

## · 国外药事 ·

# 美国食品药品监督管理局关于“新兴制药技术”的监管理念与实践

李香玉, 梅妮, 陈桂良 (上海药品审评核查中心, 上海 201203)

**摘要** 目的: 研究和借鉴美国食品药品监督管理局 (FDA) 对“新兴制药技术”的监管理念, 以促进我国制药业主动迎接新技术挑战, 实现创新发展。方法: 梳理和分析 FDA 对“新兴制药技术”的认定、分类、监管理念、应用考量与实践等。结果与结论: 新兴制药技术也将是我国制药业发展的一次重要机遇, 监管部门应深入研究并明确监管政策, 推动其产业应用。

**关键词:** 药品; 制药; 新技术; 美国; 监管

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2020)07-0836-04

doi:10.16153/j.1002-7777.2020.07.017

## The Regulatory Philosophy and Practice of Emerging Pharmaceutical Technologies Issued by US Food and Drug Administration

Li Xiangyu, Mei Ni, Chen Guiliang (Shanghai Center for Drug Evaluation and Inspection, Shanghai 201203, China)

**Abstract Objective:** To study and use the experience of the regulatory philosophy of emerging pharmaceutical technologies issued by US Food and Drug Administration so as to facilitate China's pharmaceutical industry in grasping the important opportunity of the application of emerging pharmaceutical technologies. **Methods:** The definition, classification, regulation concepts, application considerations and practice of emerging pharmaceutical technologies by FDA were reviewed and analyzed. **Results and Conclusion:** The Emerging Pharmaceutical Technology is also an important opportunity for the development of China's pharmaceutical industry. The regulatory department should make a thorough study, clarify the regulatory policy and promote its industrial application.

**Keywords:** drugs; pharmaceutical industry; emerging technologies; the United States; regulation

### 1 背景

美国高度重视推动新技术在国内制药业的应用。2018年, 白宫发布《先进制造业美国领导力战略》(Strategy for American Leadership in Advanced Manufacturing), 期望通过挖掘新兴技术的潜力和价值, 复兴美国制药业并将药品生产环节转回到美

国本土。为了支持新兴制药技术的应用, 提高药品开发、制造和质控方面的创新水平和效率, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 基于科学和风险, 采取了多种措施推动新兴制药技术的应用。包括启动“新兴技术项目”(ETP, Emerging Technology Program)、组建新兴技术小组(ETT, Emerging

Technology Team)、加强监管科学研究、出台相关指南、增加政府预算、刺激产业投资等。

## 2 定义

FDA对“新兴制药技术”给出了宽泛并开放的定义:(1)该项技术应能够改进药品的安全性、一致性、效价、质量或纯度等;(2)该项技术应属于产品技术、制造过程或控制策略等方面的创新<sup>[1]</sup>。FDA强调,新兴技术必须是新颖的,并具有与产品质量提高相关的药品制造体系现代化的潜力。

## 3 认定

一项新技术要想纳入“新兴制药技术”并享受到FDA相关的监管政策支持,企业应向FDA提出认定申请并按要求提交资料,由ETT小组根据《新兴技术应用于医药创新与现代化指南》(Advancement of Emerging Technology Applications for Pharmaceutical Innovation and Modernization Guidance for Industry)进行认定。申请资料应包含五部分内容:一是对所提议的新兴技术进行简要描述;二是简要说明为什么该项技术是新颖的、独特的;三是阐述该项技术是如何提高产品安全性、一致性、效价、质量或纯度的;四是阐明开发思路以及在技术或法规等方面的实施障碍;五是提出开发计划时间表<sup>[2]</sup>。

## 4 分类

FDA将新兴制药技术分为三种类型。一是针对小分子药物的新兴技术。包括原料药(活性成分)的连续制造、药物制剂的连续制造、3D打印制造、基于模型的连续制造控制策略、连续的无菌喷雾干燥、超长效口服制剂制备等。二是针对生物大分子的新兴技术。包括冻干过程中的晶核控制、第二代测序技术、应急药物制造(如用于生物制品的小型连续制造平台等)、先进的过程控制方法(如用于封闭管路生物反应器过程控制的监控模型等)、下游工序的连续生产等。三是适用于多种产品的新兴技术。包括封闭的无菌灌装系统、用于无菌灌装的隔离器/机械臂、用于注射剂产品的新型容器和封闭系统等<sup>[2]</sup>。

## 5 监管理念

FDA清楚地意识到:新兴制药技术是美国制药业的一次重要机遇。不仅使美国有机会重回世界制药业领导地位,还将创造更多高质量的国内就业机会。在为制药业带来巨大发展推动力的同时,新兴

