Tigermed | Canny 康利华咨询

药政法规更新摘要

2026年10月

GMP合规咨询　国际/内药品注册事务　CSV验证测试　信息化业务

泰格康利华（北京）咨询服务有限公司是泰格医药（股票代码：300347.SZ/3347.HK）旗下全资子公司，自1998年成立以来，始终专注于为全球生物医药企业提供药品法规合规专业咨询服务。截至目前，公司已累计与超过1700家国内外生物医药企业建立合作关系，为客户合规发展提供持续支持。

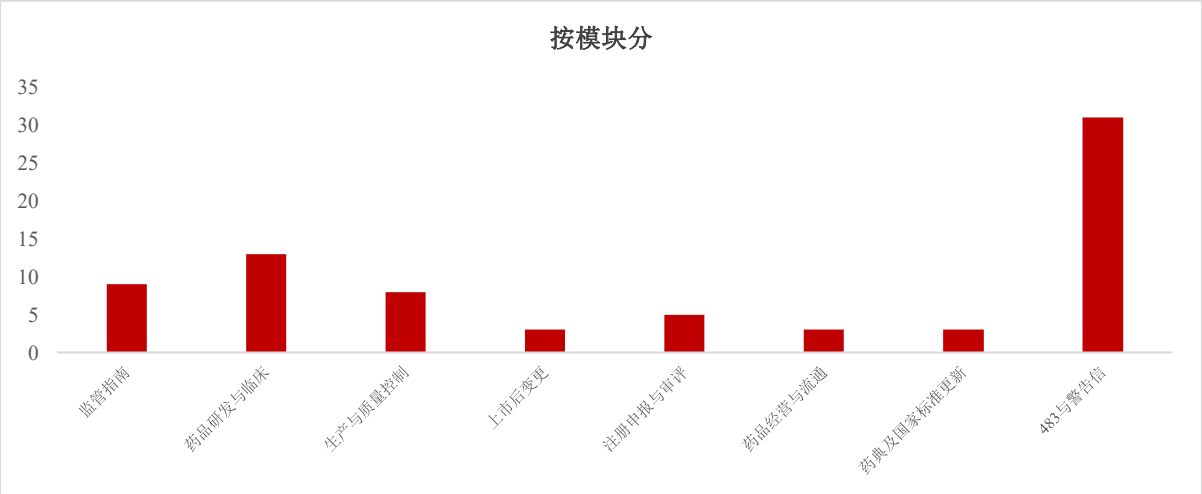
目录
CONTENTS

第一章 本期核心速览
第二章 重点法规解读
第三章 法规更新清单

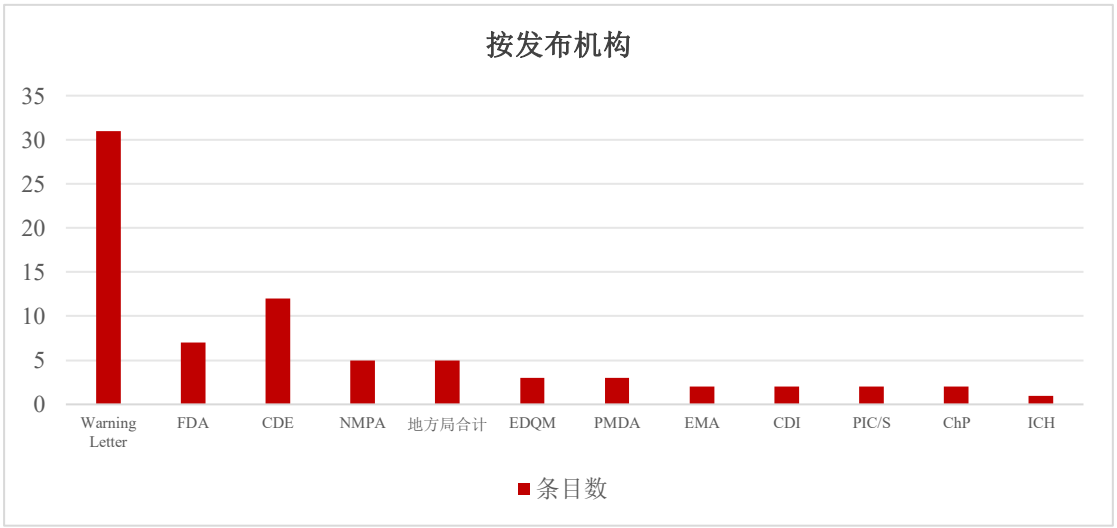
地区	药政机构名称	缩略语	地区	药政机构名称	缩略语
中国	国家药品监督管理局	NMPA	美国	美国食品与药品管理局	FDA
	国家药品监督管理局药品审评中心	CDE		美国药典委员会	USP
	国家药品监督管理局药品审核查验中心	CFDI		药品评价与研究中心	CDER
	中国药品检定研究院	NIFDC		生物制品评价和研究中心	CBER
			欧洲	欧洲药品管理局	EMA
	国家药品监督管理局药品评价中心（国家药品不良反应监测中心）	CDR(ADR)		欧洲药品质量管理局	EDQM
	中国国家药典委员会	ChP		欧洲原料药委员会	APIC
	中国药学会	CPA		英国药品与健康产品管理局	MHRA

本期核心速览：10 月法规更新摘要

2026 年 10 月，境内外监管机构共计发布 75 项监管动态，覆盖医疗器械综合监管、药品研发临床、生产质量控制、经营流通、药典标准更新、FDA 483 检查缺陷与警告信等核心板块。



从模块分布看，FDA 警告信 31 条；药品研发与临床 13 条，其中 CDE 集中发布 10 条指导原则及征求意见稿，涉及抗肿瘤药物后线数据支持前线适应症、斑秃、青少年体重管理、阻塞性睡眠呼吸暂停、疫苗非临床研究、慢性心衰中药新药、移植物抗宿主病、新生抗原等方向；监管指南 9 条，涵盖 FDA 处方药物使用相关软件、E2B(R3)个例安全报告电子传输、EMA 女性健康监管路线图、EDQM 人体应用组织和细胞质量安全指南、CDI 人工智能医疗器械检查要点、PMDA GLP-1 受体激动剂合理使用等；生产与质量控制 8 条，重点包括 PIC/S 无菌药品附录 1 关键变更解读、PIC/S 确认与验证建议、EMA 亚硝胺限值修订 14、CDE 抗体偶联药物生产质量管理指南、NMPA 医疗器械 GMP 检查指导原则等。



从发布机构看 CDE 发布 12 条，国内临床研发技术指导原则发布密集；NMPA 发布 5 条主要涉及生产质量、上市后说明书修订和注册审评；EDQM、PMDA 各 3 条，EMA、CDI、江苏局、PIC/S、ChP 各 2 条，ICH、北京局、湖北局、四川局各 1 条。整体看，本月监管动态中，企业应重点关注 FDA 警告信所反映的合规缺陷、CDE 多项临床试验及非临床研究指导原则、PIC/S 无菌生产与验证要求、EMA 亚硝胺限值更新、NMPA 说明书修订，以及江苏、北京等地药品经营流通试点政策对供应链和许可管理的影响。

重点法规解读：抗体偶联药物生产质量管理指南

发布日期：2026-10

发布机构：CFDI

扫码关注获取原文

一、目的与适用范围

1. 目的：指导并规范 ADC 生产企业的质量管理、生产管理、设施设备、物料管理及质量控制，同时作为药品监管部门现场检查参考。
2. 适用对象：主要聚焦有效载荷为小分子细胞毒性药物的 ADC；多肽偶联药物、抗体寡核苷酸偶联药物等可参考。
3. 适用阶段与环节：适用于我国境内拟上市和已上市 ADC 企业的生产质量管理与监管检查，覆盖全生命周期中与质量直接相关的环节，包括抗体生产、连接子/有效载荷/有效载荷-连接子合成、ADC 原液制备、制剂生产、成品包装及配套质量控制。
4. 法规依据：药品管理法及实施条例、注册管理办法、生产监督管理办法、药品检查管理办法、GMP 及其附录、中国药典、核准的制造及检定规程等。

二、ADC 产品特点与总体要求

1. ADC 由抗体（或抗体片段）+ 连接子 + 有效载荷组成；偶联方式、DAR 值及 DAR 分布直接影响安全性和有效性。
2. 工艺复杂、周期长：涉及细胞培养、纯化、化学合成、偶联、无菌灌装等多类多步工艺；应重点关注不同中间产品生产过程的一致性和中间产品质量稳定性，变更/偏差需考虑对关联工艺和下游产品的影响。
3. 污染风险高：抗体原材料可能引入病毒、支原体、TSE/BSE 因子；有效载荷/连接子可能引入副产物、催化剂残留、有机溶剂、异构体杂质等。应建立并持续更新 CCS（污染控制策略）。
4. 有效载荷通常为细胞毒性、高活性化学物质：应按 OEB 职业暴露等级对人员、设备、环境分级防护；充分开展共线生产评估，防止混淆、差错和交叉污染。
5. 多方协同复杂：持有人与受托分段生产场地、关键起始物料供应商、储运方、委托检验方等应签订协议，明确法律责任与质量责任；分段生产需保障跨场地质量信息传递及时、完整。

三、质量管理体系重点

1. 全生命周期、跨场地统一质量体系：覆盖研发、技术转移、商业化生产及上市后；建立符合 ADC 的 CCS，与文件体系、QRM、持续改进机制协同。
2. 研发阶段：基于 QbD，围绕 QTPP 识别 DAR、游离小分子、聚体等 CQA，确定 CPP 和设计空间；建立涵盖物料、工艺参数/过程控制、分析检测的控制策略；临床试验样品盲法包装、标签受控，偏差/变更按程序管理。
3. 技术转移：覆盖转移计划、差距分析、风险评估、转移方案、可比性研究、文件管理和转移关闭；ADC 原液重点关注 DAR 值和/或 DAR 分布、游离有效载荷/有效载荷-连接子、产品相关杂质、含量、生物学活性/结合活性等 CQA 一致性；分析方法应在接收方完成确认/验证；分段生产各节点由持有人统筹。
4. 商业化及上市后：开展 PV、CPV，确保抗体中间产品、有效载荷-连接子、原液、制剂的 CPP/CQA 维持在验证范围；年度质量回顾重点关注起始物料变化、杂质控制、DAR 值及分布、分段生产全链条质量衔接；持续稳定性考察、药物警戒、CCS 和职业防护措施定期回顾。
5. QRM：遵循 ICH Q9(R1)；优先通过设施/设备/工艺设计控制风险，其次程序控制，最后监测确认。特别关注：
6. 工艺相关风险：可偶联杂质、偶联投料比、pH、温度、聚体和非特异性偶联、游离小分子/未偶联抗体/ADC 聚体去除；
7. 多场地协同风险：质量标准衔接、贮存运输（冷链、冻融次数）、质量信息传递；
8. 污染/交叉污染风险：高毒/高活暴露、专用设施/设备、屏障/密闭、清洁验证/确认、残留监测、微生物/内毒素/颗粒控制。
9. 偏差与变更：偏差调查团队应包括抗体和/或化学小分子生产、检验专业人员；评估对关联工艺/产品的累积影响（如抗体/有效载荷-连接子偏差对偶联、DAR 分布、溶剂残留的影响）。变更需评估对 CQA、临床安全有效性、质量标准、工艺、稳定性及下游工艺的影响；涉及中间产品变更重点关注可偶联杂质谱。分段生产建立沟通、协同调查与联合审批机制。
10. 供应商与放行：基于风险分级管理；主要物料供应商签质量协议、现场审计和周期性审计；所有物料/耗材供应商经批准。放行审核覆盖全链条批记录、OOS/OOT、偏差/CAPA、变更、运输记录；物料经质量管理部门放行并在有效期/复验期内使用。

11. 机构人员：关键岗位具备药学或相关背景，掌握 ADC 结构、CQA、工艺原理和高风险点；高毒/高活操作及无菌岗位建立资质确认与持续培训；放行审核人员需熟悉 DAR、杂质残留、无菌保障等。
12. 文件记录与数据可靠性：符合 ALCOA+；电子批记录和计算机化系统经验证，权限最小化、审计追踪覆盖关键数据、审核频率不低于批记录审核；CPP 在线监控具备实时报警和趋势分析；电子数据定期备份并验证可恢复性；分段生产建立跨场地数据传递、接收、审核程序，宜采用统一或可对接信息化平台。
13. 投诉、退货、召回、药物警戒与自检：按法规建立程序；自检基于 QRM 动态确定范围、频次和重点，分段/受托生产企业质量审计情况纳入自检报告。

