

2023年5月

## 药政法规更新摘要

### 目錄

法规要闻 .....	2
国家药监局 国家卫生健康委发布关于加强曲马多复方制剂等药品管理的通知 .....	2
NMPA 发布《已上市药品说明书增加儿童用药信息工作程序（试行）》 .....	2
征求意见稿 .....	3
法规指南更新 .....	4
《关于加强委托生产药品上市许可持有人监管工作的通知（征求意见稿）》摘要 .....	4
技术总结 .....	8
ANDA 递交的 QbR 中与无菌产品相关部分摘要（续） .....	8
参考资料 .....	16



康利华咨询

A Tigermed Company

## 法规要闻

### 国家药监局 国家卫生健康委发布关于加强曲马多复方制剂等药品管理的通知

5月23日，国家药监局发布了《国家药监局 国家卫生健康委关于加强曲马多复方制剂等药品管理的通知》（国药监药管〔2023〕22号），通知内容如下：

一、生产曲马多复方制剂、依他佐辛、吡仑帕奈的药品生产企业应当按照《麻醉药品和精神药品管理条例》《关于印发〈麻醉药品和精神药品生产管理办法（试行）〉的通知》（国食药监安〔2005〕528号），向所在地省级药品监督管理部门申请办理相应品种的定点生产资格，并申报2023年度生产需用计划。自2023年7月1日起，未取得相应品种定点生产资格和生产需用计划的企业不得生产曲马多复方制剂、依他佐辛和吡仑帕奈。

二、曲马多复方制剂、依他佐辛、吡仑帕奈药品上市许可持有人、药品生产企业应当严格按照《药品注册管理办法》的规定办理相应药品标签、说明书的变更手续。自2023年11月1日起，所生产出厂和进口的曲马多复方制剂、依他佐辛以及吡仑帕奈必须在其标签和说明书上印有规定的标识。之前生产出厂和进口的上述品种在有效期内可继续流通使用。

三、自2023年7月1日起，不具备第二类精神药品经营资质的药品经营企业不得再购进曲马多复方制剂、依他佐辛和吡仑帕奈，原有库存产品登记造册报所在地承担药品监督管理职责的部门备案后，按规定售完为止。

四、自2023年7月1日起，医疗机构应当按照《麻醉药品和精神药品管理条例》等法规规定使用曲马多复方制剂、依他佐辛单方制剂和吡仑帕奈单方制剂。

五、自2023年7月1日起，进出口曲马多复方制剂、依他佐辛和吡仑帕奈应当按照《药品管理法》规定取得进出口准许证。

六、曲马多复方制剂、依他佐辛和吡仑帕奈药品上市许可持有人、药品生产经营企业和医疗机构应当严格执行《药品管理法》关于精神药品不得委托生产、不得在网络上销售的规定。

七、曲马多复方制剂、依他佐辛和吡仑帕奈药品上市许可持有人、药品生产经营企业和医疗机构应当按照《药品管理法》等法律法规规定，建立并实施上述药品的追溯制度。

八、近期获批上市的盐酸艾司氯胺酮鼻喷雾剂，其进口、生产、经营和使用应当严格执行《药品管理法》《麻醉药品和精神药品管理条例》等法律法规规定的第一类精神药品管理要求，根据药品说明书仅限于医疗机构内使用。

### NMPA 发布《已上市药品说明书增加儿童用药信息工作程序（试行）》

5月31日，国家药监局发布《已上市药品说明书增加儿童用药信息工作程序（试行）》（2023年第68号），自发布之日起施行。



康利华咨询

A Tigermed Company

## 征求意见稿-

5月5日·国家药监局综合司再次征求《药品标准管理办法(征求意见稿)》意见·本次公开征求意见的时间为2023年5月5日至2023年6月5日。

5月9日·国家卫生健康委科教司发布《体细胞临床研究工作指引(征求意见稿)》·意见反馈截止时间为2023年5月24日。

5月24日·国家药监局综合司公开征求《关于加强委托生产药品上市许可持有人监管工作的通知(征求意见稿)》意见·本次公开征求意见的时间2023年6月23日。

5月24日·国家药监局药审中心发布《关于无参比制剂品种仿制研究的公告(征求意见稿)》·征求意见时限为自发布之日起1个月。



## 法规指南更新

### 《关于加强委托生产药品上市许可持有人监管工作的通知（征求意见稿）》摘要

本通知的目的是针对性加强委托生产持有人（B类许可证持有人）监督管理，并且在要求全面落实《药品上市许可持有人落实药品质量安全主体责任监督管理规定》的基础上，制定了《委托生产药品上市许可持有人现场检查指南》用于指导对委托生产持有人的监督检查。该通知的主要内容如下：

