

2023年6月

CANNY

药政法规更新摘要

法规要闻	2
✦ 科学技术部发布《人类遗传资源管理条例实施细则》	2
✦ CDE “政策解读” 栏目上线	2
✦ 国家药监局综合司印发《中药材生产质量管理规范》监督实施示范建设方案	2
✦ PIC/S 发布新版 GMP	2
✦ 国家药监局发布关于实施《药物非临床研究质量管理规范认证管理办法》有关事宜的公告	3
✦ CFDI 发布《药物非临床研究质量管理规范检查要点和判定原则》、《中药材 GAP 实施技术指导原则》和《中药材 GAP 检查指南》	3
✦ 全国人大通过《中华人民共和国无障碍环境建设法》	4
✦ CDE 发布多个技术指导原则	4
✦ 征求意见稿	4
法规更新	6
技术总结	11
ANDA 递交的 QbR 中与无菌产品相关部分摘要 (END)	11
2.3.P.3.5 PROCESS VALIDATION AND/OR EVALUATION	11
COMPONENT DEPYROGENATION	11
COMPONENT STERILIZATION	13
参考资料	17

法规要闻

✦ 科学技术部发布《人类遗传资源管理条例实施细则》

6月1日，科学技术部发布《人类遗传资源管理条例实施细则》(科学技术部令第21号)，自2023年7月1日起施行。

✦ CDE“政策解读”栏目上线

6月8日，国家药监局药审中心在网站新增了“政策解读”二级子栏目。可通过中心网站“政策法规”栏目进入，查看药品政策解读相关文件。

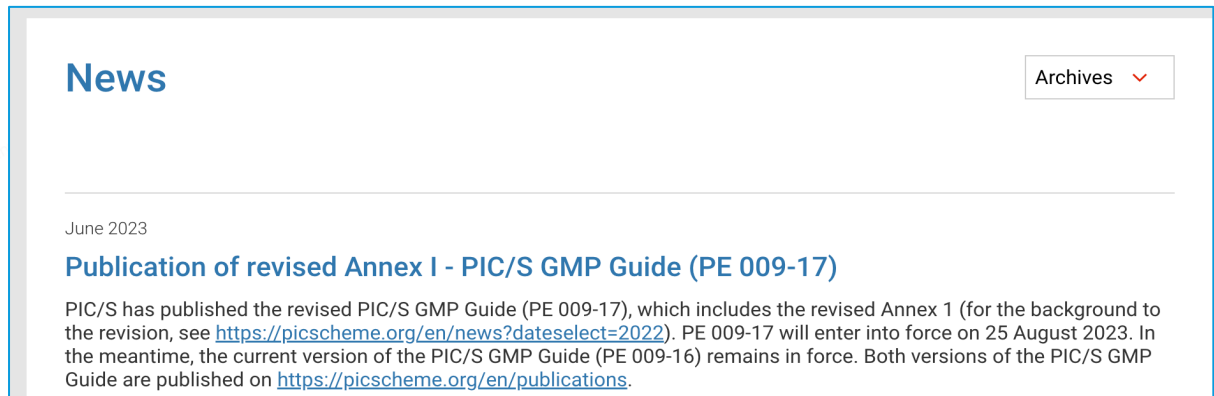


✦ 国家药监局综合司印发《中药材生产质量管理规范》监督实施示范建设方案

6月12日，国家药监局综合司发布“关于印发《中药材生产质量管理规范》监督实施示范建设方案的通知”(药监综药管函〔2023〕313号)，开展中药材GAP监督实施示范建设工作，由安徽、广东、四川、甘肃省药品监管部门作为任务承担单位推进示范建设，其他省级药品监管部门可根据工作需要主动开展。

✦ PIC/S 发布新版 GMP

6月，PIC/S在官网发布了PE 009-17版GMP Guide，主要更新为将新版无菌附录纳入正式文件，于本年度8月25日生效，在此之前，PE 009-16依然有效。



✦ 国家药监局发布关于实施《药物非临床研究质量管理规范认证管理办法》有关事宜的公告

6月21日，国家药监局发布关于实施《药物非临床研究质量管理规范认证管理办法》有关事宜的公告（2023年第81号），公告内容摘录如下：

一、自2023年7月1日起，药物非临床研究质量管理规范认证（以下简称GLP认证）和药物非临床安全性评价研究机构监督管理按照新《办法》执行。对通过GLP认证的药物非临床安全性评价研究机构（以下简称GLP机构）发给新版药物GLP认证证书（以下简称GLP证书，样式见附件），证书有效期为5年。

