

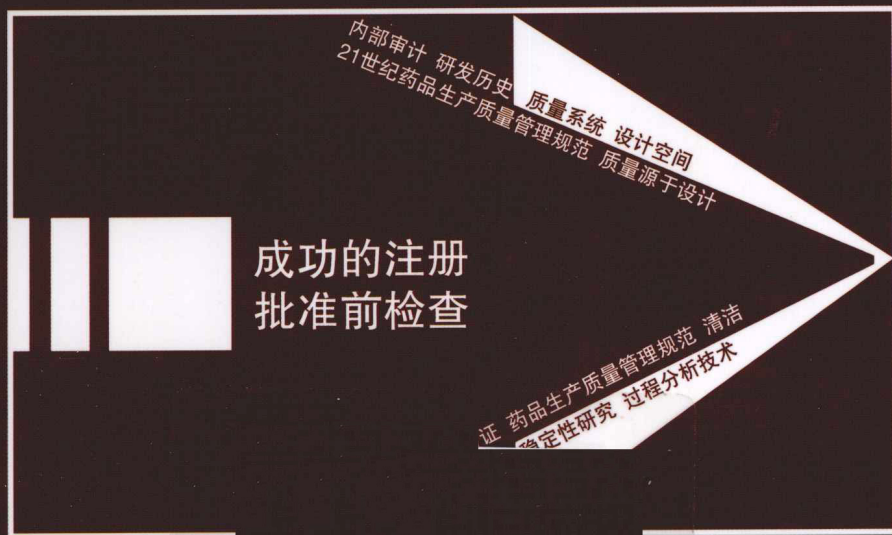
# 药品注册批准前检查

美国药品监管法规核心理念概述

Pharmaceutical Pre-Approval Inspections  
A Guide to Regulatory Success

第2版

Second Edition



主 编 Martin D. Hynes III

组织翻译 北京大学药物信息与工程研究中心



北京大学医学出版社

# 药品注册批准前检查

美国药品监管法规核心理念概述

**Pharmaceutical Pre-Approval Inspections**

A Guide to Regulatory Success

第 2 版

**Second Edition**

北京大学医学出版社

**Peking University Medical Press**

### 图书在版编目 (CIP) 数据

药品注册批准前检查: 美国药品监管法规核心理念概述:  
第 2 版/ (美) 海因斯主编; 北京大学药物信息与工程研究中心组织翻译. —北京: 北京大学医学出版社, 2011. 1

书名原文: Pharmaceutical Pre-Approval

Inspections: A Guide to Regulatory Success

ISBN 978-7-5659-0099-0

I. ①药… II. ①海… ②北… III. ①药品管理法—  
美国 IV. ①D971. 221

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2010) 第 235422 号

北京市版权局著作权合同登记号: 图字: 01-2010-1938

Pharmaceutical Pre-Approval Inspections: A Guide to Regulatory Success —2<sup>nd</sup> ed  
Martin D. Hynes III

© 2008 by Informa Healthcare USA, Inc.

Authorized translation from English language edition published by Informa  
Healthcare USA, Inc., part of Informa plc.

Simplified Chinese translation Copyright © 2011 by Peking University Medical  
Press and Informa Healthcare USA, Inc. All rights reserved.

### 药品注册批准前检查: 美国药品监管法规核心理念概述 (第 2 版)

组织翻译: 北京大学药物信息与工程研究中心

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E - mail: [booksale@bjmu.edu.cn](mailto:booksale@bjmu.edu.cn)

印 刷: 北京画中画印刷有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 陈 碧 责任校对: 金彤文 责任印制: 张京生

开 本: 880mm×1230mm 1/32 印张: 9 字数: 305 千字

版 次: 2011 年 1 月第 1 版 2011 年 1 月第 1 次印刷

书 号: ISBN 978-7-5659-0099-0

定 价: 72.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

## 本书的出版得到以下单位支持

**上海东富龙科技股份有限公司**

(Tofflon 国内领先的冻干机设备制造商)

