

药品连续制造全球监管发展现状与思考

曹萌¹, 丁力承¹, 胡延臣², 王亚敏², 李香玉^{1*} (1. 上海药品审评核查中心, 上海 201203; 2. 国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022)

摘要 目的: 在连续制造技术越来越多地应用在药品领域这一背景下, 综述相关法规指南从概念探索、正式发起至发布的发展历程, 介绍全球多个采用连续制造技术生产药品获批上市的概况, 探讨促进我国业界和监管机构借鉴全球药品连续制造发展经验。方法: 通过对比传统的批量制造技术以分析连续制造具有的优势和面临的挑战, 结合对全球监管指南制定过程中各监管机构对策的梳理, 研究相关共识的发展考量和意义。结果: 药品连续制造监管发展已经进入了新的时代, 我国相关法规指南的制定和产业技术水平提升需要借鉴全球发展的经验, 特别是国际人用药品注册技术协调会及美、欧、日等国家药品监督管理机构或国际组织的现有指南在批定义、工艺验证、稳定性等方面的监管对策, 为该新兴技术的监管科学研究提供理论基础。结论: 通过对药品连续制造全球监管发展现状的综述和思考, 为我国相关法规、技术指南和标准的制定提供参考, 并希望为产业发展发挥促进作用。

关键词: 药品; 连续制造; 指南; 监管; 发展现状

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2022)04-0364-13

doi:10.16153/j.1002-7777.2022.04.001

Current Situation and Considerations on Global Regulations for Continuous Pharmaceutical Manufacturing

Cao Meng¹, Ding Licheng¹, Hu Yanchen², Wang Yamin², Li Xiangyu^{1*} (1. Shanghai Center for Drug Evaluation and Inspection, Shanghai 201203, China; 2. Center for Drug Evaluation, NMPA, Beijing 100022, China)

Abstract Objective: To review the development process of the guidelines for relevant laws and regulations from the following aspects: exploration of the concept and the official launch and release of the idea, to introduce the general situation of those drugs approved for marketing, which were produced by continuous manufacturing technology and to discuss how to promote China's pharmaceutical industry and regulatory authorities to learn from the development experience of global continuous manufacturing under the circumstances that continuous manufacturing technology has been applied in pharmaceutical industry with a growing trend. **Methods:** The advantages and challenges of continuous pharmaceutical manufacturing technology were analyzed by comparing it with traditional batch manufacturing technology, and the development considerations for relevant consensus and the significance were studied by combing the countermeasures of various regulatory agencies in the process of formulating global regulatory guidelines. **Results:** Since the global regulation of continuous pharmaceutical

基金项目: 国家重点研发计划《PAT相关的药品监管法规草案和实施指南》(编号 2017YFF0210100)

作者简介: 曹萌 Tel: (021) 50121227; E-mail: caomeng@smda.sh.cn

通信作者: 李香玉 Tel: (021) 50121719; E-mail: lixiangyu@smda.sh.cn

manufacturing has entered a new era, the formulation of relevant regulatory guidelines and the improvement of industrial technology in China need to draw on global development experience, especially we need to learn from the regulatory countermeasures in batch definition, process validation and stability in the existing guidelines of ICH, national drug regulatory agencies of US, European countries, Japan and other international organizations so as to lay a theoretical basis for the regulatory scientific research on this emerging technology. **Conclusion:** The reviews and considerations for the current situation of the global regulatory development of continuous pharmaceutical manufacturing will provide references for the formulation of relevant regulations, technical guidelines and standards in China and will promote the development of the industry.

Keywords: drugs; continuous manufacturing; guidelines; regulation; current situation

1 药品连续制造概述

药品连续制造 (Continuous Manufacturing, CM) 是新时代制药工业智能制造重要的先进发展方向之一, 理论上既可以应用于原料/原液, 也可以应用于制剂。从该技术自身特点来看, 其定义一般是指将原料连续地输入和转换, 而加工后的输出材料连续地从系统中移出的过程^[1]。其中, “系统”是指由2个或更多单元操作组成的集成^[2]。连续制造技术已在汽车、食品、消费品和石化行业成功应用多年, 以提高制造效率和降低成本; 而相比之下, 在制药领域则处于起步阶段, 传统批量制造技术仍是制药行业生产的主流模式^[3]。随着2021年7月国际人用药品注册技术协调会 (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH) 发布了Q13指南草案^[4], 开始向各监管成员机构征求意见, 药品连续制造监管发展已经进入了新的时代。

