

国外食品药品法律法规编译丛书

FDA

**药品与生物制品
管理办法指南**

(二)

主编 梁毅

中国医药科技出版社

国外食品药品法律法规编译丛书

FDA

**药品与生物制品
管理办法指南 (二)**

主 编 梁 毅

中国医药科技出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

FDA药品与生物制品管理办法指南. 2 / 梁毅主编. —北京: 中国医药科技出版社, 2017.12

(国外食品药品法律法规编译丛书)

ISBN 978-7-5067-9391-9

I. ①F… II. ①梁… III. ①药品管理法-美国-指南 ②生物制品管理-法规-美国-指南 IV. ①D971.221.6-62

中国版本图书馆CIP数据核字(2017)第148723号



注
扫描书中二维码,
可阅读英文原版

美术编辑 陈君杞
版式设计 大隐设计

出版 中国医药科技出版社
地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号
邮编 100082
电话 发行: 010-62227427 邮购: 010-62236938
网址 www.cmstp.com
规格 710 × 1000mm $1/_{16}$
印张 20
字数 234 千字
版次 2018 年 1 月第 1 版
印次 2018 年 1 月第 1 次印刷
印刷 三河市国英印务有限公司
经销 全国各地新华书店
书号 ISBN 978-7-5067-9391-9
定价 58.00 元

版权所有 盗版必究

举报电话: 010-62228771

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

国外食品药品法律法规 编译委员会

主任委员 焦 红

副主任委员 徐景和 吴少楨

委 员

王铁汉 柳 军 张 靖 马纯良 李奇剑
王 红 王立丰 王者雄 丁建华 孔繁圃
江德元 于 军 颜江璞 丁逸方 王小岩
袁 林 段永升 石耀宇

工作委员会

陈 谕 刘 沛 吴利雅 任端平 赵燕宜
陈永法 杨 悦 丁锦希 吕晓华 胡 明
梁 毅 罗文华 郭 薇 康珊珊 樊一桥
濮恒学 蒋 蓉 丁红霞 唐小枚 马爱霞
邵 蓉 唐健元 龚兆龙 傅道田 叔鲜枝

本书编委会

主 编 梁 毅

副主编 于 泳 李亦兵 余 正 秦 焱 黄 勇

曹 珣

编 委 (按姓氏笔画排序)

于 泳 (东南大学成贤学院) 杜 爽 (中国药科大学)

李 玲 (东南大学成贤学院) 李东昂 (中国药科大学)

李年苏 (中国药科大学) 李亦兵 (中国药科大学)

李依洋 (中国药科大学) 杨 凯 (中国药科大学)

吴珍妮 (中国药科大学) 余 正 (中国药科大学)

沈启雯 (中国药科大学) 阿蓉娜 (中国药科大学)

范琳琳 (中国药科大学) 郝莹华 (中国药科大学)

胡来凤 (中国药科大学) 南秋利 (东南大学成贤学院)

施一然 (中国药科大学) 秦 焱 (中国药科大学)

倪佳佳 (中国药科大学) 黄 勇 (中国药科大学)

梅 鑫 (中国药科大学) 曹 珣 (东南大学成贤学院)

梁 毅 (中国药科大学) 雕钰惟 (中国药科大学)

序

食品药品安全问题，既是重大的政治问题，也是重大的民生问题；既是重大的经济问题，也是重大的社会问题。十八大以来，我国坚持以人民为中心的发展思想和“创新、协调、绿色、开放、共享”的五大发展理念，全力推进食品药品监管制度的改革与创新，其力度之大、范围之广、影响之深，前所未有。

党的十九大再次强调，全面依法治国是国家治理的一场深刻革命，是中国特色社会主义的本质要求和重要保障。法律是治国之重器，良法是善治之前提。全面加强食品药品安全监管工作，必须坚持立法先行，按照科学立法、民主立法的要求，加快构建理念现代、价值和谐、制度完备、机制健全的现代食品药品安全监管制度。当前，《药品管理法》的修订正在有序有力推进。完善我国食品药品安全管理制度，必须坚持问题导向、坚持改革创新、坚持立足国情、坚持国际视野，以更大的勇气和智慧，充分借鉴国际食品药品安全监管法制建设的有益经验。

坚持食品药品安全治理理念创新。理念是人们经过长期的理论思考和实践探索所形成的揭示事物运动规律、启示事物发展方向的哲学基础、根本原则、核心价值等的抽象概括。理念所回答的是“为何治理、为谁治理、怎样治理、靠谁治理”等基本命题，具有基础性、根本性、全局性、方向性。理念决定着事物的发展方向、发展道路、发展动力和发展局面。从国际上看，食品药品安全治理理念主要包括人本治理、风险治理、全程治理、社会治理、