#### 一、严格委托生产的许可管理

##### ◆ B类许可证核发或申请B类许可证许可事项变更

###### ⊕ 对各省级药品监督管理部门的要求

◇ 严格审核申请材料

◇ 严格审核受托方所在地省级药品监管部门出具的药品GMP符合性检查告知书以及同意受托生产的意见

◇ 受托方所在地省级药品监管部门可以在风险研判的基础上，依据对同一剂型或者同一生产线的检查结果出具GMP符合性检查告知书

###### ⊕ 省级药品监督管理部门对许可证的核发或者相关变更的批准开展现场检查。检查重点：

◇ 申请人关键岗位人员配备情况、质量管理体系建设情况和对受托生产的管理情况等内容

◇ 确认申请人具备履行药品质量安全主体责任的能力。

##### ◆ 拟申报注册的产品尚未取得上市许可的情形

###### ⊕ 申请人在完成支持药品上市注册的药学、药理毒理学和药物临床试验等研究，确定质量标准，完成商业规模生产工艺验证，并做好接受药品注册核查检验的准备后，再提出药品生产许可证的核发申请或者增加生产范围的申请。

该条件与《药品注册管理办法》第三十四条中有关上市许可申请的条件一致。如果此条按描述实施，将会延迟很多创新药企业希望取得药品生产许可证的时间，同时由于工艺验证的时间在取得药品生产许可证之前，即便发补不涉及工艺变更，工艺验证批次也将不能销售。

###### ⊕ 申报注册的产品未能取得上市许可的，省级药品监督管理部门依法撤销药品生产许可证，或者核减相关生产范围。

#### 二、强化持有人委托生产的质量管理

##### ◆ 体系要求

###### ⊕ 设立职责清晰的管理部门，配备与药品生产经营规模相适应的管理人员，按规定建立覆盖药品生产全过程的质量管理体系。

- ⊕ 委托生产无菌药品的，持有人的质量负责人、质量授权人应当具有至少五年从事药品生产和质量管理的实践经验，其中至少三年无菌药品生产和质量管理经验。在 GMP 条款的基础上进行了补充要求。研发性质的 B 类许可证持有人配备的质量负责人和质量授权人有可能会存在不符合此要求的情况。
- ⊕ 持有人要每年对生产用原料的供应商进行现场审核，涉及多场地生产的，应当确保各场地生产用原料的产地、来源、供应商和质量标准等一致。
- ⊕ 持有人应当对关键物料、中间产品（原液）、成品开展定期抽样检验。
  - ◇ 原则上每生产 10 批次，关键物料、中间产品（原液）、成品至少抽样检验 1 批次
  - ◇ 每半年生产不足 10 批次的，关键物料、中间产品（原液）、成品要抽样检验 1 批次
  - ◇ 相关要求应当在质量协议中明确。

此条与后面关于委托检验的描述略有冲突，如果持有人没有检验实验室，出于对数据中立的考虑，对抽检而言则需要委托第三方实验室进行检验。
- ⊕ 生物制品（疫苗、血液制品除外）、中药注射剂、多组分生化药委托生产
  - ◇ 建立覆盖生产用原料（包括生物材料、中药材、中药饮片、中药提取物、动物来源的原材料等）等环节的全过程质量管理体系。
  - ◇ 根据生产规模，选派具有相关领域生产质量管理工作经验、熟悉产品生产工艺和质量控制的人员入驻受托生产企业，对产品生产管理、质量管理进行现场指导和监督，确保生产工艺、质量标准等要求落实到位。
  - ◇ 派驻人员相关职责应当在质量协议中予以明确。
- ◆ 生产能力
  - ⊕ 中药注射剂、多组分生化药的持有人应当具备自行生产能力。产能不足、需要增加委托生产地址的，应当严格按照药品上市后变更管理办法的规定办理。
  - ⊕ 鼓励生物制品（疫苗、血液制品除外）持有人具备自行生产能力。
  - ⊕ 鼓励多组分生化药的持有人自建生产用原料基地，加强对人或者动物来源原材料的生产过程控制。
  - ⊕ 鼓励中药注射剂生产企业使用符合中药材生产质量管理规范（GAP）要求的中药材，保证生产用原料的质量安全和稳定供应。