四、厂房设施与设备重点

1. 厂房布局、洁净级别、压差、气流应与 ADC 工艺和 OEB 等级相适应，最大限度降低污染、交叉污染、混淆和差错。
2. 共线生产：按《药品共线生产质量风险管理指南》评估；风险不可控（操作/技术措施不能充分控制、毒理学数据不支持、残留限度无法可靠检出等）必须使用专用独立厂房、设施和设备；特殊情况下可阶段性生产共用，但需特别防护并验证。
3. 抗体中间产品区：一般 C 级，发酵培养/收获可 D 级；病毒去除/灭活最终步骤后应独立区域和设备、独立空气净化系统，前后保持合理压差，避免人员交叉。
4. 有效载荷/有效载荷-连接子区：人流物流合理，宜单向流；精制、干燥、粉碎、包装等暴露环境至少 D 级；高毒/高活暴露操作在隔离器中进行，周边梯度压差；人员退出采取雾淋、负压气室等防带出措施；光敏产品避光（如黄光灯）。
5. ADC 原液区：宜独立设置，洁净级别宜 C 级；称量区相对负压、全新风，OEB4 及以上在隔离器中称量/溶解；偶联区宜相对负压，密闭系统可合理利用回风；纯化区开放操作宜相对负压、全新风；分装开放操作需 A 级送风，必要时屏障系统，优先无菌连接/断开。
6. 制剂区：配液区建议相对负压、C 级；灌装区与相邻房间保持合理压差，不同级别相邻洁净室压差 ≥10 Pa；依据 OEB 和暴露风险评估匹配隔离设备，配置隔离器时灌装区可为 C 级。
7. 公用系统：OEB4 及以上区域应采用全新风，排风配置安全更换型高效过滤器并定期检漏/更换；排风口远离进风口；低 OEB 且评估风险低方可考虑回风。高毒/高活区域水系统宜独立循环，防泄漏，消毒剂与材质相容。工艺气体管道通常 316 及以上不锈钢，使用点除菌过滤并完整性测试，防回流。

8. 设备：按 OEB 和工艺选型，优先密闭系统或一次性使用技术；细胞毒性/高活性产品宜专用设备；转移过程使用密闭系统并确认密封性；评估设备/部件与有机溶剂、酸碱的相容性。
9. 隔离器：ADC 中间产品生产通常维持负压（相对背景 ＜-10 Pa），无菌灌装以产品保护为主时宜持续正压（≥10 Pa）；开展完整性验证、VHP 消毒验证、手套定期完整性测试、传递腔消毒；OEB4 及以上称量/暴露操作隔离器采用全新风、排风安全更换高效过滤器；半身服操作需密封、耐清洁剂，OEB4 及以上优先外接供气式呼吸防护。
10. 柔性隔离器：仅用于刚性隔离器受限等特定场景；OEB4 及以上优先通风型；限单批次/单次活动或某品种某步骤周期；定期目视、压力保持测试，不得破坏腔体完整性。
11. 偶联反应系统：一次性系统应全密闭或具备密闭投料/取样/转移，使用前检查密闭性；不锈钢系统宜全密闭、尽量专用，共用需充分论证并验证清洁/灭活，具备在线监控、CIP/SIP、报警/停机。
12. 层析/超滤：层析填料、超滤/纳滤膜宜按品种专用；建立填料/膜包生命周期管理（保存、清洗再生、性能监测、寿命和更换标准、完整性测试等）；难清洁部件如筛板按品种专用。
13. 灌装/轧盖/冻干/包装：灌装建议一次性系统，在线环境监测；阻断雾滴和瓶壁残留扩散；轧盖区相对负压，防铝屑；OEB4 及以上冻干机配隔离器装料/收料，尾气过滤，有机溶剂需防爆；ADC 制剂冻干按无菌要求自动进出料、隔离器正压；包装考虑破瓶风险和应急灭活。
14. 清洁/灭活：重复使用设备清洁、灭活规程经验证；明确寿命和更换/报废标准；高毒/高活直接接触设备使用后原位灭活，优先 CIP，不能覆盖则拆卸或密闭传出清洁；一次性耗材密闭传出并经验证灭活后集中处理；废弃设备/管路按高毒危险废弃物处置。
15. 高毒/高活废弃物设施：分类收集、单独处理、专管专排，不得与普通废水/固废混放混流；独立区域、防渗地面、泄漏应急收集；密闭废液罐（防泄漏、液位监测、报警、备用罐）；专用预处理系统执行经验证灭活工艺并在线监测漏液；固废灭活装置经验证，灭活后按危废处置。

五、物料和产品管理重点

1. 物料管理覆盖细胞库、原辅料、包材标签、生产用耗材，规范验收、检验、贮存、放行和使用；高毒/高活中间产品、跨场地中间产品专项管控；包材标签与追溯系统；温度敏感物料/中间产品/成品运输确认与冷链管理；按 QRM 分级管理。

2. 细胞库：建立/维护/检定/储存/使用符合药典、GMP 生物制品附录和注册要求；主细胞库、工作细胞库统一接收、入库、全项检定、放行；分区隔离、人员授权；液氮液位/温度监控和报警；偏离记录并评估；转运有规程。
3. 原辅料：入库验收、检验放行后使用；关注避光、防氧化、湿度、冷链脱离时长、开封后时限等；有效载荷-连接子起始物料关注可偶联杂质、手性杂质、遗传毒性杂质、元素杂质并设可接受标准；培养基/缓冲液规定贮存条件和时限，基于风险制定过滤、微生物限度/无菌、内毒素等质控策略。
4. 耗材：评估用途、风险、质量稳定性、供应商，制定入厂验收、抽检、使用前检查、供应商审计策略；优先相容性低、颗粒/纤维释放少、吸附性低的一次性组件；直接接触产品耗材需风险评估，含有机溶剂（如 DMSO）时完成化学相容性、吸附性、E&L 研究；无菌容器使用前检查无菌性和完整性；与培养基/细胞液接触耗材严格无菌并关注细胞生长影响。
5. 酶：自产酶确认原材料（动物源性需病毒安全评估）、工艺验证、质量标准（纯度、活性、微生物、杂质）、稳定性、参考品；外购酶审计供应商并入厂验收检验放行；规定贮存条件和时限。
6. 高毒/高活物料：基于毒性数据分级并确定防护；专用储藏柜/库房、密闭二级容器；整件出入、密闭容器/原始包装、受控路径；称量后剩余物料立即密封、外表面灭活清洁后传出；转移后设备表面灭活清洁并定期确认；建立泄漏应急预案和培训。
7. 跨场地中间产品：建立转运、验收、检验、放行规程；运输方式经风险评估和验证；冷链运输验证、应急预案、连续温度监测、允许脱离冷链时间；接收方验收出厂报告/放行单、包装完整性、运输温度、数量批号标签内容物；基于风险制定入厂检验项目和标准；提前分装随货样品需评估代表性；持有人与受托方签质量协议，关注检验结果对比。
8. 包材标签：设计选择适配包材，控制尺寸偏差和匹配性；开展相容性研究；密封工艺研究和密封性验证/日常监测；耐低温标签性能测试；建立药品追溯体系，层级包装追溯码关联。
9. 运输与冷链：建立全链条运输确认和冷链体系；运输确认模拟最差条件（温度、湿度、振动、冲击、光照），空载和负载温度分布研究；中间产品/成品在批准温度范围运输，特殊低温采用经验证方案（干冰箱、液氮罐、深冷冷藏车）；连续温度记录、校准、采集频率、报警阈值、偏离应急；交接核对温度记录，偏离按偏差调查；制定应急预案；高毒/高活运输符合危险品法规和 EHS，防泄漏/破损/污染标识和应急联络；第三方运输审计并签质量协议；路线、季节、承运商、包装变更时启动变更控制，必要时重新确认。

六、生产管理重点

1. 建立覆盖全流程的管控要求，严格按法规和注册批准工艺生产；基于工艺路线设计上下游匹配产量，原则上避免多批次抗体中间产品、有效载荷-连接子、ADC 原液合批；若合批需评估叠加风险并做合批工艺验证。
2. 控制工艺时限，明确各中间产品贮存容器、温度、时限并有验证数据；评估有效载荷-连接子、中间产品及成品光敏感性并执行避光措施。
3. 抗体中间产品：生产与普通抗体基本一致，但需结合偶联机制控制 CQA/CPP：
4. 双/多特异性抗体关注半抗体、错配体；
5. 赖氨酸介导偶联关注表面可及赖氨酸分布、 ε-氨基/N 端 α-氨基反应活性；
6. 半胱氨酸介导偶联关注二硫键完整性、三硫键、游离巯基、半胱氨酸变异体，避免 DAR 偏移和聚集；
7. 糖基定点偶联关注糖型均一性，避免偶联效率下降和位点特异性降低。
8. 有效载荷与连接子生产：合成反应关注起始物料有关物质/未知杂质/水分/溶剂、投料比、温度、pH、时间、终点判断、淬灭条件和样品稳定性；后处理关注萃取溶剂、相比、次数、破乳温度/静置、浓缩溶剂置换和残留溶剂；制备纯化关注上样量、流速、柱效、流动相、梯度、检测波长、收集阈值、馏分合并标准和回收率；析晶关注温度、降温速率、搅拌、养晶时间、晶种加入时机和杂质清除；干燥关注过滤/冻干参数、残留溶剂、残留水分、有关物质。
9. 偶联及原液制备：
10. 抗体化冻监测温度、规定转移时限，尽量避免反复冻融，需冻融则验证次数；化冻后贮存条件/时间验证。
11. 抗体修饰：缓冲液置换关注膜包型号/材质/孔径、载量、通量、跨膜压、换液倍数；修饰反应关注蛋白含量、投料比、添加顺序/速度/时长、搅拌、pH、温度、时间、终止条件，避免过度修饰和副反应。
12. 偶联反应：明确蛋白含量、投料比例、添加顺序/速度、搅拌并做混合均匀性验证；精准计算有效载荷-连接子用量；CPP（pH、温度、时间、搅拌）宜连续在线监控；关注有机助溶剂种类/浓度及残留；中控至少包括 DAR 及分布、未偶联抗体，双载荷 ADC 关注双载荷目标 DAR、位点选择性和分布均一性；明确终点/淬灭条件并验证。

13. 层析纯化：去除残留修饰试剂、酶、金属催化剂、副产物、有机溶剂、未偶联连接子、游离有效载荷-连接子、聚体、片段、非目标偶联亚类；明确柱床、载量、流速、缓冲液、收峰标准；多循环验证循环间质量一致；监测柱压、柱效、对称因子和填料寿命。
14. 除病毒过滤：评估有机助溶剂、残留有效载荷-连接子对滤器相容性和病毒截留的影响，验证病毒去除，控制压力/温度/流速，过滤后完整性测试。
15. 超滤：膜包与批准一致，关注载量、通量、浓缩倍数、跨膜压、换液倍数，验证对游离毒素、残留连接子、有机助溶剂的去除。
16. 原液配制/分装：明确辅料添加公式/顺序/速度；过滤器厂家/材质/型号、过滤动力学参数、过滤前微生物限度、过滤前后完整性；确认配制和分装均一性；明确贮存条件和时间；一次性组件相容性；密闭系统密封性验证；ADC 原液不宜反复冻融，确需冻融应研究并限定次数。
17. ADC 成品：工艺与常规单抗制剂基本一致，但需控制原液化冻温度/时长/冻融次数、配制混匀、过滤压差、灌装时长、冻干预冻/升华/解析干燥等 CPP；冻干箱建立清洁和灭活程序；轧盖建立容器密封完整性检测；灯检关注可见异物和外观异常（变色/颗粒需调查偶联或制剂稳定性）；外包控制环境温度、防混淆差错、标签标注高毒/高活警示；灌装后容器外壁如有残留应经验证方法清洗/擦拭并残留检测，不得损害密封性和标签。
18. 工艺验证与 CPV：制定 VMP；验证前完成厂房设施设备确认、校准、计算机化系统验证；ADC 采用分阶段验证：先抗体中间产品、有效载荷-连接子、ADC 原液，再制剂；通常商业规模至少连续 3 批成功验证，其他批数需论证；原液验证关注工艺参数稳定性/操作重现性、DAR 及分布/游离毒素/聚体/片段批间一致性、工艺相关杂质去除、设备残留、设施设备匹配性；上市后基于风险开展 CPV，统计趋势分析。

