起，PIC 公司与 PIC Scheme 合作，被称为 PIC/S。其宗旨是加强参加国家 GMP 检验机构之间的联络，并维持互信，交流有关 GMP 检验的资料和经验，并为检验人员提供训练。

PIC/S 制度的确立，又一次反映了我国制药企业 GMP 向国际化方向发展的必然趋势。该组织从欧洲一些国家相互承认开始，现已扩展至 27 个，超越欧洲，已将亚洲，北美及大洋州纳入其中。《禁止滥用药物管制条例》的一个目的，就是把合作扩展到其他有条件地等同于药品 GMP 标准的国家。

其中 PIC/S 指南有 6 大系列，45 个文件。6 大系列为：1. PIC/S GMP 指南 PIC/S GMP Guide 2. 工厂主文件 Site Master Files 3. GMP 检查指南文件 Guidance documents 4. GMP 检查员指南文件 Inspectorates 5. 问答指南 Q&A Documents 6. 备忘录 Aide-Memoires。

国际药品检查组织 PIC/S 发布了最新的 GMP 指南，新版指南于 2023 年 8 月 25 日开始执行。PIC/S 最新的 GMP 指南 PE 009-17 由以下 4 个文件组成：PIC/S GMP Guide (PE 009-17) Introduction: 简介，只有 4 页；PIC/S GMP Guide (PE 009-17) Part I: 第 1 部分，GMP 的正文；PIC/S GMP Guide (PE 009-17) Part II: 第 2 部分，API 的基本要求；PIC/S GMP Guide (PE 009-17) Annexes: 附件集，包含 20 个附录和 2 个附件。

5 中欧美 GLP、GCP、GMP 规范概述及差异分析

5.1 药品非临床研究质量管理规范 (GLP)

5.1.1 概述

(一) 中国

药品非临床研究质量管理规范(Good Laboratory Practice, GLP), 是为保证药物非临床安全性评价研究的质量, 保障公众用药安全。适用于为申请药品注册而进行的药物非临床安全性评价。是指有关非临床安全性评价研究机构运行管理和非临床安全性评价研究项目从试验方案设计、组织实施、执行、检查、记录、存档和报告 等全过程的质量管理要求

药物的非临床研究是指非人体研究, 亦称为临床前研究, 为评价药物的安全性, 在实验室条件下用实验系统进行试验, 包括非人体的安全药理学试验、包括单次给药毒性试验、反复给药毒性试验、生殖毒性试验、遗传毒性试验、致癌性试验、局部毒性试验、免疫原性试验、依赖性试验、毒代动力学试验以及评价药物安全性有关的其他试验。

1999 年发布并于 1999 年 11 月 1 日起施行的《药品非临床研究质量管理规范》为中国第一版。现行版为 2017 年 7 月 27 日公布, 于 2017 年 9 月 1 日起施行, 在 2017 年 6 月 20 日经国家食品药品监督管理总局局务会议审议通过。

中国 GLP 在组织机构和人员中对机构负责人、专题负责人、主要研究者都有相应规定, 规定每个项目试验应有专题负责人, 机构负责人、专题负责人有资质要求; 仪器设备和实验材料中对动物设备均有明确规定; 要求研究机构应制定与业务相关的标准操作规程, 包括质量保证程序; 研究工作实施中对每个试验均应有名称或代号, 各种样本均应当标明名称或者代号、样本编号和采集日期, 每项研究方案及方案变更均应有经质量保证部门审查并经专题负责人批准; 明确质量保证工作内容, 并规定资料档案的保存、处理。用于注册申报材料的研究, 其档案保存期应当在药物上市后至少五年; 未用于注册申报材料的研究(如终止的研究), 其档案保存期为总结报告批准日后至少五年; 其他不属于研究档案范畴的资料应当在其生成后保存至少十年。

（二）欧盟

欧盟国家在推出 GLP 之初，均未对其执行状况进行有效的监管。日本于 1982 年制定了世界上首个 GLP 标准，这一标准在欧洲得到了广泛的关注。至一九八八年六月，欧盟委员会已统一规定，各成员国必须对其国内实验单位的 GLP 执行状况实行强制监管，以确保欧洲国家有资格获得该药物的非临床数据。

欧盟 GLP 的用途非常广泛，涉及化学品，人用药物，兽药，化妆品，食品，饲料添加剂，杀虫剂，生物杀灭剂，清洁剂等。

就项目主管与科研单位主管的工作职责而言，GLP 明确了科研单位主管仅负责科研中心的运营管理工作，而科研过程中所涉及到的技术问题则由项目主管负责。每个人在科学知识上都有自己的不足之处，分工合作，不仅能确保对科研中所涉及的科学问题有专业的了解，也能确保实验室的质量管理工作能够顺利进行。

质量部的检查是随机的，检查地点、检查时间、检查项目等都存在着许多的不确定因素，所以试验人员要始终严格按照标准的操作规程（SOP）进行，增强试验机构和工作人员的自律性，使检查中暴露出的问题都是最真实的，便于及时进行修正。

（三）美国

美国 GLP 的适用范围由美国食品药品监督管理局（FDA）和美国环境保护署（EPA）颁布。美国食品药品监督管理局的 GLP 标准适用于食品及色素添加剂，动物食物添加剂，人及动物药物，人用医疗设备，生物产品，电子产品；环境保护署的 GLP 标准适用于与健康影响，环境影响，化学测试有关的研究。

1976 年，美国食品和药物管理局在 1978 年发布了《药物 GLP 条例》，并在全国范围内大力推行，引起了很多国家和地区的重视。后来，美国食品药品监督管理局推出了一个生物研究监测方案。是美国食品及药物管理局新产品，医疗器

械，食品及色素添加剂，兽药产品的关键依据。

美国环保署于一九八〇年发布《联邦杀虫、杀菌、灭鼠剂法》及 1983 年《农药 GLP 规范》，其后于一九八九年作了扩充修正，并就这两项法令制定了特定的执行条例。这两个类别的标准虽然面向的是不同的专门领域，但是在内容上却是相当类似的。早在 1990 年，美国环境保护局就制定了《优良自动化实验室规范》（GALP）。

GLP 中规定每个试验机构都必须设立质量保证部门，以确保设备、设施、仪器、人员、方法、记录等的管理符合要求。质量保证部是一个相对独立的部门，与研究部门试验结果的利益无关。质量保证部门的人员不包含研究负责人或指导人，质量保证人员明确工作权限只限于对质量研究和质量管理文件的审查。质量保证人员只是审核试验是否按实验方案实施，审核技术先进性的是项目负责人。

美国的 GLP 要求检验报告必须附有质检部门的监督记录，这进一步突出了质检部的重要性，有力地促进了我国的非临床实验室科研工作安全和顺利开展。与此同时，美国的 GLP 对于取消不符合标准的测试机构也作了十分详尽的规定。

美国 FDA 和 EPA 提出，对试验机构监督的重点应在对新化学物质的安全评价等“关键研究”上，其监督模式是通过检查对试验机构进行资格认证，而后的监督工作主要靠审查关键研究来完成，只进行有限的常规检查。

美国 GLP 中对电子数据采集系统也做了详细规定。区别于人工收集数据，电子数据采集系统能够通过严谨的程控防止人的随意性和惰性，将人的因素弱化到系统终端地位，始终保证原始资料的真实性和可靠性，保证产生的研究资料不易更改或删除，具有可追溯性和多重关联性。对于实验数据的保存年限，美国 GLP 规定实验数据最短保存期限为向 FDA 提交申请后的 5 年，或者研究或上市申请批准后的 2 年。

在实验数据的电子采集系统和档案的管理及储存方面，欧盟与美国的 GLP

管理条款基本相同，只是欧盟没有明确规定档案储存的期限。

5.1.2 差异性

中外 GLP 文化上的差异，国外企业是我要做 GLP，而国内是政府要我做 GLP。

中外 GLP 理念上的差异，国外重体系、重效果、重管理、分级通过。允许小缺陷。国内重细节、重形式、重科学、单一通过，强调零缺陷。

中外 GLP 制度上的差异，国外无论是项目认证还是实验室认证都强调符合 GLP 要求，国内强调实验室通过 GLP 认证。国外有专职检查员队伍，向被服务的对象收取适当的费用，公证性有保证。国内均是兼职检查员，饮食方面与被服务方有经济牵扯，公证性受损害。

中外 GLP 标准上的差异，在仪器设备认证、供试品分析、垫料标准、饲料标准、动物饮水标准、LIMS 的应用等方面存在差距。执行力尚有差距。为进一步缩小差距，我们需要完善 GLP 认证体系，建立专职检查员队伍。改革 GLP 认证制度，采用项目认证或分级认证。提高 GLP 认证标准，推动 GLP 国际互认。

我国是世界上公布实施 GLP 较晚的国家，与发达国家的 GLP 相比，存在差距；但经过努力，我国的 GLP 水平已在不断提高；国内 GLP 的实施常规化，也助力了候选药物评价的科学性、合规性！

5.2 药品临床试验管理规范（GCP）

5.2.1 概述

药品临床试验管理规范(Good Clinical Practice, GCP): 是药物临床试验全过程的质量标准，包括方案设计、组织实施、监查、稽查、记录、分析、总结和报告。适用于为申请药品注册而进行的药物临床试验。药物临床试验应符合《世界医学大会赫尔辛基宣言》原则及相关伦理要求。研究对象的利益与安全应首先

予以考虑，并保证临床试验过程的规范，数据和结果科学、真实、可靠。世界一些发达国家及国际组织，如国际协调会议（ICH）、欧盟（EMA）和世界卫生组织（WHO），颁布并实施了GCP。我国颁布及实施GCP较晚，2001年2月颁布的《中华人民共和国药品管理法》首次以法律形式要求药物临床试验必须执行GCP；2003年9月，再次修订并颁布GCP；我国现行的GCP是国家药品监督管理局会同国家卫生健康委员会组织修订，于2020年7月1日起施行。与目前的国际通用协定基本一致。但是，在实际操作过程中，GCP更加注重对受试者的权利和安全的保护，重点强调了药品临床研究组织的资格认定和管理权限的集中控制；国外政府间合作伙伴关系主要集中在科研执行的过程中。

5.2.2 差异性

中国、欧盟和美国GCP检查的对比

1)建立了中国唯一的、具有自主知识产权的药品临床试验组织认证体系。针对中国的实际情况，构建完善的临床试验组织制度，既有中国的特点，又适合中国的实际情况，通过认证的形式，最大限度地确保了药品临床试验过程的规范化、科学性、可靠性，保障受试者的权利与安全，是保障药品临床试验质量的关键。

2) GCP检验制度或组织结构。欧盟、美国和日本都是高度集权、效率较高的国家法律执行机关，其新药的注册和审批机关与药品审评中心的紧密配合，及时解决申报新药的GCP检验过程中出现的问题；在中国，这一制度比较宽松，涉及到NMPA、NMPA的食品药品审核检验中心、药品审评中心、各省市自治区药监局的药品注册机构，以及国家卫计委的相应的医院管理机构，各部门的衔接和配合不流畅，运行效率比较低。

3)检查员。美国、日本、欧洲等国家拥有一批具备较高学历和实践经验的高素质专业检查员，而且不能兼职，必须接受上岗前的各种知识的教育、训练和考试，美国也要求一名资深的检查员指导一年以上。这些调查员都是非常专业的，

他们包括毒物学家，统计学家，律师，医生，生物学家等等。然而，在中国，检查人员的短缺，不论是省、自治区、直辖市的药品监督管理部门，还是国家药品监督管理局的 GCP 检查，都要聘请外部专家进行现场检查，他们都是由国家、省、自治区、直辖市的食品药品监督管理局和国家药品临床试验单位的专家组成。

4) GCP 检查的关注点、范围及细致程度不同。现场检查有时还要求试验人员进行现场操作，检查过程中，检查员还会与研究人员交流对话，对发现的问题，均会提出自己的观点和建议。在我国，检查员按《资格认定办法》《伦理指导原则》《药物临床试验数据现场检查要点》等，对试验机构的软硬件设施进行全面检查评估，内容多、工作量大、时间紧，有时只能重点检查试验设施的完备性和资料的真实性，由于时间限制，现场可能对发现的问题与研究人员不能进行充分沟通。

5) 检查结果认定不同。FDA 在现场检查后 30 天会发给被检方一份检查结果报告，结果有 3 种情况:第一种不必采取行动 (NAI)；第二种自愿采取行动 (VAI)；第三种推荐行政区分支机构进一步审核和采取行动。通过该次 GCP 检查后，认可检查的新药申请产品所提供的资料科学可靠。在欧盟，GCP 检查发现的缺陷分为主要缺陷、次要缺陷及重大缺陷。在中国，通过 GCP 现场检查，NMPA 为该药物临床试验机构颁发证书。

6) 处罚办法各不相同。在美国，触犯 GCP 的机构将被 FDA 列入黑名单，停止或永远停止其作为主要研究人员的职务，并处以罚金或监禁；在中国，对拒不配合、逃避检查的行为，依法实施行政处罚；对经 GCP 检查后，发现有虚假试验资料或虚假临床试验资料的，追究申请人、试验机构和 CRO 的责任，依法予以处理，并予以公告，不予受理。

5.3 药品生产质量管理规范（GMP）

5.3.1 概述

药品生产质量管理规范（Good Manufacturing Practice For Drugs, GMP），GMP 是人类科学技术进步和管理科学发展的必然产物，起源于美国，“因反应停药物，20 世纪最大的药物灾难”作为催生剂而诞生的。美国在 1962 年进行药品法案大修改，1963 年，美国颁布了世界上第一部 GMP，1969 年，WHO 第 22 届大会提出建议，推荐各国药品生产实施 GMP 制度。国际和中国 GMP 发展历程如下：



图 9 GMP 的发展历程

现在国际和我国 GMP 都不断发展完善，我国 GMP 监管在借鉴欧盟 GMP 制度的基础上也日趋科学化、合理化。

5.3.2 GMP 通用部分对比分析

（一）质量管理

相似点：

中国与欧洲的 GMP 均制定了相关的品质体系，其中包含了从药品注册到上市的全过程中的安全性、有效性与质控。欧洲联盟与中国的 GMP 均引进了同样的品质保证理念。美国 GMP 对质量体系没有要求，但对 21 CFR 第 210 条款和 211 条款的解释可以反映出质量体系的观念。

欧洲联盟及中国 GMP 对 ICHQ9 提出的品质控制方式进行了再一次肯定。美国的 GMP21 CFR 并未包含这样的新观念。

不同之处：中国的 GMP 规定了负责执行质量目标的最高级管理人员，这个概念来自于 ICHQ10。

（二）机构与人员

相似点：

员工必须经过符合 GMP 规定的工作之前的训练，训练必须是连续的，而且是由有资格的人执行的。应该有培训计划来确保培训定期开展，但是美国的 GMP 并没有涵盖这个项目。