多组分生化药是指原材料来源于人、动物的组织或者体液，或者通过发酵而来的非单一成分的药品，多组分生化药物可能包含的组分种类较多，如氨基酸、微量元素、短肽、蛋白质、酶及辅酶、多糖、激素、生长因子、脂质、核酸及其降解产物等。[摘自《关于发布化学药品注射剂和多组分生化药注射剂基本技术要求的通知》（国食药监注[2008]7号）]



主要包括下列类型和品种 ( 仅为示例, 不排除已有重新分类的情况):

- 肽类混合物：胸腺肽类，甲状腺素粉及片剂
- 蛋白质类混合物：蛇毒提取物，硫酸鱼精蛋白注射液
- 多糖类混合物：甘露聚糖、香菇多糖注射液
- 脂类混合物：鱼肝油
- 核酸与多核苷酸类混合物：聚脱氧核苷酸注射液
- 氨基酸与肽类混合物：骨肽注射液，芦丁脑蛋白水解物注射液
- 氨基酸、核苷酸与肽类混合物：转移因子口服液，注射用心肌肽素

◆ 检验与放行

⊕ 物料与产品的放行

- ◇ 对原料、辅料、直接接触药品的包装材料和容器的进厂检验严格管理
- ◇ 对制剂产品的出厂放行前检验加强管理
- ◇ 对药品生产企业出厂放行的药品检验结果和放行文件进行审核，必要时，持有人可对受托方的药品生产记录、检验记录、偏差调查进行审核。

⊕ 委托检验

- ◇ 可以委托制剂品种的受托生产企业进行检验，应当对受托方的检验能力进行现场考核，必要时对批检验记录进行审核，并开展实验室能力比对或检验数据比对等验证工作。
- ◇ 原则上，持有人不得再委托第三方检验。
- ◇ 特殊检验项目、检验项目涉及专业检验设备且设备使用频次较少的，可以委托具有资质的第三方检验机构进行检验；
- ◇ 持有人应当对第三方检验机构资质和能力进行审核，与之签订委托检验协议，并向持有人所在地省级药品监督管理部门报告。

- ⊕ 对于同一生产线生产其他产品的，持有人应当排查交叉污染风险，必要时根据风险评估情况设置相关检验项目。

**三、强化对委托生产持有人的监督检查**

◆ 持有人自查

⊕ 自查重点：

- ◇ 覆盖药品研制、生产、经营、使用全过程的质量管理体系的建立情况，组织机构建立健全情况，按规定配备关键岗位人员情况
- ◇ 对受托生产企业的质量管理体系定期审核情况
- ◇ 培训管理制度、年度报告制度、药物警戒制度、药品追溯制度等建立实施情况
- ◇ 结合产品风险，定期组织回顾分析情况，定期组织自检或内审情况。