七、污染控制策略与交叉污染控制重点

1. ADC 特有污染与交叉污染风险
   - 高毒残留交叉污染：微量残留即可造成严重风险；残留限度应基于毒理学数据推导，不应直接采用通用 10 ppm 限度或仅以目视无残留作为 ADC 清洁合格标准。
2. 有效载荷降解产物毒性：清洁/灭活可能产生毒性更高的降解产物（如酯类碱性水解产生遗传毒性杂质），需结构鉴定和毒性评估。
3. 可偶联杂质偶联副反应：设备残留可偶联杂质可能与后续批次抗体偶联，生成非预期 ADC 杂质；即使低于常规清洁限度，若偶联动力学允许仍应评估。
4. DAR 相关杂质污染：不完全偶联物残留可能影响后续批次 DAR 测定，清洁验证应评估。

5. 非共价结合残留：有效载荷-连接子可吸附于 316L 不锈钢、硅胶、PFA 等表面，常规 CIP 难以彻底清除，需验证 CIP 去除能力。
6. N-亚硝胺类杂质：合成和偶联过程可能产生，按 ICH M7 等评估并建立控制策略。
7. 工艺操作衍生污染：冻干粉尘扩散、有机溶剂导致设备老化/颗粒脱落、DMSO/DMF 与材质相容性和 E&L 风险。
8. 一次性系统风险：微粒/纤维脱落、浸出物、密封失效；加强供应商管控和相容性/完整性/工艺适用性验证。
9. 多组分残留检测风险：清洁验证覆盖抗体、游离有效载荷、完整 ADC；方法需专属、灵敏并验证，定量限低于可接受限度；可偶联杂质方法灵敏度不足时评估替代方法并结合偶联动力学论证。

八、CCS 基本原则与文件构成

1. CCS 应同时控制微生物、微粒、内毒素、病毒/支原体和高毒化学污染两类风险；系统识别全流程污染源，与偏差、变更、CAPA 闭环；单个控制措施有效性应综合整体控制组合评价；CCS 至少每年评审一次，结果纳入年度质量回顾。
2. CCS 文件四阶段：①管理规程与框架；②污染源清单（重点关注 ADC 特殊污染源）；③差距分析与风险控制；④CCS 汇总报告与更新（控制目标、风险控制原则、污染源清单及风险等级、关键控制点/参数、技术管理措施、监测项目/频率/取样点/可接受标准、剩余风险结论）。

九、交叉污染控制措施

1. 交叉污染途径：残留、机械转移、空气传播，以及标识/状态/复核防混淆。
2. 人员防护与更衣确认：按 OEB 建立防护体系并验证；权限管理、限制进入人数；PPE 至少防护服、双层手套、眼部防护，评估阻隔性能；更衣程序验证可采用荧光示踪模拟污染法，覆盖最差条件；离开前规范脱卸 PPE，作为高毒废弃物处置；定期再培训和实操考核；健康监测和意外暴露医学随访。
3. 物品传递与进出：传递舱/间互锁、压差梯度、表面清洁消毒验证（擦拭、VHP 等）；纸质文件密封袋、电子设备防护外壳或专用，进出表面灭活验证，优先电子记录；废弃物产生点灭活或密封包装，转移路线物理/时间隔离，暂存防泄漏；建立传递台账和追溯。

4. 环境与职业暴露监测：表面残留监测覆盖称量、偶联、冻干后处理等高风险区域，限度依据 HBEL 推导；空气暴露必要时定点采样；高风险岗位个体采样；数据趋势分析，异常升高启动调查。
5. 异常工况：应急电源/备用通风维持压差；压差失效/完整性失效立即停止操作并评估暴露范围；泄漏时疏散、隔离、专用吸附材料、适配 PPE；液体泄漏和粉尘泄漏分别制定处置措施；人员暴露立即撤离、紧急灭活、健康评估；恢复生产前环境残留监测、清洁确认、设备完整性和产品质量风险评估。
6. 共线评估：依据有效载荷-连接子和抗体活性判断高毒/高活；区分 PDE 与 OEL 用途，OEL 不得直接替代 PDE；HBEL 报告人员需药学/药理学/毒理学背景和经验。决策原则：法规要求专用则专用；PDE/ADE 评估无法控制风险则专用；清洁方法无法清除至可接受限度或无法可靠检出则专用；可特别防护并验证的可阶段性共用；引入新品/变更/定期回顾评估共线策略和清洁验证影响。引入新品种专项评估：毒理学数据对比、清洁适用性、残留检测能力、交叉污染途径；受托企业形成共线结论并通报所有共线品种持有人。

十、清洁验证与灭活特殊要求

1. 多组分分别管控：抗体、有效载荷-连接子、完整 ADC 分别建立检测方法和可接受限度；分别按 HBEL 计算 MACO，共线设备取各组分 MACO 最低值。
2. 可偶联杂质与残留形态：单独评估可偶联杂质去除，结合后续偶联条件评估残留水平；方法专属灵敏并验证；有效载荷残留检测应区分游离态与偶联结合态，避免低估游离有效载荷。
3. 清洁与灭活方法：优先一次性系统或验证 CIP；大分子抗体可采用降解方式降低活性；小分子有效载荷-连接子关注清洁产生毒性更强降解产物，宜先灭活后清洗。
4. 取样点与最差条件：重点关注搅拌桨、罐底、阀门密封件、垫圈、一次性系统连接接口等易吸附部位；最差条件考虑吸附后放置时间、辅料对残留溶解行为影响、灭活与清洁衔接间隔。
5. 清洁目标物选择：毒性强/反应活性高组分优先；易非共价吸附、清洁过程可能形成抗体聚集体或毒性更强降解产物的组分作为最难清洁情形重点验证。
6. 废弃物/废液灭活：直接接触高毒/高活中间产品的设备器具清洗前、废液废弃物处置前应灭活；灭活效果验证包括方案设计、挑战性试验、残留检测、重现性确认、定期再评估；生物灭活可用 LRV，化学物质以残留低于可接受限度判定；废液灭活后评估灭活产物毒性，避免

生成更高毒性次生杂质；常用方法包括碱性水解、氧化剂（次氯酸钠）、热灭活、VHP，各有适用性和局限。

十一、实验室管理与质量控制重点

1. 基于 QRM 建立与 ADC CQA 风险相适应的实验室体系；风险管理贯穿实验室设计、分析方法生命周期、样品管理、仪器管理、检验全过程、稳定性、OOS 调查和数据管理。
2. 委托检验：考核受托方资质能力、签质量协议、定期审计；受托方不得再次委托；分段检验关注数据转移准确性；委托方需有足够专业能力监督管理。
3. 人员：配置与检验项目、批量、频次相适应；关键岗位包括理化、生物学活性、免疫学、色谱/质谱、微生物、稳定性管理；专项培训包括 ADC 结构/机制/CQA 与 SEC、HIC、RP-HPLC、LC-MS、活性方法，高活性细胞毒素毒性分级和安全操作，密闭系统/隔离器/PPE，高毒废弃物分类灭活处置；定期评估培训效果，高毒检测人员健康监护和职业健康档案。
4. 设施和环境：理化、生物检定、微生物、分子生物学实验室彼此分开；标准物质/样品接收贮存配制独立区域，留样室、稳定性室、对照品区温湿度满足要求；基于光稳定性实施光照分级管理，光敏操作区使用不引发光降解光源，必要时黄光灯；湿度敏感样品控制湿度，减少有机蒸气污染；实验室与生产区/办公区有效隔离，按 OEB 分级分区；OEB4 及以上称量/溶解/稀释/前处理在专用区域或隔离器/装置内密闭操作；高毒区独立供排风，排风经高效过滤或其他验证措施；建立高毒残留清洁确认程序并验证，定期表面擦拭监测；张贴警示标识、安全操作指南、应急处置流程，配备冲淋、急救药品和解毒剂；仪器分析区与样品前处理适度分离，色谱废液收集灭活；计算机化系统验证，电子数据审计追踪。
5. 样品管理：全生命周期规程（接收、分发、转移、检验、贮存、销毁）；区分高毒/高活与常规样品；按性质选择贮存条件（吸湿/光敏有效载荷-连接子加干燥剂、铝箔袋，光敏 ADC 避光）；贮存条件、分装、转运、取样经确认/验证；ADC 产品/有效载荷/中间产品通常温度敏感，转移运输全程受控冷链和完整性（保温箱/冷藏箱）；唯一样品编号贯穿全生命周期；关注中间体/中间产品、成品复溶后稳定性，制定冻融次数、检验时效；根据 OEB 等级和物理状态建立毒性样品管理规程。
6. 标准物质：程序覆盖质量标准、制备、表征、检验、标定/复标、分装、批准、贮存、使用、稳定性；多次开瓶有使用次数和开瓶有效期数据；优先国家标准物质；新分子实体常需建立内部一级参考品（代表性批次），二级工作参考品用一级标化；定值方法验证/确认，候选一级标准物质做均匀性和稳定性评估；贮存条件保证稳定，生物活性标准物质条件可能更严

格；有效载荷/连接子对照品按药典做结构确证、定量、纯度、有关物质、水分等；更换标准物质走变更控制，做新旧批次相关性研究和标化，溯源至上一级。

7. 分析方法验证、转移及持续确认：按药典、ICH Q2 等；变更评估对方法性能影响，做验证和桥接对比。ADC 原液/成品关注：
8. 鉴别方法专属性，能区分未偶联抗体与 ADC；
9. 生物学活性方法反映全部作用机制，必要时制备抗体/ADC 对照样品做专属性验证；
10. 蛋白质含量考察缓冲液、游离抗体、游离有效载荷、有效载荷-连接子等基质干扰；
11. DAR 值/分布关注游离有效载荷/连接子、游离抗体干扰，必要时制备不同 DAR/分布样品验证。
12. 有效载荷-连接子有关物质方法关注专属性（主峰与已知/未知杂质分离度、无共洗脱）、溶液稳定性（避光、除氧、配制转运检测防护）、耐用性（仪器品牌型号、色谱柱批次规格）。
13. 检验过程：建立物料、中间产品、待包装产品、成品检验操作规程，与验证方法一致；记录可追溯并复核，符合数据可靠性；建立实验室偏差、OOS、OOT 调查流程，异常趋势定义清晰；初步调查无明显实验室差错则全面调查；假设性测试有详细方案、目的、数据评价标准并批准；复检/重新取样前提和结果处理流程清晰；关注实验室原因 OOS 和无效 OOS 数量及根因；有效载荷-连接子/有效载荷有关物质超标或异常趋势评估对后续工艺和产品质量影响；ADC 稳定性样品游离有效载荷/连接子超标或趋势异常关注杂质种类和影响；关键试剂/耗材供应商与验证时级别和供应商一致，变更需风险评估、桥接和/或方法学验证；试剂试液有效期经研究，按规定条件贮存使用。
14. 稳定性考察：基于风险和产品特性分段质量控制；ADC 重点关注聚体、DAR 和/或 DAR 分布、游离有效载荷/有效载荷-连接子及其降解衍生物；抗体中间产品关注纯度、聚体、电荷异构体、抗原结合活性、微生物等；有效载荷-连接子关注纯度、有关物质（降解/异构化产物）、含量、水分；稳定性方法应验证并能指示稳定性；样品采用与实际生产相同容器密封系统，包装规格有代表性；规定放样/取样/检测时限，超时限评估。

重点法规解读：微生物数据偏差调查指导原则公示稿

发布日期：2026-10

发布机构：ChP

扫码关注获取原文

重点内容

一、MDD 的定义、范围与类型

1. 定义：MDD 是指偏离既定质量标准或过程限度的微生物检测结果。标准和限度包括但不限于药典标准、药品注册标准及实验室内部质量控制要求等。
2. 范围：涵盖微生物控制全链条，包括：
   - 环境及人员监测
   - 制药用水监测
   - 原辅料检测
   - 包装材料检测
   - 中间产品检测
   - 成品检测
3. 类型：
   - OOS（超标结果）：超出标准规定的检验结果。
   - OOE（超预期结果）：虽在标准范围内、无连续异常趋势，但存在非预期的异常结果。
   - OOT（超趋势结果）：虽在标准范围内，但偏离历史趋势的异常结果。

二、调查目的与原则

1. 目的：
   - 确认检验结果有效性；
   - 查找偏差根本原因；
   - 制定科学可行的 CAPA；
   - 提高实验室检测准确性与可靠性；
   - 为后续可能开展的生产调查提供依据；
   - 为产品质量风险评估提供数据支撑。

2. 原则：科学严谨、客观公正、可追溯。具体要求：
   - 建立书面化、系统化的 MDD 调查程序，明确职责、流程、数据处理要求、结果评估机制；对所有 MDD 开展根本原因分析并落实 CAPA。
   - 从发现 MDD 至调查结束，条件允许时应妥善保存原始样品、培养物、分离物及相关记录，不得销毁丢弃。
   - 启动正式调查前复核数据准确性和完整性；严禁通过平均、修约等方式掩盖超标或异常结果；所有偏差均应调查。
   - 微生物鉴定等耗时较长的测试可结合调查需求提前启动；MDD 调查时效性要求高，可在实验室调查完成前开展生产调查。
   - 实验室管理层应综合评估检测结果可靠性、偏差严重程度及潜在风险，分析对其他批次产品的连锁影响并采取处置措施。