区别：

欧盟及中国的 GMP 规定了生产负责人、授权人及质量负责人的首要职责。中国的 GMP 规定了对员工的最低资格要求：生产负责人（药剂或相关领域）、质量负责人（药剂或有关领域）、质量负责人（药剂或有关领域的学士学位）。美国的 GMP 并无以上的规定。

无论是欧洲的 GMP 还是中国的 GMP,都对员工的健康给予了特殊的重视,并提出了特殊的要求。有必要定期对与该产品有直接接触的雇员进行定期检查（根据中国 GMP 的规定，这种检查至少一年一次）。

只有美国 GMP 需要对咨询师的资质有要求。资质记录（简历）需要保留。

（三）厂房与设施

类似之处：

欧洲、美国及中国的 GMP 均对工厂及设备的布置、设计、建造、结构及维修等方面的规定，均须与相关营运相符。规划与设计重点应该是尽量减少出错的危险，并且容易地进行有效的清洗和维修以防止交叉污染。积聚尘埃—也就是

说，要避免对产品的品质产生不利影响。对于存储区和次要区来说，这也是一样的。

区别：

欧盟、美国、中国 GMP 虽然在一般原则上基本一致，但仍有区别，中国 GMP 洁净区与非洁净区的压差应至少达到 10 帕斯卡，而对不同产品线的分离要求也不尽相同，如欧盟 GMP 所说的“各产品之间不得接近包装，除非有物理上的隔离”，美国 GMP 则强调“以物理上或空间上的隔离，防止与其它药物的制造过程发生混淆及交叉污染”。

中国 GMP 未明确规定车间设计应按照过程逻辑路径进行合理布局，从而产生了潜在的交叉污染风险。

美国 GMP 建立了对污水处理，垃圾和其他废物的处理要求。必须立即根据建立的卫生处理规程用安全和清洁的方式进行管理。

（四）设备

相似点：

欧盟 GMP，美国 GMP 和中国 GMP 都要求生产设备需要根据规范按照预期的目的合理设计，安置和维护，以避免错误和污染的风险。设备需要建立清洁规程。设备维护和维修不能影响产品质量，设备需要按照已批准的 SOP 使用和清洁。

差异点：

中国的 GMP 在某些方面做得更加彻底。例如，完善了标准作业指导书的发布；制定维护计划，清洁模式，设备状态标识或检验标识。此外，中国 GMP 也对水质（至少使用饮用水）进行了详细的说明。上面提到的东西已经包含在 ICHQ7A（欧洲 GMP II）-原料药的优质生产指南中，但在欧洲 GMP 部分 I 或 21CFR PARTS 210 和 211 中并未提及。

（五）原料和产品

类似之处：

必须制定有关材料的收货、标识、贮存、搬运、抽样、试验、认可或拒绝的程序。所有的供应商都要被证实。必须保存原材料出货记录。所有的原材料在使用之前都要进行检测，并且要有一个隔离体系。必须识别所有的窗口。为防止相互污染及混乱（欧盟及中国 GMP 规定需指定专人负责），对已使用过的产品要进行销毁并做好登记。仓库内的原材料要有适当的摆放与流转。

差异点：

美国 GMP

药物在装箱、装箱或其它密闭容器后，应保持在地面上，并留有适当的空间，方便清洗、检查。采样容器必须有明确的标识，并包括样品材料的名称、批次、样品的容器信息、样品的时间、样品的名称。采样的资料必须在已经采样的集装箱上显示出来。药物的每一成分至少要做一次鉴定试验。如果有特殊的识别试验，也要进行。

库存周转：已批准的原料，药品容器和密闭包装应根据先进先出的原则管理。

中国 GMP

进口原辅料需要符合国家相关进口法规规定。需要对特殊原料的运输过程进行确认。

库存管理的标准：先进先出或近效期先出。

使用计算机化系统对仓库进行管理的，应当有操作规程，防止因系统故障、停机等特殊情况或者其他意外发生，以避免混淆和差错发生，

需建立专门的文档，保存经签名批准的印刷包装材料原版实样。废弃的原版实样需要进行销毁。

（六）验证和确认

相似点：

中国 GMP 和欧盟 GMP（附件 15）确认通过不同的验证阶段（DQ, IQ, OQ, PQ)对设备进行确认，对工艺和清洁方法进行验证以证明能够满足标准要求。验证需要根据预先批准的计划和文件。厂房，设施、设备的应有验证报告。对工艺要求进行周期性再验证。

差异点：

中国 GMP 没有包括回顾性或并行性验证，但是规定了验证需要根据风险评估进行实施，该步骤和美国 FDA 指南—工艺验证：主要原则和实践相吻合。

（七）文件管理

相似点：

欧洲 GMP 与中国 GMP 在文档管理上是一致的，都将文档视为品质保障体系中最基本的组成部分。二者均认可该文档可为电子原始文档或书面文档，且在必要时须在必要时及必要时设定有效期限。所有产品及包装批次均有规定，其中包括流程、清洗、采样、试验、调和及仪表记录单。必须将这些作业的结果记录在案。文件的复印件必须和正本一样。品质档案须经品质管制当局核准（美国 GMP 未作此规定）。

差异点：

美国 GMP 通则中一些部分涉及了文件实践的要求，但是并没有专列章节描述完整的要求。

中国 GMP 鼓励使用自动化生产或测试设备打印记录和图表。其他一些新版中国 GMP 涉及到的方面如下：

该批次的记录应由质检部保管，直至该产品的使用期限最少一年后才能使用（这也适用于欧洲的 GMP，根据欧洲 GMP 的要求，需要 5 年以上）。

期望收率（这也是美国 GMP 的规定）应该被纳入到标准程序中，并将其纳入到标准程序中。批次的生产记录应在各页面上注明产品的名称、规格及批次号。文件应该定期审查（这也是欧洲 GMP 的规定）。

（八）生产管理

相似点：

需要建立生产，包装，仓库和配送操作规程。需要对原料和设备进行检查并识别记录在批记录中。必须检查核对物料平衡。预防污染和交叉污染是这三个 GMP 在此章节关系的主要内容。需要在包装前后都进行清场检查。

差异点：

美国的 GMP 要求对标识进行更严格的控制。尤其是，如果在一种印刷品上，除大小、外形或色彩有显著差异外，不得采用组印的标记。在此过程中，必须对所有的贴标作业进行检测，并对打印设备进行监控，以保证其正常工作。

（九）质量控制和质量保证

相似点：

质量控制根据组织机构，文件系统和发放规程进行取样，质量标准和测试操作确保必要的相关测试已经执行；确保在物料和产品的质量符合前不能使用或出售放行。产品出售放行在中国 GMP 和欧盟 GMP 中定义为质量授权人的职责。

质量控制部独立于生产部门是确认质量控制能够正常运行的基本要求。

欧盟和美国 GMP 对基于国家药典的分析方法不用验证但是需要进行确认。

差异点：

中国 GMP 包括了实验室人员的最低资质要求，至少中专或高中学历。

按照中国 GMP 的要求，稳定性检查程序应该包含储存条件（中国药典明确规定了长期稳定试验的条件：使用符合药物标签的储存条件来替代国际医学组织推荐标准）。另外，在美国 GMP 中，对于类似治疗药物以及被称为“不符合美

国标准效应”的过敏物质，均未开展稳定性监控，但类似治疗药物的安全性评价仍需建立。

《中国 GMP 条例》包含了 ICHQ9 与 Q10 的最新理念，其内容涵盖了以下几个方面：变化控制、偏差、纠偏与防范行动、供应商评价、申诉与年度评审（欧盟与美国的 GMP 只针对申诉与产品品质检讨）。

（十）委托生产与委托检验

相似点：

欧盟 GMP 和中国 GMP 都同样要求委托生产和委托检验必须有书面签署的合同，并按照合同内容进行控制以避免错误而影响产品和工作质量。需要明确整个生产工艺的职责（原料接收，生产，取样，测试，等等）。

差异点：

美国 GMP 中涉及到的合同生产内容如下：质量控制负责对其由其他公司生产，处理，包装，或持有的药品进行批准或者拒收。

（十一）产品发运和召回

相似点：

美国 GMP 及中国 GMP 规定了每个批次的装运资料的详细记载。同时也包含了符合欧洲联盟 GMP 要求的人类医用药品合理流通的指导方针。

欧洲药品监督管理局和中国药品监督管理局规定了对召回负有责任的人，并有能力随时启动召回措施。

召回的产品必须标明位置，单独存放在一个安全的地方，以备下一步操作。

差异点：

美国 GMP 规定，应该考虑到有可能被收回的产品，并按照规定进行回收。如有必要，须将制度收回之情形告知公司有关领导。FDA 所要求的是，在该项

目完成后，该公司必须向 FDA 提交战略方案（该公司必须开始收回，而不必等到 FDA 审查其召回战略）。必须对召回的影响进行评价（21 CFR, PART7）

（十二）自检

相似点：

中国 GMP, 欧盟 GMP 和美国 GMP 都需要周期性进行自检以评估质量系统实施和维护的效果，证明工艺和产品是否能够满足预先建立的质量和标准。

自检报告应当包括发现的所有偏差，如果可行，同时包括整改实施方案。

差异点：

美国 GMP 没有明确要求进行自检（21CFR Parts210&211）

（十三）补充条款

相似点：中国 GMP 和欧盟 GMP 都是作为药品生产和质量控制的标准。无菌药品，生物产品，血液产品或者其他特殊质量管理要求的药品生产要求作为附录另行发布。

6 生物制品临床实验申请（IND）对比分析

中国药物临床试验申请，俗称 IND 申请，类同美国研究用新药申请（Investigational new drug application, IND）、欧盟 CTA（Clinical Trial Application），是指申请人在开展临床试验前，需要向相关部门递交申请，经批准后方可实施。

按照新修订《药品注册管理办法》（以下称《办法》），我国对药物临床实验申请，实行默示许可制度，即自受理之日起 60 个工作日内，如 CDE 无其他异议，则默认许可开始临床试验；欧盟新法规实施后的常规临床试验申请 CTA 审评审批时长为 60 日历日，特殊情况可延长；FDA 实行 IND 默示许可制，审核时长为 30 日历日，即从 FDA 收到 IND 申请 30 天后，若无其他异议可以默

示开展药物临床试验，除非 FDA 通知申请人，其申请中所述研究需延迟或暂停临床试验（Clinical Hold），FDA 临床暂停（Clinical hold）的过程见下文；当然，申请者也可能提前收到 FDA 通知，所申请的临床实验可以启动。

临床暂停（Clinical hold）的过程

a. 如果 IND 申请的研究资料，存在重大缺陷，FDA 通常会在 IND 提交后的第 4 周与申办方电话沟通，申办方根据 FDA 质疑的问题，开始准备资料；电话会答疑，通常 FDA 会坚持自己的观点。

b. 在第 60 天左右，FDA 会给申办方发出临床暂停信（clinical hold letter），

通常在暂停信上，FDA 会增加新的问题。

c. 根据临床暂停信的问题，准备资料，提交。可能会涉及方案的修订，药学研究等。

d. FDA 会在收到资料的 30 天内，给出是否批准临床试验的通知书。

对于药物临床实验申请资料，我国与美国和欧盟的对比如下表，FDA 和中国都是参考的 ICH -M4 的 CTD 格式，分为 Module 1（行政类信息），Module 2（综述部分），Module 3（药学信息），Module 4（非临床部分），Module 5（临床部分），主要有差异的为 M1 部分，下表就 M1 部分进行对比介绍，欧洲的 IND 申报资料跟欧美略有不同，药学部分信息主要体现在 IMPD 中：

表 16 中欧美临床试验申请（IND/CTA）主要申报资料参考清单如下：

国家和地区	中国	欧盟	美国
格式要求	CTD 格式	NEES 或 EU-CTD 格式 电子提交	CTD 格式 eCTD 方式提交
申报资料	申请表	申请表	说明函

<p>自查表</p> <p>研究药物包装标签</p> <p>研究药物说明书</p> <p>临床试验计划和方案</p> <p>统计分析计划</p> <p>数据管理计划</p> <p>研究者手册</p> <p>知情同意书样稿</p> <p>风险管理计划</p> <p>药学研究资料</p> <p>药理、毒理以及药代动力学资料</p> <p>制造及检定规程和质量标准既往临床使用经验说明（如有）</p> <p>境外研究资料（如有）</p> <p>申请人或生产企业资质证明性文件</p> <p>原辅包相关证明性文件</p> <p>各项委托研究的证明性文件</p> <p>专利信息及证明文件</p> <p>区域性信息</p>	<p>药品质量受权人（QP）</p> <p>认证</p> <p>IMPD</p> <p>研究者手册</p> <p>临床研究方案</p> <p>知情同意书样稿</p> <p>注：欧盟各个国家要求略有不同</p>	<p>1571 表</p> <p>1572 表</p> <p>3674 表</p> <p>导言和总体研究计划</p> <p>研究药物标签</p> <p>研究者手册</p> <p>临床试验方案</p> <p>知情同意书样稿</p> <p>药学研究资料</p> <p>药理、毒理以及药代动力学资料</p> <p>主要研究者简历</p> <p>既往临床使用经验（如有）</p> <p>如果 FDA 提出要求，则需包括审核申请需要的其他相关信息</p> <p>Module 2（综述部分），Module 3（药学信息），Module 4（非临床部分），Module 5（临床部分）</p>
---	--	--

	<p>Module 2 (综述部分), Module 3 (药学信息), Module 4 (非临床部分), Module 5 (临床部分)</p>		
--	--	--	--

中欧美三报不应简单地把一个新药资料做成几套文件分别报送 NMPA、EMA (欧洲药物管理局, European Medicines Agency)、FDA (美国食品和药物管理局, Food and Drug Administration), 而应该在 ICH 框架下同步开展不同国家新药开发, 研发尽可能满足各国的法规要求。

6.1 中国临床试验申请

《药品注册管理办法》所称药物临床试验是指以药品上市注册为目的, 为确保药物安全性与有效性在人体开展的药物研究。一般分为 I、II、III、IV 期临床实验以及生物等效性试验。根据药物特点和研究目的, 研究内容包括临床药理学研究、探索性临床试验、确证性临床试验和上市后研究。

根据《药品注册管理办法》第二十三、二十四、二十五和二十六条规定, 申请人完成支持药物临床试验的药学、药理毒理学等研究后, 提出药物临床试验申请的, 应当按照申报资料要求提交相关研究资料。国家药监局药品审评中心 (以下简称药审中心) 在五个工作日内完成形式审查, 申报资料符合要求的, 予以受理, 并组织药学、非临床, 临床和其他技术人员对已受理的药物临床试验申请进行审评, 受理之日起 60 日 (工作日) 内决定是否同意开展临床试验, 并通知申请人审批结果, 逾期未通知的, 视为同意, 经伦理委员会审查同意, 申请人可以按照提交的方案开展药物临床试验。