**密理博中国有限公司**

(Merck Millipore 生物技术纯化及过滤验证的领先者)

# 翻译项目组成员名单

## 项目指导组

邵颖 国家食品药品监督管理局药品审评中心  
张华 上海食品药品监督管理局认证审评中心  
Robert Horan 美国FDA/ORAL现场检查员  
郑强 北京大学药物信息与工程研究中心

## 审校专家组

邓海根 华瑞制药有限公司（主校）  
叶潮 美国Johnson & Johnson公司  
马涛 华瑞制药有限公司  
沈菊平 苏州大冢制药有限公司

## 主译

骆世忠 山东新华制药股份有限公司  
龙立丹 挪威雅赛利制药有限公司

## 译者（IPEM学员，按姓氏汉语拼音排序）

闭欢欢 陈柏林 陈宏生 陈瑞章 程明 何慧钧  
黄茶雪 黄敏霞 雷卫莉 刘嘉 刘捷 阮文兴  
孙京林 汪涛 王靖 王琦 王丽丽 吴小勇  
曾欣 张华 张海芳 邹平

## 事务协调组

林丹花 钱娟珍（制图）

# 中文版序

药品质量，在全球产能过剩和医改艰难、国内产业升级和改善民生的新时代，是关乎国计民生、全球健康的重要问题，其核心是科学管理问题，属监管科学（regulatory science）、生产科学、生命科学、工程学和管理科学等多学科的交叉领域。

我国与发达国家制药界间的差距主要体现在对药品质量的科学认识和系统运用上，缺乏深入全面了解国际药品质量监管法规和实践、药品研发和生产及质量管理，且具有丰富实战经验的技术管理人员。系统地学习国际先进的科学理念、技术方法和实施经验，培养知识结构与国际接轨的人才，是缩小上述差距的必经之路。

北京大学国际药物工程管理（International Pharmaceutical Engineering Management, IPEM）硕士项目创建于2007年，旨在培养国际化的药品质量管理人才，提倡从产品和工艺研发的深度和质量管理体系的高度来对待质量问题，从GMP合规的角度来把握产品和工艺研发的实用性。IPEM硕士项目聚集了一批志同道合、为提高我国药品质量而共同奋斗的师生们。

2008年，在本书英文版问世之际，美国FDA资深GMP检查官、IPEM讲师 Robert Horan 博士推荐我研读此书。我也认为这是一本科学内涵丰富、急我国药业所需的优秀参考书。在IPEM学员张华的倡议下，24名IPEM学员经过两周的努力，完成了整本书的翻译初稿。后来，在国家食品药品监督管理局药品审评中心邵颖博士的建议和帮助下，本书的翻译初稿经过多位专家的校译，尤其是邓海根先生长达半年的精心审校，最终得以定稿。

我们将继续翻译其他优秀的国外书刊，及时地将国际药品质量监管法规、标准和实践方面的最新理念、科学知识和实践经验引入国内。随着我国药品质量管理水平的不断提升，我们还将编写著作介绍我国对药品质量管理科学的认识和贡献，促进国际交流和理解。我们从这些图书的出版中获得的收益将全部捐献给IPEM教育基金。

在此，特别感谢上海东富龙科技股份有限公司和密理博中国有限公司对本书的出版、IPEM项目及我国药品质量管理事业发展的支持。

郑强 博士  
北京大学工学院工业工程与管理系教授  
北京大学药物信息与工程研究中心主任  
北京大学国际药物工程管理（IPEM）硕士项目负责人  
2010年11月

# 中文版前言

走过风风雨雨百年监管的历程，毋庸置疑，美国 FDA 已经成为国际药品监管的典范。自然我们非常想知道 FDA 到底如何从源头抓起，监管新药的研发、工艺放大直至商业化生产的全过程。FDA 如何成功地将对创新药监管的理念应用于仿制药，相信这也是中外读者颇为关注的重要内容。本书从技术的层面阐述了如何达到监管法规条文的要求，这无疑给广大读者理解并在实践中遵循监管法规带来了福音。