康利华咨询

A Tigermed Company

- ◆ 监督检查
  - ⊕ 对生物制品（疫苗、血液制品除外）、中药注射剂、多组分生化药委托生产的持有人，每年实施全覆盖检查。
  - ⊕ 检查重点包括：
    - ◇ 组织机构建设及关键岗位人员设置情况；
    - ◇ 生产企业按照批准的处方和工艺组织生产情况；
    - ◇ 委托生产持有人对受托生产企业质量管理体系的定期审核等工作执行情况；
    - ◇ 上市后变更控制体系建立情况、变更管理情况；
    - ◇ 共线生产风险评估和清洁验证情况；
    - ◇ 对委托生产品种重大偏差和检验结果超标调查处置情况；
    - ◇ 药品追溯、年度报告、药物警戒等工作开展情况。
  - ⊕ 受托生产企业监督
    - ◇ 对受托生产企业接受持有人现场审计的情况进行检查
    - ◇ 督促受托生产企业开放相关场所或者区域，配合持有人对相关设施设备的审计核查，提供真实、有效、完整的文件、记录、票据、凭证、电子数据等相关材料
- ◆ 委托管理
  - ⊕ 委托双方按照国家药监局发布的药品委托生产质量协议指南有关要求，签订质量协议并严格履行协议约定的责任，确保法定义务和相应质量管理规范要求得到有效落实。**严禁持有人（申请人）通过质量协议向受托生产企业转移依法应当由持有人履行的义务和责任。**
  - ⊕ 鼓励委托生产药品持有人购买商业保险，保证持有人具备与产品的风险程度、市场规模和人身损害赔偿标准等因素相匹配的责任赔偿能力。
  - ⊕ 加强持有人关键岗位人员的培训和考核，督促持有人提升持续合规能力和质量管理水平。
- ◆ 跨省监管
  - ⊕ 持有人所在地省级药品监督管理部门负责对持有人的日常监管
  - ⊕ 受托生产企业所在地省级药品监督管理部门负责受托生产企业的日常监管，并配合开展延伸检查或者联合检查
  - ⊕ 持有人所在地省级药品监督管理部门可以单独对受托生产企业开展延伸检查，也可以与受托生产企业所在地省级药品监督管理部门开展联合检查，或者商请受托生产企业所在地省级药品监督管理部门开展现场检查。

# 技术总结

## ANDA 递交的 QBR 中与无菌产品相关部分摘要（续）

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（具体含义请自行脑补）：

- ◆ 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

Note that original process validation data should be provided. However, if these data are several years old, then also provide data for the most recent available revalidation or requalification studies using the relevant equipment and relevant load/cycle.

请注意，应提供原始的工艺验证数据。但是，如果这些数据已有数年历史，则还要提供使用相关设备和相关装载/周期的最新可用的再验证或再确认研究数据。

### TERMINAL MOIST HEAT STERILIZATION

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

申请中提供的终端灭菌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: If the same validation data provided in the subject application has been provided to support the manufacturing process for an approved drug product, then provide a list of approved ANDA(s)/NDA(s) and supplement number(s) (if applicable) for which the identical process, process control parameters, container/closure system, and load patterns are used. Include the submission date(s) and approval date(s).

如果在申请中使用的验证数据是已提供过的用于支持已批准药品生产工艺的验证数据，则对于使用相同的工艺、过程控制参数、容器/密封系统和装载模式，请提供已批准的 ANDA/NDA 和补充编号（如果适用）的列表。包括提交日期和批准日期。





康利华咨询

A Tigermed Company

•Heat distribution and penetration (including thermal monitors and effects loading)

How was the design space of the terminal sterilization process validated to demonstrate uniformity and reproducibility of heat distribution and heat penetration and how does it support the conditions and loading patterns proposed for commercial production?

如何验证终端灭菌过程的设计空间，以证明热分布和热穿透的均匀性和可重复性，以及它如何支持商业生产提出的条件和装载模式？

Q: What information should be provided in this section?

本节应提供哪些信息？

A: Provide a summary of the heat distribution (HD) and heat penetration (HP) studies that validate the production terminal sterilization cycle for all production loads. These data should be derived from at least 3 consecutive successful sterilization runs using the cycle parameters that are the same as the production cycle parameters or are sub-process cycle parameters. Note that the validation data in the submission should be derived from the validation studies for the sterilization of the commercial/ production load size(s) and not sterilization studies of the exhibit batch load size(s).

提供验证所有生产装载的终端灭菌周期的热分布（HD）和热穿透（HP）研究的总结。这些数据应来自至少连续3次成功的灭菌运行，使用的循环参数与生产周期参数相同，或者是子工艺循环参数。请注意，提交的验证数据应来自商业/生产装载灭菌的验证研究，而不是展示批装载的灭菌研究。

The following minimum details of the process are recommended:

- ◆ Dates of performance and study report numbers
- ◆ Identity of the equipment used for the validation studies
- ◆ Validation study design and rationale
- ◆ Validation and production parameters used
- ◆ Description of the container/closure system and the load size used for validation
- ◆ Identity of the solution in the containers and indication of the fill volume
- ◆ Number and location of HD and HP thermal monitors
- ◆ HD and HP acceptance criteria
- ◆ HD and HP thermal data