三、调查人员职责

1. 应由多学科专业人员构成调查团队：相关检验人员、微生物技术专家、实验室管理人员、质量管理人员等；必要时引入设备、工程等领域专业人员。
2. 所有成员应具备相应专业知识与实践经验，并经过 MDD 调查程序系统培训。
3. 鉴于微生物检验特殊性和时效性，微生物技术专家应在发现偏差后第一时间介入调查。
4. 调查团队全面负责实验室阶段调查：方案制定、数据收集与分析、根本原因调查、微生物鉴定与溯源、CAPA 制定等，并形成调查报告、留存记录，确保可追溯。

四、调查一般流程

1. MDD 的识别与初步评估
   - 检验人员发现 MDD 后立即初步评估，详细记录：偏差发生环节、时间、操作人员、执行标准、检验方法、操作规程、测试结果等，并第一时间报告实验室管理人员。
   - 如涉及产品安全或紧急情况，应按程序立即采取应急措施，防止风险扩大。
2. 初步调查
   - 对数据、计算、稀释、操作、读数等记录进行复核，排查是否存在明显、可直接纠正的实验室错误。
   - 若属于明显、可直接纠正且不影响其他项目的实验室错误：记录并纠正错误，终止调查。
   - 若未发现明显错误或无法确认错误原因：开展深入调查。

3. 深入调查

- 从人员、仪器设备、物料、测试方法、环境等多维度全面分析。可采用头脑风暴、鱼骨图、5Why、FMEA、HACCP 等方法开展根本原因分析；鱼骨图是实验室常用工具。可参照“MDD 实验室阶段调查清单”逐项核查检验全过程关键环节。
- 必要时对实验室分离菌株开展鉴定与溯源，作为判定实验室污染的关键依据，并综合分析实验室微生物控制各环节。
- 深入调查后通常出现以下几种情况：
  - ✓ 情况一：确认存在导致 MDD 的根本原因
    - 如未按 SOP 执行、无菌操作不规范、耗材/培养基灭菌不完全等造成污染；
    - 样品分离菌与测试环境菌及人员表面菌具有直接关联性；
    - 符合试验无效情形（如无菌检查法通则 1101）的，可判定 MDD 无效，关闭实验室调查，按批准方案重试，必要时按规定重新取样，无需开展生产调查。
  - ✓ 情况二：排查出部分问题但缺乏充分证据
    - 无法与该 MDD 建立直接关联（如样品污染菌与环境菌种类不同、亲缘关系较远等），不得判定结果无效；
    - 可开展假设性测试，用于确认或排除假设及可疑原因，可与生产调查同步进行；
    - 假设性测试应按经批准的方案开展，明确试验方法、可接受标准及判定规则，由资历不低于原检验人员的另一检验人员独立完成；
    - 假设性测试数据不得用于替代原始可疑结果，仅作为确认 MDD 根本原因的依据。
  - ✓ 情况三：未在实验室发现任何测试失败的证据
    - 应确认 MDD 有效，需开展生产调查，以确定生产过程中的污染来源。

4. CAPA 制定与有效性评估

- 评估根本原因对实验室的影响，制定 CAPA（如文件修订、人员再培训、系统改进等），明确责任人与完成时限。
- 所有 CAPA 完成后形成调查报告，并对措施有效性进行跟踪、评估与确认，必要时调整，确保同类偏差不再发生。

- 实验室应定期开展 MDD 回顾分析，汇总 MDD 类型、发生环节、根本原因等，识别系统性风险，持续提升检测质量与风险防控能力。

重点法规解读：《RECOMMENDATIONS ON QUALIFICATION AND VALIDATION》（PI 006-4）

发布日期：2026-10

发布机构：PIC/S

扫码关注获取原文

《关于资质认定与验证的建议》重点内容：

一、文件定位与范围

1. PIC/S PI 006-4，2026-10-01 生效，替代 PI 006-3（2007）。
2. 是对 Annex 15 的补充建议，面向检查员和行业，促进 GMP 合规的确认与验证项目。
3. 适用于 API、中间体和成品制剂；不深入覆盖计算机系统验证（Annex 11）和分析方法验证（有专门指南），也不覆盖其他专门文件如无菌工艺验证 PI 007。

二、变更控制与 QRM

1. 变更控制是确认/验证工作的常见起点；应在质量手册和 VMP 中强调。
2. 用 QRM 评估变更对产品质量、质量体系、文件、确认/验证状态、注册状态、校准、维护等的影响。
3. 复杂项目可由主变更控制分支为子变更或纳入项目管理；变更应在适当层级批准，复杂变更可设变更控制委员会。
4. 变更通常需分阶段批准：批准实施、批准完成行动、必要时批准有效性检查；质量部门应参与所有变更批准。
5. 变更行动应有时间线并跟踪至完成；适当情况下实施后做有效性检查，定义可量化指标；不进行有效性检查需记录理由。
6. 所有变更应跟踪以支持数据汇总和趋势分析。

三、VMP（验证主计划）

1. VMP 应基于风险、科学合理，定义制造商总体确认/验证方法，是各项确认/验证活动的模板。
2. 应概述整个确认/验证操作、组织结构、内容和计划；关键内容包括需确认/验证的设施、公用系统、设备、系统和工艺清单，以及完成计划和生命周期状态评审计划。
3. VMP 应经管理层批准并定期评审更新；应简要、清晰，不重复其他文件。

4. 内容至少包括：介绍、组织结构与职责、最差条件方法、工厂/工艺/产品描述、特定工艺考虑、需确认/验证的产品/工艺/系统清单、文件格式、所需 SOP、接受标准、计划与排程、变更控制、偏差管理、数据完整性。
5. 最差条件不应用于验证到失败边缘，而应确保足够稳健以覆盖工艺变异边界。
6. 偏差管理：除未按方案执行外，未达到预设接受标准也属于偏差；除在确认/验证报告中记录，还应进入制造商偏差系统，便于后续调查。
7. 数据完整性确认应由未执行该确认/验证工作的人员独立完成，视工作性质可作为正式方案。

四、设施、公用系统、设备与系统的确认

1. 可采用传统 IQ/OQ/PQ 方法，也可采用 ASTM E2500 等科学/工程实践方法；核心是证明设施、公用系统、设备或系统按预期运行且适用。
2. 基本流程：URS → 设计与规格（DQ/DS）→ 验证 → 接受与放行 → 运行和持续改进；贯穿 GMP、QRM、设计评审/设计确认、变更管理。
3. URS 应多部门参与，是受控文件，随选择过程和理解加深更新。
4. DQ/DS：将 URS 反映到设计中，考虑工艺、产品、质量和法规要求及风险控制；DQ 是文件化验证过程，确认所选设施/设备/系统满足 URS 和 DS。
5. FAT/SAT：可在供应商处做 FAT、现场做 SAT；有适当论证时可用 FAT/SAT 减少 IQ/OQ 范围；均应有正式批准方案和报告。
6. IQ：确认正确安装；依据批准方案执行；确认工程图纸、P&ID、规格现行；组件、仪表、设备、管道、公用工程正确安装；供应商记录文件齐全；材质符合 URS；需校准组件已校准；操作/维护/校准/清洁程序可用（可草案，最终在 OQ/PQ 后定稿）。
7. OQ：确认按预期运行；评估关键变量并基于风险确定参数范围；测试设备校准、方法验证；按预期 SOP 测试（可草案，OQ 报告最终批准前定稿）；成功 OQ 后定稿操作规程并用于培训；IQ/OQ 完成后可用于 PQ。
8. PQ：用实际或适当模拟生产物料在正常操作条件下确认；通常在 IQ/OQ 后，也可与 OQ 或工艺验证结合；应覆盖正常操作期间所有活动（调整、停机、人员变化、物料补充、冰箱开门、季节变化等），时间周期和测试条件理由需正式记录；应取比常规 IPQC 更多的样品；可用统计工具如控制图、Cpk、Ppk、MSPC。
9. 再确认：变更需在变更控制中评估、记录和批准；“like for like”可在计划预防性维护系统中处理，但决定需记录、论证并经质量部门批准。应按预定间隔评审设施/公用/设备/系统是否处

于确认受控状态，包括变更、维护记录、偏差等；评审频率基于 QRM 和设备关键性。PQR 中可加入设备是否按预期运行的声明。

五、工艺验证

1. 可采用传统方法、增强/QbD 方法或混合；无论哪种，正式验证前应有足够工艺设计、理解和控制。
2. 初始商业规模工艺验证通常应在拟销售批次生产前完成（前瞻验证）；同步验证仅例外；回顾性验证不再可接受；遗留工艺应符合现行标准，包括 OPV，必要时通过差距分析和风险评估增加测试。
3. 验证批通常应与商业规模批相同；最小批量也可能需确认。
4. 应覆盖所有上市规格；括号法（验证极端规格，中间规格减少验证）可接受，但需科学和 QRM 论证，并可能需后续 OPV 补充测试。
5. 验证批重复次数应基于科学、产品和工艺理解及可证明控制；变异或风险增加通常应增加批次数和取样强度。
6. 挑战测试在工艺验证中应避免；开发/预验证/工程批应已定义参数和变异来源；挑战测试仅可在既定参数内用于关闭剩余小风险，或后续 OPV 额外测试，需记录论证。
7. 工艺验证不是一次性活动；整个生命周期需通过监测跟踪工艺性能，识别改进/变更需求；非预期渐进变化由 OPV 捕获；有意修改或场地转移需评估是否再验证。
8. PQ 与工艺验证边界可不完全清晰，但二者结合应可追溯地满足 Annex 15 对设施/设备/公用确认和工艺验证要求；PQ 可纳入工艺验证。
9. 初始商业规模验证应较大样本量以表征批内变异和工艺稳定性；统计工具使用需专业能力，风险越高越需要；统计方法和接受标准应考虑批内和批间变异，取样方法、样本数、数据处理和接受标准应预先定义并论证；统计评价应有主题专家和统计师参与。

六、前瞻验证、同步验证、CPV、OPV、再验证

1. 前瞻验证前提包括：QTPP、CQA、CPP；中间体 CQA；CMA 和其他关键输入；开发/放大/技术转移报告；完整工艺描述；初始控制策略；设施/公用/设备/系统已确认；检测方法已验证；物料符合规格且供应商已资格；人员培训；工艺和控制策略风险评估；批准验证方案。
2. 风险评估应确定关键性、额外测试范围、稳定性纳入、接受标准最大允许差异、验证批次数、上市放行考虑、同步/括号法考虑等。

3. 验证方案除 Annex 15 5.22 内容外，还应包括：风险评估引用、追溯矩阵、连续验证批次数及理由、常规条件模拟描述、括号法描述论证、结果记录评价方法（含统计）、非关键属性参数监测、验证批放行认证程序。
4. 验证批应在与常规生产典型条件相同条件下生产；生产人员应深度参与；所有常规控制适用；偏差记录并评估对验证完整性的影响。计划性变异（不同 API/原料批次、单/多设备、保持时间、环境条件、班次等）应预先定义；无法计划的变异应记录并在报告中评估覆盖范围。
5. 验证报告应包括：工艺简述和主批记录引用、方案引用、是否按方案执行/偏差、验证批清单（含中止/拒绝批）、生产简报和重大事件、数据汇总评估及接受标准符合性、每个偏差科学评估、总体接受/拒绝理由、工艺是否稳健及是否批准商业使用、验证批是否拟商业销售、确保验证状态的建议（OPV/稳定性）。
6. 同步验证：方案执行与验证批商业同步，仅在例外且有显著患者获益时使用；不能否定前瞻验证需求；决定应事先在 VMP 和方案中记录；提前放行批次需论证患者获益显著大于未完整验证的风险；更可能适用于治疗必需不可替代产品、CPV 方法、相似产品已有知识、变更影响有限等；同步放行需有足够数据支持批均匀性和接受标准，QP 应考虑所有数据；前瞻验证期望同样适用。
7. CPV：仅当工艺按 QbD 开发或有科学论证的常规控制策略（如可比工艺生产历史）时可选；可能需要药监批准；传统方法确认商业工艺可重复，批次数科学论证；CPV 通过在线/近线/离线控制和多变量分析持续监测，可调控工艺或纠正干预；可预定周期/批数或永久；通常证据更强，更易早期放行；应符合注册质量档案，工作指令详细定义 CMA/CPP/CQA 控制及数据处理；常用 PAT 和 MSPC；监测频率应足以早期检测变化；CPV 模型需验证，控制策略需定期评审；市场放行原则参考前瞻验证；混合方法可用于部分工艺或遗留产品。
8. OPV：初始工艺验证后启动，贯穿产品生命周期至停产；取样检测要求基于风险，高风险产品可能需验证级取样直至足够信心，后可基于统计逐步降低至常规批放行；无论初始验证方法如何都需 OPV；OPV 取代定期再验证，确保工艺受控；应建立监测计划跟踪产品质量和不良趋势，参数/物料属性由风险评估确定；应利用投诉、召回、偏差等质量系统信息，与质量体系有效连接；必要时临时增加控制；报告定期进行，通常不超过一年，特殊可延长/缩短；报告应结论工艺是否仍受控并提出改进建议；尽量使用 Cpk/Ppk 等客观统计工具；OPV 报告可设计为 PQR 的参考。