责任治理、效能治理、能动治理、专业治理、分类治理、平衡治理、持续治理、递进治理、灵活治理、国际治理、依法治理等基本要素。这些要素的独立与包容在一定程度上反映出不同国家、不同时代、不同阶段食品药品安全治理的普遍规律和特殊需求。完善我国食品药品安全管法管制制度，要坚持科学治理理念，体现时代性、把握规律性、富于创造性。

坚持食品药品安全治理体系创新。为保障和促进公众健康，国际社会普遍建立了科学、统一、权威、高效的食品药品安全监管体制。体制决定体系，体系支撑体制。新世纪以来，为全面提升药品安全治理能力，国际社会更加重视食品药品标准、审评、检验、检查、监测、评价等体系建设，着力强化其科学化、标准化、规范化建设。药品安全治理体系的协同推进和持续改进，强化了食品药品安全风险的全面防控和质量的全面提升。

坚持食品药品安全治理法制创新。新时代，法律不仅具有规范和保障的功能，而且还具有引领和助推的作用。随着全球化、信息化和社会化的发展，新原料、新技术、新工艺、新设备等不断涌现，食品药品开发模式、产业形态、产业链条、生命周期、运营方式等发生许多重大变化，与此相适应，一些新的食品药品安全治理制度应运而生，强化了食品药品安全风险全生命周期控制，提升了食品药品安全治理的能力和水平。

坚持食品药品安全治理机制创新。机制是推动事物有效运行的平台载体或者内在动力。通过激励与约束、褒奖和惩戒、动力和压力、自律和他律的利益杠杆，机制使“纸面上的法律”转化为“行动中的法律”，调动起了各利益相关者的积极性、主动性和创造性。机制的设计往往都有着特定的目标导引，在社会转型

期具有较大的运行空间。各利益相关者的条件和期待不同，所依赖的具体机制也有所不同。当前，国际社会普遍建立的食品药品分类治理机制、全程追溯机制、绩效评价机制、信用奖惩机制、社会共治机制、责任追究机制等，推动了食品药品安全治理不断向纵深发展。

坚持食品药品安全治理方式创新。治理方式事关治理的质量、效率、形象、能力和水平。全球化、信息化、社会化已从根本上改变经济和安全格局，传统的国际食品药品安全治理方式正在进行重大调整。互联网、大数据、云计算等正在以前所未有的方式改变着传统的生产、生活方式，而更多的改变正在蓄势待发。信息之于现代治理，犹如货币之于经济，犹如血液之于生命。新时期，以互联网、大数据、云计算等代表的信息化手段正在强力推动食品药品安全治理从传统治理向现代治理方式快速转轨，并迸发出无限的生机与活力。

坚持食品药品安全治理战略创新。战略是有关食品药品安全治理的全局性、长期性、前瞻性和方向性的目标和策略。国家治理战略是以国家的力量组织和落实食品药品安全治理的目标、方针、重点、力量、步骤和措施。食品药品安全治理战略主要包括产业提升战略、科技创新战略、行业自律战略、社会共治战略、标准提高战略、方式创新战略、能力提升战略、国际合作战略等。食品药品管理法律制度应当通过一系列制度安排，强化这些治理战略的落地实施。

坚持食品药品安全治理文化创新。文化是治理的“灵魂”。文化具有传承性、渗透性、持久性等。从全球看，治理文化创新属于治理创新体系中是最为艰难、最具创造、最富智慧的创新。

食品药品安全治理文化创新体系庞大，其核心内容为治理使命、治理愿景、治理价值、治理战略等。使命是组织的核心价值、根本宗旨和行动指针，是组织生命意义的根本定位。使命应当具有独特性、专业性和价值性。今天，国际社会普遍将食品药品安全治理的是使命定位于保障和促进公众健康。从保障公众健康到保障和促进公众健康，这是一个重大的历史进步，进一步彰显着食品药品监管部门的积极、开放、负责、自信精神和情怀。

中国的问题，需要世界的眼光。在我国药品安全监管改革创新的重要历史时期，法制司会同中国健康传媒集团组织来自监管机构、高等院校、企业界的专家、学者、研究人员陆续翻译出版主要国家和地区的食品药品法律法规，该丛书具有系统性、专业性和实用性、及时性的特点，在丛书中，读者可从法条看到国际食品药品治理理念、体系、机制、方式、战略、文化等层面的国际经验，期望能为我国食品药品监管改革和立法提供有益的参考和借鉴。