二、对新《办法》实施前已取得药物GLP认证批件的机构，至2023年6月30日末次定期检查（或者首次认证）未满3年的，应当在末次定期检查（或者首次认证）期满后3年后6个月内按照新《办法》规定提出延续申请；已满3年的，应当在2023年12月31日之前按照新《办法》规定提出延续申请。

逾期未提出延续申请的GLP机构，其GLP认证批件不再有效，按新《办法》规定予以注销。

三、为进一步提升工作质量和效率，国家药监局将于2023年7月1日起实施GLP认证受理、审查、审批全流程电子化。

GLP机构可以访问国家药监局网上办事大厅（<https://zwfw.nmpa.gov.cn/>），登录法人空间，在“账号设置”-“账号绑定”栏目中点击“药物非临床研究质量管理规范认证电子申请”，完善机构信息并经核查中心激活后办理相关事项。办理进度可以在网上办事大厅法人空间“我的办件”中查询。GLP证书为电子证照，制证完成后将推送至国家药监局网上办事大厅法人空间“我的证照”栏目中，GLP机构可以自行下载。

各省（区、市）药监局可以通过国家药品智慧监管平台登录药品业务应用系统（审批备案类），在电子证照栏目中查看并下载GLP证书。

公众可以通过国家药监局网站的“药品查询”栏目进入“GLP认证”，查看2023年7月1日以后批准的GLP认证信息。

四、请各省（区、市）药监局组织行政区域内GLP机构认真学习新《办法》以及相关要求，严格执行有关规定，确保药物非临床安全性评价研究工作质量。

五、各省（区、市）药监局应当将GLP机构检查作为日常监管的重要内容纳入工作计划，加强监督管理。对监督检查中发现违法违规行为的，坚决依法予以查处。

✦ CFDI发布《药物非临床研究质量管理规范检查要点和判定原则》、《中药材GAP实施技术指导原则》和《中药材GAP检查指南》

6月28日，国家药监局核查中心发布《药物非临床研究质量管理规范检查要点和判定原则》（2023年第7号）、《中药材GAP实施技术指导原则》和《中药材GAP检查指南》。

✦ 全国人大通过《中华人民共和国无障碍环境建设法》

6月28日，《中华人民共和国无障碍环境建设法》由中华人民共和国第十四届全国人民代表大会常务委员会第三次会议通过，自2023年9月1日起施行。

将会影响到药品标签和说明书的条款如下：

第三十七条 国务院有关部门应当完善药品标签、说明书的管理规范，要求药品生产经营者提供语音、大字、盲文、电子等无障碍格式版本的标签、说明书。

国家鼓励其他商品的生产经营者提供语音、大字、盲文、电子等无障碍格式版本的标签、说明书，方便残疾人、老年人识别和使用。

关于包装上的盲文可参考 GB/T 37105-2018 包装 药品包装上的盲文、ISO 17351-2013 Packaging - Braille on packaging for medicinal products。

盲文示例如下（具体要求需待国家药监局的文件）：



✦ CDE 发布多个技术指导原则

6月9日，国家药监局药审中心发布《非阿片类术后镇痛新药临床试验设计技术指导原则》（2023年第35号），自发布之日起施行。

6月21日，国家药监局药审中心发布《人源性干细胞及其衍生细胞治疗产品临床试验技术指导原则（试行）》（2023年第37号），自发布之日起施行。

6月25日，国家药监局药审中心发布《新药获益-风险评估技术指导原则》（2023年第36号），自发布之日起施行。

✦ 征求意见稿

6月9日，国家卫生健康委办公厅发布关于公开征求《疫苗生产车间生物安全标准》国家强制性标准（征求意见稿）意见的公告，意见反馈截止时间为2023年8月9日。

6月20日，国家药监局药审中心发布《氟[18F]脱氧葡萄糖注射液仿制药药学研究技术要求（征求意见稿）》，征求意见时限为自发布之日起一个月。



康利华咨询
A Tigermed Company

6月21日·国家药监局药审中心发布《抗体偶联药物药学研究与评价技术指导原则(征求意见稿)》,征求意见时限为自发布之日起一个月。

6月26日·国家药监局药审中心发布《放射性治疗药物非临床研究技术指导原则(征求意见稿)》和《自体CAR-T细胞治疗产品药学变更研究问题与解答(征求意见稿)》,征求意见时限为自发布之日起一个月。

6月27日·国家药监局药审中心发布《患者报告结局指标用于风湿免疫性疾病临床试验的技术指导原则》,征求意见时限为自发布之日起一个月。

6月29日·国家药监局综合司发布《药品说明书适老化改革试点工作方案(征求意见稿)》以及《药品说明书(简化版)编写指南(征求意见稿)》《电子药品说明书(完整版)格式要求(征求意见稿)》,征求意见时限为2023.07.28。