9. 再验证：所有变更应评估对产品质量和验证状态影响；再验证期望适用前瞻/同步/CPV 原则；根据历史信息，风险评估可能减少再验证范围（少于原验证批次、括号法、同步验证），尤其当再验证辅以 OPV 额外测试监测变更影响时；工艺停产应在 VMP 中反映。

七、其他确认/验证主题

1. 运输验证：成品的运输应维持储存条件并防止降解/微生物污染；应风险评估天气、海关延误、人员短缺、故障等变量并更新；了解运输路线并正式记录，使用前执行测试方案验证；考虑温度、湿度、光照、振动等；装载应保证空气循环和货物固定；根据风险放置数据记录器，空运时若托盘可能分离可每托一个；样品运输也应基于风险放置记录器，确保与主批次经历相同环境。
2. 包装验证（仅固体剂型）：泡罩、瓶、袋、管等；应通过风险评估识别关键工艺参数并制定方案；泡罩/袋密封关键参数通常为密封压力、温度、速度；密封完整性常用染色液压力/真空法（比仅真空更灵敏）；预验证应固定速度变化压力/温度，再变化速度，确定最佳范围，避免接近失败边缘；还应考虑停机后产品多次经过泡罩机或热缩隧道受热影响。
3. 支持性公用系统确认：水、电、蒸汽、空气、真空、通风、气体（氮气）等；验证重点是与产品直接接触的公用系统；无直接产品影响的公用系统也需持续符合规格；风险评估应包括可能直接影响产品的失效模式。
4. 水：市电/储罐/处理；槽车供水难确认，需更严格程序控制（技术协议、固定水源、专用槽车、清洗频率、涂层材质、现场监督等）；PQ 通常应覆盖全年以评估季节变化；典型纯化水确认三阶段：1–4 周全面化学/微生物测试，4–12 周基于风险降低频率，4–12 个月扩展测试。
5. 电：断电风险，备用发电机/UPS 应在确认时及之后按风险间隔测试。
6. 蒸汽：灭菌用蒸汽（灭菌柜、SIP）需适当质量（洁净蒸汽），考虑不锈钢质量、不凝性气体、过热度、干燥度、WFI 药典化学测试；非产品接触加热蒸汽可较低质量，但应评估屏障失效风险并缓解（双壁换热器、压差、耐压测试/检查）；PQ 应采样所有使用点关键参数；多设备同时供汽能力需确认，新增设备需评估并再确认。
7. 氮气等惰性气体：发生和分配系统不得影响质量；瓶切换系统需确认和报警。
8. 压缩空气：材料不产生颗粒、不引入油/烃/微生物/湿气；使用前清洁；必要时使用点前装过滤器并检测污染物；分配管道和在线过滤器完整性在更换前后确认。

9. 检测方法验证：原辅料、中间体、成品及确认/验证中使用的所有方法应验证（药典方法可确认）；微生物检测需确认产品无抗菌作用，表面微生物检测需考虑消毒剂残留和中和剂影响。

八、清洁验证

1. 清洁验证是 CCS 的重要部分，尤其共用设备；目的：证明清洁工艺能持续将化学/微生物污染（含工艺生物负荷）降至科学设定的 MACO 以下；低 HBEL 产品手动清洁可能无法达到一致性，应考虑专用部件/自动化或每次换产品验证。
2. 清洁验证三要素：①清洁工艺开发，识别关键清洁参数并充分设计控制；②清洁验证研究，进行预定次数清洁验证评估，确认程序持续有效；③验证后对人工/自动清洁持续评估，确保受控。
3. 清洁验证/验证要求程度由文件化 QRM 确定；范围基于毒理学风险评估（如 HBEL）；关注产品接触表面，也评估非接触部件（密封、法兰、搅拌轴、烘箱风扇、加热元件等）残留迁移风险。
4. 产品切换清洁程序应验证，先做不同材质 coupon 测试和可接受回收率；清洁验证至少应在商业生产开始时启动，也可在开发/工艺验证前启动（若清洁工艺已定义且工艺/处方等同商业）；设备放行基于清洁验证数据在验证完成前需 QRM 评估，考虑后续失败风险；开发/试验批清洁验证原则相同。
5. 可基于产品风险选择有限最差产品，需文件化论证；考虑 HBEL、清洁难度、残留溶解性、物理特性、类似产品经验；可能需多个最差产品（如高 HBEL 不溶产品 vs 低 HBEL 部分溶解产品）。
6. 除非设备完全“like for like”或差异论证不影响清洁一致性（需实际确认），否则所有设备均应清洁验证。
7. 清洁程序应足够详细、受控、文件化；手动清洁一致性是最大挑战，QRM 应识别确保一致性的步骤：详细指令（拆解、清洁剂浓度、施加方式、工具、接触时间、温度、冲洗、干燥）、人员培训/资格、记录和测量设备校准。
8. 自动清洁应控制一致性：详细程序、清洁顺序（温度、浓度、清洁剂、次数、阀门、喷淋率、压力、体积）、确认/校准/维护、关键控制点传感器和报警、清洁配方和数据受控防修改/删除，数据完整性设计。

9. 应证明：设备生产后允许脏置时间、清洁后允许存放时间、最大 campaign 长度不影响质量/清洁；campaign 通常按时间和批数定义；考虑产品积累/残留、微生物控制、较长生产时间对清洁效果影响。
10. 不同供应商原料物理性质和杂质谱差异应考虑；清洁失败（含目视检查失败，包括操作员手动清洁后第二人检查）应记录、调查并确定对验证/确认影响；间歇失败需整改（改进程序或重新评估风险并增加专用等）；持续失败和“清洗到合格”不可接受。
11. 清洁验证方案应包括：目标、职责、设备描述、生产结束到清洁开始间隔、各产品/系统/设备清洁程序、连续清洁循环次数、取样程序及理由、取样位置及理由、回收率数据、分析方法（LOD/LOQ）、接受标准及理由、括号法适用产品/工艺/设备。
12. 方案和报告应由生产、质量等部门批准；最终报告应结论是否满足接受标准、局限/经验、持续确认和再验证要求；记录应详细包括区域/设备、清洁人、时间、SOP、前产品、数据/打印件，并由操作员、监督人员、目视检查人员签名。
13. 人员：培训/监督水平基于 QRM；手动清洁固有变异，需人员资格和额外监督；执行清洁验证人员应充分培训（如拭子取样方式与回收研究一致）；验证后清洁人员应培训并保留记录。
14. 设备：设计应审查，识别最难清洁区域（尤其大型半自动/全自动 CIP），识别需拆解清洁部件；难清除产品、难清洁辅助设备、低 HBEL 高安全风险产品可能需要专用设备。
15. 微生物：考虑微生物繁殖条件（湿气、温度、缝隙、粗糙表面）和长期储存影响；考虑清洁前储存条件和清洁后至复用时间；设备一般应干燥储存，不得积水。
16. 目视检查：定性方法，检查无可见残留和异物；应在设备干燥后检查；所有清洁后应目视检查并记录；目视失败进入质量体系调查；接受标准为“目视清洁”，但全面清洁验证应结合验证分析方法的表面/淋洗取样；若以目视作为清洁标准需科学论证，建立可见残留阈值；低 HBEL 产品或阈值接近安全限时目视可能不适用；应使用合格人员、合适照明和背景，程序应明确拆解、光源/镜子/内窥镜及难检查区域。
17. 取样：按方案；直接表面取样（拭子）通常优于淋洗，可行时应采用；设备不易接近时组合使用；淋洗会平均化，大范围淋洗可能漏掉高残留区域。拭子应规定溶剂、拭子材料、位置、技术，并证明所有材质回收率，必要时校正因子；应在最难清洁和代表性区域取样，最难清洁区域基于文件化设备评估（可接近性、几何形状、残留积累、材质）；微生物表面取

样类似。淋洗适用于大面积/不可拆区域，但需考虑溶解性和局部污染稀释；应研究所有材质回收率并代表生产淋洗方法；淋洗作为验证的一部分应直接测定相关溶剂中残留/污染物。

18. 清洁剂：应评估去除清洁剂残留效果，定义可接受限度，理想无残留；清洁剂成分应已知，否则选成分明确的替代品（食品级是适用性指标）；供应商配方关键变更应通知。
19. 分析方法：所有测定残留/污染物的方法应验证；定义取样到分析开始时间及储存条件；确定 LOQ/LOD，灵敏度适合残留水平；建立选择性（考虑清洁过程降解物）；分析方法应与取样方法结合挑战，证明回收率和一致性；一般应专属且灵敏度合适；非专属方法（TOC、电导率）可在有显著干扰且无法测专属残留时论证使用，但应假设结果全部来自目标残留，并证明取样回收充分可重现；微生物方法应验证药典和本地分离株并确认回收率。
20. 限度：选择清洁剂、微生物、产品残留限度的理由应正式记录，基于物料、治疗剂量、效价、毒理特性，且实际、可达到、可验证；参考 PIC/S PI 046 HBEL 指南，但不应将清洁限度直接设在计算 HBEL 水平；可设警戒限（历史/统计）；应建立单台设备和多台共用设备累计携带（工艺链效应）的接受标准，考虑对单位剂量的影响；不得假设污染物均匀分布，应评估非均匀污染；考虑清洁过程降解产物可能有毒/难去除；低 HBEL 产品需额外控制。
21. 维持清洁验证状态：验证后额外监测，频率和范围基于 QRM，可能需每次产品切换分析监测；特别关注低 HBEL、手动清洁、MACO 低于目视检测限、数据不足、有失败史/验证结果高度变异；低 HBEL 手动清洁通常需持续清洁验证；MACO 低于目视检测限的产品每次换产品应清洁验证（尤其手动清洁）；清洁程序变更需控制，设备/工艺/产品变更（清洁剂、水压、重复失败）应考虑再验证；应按 QRM 定期再验证和观察人员按程序清洁。

重点法规解读：《INTERPRETATION OF THE MOST IMPORTANT CHANGES IN THE ANNEX 1 ON THE MANUFACTURE OF STERILE PRODUCTS (2022)》

发布日期：2026.10

发布机构：PIC/S

扫码关注获取原文

《附件 1 中关于无菌产品生产的最重要变更解读（2022 年）》重点内容：

一、文件定位

1. 采用“问答（Q&A）”形式，解释 Annex 1（2022 修订版）实施中的关键变化，目的是统一 PIC/S、EU、WHO 的检查解释。
2. 明确：不引入新的 GMP 要求，只解释现有要求；不覆盖 Annex 1 全部变化，只聚焦最重要问题。

二、范围与原则

1. CCS（污染控制策略）也可适用于非无菌产品：如使用 C/D 级洁净区生产低生物负荷非无菌产品时，仍需基于风险建立 CCS；若采用 Annex 1 原则，应记录采用了哪些原则并证明符合性。
2. 对于因厂房/设备设计原因不能立即符合新 Annex 1 的现场：所有要求最终都应满足；不能立即满足时，应进行基于风险的评估、采取临时缓解措施并设定合规时间表。

三、质量体系与 CCS

1. CCS 不要求必须是单一文件，但应有结构化文件体系，能识别、描述、评价各要素并定期评审。
2. CCS 有效性应持续评审；最低每年评审一次，并在管理评审、重大变更/偏差、重大新问题、产品质量回顾时评审。
3. 已有控制系统可保留，但应在 CCS 中引用，并理解系统间相互作用。

四、厂房与设施

1. 物料/设备经气闸或传递窗进入 A/B 级区，需有“传递过程验证”：证明不引入污染，灭菌/消毒方法需验证，包装密封、快速传递系统、细菌截留过滤器等需确认。
2. 进入更高级别洁净区并非绝对必须严格遵循洁净级别级联；在完全符合 Annex 1 的前提下，进入 C 级时某些情况下可跳级。