建议提供以下最少的流程详细信息：

- ◆ 执行日期和研究报告编号
- ◆ 用于验证研究的设备的信息
- ◆ 验证研究设计和原理
- ◆ 使用的验证和生产参数
- ◆ 容器/密封系统描述和用于验证的装载
- ◆ 容器中溶液的标识和灌装量的指说明
- ◆ 热分布（HD）和热穿透（HP）监测器的数量和位置
- ◆ 热分布（HD）和热穿透（HP）的可接受标准
- ◆ 热分布（HD）和热穿透（HP）数据

Some examples of the type of results that could be provided are (such information can be presented in a table format):

- ◆ Maximum variation of the reference probe from the thermocouples (TCs)
- ◆ Duration that all TCs have a temperature greater than or equal to the sterilizing



康利华咨询

A Tigermed Company

temperature

- ◆ Minimum and maximum HD and HP temperatures, and corresponding TC number and/or location, achieved during the dwell phase
- ◆ Minimum and maximum  $F_0$  values, and corresponding TC number and/or location, achieved during the dwell phase and entire sterilization cycle
- ◆ Maximum change in temperature during the dwell phase.
- ◆ Average temperature during the dwell phase

可以提供的结果类型的一些示例是（此类信息可以以表格格式呈现）：

- ◆ 参考探头与热电偶（TC）的最大变化
- ◆ 所有 TC 的温度大于或等于灭菌温度的持续时间
- ◆ 在保温阶段达到的最低和最高 HD 和 HP 温度，以及相应的 TC 编号和/或位置
- ◆ 在保温阶段和整个灭菌周期中达到的最小和最大  $F_0$  值，以及相应的 TC 编号和/或位置
- ◆ 保温阶段温度的最大变化
- ◆ 保温阶段的平均温度

注：Dwell phase · exposure time · exposure phase · dwell period 同义。

**Q: What types of studies are considered to be heat distribution and heat penetration?**

哪些类型的研究被认为是热分布和热穿透？

**A:** HD studies are considered to be those studies that map or monitor the heat within the air space exterior to the items in a loaded autoclave chamber. HP studies are considered as those studies that map or monitor the temperature within (interior) the load (i.e., within the solution in the specific container). HD and HP studies may be conducted concurrently with the microbial efficacy studies. In the study design rationale, clarify how HD and HP were assessed and clearly indicate the data specific for HD monitoring relative to HP monitoring.

HD 研究被认为是绘制或监测高压釜室中的物品外部空气空间热量的研究。HP 研究被认为是绘制或监测装载内（内部）温度的研究（即，在特定容器中的溶液内）。HD 和 HP 研究可以与微生物性能研究同时进行。在研究设计原理中，澄清 HD 和 HP 是如何评估的，并清楚地指出 HD 监测相对于 HP 监测的特定数据。

**Q: Do the load(s)/container(s) have to be the same as production?**

装载/容器是否必须与生产相同？

**A:** No, 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). Likewise the container chosen for validation can be representative of the container of the drug product if it has been determined that the representative container would present the same or a worst-case challenge to the sterilization cycle. If alternate loading patterns or container/closure size will be used for validation, then provide a rationale and justification.

否，装载大小可以与生产装载相同，可以包含生产装载大小，或者与生产装载大小相比可能是最坏的情况。同样，如果已确定代表性容器将对灭菌周期提出相同或最坏情况的挑战，则选择用于验证的容器可以代表药品的容器。

如果将使用备用装载模式或容器/密封系统装载进行验证，请提供原理和判定理由。

**Q: Should empty chamber temperature mapping study data also be included in the submission?**



康利华咨询

A Tigermed Company

是否也应将空载温度分布研究数据也包括在提交中？

A: Yes, it is recommended that temperature mapping studies of the empty autoclave chamber be performed to identify cold spots and demonstrate heat reproducibility and heat uniformity. A brief description of those studies and a brief summary of the results should be provided. At a minimum, provide a discussion of any cold spots.

