



U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration



关于美国食品药品监督管理局 二十一世纪的一些新创议

杨永胜 博士

美国食品药品监督管理局

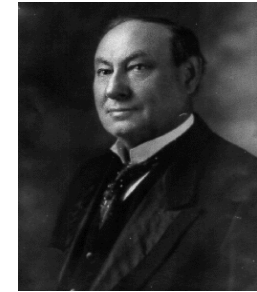
声明：本讲座只代表个人意见，不代表官方立场。

提纲

- FDA的发展变迁
- 二十一世纪FDA的一些新创议
- 药品生产管理规范(CGMP)
- 关键路径(**Critical Path**)
- 质量源于设计(**QbD**)
 - 制定目标产品的质量
 - 设计空间
 - 材料和生产过程的控制
 - 质量源于设计(QbD)的工具
- 总结

温故知新

FDA 的发展变迁



Harvey Wiley

- 1862 发源于美国农业部一个化学家
- 1901 化学家实验室
- 1906 Roosevelt 签署了第一部食品与药品法
 - 由科学公署变为法规机构
 - 建立食品与药品的规范
 - 州际间禁止传播非法食品与药品
- 1927 食品，药品和杀虫剂局
- 1930 属于农业部
- 1940 转到联邦安全局
- 1953 到现在： 归属于美国人类健康服务部

FDA 的发展变迁

- 磺胺酞(yi)剂 (Tennessee)
 - 首例“灵丹妙药”：儿童病人
 - 使用未经测试的“溶剂”二甘醇
 - 证明是致命的 (107 余人死亡)
- 1938 食品、药品与化妆品法
 - 引入安全标准
 - 上市前批准化妆品与医疗器械



FDA 的发展变迁

- 常用抗毒素血清治疗白喉病
- 抗毒素血清来源于马
- 二十世纪初， **13** 名儿童因使用抗毒素马血清而死亡，原因是用于制备血清的马感染过破伤风
- **1902** 生物制品法
 - 以确保生物制品的安全性，纯洁度和效能

FDA 的发展变迁

- 在欧洲销售的镇静剂
(**thalidomide**)
 - 治疗妊娠期间的晨起呕吐
 - 导致出生缺陷
- FDA 收到该药的美国上市申请
 - Frances Kelsey
 - 延迟批准，阻止其在美国销售
- 1962 Kefauver-Harris 修正法 – 严格安全标准并要求药物必须有效



早期的立法—亡羊补牢

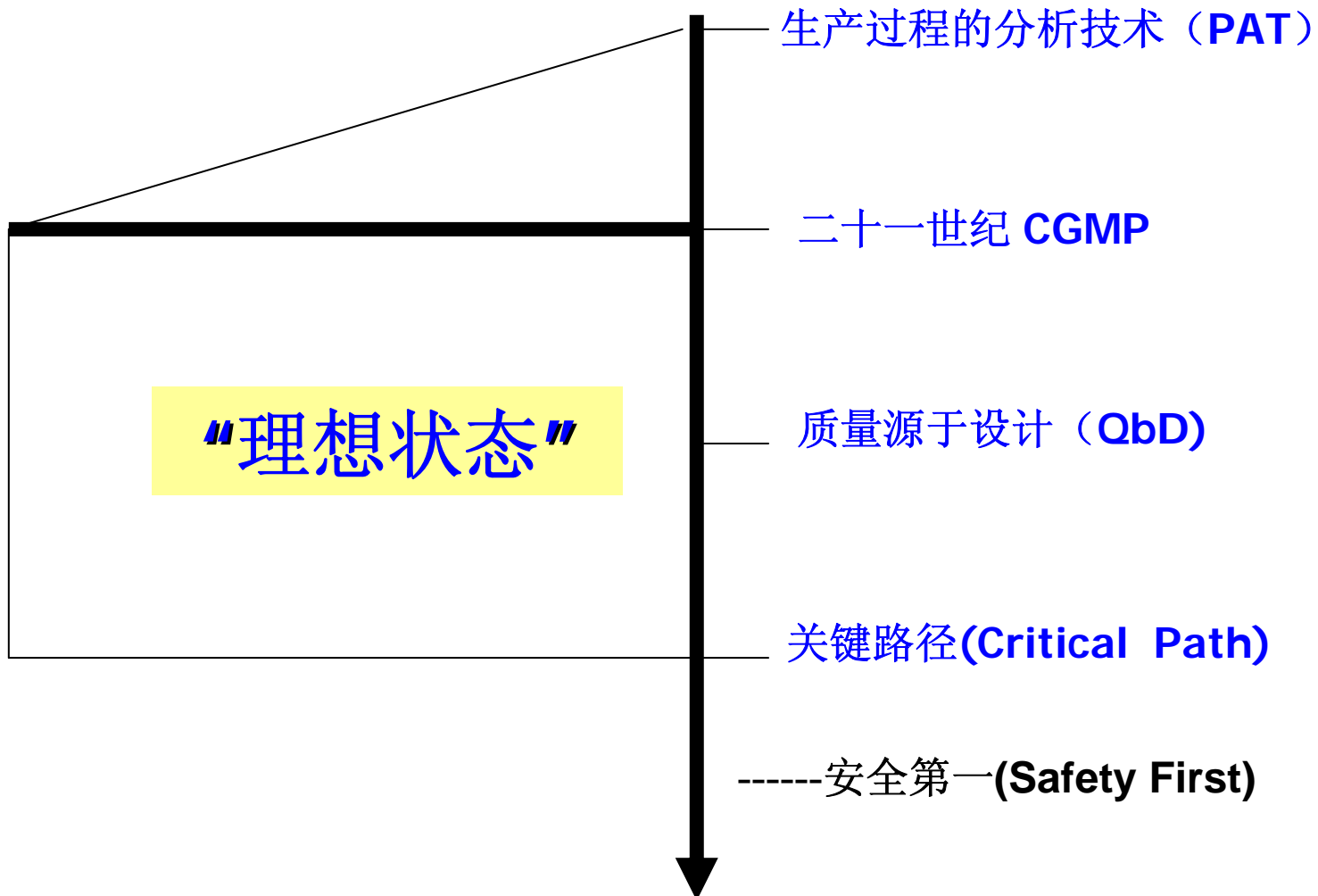
美国食品药品监督管理局

- “总部”
- 7 个中心
 - CDER: 药物评审与研究中心
(法规事务办公室 (cGMP))
 - CBER: 生物制品评审与研究中心
 - CDRH: 器械与辐射健康中心
 - CVM: 兽药中心
 - CFSAN: 食品安全与应用营养学中心
 - NCTR: 国家毒理学研究中心
 - CTP: 烟草产品中心
- 全球性和地区性的办公室与实验室