临床试验开始前申请人应在“药物临床试验登记与信息公示平台”进行临床试验相关登记。

依据《M4：人用药物注册申请通用技术文档（CTD）》、《生物制品注册分类及申报资料要求》进行资料准备。

6.2 欧盟临床试验申请（CTA）

欧盟的临床试验申请称为 CTA（Clinical Trial Application）。2022 年 1 月 31 日，人用药品临床试验法规（EU）No 536/2014 开始生效，取代了 2001/20/EC 号指令，用于临床试验监管。在欧盟范围内，提交一套申报资料、设立一体化的审评程序、提高临床试验过程及结果的透明度、从整体上对欧盟成员国的临床试验申请进行管理。

申办者需通过专门的欧盟门户网站提交 CTA 申请资料，并提议相关成员国之一作为报告成员国（the Reporting Member State, RMS）。自申办者提交档案起，相关成员国（Member States concerned, CMSs）需在 7 日内向报告成员国（RMS）传达对于该申请的意见，报告成员国（RMS）需在申办者提交档案后的 10 日内查看申请资料是否完整，确认该申请是否在范围以及是否符合要求。报告成员国应在受理之日后 45 天内通过门户网站向申办者和其他相关成员国提交评估报告的第一部分的最终部分，包括评估结论。相关成员国应在受理之日后 45 日内完成第二部分评估，并通过欧盟门户网站向发起国提交评估报告第二部分，包括评估结论。临床试验是否通过授权，各相关成员国应在报告成员国提交第一部分最终部分后的 5 日内，通过欧洲门户网站告知申办者。若涉及先进疗法，报告成员国（RMS）可将第一部分评估时间延长 50 天。

依据 Regulation (EU) No 536/2014 中“ANNEX 1 APPLICATION DOSSIER FOR THE INITIAL APPLICATION”要求进行资料准备

6.3 美国临床试验申请（IND）

FDA 管理的 IND，由研究者发起的 IND、紧急使用 IND、治疗性 IND 3 种类型。根据试验目的可以分为商业 IND 和研究 IND。

IND 的申请必须包含以下信息：动物药理学和毒理学研究（用于评估产品对于人体初始测试是否合理安全）、制造信息（原料药和制剂产品的成分、制造商、稳定性和控制的信息）、临床方案和研究者信息（用于评估初始阶段试验是否会使受试者面临不必要的风险）。

提交 IND 后，如果提交的材料无缺陷，FDA 须在收到申请之后 30 日历日内予以回复，否则自动进入临床试验阶段。对符合要求的临床试验，在临床试验开始后的 21 天内，申请人须按要求登录 ClinicalTrial.gov，登记临床试验相关信息。

依据 FDA21 CFR 312 INVESTIGATIONAL NEW DRUG APPLICATION 中 312.23 的格式和所需的必要信息进行 IND 申报资料准备。

6.4 中欧美 IND 申请对比

6.4.1 审评审批时限

表 17 中欧美临床审评审批时限

国家和地区	审评审批时限
中国	对药物临床实验申请，实行默示许可制度，即自受理之日起 60 个工作日内，如药品审评中心（CDE）无其他异议，则默认许可开始临床试验。
欧盟	常规临床试验申请 CTA 审评审批时长为 60 日历日，特殊情况可延长。
美国	FDA 实行 IND 默示许可制，审核时长为 30 日历日，即从 FDA

	收到 IND 申请 30 天后，若无其他异议可以默示开展药物临床试验，除非 FDA 通知申请人，其申请中所述研究需延迟或暂停临床试验 (Clinical Hold)；当然，申请者也可能提前收到 FDA 通知，所申请的临床实验可以启动。
--	---

6.4.2 法规依据

表 18 法规依据对比

中国	生物制品注册分类及申报资料要求	适用于生物制品
欧盟	人用药品临床实验法 EU No.536/2014	不区分化药、生物制品及疫苗
美国	21CFR 312.23 IND 内容和格式	不区分化药、生物制品及疫苗

6.4.3 综述资料要求

表 19 综述资料对比

中国	<ol style="list-style-type: none"> 1.药品名称； 2.证明性文件； 3.专利情况及其权属状态说明； 4.立题目的与依据； 5.研究结果及评价； 6.药品说明书样稿、起草说明及参考文献； 7.包装、标签设计样稿 	中国格式
----	---	------

<p>欧盟</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1.介绍和基本原则; 2.封面函; 3.EU 申请表; 4.临床试验方案; 5.研究者手册; 6.证明产品依从 GMP 的相关资料 7.辅助药品的相关资料; 8.科学建议和儿科研究计划; 9.试验药品的标签内容 	<p>ICH CTD 格式</p>
<p>美国</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1.FDA 申请表; 2.目录; 3.介绍性陈述和研发计划; 4.研究者手册; 5.临床试验方案。 	<p>ICH CTD 格式</p>

6.4.4 药学资料要求

表 20 药学资料要求对比

<p>中国</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1.没有区别临床阶段与上市申请的药学研究资料要求; 2.没有正式发布的相应技术指导原则。
<p>欧盟</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1.药学部分资料随着临床研究的进展而加强; 2.EMA 发布临床试验阶段的药学技术指导原则。

美国	<p>1.药学资料随着临床研究的进展而加强；</p> <p>2.FDA 发布不同临床试验阶段的药学研究技术指导原则。</p>
----	--

6.4.5 临床/非临床资料要求

表 21 非临床/临床资料要求对比

中国	临床资料要求	需递交支持性研究的报告
	非临床资料要求	需提交已有研究的报告
欧盟	临床资料要求	递交药理毒理总结，与研究者手册中的药理毒理总结基本一致
	非临床资料要求	递交药理毒理总结，与研究者手册中的药理毒理总结基本一致
美国	临床资料要求	递交已有临床总结，与研究者手册中的临床总结基本一致
	非临床资料要求	递交药理毒理总结，与研究者手册中的药理毒理总结基本一致

6.4.6 对比总结

1.欧美监管部门均认可药学开发随着临床研究的进展而不断深入，并发布相应的指南来制定不同临床阶段的药学资料要求。

2.由于临床试验申请与上市申请有着本质的差异，对于临床和非临床部分的资料，欧美在临床研究阶段仅要求提供相关研究数据的总结，以及符合 GLP/GCP 的声明，主要目的是保证临床试验中受试者的合法权益。研究总结内容的详细程度与研究者手册中的相应部分基本一致。临床试验是药品研发的一个阶段，尤其在临床试验前期，会面临许多的不确定性。故临床试验阶段递交资料的要求应体现阶段性特点，以符合药物研发规律。

6.5 临床试验期间变更

《药品注册管理办法》（以下简称《办法》）完善了我国药物临床试验期间变更管理制度，明确了药物临床试验期间变更的程序和要求。第二十九条明确规

定了两种方式“药物临床试验期间，发生药物临床试验方案变更、非临床或者药学的变化或者有新发现的，申办者应当按照规定，参照相关技术指导原则，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。”《办法》规定了临床试验期间补充申请的审评时限为 60 个工作日，其涉及的配套文件《研发期间安全性更新报告管理规范（试行）》已经于 2020 年 7 月 1 日起施行。

按照 FDA 的临床试验管理理念及申请架构，临床试验阶段发生任何的变更，都要在同一个 IND 项目下面。变更材料通过以下四种方法：信息修订、方案修订、安全报告和年度报告。在临床试验期间进行的变更，使用信息修订和年度报告两种方式。通过对安全性影响的风险去判断，安全性有关的药学变更为 CMC 安全性信息，一般采用信息修订的方法向 FDA 进行递交。与安全性无关的药学变更称为确证信息，可在年度报告中体现。每次递交时间需至少相隔 30 天。FDA 收到申请人的信息修订资料后，会按照习惯的规范及相对应的类别去审评。故，申请人一般都会在递交资料后等待 30 天，确保不会收到 FDA 的任何回复或沟通要求后再开始开展下一步的实施工作。

在确证信息方面，申请人用年度报告的方法向 FDA 备案。年度报告是申请人在临床试验期间每年进行的一次的内容总结概述，围绕当年临床研究进展数据进行总结和下一步开展工作的计划，收集汇总年度内临床安全的所有信息，CMC 的安全信息修订也须在年度报告中以总结概述的方式在年度报告中呈现；更新的临床前试验结果和任何改变修订也可以在年度报告中进行汇总。年度报告要在每年临床试验生效日期的 60 天内向 FDA 提交，且归纳到该药品的 IND 资料进行备案。如果没有特殊情况，FDA 不会再对申请人提交的年度报告再反馈。

EMA 在法规 (EU) No536 / 2014 中纳入临床试验批准后实质性变更修订原则, 规定了实质性变更的定义 (即临床试验获批后再进行的“任何可能对受试者安全和获益或临床试验数据可靠稳定性产生实质性影响的变更”)。欧盟对实质性变更进行通告制。

EMA 未明确规定提交的间隔期, 但申请人应该是进行充分评估后的基础上尽量减少变更和提交。在收到有效的实质性变更通告后, 伦理委员会和国家监管机构一般在 38 个自然日内回复 (特殊情况可延长), 如果国家监管机构未反对且伦理委员会支持, 那么申请人可以自己开始实施变更。

如果不是非实质性的变更, EMA 不会强制规定申请人向国家监管机构或伦理委员会提交变更通告, 但要把非实质性变更记录纳入后续提交的资料里面, 可以在后续实质性变更时同步提交。

6.5.1 中国临床试验期间变更管理

长期以来, 我国临床试验期间的变更在法规层面并没有明确递交路径和程序。2007 版《药品注册管理办法》(以下简称原《办法》) 未涉及此方面相关内容。2012 年 5 月, CDE 发布了《关于化学药 IND 申请药学研究数据提交事宜的通知》, 提出对于重大变更应提交补充申请, 对于较小变更则可以通过年报形式提交相关数据。2018 年 7 月, 国家药品监督管理局发布《关于调整药物临床试验审评审批程序的公告》, 该公告首次明确规定“对于变更临床试验方案、重大药学变更、非临床研究重要安全性发现等可能增加受试者安全性风险的, 申请人应按相关规定及时递交补充申请”, 弥补了临床试验期间变更管理的空白。

此次新《办法》进一步完善了我国药物临床试验期间变更管理制度, 明确了药物临床试验期间变更的程序和要求。第二十九条明确规定了两条方法, “药物临床试验期间, 发生药物临床试验方案变更、非临床或者药学的变化或者有新发现的, 申办者应当按照规定, 参照相关技术指导原则, 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。”新《办法》规定了临床试验期间补充申请的审评时限为 60 个工作日，其涉及的配套文件《研发期间安全性更新报告管理规范(试行)》已经于 2020 年 7 月 1 日起施行。

管理方面，《药品注册管理办法》在申报资料要求中提及需提交临床试验期间药学完善的研究资料，但未明确提交的路径和程序。中国在临床试验期间内关于药学变更的监管和系统性方面还要进一步完善。监管机构正在探索临床试验的管理的改革、推行加快上市审批，减短临床试验准入时限，更加重视在药品全生命周期的质量和风险控制。

临床试验是药品全生命周期中的重要的一部分，对其药学变更的有效管理能很好减少受试者的安全风险，缩小审评与申请人之间可能存在的认识差异，申请人协调药学、临床二者研究的同步化，尽快完善药品工艺和质量，建立良好的临床试验监管方法，可以提早药品上市。

药品临床试验期间变更的评价和药品分类密切相关。CDE 早期探讨了化药在临床试验期间药学研究方面的探索性和阶段性，认为创新药或改良新药临床研究具有探索性强的特点，因此，认可在临床试验期间处方及工艺变更的必要性，但是要保证变更前后相关研究结果的可连接性。在仿制药方面，则建议企业在申报临床试验前尽可能进行深入研究，不要在临床试验进行时改变处方工艺。但对于药学变更的其他情况，没有具体说明。

2018 年 7 月 27 日，国家药品监督管理局发布了《关于调整药物临床试验审评审批程序的公告》（2018 年第 50 号），该公告首次明确指出，临床试验期间对于可能增加受试者安全性风险的重大药学变更，申请人应按规定及时提交

补充申请，且 CDE 可看情况通知申请人修改临床试验方案，暂停或者终止临床试验。

还提出，申请人在临床试验期间如有重大生产变更的内容应定期向 CDE 提供。对临床试验期间的药学变更管理，不但参考欧美安全性风险评估理念，还借鉴了 FDA 的管理模式。该公告的发布，弥补了药监部门在临床试验期间变更监管的空白。

6.5.2 欧盟临床试验期间变更管理

欧盟临床试验期间变更采用实质性变更通告制。欧盟对申请人开展不同适应症的各项临床试验进行单独管理，即单个药品可包括多个临床试验申请，每个临床试验申请针对一项临床试验。申请人可基于不同临床试验项目简化实质性变更通告，就是在下一项临床试验申请（将包含新的临床研究批次）中包括拟实施的药学实质性变更，而无需对原临床试验项目进行实质性变更通告。

对于实质性变更，申办者需通过专门的欧盟门户网站提交 CTA 申请档案，报告成员国（the Reporting Member State, RMS）应是初始授权程序的报告成员国。自申办者提交档案起，相关成员国（Member States concerned, CMSs）需在 5 日内向报告成员国通报与实质性修改申请验证有关的任何考虑因素，报告成员国需在申办者提交档案后的 6 日内查看申请资料是否完整，确认该申请涉及实质性修改。报告成员国应在受理之日后 38 天内通过门户网站向申办者和其他相关成员国提交评估报告的第一部分包括结论在内的评估报告。有关成员国应在受理之日后 38 日内以单一决定的方式通过门户网站向申请人提交第二部分的评估报告及结论。实质性修订是否可接受，有关成员国应在报告之日起 5 日内以单一决定的方式通过门户网站告知申办者实质性修改是否获得授权。若涉及先进疗法，报告成员国可将第一部分评估时间延长 50 天。依据

Regulation (EU) No 536/2014 中“ANNEX II APPLICATION DOSSIER FOR SUBSTANTIAL MODIFICATION”要求进行资料准备。

对于非实质性修改，申办者不必向国家主管部门或道德委员会通知非实质性修改。但是，在随后提交文件时，例如在随后的实质性修改通知中，应记录非实质性修改并将其包含在文件中。非实质性修改的文件也应根据要求在试验现场或申办者场所（视情况而定）进行检查。

6.5.3 FDA 临床试验期间变更管理

在 FDA 进行的临床研究，若在临床试验阶段发生变更，可以采取四种方式进行申请，分别为方案修订、信息修订、安全报告和年度报告的形式。变更须在同意 IND 下进行，将相关资料整理后递交 FDA 进行审核。

根据 FDA 的临床试验管理理念和申请架构，在临床试验阶段发生的所有变更，都更新在同一个 IND 下面。申请人以方案修订、信息修订、安全报告、年度报告这四种形式提交临床期间变更资料。