Q13指南所指“连续制造”涉及生产过程中输入物料的持续投料, 物料的持续转化, 以及输出物料的同时去除。仅单个单元操作为连续, 且该单元变更对下游和上游不产生直接且即时影响的情况, 通常不看做真正意义的“连续”。监管

概念方面, 连续制造的模式可分3类, 即“批量+连续”“原料连续+制剂连续”以及“端到端连续”。虽然也需要明确批次, 但不同于批量制造的是, 连续制造可以通过输入/输出物料、生产时间等因素来定义批次。此外, 指南要求考虑整体方法制定控制策略, 科学地研究生产输出的变更、连续工艺确证等新的方法, 鼓励充分运用过程分析技术 (Process Analytical Technology, PAT) 和实时放行检验 (Real-Time Release Testing, RTRT) 等。对于指南涉及的定义和监管概念、科学方法在本文第3节进行了更具体的分析。

连续制造技术应用于药品的优势与挑战并存。相对于传统批量制造技术, 连续制造的优势如表1所列^[1,3,5-9]。

连续制造技术从药品研发探索到真正的引起业界广泛关注经历了十余年的时间, 尽管该技术具有显而易见的优势, 并得到监管机构的持续鼓励, 但在制药行业的应用仍偏于平缓, 其潜在的挑战可想而知。在明确的监管指南发布以前, 开展连续制造工艺验证并申请注册获得上市批准的投入可能超过了获益, 在多地区注册时这种困境更加突出^[10]。见表2^[6,8,11-13]。

表1 采用连续制造技术的优势

优势	原因
从开发转变到商业规模更快速、更精简	在开发、临床样品试剂和商业生产阶段均使用相同的设备，并根据运行时间的变化调整批次大小；流转时间更短；开发更快速。
缩短供应链	所有的操作都是在同一地点的一套设备上进行的，没有停顿，中间体不需在不同车间转运；因为没有步骤中间的暂停，提高了稳定性。
供应链安全	高技术替代劳动力，振兴本国制造业；更短的制造时间、更长的产品效期。
产品质量提升	更及时的质量控制；自动化；减少对成品检验的依赖；监督疏漏的可能性降低，监管资源可向其他高风险领域倾斜；符合质量源于设计原则（Quality by Design, QbD）。
在初始投资之后更具成本效益	降低生产成本；提升设备的效率；较低的人员需求；节约空间。
供应链响应能力提升	通过调整运行时间，根据需求定制批量大小；对需求的反应快速。
患者获益	更适合小众/个性化产品；替代生产技术，例如将活性药物成分（Active Pharmaceutical Ingredient, API）打印或喷到剂型上；降低缺货的风险。
社会效益	环境影响小，例如溶剂用量少、能源成本低；更少的浪费/更高的收益率，降低了成品检验不合格而将整批产品拒绝的风险；更高的工艺密度，例如更少地使用空间、能源和原材料；提高安全性，例如减少对物料的搬运和接触，更容易清洗；提供更多高科技就业岗位。

表2 采用连续制造技术的挑战

挑战	原因
现有的设备和设施适用于批制造工艺	初始投资成本较高；可能要淘汰现有批生产设备。
未设置实现端到端工艺设施	原料药和制剂工厂可能在不同的国家或在一个国家内的不同地点。
不同的专业要求	连续制造需要统计学、过程控制、建模、QbD过程、PAT等方面的专家；要求更好地理解材料属性。
连续制造工艺	返工的可行性和必要性有限；过程中适合对工艺实施暂停的时机有限。
维护方面	控制算法和模型需要调整，以适应原材料的变化，可能涉及变更研究和向监管部门申请报批；PAT设备精密复杂。
注册要求	将批处理切换到连续制造需要重新提交注册；对监管机构持谨慎态度的担忧；除药品监管发达地区外，监管的专业知识有限；全球同步注册审批时间更长。
设备方面	缺乏合适的试验和中试设备；不是所有的单元操作目前都可以集成在连续制造过程中；干燥固体和固体流体的处理较为困难。
经验方面	缺乏端到端的工艺实例；有连续制造注册经验企业少；监管经验有限。