鸟瞰图



二十一世纪的一些新创议

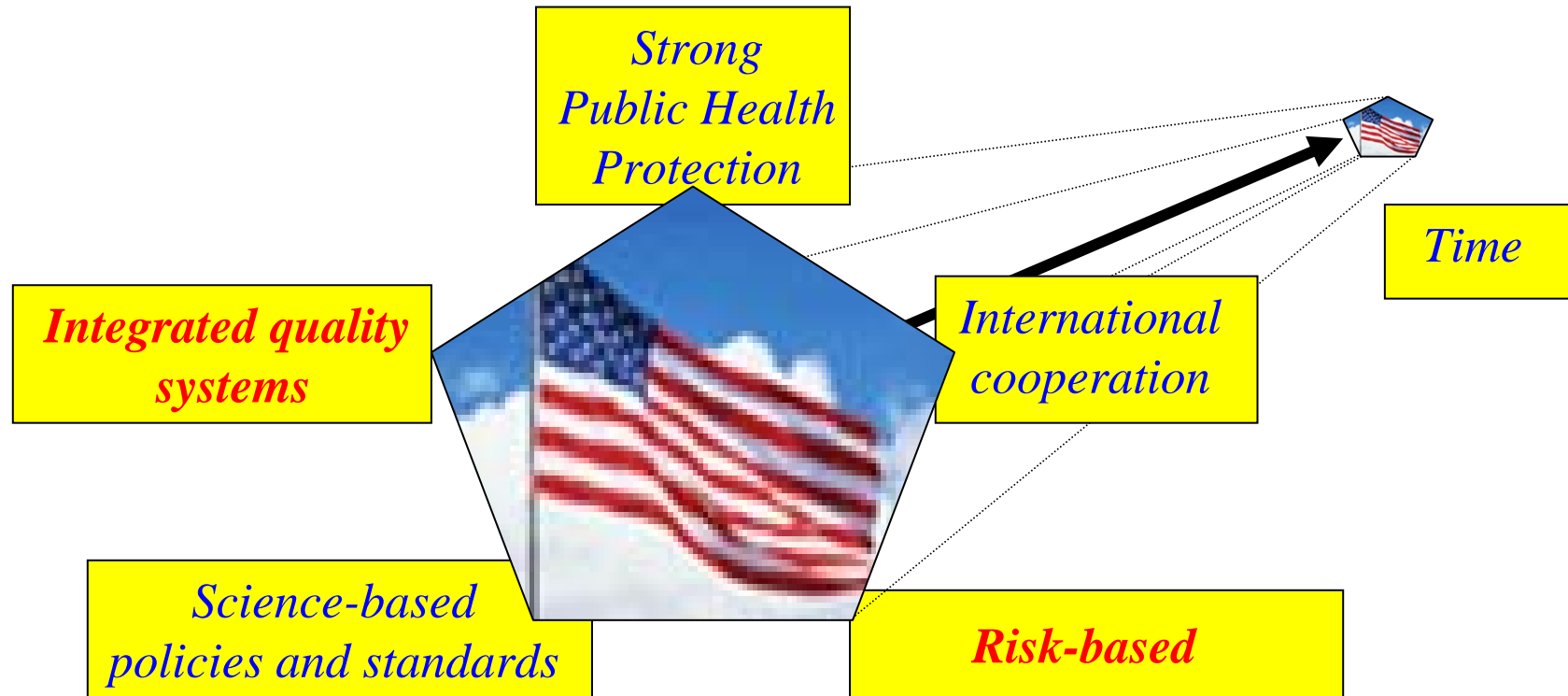


药品生产管理规范

(Current Good Manufacturing Practice)

(CGMP)

Pharmaceutical CGMP for the 21st Century



目前有关生产过程变化的管理办法

- 根据食品、药品与化妆法 506A条和CFR § 314.70条，以下四类生产过程变化需要报告FDA
 - 对产品的质量，甚至对药效和安全性产生不良影响的重要变化：必须经批准
 - 主要变化：必须经批准
 - 中等变化：30 天期限
 - 次要变化：年度报告
- 无变化，不报告

CGMP

- 目的是确保药品和医疗器械的安全性和有效性
- **CGMP** 是一个法规，其法律依据是食品、药品与化妆法
- 根据食品、药品与化妆法 **501(a)(2)(B)** 条，所有的药品必须按照**CGMP**的要求来生产，不然的话，所生产的药品一律被视为假药
- 根据食品、药品与化妆法 **704(a)(1)(B)** 条，所有与药品生产有关的记录必须完整保存，随时可接受检查

CGMP 的要求

- 1 质量管理体系 (**Quality**)
 - 2 物料体系 (Material)
 - 3 生产设施和设备体系 (Facilities and Equipment)
 - 4 生产体系 (Production)
 - 5 包装和标签体系 (Packaging and Labeling)
 - 6 实验室控制体系 (Laboratory Controls)
- 要保证每一个体系不出问题

质量管理体系

Quality System

- 产品的质量必须是建在生产过程中
Quality must be built into the process
- 产品的质量不是测试在产品中
Quality is not tested into the product

质量管理体系

质量管理体系至少应包括下列各项:

- 1 标准操作程序：最新版本
- 2 产品质量评估年度总结
- 3 公司内部和外部审计
- 4 变更控制政策
- 5 验证政策
- 6 偏差与调查政策
- 7 质量系统监督体系
- 8 审查和批准所有与质量有关的文件
- 9 与产品质量有关的投诉，产品退货和产品收回制度
- 10 取样和检验
- 11 文件管理系统
- 12 培训计划