6月30日·国家药监局综合司公开征求《药品检查管理办法(试行)》部分条款修订意见,征求意见时限为2023.07.10。

6月30日·国家药监局药审中心发布《抗肿瘤药物说明书安全性信息撰写技术指导原则(征求意见稿)》,征求意见时限为自发布之日起一个月。

法规更新

《药品检查管理办法（试行）》部分条款修订对照表（摘自 NMPA 征求意见稿）

条款	原文内容	修订后内容
第十五条	检查组中执法人员不足 2 名的，应当由负责该被检查单位监管工作的药品监督管理部门派出 2 名以上执法人员参与检查工作。	现场检查过程中，涉及需要进行监督抽样、固定相关证据等执法行为活动时，检查组中执法人员不足 2 名的，应当由负责该被检查单位监管工作的药品监督管理部门派出 2 名以上执法人员参与检查工作。
第十六条	派出检查单位在实施检查前，应当根据检查任务制定检查方案，明确检查事项、时间和检查方式等，必要时，参加检查的检查员应当参与检查方案的制定。检查组应当按照检查方案实施现场检查。检查员应当提前熟悉检查资料等内容。	派出检查单位在实施检查前，应当基于检查任务，结合被检查单位既往接受检查情况、生产场地情况、剂型品种特点及生产工艺情况等制定检查方案，明确检查事项、时间和检查方式等，必要时，参加检查的检查员应当参与检查方案的制定。检查员应当提前熟悉检查资料等内容。
第二十六条	现场检查结论和综合评定结论分为符合要求、基本符合要求、不符合要求。	现场检查结论分为符合要求、待整改后评定、不符合要求。综合评定结论分为符合要求、不符合要求。
第二十七条	药品生产企业现场检查结论和综合评定结论的评定标准： （一）未发现缺陷或者缺陷质量安全风险轻微、质量管理体系比较健全的，检查结论为符合要求。 （二）发现缺陷有一定质量安全风险，但质量管理体系基本健全，检查结论为基本符合要求，包含但不限于以下情形： 1.与《药品生产质量管理规范》（以下简称 GMP）要求有偏离，可能给产品质量带来一定风险；	药品生产企业现场检查结论的评定标准： （一）未发现缺陷或者缺陷质量安全风险轻微、质量管理体系比较健全的，检查结论为符合要求。 （二）发现缺陷有一定质量安全风险，但质量管理体系基本健全，检查结论为待整改后评定，包含但不限于以下情形： 1.与《药品生产质量管理规范》（以下简称 GMP）要求有偏离，可能给产品质量带来一定风险；

条款	原文内容	修订后内容
	2.发现主要缺陷或者多项关联一般缺陷，经综合分析表明质量管理体系中某一系统不完善。 （三）发现缺陷为严重质量安全风险，质量体系不能有效运行，检查结论为不符合要求，包含但不限于以下情形： 1.对使用者造成危害或者存在健康风险； 2.与 GMP 要求有严重偏离，给产品质量带来严重风险； 3.有编造生产、检验记录，药品生产过程控制、质量控制的记录和数据不真实； 4.发现严重缺陷或者多项关联主要缺陷，经综合分析表明质量管理体系中某一系统不能有效运行。	2.发现主要缺陷或者多项关联一般缺陷，经综合分析表明质量管理体系中某一系统不完善。 （三）发现缺陷为严重质量安全风险，质量体系不能有效运行，检查结论为不符合要求，包含但不限于以下情形： 1.对使用者造成危害或者存在健康风险； 2.与 GMP 要求有严重偏离，给产品质量带来严重风险； 3.有编造生产、检验记录，药品生产过程控制、质量控制的记录和数据不真实； 4.发现严重缺陷或者多项关联主要缺陷，经综合分析表明质量管理体系中某一系统不能有效运行。
第二十八条	药品经营企业现场检查结论和综合评定结论的评定标准： （一）未发现缺陷的，检查结论为符合要求。 （二）发现一般缺陷或者主要缺陷，但不影响整体药品质量管理体系运行，不对药品经营环节药品质量造成影响，检查结论为基本符合要求，包含但不限于以下情形： 1.与《药品经营质量管理规范》（以下简称 GSP）有偏离，会引发低等级质量安全风险，但不影响药品质量的行为； 2.计算机系统、质量管理体系文件不完善，结合实际经综合分析判定只对药品质量管理体系运行产生一般影响。	药品经营企业现场检查结论的评定标准： （一）未发现缺陷的，检查结论为符合要求。 （二）发现一般缺陷或者主要缺陷，但不影响整体药品质量管理体系运行，不对药品经营环节药品质量造成影响，检查结论为待整改后评定，包含但不限于以下情形： 1.与《药品经营质量管理规范》（以下简称 GSP）有偏离，会引发低等级质量安全风险，但不影响药品质量的行为； 2.计算机系统、质量管理体系文件不完善，结合实际经综合分析判定只对药品质量管理体系运行产生一般影响。