无论如何，新技术的应用是行业发展的大趋势。2015年至2021年，美国、欧盟以及日本陆续批准了涉及3类工艺生产线、4家公司的9个口服固体制剂上市^[1-14]。总体上，连续制造在各类药品生产中的应用均呈现增长趋势，全球多地区建设了相关的生产设施。近年来，该领域科学技术快速

发展促进全球业界实践以及监管经验的积累，对我国药品连续制造相关法规指南的制定具有重要借鉴意义^[15]。

2 全球监管发展概况

2.1 ICH

ICH较早前即倡导秉持QbD原则的连续制造技

术, 已发布的系列指南如Q8、Q9、Q10、Q11以及Quality-IWG, 尽管没有直接提及连续制造, 但已为制药行业QbD的范围和定义提出了要求^[1]。而连续制造工艺的开发过程基于对产品和工艺过程更深入的理解, 并且需要更为先进的生产控制手段以提升药品质量, 因此, ICH认为连续制造是QbD理念的完整体现^[16]。2018年ICH开始逐步推进连续制造指南制定工作, 直至目前, 已有11家监管机构和行业组织参加了该工作组, 包括国际药品认

证合作组织 (Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, PIC/S)。通过专家工作组一系列的研究讨论 (见图1)^[17-20], 2021年7月27日, ICH签署了Q13 (Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products) 指南第2阶段文件, 并由ICH监管成员发布, 以征求公众意见。这对于药品连续制造的发展具有里程碑意义。



图1 ICH Q13的制订过程

ICH 预期, Q13 指南通过协调采用连续制造生产的原料药和制剂生产的监管期望, 增加相关活动在全球实施的可行性^[21]。2021年10月18日, 我国国家药品监督管理局药品审评中心官网也发布

了关于公开征求 ICH 指导原则《Q13: 原料药和制剂的连续制造》意见的通知。

ICH 发布的与药品连续制造相关的指南见表3^[22-27]。

表3 ICH 连续制造相关指南

指南名称	年份	与连续制造相关的内容
Q8 (R2): Pharmaceutical Development	2009	控制策略, 连续工艺验证
Q9: Quality Risk Management	2005	风险评估与控制
Q10: Pharmaceutical Quality System	2008	连续工艺性能以及产品质量改进
Qualit-IWG: ICH Quality Implementation Working Group Points to Consider (R2)	2011	QbD 模型, 连续工艺验证
Q11: Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities)	2012	原料药连续工艺开发, 关键质量属性及其控制策略
Q12: Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management	2017	产品生命周期管理
Q13: Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products	2021	原料药和制剂连续制造概念、科学方法和监管考量

2.2 美国食品药品监督管理局

自2002年《21世纪药品cGMP》发布以来,美国食品药品监督管理局(U.S. Food and Drug Administration, FDA)一直鼓励行业采取措施对药品生产进行持续改进^[28],其目标是使供应链现代化、增强制造过程的稳健性,创建一个敏捷、灵活的制药工业体系,在不扩大监管水平的情况下仍

能可靠地生产高质量的药物^[6]。FDA认为连续制造与上述目标非常契合,符合QbD理念,并且可以在现有的监管框架内实施^[15]。美国连续制造的监管经历了十余年的发展,积累了一定的经验(见图2)^[2, 5, 29-31]。FDA发布的与药品连续制造相关的相关指南见表4^[2, 32-35]。



图2 FDA连续制造监管发展过程

表4 FDA连续制造相关指南

指南名称	年份	与连续制造相关的内容
FDA's Quality Considerations for Continuous Manufacturing: Guidance for Industry(draft)	2019	小分子连续制造的质量考量
SUPAC-IR: Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms. Scale-Up and Post-Approval Changes: Chemistry, Manufacturing and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation	1995	口服固体常释制剂连续工艺商业化和上市后变更的药学、溶出和生物等效性考量
Development and Submission of Near Infrared Analytical Procedures: Guidance for Industry	2015	使用近红外技术对连续工艺进行过程检测
Guidance for Industry: PAT—A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance	2004	连续工艺中的过程分析技术(PAT)
Guidance To Industry: Process Validation: General Principles and Practices	2011	连续工艺验证

2.3 欧洲药品管理局、英国药品和保健品管理局

欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)在2017年一次公开会议上指出^[36],监管机构支持药品创新制造技术。虽然EMA暂没有提供具体指南,但目前的监管框架足以支持连续制造。EMA已经通过集中审批程序审评了2个连续制造应用,其中一个为EMA-FDA QbD试点。EMA已