制药技术也将给监管部门带来技术和监管上的双重挑战。技术上,新兴技术对FDA来说是全新的,没有审评范例可以借鉴,这对审评部门将是极大的考验;监管上,新兴技术将挑战现有《药品生产质量管理规范》既有的管理思路和要求,对监管部门评估产品风险、检验检测等监管工作将带来极大的考验。此外,新药开发是一个富有风险的项目,制药厂商会担心采用了这些新兴技术后,可能会导致审评过程的拖延或注册申请的被拒。因此,即使制药厂商明知传统制药技术存在缺陷,却仍选择继续使用这些传统技术。这让FDA意识到:为了推动新兴制药技术的应用,监管部门必须先明确监管原则和应用路径。

FDA经过探索和实践,形成了对新兴制药技术的监管理念:通过早期参与、支持研究、共商解决、指南指引,努力推进新兴制药技术的应用。一是早期参与,推出旨在促进新兴技术在药品研发和制造中应用的ETP项目。加入该项目的企业可以提出问题、提交建议,和ETT小组共同讨论、商议、解决技术应用中遇到的问题以及讨论新兴技术的监管政策、监管评估等。二是发布相关指南。2017年9月,FDA发布了《新兴技术应用于医药创新与现代化指南》,FDA强调该指南仅表述了当前监管部门对于该问题的思考以及给出的建议,并不具法律强制性。2019年2月,FDA还发布了《连续制造的质量考量》(Quality Considerations for Continuous Manufacturing Guidance for Industry Draft)行业指南草案,阐明了连续制造应考虑的质量因素等<sup>[3]</sup>。三是推动应用新兴技术生产的新药申请的批准。四是增加预算用于新兴技术的应用研究和监管研究。FDA在2019年财政年度预算中投入了5800万美元,以加速确定对于这些新技术的监管要求,2021年财政年度预算预计增加630万美元,用于在其总部附近建立一座用于评估连续制造等先进技术的制造研究实验室。此外,FDA还投资建立了用于工程技术人员的培养及研究基地<sup>[4-5]</sup>。目前,许多美国大学都已经确立了先进制造学科方向,其中一部分就是通过FDA的拨款资助建立的。

## 6 应用考量与实践

### 6.1 提高效率降低成本

能从先进制药技术中获益的许多药品都是具有突破性的产品。为降低运营成本,美国的许多药

品都是在国外生产的。FDA认为,新兴制药技术将改变这种情况。先进的制造平台,不需要过多的干预操作,也不需要很多的高技能工人,而这正是美国擅长和需要的制造方式。截至2019年底,FDA已批准了7件有关连续制造的申请<sup>[6]</sup>。据美国总统科技顾问委员会(PCAST, President's Council of Advisors on Science and Technology)分析,制药企业的制造成本约占税收收入的27%,有的企业这一比例可高达40%至50%。而连续制造技术能将传统的分步制造过程,集成为一个基于现代化过程监控的单一系统。随着原材料不断地添加到封闭的制造系统中,可以持续稳定地生产出药品。其制造效率较传统制造过程更高、成本更低。可以直接节省约30%的制造成本,这还不包括未来技术应用后将间接节约的成本。这不仅可以降低药品制造成本和进口成本,还可以为公共卫生系统节省大量开支<sup>[5]</sup>。

## 6.2 提高质量减少缺陷

药品质量问题往往与设施设备和生产过程相关。新兴制药技术针对传统制药技术的缺点进行创新改进,能够有效地提高药品质量,保证药品供应安全。如,连续的制造系统是封闭的,生产过程是连续的,更容易控制。它可以减少制造过程中的步骤数量,并可以将所有生产步骤集中在一个场所内。而“简化”加上“集中化”,更有利于快速地识别和纠正问题。此外,它的系统干预操作更少,更有利于提高药品质量,降低问题发生概率<sup>[7-8]</sup>。

## 6.3 满足个性化药品开发需求

针对小规模患者群体的药品,需要更大的制造灵活性。3D打印作为一种先进的制造技术,能够按照预先确定的三维几何结构(包括不同的形状、效价以及活性/非活性成分的分布等)制造固体药物。这使得根据患者诊疗需要,进行个性化药品定制成为可能。自2000年Rowe等利用粉末输送3D打印技术制备马来酸氯苯那敏片的研究开始<sup>[9]</sup>,至2015年美国FDA批准全球首款3D打印技术制备的“左乙拉西坦速溶片”上市,3D药物打印引发了国内外的研究热潮。“左乙拉西坦速溶片”通过采用新技术,生产出了可在患者口腔中更迅速崩解的片剂<sup>[10]</sup>,它的批准是FDA努力将新兴技术投入到公众健康服务的强有力的例子。连续制造系统在理论上也更符合个性化药品以及再生医学产品等新药的开发,小规模连续制造设备也更适合针对非

常小规模人群的药品的生产<sup>[8,11]</sup>。这样的创新可以让小型生物技术创新公司有能力与大型制药公司竞争,为这些有前景的治疗领域引入市场竞争机制。