FDA有关书面记录规则

- 如果没有记录的话，被认为是不存在或者根本没有发生过
- 白纸黑字一定要写清楚

质量管理体系

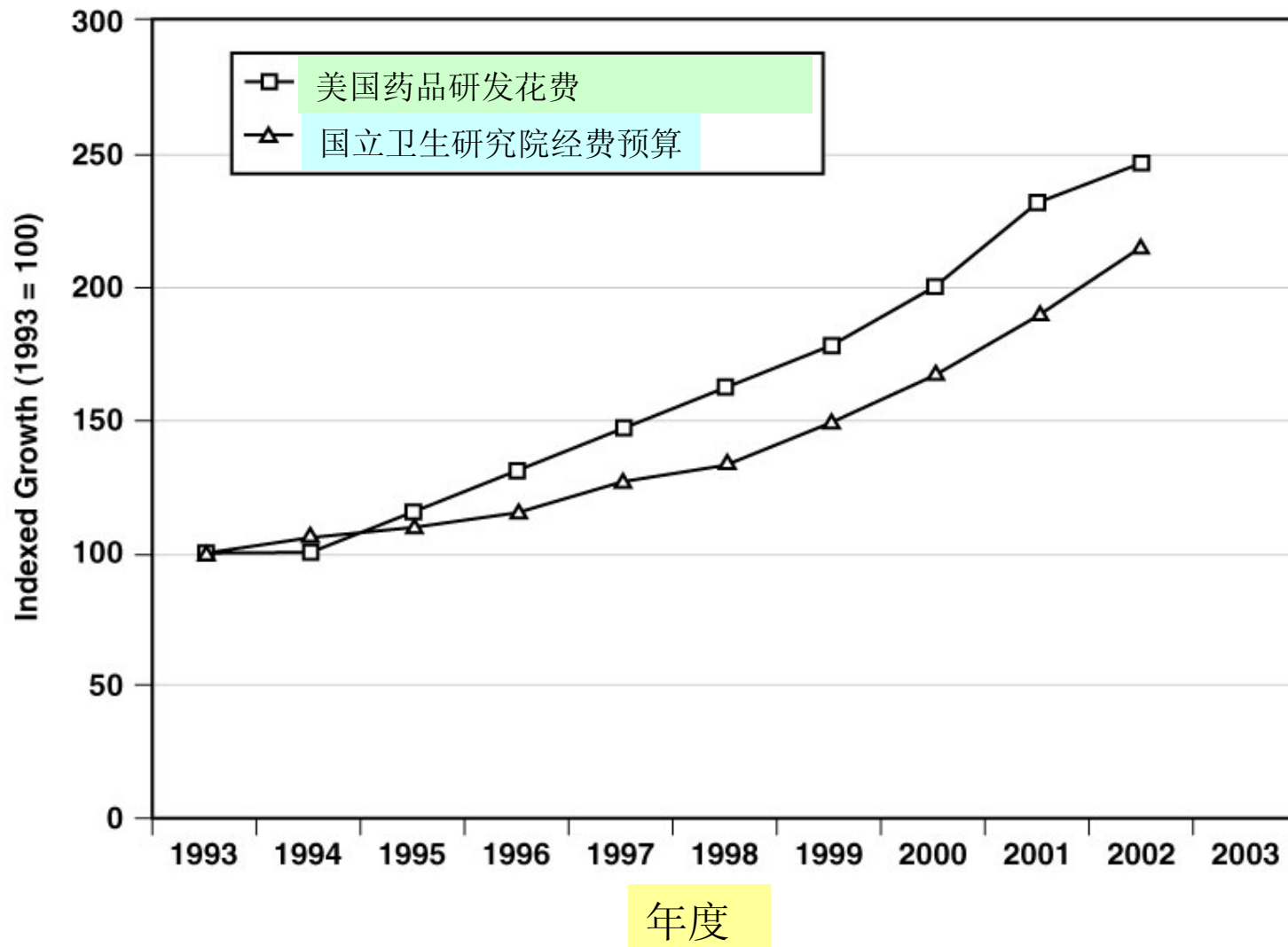
工厂检查常见的问题(FDA-483)

- 没有审评/批准程序
- 没有审评文件
- 没有遵循变更控制政策
- 没有调查和解决分歧/失败/偏差/投诉
- 没有评估其他体系以确保贯彻执行GMP和SOPs

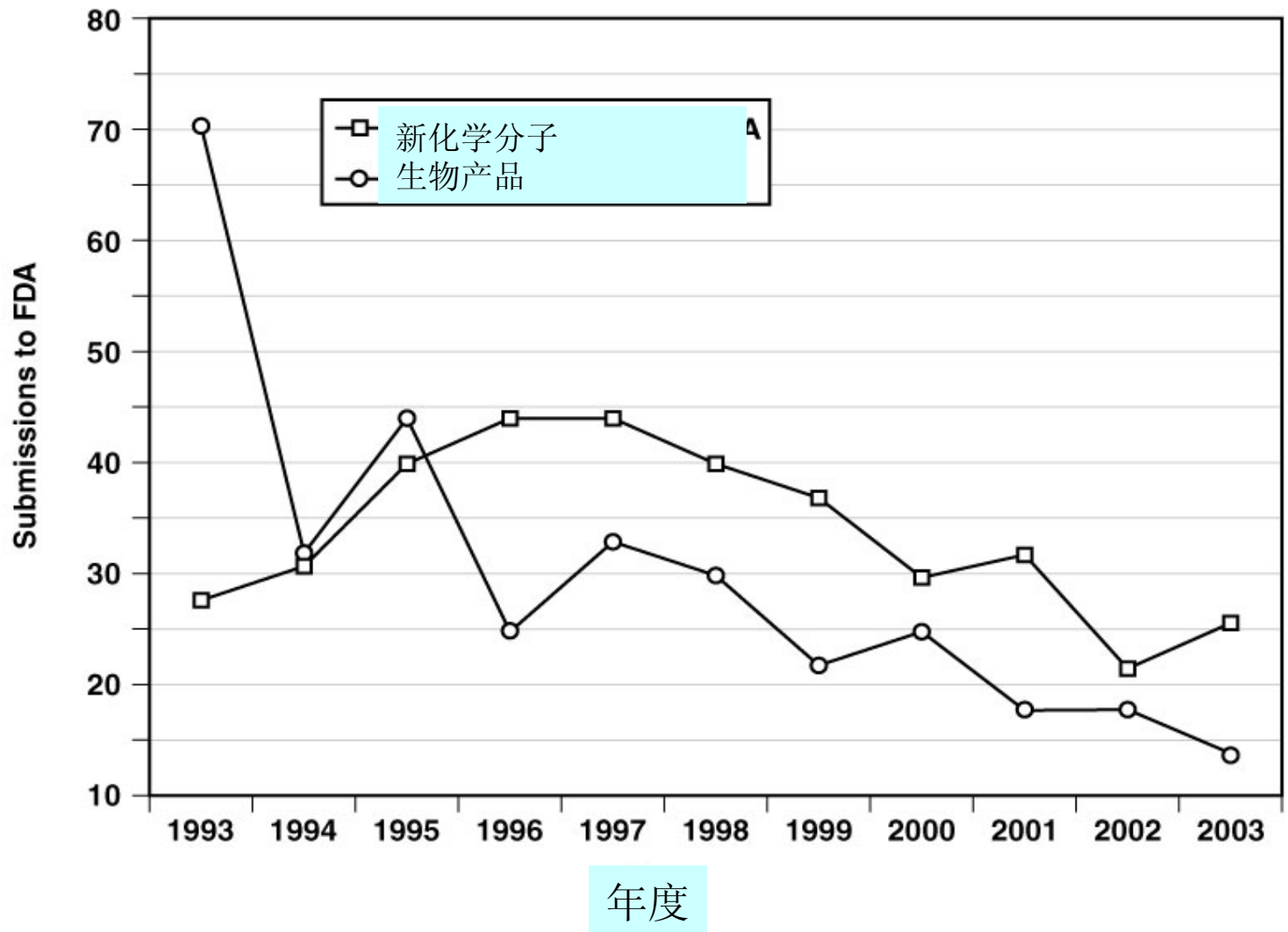
关键路径(Critical Path)