本书英文原版系美欧制药业专家集体智慧的结晶。19 位撰稿人均系通晓美国药品监管法规并在美国礼来、惠氏制药、法兰克福大学制药技术学院、GB 咨询公司等从事研发或申报的资深专家。

本书从介绍 FDA 对新药申请注册批准前检查的演变和 FDA 基于风险的检查入手，以新药的注册申报和检查为中心，用两章的篇幅对 FDA 的监管法规作了较为系统的回顾。随后的 9 章，“制药科学家在产品研发和注册批准前检查准备中的作用”、“产品研发过程中的培训要求”、“基于系统的注册批准前检查”、“cGMP 风险评估和管理策略”、“药品研发过程中质量源于设计的理念”、“药品研发过程中设备清洁及其对注册批准前检查的重要性”、“研发过程中进行产品稳定性研究以确保注册批准”、“注册批准前检查对药物研发过程中计算机系统的验证要求”、“质量评估计划”，则系统阐述了 FDA 对药品科学监管的核心理念。本书以“未通过注册批准前检查的后果”作为封笔之章。

本书引用的法规及技术参考文献超过 300 篇。众所周知，阅读如此之多的资料决非易事。令人欣慰的是，撰稿人已将它的精华高度压缩，浓缩入本书。

制药领域近年来陆续引入了一些新的术语，如质量风险管理、过程分析技术、设计空间等。然而，到底应如何理解并在实践中应用，很多人并不清楚。即使是从业多年的行家里手，在阅读 FDA 的 21 世纪 GMP 倡议时仍然感到困惑。相信当你认真读完这篇篇幅不大的专著后，会有耳目一新的感受。译者相信本书是了解、研究美国注册法规和监管理念的基础读物，也可以作为研究先进工业国药品科学监管较为系统的参考书。

本书可供制药企业、药品研发机构、医药高等院校和药品注册、GMP 监管机构及相关咨询机构参考。

由于译者及编辑审稿水平有限，缺乏经验，加之时间仓促，书中必有不当甚至错误之处，恳请专家及读者不吝赐教。

邓海根  
2010 年 11 月

# 前 言

自 20 世纪初以来，新药研发和生产的监管规范不断出台与变更。在此期间，除了此类法律、法规的官方修订外，对其的解释也处于不断变更之中。在过去的几十年内，法规的解释及强制实施所经历的戏剧般的变化，对药品的研究和发展产生了巨大的影响。达标/符合性问题始终是个难题。在最好的情况下，费用昂贵；在最坏的情况下，每年耗费药品研发和生产企业达数百万美元之多。这方面的一个例子发生在 20 世纪 80 年代后期，因仿制药丑闻导致法规的急剧改变。注册批准前检查的出台与强化查处打假见证了这一变化。这些改变对新药申报和及时批准产生了重要影响。FDA 签发巨额罚款的庭外协议表明，企业违规必须付出高昂的代价。在过去十年里，这类罚款数竟高达 5 亿美元。

本书系根据 FDA 的要求和执法实践的最新趋势，讨论如何准备注册批准前检查，其目的在于提高通过注册批准前检查的成功率，以避免不符合法规导致的经济损失。本书特别考虑了指导药品研发法规的下列重要变更：FDA 基于质量系统的检查、基于风险的检查以及 21 世纪 GMP。本书各章重点讨论了从药品研发开始时而不是邻近 FDA 注册批准前检查的阶段，如何准备注册批准前检查。这些原则同时适用于 FDA 对美国本土企业以及对国外工厂的检查。