3. 粉体处理时 A 级气流：一般参考 0.36–0.54 m/s，但若有科学依据并在 CCS 中论证，可采用不同风速。
4. 隔离器 CCS 风险评估应考虑自动化程度、自动生物去污过程、内部操作活动等；新隔离器在设计/确认/选择阶段即应开展风险评估，并随生命周期更新。
5. VHP 不是 Annex 1 认可的灭菌剂/灭菌方法：因穿透性和稳健性不足，VHP 仅用于表面生物去污，不等同于灭菌。需要灭菌时应采用 Annex 1 8.50–8.78 的已验证方法，除非能证明 VHP 具有等效无菌保证水平。RABS 手套等允许生物去污时可用已验证 VHP。
6. 隔离器生物去污应为自动化；RABS 可接受手动生物去污，但需可重现、覆盖全表面，并通过验证和定期监测证明稳健有效。
7. 清洁/生物去污剂残留不得对产品产生不良影响；应验证去除残留，隔离器孢子剂残留应低于有害浓度；还需评估生物去污剂进入容器/物料的风险。
8. 除 H_2O_2 外，其他消毒剂/杀孢子剂也可接受，但需验证有效性。
9. 洁净室确认/再确认中，≥5.0 μm 粒子不是 A 级（静态和运行）及 B 级（静态）分类的默认限值要求；但日常运行监测需符合规定限值。是否在分类中设 5 μm 限值应由 CCS 和历史趋势支持并记录。
10. 洁净室分类时，所有将在生产区使用的设备应已安装；运行分类时设备应处于预期状态；静态时若设备平时关闭则应关闭。
11. 单向流屏障系统工作位置风速可超出 0.36–0.54 m/s 指导值，但需在 CCS 中科学论证，并通过气流可视化证明关键操作受到“first air protection”。
12. 再确认时，洁净室分类（总粒子静态和运行）是必需的；活微生物监测未明确要求作为再确认最低内容，但应根据趋势/风险增加。
13. 消毒剂轮换不是强制要求；但要求使用多于一种消毒剂，并定期使用杀孢子剂。轮换可作为有效方式；消毒程序需正式验证对预期表面污染物、细菌、真菌有效，并持续监测。

五、设备与公用系统

1. VHP 不能作为塞碗等间接接触部件的灭菌方法；若灭菌后需手动组装间接接触部件，VHP 生物去污可作为 CCS 中的风险降低工具，但不能替代灭菌。
2. WFI 分配：>70°C 恒温循环是推荐做法；低温/环境循环也可行，但需更严格的灭菌/消毒和监测，如更频繁消毒、扩大取样、更严警戒限，并符合 Annex 1 6.12 水系统要求。

3. WFI 取样频率：应有合适取样计划；主分配系统 QC 取样点应包括所有使用点和出口，按确认数据和 QRM 定间隔；用于生产的水每个工作日至少取一个有代表性样品做化学和微生物检测，取样点基于风险评估；建议每天取最差位置。
4. 在线监测（TOC、电导率）不足以替代离线监测；回水取样点应纳入离线监测计划，检测微生物、细菌内毒素等。
5. 适用于所有作为直接灭菌介质的蒸汽，包括 SIP 和灭菌柜循环。
6. 工艺气体需基于风险更高频进行微生物监测；其他参数如油/水含量也需充分检测。

六、人员

1. 进入 A/B 级区人员必须成功完成初始和持续资格确认，包括更衣、无菌行为和技术；应有书面目视更衣评估和更衣后关键部位微生物监测（手套、前臂、胸部、头罩/口罩等）。
2. 初始资格需足够次数重复微生物评估以证明一致性；再资格至少一次；结果应符合 Annex 1 9.30 限值及警戒/行动限。失败需调查根因并重复资格，尝试次数应有风险限制。
3. 只有成功完成更衣资格的人员才能参加 APS；在授予无监督进入无菌操作区前需成功参与 APS。手动操作 APS 设计应考虑 9.39，并覆盖操作员被授权执行的具体干预。
4. 人员可因卫生不佳、监测趋势不良、APS 失败、不遵守无菌/洁净室规范、资格未维持、长期缺席、违反 EU GMP 第二章等被取消无监督进入资格。应有文件化程序定义触发条件和措施（限制进入、收回门禁、更新系统等）；再资格基于风险，可包括再培训、重新更衣资格、必要时 APS；完成后再恢复进入。
5. 关于室外衣物（包括袜子，个人内衣除外）不得带入直接通向 B/C 级更衣室，适用于所有无菌产品生产，包括终端灭菌产品。

七、生产与特定技术

1. 无菌工艺的取样和分装至少应在 C 级环境进行；若后续无除菌过滤，则需要 A 级及适当背景。分装间不能仅因有层流而设为 D 级。
2. 无菌工艺中所有干预（固有和纠正性）均应记录于批记录，包括干预描述、时间、持续时间、操作人员；记录应支持批追溯、剔除单位数量核对，便于调查环境监测超标和污染事件。
3. 柔性 IV 袋等最终产品：袋体通常热合形成，无论最终封口方式如何，应按 8.22 进行 100% 完整性测试；采用非融合封口（如塞子）的封闭系统应对代表性样品用验证方法做 CCIT，通

常每批考虑；基于 CCS 和封口设计可降低频率，但供应链变更或真空封口小瓶等情况不可接受降低。

4. 热灭菌循环：冗余探头应连接独立于灭菌器控制回路的监测系统，实时检测偏差/故障，战略放置监测温度压力等关键参数；所有探头结果应在批认证和放行时审核。
5. 湿热灭菌定期再确认应包括温度分布测试，证明日常监测位置仍代表最慢加热位置（冷点）。
6. 除热原隧道，尤其冷却区，应纳入 CCS；消毒/灭菌频率由 QRM 论证，考虑验证数据、隧道设计（传送带）、维护/停机/ first air 中断、环境监测趋势等。
7. 冗余过滤：PUPSIT 应对声明可能支持批放行的过滤器进行；若冗余过滤器未做 PUPSIT，则主过滤器使用后失败时不能靠它证明除菌过滤成功。
8. 8.87 要求最终产品除菌过滤尽可能做 PUPSIT；其他除菌过滤器（如上游生物负荷控制）不强制 PUPSIT，但使用前后完整性测试是要求。若因非设计缺陷的工艺限制无法 PUPSIT，可在 CCS 中论证、基于产品和患者安全风险评估并采取缓解措施；不能滥用风险评价来豁免 PUPSIT。
9. 挤出系统再验证：初始验证应包括细菌孢子灭活研究；再确认是否使用孢子应基于产品和患者中心风险评价；应确定关键工艺参数（温度、挤出速度、聚合物质量等）并用物理测量记录证明持续控制。
10. BFS：当向 BFS 容器添加单独制造组件且连接形成关键产品流体路径时，应确保组件与模塑容器之间表面被适当灭菌；若表面未被产品直接润湿且无水分，仅靠传导传热可能无法灭菌，应识别“干区/未润湿区”并确保关键流体路径有效灭菌。
11. VHP 不适合冻干机灭菌；优先湿热灭菌。冻干机应可设计为蒸汽灭菌；仅用 VHP 生物去污而不灭菌应视为缺陷。
12. 8.123：应通过技术和组织措施尽量减少人工干预，尽可能用自动化替代手动；手动装载冻干机在满足每次循环前灭菌且无屏障分离等要求下目前仍允许，但 CCS 应驱动持续改进，基于风险寻求替代。
13. 封闭系统一旦打开即不再视为封闭；维护等干预应在与物料/工艺相适应的分类区进行：终端灭菌工艺至少 C 级；无菌工艺应在 A 级（B 级背景或 C/D 级背景下的隔离器内）。否则视为无菌屏障破坏，需评估污染风险；复用前需清洁消毒，无菌工艺还需灭菌。

14. 非无菌连接后若使用 SIP，可接受，但 SIP 需验证、连接器材料耐 SIP 条件、维持无菌核心完整性；有风险时做系统完整性测试。
15. 经确认供应商提供的内置无菌连接器可依赖其灭菌验证数据，但供应商需全面资格确认、定期再评价，并在 APS 中覆盖该设备及操作；用户自行灭菌的单次使用连接器需验证灭菌及功能/完整性。
16. 管路热合可作为无菌连接：设备需确认、熔合过程验证（如微生物侵入试验）、连接需在受控条件下进行等。
17. 单次使用系统（SUS）完整性测试：尽可能由最终用户在产前/产后测试；若依赖供应商完整性测试，需详细评估影响严重性和检测概率、深入供应商资格（含现场审计）、考虑运输安装损伤，并确保测试覆盖完整组件而非仅部分。
18. SUS 供应商评估应覆盖供应商、SUS 制造商（多生产点时每个相关现场）及关键分包商（如灭菌）；与材料评价并行，并在选择决策中起关键作用。关键 SUS 通常需现场评估或合规证据，审计应覆盖灭菌及验证、分包商资格、缺陷剔除、缺陷率等。
19. SUS 来货检查：收货时主要审查供应商文件、外包装完整性、标签、粗略核对内容物（避免完全拆包）；后续由合格人员按程序进行深度目视检查（技术图纸符合性、伽马辐照指示标签、焊缝/连接器/划痕/颗粒等），结果纳入批记录；如技术可行且 CCS 指示，做压力保持完整性测试。

八、环境与过程监测

1. 更严格的行动限可来自数据趋势、工艺特殊性和 CCS；若长期无偏离，应通过更严警戒/行动限反映厂房能力，及时识别不良趋势。
2. Annex 1 未规定建立警戒限的统计方法，制造商应在质量体系中定义并记录；新工艺可用洁净室确认数据建立警戒限，数据增多后基于历史趋势评审和调整。
3. 总粒子监测一般不可使用更低流速；9.17 明确最低 28 L/min。
4. 9.30 方法是最低要求；因工艺固有局限不能做某些监测时，需正式风险评估并确定替代控制，提供同等保证。
5. 可用快速微生物方法（RMM）等替代/补充传统沉降菌、浮游菌、手套、更衣柜、表面取样，但需证明等效或更优、适用性（含本地分离株）、回收率验证；暴露时间不得影响培养基适用性。A/B 级分离菌需鉴定，C/D 级超行动限时也需鉴定；警戒限偏离也应考虑鉴定。不能鉴定污染物的快速系统只能作为快速报警系统，支持传统监测。

6. 9.30 表 6 限值按每皿计；沉降菌暴露少于 4 小时不需要更严格限值，但不得故意缩短暴露时间以避免阳性；同一位置多皿累计活粒子应在最多 4 小时暴露的规格内；A/B 级沉降皿应覆盖操作期间包括无菌设备组装，C/D 级按 QRM。
7. APS：应证明最长灌装持续时间不带来风险；干预“频率”指常规无菌工艺中干预的绝对次数，应纳入 APS；减少标准干预次数需 QRM 论证，不能用于掩盖设计/控制不良；非标准干预也应覆盖。
8. 年度操作员再资格 APS：每位操作员应执行其常规活动中预期的每种干预，代表相应生产线和工艺的无菌干预，并符合允许/确认干预清单。
9. “相同容器/密封配置”指容器和密封件的尺寸（如开口直径）、形状和材料；冻干塞与液体塞形状不同，视为不同系统。
10. 液体灌装+冻干：通常为同一线上不同工艺、不同路径和容器密封系统，初始 APS 应分别进行（各 3 批）；后续 APS 若高度相似，可 QRM 论证共用，但两种路径均需以适当频率反映在 APS 计划中。
11. 多台冻干机：不能简单套用括号法；每台冻干机及其传递路径需被 APS 覆盖；多冻干机+多灌装线时 APS 计划需覆盖所有冻干机和灌装线；若 QRM 科学论证，可考虑括号法，但必须确保所有冻干机、最差传递路径和所有灌装线至少每半年覆盖一次；否则每个组合需单独 APS。
12. 括号/矩阵法：若能证明不同组合等效（如玻璃瓶和胶塞），APS 可用括号法；新材料需资格确认，APS 是资格确认一部分。
13. 无菌散装最大保持时间应纳入 APS；无菌设备暴露最大保持时间也应纳入，保持时间应从组装开始并涵盖整个灌装过程；质量体系应定义保持时间及计算方式，APS 计划应识别模拟哪些保持时间并尽可能贴近常规工艺。
14. 厌氧 APS：无菌工艺在厌氧条件下进行，或厌氧监测发现污染时，应定期进行厌氧 APS，并在 CCS 中评估记录。
15. campaig n 生产 APS：初始验证需 3 次 APS 覆盖整个持续时间、最大批次数、所有关键参数和干预；后续常规 APS 形式取决于 campaign 和批间切换，可考虑 campaign 开始和结束 APS、中间真实产品生产；结束 APS 不能替代常规 APS；单次 APS 灌装瓶数可考虑 9.40 要求减少。