瓶颈

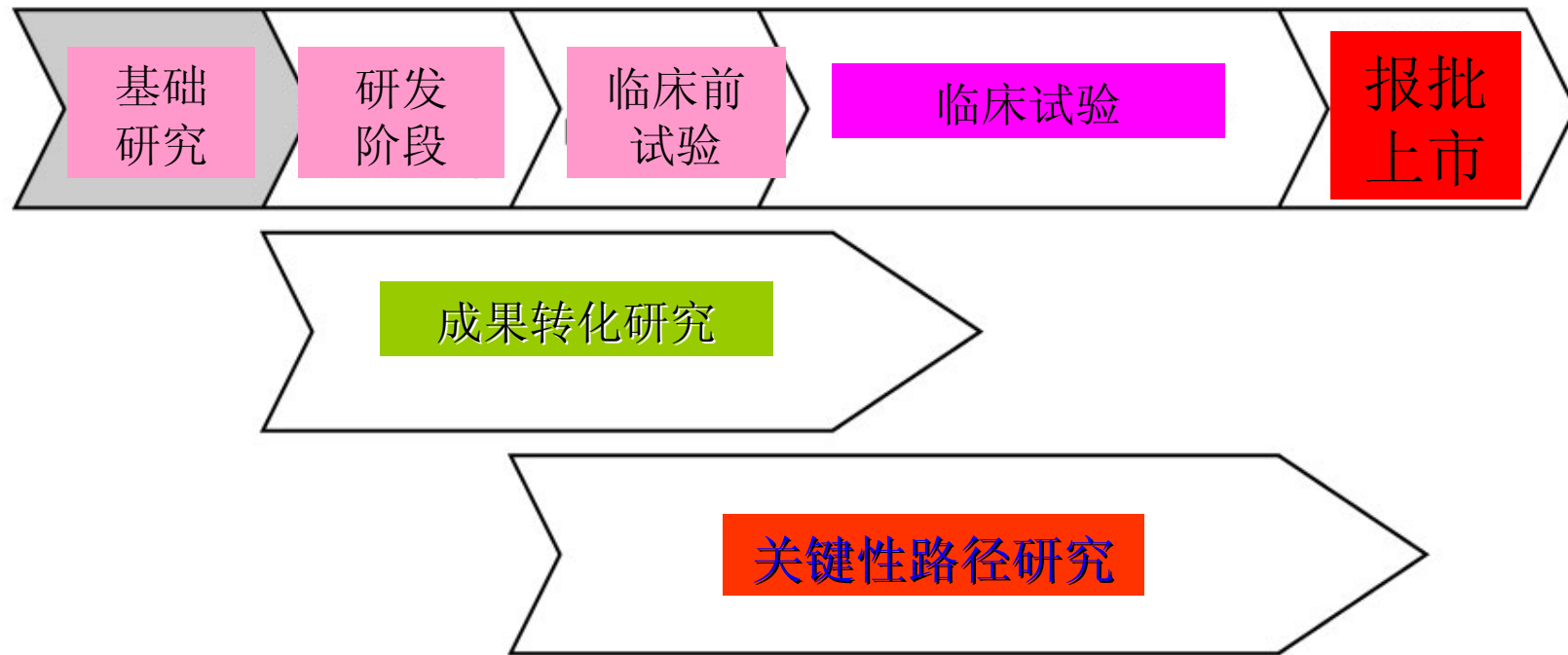
十年间生物医药研究经费



十年间FDA收到的主要药品和生物产品申报数量



产品开发过程



原因与对策

- 基础生物科学研究的高投入，低产出，成果转化滞后
- 基础研究与应用研究脱节
- 成功比例低，一期临床试验化合物只有8%进入市场，而15年前为14%
 - 罕见结构，疑难杂症
 - 要求渐高，标准渐严
- 药物评价手段落伍
- 加强应用性研究，增进学术界，工业界和政府的合作研究，加速成果转化
- 科学进步，技术革新，为药物开发和评价提供最新手段

质量源于设计(QbD)

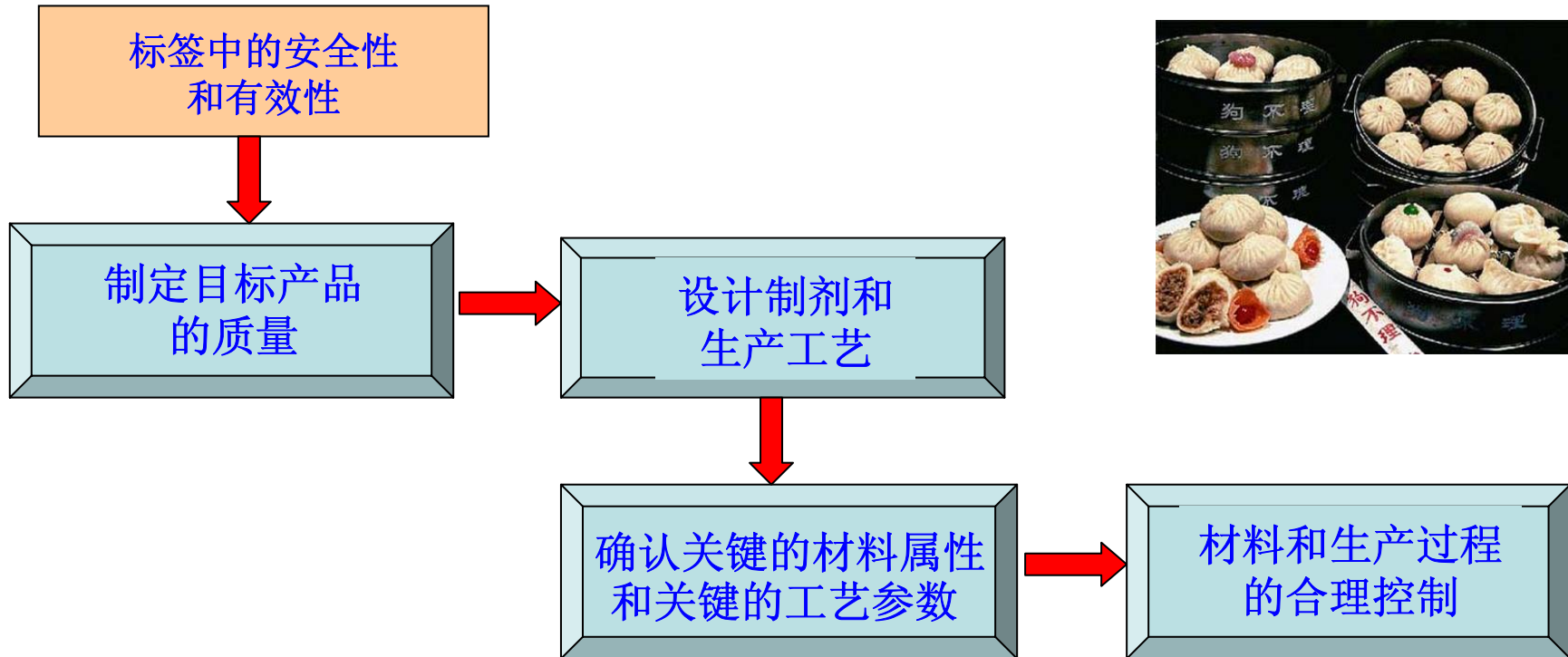
药物的三大要素

- 质量 纲举目张
- 安全
- 有效

质量源于设计(QbD)