成立2个小组,为推进药品创新技术提供支持,一个是PAT小组^[37],一个是创新专责小组^[38]。后者涵盖了新兴疗法和技术,汇集了质量、安全性、有效性、药物警戒、科学建议、孤儿药和良好实践合规以及法律和监管事务方面的专家。与其他监管机构的类似组织一样,EMA的这些小组在连续制造发展过程中鼓励早期对话。

英国药品和保健品管理局 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) 也在积极推动包括连续制造在内的制药创新技术。作为 PIC/S 的成员, MHRA 通过“准入联盟”与澳大利亚、加拿大、新加坡和瑞士的监管机构建立联系,

共同促进更大的监管协作和监管要求的一致性, MHRA 创新办公室^[39]是其联络点, 而制造过程的创新是该组织最感兴趣的领域之一。

EMA 发布的与药品连续制造相关的相关指南见表 5^[40-44]。

表 5 EMA 连续制造相关指南

指南名称	年份	与连续制造相关的内容
Guideline on Manufacture of the Finished Dosage Form	2017	连续工艺开发
Guideline on the Use of Near Infrared Spectroscopy by the Pharmaceutical Industry and the Data Requirements for New Submissions and Variations	2014	近红外技术用于连续工艺过程检测
Addendum to EMA/CHMP/CVMP/QWP/17760/2009 Rev 2: Defining the Scope of an NIRS Procedure	2014	近红外技术
Guideline on Real Time Release Testing (formerly Guideline on Parametric Release)	2012	连续制造中的实时放行检验
Guideline on process validation for finished products – information and data to be provided in regulatory submissions	2016	连续工艺验证

2.4 日本独立行政法人医药品医疗器械综合机构

日本独立行政法人医药品医疗器械综合机构 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA) 与欧美监管机构一样高度支持连续制造^[45]。2016 年, PMDA 成立了创新制造技术工作组 (Innovative Manufacturing Technology Working Group, IMT-WG),

以促进创新制造技术的引进, 并于 2018 年批准了一个连续制造片剂产品上市申请。PMDA 对于将该技术应用于药品生产的相关考量包括对控制策略、批次定义、验证和稳定性实验等多个方面^[46-57]。

PMDA 发布的与药品连续制造相关的相关指南见表 6^[47-50]。

表 6 PMDA 连续制造相关指南

指南名称	年份	与连续制造相关的内容
PMDA Views on Applying Continuous Manufacturing to Pharmaceutical Products for Industry (Provisional Draft)	2018	连续制造控制策略、批次定义、验证和稳定性的监管建议
Points to Consider Regarding Continuous Manufacturing	2017	连续制造考量要点
State of Control in Continuous Pharmaceutical Manufacturing	2018	连续制造工艺控制
Sakura Bloom Tablets P2 Mock in Japan	2015	申报资料模板实例

2.5 其他机构或组织

2.5.1 美国药典委员会

美国药典委员会 (United States Pharmacopeia, USP) 一直积极与学术研究中心、原研药企、仿制药企业和监管机构合作, 以推动药品连续制造标准化工作, 并开发合作平台。2016 年, USP 成立药

品连续制造专家小组, 持续与药品连续制造利益相关方和领军人物进行接洽^[51]。

USP 在标准化成分表征方法、规范产品表征方法、规范设备性能要求、标准化传感方法、标准化控制能力、规范产品/工艺开发方法方面开展了一系列的讨论, 并持续组织相关培训^[52]。2018 年,

发布了“美国药典委员会对药品连续制造的考量”，就行业关注的多方面问题进行了讨论和回顾，USP 专家小组认为该文章是第一次尝试将药品连续制造领域使用的大量术语和定义进行标准化^[53]。2021年，提出了促进美国采用CM的政策概念，建议制定政策以建立一个更具弹性的供应链，即使在疫情或其他危机时期也可以帮助确保为患者持续提供安全、高质量的药品^[54]。

2.5.2 美国材料与试验协会

2014年，美国材料与试验协会（American Society for Testing and Materials, ASTM）发布了“制药工业连续工艺应用的标准指南”，包含了连续制造元素的较全面信息，是关于药品连续生产的较早的、简明且相关性较高的指南^[55]。