16. 隔离器系统 APS：ISO 13408-1 不能覆盖 Annex 1 要求；Annex 1 要求每个无菌工艺、灌装线、班次通常每年至少两次 APS。不常用线/区域同样适用 APS 要求。
17. APS 单位检查可由生产人员执行，但需培训合格、能区分污染/非污染；责任需明确分离，如由独立于 APS 过程的生产人员在 QA/QC 监督下检查。
18. APS 培养基促生长试验（GPT）尽可能直接接种实际 APS 容器，包含容器/密封系统和工艺抑制因素；除药典参考菌外应包括本地分离株；接种量按药典（如 ≤100 CFU），偏低范围更佳。
19. APS 失败后：生产只能在成功再验证（3×APS）完成后恢复；风险批次的生产和认证只有在 APS 成功且所有偏差调查关闭后才可能。通常失败后需至少 3 次连续重复 APS；减少次数需数据证明等效或更优保证。
20. 长期停产：若特定无菌工艺长期未运行，但 APS 计划和其他控制（设施确认、清洁、维护、环境监测）维持，则常规 APS 计划可能支持复产；若不能每年每班次每条线做两次 APS，即属“延长期”，复产前应重复初始无菌工艺验证。

九、QC

1. 原辅料/包装材料微生物检测需求见 2.1iv；无菌产品生物负荷检测：无菌灌装产品和终端灭菌产品应在最终除菌过滤前或终端灭菌前每批检测；过度杀灭终端灭菌产品可按规定间隔监测；参数放行产品按 10.4。
2. 不能依据 ISO 13408-2 采用风险-based 生物负荷监测频率来替代 Annex 1 要求。
3. QC 微生物实验室使用隔离器：封闭隔离器满足无菌条件时，周围区域需确保不对检测和结果产生负面影响；应在 CCS 中反映，并由基于科学/技术的风险评估支持，证明配置处于受控状态并提供与 Annex 1 相适应的污染控制水平。
4. 无菌检测取样中“不同冻干负载”指每台冻干机的每个冻干循环。

CDE 共性问题

问：如仿制药企业作出 1 类、2 类专利声明，原研药方有异议的，如何处理？（2026-10-10）

答：仿制药申请人应当对专利声明的真实性、准确性负责。仿制药企业在作出 2 类专利声明时，应提供相应的证明文件，包括专利被无效的证明文件、获得专利授权的文件、专利期届满的证明文件等。 如仿制药企业作出明显错误声明，例如：在原研药品登记有效专利的情况下，仿制药申请人作出 1 类专利声明或 2 类专利声明的，原研方可以向药审中心提出异议，药审中心将向仿制药申请人反馈原研方的异议，仿制药申请人与原研企业达成一致意见后，可向药审中心提出修改专利声明的申请，药审中心将给予仿制药申请人修改专利声明的通道。

问：化学药品 3 类和 5.2 类，开发不同的适应症，如何给予药品试验数据保护期？（2026-10-16）

答： 根据《药品试验数据保护实施办法》第八条规定，对首家获得批准的境外已上市境内未上市原研药品的仿制药（含境外生产药品）给予 3 年数据保护期。对于化学药品 3 类和 5.2 类，对首家给予 3 年数据保护期后，后续开发不同的适应症，如仍需针对该适应症开展临床试验，对于符合条件的，给予 3 年数据保护期，数据保护范围为支持批准的、必要的临床试验数据。

问：1 类新药上市注册申请期间，增加新的适应症，仍按照 1 类新药申报上市注册申请。两个注册申请获批后，按照同一批准文号管理，如何给予药品试验数据保护期？（2026-10-16）

答：根据《药品试验数据保护实施办法》第五条规定，自创新药首次境内上市许可之日起，给予 6 年数据保护期。先后获得批准多个适应症，但为同一个批准文号的创新药，每个适应症按照注册类别分别给予数据保护，新增适应症数据保护范围为支持其上市的临床试验数据。因此，对于按照同一批准文号管理的两个 1 类新药上市注册申请先后获批后，分别给予 6 年的数据保护期。第一个上市注册申请数据保护范围为全部试验数据。第二个增加适应症的上市注册申请数据保护范围为新增加适应症的临床试验数据。对于按照同一批准文号管理的两个 1 类新药上市注册申请同时获批后均给予 6 年的数据保护期，数据保护范围均为全部试验数据。

问：中成药规范规格表述时处方药味应如何归类？（2026-10-22）

答：根据《中成药规格表述技术指导原则》，处方药味包含多种类型的制剂，在规格中一般需一一表述，建议以饮片、提取物、单一成分/化学药品的顺序列出。

（1）处方药味为浸膏、流浸膏、植物油脂等提取物时，规格表述应直接表述所含提取物的量，不应折算为饮片量；

（2）如处方仅含一种提取物、单一成分/化学药品，应明确这种提取物、单一成分/化学药品的名称；处方含多种饮片、提取物时可以合并表述为“相当于饮片**g”、“含提取物**g”；

（3）处方含多个单一成分/化学药品时，应按照处方药味顺序逐一列出。

问：中成药仅规范规格表述的补充申请，应提供哪些药学资料？（2026-10-22）

答：一般分为以下几种情况：

（1）质量标准【处方】及【制法】项中明确了处方药味总量及制成总量的品种，可以进行药品规

格的理论量计算，应提供质量标准、规范后的规格及计算方法。

（2）如批准证明性文件及其附件中处方药味总量或制成总量不明确、片剂无片重规格、胶囊剂无装量规格等，应提供生产工艺规程和批生产记录等，说明规格表述的合理性。

（3）如长期不生产且无法说明片重、胶囊装量等确定的依据时，不建议规范规格表述。

问：中成药一般应如何规范规格表述？（2026-10-22）

答：根据《中成药规格表述技术指导原则》及《中药标准管理专门规定》中第四十一条有关规定，中成药标准中的【规格】项标示内容一般包含单位制剂相当于处方药味（包括中药饮片、中药提取物等）的理论量（或者标示量），应当与用法用量、含量限度表述等相关内容协调统一。如标准中【规格】项没有标示制剂装量（重量），其制剂装量（重量）以药品说明书中标注的装量（重量）为准。

（1）颗粒剂、片剂、胶囊等固体制剂，其规格可表述为每 1g、每片或每粒相当于处方药味的量。片剂、栓剂、胶囊剂应同时明确片重、粒重或胶囊内容物量，如： 颗粒剂可规范为“每 1g 相当于饮片**g”、“每袋相当于饮片**g”或“每袋装**g（相当于饮片**g）”； 片剂可规范为“每片重**g（相当于饮片**g）”、“每片心重**g（相当于饮片**g）”； 胶囊剂可规范为 “每粒装**g（相当于饮片**g）” ； 栓剂可规范为“每粒重**g（相当于饮片**g）”； 丸剂可规范为“每**丸重**g（相当于饮片**g）”，并应与用法用量相协调。对于蜜丸、水蜜丸制法项下表述为“每 100g 细粉加炼蜜**～**g”时，应根据处方量和制法项下的药蜜比的中间值计算丸剂相当于饮片的理论量。

（2）液体制剂可以每 1ml 所含处方药味的量表述。如：“每 1ml 相当于饮片**g”、“每 1ml 含提取物**g”；

（3）半固体制剂可视情况表述为每 1g 或每 1ml 相当于处方药味的量。

（4）注射剂等的药品规格以包装容器内的装量及其所相当的药味理论量标示。如某注射剂有每支 2ml 及 10ml 两种规格（每 1ml 相当于饮片 1g），其药品规格可标示为：①每支 2ml：相当于饮片 2g；②每支 10ml：相当于饮片 10g。虽然二者药物浓度相同，但仍视为不同药品规格。

（5）建议参考已上市同品种规范规格表述。

（6）特殊情况下不宜规范规格表述时，可直接以装量、重量作为药品规格，如：处方含多种油脂类、挥发油等的油剂、软膏剂、乳膏剂等，规格可以表述为 “每瓶装**ml”、“每盒装**g”等。

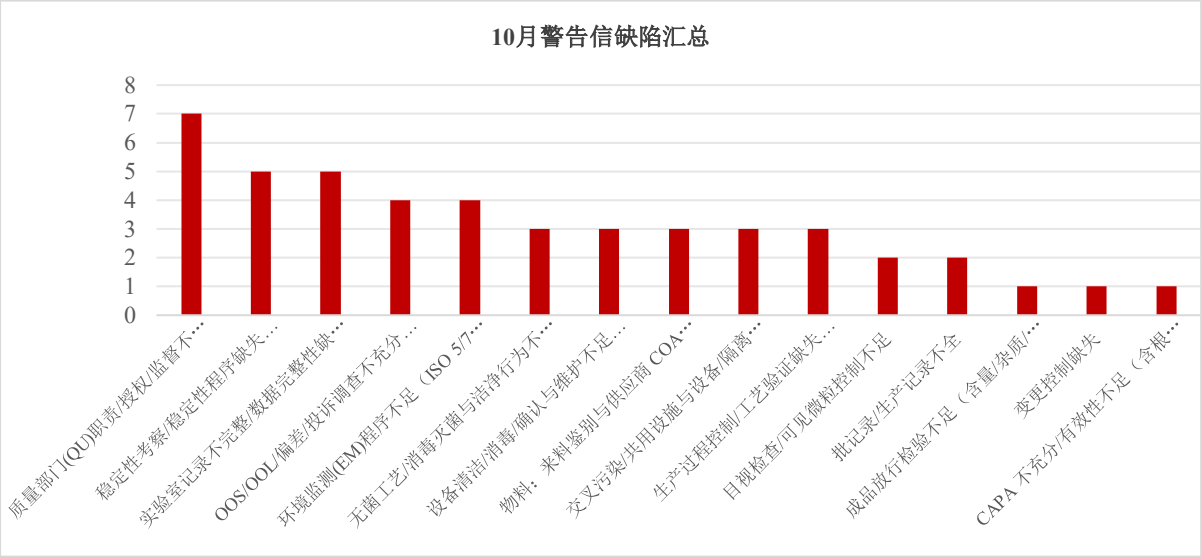
重点法规解读：10 月警告信和 483 汇总

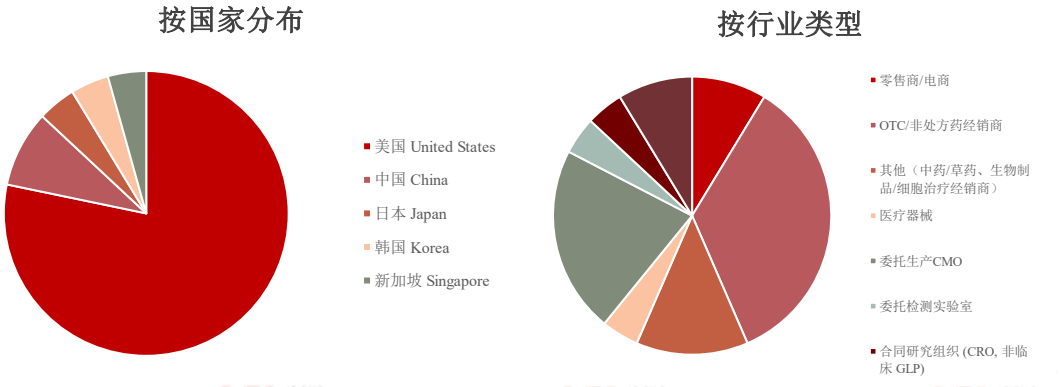
发布日期：2026.10

发布机构：FDA

扫码关注康利华公众号获取全部 483 与警告信原文

2026 年 9 月 FDA 公开发布警告信 31 封和 483 表格 443 份，图 1 为警告信缺陷汇总分布图。





1. 质量部门(QU)职责/授权不足：该合同检测实验室的质量部门未有效履行确保药品符合 CGMP 与既定质量标准的职责，反映质量部门权力、资源与监督不足。
2. 稳定性程序缺失：企业缺乏完整的持续稳定性研究数据与检验，无法以数据支持药品有效期。
3. 实验室记录不完整/数据完整性：企业系统性伪造环境监测与清洁记录（提交未使用的平板、未实际取样），数据完整性（ALCOA）严重失效。