- 质量源于设计的理念认为产品的质量不是测定出来的，而是设计出来的
- 合理地理解药品设计和工艺流程是药品质量的保障，成品测试只是验证产品的质量
- 质量源于设计是一个系统的药品开发方法。首先要制定目标，并在可靠的科学和质量风险的管理基础上，强调对产品和生产过程要有良好的理解以及对生产过程的有效控制

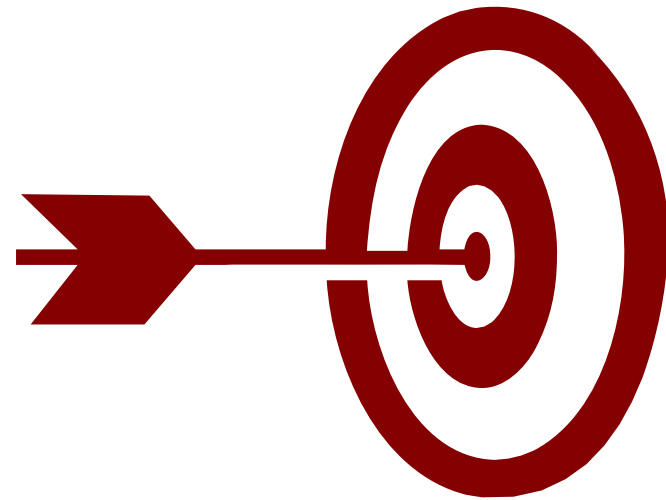
质量源于设计总揽



目标 —————> 设计 —————> 落实

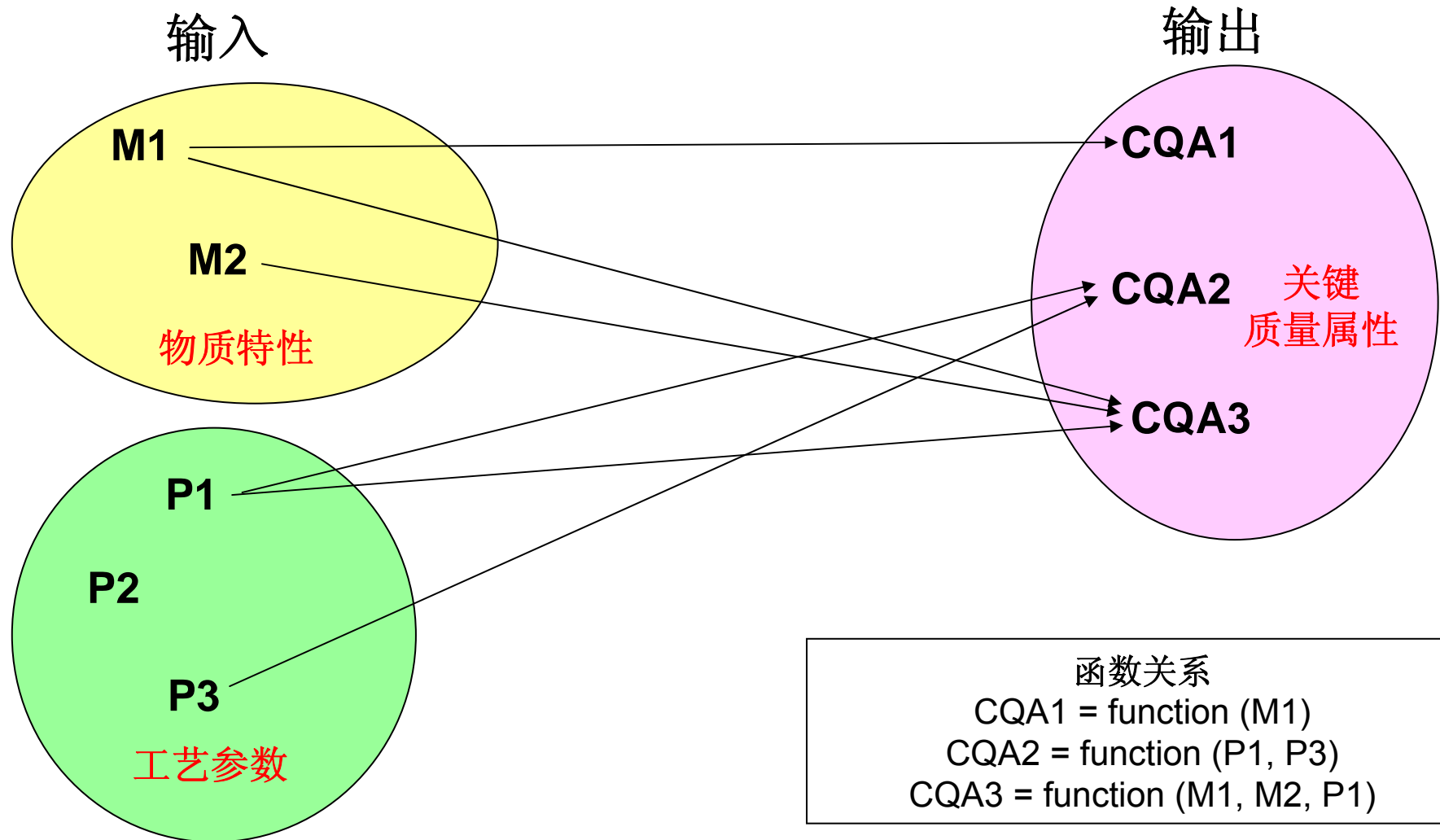
目标产品的质量属性