条款	原文内容	修订后内容
	(三) 发现严重缺陷，或者发现的主要缺陷和一般缺陷涉及企业质量管理体系运行，可能引发较严重质量安全风险，检查结论为不符合要求，包括但不限于以下情况： 1.企业质量负责人、质量管理部门负责人未负责药品质量管理工作，不能正常履行职责； 2.企业一直未按 GSP 要求使用计算机系统； 3.储存、运输过程中存在对药品质量产生影响的行为。	(三) 发现严重缺陷，或者发现的主要缺陷和一般缺陷涉及企业质量管理体系运行，可能引发较严重质量安全风险，检查结论为不符合要求，包括但不限于以下情况： 1.企业质量负责人、质量管理部门负责人未负责药品质量管理工作，不能正常履行职责； 2.企业一直未按 GSP 要求使用计算机系统； 3.储存、运输过程中存在对药品质量产生影响的行为。
新增第二十九条	/	综合评定结论的评定标准： (一) 未发现缺陷或者缺陷质量安全风险轻微、质量管理体系比较健全的，或者发现缺陷有一定质量安全风险，但质量管理体系基本健全，企业整改后质量管理体系能够有效运行的，评定结论为符合要求。 (二) 发现缺陷有严重质量安全风险，质量管理体系不能有效运行的，或发现缺陷有一定质量安全风险，但企业整改后质量管理体系仍不能有效运行的，评定结论为不符合要求。
第三十条 (原第二十九条)	派出检查单位应当在自收到现场检查报告后规定时限内完成审核，形成综合评定结论。药品检查机构根据综合评定结论出具《药品检查综合评定报告书》报药品监督管理部门。 药品监督管理部门应当及时将综合评定结论告知被检查单位。	派出检查单位应当在自收到现场检查报告后 15 个工作日内 对现场检查报告进行审核，并形成 审核意见。必要时可对缺陷项目和检查结论进行重新调整和认定，并及时将调整后的缺陷项目提供给被检查单位。 审核后检查结论为待整改后评定的，派出检查单位应当在自收到整改报告后 20 个工作日内，形成综合评定结论，出具

条款	原文内容	修订后内容
		《药品检查综合评定报告书》，并报送药品监督管理部门；审核后检查结论为符合要求或不符合要求的，派出检查单位应当自结论认定之日起 5 个工作日内，形成综合评定结论，出具《药品检查综合评定报告书》，并报送药品监督管理部门。 药品监督管理部门应当根据《药品检查综合评定报告书》及相关证据材料，出具《药品 GMP/GSP 符合性检查告知书》，并及时提供给被检查单位。
第三十二条 (原第三十一条)	药品检查机构组织的检查按照本程序执行。药品监督管理部门自行开展的检查，除本办法第十五条、第十六条、第十七条、第十九条、第二十一条、第二十三条程序外，根据实际需要可以简化其他程序。	药品常规检查按照本程序执行。许可检查、有因检查和其他检查，根据实际需要可以简化其他程序，本办法第十五条、第十六条、第十七条、第十九条、第二十一条、第二十三条程序除外。
第三十三条 (原第三十二条)	现场检查结束后，被检查单位应当在 20 个工作日内针对缺陷项目进行整改；无法按期完成整改的，应当制定切实可行的整改计划，并作为对应缺陷的整改完成情况列入整改报告，整改报告应当提交给派出检查单位。	现场检查结束后，被检查单位应当在 20 个工作日内针对缺陷项目进行整改；缺陷项目经派出检查单位审核后作出调整重新发放的，整改时限可延长 10 个工作日；无法按期完成整改的，应当制定切实可行的整改计划，并作为对应缺陷的整改完成情况列入整改报告，整改报告应当提交给派出检查单位。被检查单位在整改期间应当主动结合发现的缺陷和风险，采取必要的风险防控措施。