总体而言，本书讨论了新分子实体的传统研发和注册申报。此外，本书也为转厂生产的检查批准提供了适宜的专门指导意见，特别关注了从美国本土向国外转移生产工厂的案例。

本书的目的在于帮助读者做好 FDA 注册批准前检查的各项准备，从而使新的高质量的药品可以及时地通过检查，获得批准，送到翘首等待的病患手中。

Martin D. Hynes III



# 致 谢

我谨对本书各章节的作者深表感谢，感谢他们将自己的工业和学术成果无私地奉献出来。

也非常感谢所有在相关机构默默奉献的学员和科学家们，虽然在此没有一一列举，但许多章节都离不开他们，他们在救死扶伤的各个岗位上努力工作，无私奉献，为科学发展贡献良多。尤其是来自普度大学的 Teresa Cadwallader 和惠氏制药的 Mike Yelvig，感谢他们对本书的卓越贡献。

同时，我也感谢 Kate Struck 用她的艺术天赋为本书设计了精美的封面图。

还有 Jean Buckwalter，她不但参与了本书两个章节的编写工作，而且也为整本书的准备工作投入了大量心血。没有她就没有今天这本书的出版。

我在这里也非常感谢 Informa Healthcare 的 Sherri Niziolek 和 Sandy Berberman，感谢他们在本书准备期间给予耐心的帮助和极大的理解。

最后，我还要深深感谢我的妻子 Lynn 与两个女儿，Amy 和 Katie，她们在我编辑本书的过程中给了我极大的关爱和支持。

Martin D. Hynes III

## 撰稿人

**Jeanette M. Buckwalter** Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana, U.S.A.

**Graham Bunn** GB Consulting, Berwyn, Pennsylvania, U.S.A.

**Tammy Chaney Cullen** Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana, U.S.A.

**Parimal Desai** Wyeth Research, Pearl River, New York, U.S.A.

**Marie Crabb-Donat** Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana, U.S.A.

**Julianne Eggert** Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana, U.S.A.

**Mahdi Fawzi** Wyeth Research, Pearl River, New York, U.S.A.

**Carol Fowler** Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana, U.S.A.

**David Hoffman** Arnall Golden Gregory LLP, Atlanta, Georgia, U.S.A.

**Ludwig Huber** Labcompliance, Oberkirch, Germany

**Martin D. Hynes III** Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana, U.S.A.

**Ryan McCann** Department of Industrial and Physical Pharmacy, Purdue University, West Lafayette, Indiana, U.S.A.

**Carmen Medina** Precision Consultants, Inc., Coronado, California, U.S.A.

**Alan Minsk** Arnall Golden Gregory LLP, Atlanta, Georgia, U.S.A.

**Ken Morris** Department of Industrial and Physical Pharmacy, Purdue University, West Lafayette, Indiana, U.S.A.

**Lisa Ray** Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana, U.S.A.

**Richard Saunders** Wyeth Research, Pearl River, New York, U.S.A.

**Ronald F. Tetzlaff** Parexel Consulting, Alpharetta, Georgia, U.S.A.

**Elizabeth M. Troll** Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc., Rockville, Maryland, U.S.A.

# 目 录

<b>1. 食品和药品管理：新药申请注册批准前检查的演变</b> .....	1
历史回顾：过去、现在和未来 .....	1
FDA 期望的演变介绍.....	6
21 世纪药品 cGMP：一个基于风险的方法 .....	7
药品检查员和产品专家在注册批准前检查中的作用 .....	8
药品检查员 .....	8
产品专家.....	8
制造的科学.....	9
药品注册批准前检查 CPGM7346.832 的更新：第 II 部分—— 执行 .....	10
对新药申请中化学、生产和控制信息的质量评估系统 .....	11
关键途径倡议 .....	13
临床研究用新药——在 I 期临床符合 GMP 的方法.....	13
质量源于设计 .....	14
设计空间 .....	15
过程分析技术 .....	16
质量综述 .....	18
研发质量系统 .....	19
化学、生产和控制及稳定性指南的撤销 .....	20
小结.....	21
参考文献 .....	22
<b>2. FDA 基于风险的检查方法</b> .....	25
概述.....	25
药品研发的最新趋势导致 FDA 对药品生产监管法规的 变更 .....	25