- 质量概况包括成份，含量，溶出度，剂型，纯度，稳定性，生物等效性等的产品质量特性
- 确保供标签上所承诺的治疗效果

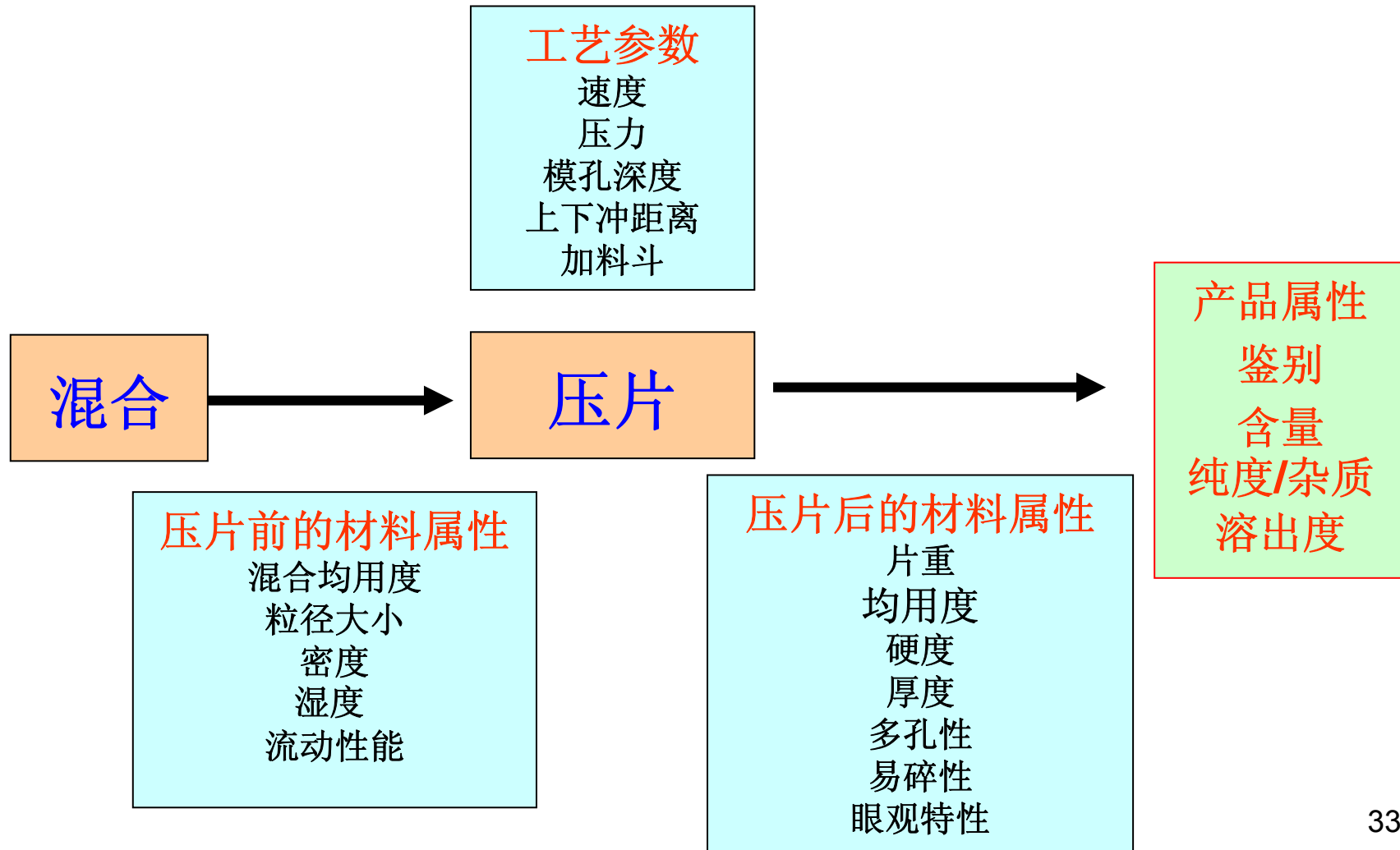


确认关键的
材料属性和工艺参数
(抓主要矛盾)

材料特性和工艺参数之间的联系



关键的材料特性和工艺参数



设计空间

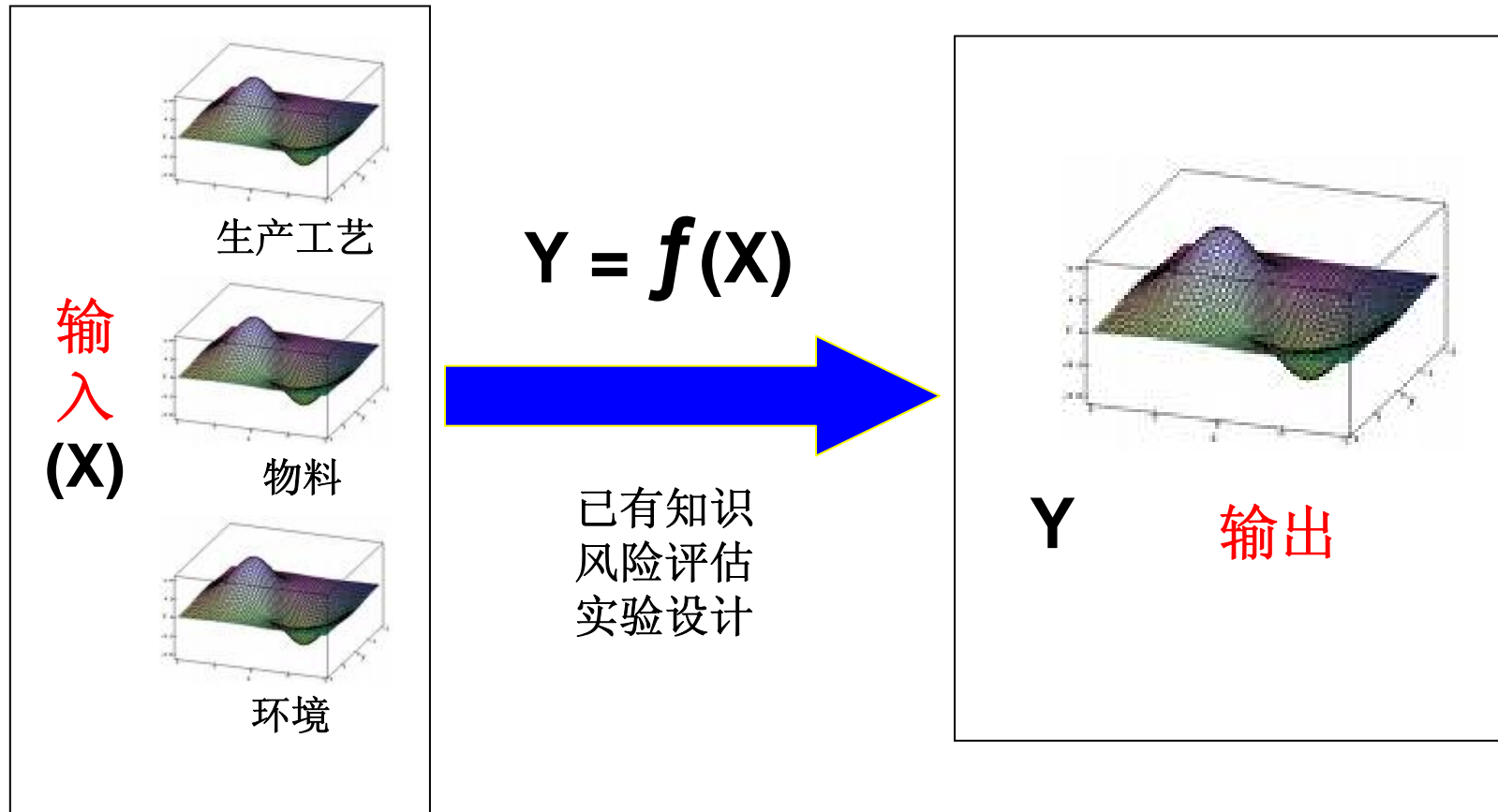
- 设计空间

- 多变量如材料特性和工艺参数在多层面上的联系和作用，并被证实可以提供质量保证
- 在设计空间内，在一定范围内改变其中一个参数而保持其他参数不变，并不会改变产品的质量，无需向FDA提交产品批准后的补充资料