焦红

2017年12月

编译说明

当今世界，美国在生物制药产业具有显著优势，研发能力和产业生产质量控制现状领跑全球。美国拥有世界上约一半的有实力的生物制药公司和生物制品专利，美国食品和药品管理局（简称 FDA）也是世界领先的药品监管机构。1901 年，在美国圣路易斯接种的白喉抗毒素被破伤风疫苗污染，造成 13 名儿童死亡；同年在美国新泽西州 9 名儿童接种了受污染的天花疫苗后死于破伤风，因此 1902 年美国颁布了世界上第一部生物制品法案——《生物制品控制法》（Biologics Control Act）。随后，1938 年颁布的《联邦食品药品和化妆品法案》（Federal Food, Drug and Cosmetic Act）和 1944 年颁布的《公共健康服务法》（Public Health Service Act）都明确了生物制品的监管法规。作为世界最具影响力的监管机构，FDA 近些年出台了一系列监管法规、指导性文件以鼓励生物类似药的健康快速发展，降低消费者的用药成本，并加强美国生产厂商参与全球生物制品市场的竞争力，也为相关产品在美国进行有效注册指明方向。我国生物制药产业虽然起步较晚，但发展迅猛，目前正处于转型关键时期。国内很多有实力的企业、组织，甚至个人看到了生物药品的发展前景和潜力，也逐步开始关注和涉及生物医药领域。因此，无论是相关企业还是药品监管部门，有必要学习借鉴 FDA 的生物制品管理法规，不断提高自身的研发、生产和监管水平，促进我国生物制药行业的健康发展。

根据查阅，FDA 的生物制品法规统一收编在《美国联邦法规

汇编》(CFR)第21篇(食品与药品篇)第I大章(食品与药品监管)第F小章(生物制品)目录下。FDA为更好地落实生物制品法规,专门发布了配套的行业指南文件,帮助有关生物制品生产企业理解和遵守生物制品法规要求。本书在全面汇总整理FDA生物制品指南的基础上,按照生物制品的种类,分别编译了普通生物制品管理办法指南、过敏原制剂指南、血液制品指南、细胞与基因疗法指南、组织制品指南、疫苗与相关生物制品指南和异种移植指南。为方便阅读,编译中对指南文件结构和内容做了如下调整。

第一, FDA指南文件,体现FDA对某一主题最新的见解,并不具有法律的强制性,除引用了专门法规或法定要求之外,其余仅作参考供行业参考。指南中“应该”(should)一词意指“建议”,而非“强制要求”之意。鉴于上述指南声明具有共性,仅在此特别说明,在编译中从原文删除。

第二,指南的原结构基本保留,根据内容分章节略加整理,不影响内容的完整性和理解。基于篇幅和内容架构的考虑,指南附录均未编译,如有需要,可参考原指南附录。

第三,由于《联邦食品药品和化妆品法案》是(以下简称《法案》)美国国会通过的一系列法案的总称,它赋予FDA监督监管食品安全、药品及化妆品的权力。因此本书若非特殊说明,均简称为《法案》。

第四,由于生物制品涉及的法规均源自《美国联邦法规汇编》第21篇第I大章第F小章,在文中不再重复表述,凡未列明法规出处的均为该章下内容。

第五,本书对原指南的编号方式进行了调整,原指南“I.”对应本文中“一、”,原指南“A.”对应本文中“(一)”,原指南“1.”

对应本文中“1.”，原指南“a.”对应本文中“(1)”，原指南“i.”对应本文中“1)”。为表达简洁，原指南正文中的参考段落编号形式均未调整，例如原指南和本书中参考 IV.B，即参考第四部分第(二)点内容。

据了解，到目前为止，国内尚没有对美国生物制品指南进行全面翻译的出版物，但是，随着生物医药产业的发展，关注美国生物制品监管法律法规包括指南的专业人士会越来越多，相关翻译出版物业会越来越多，相信也会出现相关出版物术语杂乱表达各异，影响读者理解，因此有必要推出规范化的美国生物制品指南系列汇编，为生物制品研发、生产行业、监管部门和监管人员提供规范化的参考资料，加深生物医药行业和监管单位对生物制品监管政策的正确理解，加速与国际惯例接轨与国际化协调，促进我国生物医药行业的现代化和国际化进程。

翻译中术语以及专业名词以全国自然科学名词审定委员会公布的名词以及相关法律法规使用的术语为准。药物名称以 2015 年版《中华人民共和国药典》、2015 年版《中华人民共和国药典临床用药须知》和现行版《中国药品通用名称》为准。本书涉及生物医药领域较新、较广，因译者团队能力所限，有疏漏和不足之处，希望业内专家指正，以便我们进行不断改进。