条款	原文内容	修订后内容
第六十三条 (原第六十二条)	药品监督管理部门根据《药品检查综合评定报告书》或者综合评定结论，作出相应处理。 综合评定结论为符合要求的，药品监督管理部门或者药品检查机构应当将现场检查报告、《药品检查综合评定报告书》及相关证据材料、整改报告等进行整理归档保存。 综合评定结论为基本符合要求的，药品监督管理部门应当按照《中华人民共和国药品管理法》第九十九条的规定采取相应的行政处理和风险控制措施，并将现场检查报告、《药品检查综合评定报告书》及相关证据材料、整改报告、行政处理和风险控制措施相关资料等进行整理归档保存。 综合评定结论为不符合要求的，药品监督管理部门应当第一时间采取暂停生产、销售、使用、进口等风险控制措施，消除安全隐患。除首次申请相关许可证的情形外，药品监督管理部门应当按照《中华人民共和国药品管理法》第一百二十六条等相关规定进行处理，并将现场检查报告、《药品检查综合评定报告书》及相关证据材料、行政处理相关案卷资料等进行整理归档保存。	药品监督管理部门根据《药品检查综合评定报告书》及相关证据材料，作出相应处理，并及时将监督检查信息更新到药品安全信用档案中。 药品监督管理部门应当将现场检查报告、整改报告、《药品检查综合评定报告书》及相关证据材料、风险控制措施和行政处理相关案卷资料等进行整理归档保存。 对于现场检查时发现缺陷有一定质量风险，经整改后综合评定结论为符合要求的，药品监督管理部门必要时还应采取告诫、约谈、限期整改等风险控制措施。对于综合评定结论为不符合要求的，药品监督管理部门应当第一时间采取暂停生产、销售、使用、进口等风险控制措施，消除安全隐患。除首次申请相关许可证的情形外，药品监督管理部门应当按照《中华人民共和国药品管理法》第一百二十六条等相关规定进行处理。

技术总结

ANDA 递交的 QBR 中与无菌产品相关部分摘要 (END)

注：根据递交指南，灭菌和除热原的信息分成了两个部分，分别在 2.3.P.3.3 Description of the Manufacturing Process and Process Controls 和 2.3.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation 进行总结。

几个文件中的术语和缩写：

- ◆ Heat Distribution (HD)
- ◆ Heat Penetration (HP)
- ◆ Thermocouple (TC)
- ◆ Resistance Temperature Detector (RTD)
- ◆ Endotoxin Indicator (EI)
- ◆ Biological Indicator (BI)
- ◆ Programmable Logic Controller (PLC)
- ◆ Exhibit Batches refer to any batch submitted in support of an NDA or ANDA. This includes bioequivalence, test, and commercial production batches of a drug product.

2.3.P.3 Manufacture

2.3.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation

COMPONENT DEPYROGENATION

Has the validation data for the container/closure component depyrogenation processes provided in the subject application been previously submitted and approved in another ANDA/NDA?

申请中提供的容器/密封组件除热原过程的验证数据之前是否已在另一个 ANDA/NDA 中提交和批准？

Q: What information should be provided in this section?

本节应提供哪些信息？

A: Provide a list of approved ANDA(s)/NDA(s) and supplement number(s) (if applicable) for which identical depyrogenation equipment, process control parameters, container/closure component, and load patterns are used. Include the submission date(s) and approval date(s).

提供经批准的 ANDA/NDA 和补充编号（如适用）清单，其中使用相同的除热原设备，过程控制参数，容器/密封组件和负载模式。包括提交日期和批准日期。

How was the design space of each component depyrogenation process validated to demonstrate thermal reproducibility and uniformity and endotoxin removal and how does it support the conditions proposed for commercial production?

如何验证每个组件除热原工艺的设计空间，以证明热重现性和均匀性以及内毒素去除，以及它如何支持商业生产的建议条件？

Q: What information should be provided in this section?

本节应提供哪些信息？

A: A summary of the studies performed to validate the production depyrogenation of each container/closure component of the drug product should be provided. The studies should demonstrate $> 3 \log_{10}$ reduction of endotoxin from the components. These studies should



康利华咨询

A Tigermed Company

be derived from 3 consecutive successful depyrogenation runs that utilize an endotoxin indicator (EI) spiked onto the component to be tested and are performed using production cycle parameters or sub-process cycle parameters.

应提供为验证药物产品的每个容器/密封组件的生产除热原而进行的研究摘要。这些研究应证明>成分中内毒素的减少 $3 \log_{10}$ 。这些研究应来自连续 3 次成功的除热原运行，这些运行利用加样到待测试组件上的内毒素指示剂（EI），并使用生产周期参数或子工艺周期参数进行。

The following minimum details are recommended (such information can be presented in a table format):

- ♦ Dates of performance and study report numbers
- ♦ Identity of the equipment used for the validation and production
- ♦ Description of the study design and rationale
- ♦ Validation and production parameters
- ♦ Description of the component(s) and the load size(s) used in validation
- ♦ Number and location of challenge EIs within the load
- ♦ Complete EI information (genus, manufacturer, lot, expiry, and amount added to component)
- ♦ Results for the challenge and control EIs
- ♦ Acceptance criteria for the validation studies

建议提供以下最低限度的详细信息（此类信息可以以表格格式显示）：

- ♦ 执行日期和研究报告编号
- ♦ 用于验证和生产的设备的身份
- ♦ 研究设计和理由的描述
- ♦ 验证和生产参数
- ♦ 验证中使用的组件和负载大小的描述
- ♦ 负载内挑战 EI 的数量和位置
- ♦ 完整的 EI 信息（属，制造商，批次，有效期和添加到组件的金额）
- ♦ 挑战和控制 EI 的结果
- ♦ 验证研究的验收标准

Q: Do the loads have to contain the same items as the production loads?