- 在药物管理方面的意义

- 在设计空间内的改变，不认为是变化
- 设计空间由厂家提出，经由FDA 审评和认可

设计空间



设计空间的确定

- 实验设计
 - 因素: 原辅料的属性（如粒径大小）和工艺参数（速度，时间等）
 - 反应: 为关键质量属性如混合均匀度，片剂硬度，厚度及脆度
- 用已有的知识，积累的经验 and 风险管理来确定哪些关键的材料属性和工艺参数需要作进一步的考查
- 依据关键质量属性可接受范围来确定材料属性和工艺参数的设计空间

混和均匀度 设计空间的确定

- 用已有的知识，积累的经验
和风险管理来确定潜在的关
键的因素和反应
 - 因素: 药物活性成分和微晶纤维
素粒径大小, 滚动数
 - 反应: 混和均匀度
- 实验设计 (DoE)
 - 多因素多水平
- 确定设计空间
 - 根据实验结果确定

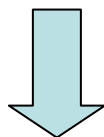
| 因素 | 范围 |
|------------------|---------------------|
| API (d_{90}) | 10-30 μm |
| MCC (d_{90}) | 30-90 μm |
| 滚动数 | >100 |
| 规模 | Any |

国际协调会议Q8 的控制策略

- 原料药的控制 (规格)
- 产品的控制 (规格)
- 生产过程的控制
- 生产期间的控制或实时测试以取代成品测试
- 监控计划(例如定期对产品进行全面测试) 以验证多变量预测模型