FDA 重视药品从申请开始后研发过程的连贯性，在药品首次临床试验申请后及其在整个临床研究里持续可溯源的特定编号(IND number)，一个 IND 可对应多项拟适应症或拟开展的临床试验。通过对同一个 IND 项目内容的不断新增和修订来推动 I、II、III、IV 期临床试验的开展。FDA 临床试验申请材料主要包括：申请表、综述资料、研究计划、方案、研究者手册、药学资料、临床前资料、已有的临床资料等。

FDA 对人用药 CMC 安全性信息整体举例见表 22，需要注意的是，该表举例不能简单套用在所有药品的变更里面，如植物药或生物制品由于其本身的天然性和复杂性，申请人要具体问题具体分析的理念，对药品变更情况进行数据积累和充分评估，从而决定如何进行申报。申请人每二次递交时间至少需相隔 30 天。FDA 收到申请人的信息修订资料后，会按照惯例和规范对相应的类别审评。所

以申请人一般都会在递交后选择等待 30 天，确定 FDA 无任何回复或沟通要求后再开始进行后续工作。

表 22 FDA 认为可能涉及人用药安全性的临床期间药学变更

临床期间药学变更类别	FDA 认为可能影响药品安全性的药学变更
产品制剂处方的变更	药品的组分和/或剂型发生变更
起始原材料或物料的变更	对于从天然原材料衍生生产原料药、原材料来源或原产国发生变更 对于发酵生产的原料药，微生物种属和/或株型发生变更
生产相关的变更（原料药/原液、中间产物、制剂等）	用于生产原料药的化学合成方式变更 在发酵生产或从天然原材料（如植物、动物或人体）衍生生产过程中可能影响原料药质量的工艺变更 在发酵生产或从天然原材料的衍生生产过程中将直接或间接影响病毒清除或杂质去除的工艺变更 从一种生产方法（如化学合成、发酵或天然原材料衍生）变更为另一种生产方法 原料药或终产品的灭菌方法变更 在终产品生产过程中能影响药品质量的生产工艺变更
质量标准及检测方法的变更（原辅料、原料药/原液、中间产物、制剂、参比品等）	在质量标准中增加或删除理化检验项目 质量标准的预设可接受范围发生变更 检验方法进行更新的变更
稳定性考察及有效期的变更（原料药/原料、中间产物、制剂等）	略（未举例）

涉及包装相关的变更（原料药/原液、中间产物、制剂）	能影响药品质量的终产品包装材料变更
---------------------------	-------------------

对于变更信息，申请人用年度报告的方式向 FDA 报备。年度报告是申请人对临床试验期间每年一次的总结，主要是围绕本年临床研究进展的情况和下一步开展计划，总结年度内临床安全的相关信息，包括 CMC 安全信息修订也要以总结概述的形式在年度报告中体现；另外，更新的临床前试验结果或变更修订也可以在年度报告中汇总。年度报告需在每年 IND 生效日期的 60 天内向 FDA 提交，并纳入该药品的 IND 资料备案。如果没有特殊情况，FDA 不会再对申请人的年度报告进行回复。

6.5.3 中欧美临床试验期间变更管理的对比和分析

对药物临床试验期间变更，我国与欧美的政策规定相似，均需按照法定渠道提交药监部门。在申报形式上，我国对于重大变更要求递交补充申请，微小变更可以通过安全性更新报告递交，中等变更的递交形式仍在征求意见中；欧盟实施实质性变更通告制；美国则采用方案修订、信息修订、安全报告、年度报告等制度。在审评时限方面，对于重大变更，欧美审评时限一般需 1 个月左右即可对临床期间的变更进行实施；我国审批时限为 3 个月左右。

通过对比欧盟和 FDA 对临床期间变更的管理，发现他们在申报形式上有着明显的差异，监管理念存在共性，有以下几方面：①临床期间变更要按规定渠道提交给。EMA 是实质性变更通告制，FDA 是 CMC 信息修订提交制或年度报告备案制。临床期间的任何变更二者的监管机构都会及时的关注和处理。并且在流程上也会相对简化，申请人只需大约一个月左右的时间即可对临床期间的变更实施相应举措，不需要批件等行政设项，有利于临床试验的持续开展。对于安全风险较小的变更，监管机构也不会要求以即时和高频的方式要求申请人提供资料。这种举措减轻了申请人的负担，监管机构也节省人力和物力，可以有更多的

精力去聚焦风险较大的变更。②对于早期临床期间变更,对安全性的影响会侧重。有效性有机会在早期临床试验期间产生的变更有后续人体临床试验进一步确,故产品安全性的保证尤为突出。在有前期开发数据支持的基础上,早期临床试验阶段要重点关注变更对安全性和体内暴露值的影响。如果药学研究数据能显示出变更可能引起质量、杂质、药效等不良改变的对比,则要考虑进行适当的桥接试验。

③EMA 及 FDA 都明确由申请人自己对变更性质、风险进行判定。申请人作为第一责任人,有完全的权力和义务对变更进行评价和保障,包括对变更开展充分研究,准确判断变更风险,明确变更后药品安全有效,决定通知或报告监管机构的时间、形式,并承担相应结果。

④欧盟和 FDA 都有为申请人提供指导帮助的渠道。例如申请人可视药品情况提出要求召开 I 期临床结束会议 (EOP1) 或 II 期临床结束会议 (EOP2),使 FDA 提前知晓拟变更情况,并获取 FDA 相关意见。这种沟通交流机制让申请人和 FDA 在初期都能对产品有加深了解,可为最终降低临床试验风险奠定基础共识。欧盟相关指导原则指出,虽然申请人负责评估某项变更是否为实质性变更,但是申请人对此向国家主管机构咨询,相应机构必须尽快回复建议,并不得收费。

临床试验期间药学变更管理流程对安全性风险评估的管理形式,由申请人自己对风险等级进行评判,按照对临床受试者的安全性风险进行分类, FDA 和 EMA 都会对所有提交的变更进行审阅,临床试验期间涉及安全性及非安全性的药学变更均采用默许制。

6.6 中欧美 IND 申请面临的挑战

表 23 中国部分本土创新药海外临床进展

公司	产品	靶点/作用机制	适应症	美国临床进展
----	----	---------	-----	--------

绿叶 制药	LY03004(Rykindo)(利培酮+缓释 微球肌肉注射剂)	D2 多巴胺受体	精神分裂症及躁动症	NDA 受理 (20190529)
	LY03005(盐酸安舒法辛缓释片)	5-羟色胺-去甲肾上腺素- 多巴胺三重再摄取抑制剂	中度至重度抑郁	NDA 受理 (20200304)
	LY03003(注射用罗替戈汀缓释微 球)	非麦角林多巴胺受体激动剂	帕金森氏病	III
百济 神州	Zanubrutinib	BTK	R/R MCL	19.11.15FDA 批准上 市
	Zanubrutinib+rituximab	BTK	1L MCL	III
	Tislelizumab	PD-1	2L NSCLC、1L 肝细胞癌、 2L 食管鳞状细胞癌	III
	Tislelizumab+chemo	PD-1	1L 胃癌、1L 食管鳞状细 胞癌	III
	Pamiparib	PARP	1L 铂敏感胃癌	III
亿帆	F-627 (贝格司亭)	-	中粒细胞减少症(美国/欧	III (达到主要临床终点)
贝达 药业	X-396 (恩莎替尼)	ALK	ALK+非小细胞肺癌	III
康弘 药业	康柏西普	VEGF	湿性黄斑变性等	III
和黄中 国医药	Savolitinib+Tagrisso	C-Met+EGFR	(2L/3LEGRm,tagrisso ref, Met+) NSCLC	III
索元 生物	Enzastaurin+R-CHOP	PKC β	DLBCL	III

恒瑞医药	卡瑞利珠+阿帕替尼	多靶点	1L 肝癌	III
万春药业	Plinabulin(普那布林)	-	化疗引起的中性粒细胞减少	III
	Plinabulin(普那布林)+多西他赛	-	非小细胞肺癌	
海思科	HC-1119	AR 受体抑制剂, 恩杂色胺 me-better	1L 前列腺癌	III

中国生物制品申报欧美 IND 面临的挑战:

1) 注册申报方面, 精通中美双报又比较熟悉抗体药研发的复合型注册申报高手严重缺乏, 能精通中英文双语的就更少了;

2) 临床试验方面, 中国公司在美国的临床团队目前还处于初期探索和积累经验阶段, 绝大多数公司的在美国的临床试验需要依赖临床 CRO 公司完成;

3) 入局抗体药领域的中国公司整体而言, 研发实力尤其是 CMC(药学性质) 方面还亟待提高, 具有国际视野的抗体药研发高端人才还普遍存在一将难求的局面。

7 生物制品的新药上市申请 (NDA) 对比分析

7.1 药品注册审批制度及法规体系

7.1.1 中国新药注册审批制度法规体系

我们国家药品监管体系一般分几个层面。第一层面法律, 由全国人大(常委会)审议通过并颁布, 一般以中华人民共和国开头, 比如<<中华人民共和国药品管理法>>。在药品监管法律体系里, 属于最高效力的上位法。第二层面是行政法规, 由国务院颁布, 常以实施条例、管理办法等作结尾, 如<<药品管理法实施条例>>、《放射性药品管理办法》。第三层面是部门规章, 由国务院的部

委、直属机构等制定发布实施，具体到药品相关，由国家市场监督管理总局来制定并发布，如《药品注册管理办法》。第四层面是规范性文件和技术指导原则，由国家药监局和其直属机构(如审评中心、核查中心等技术支持部门)制定发布，常以“规范”、“规定”等结尾，在药品法律法规监管体系中是非常重要的组成部分。

7.1.2 欧盟新药注册审批制度法规体系

欧盟为保护公众健康、建立药品自由流通的统一大市场这两个目标实现，制定、颁布并实施了一系列法规和指导性文件。

法规文件分为三个层面。

第一层是法规(Regulations)和法令(Directives)。它们是由欧洲委员会、欧洲议会及成员国部长委员会共同来制定并审核通过。法规颁布后，各成员国都应遵守。法令性文件是欧盟药事管理法规的主体，是欧盟构建统一药事法规的基本法律框架，各成员国需要通过立法将其转化为国内法实施。

第二层级是指由欧盟委员会依据有关法令和法规而颁布实施的药品注册监督管理程序和 GMP 指南。

第三层级是指由欧洲药品管理局(EMA)颁布实施的一些技术指南，和对一些法规条款进一步的解释。

7.1.3 美国新药注册审批制度法规体系

美国药品的注册审批制度法规体系按照法律、管理规定、技术指导原则 3 个层别自上而下构成框架。第 1 层为法律,是由美国国会通过的重要法律文件,为药品监管的法律基础,提供了框架性原则要求,包括有《食品和药品现代化管理法》、《食品药品和化妆品法》等;第 2 层为管理规定,由政府行政部门如 FDA 发布,同样具有法律强制作用。第 3 层为技术指导原则,包括 FDA 发布的用来指导企业研究和申报工作的文件,不具备法律强制性,仅供企业参考使用。企业如

果在进行研究时未按照指导原则,则在申报时要提供充分的论据以支持自己的做法,并提供详细说明。指南作为审评尺度发表的政策性文件,起到审阅标准及透明度作用。

7.1.4 新药注册审批制度法规体系的对比

通过比较分析,中国与欧美主要的区别如下所示:

表 24 中国、欧盟、美国药品注册审批法规体系

比较项目	中	美	欧
注册管理规程	《药品注册管理办法》 法规层级不够高	《联邦法规》 法规层级较高	2001/83/EC 号 法令、法规层级较高
法规修改制度	法规修改需要多年	《联邦法规》每 年可修改一次	法令修改需要一定时 间
技术指导文件	技术指导原则	FDA 指南:ICH 指导文件	EMA 指南:ICH 指 导文件

中国新药注册审批制度的法规部分借鉴了欧美法规体系,借鉴丰富的经验来构建成我国目前较完整的法规体系,在多年的监管工作中起到支撑性的作用。目前我国新药注册审批制度的法规体系与欧美相比,对体系的完整性、系统性,运作的灵活性以及技术体系的丰富性和全面性方面还有待进一步完善。

我国药品注册审批直接指导为《药品注册管理办法》,属于部门规章,不具备法律强制性,区别于欧美法规法令既有法律强制性,又有工作指导性。与欧美法规相同层面的《中华人民共和国药品管理法》和《中华人民共和国药品管理法实施条例》需要多年的经验积累和努力才得以开展和修改工作。侧面反映出我国在药品注册审批法规体系中的层级分布的有待改进。

7.2 中欧美药品上市许可审评审批程序

7.2.1 中国药品上市许可审评程序

新《药品注册管理办法》（以下简称新《办法》）第三十四至三十九条明确了三种申请药品上市许可的路径：1）完整的申报路径；2）经申请人评估无需或不能开展药物临床试验，符合豁免药物临床试验条件的，申请人可以直接提出药品上市许可申请的路径；3）非处方药可以直接提出上市许可申请的路径。对于完整的申报路径，根据新《办法》规定，相关程序及审评时限如下：

1. 申报资料递交及受理

申请人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 CTD 资料。药品监督管理部门收到药品注册申请后进行形式审查，应当在五日内作出受理、补正或者不予受理决定。

2. 药品通用名称核准申请

申报药品拟使用的药品通用名称，未列入国家药品标准或者药品注册标准的，申请人应当在提出药品上市许可申请时同时提出通用名称核准申请。药品上市许可申请受理后，通用名称核准相关资料转药典委，药典委核准后反馈药品审评中心，其核准时限为三十日。

3. 已受理的药品上市许可申请审评

标准审评审批时限为 200 个工作日，优先审评时限为 130 个工作日（临床急需境外已上市罕见病用药优先审评审批程序的审评时限为 70 个工作日）。

审评过程中基于风险启动药品注册核查、检验，相关技术机构应当在规定时限内完成核查、检验工作。

注册核查:药品审评中心应当在药品注册申请受理后四十日内通知药品核查中心启动核查,并同时通知申请人;药品核查中心原则上在审评时限届满四十日前完成药品注册生产现场核查,并将核查情况、核查结果等相关材料反馈至药品审评中心。

注册检验:样品检验时限为六十日,样品检验和标准复核同时进行的时限为九十日;药品注册检验过程中补充资料时限为三十日;药品检验机构原则上在审评时限届满四十日前完成药品注册检验相关工作,并将药品标准复核意见和检验报告反馈至药品审评中心。

药品审评中心根据药品注册申报资料、核查结果、检验结果等,对药品的安全性、有效性和质量可控性等进行综合审评。

1.行政审批、版发证书

综合审评结论通过的,批准药品上市,发给药品注册证书。综合审评结论不通过的,作出不予批准决定。药品注册证书载明药品批准文号、持有人、生产企业等信息。经核准的药品生产工艺、质量标准、说明书和标签作为药品注册证书的附件一并发给申请人,必要时还应当附药品上市后研究要求。上述信息纳入药品品种档案,并根据上市后变更情况及时更新。药品批准上市后,持有人应当按照国家药品监督管理局核准的生产工艺和质量标准生产药品,并按照药品生产质量管理规范要求细化实施。

