

新药临床试验用样品制备技术指导原则

1997年2月 美国FDA发布

2009年6月 药审中心组织翻译

苏威制药公司翻译

北核协会审核

药审中心最终核准

目 录

I. 目的.....	1
II. 简介.....	1
III. 成份控制.....	3
IV. 生产和工艺控制.....	3
V. 收率计算.....	4
VI. 设备的识别标志.....	4
VII. 包装和贴签操作.....	5
VIII. 留样.....	5
IX. 记录保存.....	6

新药临床试验用样品制备技术指导原则

I. 目的

本指导原则适用于新药的研究与开发。目的是帮助相关人员更好的执行现行的药品生产质量规范（GMP）有关章节（联邦法规第21主题，第210和211部分）。

II. 简介

本指导原则草案的说明（53FR 5835）指出，本规范将会在 § 10.90(b) (21 CFR 10.90 (b)) 中发布，作为指导规范以为药品的临床申报提供规程或标准。当局目前也正在考虑是否进一步修订 § 10.90(b)，但还没有做最后决定。虽然当局决定发布本指导原则，但最后还是以本指导原则的最终版本 § 10.90(b) 为准。即称之为指导原则，它并不对FDA或其他任何人以任何方式产生约束。

当局建议本指导原则最终版本的定位是基于现行的GMP规范。本指导原则应对为临床试验目的而研制的临床新药的有关人员提供帮助。虽然在本指导原则中没有提及其它可替代的方法，但有关人员可以采用不同的方法。如果采用的方法违背或偏离了本指导原则最终版本中所列的操作和程序，希望能与当局进一步讨论以防止花费了更多的资金和人力。但是，也可能在最终决定时未能被FDA所接受。本指导原则不对FDA产生约束，而且也不对任何个人提供或授予任何权利、任何特权或任何利益。

随着FDA对法规的不断修订和各方提出的意见和对需求，本指导原则可能随时修订。

关于FDA怎样应用CGMP规范审批临床新药制备的问题已经提出过。临床人用的新制剂定义为：如FDA-1571指出，包括药物制剂（如药物剂型）的临床用新药申请（与“新药豁免临床研究的注意事项通知”一致）通常归类于IND（21 CFR PART 312）。临床用兽用新药的定义为：临床用新药申请应包括药物制剂（如药物剂型），（21 CFR 511.1）。大部分不清楚的地方是随着药物临床试验阶段的进展，研究用新药的产品质量标准和生产方法也应随之而改变。

FDA认识到随着临床试验的推进会生产工艺和质量标准发生变更。分析方法可能也需要重新建立，或者在不同阶段要使用不同方法，例如配方的改变可能使过去的分析方法不再适用。所以在临床研究结束时，应更好地建立适当的分析方法，而且操作规程和控制应制定得更具体，因为上述操作规程和控制方法是基于不断得到的科

学数据和记录而建立起来的。另一个问题是在新药的研发过程中，什么时候应开始遵循现行GMP的规范。在最初的研发阶段要对新原料药及其制剂进行试验；这类试验通常包括药物的化学性质研究和动物体内的毒性研究。CGMP规范不应该用于这些临床前试验阶段新原料药及其制剂产品的制备。但保证其可靠性并做好记录是非常重要的。

当药物研发到用于人体和动物临床试验时，药物制剂的制备则必须符合CGMP规范。例如：应在合适的厂房内、使用合格的实验室和其它设备进行药物制剂的生产，而且生产工艺必须经过验证。

在早期临床阶段，可能只需要生产一个批次的药物制剂，而且处方和工艺的重大改变会给批次的重复性带来困难或误差，因此生产工艺的验证是非常有限的。在这种情况下，有限的验证，尤其是关键工艺验证，如灭菌，应在最大可能的条件下使用生产和工艺的替代物。另外，应采用大量生产工艺过程的控制，并从高频次的产品检测中获取的数据证明产品符合所有的质量标准和品质特征。更广泛的生产工艺验证应在将来进行重复批次生产时再进行。

同时，一定要有用于药品生产的设备灭菌、设备校准、仪器维护、仪器使用的具体说明和书面规程。

虽然FDA意识到临床用药品的生产与商业化药品的生产不同，但当局认为临床用药品的生产必须遵循CGMP法范。生产污染和药物特性的变异可能产生明显的副作用和毒性，以至对药物的生理活性产生很大的影响。药品的安全性、质量和均一性对于临床用药品尤为重要。上述因素或许会影响临床调查研究的结果，从而在很大程度上决定了该药品是否能被批准上市。

因此，FDA要确保用合适的生产厂房以保证良好的质量控制生产临床用新药制剂。从这个意义上讲，临床用药制剂，和批准上市的产品一样，经常要接受FDA的CGMP现场检查。CGMP规范、现场检查以及本规范适用的产品，包括用于治疗目的的临床用药物制剂，详见联邦法规21第312部分。

本指导原则中，FDA将21CFR第211部分要求的具体章节和相应的实例和规程综合表述，因为我们认为上述内容对于以本指导原则有关的人会有帮助。本指导原则不可能解释所有在新药临床研究过程中适用的法规，而只是对那些公众经常产生疑问的章节做了解答。