是否必须与生产装载相同？

A: No, the component(s) of the loads for the depyrogenation study can be representative of the component(s) in the production loads (such as a worst-case vial or stopper) or can be the component of the drug product. Likewise, the load size(s) can be the same as the production load(s), can bracket the production load size(s), or can be worst-case when compared to the production load size(s). Only components that have product contact are subject to such studies (i.e., flip-off seals generally do not have contact with the drug product and therefore are not subject to validation of removal of endotoxin). Provide a rationale for the component and load size choice of the validation loads.

不，用于除热原研究的装载可以是代表生产装载中的组件（例如最坏情况的小瓶或塞子），也可以是药品成分。同样，装载大小可以与生产负载相同，可以包括生产装载大小，或者与生产装载大小相比可能是最坏的情况。只有与产品接触的组件才需要进行此类研究（即，



康利华咨询

A Tigermed Company

密封盖通常不与药品接触，因此不需要验证去除内毒素）。提供验证装载的组件和装载大小选择的基本原理。

Q: Should thermal data be provided for a dry heat depyrogenation process?

是否应为干热除热原过程提供热数据？

A: Yes, for depyrogenation achieved by dry heat, it is recommended that additional information, such as the number and location of HP thermal monitors and the thermal results, be provided. For hot air ovens and tunnels, temperature mapping of the empty oven/tunnel is recommended to identify cold spots and to demonstrate heat reproducibility and heat uniformity. At a minimum, discuss identification of any cold spots.

是的，对于通过干热实现的除热原，建议提供其他信息，例如 HP 热监测器的数量和位置以及热结果。对于热风烘箱和隧道，建议对空烘箱/隧道进行温度分布，以识别冷点并证明热重现性和热均匀性。至少，讨论识别任何冷点。

What is the component depyrogenation change control program in terms of validation and design space?

在验证和设计空间方面，组件除热原变更控制程序是什么？

Q: What information should be provided in this section?

本节应提供哪些信息？

A: Describe and provide the rationale for any potential changes that may be made within the validated design space, for which no additional validation studies are needed. Describe what criteria must be met for such changes to be considered within the validated design space.

Changes made outside the design space would likely necessitate additional validation studies and should be addressed by a regulatory post-approval change process.

描述并提供在经过验证的设计空间内可能进行的任何潜在变更的理由，这些变更不需要额外的验证研究。描述在经过验证的设计空间中考虑此类变更必须满足哪些标准。

在设计空间之外进行的变更可能需要额外的验证研究，并且应通过监管后的批准变更流程来解决。

COMPONENT STERILIZATION

Has the validation data for the component sterilization processes provided in the subject application been previously submitted and approved in another ANDA/NDA?

申请中提供的组件灭菌过程的验证数据之前是否已在另一个 ANDA/NDA？

Q: What information should be provided in this section?

本节应提供哪些信息？

A: Provide a list of approved ANDA(s)/NDA(s) and supplement number(s) (if applicable) for which identical sterilization equipment, process control parameters, container/closure component, and load patterns are used. Include the submission date(s) and approval date(s).

提供经批准的 ANDA/NDA 和补充编号（如适用）清单，其中使用相同的灭菌设备，过程控制参数，容器/封闭组件和负载模式。包括提交日期和批准日期。

If components require individual sterilization prior to assembly and terminal sterilization of the filled drug product, how was the design space of the component sterilization process validated to demonstrate thermal reproducibility and uniformity and microbial efficacy and how does it support the conditions proposed for commercial production?



康利华咨询

A Tigermed Company

如果成分在灌装药品的组装和最终灭菌之前需要单独灭菌，如何验证组件灭菌过程的设计空间以证明热重现性和均匀性以及微生物功效，以及它如何支持商业生产的建议条件？

Q: Is this section necessary for all applications?

此部分是否适用于所有应用程序？

A: No. This section applies to components such as port tube-closure assemblies for flexible containers that are sterilized separately prior to attachment to the container during manufacture. The moist heat of the terminal sterilization process may not adequately penetrate into septated compartments within the ports.

不。本节适用于柔性容器的端口管封闭组件等组件，这些组件在制造过程中连接到容器之前单独灭菌。终端灭菌过程的湿热可能无法充分渗透到端口内的分隔隔间中。

Q: What information should be provided in this section?