## 6.4 解决药品短缺问题

药品短缺是一个严重的公共卫生问题。不仅病人无药可用,还会导致药品价格上涨。事实上,65%的药品短缺是由生产和质量问题引起的。这凸显了安全可靠的药品供应链的重要性<sup>[12]</sup>。连续制造等新兴技术具备更加灵活的生产能力,使制药厂商可以更快地根据产品需求调整产量,更快速地应对药品短缺,这有助于从根本上解决药物短缺问题。这种快速提高产能的灵活性对疫苗生产以及战略应急药品的制备等是非常重要的。如,采用鸡胚细胞法生产季节性流感疫苗的周期约为6个月,这就要求世界卫生组织和公共卫生部门在流感季节到来的6个月前,就要预测出可能暴发的流感类型并分发毒株。相比之下,先进的制造技术有可能加速这一过程,可以在更接近流感季节、更准确预测流感类型的时候生产疫苗。此外,可以在发生不可预见的变化时,更容易地切换毒株进行生产;或者在流感大暴发的情况下,快速生产一种新的疫苗;或者快速扩大生产规模以应对疫苗供应短缺<sup>[5]</sup>。

## 7 小结

我国是世界制药大国,但非制药强国。制药工业在自主创新能力、资源利用效率、信息化程度、质量效益等方面还存在不足。特别是我国具有原创优势的中医药及民族医药产业,整体制造技术水平还不高。新兴制药技术能够提高制造效率、降低成本、提高药品质量、解决药品短缺问题并满足个性化药品开发需求,将对世界制药界的格局产生重要影响。推动新兴技术更快、更广泛地在制药业上应用,不仅需要业界的创新和投入,更重要的是需要药品监管科学研究支持,需要监管部门有明确且稳定的监管政策支持。如何抓住新兴制药技术的应用机遇、迎接挑战、鼓励创新,促进我国制药产业的跨越式发展,值得药品监管部门和业内企业共同深入研究与思考。

## 参考文献:

- [1] FDA. Advancement of Emerging Technology Applications for Pharmaceutical Innovation and Modernization Guidance for Industry[EB/OL]. (2017-09-01) [2020-03-31].

- <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM478821.pdf>.
- [2] FDA. Emerging Technology Program[EB/OL]. (2019-10-01) [2020-03-31]. <https://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm523228.htm>.
- [3] FDA. Quality Considerations for Continuous Manufacturing Guidance for Industry Draft[EB/OL]. (2019-02-01) [2020-03-31]. <https://www.fda.gov/media/121314/download>.
- [4] FDA. FDA Fiscal Year 2021 Justification of Estimates for Appropriations Committees[EB/OL]. (2020-02-20) [2020-03-31]. <https://www.fda.gov/media/135078/download>.
- [5] FDA. FDA Budget Matters: Investing in Advanced Domestic Manufacturing (Posted on July 13, 2018 by FDA Voice) [EB/OL]. (2018-07-26) [2020-03-31]. <https://www.fda.gov/news-events/fda-voices-perspectives-fda-leadership-and-experts/fda-budget-matters-investing-advanced-domestic-manufacturing>.
- [6] FDA. Office of Pharmaceutical Quality 2019 Annual Report [EB/OL]. (2020-02-10) [2020-03-31]. <https://www.fda.gov/media/135046/download>.
- [7] Adam C Fishera, Sau L Leea, Daniel P Harrisa, et al. Advancing Pharmaceutical Quality: An Overview of Science and Research in the U.S. FDA's Office of Pharmaceutical Quality[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2016, 515 (1-2) : 390-402.
- [8] Thomas F O'Connor, Lawrence X Yu, Sau L Lee. Emerging Technology: A Key Enabler for Modernizing Pharmaceutical Manufacturing and Advancing Product Quality[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2016, 509 (1-2) : 492-498.
- [9] Rowe CW, Katstra WE, Palazzolo RD, et al. Multimechanism Oral Dosage Forms Fabricated by Three Dimensional Printing™ [J]. J Controlled Release, 2000, 66 (1) : 11-17.
- [10] FDA. Statement by FDA Commissioner Scott Gottlieb on FDA Ushering in New Era of 3D Printing of Medical Products, Provides Guidance to Manufacturers of Medical Devices[EB/OL]. (2017-12-04) [2020-03-31]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-fda-commissioner-scott-gottlieb-md-fda-ushering-new-era-3d-printing-medical-products>.
- [11] FDA. Modernizing the Way Drugs Are Made: A Transition to Continuous Manufacturing[EB/OL]. (2017-05-17) [2020-03-31]. <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/modernizing-way-drugs-are-made-transition-continuous-manufacturing>.
- [12] FDA. Drug Shortages: Root Causes and Potential Solutions[EB/OL]. (2020-03-11) [2020-03-31]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-shortages/report-drug-shortages-root-causes-and-potential-solutions>.

(收稿日期 2020年4月14日 编辑 王雅雯)