一级控制水平（传统方法）

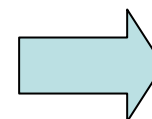
药物活性成分粒径：固定
微晶纤维素规格：固定
羧甲基右旋糖苷钠
硬脂酸钠



混和均匀度
测试



产品



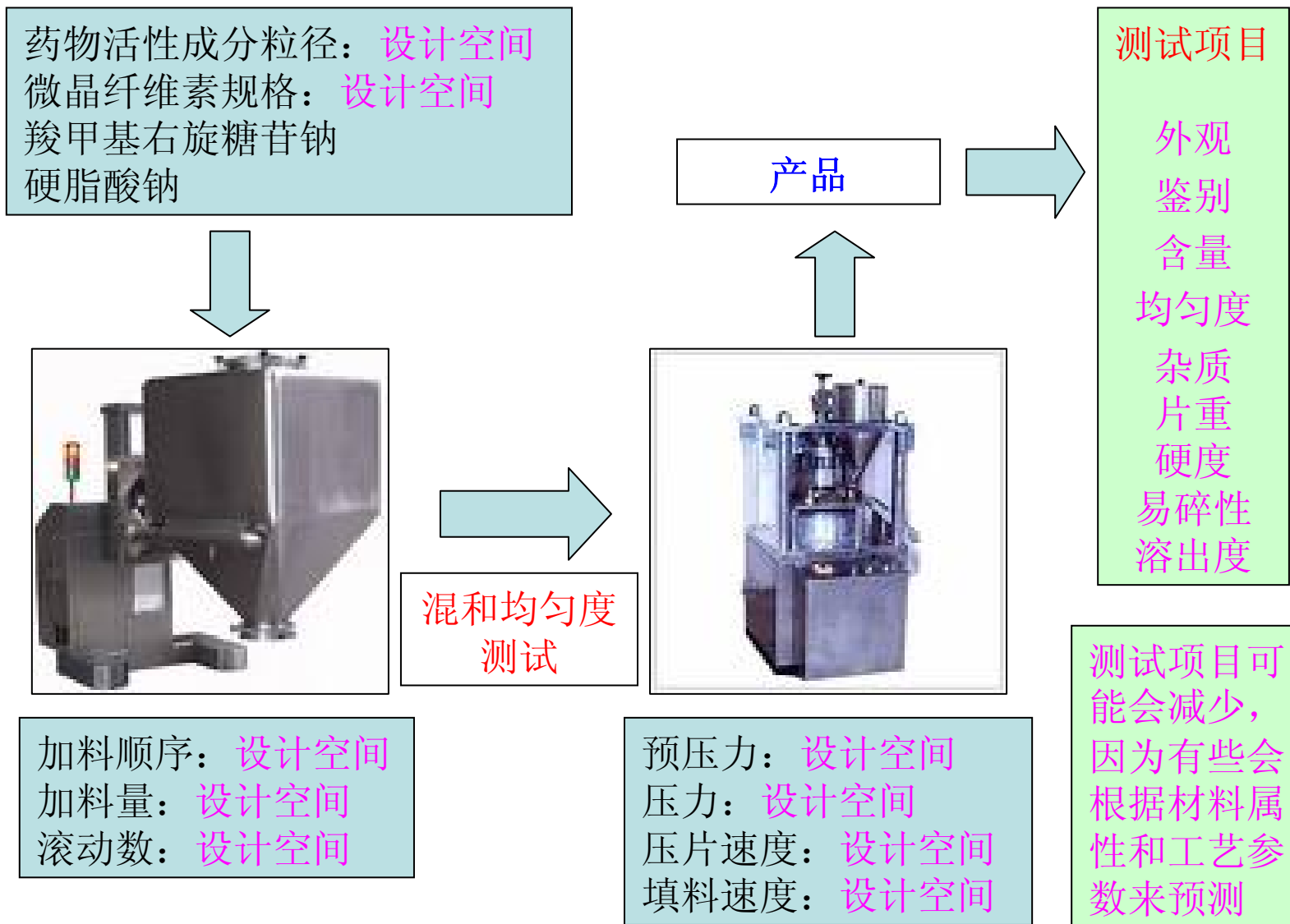
测试项目

外观
鉴别
含量
均匀度
杂质
片重
硬度
易碎性
溶出度

加料顺序：固定
加料量：固定
滚动数：固定

预压力：固定
压力：固定
压片速度：固定
填料速度：固定

二级控制水平（过渡方法）

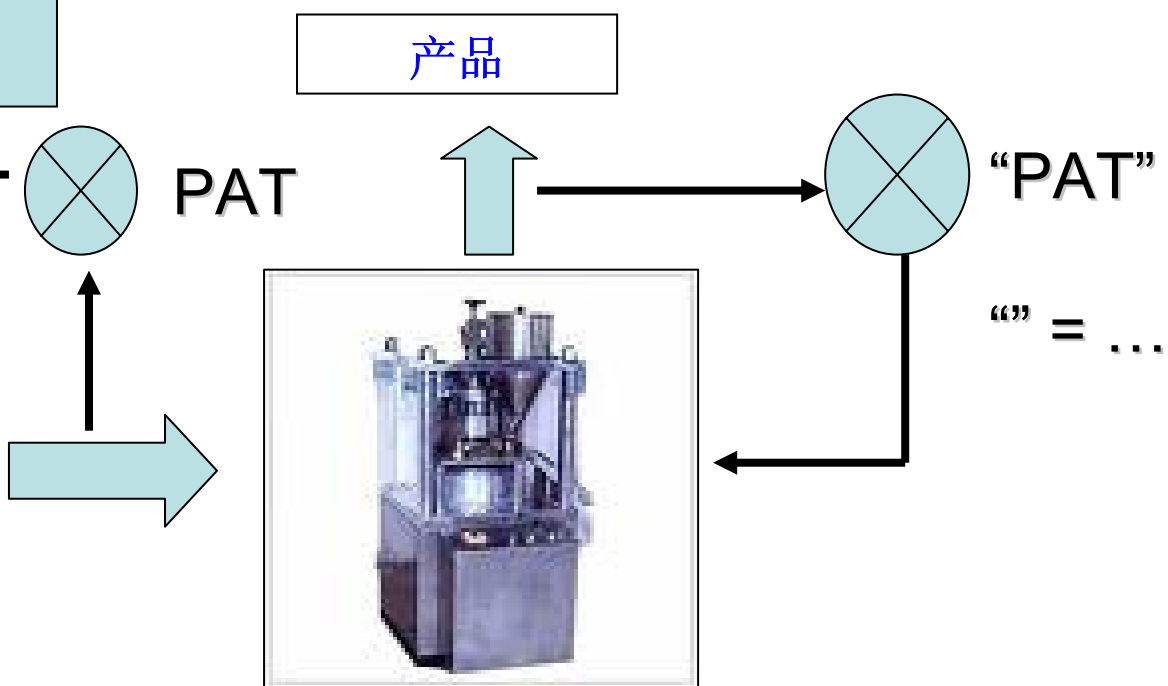


三级控制水平 (二十一世纪GMP方法)

药物活性成分粒径: 灵活
微晶纤维素规格: 灵活
羧甲基右旋糖苷钠
硬脂酸钠

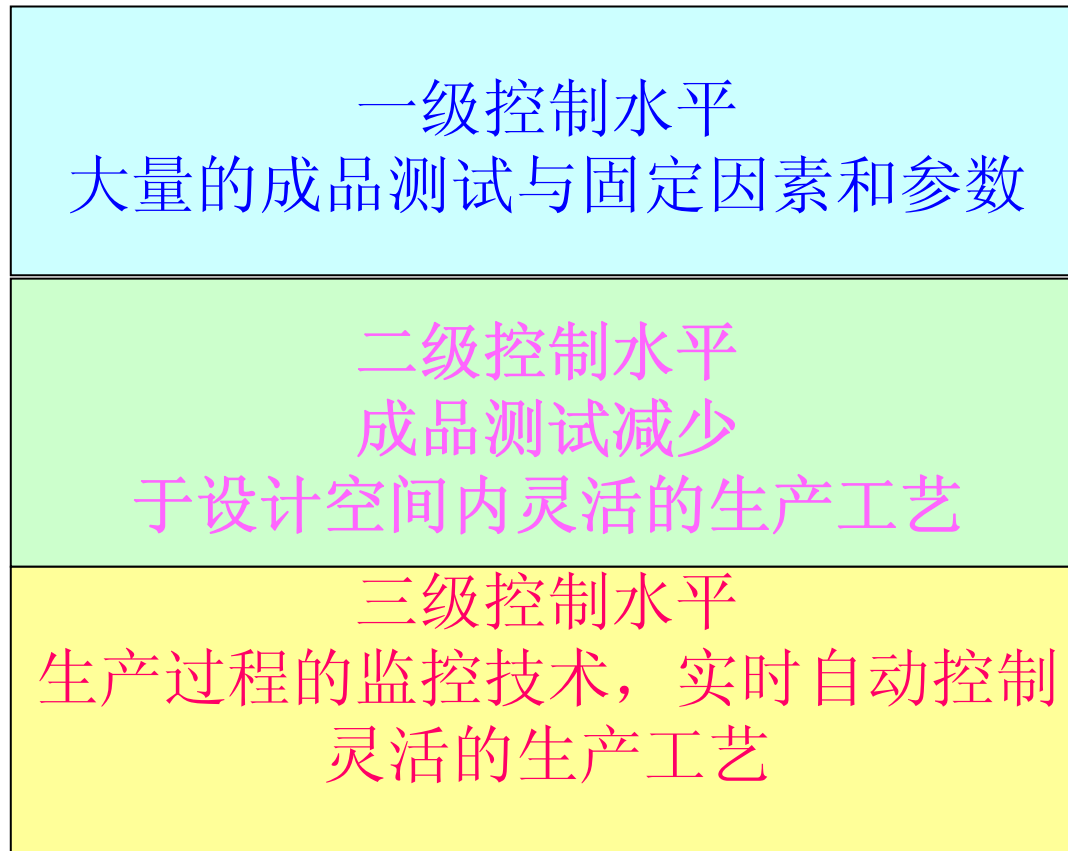


加料顺序: 灵活
加料量: 灵活
滚动数: 反馈调节

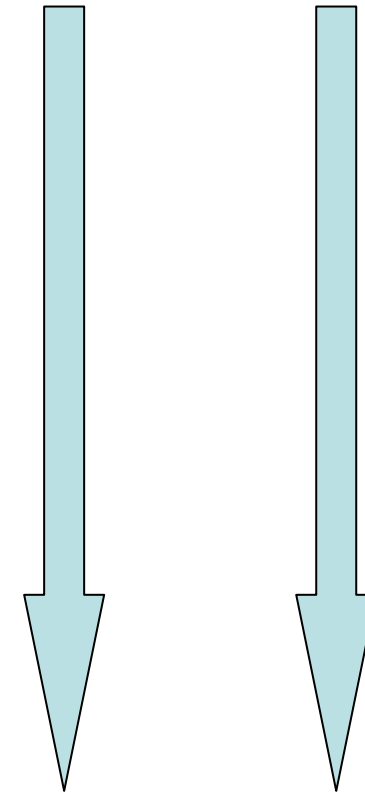


预压力: 反馈调节
压力: 反馈调节
压片速度: 反馈调节
填料速度: 反馈调节

控制策略



控制水平 自由度



增 加

质量源于设计(QbD)的工具

- 实验设计 (DoE):
 - Plackett and Burman Design (筛选试验设计)
 - 因数设计 (Factorial design)
 - 中心复合设计 (Central composite design)
- 生产过程的分析技术 (PAT)
 - 是一个设计, 分析和控制加工过程的系统, 通过即时测定关键的材料属性和工艺参数以确保产品的质量
- 风险评估

总结

- FDA机构不断发展壮大
- 法律法规不断完善
- 二十一世纪CGMP, 整合了QbD 和PAT的最新理念, 以科学和风险管理为基础, 以确保产品质量的一致性, 可控性, 可预测性以及可持续改善性
- 药品管理和审批决策的科学性和灵活性

致谢

- Dr. Lawrence Yu
- Dr. Zi-Qiang Gu

Questions?