行政审批决定应当在二十日内做出,药品监督管理部门应当自作出药品注册审批决定之日起十日内颁发、送达有关行政许可证件。

2.特殊情况

因品种特性及审评、核查、检验等工作遇到特殊情况确需延长时限的,延长的时限不得

超过原时限的二分之一，经药品审评、核查、检验等相关技术机构负责人批准后，由延长时限的技术机构书面告知申请人，并通知其他相关技术机构。

不计入相关工作时限情况：

申请人补充资料、核查后整改以及按要求核对生产工艺、质量标准和说明书等所占用的时间；因申请人原因延迟核查、检验、召开专家咨询会等的时间；根据法律法规的规定中止审评审批程序的，中止审评审批程序期间所占用的时间；启动境外核查的，境外核查所占用的时间。

新《办法》将原来的审评、核查和检验由“串联”改成“并联”，依据产品创新程度和风险特点，实行基于风险的审评、核查和检验模式，提高审评审批工作效率。

7.2.2 美国药品上市许可审评程序

FDA 将人用药品分为四大类，分别为处方药、非处方药、天然药物以及生物制品。处方药分为创新药（New Drug）和仿制药（Generics）两类，仿制药的上市采用《联邦食品、药品和化妆品法》（The Federal Food, Drug and Cosmetic Act, FD&C Act）505 (j)规定的 ANDA 批准程序。生物制品按照类别和监管属性，主要以新药申请（NDA）和生物制品许可（BLA）两类途径进行上市申请。生物制品作为特殊的药品，上市许可须满足《公共健康服务法》（Public Health Service Act, PHS Act）第 351 部分，以及 FD&C Act 第 505 部分“新药”的要求。2003 年 6 月 FDA 把治疗用生物制品的审评、监管权由生物制品评价和研究中心（CBER）转移至 FDA 药品审评与研究中心（CDER），美国生物制品价格竞争与创新法案规定 2020 年 3 月 23 日之前按 FD&C Act 505 途径批准的生物制品，自动被归为按照 PHS Act 351 的 BLA。

新药和生物制品上市许可申请的审评程序包括：申请的受理、新药技术审评、现场检查、通知审评结果、双方交流（申请前沟通会议、中期会议、审评结束会

议和其他会议)等。1992年,根据《处方药用户付费法案》(Prescription Drug User Fee Act, PDUFA),FDA同意加快药物审评并且制定了标准审评(Standard Review)和优先审评(Priority Review)两种审评系统。2002年修订的PDUFA规定新药申请的标准审评应在10个月内完成。优先审评使审评时间缩短至6个月。美国FDA标准审评和优先审评时间表见下图(图片来源于FDA CDER 21st Century Review Process)。

FDA强制要求申请人以电子通用技术文档(eCTD)格式递交资料。



图 11 FDA 标准审评和优先审评时间表

7.2.3 欧盟药品上市许可审评程序

药品在欧盟的上市申请(MAA)包含两种方式:国家授权方式和集中审批程序。其中“集中审批程序”(Centralized Procedure, CP),通过此程序获得上市许可的药品,可在所有欧盟成员国上市。国家授权方式对应三种注册程序,包括相互认可程序(Mutual Recognition Procedure, MRP)、分散审批程序(Decentralized Procedure, DCP)以及单一成员国审批程序(National Procedure, NP)。集中审批程序是新药和生物制品迅速进入整个欧盟市场最

有效的途径。通过集中审批程序获得上市许可的药品，在欧盟内任意成员国的市场自由流通和销售。集中审批程序是欧盟对于药品管理的大趋势，EEC/726/2004 法规明确规定：适应症为艾滋病、肿瘤、神经退化疾病和糖尿病、病毒性疾病、自身免疫性疾病以及免疫相关疾病的药品必须按照 CP 申请。CP 申请人应直接向欧洲药品管理局（EMA）提出药品上市许可的申请，EMA 在对药品进行申报资料审评后，向欧盟委员会提出意见，欧盟委员会依据此意见决定是否颁发该产品在欧盟的药品证书。标准审评时限为 277 个日历日，加速审评为 150 个日历日。

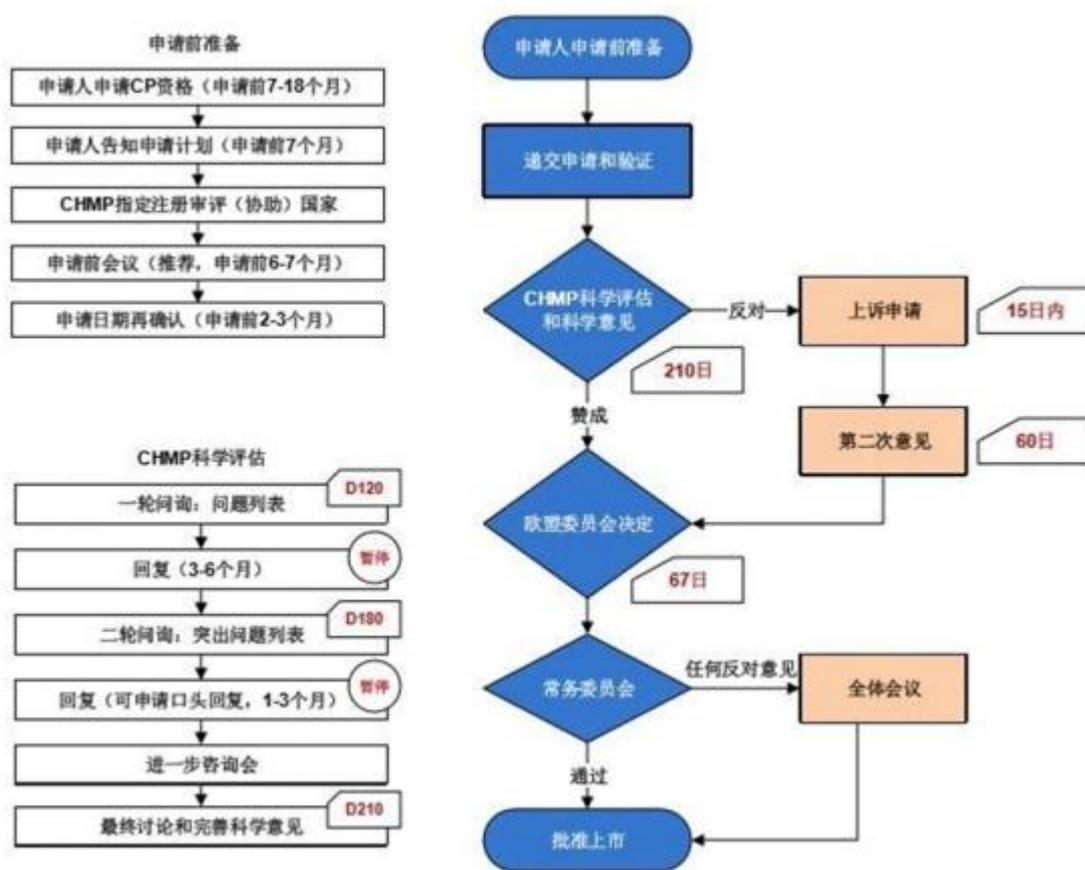


图 12 欧盟药品集中审批程序注册审评流程图

7.2.4 中欧美药品上市程序

审评时限方面：新《办法》做到了与国际接轨，审评时限上突飞猛进，200个工作日与FDA的标准审评时限10个月以及欧盟的277天接近。

审评程序方面：我国CDE审评由原来的“串联”（先审评、再核查、后检验）改为“并联”（审评、核查、检验同时进行），大大提高注册效率；同时，新《办法》解读中对审评做了更细节的规定，初审（40个工作日）、正式审评（120个工作日）、最后综合审评（40工作日），最终规定200个工作日的审评时限，和EMA的Primary（120个日历日）、Secondary（90个日历日）、Decision（67个日历日）的三个阶段分类相似，但是中欧在初审和正式审评阶段的侧重点各有不同。中国的初审与FDA六个阶段中30天的预审评时长相当，希望未来可以通过初审将申报资料中存在的重大问题对申请人提出，这样进入正式审评后就无需面对重大缺陷或者大量补充数据，避免审评后期因重大发补而拖延时长。根据新《办法》第一百零三条，申请人补充资料、核查后整改以及按要求核对生产工艺、质量标准和说明书等所占用的时间不计入审评时限。美国信息请求和学科审评函则不影响审评时限，根据申请人递交的内容是否属于重大增补及递交距离审评周期结束的时间，延长审评时限或暂缓审评。

申报资料方面：中美欧最大的差异在于模块一地域性文件，中国的要求相对复杂，需要提供的证明性文件较多；其余CTD章节框架基本相同。

7.3 审评原则

美国等国对于生物新药的审批，一般都是“宽进严出”，一种新的药物，如果不是在临床试验中出现重大问题，就会被迅速批准上市。在那之后，他们将会进行严格的监控，并且设置各种关卡，如果发现任何不符合要求的实验结果，都会被立刻叫停，并且追究相应的责任。这种方法不仅可以大大减少新产品的开发周期，而且还能增强企业对产品的质量和社会责任感。

美国的新药审评也分为两个层次，一是对申请材料的正式审核，二是对药品的安全性和有效性进行实质审查，这两个环节都是美国 FDA 的核心组织，负责审核。CDER 评审是由同一组成员执行的，他们来自不同的行业，对研究数据的背景和发展情况十分了解。此外，FDA 还成立了药品审评专家组，以强化对新药审评的外部监管。“咨询委员会评审过程全部公开，评审代表有消费者和制药企业，FDA 审评官员担任执行秘书。由不同的利益代表组成的咨询委员会形成了内部监督。CDER 的决定一般遵从委员会的意见，多年的实践证明，双方意见基本一致”

目前，我国的新药申报工作主要有两个层级，即省级药品监督管理局和国家药品监督管理局，其中，省级药品监督管理局承担“形式审查”的前期工作，“终审”则由药监局承担。

省级药监部门的“新药申请”行政许可权主要来自于国家药监部门的授权，其本质上是一种行政性的委托行为，应由其承担相应的法律责任。

7.4 中欧美优先审评和快速获批注册

加快新药审评审批的制度最早起源于美国 20 世纪 80 年代。中欧美分别于不同时间颁布加速获批政策，时间线如图 13 所示。



图 13 中欧美加速获批政策时间线

7.4.1 中国药品注册加快程序

中国加快是突破性治疗药物、附条件批准、优先审评审批、特别审批，具体条件与流程如表 24 所示。

表 25 4 种新药加快审评政策比较

加速程序	入选条件	优惠政策	提交时间	监管机构 回应时限
突破性 药物治疗	用于防治严重危及生命或者严重影响生存质量的疾病，且尚无有效防治手段或者与现有治疗手段相比有足够证据表	①沟通指导（可按 I 类会议）；②审核阶段性研究资料，对后续研究方案提出意见或建议；③纳入突破性治疗的，上市申请时可申请纳入优	临床试验期间，通常不晚于 III 期临床开展前。	接到申请后 45 日内将审核结果反馈申请人。因品种特异性，确需延长审核时限的，

	明具有明显临床优势的创新药或者改良型新药。	先审评，享受优先审评的支持政策（审评时限缩短、核查检验核名优先、补充资料）。		延长的时限不超过原审核时限的二分之一。
附条件批准	①治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段的疾病 的药品，药物临床试验已有数据证实疗效并能预测其临床价值的；②公共卫生方面急需的药品，药物临床试验已有数据显示疗效并能预测其临床价值的；③应对重大突发公共卫生事件急需的疫苗或者国家卫生健康委员会认定急需的其他疫苗，经评估获	①沟通交流指导； ②符合附条件批准的，上市申请时可申请纳入优先审评，享受优先审评的支持政策（审评时限缩短、核查检验核名优先、补充资料）； ③可基于替代终点、中间临床终点或早期临床试验数据而附条件批准上市。	临床试验期间和上市申请前提交附条件批准的沟通交流申请，提交上市申请时正式提出附条件批准上市申请。	未规定时间

	益大于风险的。			
优先审评 审批	<p>①临床急需的短缺药品、防治重大传染病和罕见病的创新药和改良型新药；</p> <p>②儿童用药品；</p> <p>③疾病预防、控制急需的疫苗和创新疫苗；</p> <p>m 纳入突破性治疗药物程序的药品；</p> <p>n 符合附条件批准的药品；</p> <p>o 国家药品监督管理局规定其他优先审评审批的情形。</p>	<p>①审评时限缩短（200D-130D/70D）；②优先安排核查、检验和通用名核准；③审评中经沟通交流确认后，可滚动提交技术资料。</p>	<p>上市申请提交前提出沟通交流申请，提交上市申请时正式提出优先审评审批程序。</p>	<p>接到申请后5日内（需Pre-NDA会议时达成一致）</p>
特别审批	<p>①国国家主席宣布进入紧急状态或国务院决定部分省市进入紧急</p>	<p>①早期介入、沟通指导等；</p> <p>②受理审评审批时限缩短（受理</p>	<p>申报前沟通，提交注册申请时提出特</p>	<p>24h</p>

	状态；②突发公共卫生事件应急处理程序依法启动时；③国务院药品储备部门和卫生行政主管部门提出对已有国家标准药品实行特别审批的建议时；其他需要实行特别审批的情形。	5D-24h，审评60D/200D-15D，审批 20D-3D）。	别审批程序申请。	
--	---	-----------------------------------	----------	--

7.4.2 欧盟药品注册加快程序

欧盟的新药加快审评审批政策有 4 种，分别是 PRIME 通道(priority medicines)、加速审评(accelerated assessment)、有条件上市许可(conditional marketing authorisation)、适应性审评 (Adaptive pathways)。

表 26 欧盟 4 种加快新药上市审评审批政策比较

加速程序	入选条件	优惠政策	提交时间
PRIME 通道	①针对未满足医疗需求的药物；②现有数据表明，该产品可能在治疗此适应症方面具有显著	①EMA 会尽早组建这个品种的审评团队，审评团队会对项目的整体开发计划提供指导，并且对每一关键步骤提供他们的建议；②申请上市时有望获得加速审评，审评时间由标准 210	临床试验阶段（已有早期临床数据）

	优势。	天缩短为 150 天。	
加速审评	药品对公共卫生和 治疗创新有重大意 义。	审评时间由标准 210 天缩短为 150 天。	提交上市 许可申请 前至少 2 到 3 月提 出
有条件 上市许可	①必须满足未满足 的医疗需求；②必 须适用于危及生命 的，严重或危及生 命的疾病，突发公 共卫生事件或孤儿 药产品；③药物的 获益必须大于风 险；④能够在授权 后提供全面的数据	可以基于不太全面的临床数据获得 此类药物的有条件上市许可。	提交上市 许可申请 申请书前 至少 6 到 7 月提出
适应症 审评	适用于医疗需求较 大，但很难通过传 统方法收集数据的 疾病治疗手段，且 大型临床试验将不 必要地暴露那些不 太可能从药物中获	①迭代研发：分阶段批准，开始于一 个受限的患者人群，然后扩大到更宽 广的患者人群；基于早期数据（使用 替代终点）的有条件批准后，这些数 据被认为可以预测重要的临床结果， 确认一个药品的收益-风险的平衡）； ②收集整个真实使用的证据，用于支	临床试 验、 上市许 可、补充 申请阶段