是的，建议对高压釜室进行空载温度分布研究，以识别冷点并证明热重现性和热均匀性。应简要说明这些研究并简要概述结果。至少，提供对任何冷点的讨论。

Q: What if multiple autoclaves will be used for production terminal sterilization of the drug product?

如果将使用多个高压灭菌器对药品进行生产终端灭菌怎么办？

A: If multiple autoclaves will be used for production, it is acceptable to validate the terminal sterilization process in one autoclave and then use several additional qualified autoclaves for the production terminal sterilization process without the need for submission of separate validation studies for the other autoclaves if each of the following conditions is met:

如果**满足以下每个条件**，则使用多个高压灭菌器进行生产时，可以在一个高压灭菌器中验证终端灭菌过程，然后在生产终端灭菌过程中使用多个合格高压灭菌器，而无需提交其他高压灭菌器的单独验证研究：

- ◆ If the additional autoclaves are of the same make, model, and chamber size as the autoclave validated for terminal sterilization of the drug product
- ◆ If the additional autoclaves will use the same sterilization process and controls as the autoclave validated for terminal sterilization of the drug product
- ◆ If the same sterilization loads and sterilization cycle parameters/acceptance criteria are used as those used for the autoclave validated for terminal sterilization of the drug product
- ◆ 如果其他高压灭菌器的品牌、型号和腔室尺寸与经验证可用于药品终端灭菌的高压灭菌器相同
- ◆ 如果其他高压灭菌器将使用与经验证的用于药品终端灭菌的高压灭菌器相同的灭菌过程和控制
- ◆ 如果使用与用于药品终端灭菌的已验证高压灭菌器相同的灭菌装载和灭菌周期参数/可接受标准

If such conditions apply, then data from only one autoclave may be necessary for submission. However, periodic studies on the additional autoclaves, as defined in the requalification/revalidation plan, would be expected to be performed.

如果这些条件适用，则可能只需要提交来自一个高压灭菌器的数据。但是，其他高压灭菌器应当在再确认/再验证计划中规定，进行定期研究。

- Microbiological efficacy of the cycle (including identification and characterization of bioburden, characterization of biological indicators)





康利华咨询

A Tigermed Company

<p>How was the microbial efficacy of the terminal sterilization cycle design space demonstrated to show at least a sterility assurance level (SAL) of <math>1 \times 10^{-6}</math>? How were these validation studies designed?</p> <p>如何证明终端灭菌周期设计空间的微生物性能至少显示 <math>1 \times 10^{-6}</math> 的无菌保证水平 ( SAL ) ? 这些验证研究是如何设计的 ?</p>
<p><b>Q: What information should be provided in this section?</b></p> <p>本节应提供哪些信息 ?</p>
<p><b>A: Provide a summary of the studies performed using biological indicators (BIs) to demonstrate that the sterilization cycle results in a SAL of <math>1 \times 10^{-6}</math>. The data should be derived from at least 3 consecutive successful sterilization runs that include the use of BIs and cycle parameters that are the same as the production cycle parameters or are sub-process cycle parameters. The microbial efficacy of the sterilization cycle should be demonstrated for the production load size range.</b></p> <p>提供使用生物指示剂 ( BI ) 进行的研究总结 · 以证明灭菌周期可达到 SAL 为 <math>1 \times 10^{-6}</math> 。数据应来自至少连续 3 次成功的灭菌运行 · 其中包括使用 BI 和与生产周期参数相同或子工艺循环参数的周期参数 · 应在生产负载范围内证明灭菌循环的微生物性能 。</p>
<p>The following minimum details are recommended (such information can be presented in a table format):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Dates of performance and study report numbers</li> <li>◆ Identity of the equipment used for the validation studies</li> <li>◆ Description of the study design and rationale</li> <li>◆ Validation and production parameters used</li> <li>◆ Description of the container/closure system and the load size used for validation</li> <li>◆ Identity of the solution in which the BI is immersed and the solution in all unchallenged containers in the load</li> <li>◆ Fill volume in all containers</li> <li>◆ Number and location of BI challenge containers within the load (cold spots previously identified should be among the locations challenged with BIs)</li> <li>◆ Complete BI information (genus/species, carrier, manufacturer, lot, expiry, D-value (manufacturer's D-value and D-value of BI microorganisms suspended in product), population, and indication if the population was confirmed prior to use)</li> <li>◆ Acceptance criteria for the challenge and control BIs</li> <li>◆ Results for the challenge and control BIs</li> </ul> <p>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 ) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 执行日期和研究报告编号</li> <li>◆ 用于验证研究的设备的信息</li> <li>◆ 研究设计和理由的描述</li> <li>◆ 使用的验证和生产参数</li> <li>◆ 容器/密封系统描述和用于验证的装载</li> <li>◆ 浸有 BI 的溶液以及装载中所有未挑战的容器中的溶液的标识</li> <li>◆ 所有容器的灌装量</li> <li>◆ 装载内 BI 挑战容器的数量和位置 ( 先前确定的冷点应该是 BI 挑战的位置之一 )</li> <li>◆ 完整的 BI 信息 ( 属/种 · 载体 · 制造商 · 批次 · 有效期 · D 值 ( 制造商的 D 值和悬浮在产品中的 BI 微生物的 D 值 ) · 种群以及种群是否在使用前得到确认的说明 )</li> <li>◆ 挑战和控制 BI 的验收标准</li> </ul>