本节应提供哪些信息？

A: A summary of the studies performed to validate the production sterilization of a component of the container/closure system of a terminally sterilized drug product that may not achieve a sterility assurance level of 1×10^{-6} during the production terminal sterilization process should be provided. Data should be derived from at least 3 consecutive successful sterilization validation runs using cycle parameters that are the same as the production cycle parameters or are sub-process cycle parameters.

提供灭菌研究的总结。数据应来自至少连续 3 次成功的灭菌验证运行，使用的周期参数与生产周期参数相同或子工艺周期参数。

The following minimum details are recommended (such information can be presented in a table format):

- ♦ Dates of performance and study report numbers
- ♦ Identity of the equipment used for the validation studies
- ♦ Description of the study design and rationale
- ♦ Validation and production parameters
- ♦ Description of the load composition and load size or density used for validation
- ♦ Number and location of process monitoring devices in the validation load (physical and biological, as appropriate)
- ♦ Acceptance criteria for the validation studies
- ♦ Complete BI information (if applicable) (genus/species, carrier, manufacturer, lot, expiry, D-value population, and indication if the population was confirmed prior to use)
- ♦ Results from physical and biological monitoring devices, as appropriate

建议提供以下最低限度的详细信息（此类信息可以以表格格式显示）：

- ♦ 执行日期和研究报告编号
- ♦ 用于验证研究的设备的身份
- ♦ 研究设计和理由的描述
- ♦ 验证和生产参数
- ♦ 描述用于验证的装载组成和装载尺寸或密度
- ♦ 验证负载中过程监控设备的数量和位置（物理和生物，视情况而定）
- ♦ 验证研究的验收标准
- ♦ 完整的 BI 信息（如果适用）
- ♦ 物理和生物监测设备的结果（视情况而定）



康利华咨询

A Tigermed Company

Q: What additional information should be provided for radiation sterilization processes?
应为辐射灭菌过程提供哪些补充信息？

A: For radiation sterilization processes, include additional details from dose-auditing, dose-verification, and dose-mapping studies. If applicable, indicate the appropriate AAMI/ANSI/ISO technical documents used for the validation studies. Note that use of a BI for radiation sterilization validation studies is optional.

对于辐射灭菌过程，请包括剂量审核、剂量验证和剂量分布研究的其他详细信息。如果适用，请指出用于验证研究的相应 AAMI/ANSI/ISO 技术文件。请注意，使用 BI 进行辐射灭菌验证研究是可选的。

Q: What additional information should be provided for dry or moist heat sterilization processes?

对于干热或湿热灭菌过程，应提供哪些附加信息？

A: For dry heat or moist heat sterilization processes (e.g., by tunnels, ovens, and autoclaves), the use of BIs is recommended, and data from BI, HD, and HP studies should be provided. In addition, it is recommended that separate temperature mapping studies of the empty chamber/tunnel be performed to identify cold spots and to demonstrate heat reproducibility and heat uniformity. At a minimum, discuss cold spots.

对于干热或湿热灭菌过程（例如，通过隧道、烤箱和高压灭菌器），建议使用 BI，并提供来自 BI、HD 和 HP 研究的数据。此外，建议对空腔/隧道进行单独的温度分布研究，以识别冷点并证明热重现性和热均匀性。至少，讨论冷点。

Q: What additional information should be provided for ethylene oxide sterilization processes?

环氧乙烷灭菌过程应提供哪些额外信息？

A: For ethylene oxide (EO) sterilization processes, the use of BIs is recommended, and BI and thermal results should be provided. Details from monitoring the time, temperature, humidity, and EO concentration in the pre-conditioning, dwell, and aeration phases should be discussed. In addition, indicate the acceptable levels of EO residuals after the appropriate aeration period.

对于环氧乙烷（EO）灭菌过程，建议使用 BI，并提供 BI 和热结果。应讨论监测预处理、驻留和曝气阶段的时间、温度、湿度和 EO 浓度的细节。此外，请指出适当的曝气期后 EO 残留物的可接受水平。

Q: Do the loads have to contain the same items as the production loads?

是否必须与生产负荷相同？

A: No, the components in the study can be representative of the production component(s) (such as a worst-case port tube assembly) or can be the production component for the drug product. Likewise, the load size(s) can be the same as the production load(s), can bracket production load size(s), or can be worst-case when compared to the production load size(s). Provide a rationale for choice of the validation loads.

不，研究中的组件可以代表生产组件（例如最坏情况的端口管组件），也可以是药品的生产组件。同样，负载大小可以与生产负载相同，可以包括生产负载，或者与生产负载大小相比可能是最坏的情况。提供选择验证负载的理由。

What is the component sterilization change control program in terms of validation and design space?