4. OOS/OOL/调查不充分：企业将超标的微生物 OOS 结果通过平均取值使其“合格”，未做适当偏差调查即放行。
5. 环境监测不足：ISO 5 区域长期存在微生物超标趋势，但企业未做菌种鉴定与污染根源调查，环境监测不可靠。
6. 无菌工艺/洁净行为不足：无菌操作人员在关键干预时身体越过失第一空气的保护屏障，无菌工艺与洁净行为不合规。
7. 设备清洁/确认不足：清洁记录记载已完成，但检查证实实际未执行，清洁活动及其记录均不可靠。
8. 物料来料鉴别/供应商 COA：企业仅凭供应商 COA 放行原料药，未按适当间隔验证供应商检验结果的可靠性（高风险成分未做鉴别/杂质检验）。

   需注意，实际执行过程中，仍有很多企业在使用供应商COA 进行原料的放行，实际需要基于自身产品的注册要求、生产工艺风险及成品质量目标，建立统一的企业内控标准。
9. 交叉污染/共用设施：企业在同一环境以共用设备生产高风险产品，残留无法在标准清洁下去除，存在严重交叉污染风险（已启动召回）。
10. 工艺验证缺失：企业没有工艺验证程序与研究，生产过程未经验证即进行商业生产。
11. 目视检查/可见微粒：企业对两批超出总拒收限度的 100% 目视检查不合格未充分调查、未判定微粒来源即放行。
12. 批记录不全：质量部门未能确保批生产记录包含完整细节，批记录不完整，影响批放行与追溯。

法规更新清单：监管指南

序号	法规/指南名称	发布机构	发布日期
1.	Regulatory Considerations for Prescription Drug Use-Related Software (Final) 处方药物使用相关软件的监管考量（最终版）	FDA	2026-10-20
2.	E2B(R3) Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports Implementation Guide (Final)	FDA	2026-10-01
3.	EMA women's health regulatory roadmap	EMA	2026-10-01
4.	Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application – 6th edition 《人体应用组织和细胞的质量与安全指南》	EDQM	2026-10-06
5.	关于公开征求《人工智能医疗器械检查要点（征求意见稿）》意见的通知	CDI	2026-10-08
6.	ICMRA statement (Japanese translation) on animal testing of human pharmaceuticals	PMDA	2026-10-23
7.	GLP-1 受体激动剂合理使用请求（Request for the Appropriate Use of GLP-1 RA and GIP/GLP-1 RA）	PMDA	2026-10-30
8.	ICH Quality Guidelines 培训材料（11 项协调指南）	ICH	2026-10-14
9.	《江苏省医疗器械行政许可类生产质量管理体系核查工作程序（征求意见稿）》	江苏局	2026-10-10

注：所有法规已建立超链接，点击**法规文件名称**，可直接打开原文链接，下载法规。

法规更新清单：药品研发与临床

序号	法规/指南名称	发布机构	发布日期
1.	抗肿瘤药物基于后线研究数据开展前线适应症临床试验技术指导原则（2026 年第 48 号）	CDE	2026-10-23
2.	斑秃治疗药物临床试验技术指导原则（2026 年第 49 号）	CDE	2026-10-20
3.	青少年体重管理适应症临床试验设计指导原则（2026 年第 50 号）	CDE	2026-10-20
4.	阻塞性睡眠呼吸暂停治疗药物临床试验技术指导原则（2026 年第 47 号）	CDE	2026-10-14
5.	《放射性体内诊断药物/治疗药物非临床研究技术指导原则》问答文件（征求意见稿）	CDE	2026-10-26
6.	药物非临床药代动力学研究技术指导原则（征求意见稿）	CDE	2026-10-08
7.	疫苗非临床研究技术指导原则（征求意见稿）	CDE	2026-10-23
8.	慢性心力衰竭相关中药新药临床研发技术指导原则（征求意见稿）	CDE	2026-10-16
9.	移植物抗宿主病治疗药物临床试验技术指导原则（征求意见稿）	CDE	2026-10-08
10.	新生抗原药品关键问题的技术考虑（征求意见稿）	CDE	2026-10-30
11.	Submitting Clinical Trial Data to Evaluate the Ability to Operate a Motor Vehicle (Final)	FDA	2026-10-20
12.	Individualized Human Genome Editing Products: Considerations for BLA Submission and Postapproval Management (Draft)	FDA	2026-10-27
13.	E14 and S7B Clinical and Nonclinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation (Final)	FDA	2026-10-30

注：所有法规已建立超链接，点击**法规文件名称**，可直接打开原文链接，下载法规。

法规更新清单：生产与质量控制

序号	法规/指南名称	发布机构	发布日期
1.	重组腺相关病毒产品质量研究和质量标准问答文件（征求意见稿）	CDE	2026-10-10
2.	医疗器械生产质量管理规范无菌/植入/IVD/定制式义齿检查指导原则等 4 个（2026 年第 16 号）	NMPA	2026-10-28
3.	抗体偶联药物生产质量管理指南（征求意见稿）	CDI	2026-10-19
4.	Essential Drug Delivery Performance Characteristics for Devices Intended to Deliver Drugs and Biological Products (Draft)	FDA	2026-10-29
5.	EMA/CMDh nitrosamine limits revision 14 (Appendix 1 Q&A)	EMA	2026-10-26
6.	Rizatriptan OD Tablets 10mg "TCK" 亚硝胺化合物检出通知	PMDA	2026-10-28
7.	PIC/S Recommendation PI 058-1 – Interpretation of key changes in Annex 1 (Manufacture of Sterile Products, 2022)	PIC/S	2026-10-28
8.	PIC/S Recommendations on Qualification and Validation PI 006-4	PIC/S	2026-10-01

注：所有法规已建立超链接，点击**法规文件名称**，可直接打开原文链接，下载法规。

法规更新清单：上市后变更

序号	法规/指南名称	发布机构	发布日期
1.	国家药监局关于修订降脂灵制剂和乳块消口服制剂说明书的公告（2026 年第 102 号）	NMPA	2026-10-22
2.	国家药监局关于修订碘克沙醇注射液说明书的公告（2026 年第 96 号）	NMPA	2026-10-08
3.	Postapproval Manufacturing Changes to Biosimilar and Interchangeable Biosimilar Products: Q&A (Final)	FDA	2026-10-09

法规更新清单：注册申报与审评

序号	法规/指南名称	发布机构	发布日期
1.	药品市场独占期工作程序（征求意见稿）	CDE	2026-10-23
2.	国家药监局批准阿舒克森片上市	NMPA	2026-10-26
3.	国家药监局批准巴托利单抗注射液上市	NMPA	2026-10-22
4.	EDQM CEP Sister File Applications guidance revision (PA PH CEP (09) 141)	EDQM	2026-10-20
5.	EDQM Electronic Submissions for CEP Applications revision (PA/PH/CEP (09) 108, 7R)	EDQM	2026-10-20

注：所有法规已建立超链接，点击**法规文件名称**，可直接打开原文链接，下载法规。

法规更新清单：药品经营与流通

序号	法规/指南名称	发布机构	发布日期
1.	《江苏省药品批发企业多仓协同一体化管理办法（征求意见稿）》	江苏局	2026-10-08
2.	《关于开展药品上市许可持有人申请药品批发经营许可证试点工作的通知（征求意见稿）》	北京局	2026-10-19
3.	《药物滥用监测调查表填报指南》（征求意见稿）《药物滥用监测报告表质量评估标准（征求意见稿）》	湖北局	2026-10-20

注：所有法规已建立超链接，点击**法规文件名称**，可直接打开原文链接，下载法规。

法规更新清单：药典及国家标准更新

序号	法规/指南名称	发布机构	发布日期
1.	《四川省藏药饮片炮制规范》（2025 年版）	四川局	2026-10-13
2.	关于 9251 细菌内毒素检查法应用指导原则标准草案的公示	ChP	2026-10-16
3.	关于药品微生物实验室数据偏差调查指导原则标准草案的公示	ChP	2026-10-28

注：所有法规已建立超链接，点击**法规文件名称**，可直接打开原文链接，下载法规。

法规更新清单：483 与警告信

序号	法规/指南名称	发布机构	发布日期
1.	Walmart, Inc.	Warning Letter	2026-10-01
2.	Cheap Medicine Shop/www.cheapmedicineshop.com	Warning Letter	2026-10-06
3.	Online Generic Medicine/www.onlinegenericmedicine.com	Warning Letter	2026-10-06
4.	TCI Co., Ltd BioCosme PABP BRANCH	Warning Letter	2026-10-06
5.	Pine Pharmaceuticals, LLC	Warning Letter	2026-10-06
6.	RoyceDerm LLC	Warning Letter	2026-10-06
7.	Bioactive Services USA, LLC / Herstat Inc.	Warning Letter	2026-10-06
8.	OrganiCare, LLC / OrganiCare Nature's Science, LLC	Warning Letter	2026-10-06
9.	Amazon.com, Inc.	Warning Letter	2026-10-06
10.	Graceful Touch, LLC	Warning Letter	2026-10-06
11.	The Platinum Healthcare LLC	Warning Letter	2026-10-06
12.	Aidance Scientific, Inc.	Warning Letter	2026-10-06
13.	DesBio/Deseret Biologicals, Inc.	Warning Letter	2026-10-06
14.	Terramed	Warning Letter	2026-10-06
15.	SCA Pharmaceuticals, LLC	Warning Letter	2026-10-13
16.	Lovelace Biomedical Research Institute	Warning Letter	2026-10-13
17.	Jiangmen Shuizirun Sanitary Articles Co., Ltd.	Warning Letter	2026-10-13
18.	Silgan Dispensing Systems	Warning Letter	2026-10-13
19.	Hanlim Pharm Co., Ltd.	Warning Letter	2026-10-13
20.	Eurofins SF Analytical Laboratories, Inc.	Warning Letter	2026-10-13

21.	Tides Medical LLC	Warning Letter	2026-10-20
22.	Zhejiang Gaorong Cosmetic Co., Ltd.	Warning Letter	2026-10-20
23.	SnugZ USA, Inc.	Warning Letter	2026-10-20
24.	Baxter International Inc.	Warning Letter	2026-10-20
25.	Rohto Pharmaceutical Co., Ltd.	Warning Letter	2026-10-20
26.	Signature Formulations LLC	Warning Letter	2026-10-20
27.	Best Chinese Medicines LLC	Warning Letter	2026-10-27
28.	TSP Solutions Pte. Ltd.	Warning Letter	2026-10-27
29.	Sanrace Biotechnology Co., Ltd.	Warning Letter	2026-10-27
30.	Calibrate IV Hydration	Warning Letter	2026-10-27
31.	Northland Nuclear Medicine, LLC	Warning Letter	2026-10-27

28th SINCE1998

FOCUSED ON REGULAORY COMPLIANCE FOR 28 YEARS

深耕中国·卓越全球

关于泰格康利华

您值得信赖的医药法规符合专业顾问

为各类制药企业提供中国、美国、欧盟、澳大利亚、WHO、PIC/S等国家地区/国际组织的**GMP合规、国际国内注册事务、CSV验证测试、信息化业务**等服务，确保客户符合相关目标市场的法规要求。

GMP合规咨询 **国际/内注册事务** **CSV验证测试** **信息化业务**

泰格康利华（北京）咨询服务有限公司是**泰格医药**（股票代码：300347.SZ/3347.HK）旗下全资子公司，自1998年成立以来，始终专注于为全球生物医药企业提供药品法规合规专业咨询服务。截至目前，公司已累计与超过1700家国内外生物医药企业建立合作关系，为客户合规发展提供持续支持。

依托**泰格医药**全产业链布局，泰格康利华与集团及各兄弟公司协同整合，共同构建为全球制药和医疗器械行业提供跨越产品研发全周期的创新解决方案。进一步拓展了泰格康利华在医药研发、注册申报、GMP合规等领域的综合服务能力，为全球客户提供高效、整合的合规解决方案。

28年	1700+	2900+	1100+	30+
医药行业专业咨询经验	国内外医药合作企业	药品注册项目经验	GMP认证指导的经验	欧、美、中专家顾问群

欢迎扫码订阅“康利华咨询”

联系电话：400 - 8770626

咨询邮箱：canny@TigermedGrp.com

公司地址：北京市朝阳区朝阳门外大街20号联合大厦(邮编：100022)

康利华与官方和权威机构良好互通，实时把握行业法规最新动态，通过强大的信息和文件模板数据库及信息整合分析能力，与客户充分共享信息。

数据统计截至2026年1月

泰格康利华（北京）咨询服务有限公司

TIGERMED-CANNY (BEIJING) CONSULTING INC.

联系电话：400 - 8770626

咨询邮箱：canny@TigermedGrp.com

公司地址：北京市朝阳区朝阳门外大街20号联合大厦(邮编：100022)