	益的患者。	持临床试验数据；③患者及卫生技术评估机构提前介入。	
--	-------	---------------------------	--

7.4.3 美国药品注册加快程序

FDA 的加快审评计划目前有五个途径：快速通道（Fast track）、突破性疗法（Breakthrough therapy）、加速审批（Accelerated approval）、优先审评（Priority review）、再生医学先进疗法认定（Regenerative Medicine Advanced Therapy Designation）。加快审评审批程序通过作用于新药研发周期的在不同的时期，可以从多个角度，全方位地促进新药的开发生。一种新药可通过多重加速审评审批程序进入市场得以帮助。

表 27 美国 5 种加快新药上市审评政策比较

加速程序	入选条件	优惠政策	提交时间	FDA 回应时限
快速通道	①拟用于治疗严重病症或临床数据证明存在解决尚未满足的医疗需求的潜力； ②被选定作为合格的抗感染疾病用药品。	①采取加快研发和审评的措施。②滚动审评。③享有优先审评。	①随 IND 或之后。②理想情况下，不晚于 BLA 前或 NDA 前会议。	收到请求的 60 个日历日内

<p>突破性 疗法</p>	<p>拟用于治疗严重病症和具有初步临床证据显示,与现有治疗药品相比,药品可证明在临床上有意 义的终点方面有显著改善。</p>	<p>①D 阶段对有效的药品开发强化指导,最早可适于 I 期临床试验。②高级管 理人员介入的组织承诺。享有 优先审评。</p>	<p>①随 IND 或之后。②理想情 况下,不晚于 II 期 末会议。</p>	<p>收到请求的 60 个 日历日内</p>
<p>加速审批</p>	<p>治疗严重病症,通常比现有治疗药品具备有意义的 我们有理由相信以下几种情况:可供选择的终点用于预测临床终点、不可逆发生率和死亡率的 早期测定、不可逆发生率和死亡率的适当影响、或其他终点(如中期临床终 点)。</p>	<p>①基于能预测临床获益的替代终点或者中期 终点获批。②需开展确认性临床以确认预 期 IMM 的影响或临床获益。</p>	<p>在研发、研发和资金支持阶段,申请人通常会 与评估机构讨论加速评估进度的可行性,例如 基于项目结束或基于验证性试验。</p>	<p>无具体规 定</p>

<p>优先审评</p>	<p>①治疗严重病症的药品申请(原始申请或疗效补充申请),如果获得批准,可以提高安全性和有效性;②《儿科研究报告》中《505 A》中有关注释内容的修订;③或对传染性疾病有一定疗效的药品;④已取得优先审评证明的药品或增补药品。</p>	<p>①上市申请审评时间更短(6个月,而标准审评为10个月)。 ②将会在BLWNDA或者有效性增补提交时认定。</p>	<p>BLA, NDA 申报或者有效性增补中提交。</p>	<p>收到最初BLA, NDA 或疗效补充申请的60个日历日内</p>
<p>再生医学 先进疗法 认定</p>	<p>①该药物是一种再生医学疗法,定义为细胞疗法或基因治疗、治疗性组织工程产品、人体细胞和组织产品,或使用此类疗法或产品的任何组合产品; ②该药物旨在治疗、改变、逆转或治愈严重或危及生命的疾病或病症;③初步临床证据表明,该药物有可能解决此类疾病或病症未满足的医疗需求。</p>	<p>①享受所有的突破性疗法优惠,包括临床替代终点和中期中点。②给予加速获批以及PMR的指导。</p>	<p>IND 或者之后,不晚于EOP2。</p>	<p>认定申请收到60个日历日内</p>

优先审评券（Priority Review Voucher，PRV）是美国 FDA 为了鼓励制药企业开发针对某些热带疾病产品、罕见儿科疾病产品、重大威胁公共卫生安全疾病产品所推行的一种福利。

其优势在于，FDA 会在 6 个月之内做出审评决定，相比标准审评周期 10 个月缩短了审评周期。PRV 也可以进行转让，用于任何类型药品的审批。

表 28 优先审评券

特点	旧热带疾病券	儿科券	新热带疾病券
转让数限制	有；限制 1 次转让	无；无限制	无；无限制
后续申请使用优先审评券提前通知的要求	1 年	90 天	90 天
确定疾病是否有资格获得优先审评券的方法	需要冗长的立法将新疾病添加进热带疾病项目	根据具体案例决定	确认在 FDA 添加的疾病清单中

7.5 中欧美药品和加快上市注册程序对比分析

7.5.1 突破性治疗相关程序对比

突破性治疗相关程序相当于药物早期临床试验期间的加速程序，是将药品注册从“末端”加速变为向“前端”延伸的全过程加速。

在适用突破性疗法的药物清单方面，欧盟每月都会公布纳入 PRIME 的药物，美国的突破性疗法认定不公开。我国在 2020 年修订的《药品注册管理办法》加入了对申请突破性治疗药物的公示程序。截至 2022 年 9 月 21 日，我国国家药监局审评中心纳入突破性治疗品种名单公示栏中的药物已有 189 个。

7.5.2 附条件批准相关程序对比

附条件批准程序更关注的是如何在研发周期过程中缩短药物临床试验的时

间，从而将具有潜力的药物尽早推向市场，满足患者最迫切的临床需求，解决药品可及性问题。

我国、美国和欧盟的附条件批准都是基于获得阶段性良好数据后批准药品上市，并要求在上市后完成确证性试验。其中，美国附条件批准主要是基于替代终点的批准；欧盟根据风险和获益作出批准决定。我国的附条件批准规定申请人必须履行特定条件的情况下，基于替代终点、中期分析、早期临床试验数据或境外临床试验数据而批准上市，上市后进行确证性临床试验。

7.5.3 优先审评审批相关程序对比

优先审评程序重点落在审评阶段，可以将审评时限进行缩短，加快药品上市。

我国与美国的优先审评和欧盟的加速审评相似，均在申报上市时提出申请，主要目的为缩短审评时限。在适用范围上，美国适用面较广，涵盖了治疗和技术方面的创新和改良。而我国具体规定了包括临床急需的短缺药、儿童用药、罕见病用药、重大传染病用药等 6 种情况，且规定仅适用于上市申报，国家药品监督管理局于 2018 年和 2019 年分别发布了两批《临床急需境外新药名单》，建立专门审评通道，大幅加快境外已上市临床急需新药进入我国。

7.5.4 特有审批程序——中国特色

特别审批程序是中国特有的，指存在发生突发公共卫生事件的威胁时，为使突发公共卫生事件应急所需防治药品尽快获得批准特别程序，是上市许可中一条非常规的通道，带有应急管理的特点。

我国在 2005 年发布了《药品特别审批程序》，对于 2019 年末暴发的新冠肺炎疫情，我国按照特别审批程序，快速高效批准了多种检测试剂盒。对于潜在治疗药物、治疗新冠抗体或预防用疫苗等药物的审评工作以小时计，甚至从注册提交到启动临床试验仅用短短几天的时间。

7.6 NDA 面临的挑战

NDA 是 New Drug Application 的缩写，是指新药经过临床试验后，申报注册上市的阶段。创新药物的产生需要经历五个阶段，分别是制备化合物阶段、临床前研究、临床研究、上市注册、新药监测。在临床研究后，药品上市前还有临门一脚，就是按照要求准备材料，进行注册上市申报(NDA 申报)。经过 NDA 申报，药品获得批准后才能上市销售。

随着中国进入ICH并成为ICH管理委员会成员，我们的NMPA的法规快速与ICH接轨，技术指南向FDA的法规靠拢，国内企业将面对全球创新药开发的激烈竞争，中欧美多重申报的重点将从申报IND拓展到申报NDA，且实施中美联合关键性临床研究。那么中国生物制品企业又面临哪些挑战？

7.6.1 高质量数据挑战

根据近期研发客对中美双报的统计梳理，50 家公司的 84 个品种参与中美双报，其中上市公司 19 家。加入ICH之后，中国医药产业逐步与全球接轨，意味着中国药品注册技术要求也要与时俱进。

7.6.2 数据互认加速新药“进出”

中国加入ICH后，承认海外的数据，特别是临床试验数据，这就加快了海外某些产品，特别是孤儿药产品、国内临床急需的境外已上市新药进入中国的速度。这让国内做同类产品，做 me-too、做类似靶点的企业短期内会受到很大压力，但另一方面，按照 ICH 的规章制度，海外参与 ICH 的成员机构也必须承认中国的临床数据，这为国内企业走向世界创建了通道。

目前美国FDA对于IND申请的审评时限是 30 日（自然日），而中国CDE的审评时限是 60 个工作日，时间上看，美国比中国审批会更快。另外从申报资料的关注点来看，FDA更关注体外安全性数据及动物实验数据，CDE不仅关注安

全性还关注有效性数据，且有时还会存在资料发补的情况。美国FDA的法规更为完善且原研药审评经验更为丰富，本土企业可以结合FDA的意见再在中国进行申报，提高申报成功率。所以企业先在FDA进行IND申请，得到FDA反馈后再在中国申报不失为一种好办法。

7.7 我国临床试验申请审批的借鉴

7.7.1 强化以安全性评价为中心的审批理念

我国的药品研发长期以来以仿制药研发为主，临床试验申请审批的理念多少还带着仿制药审批的影子，在考虑药品安全性的同时对基础药学研究看得过重，在对申请资料的要求上也重药学而轻临床。近年来，以安全性评价为中心的审批理念已逐步为我国所接受。在此基础上，我们应该逐步调整和完善相应措施，增加申请资料提交的灵活性，如简化药学部分申报材料、强化对临床资料的要求等。

7.7.2 加强对临床试验过程的监管

我们可以借鉴FDA的报告制度，要求申请人提交安全性报告，可以促进申请人关注受试药品在临床试验中的安全性问题以及跟踪国内、外的最新安全性信息，也有助于药监部门及时获得相关信息，通过风险分析及时发现潜在风险，保障受试者的安全。此外，也应要求申请人提交年度报告，以了解临床试验的进展情况，及早发现潜在问题并及早予以解决。国内部分药品研发项目仅以申请得到临床批件为终点，并不真正进行临床试验。此类申请既占用了审批资源，又无实际科学意义。FDA要求申请人在INDA资料的封面上明确承诺“INDA生效后即开始临床试验”。我们可以借鉴此要求，要求申请人承诺进行临床试验，并设定相应的罚则，如不得再申请临床批件等。

7.7.3 建立有效的沟通机制

申请人与审批机构之间的有效沟通对提高审批效率有着重要作用。FDA认为

此有助于药品审评会花费大量的时间用于这类沟通。我国药品审批机构通过组织业务技术培训、设定开放日和咨询日，增加了药品审批相关信息的沟通渠道。但从申请人需求的角度来讲，这些沟通渠道仍显不足，我们应建立与申请人之间的多种形式的沟通、交流和对话途径，保证审批过程公开、透明。

开展中欧美三报优先审评和快速获批注册分析，有助于我们更好地理解中欧美药品注册思路，更好地熟知申报策略及申报要求，把控申报流程及节点，熟悉跟中欧美三方药政的沟通交流，为我国药企在欧美进行药品生产、营销布局、开拓国际市场提供指引。

8 生物制品上市后的变更管理对比分析

8.1 中国生物制品上市后变更管理

药品上市后变更按照其对药品安全性、有效性和质量可控性的风险和产生影响的程度进行分级。《注册管理办法》主要提出了基于对产品质量影响的变更分级管理制度，即审批类、备案类和报告类变更，分别对应于重大变更，中等变更及微小变更。对于药品生产过程中的重大变更，药品说明书中涉及有效性内容以及增加安全性风险的其他内容的变更，持有人转让药品上市许可等持有人应当以补充申请方式申报，经批准后实施；对药品生产过程中的中等变更以及药品包装标签内容的变更等，持有人应当在变更实施前，报所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门备案；对于药品生产过程中的微小变更等，持有人应当在年度报告中报告。重大变更并不一定意味着对产品质量产生重大影响，只是重大变更可能引发的质量风险更高，微小变更对产品质量的影响风险较小。

除重大变更、中等变更和微小变更外，通过以上方式进行管理的还有其他变更事项，如对于新增制剂规格等需要发放新药品批准文号的上市后变更，隶属国家药监局职责范围，应当按照《药品注册管理办法》相关要求申报。此外，部分

药学变更事项对生物制品的物质基础产生影响的可能性较大，如疫苗佐剂变更，应考虑按照《生物制品注册分类及申报资料要求》中改良型相关类别进行申报。为了充分体现基于风险的管理理念，随着生物制品行业的发展以及持有人内部管理经验的积累，持有人在确保内部PQS稳健的前提下，可以根据《药品上市后变更管理办法（试行）》对目前《变更指导原则》中已经确定的分类级别进行降级管理，同时应与省级药品监管部门沟通，并在达成一致意见后实施。对于疫苗、细胞治疗产品等生物制品的上市后变更，除参考《变更指导原则》开展研究外，另有规定和技术要求的，也应遵照执行。

审批类重大变更的补充申请审评时限为六十日，从受理日开始计时，补充申请合并申报事项的，审评时限为八十日，其中涉及临床试验研究数据审查、药品注册核查检验的审评时限为二百日。中等变更采用的省局备案制进行变更报告，微小变更采取年报报告，都不涉及审评时限。

关于中国上市后变更的更多细节，可以参考《药品上市后变更管理办法（试行）》，生物制品的变更可以参考《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》，疫苗类产品的变更可以参考《已上市疫苗药学变更研究技术指导原则（征求意见稿）》，《已上市生物制品变更事项分类及申报资料要求》等指导原则。

8.2 FDA 药品上市后变更管理

FDA将药品上市后的变更分为三类，分别为重大变更、中等变更和微小变更。

重大变更即有重大可能性对药品的特性、规格、质量、纯度或效价等涉及到药品安全性或有效性的相关因素产生不良影响的变更。对于重大变更，FDA要求申请人递交需批准的变更（Prior Approval Supplement, PAS），如果不需要现场检查，PAS审批时限是4个月或者6个月，如果申请了优先审评，时间

可以缩短到 4 个月，如果涉及到现场检查，则审评时间会延长到 8 个月或者 10 个月，重大变更需要获得批准后才允许变更。

中等变更即有中等可能性对药品的特性、规格、质量、纯度或效价等涉及到药品安全性或有效性的相关因素产生不良影响的变更。根据变更的性质，有两种类型：一种要求申请者在变更前至少 30 天向FDA递交补充申请（CBE-30 补充申请）；另一种为FDA收到补充申请后申请人可实施变更（CBE-0 补充申请）。中等变更（CBE-30 或CBE-0）的审批时限是 6 个月（若FDA不批准CBE-30 或CBE-0，可要求停止销售生产变更的药品）。