在验证和设计空间方面，组件灭菌变更控制程序是什么？

Q: What information should be provided in this section?



康利华咨询
A Tigermed Company

本节应提供哪些信息？

A: Describe and provide the rationale for any potential changes that may be made within the validated design space, for which no additional validation studies are needed. Describe what criteria must be met for such changes to be considered within the validated design space.

Changes made outside the design space would likely necessitate additional validation studies and should be addressed by a regulatory post-approval change process.

描述并提供在经过验证的设计空间内可能进行的任何潜在变更的理由，这些变更不需要额外的验证研究。描述在经过验证的设计空间中考虑此类变更必须满足哪些标准。

在设计空间之外进行的变更可能需要额外的验证研究，并且应通过监管后的批准变更流程来解决。



康利华咨询
A Tigermed Company

参考资料

1. 科学技术部令第 21 号 人类遗传资源管理条例实施细则
https://www.most.gov.cn/xxgk/xinxifenlei/fdzdgnr/fqzc/bmgz/202306/t20230601_186416.html
2. 国家药监局药审中心关于发布《非阿片类术后镇痛新药临床试验设计技术指导原则》的通告 (2023 年第 35 号)
<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/ea026e2415689bf5cb3c5025dd2f5b62>
3. 关于“政策解读”栏目上线的通知
<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/54c9bf5c46fd190f40b2e8fd0ec0f8>
4. 国家卫生健康委办公厅关于公开征求《疫苗生产车间生物安全标准》国家强制性标准 (征求意见稿) 意见的公告
<http://www.nhc.gov.cn/qijys/s7938/202306/4d9e2638442a4eb0867b3a715c43e549.shtml>
5. 国家药监局综合司关于印发《中药材生产质量管理规范》监督实施示范建设方案的通知 (药监综药管函〔2023〕313 号)
<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fqwj/gzwlj/gzwljyp/20230612170414160.html>
6. 国家药监局关于实施《药物非临床研究质量管理规范认证管理办法》有关事宜的公告 (2023 年第 81 号)
<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20230621092337177.html>
7. 国家药监局药审中心关于发布《新药获益-风险评估技术指导原则》的通告 (2023 年第 36 号)
<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/cf70af12d88f6068a9fcb11b7d8db6b>
8. 关于公开征求《抗体偶联药物药学研究与评价技术指导原则 (征求意见稿)》意见的通知
<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/a5b1d8ec188fb54faf84c255bbadcf2b>
9. 国家药监局药审中心关于发布《人源性干细胞及其衍生细胞治疗产品临床试验技术指导原则 (试行)》的通告 (2023 年第 37 号)
<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/f82a0fee1e625a1a3834a93cee3836c7>
10. 关于公开征求《氟[¹⁸F]脱氧葡萄糖注射液仿制药药学研究技术要求 (征求意见稿)》意见的通知
<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/10f042c08e3e925909d3f71f17b90e86>



康利华咨询
A Tigermed Company

11. PIC/S news

<https://picscheme.org/en/news>

12. 关于公开征求《患者报告结局指标用于风湿免疫性疾病临床试验的技术指导原则》意见的通知

<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/e36df37c50ee7e4127c018d8c5459a2c>

13. 关于公开征求《自体 CAR-T 细胞治疗产品药学变更研究问题与解答（征求意见稿）》意见的通知

<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/3f4ce7127612011452fc523484289624>

14. 关于公开征求《放射性治疗药物非临床研究技术指导原则（征求意见稿）》意见的通知

<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/22155d4ef71cfacbf947740b03b62dc8>

15. 关于发布《中药材 GAP 实施技术指导原则》和《中药材 GAP 检查指南》的通告

<https://www.cfdi.org.cn/resource/news/15499.html>

16. 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心关于发布《药物非临床研究质量管理规范检查要点和判定原则》的通告（2023 年 第 7 号）

<https://www.cfdi.org.cn/resource/news/15495.html>

17. 中华人民共和国无障碍环境建设法

<http://www.npc.gov.cn/npc/c30834/202306/6327fb6acc44b6b186fc3684c932c4.shtml>

18. 关于公开征求《抗肿瘤药物说明书安全性信息撰写技术指导原则（征求意见稿）》意见的通知

<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/fe684a3af179f4c0710ba95f30ee024c>

19. 国家药监局综合司公开征求《药品说明书适老化改革试点工作方案》等文件意见

<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhqyj/zhqyjyp/20230629170844132.html>

20. 国家药监局综合司公开征求《药品检查管理办法（试行）》部分条款修订意见

<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhqyj/zhqyjyp/20230630144950148.html>