FDA 采用风险管理模式改变检查方法 .....	28
FDA 采用风险管理手段控制药品质量 .....	32
FDA 的 21 世纪 GMP 倡议 .....	32
FDA 的药品 GMP 质量系统方法 .....	35
FDA 基于风险的检查方法 .....	37
注册批准前检查程序 .....	37
药品审评研究中心基于风险的检查计划 .....	38
生物制品审评研究中心基于风险的检查计划 .....	39
医疗器械和放射康复中心基于风险的检查计划 .....	40
FDA 基于风险的方法遇到的问题 .....	40
FDA 最近的执法趋势 .....	41
争议的解决 .....	42
过程分析技术 .....	43
比较方案 .....	43
电子记录和签名 (21 CFR 第 11 部分) .....	44
临床试验的计算机化系统 .....	45
无菌生产指南 .....	45
工艺验证批 .....	45
治疗用生物制品从 CBER 转至 CDER .....	46
I 期临床药品豁免某些 cGMP 要求 .....	47
药品检查机构 .....	47
FDA 的国际合作 .....	48
总结和结论 .....	48
参考文献 .....	50
<b>3. 制药科学家在产品研发和注册批准前检查准备中的关键</b>	
作用 .....	55
概述 .....	55
从前期开发到 I 期临床研究的制剂研发 .....	56
发现的先导化合物 .....	56
药品的安全制剂 .....	57
多晶形和水合物的形成 .....	57

首次人用处方的研发 .....	58
处方稳定性 .....	59
总结 .....	59
早期药物研发阶段体内、外研究的相关性 .....	60
传统的口服给药 .....	61
处方研究 .....	61
生产工艺 .....	62
湿法制粒工艺 .....	63
控释药物输送 .....	65
新型药物输送系统 .....	67
非经肠道用药品研发的挑战 .....	68
液体非经肠道用药品的开发 .....	68
改善非经肠道用药品关键的质量及临床给药特性 .....	69
根源分析 .....	70
包装科学在产品开发过程中的作用 .....	70
保护产品 .....	71
在研发早期过程分析技术的应用 .....	72
结论 .....	73
致谢 .....	73
参考文献 .....	73
<b>4. 产品研发过程中的培训要求：顺利通过注册批准前检查</b>	
<b>的关键</b> .....	75
培训要求的基础 .....	75
确立总体的培训策略 .....	76
培训策略中的培训要求 .....	77
资质认定 .....	77
按职责确定培训课程 .....	77
培训开发和成效评估 .....	78
资质合格和资质再确认 .....	79
补救措施 .....	79
取消资质和资质再确认计划 .....	80

职责能力定向培训法 .....	80
药品开发阶段的培训要求 .....	82
总结 .....	84
致谢 .....	85
参考文献 .....	85
补充文献 .....	86
<b>5. 基于系统的注册批准前检查</b> .....	<b>87</b>
概述 .....	87
eCTD 及其对数据查阅的影响 .....	87
基于系统的检查 .....	88
申请过程与检查过程的连接 .....	89
生物批次的生产 .....	90
原料药的生产 .....	90
辅料的生产 .....	90
原料 (cGMP 管理) .....	90
原料 (检验、分析方法和质量标准) .....	91
组分和制剂的处方 .....	91
容器/密封系统 .....	91
贴签与包装控制 .....	91
标签与包装材料 .....	91
分析方法验证的实验室依据 .....	92
产品 (cGMP 控制) 以及包装和贴签 (cGMP 控制) .....	92
产品检验、分析方法和质量标准 .....	92
厂房、人员和设备的确认 .....	92
辅助设施 .....	93
附加连接 .....	93
顺利通过检查的策略 .....	93
内审计划 .....	93
外审计划或供货商确认 .....	94
相关领域专家 .....	94
综述的作用 .....	94