微小变更即有极小可能性对药品的特性、规格、质量、纯度或效价等涉及到药品安全性或有效性的相关因素有不良影响的变更。申请人可以立即实施，但必须通过下一次年报形式进行相关描述。美国上市后变更管理程序简介见图 1。

对于FDA申报的变更申请的具体细节，可以参考以下指南《Guidance For Industry Changes to an Approved Application For Biological Products》，《21CFR 314.70 Supplements and other changes to an approved application.》，《Changes requiring supplement submission and approval prior to distribution of the product made using the change (major changes).》，《Guidance for Industry Changes to an Approved NDA or ANDA 》，《Chemistry, Manufacturing, and Controls Changes to an Approved Application: Certain Biological Products》等。



图 13 美国 FDA 上市后变更管理概述

8.3 EMA 药品上市后变更管理

EMA将药品上市后变更分为Type IA类变更、Type IB类变更、Type II类变更及Extensions四类。欧盟上市后变更管理程序简介见图 14。

Type IA类变更为微小变更，即对药品的质量、安全性和有效性影响很小或没有影响的变更类型。申请人实施变更后通知监管机构，可分为变更实施后立即通知（immediate notification (IN)）和变更实施后 12 个月内通知（annual notification (AN)）。

Type IB 类也属于微小变更，既不是Type IA型，也不是Type II型重大变更，也不是Extensions的。申办方向监管机构提交 30 天内未收到反对意见，则该变更视为批准。

欧盟上市后变更指导原则除了规定上述 IA、IB 和 II 类变更外，还规定了扩展 (extensions)和紧急安全性限制 (urgent safety restrictions) 等内。前者Extensions主要指的某些原料药的变更包括规格变更、剂型变更或给药途径变更，食用型动物用药的某些变更，或添加目标物等；后者指申请人或监管机构对威胁公众健康的事件采取的即刻变更程序，紧急安全限制可以在发起后 15 d 内提交正式变更申请。

EMA 上市后变更法规 (Commission Regulation (EC) No. 1234/2008) 第 5 条明确, 当申请人无法根据法规和指导原则判断变更类型时, 申请人可以向相应的药监机构提出请求, 获得关于变更分类的建议。药政部门应当在收到请求后 45 日内将回复反馈给申请人。

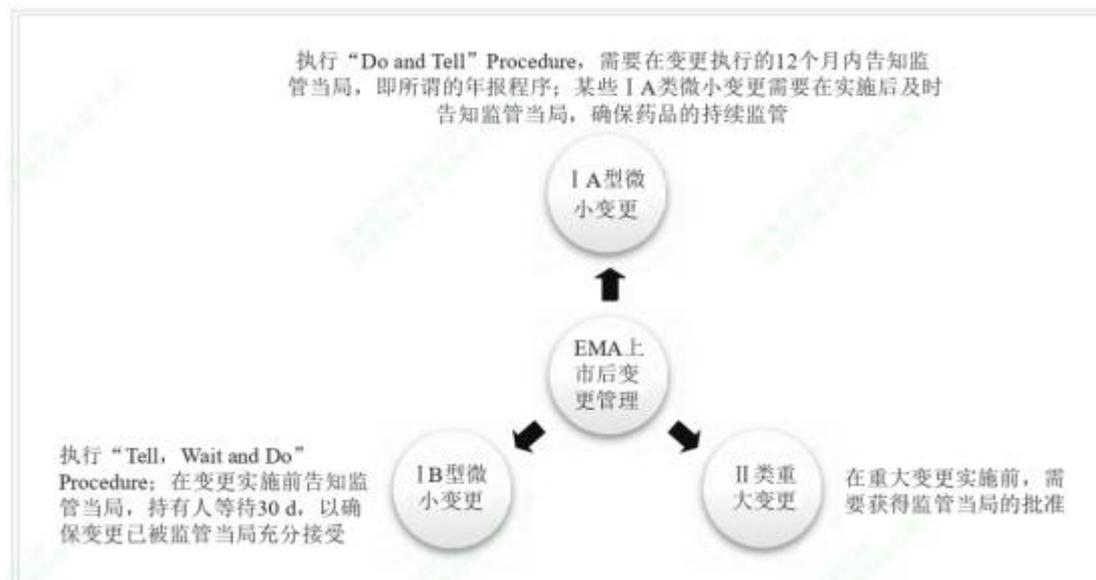


图 14 欧盟上市后变更管理概述

8.4 中欧美药品上市后变更管理模式对比及分析

中欧美对药品上市后的变更施行风险管理的方式, 对上市后的药品按照变更程度, 风险等级进行评估。关注变更对产品质量、安全性和有效性可能产生的影响。根据评估产生的影响对变更进行分级, 不同等级的变更执行不同的递交途径、审批时限和变更实施原则。

表 29 中欧美上市后变更管理模式对比

变更影响程度	中国	欧盟	美国
高	审批类变更	II 类变更（批准后实施）	PAS（批准后实施）
中	备案类变更	I B 类变更 （递交后立即实施）	CBE-30(递交后等待 30 天无异议即可实施)
			CBE-0（递交后立即实施）
低	报告类变更	IA 类（实施后 12 个月内通知）	微小变更（年报）
		IAIN 类变更（实施后立即通知）	

我国的药品上市后变更主要参考欧美的变更指导原则,对变更分类进行了优化,有些需要审批的变更改为备案。例如,药品分包装由原《办法》需要审批改为备案。药品上市后变更流程的简化,方便了制药企业上市后的变更管理。增加重大变更的类别,例如,在审批类变更中增加“持有人转让药品上市许可”,持有人的资金对产品质量具有重大影响,根据风险管理的角度使变更流程更加合理。在持有人变更的同时,若涉及产地变更,推荐先完成持有人主体变更,再进行产地变更。

新的变更管理制度更加合理完善,增加了报告类的变更途径。对于微小变更,企业可以在年度报告中描述变更,不需要进行审评审批,降低了企业微小变更成本,提高了持有人实施变更的自由度和及时性。

9 中欧美三报的可行性分析

中国GMP、欧洲GMP和美国GMP都是药品生产的管理规范，在某些方面存在联系和相互借鉴。

1. 监管机构的沟通：中国、欧洲和美国的监管机构之间保持着联系和沟通，分享彼此的药品生产经验、技术、标准和法规，以便更好地确保药品质量、安全性和有效性；

2. GMP认证的互认性：各国家和地区的GMP认证机构之间保持合作和相互认可，并在适用的情况下，接受并承认其他国家的GMP认证结果；

3. 国际标准的制定：欧洲、中国和美国等国际组织共同参与了一些药品生产领域标准的制定，如ISO（国际标准化组织）等。总之，都是共同致力于确保药品的质量、安全性和有效性。

9.1 国内制药由仿制药向创新药转型

2015 年被称为是中国药物创新的元年，在近十年来国内的制药企业开始转型，我国由传统的仿制药大国逐渐向创新药强国迈进，创新药与仿制药相比拥有更广阔的市场空间，创新药生产企业可以同时在国内外开拓市场的空间。首先，一些企业选择“走出去”，目前，美国是世界是最大的药品消费国，在美国开展临床实验，可以加速企业的产品在美国上市，为制药企业打通国际市场创造条件。此外，一部分企业选择“引进来”，国内制药企业积极引入国外品种，通过企业重组，资金注入等形式，获得国外创新药产品线，此类产品多数已经获得了国外的临床数据，随着国内监管部门对国外临床数据的逐渐认可，这些产品的国内注册效率会大大提升，通过“走出去”和“引进来”增加了国内企业中美双报的产品数量。

国内创新药研制起步较晚，在 2010 年前后，逐渐有制药公司研发创新药，

恒瑞医药、复星医药是国内最早开展创新药研制的企业。在此期间，国外的大批科学家回国创业，小型生物技术公司如雨后春笋般出现。信达生物、百济神州、和记黄埔医药等公司是国内比较早成立的生物技术公司。经过多年的沉淀，很多公司的产品已经开始进入临床研究阶段，企业临床获得研究经验，并引入大量的人才，创新型制药企业正在崛起。

9.2 生物制品获得资本市场的青睐

我国是仿制药大国，传统仿制药生产企业具有雄厚的资金实力，能够为企业创新药研发和临床研究提供有力保障。2015年后，生物医药迅速崛起，一大批生物医药企业拔地而起，投资机构表现出对生物医药产业的青睐。资本迅速涌入生物医药行业，创新型生物医药企业获得海外资金的投入，例如，信达生物获得获得E轮融资，融资金额高达1.5亿美元。同时，很多中美双报的制药企业获得巨额投资，港交所也为生物医药的崛起提供资金支持。

生物科技行业是典型的技术密集、创新驱动产业。产业发展固有的不确定性导致生物医药领域和传统金融市场很难结合，而资本市场利益共享、风险共担的特征正好与之高度匹配。

按产业链分析，生物制药上游产业链主要包括原料、耗材及仪器/设备。整体来看，试剂和耗材已经部分实现国产化替代，而研发难度大、技术壁垒高的高端仪器设备，目前则被外资企业“卡脖子”，国产化率比较低。

生物医药迎来了快速发展，生物技术进步和市场需求增长是促进生物医药产业发展的强心剂。从2014年起，生物医药相关企业就是美国市场IPO行业中占比最大的。2017~2019年，纳斯达克医药企业IPO数量分别达到50、86和79个，2019年有所减少，但募资总额依然走高，达到723.4亿元。

再看中国资本市场。随着海外投资人对医药行业的投资热情持续高涨，港股

稳定增长，港交所吸引力不断加强。2017-2019年，港股医药企业IPO数量由6个增长至17个，2019年医药板块IPO募资总额达到336.7亿元。而内地随着科创板的推出、IPO审核速度的加快，医药及生物科技板块在资本市场扮演的角色逐渐加重，2019年医药企业IPO数量14个，募资总额达到122.9亿元。

9.3 国内药品监管制度的改革助力

中美双报数量日益的增长也得益于国内药品监管制度的改革。随着经济全球化的发展，中国开始推进药审改革，从2015年开始，药审改革逐渐发力，取得不错的成果，国内企业焕发生机。2017年，中国正式成为ICH成员国。药监部门积极改革创新，发布《接受药品境外临床试验数据的技术指导原则》。使国内企业进行中美双报更加便捷。

深入推进简政放权。减少具体行政审批事项,逐步将药品和医疗器械广告、药物临床试验机构、进口非特殊用途化妆品等审批事项取消或者改为备案。对化妆品新原料实行分类管理,高风险的实行许可管理,低风险的实际行备案管理。

强化事中事后监管。完善药品、医疗器械全生命周期管理制度,强化全过程质量安全风险管理,创新监管方式,加强信用监管,全面落实“双随机、一公开”和“互联网+监管”,提高监管效能,满足新时代公众用药用械需求。

有效提升服务水平。加快创新药品、医疗器械审评审批,建立上市许可持有人制度,推进电子化审评审批,优化流程、提高效率,营造激励创新、保护合法权益环境。及时发布药品注册申请信息,引导申请人有序研发和申报。

全面落实监管责任。按照“最严谨的标准、最严格的监管、最严厉的处罚、最严肃的问责”要求,完善药品、医疗器械和化妆品审评、检查、检验、监测等体系,提升监管队伍职业化水平。加快仿制药质量和疗效一致性评价,推进追溯体系建设,落实企业主体责任,防范系统性、区域性风险,保障药品、医疗器械

安全有效。

10 中欧美三报的预期价值及风险分析

10.1 预期价值

一、增加企业的市场份额

首先，欧美等发达国家教育水平相对较高，医疗保险福利制度更加完善，患者对于用药特别是创新药的接受度较高，通过中欧美三报可以使药品在更多的国家上市，增加制药企业的总体收入；第二，美国市场对于药品的定价更为宽松，品种优良的创新药在美国市场能够获得更高的定价。制药企业有更多的利润空间，有利于制药企业的长期稳定发展；第三，美国是世界上最大的创新药物市场，根据 IMS 的统计，美国的总销量达到了 4500 亿美元，接近全球药品市场规模的一半；第四，美国对创新药的专利保护更具有优势，药品研发创新企业的产品在美国市场会享有更长的市场独占期。通过完善的数据保护、专利保护等制度，为创新药修筑市场竞争壁垒，创新药在美国市场可以获得更丰富的回报。

由于良好的市场规模，更高效的支付能力、更完善的法规监管等因素，美国市场受到全球制药企业的青睐，已经成为全球创新药的聚集地，除中国以外，许多国家的制药企业优先考虑向美国 FDA 递交临床及上市申请，而不是企业所在国监管部门递交相关申请。另外，FDA 对国内药企出海产品要求高，从几款国产 PD-1 出海情况来看，新药要想在美国上市，就需要和现有标准疗法一较高下。

总的来看，在竞争激烈的美国市场，只有创新程度高、差异化程度高的产品才能真正获得认可。目前，全球范围内共有 6 款 AAV 基因疗法上市，相较于欧盟，美国 FDA 对于基因疗法的要求更高。纵观基因疗法在美国的 BLA 历程，可以发现 FDA 要求基因疗法的数据必须完整且具备充足的说服力，才能成功上市。另外，基因治疗领域竞争逐渐开始激烈，目前在全球范围内开展的基因疗法临床试

验超过 2600 项，美国是开展基因治疗临床试验数量最多的国家，超过 650 项。而在国内已经有十几款AAV基因疗法获批IND，同时有多家企业的AAV基因治疗产品实现了中美双报，例如纽福斯、康弘药业等。总的来看，在新药申报时，要从体现产品的创新性，满足未被满足的临床需求、提高药物可及性、改进工艺、适应证选择、提高安全性、疗效等多个维度，提高自己的产品。另外，无疑要时刻注意临床格局的变化，与中国及美国两地的监管部门充分沟通，解决监管顾虑，掌握研究主动权。

二、 加快创新的回报速度

当前国内医保制度的制约，创新药纳入医保速度相对缓慢，市场准入条件复杂。通过拓展国外市场，能够加快创新回报速度。欧美临床医生对创新药有更高的尝试意愿和接受度。欧美政府拥有健全的医保等福利制度，且商业保险制度同样能够为 60%以上人群治疗费用提供补偿，政府组织的社会医保Medicare、Medicaid可以相互补充，价格较高具有确切疗效的药品能够获得医保支付，各种政策及社会福利的支持使创新药在国外市场具有更高的接受度。因此创新药在欧美国家有机会较国内更快获得回报。

相比与欧美国家，国内临床研究成本较低，国内具有丰富的病人资源，通过开展国际多中心研究，可以发挥国内临床研究的低成本优势，增加产品的竞争力。FDA 对多中心临床研究没有人种占比的要求，可以通过增加国内受试者比例，降低临床研究成本。考虑药价压力，FDA鼓励国外的创新药进入美国市场。例如：国内低价PD-1 抗体到美国申报，与美国本土高价的产品形成竞争，降低药价。这有利于加速国产创新药进入美国市场，目前，已经有 8 个上市公司研发的PD-1 细胞程序死亡蛋白-1 配体（PD-L1）抗体进入中美双报名单。