III. 成份控制

要求

第211.80(a)节，要求对原料药和药物制剂包装密封系统及容器的控制应有书面规程，该规程详细说明了如何处理，鉴别、取样、检验和贮存。

第211.84(a)节要求原料药成份，包装及密封系统在放行使用前应做适当的检验或检查。

一般原则

FDA认为处于早期研发阶段的原料药、处方、药物制剂和剂型的试验性质会影响后期质量标准的制定。在研发的早期阶段，其合格/不合格标准可能不太具体，但重要的是上述标准必须要有科学性并以科学数据为基础。随着有效数据的不断完善，产品成分、包装容器和密封系统，产品质量合格/不合格的标准都应趋于具体和统一。在研发的各个阶段所用的标准应有完整记录，这一点也很重要。

IV. 生产和工艺控制

要求

第211.100节，要求药物制剂相关质量的规程应由质量控制部门起草、批准，在生产和工艺控制中执行，并做好记录。

一般原则

在药物研究的IND阶段，应制定书面的生产和质量控制规程。由于上述规程还没有细化，通常最初的规程可能较概括。但初期的规程应随着对已通过产品和剂型的认知及经验的增长而最终完成细化。其中重要的是，初期规程应在执行前经过审核、并被批准，操作人员才可以遵循操作并在操作的同时做好记录。实际的具体工艺控制操作和规程以及工艺条件，如时间、温度、压力和调控（如混合、过滤、干燥等）应做完整记录，并由质量管理部门审核和批准，而且随着研发达到不同的阶段需制定更多具体的书面控制规程。同样重要的是，初期规程的所有变更都应全部记录下来，而且上述变更一定要基于扎实的科学数据或基于经过相关培训并在此领域内具有丰富经验的研发专家的专业知识。

V. 收率计算

要求

第211.103节要求在每个适当的工艺阶段，应计算实际产量及相对于理论产量的百分收率。此外，要求应有第二个人审核计算。

第211.186(b)(7)节要求主生产和控制记录应建立理论产率以及理论百分产率的范围以在超出理论产率范围时应开展调查。

第211.188(b)(7)节要求批次生产记录中应有在适当工艺阶段的实际收率及相对于理论产率的百分比。

一般原则

若实际收率和理论收率之间的差异较大，则可能是工艺出现错误的信号，这种错误可能源于混批、药效过高、药效过低和交叉污染。因此，必须保持收率平衡。对于临床用新药，各种因素的变化可能导致明显的收率不平衡，包括：相对小批量产品的制备、在生产过程中中间体批次的进一步细分等。这些收率的不平衡有时可能不一定表示出现了问题。但即使如此，也应对收率不平衡给予评估，因为其它潜在因素也可能引起收率不平衡，并可能提示生产工艺存在错误。

对于要求研究的理论产量质量标准，在研发的初始阶段可以比后期阶段制定的宽松。但重要的是初始阶段质量标准的建立应基于一些可靠的数据，这样才能保证成品符合认证、含量和纯度的质量标准。随着临床研究阶段的推进和药品生产经验的积累，预计上述质量标准应越来越严格，最终达到完全符合大规模商业化生产的产品标准。如果收率不平衡或无法解释，产品不应该放行，除非其每个相应生产阶段的物料都平衡，并已开展了必要的研究。

VI. 设备的识别标志

要求

第211.105节，要求所有的配药用容器和贮存容器、工艺路线和主要的设备都应标明识别标志并指明其内容物。如有必要，应同时指明所处的生产阶段。

一般原则

FDA 认为临床用新药制剂有时是在较小规模条件下制备的，所用的设备规模比商业化生产用的设备规模小很多。当在封闭区域内使用上述专用于某一批次的小规模设备时，可用一定方式作适当识别，正确标明其物料名称，生产阶段和产品批号。

如果盛装有不同工艺阶段物料的容器的外观基本相似(多发生在小规模生产中)，为防止混淆，应对每个容器做出正确的识别。

VII. 包装和贴签操作

要求

第211.130节，要求应制定和遵循书面规程，以确保产品所用标签正确和贴签物料正确使用。

第211.130(b)节，要求应有一个用以识别药品的批号或控制号(定义见 § 210.3(b)(11))。

一般原则

对于临床用新药物制剂，其相应的标签内容应在每个药品包装上明示，这在临床研究用“盲性”的情况下则更为重要。在这种情况下，可用代码以紧急时或“揭盲”时用。为了进行“盲性”临床实验，FDA也不反对容器上没有明显的批号或控制标识，但批号应在其他地方提供以被揭盲时用。

VIII. 留样

要求

第211.170(a)节，要求每批活性原料药产品的样品，其留样时间应至少为使用本批活性原料药所做的最后一批药物制剂失效期后1年。

第211.170(b)节，要求每批药物制剂的样品留样，其留样时间应至少为到本批药物制剂失效期后1年。

一般原则

对于临床用新药，活性原料药样品推荐使用下述的留样时间，以出现的先后为准：

- (a) 相关的IND或INAD临床研究停止或完成后两年；
- (b) 相关的新药申请批准日期后两年；或

(c) 在含有该活性原料药物质的最后一批药物制剂失效期后一年。

药物制剂样品推荐使用下述留样时间：

- (a) 相关的IND或INAD停止或完成后两年；
- (b) 相关的新药申请批准日期后两年；或
- (c) 该药物制剂失效期后一年。

IX. 记录保存

要求

在第211.180(a)部分，要求任何生产、质量控制或发放记录及其相关的特定产品生产批次记录应保存至本批次失效期后1年。

一般原则

与临床用新药批次相关的生产和控制记录应至少保存至相应IND停止日或完成后两年，或至少应保存至相应的新药申请批准日期后2年。