康利华咨询

A Tigermed Company

<p>◆ 挑战和控制 BI 的结果</p>
<p><b>Q: Do the load(s)/container(s) have to be the same as used for production?</b>                  装载/容器是否必须与用于生产的相同？</p>
<p><b>A: No, 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). Likewise the container chosen for validation can be representative of the container of the drug product if it has been determined that the representative container would present the same or a worst-case challenge to the sterilization cycle. Provide a rationale and scientific justification for alternate loading patterns or container/closure sizes.</b>                  否，装载大小可以与生产装载相同，可以包含生产装载大小，或者与生产装载大小相比可能是最坏的情况。同样，如果已确定代表性容器将对灭菌周期提出相同或最坏情况的挑战，则选择用于验证的容器可以代表药品的容器。为替代装载模式或容器/封盖尺寸提供基本原理和科学理由。</p>
<p><b>Q: What types of biological indicators can be used?</b>                  可以使用哪些类型的生物指示剂？</p>
<p><b>A: The BIs selected for the studies can include microorganisms that are purchased or prepared in-house. BIs (whether purchased or prepared in-house) should at least meet the minimum standards defined in the USP. If a plant bioburden organism is chosen for the validation studies, then the same performance criteria as described for commercial indicators apply. Note that the selection of the BI should be appropriate for the specific terminal sterilization process for the drug product (e.g., use spores in suspension to assess the sterilization of liquids, rather than spore strips placed in liquid).</b>                  为研究选择的 BI 可以包括内部购买或制备的微生物。BI（无论是购买的还是内部准备的）应至少满足 USP 中定义的最低标准。如果选择接种微生物的方法进行验证研究，则适用与商业指标相同的性能标准。请注意，BI 的选择应适合药品的特定终端灭菌过程（例如，使用悬浮液中的孢子来评估液体的灭菌，而不是将孢子条放置在液体中）。</p>
<p><b>Q: What additional information should be provided in instances where the BI is suspended in a solution other than the drug product?</b>                  在 BI 悬浮在溶液而非药品中的情况下，应提供哪些额外信息？</p>
<p><b>A: If the microbial efficacy studies are conducted using a solution other than the drug product filled into the containers in which the BIs will be suspended or if the BI is enclosed in an ampoule that is suspended into the container, then provide justification for the alternate solution (as appropriate) and provide D-value comparisons between the BI suspended in drug product and the BI suspended in the alternate solution.</b>                  如果微生物性能研究是使用 BI 悬浮于灌装到容器中的溶液而非药品进行的，或者如果 BI 被封闭在悬浮在容器中的安瓿瓶中，则提供替代溶液的理由（视情况而定），并提供悬浮在药物产品中的 BI 与悬浮在替代溶液中的 BI 之间的 D 值比较。</p>
<p><b>Q: Does information regarding the identification and characterization of the bulk solution bioburden need to be included in this section?</b>                  本节中是否需要包括有关识别和表征溶液生物负荷的信息？</p>
<p><b>A: If bulk solution isolates will be used to assess the efficacy of the production terminal sterilization cycle during the validation studies, then provide the information regarding these microbial isolates here. Otherwise, this information can be described with the environmental monitoring information in Section 2.3P.3.3.</b></p>