国内临床研究起步较晚，开展的临床项目数量，相对于欧美国家较少。在临床研究上积累的经验不足，国内临床研究机构在癌症等项目上具有较多的经验，

但在创新药等其它适应症上，缺少有经验的研究机构和研究者。尤其在产品转化的早期研究阶段，国内的研究水平和欧美还有一定的差距。将产品的早期探索性研究在欧美研究机构开展，可以优化临床研究项目的资源配置，提高整体的研发效率。

国内发布了《接受药品境外临床试验数据的技术指导原则》，药监机构接受或者部分接受国外的临床研究数据，在国外获得的早期临床研究数据，可以获得国家药品监督管理局的认可，制药企业可以直接向NMPA申请在境内开展后期临床研究。

美国FDA的临床研究申请审评时限是 30 个工作日，国内为 60 个工作日内，在产品研发阶段的早期，通过在美国申请临床研究申请可以缩短企业的研发时间。在美国进行早期的临床研究，研究结果可以用来指导后期研究工作的开展，丰富国内研究者的经验，提高国内研究机构的研究水平，加快临床研究的进程。

三、有助于企业培养临床研究团队

企业的发展，人才是最重要的影响因素。

首先，中美欧三报需要大量的国际性人才，企业可以吸纳更多经验丰富的临床研究人才，组建实力强劲的国际性研究团队。例如：百济神州主导开展了多项国际多中心临床研究，其临床研究团队人员有近千人，其中有 300 多人来自美国团队，团队中很多人才来自不同的国家，具有丰富的国际经验。

其次，中美欧三报能够增强企业对国际临床研究项目的管理能力，很多中美双报企业将临床研究工作委托给CRO公司完成，国内外临床研究经常由不同的CRO公司执行，企业面对不同CRO公司的管理是一种考验，也是一种机遇。自建团队负责跨国临床研究项目，有利于提高研究团队的整体水平，丰富团队跨国研究经验，提高临床研究管理水平。同时通过研究项目的开展能够熟悉国内外法规，提高合规意识，增强团队的研究技术水平。

10.2 风险分析

中欧美三报需要重点考量以下因素，如临床需求、产品研发周期、企业资金、医保政策等。

1、以临床需求为导向

中美双报是目前比较火热的话题，很多企业积极参与，但不是所有的产品都适合中美双报，在立项前，需调查分析产品的临床需求，考察需包括国内外市场。不同疾病在不同地区具有不同的发病率。例如：肝癌、食道癌在中国是常见病，然而这两种疾病在美国是罕见病。因此，两种癌症在中美市场的临床需要差距较大。在临床申请和上市申请前，需充分考虑地区的差异性，减少不必要的资源浪费。

目前很多国内企业在中美两国进行新药临床试验申请（IND），而进行新药上市申请（NDA）的企业相对较少。2015年1月—2021年8月中国本土企业中中美双报的情况，涉及中美双报的共有52家医药本土企业。比如，康方生物AK104（PD-1/CTLA-4双特异抗体）于2020年3月取得了美国IND批件，但是2021年1月才获得中国IND批件。

在这个时间段内，小分子最受中美双报企业的青睐，在所有产品中占比高达50.41%，单抗是除小分子外最受制药企业追捧的产品，在所有中美双报产品中占比为28.10%，双抗及抗体偶联药物占比分别为9.09%和8.26%。这些药物主要用于抗肿瘤的治疗。

2019年11月15日，第一个由国内企业百济神州自主研发的泽布替尼，在美国获批，该产品用于治疗复发性难治性套细胞淋巴瘤MCL。同年12月20日，石药集团紧随其后，其公司产品，用于治疗高血压的专利药马来酸左旋氨氯地平片（玄宁）在FDA获批上市。该产品是中国在FDA获批的第二款创新药，属

于改良型新药，通过FDA505（b）（2）途径申报NDA获批。2022-2-28

CARVYKTI®（Cilta-cel，西达基奥仑赛，靶向BCMA的CAR-T疗法）是传奇生物首款FDA获批上市的产品，用于复发或难治性多发性骨髓瘤（R/R MM）。

2022年1月27日，石药集团JMT601(CPO107)用于弥漫大B细胞淋巴瘤 DLBCL 获得FDA授予快速通道资格。

2022年3月亿帆医药通告其子公司亿一生物在研产品艾贝格司亭α注射液（简称“F-627”）用于预防及治疗肿瘤患者在化疗过程中引起的嗜中性粒细胞减少症因旅行限制，FDA将推迟F-627上市申请批复，直到现场检查完成。

2、产品的研发周期与企业的资金支持

目前，国内制药企业处于转型初期，传统制药企业正由仿制药生产向创新药研发转变。然而，大部分企业的支柱产品仍还是仿制药，缺少新药研发经验。企业在转型的过程中，可能面临转型失败的风险，制药企业面临前所未有的挑战，转型需要的时间周期长，资金投入大。有数据显示，在美国进行临床研究，仅三期临床就需要1亿美元的费用，这对制药企业的资金无疑是巨大的考验。中美欧三报对制药企业研发技术、时间、资金都有较高的要求，因此不同的企业需根据自身情况慎重考虑是否申请三报。

制药企业成本包括人员人工费用、直接投入费用、折旧费用、无形资产摊销费用、新产品设计费、新工艺规程制定费、新药研制的临床试验费、勘探开发技术的现场试验费、其他相关费用以及财政部和国家税务总局规定的其他费用。

中、欧、美、三大报业集团为中国企业进入国际市场提供了一个难得的机会，但也存在着巨大的机遇和挑战，它们的成功与否将会对企业的未来产生深刻的影响。如果产品能够在中、欧、美市场顺利上市，将使公司的发展更上一层楼；如果最后失败了，那么他们的投资就会打水漂，甚至会影响到他们的开发，让他们失去信心。所以，企业在做中、美、欧三家媒体前，必须充分认识到中、美、欧

在新药研发方面的优势和不足，并对中、美、欧三家媒体所面临的机会和挑战，慎重考虑。并不是所有的产品都适合中美欧三报，要合理评估产品在市场的竞争力，不要盲目行动。在递交临床试验申请前，应当对国内外市场上存在的竞争产品做充分调研，充分考察开发产品的临床需求，根据临床前或者早期临床研究数据合理预测研究结果，知悉中美欧药品监管法规、疾病发病地域性、发病率、医保政策、国内外医生处方习惯等方面差异，并综合考虑自身项目管理执行能力，制定合理的研究方案。

对于在美国开展的临床研究，可以考虑从小适应证乃至罕见适应证入手。一方面可以降低企业税收，减免申请费用，减少研发费用投入，另一方面也可以避开激烈的市场竞争，并能享受法规对于罕见适应证产品研发的部分优惠政策条件。

在中美、欧进行临床试验之前，应与中国和欧美监管部门进行充分的交流，包括相互承认的要求、不同人种的比例、研究方案的设计以及监管机构的主要要求，尽快消除监管上的疑虑，争取在研究过程中占据主动，而不是等研究结束后才仓促采取措施。

在中国，制药公司成本承担能力有限，新药研发一直是药企的软肋，制约了药企公司的利润水平。因此外包也十分重要，这是利用外部资源和技术，加快产品研发速度，收缩精力于非核心业务，控制成本改进效益。通过与CRO公司密切合作，对医学统计病例报告、临床试验方案等版块进行补强。

最后，产品进入后期临床研究阶段，企业要提早制定产品上市后的商业计划，组建销售团队或者寻找海外市场销售合作伙伴，通过互联网可发挥重大作用。国内公司学术推广能力相对薄弱，但好在国内创新药市场降低门槛鼓励创新，企业可以选择尽早准备，为产品顺利获批、市场准入、加入医疗保险目录等做好充分准备。

11 项目研究成果总结

11.1 项目推广成果

本次项目在深圳等地，举办了行业宣传、项目成果推广、专家研讨等多种形式会议，共计邀请相关企业 50 余家，与近百家相关企业围绕中欧美三报话题进行深入交流探讨，项目推广成果如下：

一、同恒瑞医药、百济神州、信达生物等获得欧美成功申报的企业学习经验，总结申报中的关键点，如IND、NDA申请资料的关注点、符合性检查的要点；

二、同九天生物、嘉因生物等准备欧美申报的企业交流探讨，提供申报材料、申报流程等借鉴，规避易不符合项，提高申报成功率；

三、同深圳万乐药业有限公司、深圳市祥根生物制药有限公司等暂无欧美申报计划的企业宣传推广，了解欧美监管法规指南及市场规模，鼓励其进行欧美申报，介绍申报的可行性、必要性，以及申报成功后的预期收益。

11.2 项目应用成果

中欧美三报策略研究及应对研究报告一经推广，得到医药企业高度关注和普遍认可。大多数企业表示对进军国际市场，特别是欧美市场颇感兴趣，因对欧美国家法规政策差异的理解不够、申报人员的经验不足，欧美申报一直处于缓慢摸索中。

本次研究报告归纳总结了最新的法规要求，比较系统的从中欧美监管体系、法规指南、临床实验申请、新药上市申请、变更管理等方面进行差异对比分析，研究报告可作为参考文献，精准的查找到每个环节的差异项，为企业结合产品情况可快速制定欧美申报计划，提前做好申报准备工作。

本次研究借助于我院生物医药GMP一站式技术服务方案，为研发型，生产

型企业提供以下服务：中欧美GMP咨询服务，如质量管理体系（QMS）搭建、优化，药政监管模拟检查，欧美GMP检查现场支持，检查缺陷整改咨询等；验证咨询服务，如验证主计划、用户需求说明、风险评估、3Q验证等，均符合FDA、EU认证和WHO预认证要求。

12 政策建议

党的十八大以来，国家政策为推动企业“走出去”、加快国际化步伐起到了政策引领和保驾护航的作用。深圳市市政府支持生物医药企业全球化布局，帮助企业更好地走出去，通过对中欧美三报进行分析，为政府提供政策助力企业走向国际化之路提出以下二点建议：

（1）政府出台专项资金等政策，扶持企业开展国际申报：当今国内市场竞争激烈，“走出去”是中国生物医药企业做大做强的必由之路，不少药企走出国门，进入国际市场，开展产业链全球布局，在境外建立研发中心、生产基地和营销网络等，在更广阔的市场兑现创新药价值。但是国产创新药‘走出去’企业付出巨大的人力、物力和财力，需要政府更多的政策支持与引领。政府出台资助政策在企业获取国外批件后，政府根据企业获批成果按不同等级进行资金资助，此政策将能如同一道杠杆，有力地撬动深圳医药行业发展的生命力。

（2）建立粤港澳大湾区国际注册平台：国内对国际人才的缺乏，深圳有着良好的生物医药环境，建立粤港澳区国际注册平台吸纳国际注册人才，为大湾区生物医药企业进入国际市场提供市场准入咨询、产品注册申报、人才培养等服务，打造为大湾区生物医药企业“走出去”提供强有力的保障和支撑。深圳生物医药企业将依托大湾区国际注册平台的软环境，能够加快进入步伐进入国际市场，企业将更好地做大做强。

13 附录

附录 A 缩略语对照

缩略语	英文名称	中文名称
B		
BLA	Biologics License Application	生物制品注册申请
C		
ChP	Pharmacopoeia of The People's Republic of China	中华人民共和国药典
CMO	Contract Manufacture Organization	合同定制生产机构
CDMO	Contract Development and Manufacturing Organization	合同定制研发生产机构
CRO	Contract Research Organization	合同研究组织
CBER	Center for Drug Evaluation and Research	生物制品评价及研究中心
CDER	Center for Drug Evaluation and Research	药品评价及研究中心
CFDA	China Food and Drug Administration	国家食品药品监督管理总局

COA	<p>Certificate of Analysis</p> <p>入厂检验报告结果</p>
E	
EP	<p>European Pharmacopoeia</p> <p>欧洲药典</p>
EU	<p>European Union</p> <p>欧盟</p>
F	
FDA	<p>Food and Drug Administration</p> <p>美国联邦食品药品监督管理局</p>
G	
GCP	<p>Good Clinical Practice</p> <p>药品临床试验质量管理规范</p>
GMP	<p>GOOD MANUFACTURING PRACTICE</p> <p>药品生产质量管理规范</p>
GLP	<p>Good Laboratory Practice</p> <p>药品非临床研究质量管理规范</p>
GSP	<p>Good Supply Practice</p> <p>药品经营质量管理规范</p>
GVP	<p>Good Pharmacovigilance Practice</p> <p>药物警戒质量管理规范</p>

N	
NMPA	National Medical Products Administration 国家药品监督管理局
NDA	New Drug Application 新药申请
P	
PDA	Parenteral Drug Association 美国注射剂协会
PIC/S	Pharmaceutical Inspection Convention And Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme 国际药品检查协会组织
PQ	Performance Qualification 性能确认

附录 B 药品全生命周期的中国法规目录

1. 药品管理法
2. 疫苗管理法
3. 药品注册管理办法
4. 药品生产监督管理办法
5. 药物非临床研究质量管理规范（GLP）
6. 药物临床试验质量管理规范（GCP）
7. 药品生产质量管理规范（GMP）

附录 1：无菌药品

附录 2：原料药

附录 3：生物制品

附录 4：血液制品

附录 5：中药制剂

附录 6：放射性药品

附录 7：中药饮片

附录 8：医用氧

附录 9：取样

附录 10：计算机化系统

附录 11：确认与验证

附录 12：生化药品

附录 13：临床试验用药品（试行）

8. 药品经营质量管理规范（GSP）

9. 药物警戒质量管理规范(GVP)

无菌药品生产质量管理法规汇编

1、中国

1.1 《药品生产质量管理规范（2010年修订）附录1：无菌药品

1.2 无菌药品 GMP 检查指南

1.3 化学药品注射剂灭菌和无菌工艺研究及验证指导原则（试行）

1.4 无菌工艺模拟试验指南（无菌原料药）

1.5 无菌工艺模拟试验指南(无菌制剂)

1.6 除菌过滤技术及应用指南

2、欧盟

2.1 附录1 无菌药品生产

2.2 药品、活性物质、辅料和内包材的灭菌指南

3、美国

3.1 无菌加工生产的无菌药品-现行的良好生产管理规范（工业指南）

3.2 无菌药品工艺检查

4、世界卫生组织（WHO）

4.1 TRS 961-附件6 无菌药品良好生产规范

5、国际药品认证合作组织（PIC/S）

5.1 PI007-6 无菌工艺验证的建议

5.2 PI032-2 对 2008 修订版 GMP 附录 1，无菌药品产品生产重大变化的解释

根据评审组的改进建议，项目组在后续的研究工作中，将结合自身检测工作及客户的需求，细化研究对象，确保项目实施的可行性。