从数据争议至对数据的讨论 .....	95
牢记申请人比审评员更了解研发方案 .....	95
保持准确和标有时间的纪要 .....	95
结论 .....	95
<b>6. cGMP 风险评估和管理策略：注册批准前检查的指导原则 .....</b>	<b>96</b>
概述 .....	96
制订检查前风险管理策略 .....	97
理解 FDA 对风险评估和管理的最新指导思想 .....	98
Ⅲ期临床阶段的风险评估和管理技巧 .....	99
产品上市后的风险管理指南 .....	100
风险图：一个有效地进行风险评估和管理的方法 .....	100
查明风险：绩效评估和需求分析 .....	104
关键达标/符合性和质量体系的评估 .....	105
可能的达标/符合性分级系统 .....	107
临床试验各阶段的风险管理 .....	110
与临床试验活动相关的达标/符合性因素 .....	111
委托研究机构 .....	111
临床试验活动中的质量保证和监督 .....	115
研究人员不达标 .....	115
临床试验期间的风险管理：变更控制系统 .....	116
临床试验用品生产中的风险管理 .....	116
在检查过程中的风险评估和管理技术 .....	118
检查后的风险控制和危机预防策略 .....	120
风险管理：高级经理层和质量管理的作用 .....	122
理解纠正措施计划和 GEM 计划的差别 .....	122
批准后风险的评估和管理系统 .....	123
投诉处理系统 .....	123
前瞻性的质量保证方针对风险评估和管理策略的影响 .....	124
QC 实验室的风险管理 .....	124
通过供应商资质确认和原料控制管理风险 .....	126
生产偏差趋势以及纠正和预防措施 .....	128

超标结果和异常趋势 .....	130
稳定性数据和趋势 .....	130
质量控制方面：原料、中间产品（在制品、待包装品）和 成品 .....	131
供应商资质确认程序 .....	131
质量标准和设备性能的“漂移” .....	132
内审发现 .....	132
灭菌失败和趋势（复检率） .....	133
环境监测数据 .....	133
水的测试数据 .....	133
退货 .....	133
标签数额平衡、结果和趋势 .....	133
正式的清场操作、结果和趋势 .....	133
相关质量标志的关联 .....	134
产品质量年度回顾审核及其收益 .....	134
风险管理和人员组成 .....	134
<b>7. 药品研发和生产过程中“质量源于设计”的理念 .....</b>	<b>135</b>
概述 .....	135
为什么美国药品如此安全 .....	135
继续执行现行程序会带来什么样的问题 .....	136
一些个人的观察 .....	136
差异的测量：六西格玛 .....	137
FDA 倡议 .....	137
处方/工艺设计问题 .....	139
信息交流和设计 .....	140
ICH 倡议 .....	140
过程分析技术 .....	142
建模以支持设计流程 .....	142
当前状态与质量源于设计所需状态的对比 .....	144
期望状态下的开发 .....	144
早期开发：处方前工作/材料科学时间段 .....	145



中期到后期的研发：处方及工艺研发阶段 .....	154
生产：放大和生产周期 .....	171
结论 .....	174
致谢 .....	176
参考文献 .....	176
<b>8. 药品研发过程中的设备清洁及其对注册批准前检查的重要性</b> .....	<b>178</b>
概述 .....	178
背景 .....	181
清洁策略：清洁确认与清洁验证 .....	182
详细的清洁步骤 .....	184
批准的清洁剂 .....	184
设备清洁的可接受标准 .....	184
目检 .....	185
直接表面取样 .....	185
设备清洁相关的分析策略/分析方法学 .....	186
设备储存区域 .....	187
人员培训 .....	187
早期处方研究探索中的设备清洁策略 .....	187
临床试验后期的设备清洁策略 .....	188
商业化生产的设备清洁策略 .....	188
结论 .....	189
致谢 .....	189
参考文献 .....	189
补充文献 .....	190
<b>9. 研发过程中进行产品稳定性研究以确保注册批准</b> .....	<b>191</b>
运筹帷幄 .....	191
法规指南 .....	191
以产品研发支持注册 .....	194
影响因素试验和筛选研究 .....	194
临床试验用药的稳定性 .....	194