目录

第五章

临床指南	1
第一节 向机构审查委员会报告不良事件——提升人类受试者保护	2
第二节 抗肿瘤药物和生物制品临床试验终点的指导原则	9
第三节 人用处方药和生物制品标签中的临床研究部分——内容和格式	24

第六章

CMC 和 GMP 指南	37
第一节 药物和生物制品的分析方法验证	38
第二节 注射药和生物制品允许溢装量和标示西林瓶填充量	53
第三节 批准生物制品的合作生产协议	57
第四节 人用药品和生物制品包装用容器密封系统——问与答	72
第五节 人用药品和生物制品临床申请中的沟通交流会	74
第六节 人用药品和生物制品包装用容器密封系统指导原则	85
第七节 人用药品和生物制剂申请中的环境评估	127

第七章

医疗器械指南	159
第一节 用于药品和生物制品的笔型、喷射型及相关注射器的技术考虑	160
第二节 上市前批准申请以及生物医疗器械上市许可申请的用户费用和退款	197

第八章

标签和推广指南	213
第一节 1997年FDA现代化法案126条款实施指南——废除某些对标签的要求	214
第二节 直接面向消费者的广播广告	220
第三节 老年患者用药标签的内容和格式	225
第四节 专用体外诊断医疗器械标签上标志符号的使用	236
第五节 以电子格式递交申请——标签内容	246
第六节 人用处方药和生物制品标签中剂量和给药部分——内容和格式	252
第七节 人用处方药和生物制品标签中警告和注意事项、禁忌证以及黑框警告部分——内容与格式	266
第八节 人用处方药和生物制品标签中患者咨询信息部分——内容和格式	279
本书缩略语表	290
名词术语总表	295

FDA

第五章 临床指南

- 第一节 向机构审查委员会报告不良事件——提升人类受试者保护
 - 第二节 抗肿瘤药物和生物制品临床试验终点的指导原则
- 第三节 人用处方药和生物制品标签中的临床研究部分——内容和格式



第一节

向机构审查委员会报告 不良事件——提升人类 受试者保护

Adverse Event Reporting to IRBs—
Improving Human Subject Protection

一、简介

本指南旨在帮助研究机构理解向机构审查委员会（IRB）提交的，包括某些不良事件报告等的非预期问题报告的要求，这些要求分列在 21 CFR 第 56 部分（IRB）、第 312 部分（IND）和第 812 部分（IDE）。本指南尤其能够向进行新药临床研究申请（IND）的申请人和研究者提供建议，以帮助他们辨别哪些不良事件是非预期事件且必须向 IRB 报告。同时，本指南也给出了如何有效地与 IRB 就不良事件进行沟通的建议。

美国食品药品监督管理局（FDA）提出了本指南，回答了 IRB 以及 2005 年 3 月举办的公众听证会上提出的问题，提交给 IRB 的缺乏场景和细节的单个不良事件报告的数量并没有增加，没有起到 IRB 保护人类受试者的作用。

FDA 法规提到不良事件时会使用不同的术语。例如，21 CFR 312.64 中使用 adverse effect；312.32 中使用 adverse experience；

312.66 中使用 unanticipated problems。本指南中除非引用特定的法规，否则统一使用 adverse event。对于医疗器械的研究，第 812 部分使用了术语 unanticipated adverse device effect，这一术语在 21 CFR812.3 中定义。

二、背景

FDA 依照 FD&C Act 的 505(i)部分(药品和生物制品)以及 520(g)部分(医疗器械)进行临床研究管理。依照 21 CFR50 部分(人类受试者保护)、56 部分(IRB)和 312 部分(INDA)或 812 部分(IDE)的规定，所有临床研究在开始前都必须通过 IRB 审核。初次审核批准后，IRB 必须针对风险程度随时对临床研究持续地进行考察，每年不得少于一次。不论是初次审核还是后续审核，主要目的都是“确保人类受试者的权利和福利得到保护”。为了履行临床研究过程中的义务，IRB 必须掌握试验中对人类受试者有风险的非预期事件的信息，包括被认为是非预期事件的不良事件(AEs)。

●对于在 IND 申请下进行的药品和生物制品的临床研究，不良事件信息必须在研究机构、申请人与 IRB 之间得到沟通。

●要求研究机构向申请人迅速报告任何可能的药品不良反应。如果不良反应十分紧急，研究机构应立即汇报不良反应。申请人需要将与药品使用相关的严重、非预期的不良反应以及在动物试验中表明对人类受试者有显著风险的发现，通过书面 IND 安全报告通知所有参研的研究机构(和 FDA)。同时要求申请人继续向研究机构提供最新的发现或观察结果，特别是关于不良反应和安全使用方面的。