康利华咨询

A Tigermed Company

如果在验证研究期间将使用溶液分离物来评估生产终端灭菌周期的性能，请在此处提供有关这些微生物分离物的信息。否则，可以使用第 2.3P.3.3 节中的环境监测信息来描述此信息。

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

终端灭菌变更控制方案在验证和设计空间方面是什么？

**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更改的理由，这些更改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更改必须满足哪些标准。在设计空间之外进行的更改可能需要额外的验证研究，并且应通过监管后的批准更改流程来解决。

•Hold time prior to terminal sterilization

**Are there validation studies that support holding periods of the bulk solution after compounding or of the finished drug product after filling, but prior to terminal sterilization?**

是否有验证研究支持在配混后或灌装后但在最终灭菌之前的保存期限？

**Q: Are bulk hold studies necessary for products that are terminally sterilized, and if so, what information should be included in this section?**

对于经过最终灭菌的产品，是否需要进行保持研究，如果是，本节应包含哪些信息？

**A: Depending on the drug product attributes (such as promoting growth of microorganisms), the length of holding, the conditions under which the bulk solution or filled product is held, and any additional manufacturing steps used to reduce bioburden prior to holding (such as filtration), studies may be necessary to support any holding periods of the bulk solution or of the filled drug product that might contribute to excessive growth of microorganisms. Although the terminal sterilization process may kill microorganisms, the sterilization process cannot remove endotoxin and other released toxins and metabolites that could result from microbial growth during extended hold periods.**

根据药品属性（例如促进微生物的生长）、保持时间、溶液或灌装产品的保存条件，以及用于在保持之前减少生物负荷的任何其他生产步骤（例如过滤），可能需要进行研究以支持溶液或可能导致微生物过度生长的灌装产品的任何保持期限。虽然终端灭菌过程可能会杀死微生物，但灭菌过程不能去除内毒素和其他释放的毒素和代谢物，这些毒素和代谢物可能是由于微生物在延长的保持期内生长而产生的。

**Validation study information should include:**

- ◆ Date(s) of performance and study report numbers
- ◆ Holding conditions of time, temperature, storage vessel
- ◆ Indication if the storage vessel is sterilized prior to use
- ◆ Description of any bioburden reducing steps used prior to storage (such as pre-filtration)
- ◆ Description of sampling plan





康利华咨询

A Tigermed Company

- ◆ Description of how the samples were assessed for growth
- ◆ Acceptance criteria for the validation study

For holding periods not validated, include a scientific justification for not performing these studies.

验证研究信息应包括：

- ◆ 执行日期及研究报告编号
- ◆ 时间、温度、储存容器的保温条件
- ◆ 说明储存容器在使用前是否经过灭菌
- ◆ 描述储存前使用的任何生物负荷减少步骤（例如预过滤）
- ◆ 抽样计划说明
- ◆ 描述如何评估样本的生长情况
- ◆ 验证研究的可接受标准

对于未经验证的保存期限，请包括不进行这些研究的科学理由。



康利华咨询

A Tigermed Company

## 参考资料

1. 国家药监局综合司再次征求《药品标准管理办法（征求意见稿）》意见  
<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhqyj/zhqyjyp/20230505175001137.html>
2. 关于体细胞临床研究工作指引（征求意见稿）公开征求意见的公告  
<http://www.nhc.gov.cn/qijys/s7938/202305/7da5d0968ee94085b034eab2bb1cfa58.shtm>
3. 国家药监局 国家卫生健康委关于加强曲马多复方制剂等药品管理的通知 国药监药管〔2023〕22号  
<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20230523155845172.html>
4. 国家药监局综合司公开征求《关于加强委托生产药品上市许可持有人监管工作的通知（征求意见稿）》意见  
<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhqyj/zhqyjyp/20230524112818131.html>
5. 关于公开征求《关于无参比制剂品种仿制研究的公告（征求意见稿）》意见的通知  
<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/8365f7c469da78029e3a652adb37b384>
6. 国家药监局关于发布《已上市药品说明书增加儿童用药信息工作程序（试行）》的公告（2023年第68号）  
<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20230531142548157.html>