2.5.3 国际制药工程协会

国际制药工程协会（International Society for Pharmaceutical Engineering, ISPE）口服固体实践委员会连续制造分委会正在计划起草相关的良好实践指南，总结团队在过去几年里开发的成果，以建立设备需求、确定协调和灵活集成的可行性，并对改

进现有设备的具体方向提出建议，以便与未来的连续制造平台协同工作^[56]。

ISPE 在一篇报道^[57]中指出，通过对部分企业的药品连续制造申报上市情况调研得出结论，监管机构是支持创新的，药品连续制造生产的产品在全球的申报没有障碍；行业经验是尽早与监管当局开展高频次的沟通；邀请监管机构实地调研连续制造生产现场，对相互了解申报审评策略是有益的；监管机构鼓励早期参与专门的监管互动渠道；此外，美国正在加快变革的速度。

3 各监管机构关于连续制造关键点监管考量横向对比

连续制造监管考量具有一定的地区特点，笔者对全球监管机构指南中的一些关键点进行了分析。在批与批量描述、控制策略、工艺验证、稳定性、批工艺到连续制造的变更、申报资料要求等几个方面，横向对比显示，各监管机构关于连续制造关键点监管考量各有侧重（见表7）。考虑到欧盟没有专门的连续制造指南，横向对比的内容以ICH、FDA、PMDA的连续制造指南为主。

表7 各监管机构关于连续制造关键点监管考量横向对比

关键点	ICH Q13 考量	FDA 考量	PMDA 考量
批定义	1) 定义可以为：	1) 定义可以为：	1) 定义可以为：
批量描述	<ul style="list-style-type: none"> • 输出物料量； • 输入物料量； • 规定质量流量下运行时间； • 其他科学合理定义。 2) 应证明批量范围合理性，并应描述实现方法。超出批准范围的变更，均应有数据支持并经批准或报告。 3) 应明确批间一致性和系统稳健性量化指标。	<ul style="list-style-type: none"> • 生产时间段； • 加工的物料量； • 产出的物料量； • 生产变异（如不同原料批）。 2) 生产前应确定实际批量； 3) 时间定义的批次必须建立物料可追溯性联系。	<ul style="list-style-type: none"> • 运行时间和速度； • 输入物料量； • 输出物料量； 2) 批量应在验证的范围内。 3) 最小批量：可基于生产设备性能或半连续、按批生产工艺的批量确定； 最大批量：可根据延长运行时间下质量风险评估和工艺验证结果来确定。

关键点	ICH Q13 考量	FDA 考量	PDMA 考量
控制策略	<p>1) 应考虑连续制造特殊性和 ICH Q8 - Q11, 使用整体策略。</p> <p>2) 输入物料: 对于纳入药典的物料, 其特性研究和控制可能更严。</p> <p>3) 工艺监控: • 阐述参数决策的方法; • 避免掩盖波动或变化; • 论证采样计划和数据分析; • 确定数据空缺应急方法。</p> <p>4) 系统操作: • 建立启动、关闭、暂停以及处理扰动的程序; • 证明瞬时和暂停事件处置合理性;</p> <p>5) 物料分流和收集: • 应描述和论证其策略; • 应适当地纳入安全性阈值。</p> <p>6) 实时放行 (RTRT): • 可应用于输出物料的质量; • 并非强制要求; • 超标或超趋势应调查。</p> <p>7) 设备和系统集成: 应描述和说明对输出物料质量及其控制关键点。</p>	<p>1) 应该考虑非预期和预期的变异。重点关注扰动风险。</p> <p>2) 输入物料: 连续制造可能需要对药典标准以外的输入物质属性进行额外的表征和控制。</p> <p>3) 工艺监控: 利用 PAT 工具检测和控制工艺参数、物料、产品属性的实时信息。</p> <p>4) 取样: 应了解样品和 CPP、CQA 间的关系。</p> <p>5) 主动控制参数应能够实时调整; 详细说明 CPP、CQA 的控制限度。</p> <p>6) 实时放行 (RTRT): • 鼓励用于成品质量检测; • 应特别考虑取样策略; • 应考虑多批次的方差以解释批内和批间变异。</p> <p>7) 设备: • 单元和集成设备均应确认; • 应全程考虑设备失效情况; 清洁频率应基于已运行时间、加工的物料量、工艺条件、历史偏差以及产品转换。</p> <p>8) 系统集成, 数据处理: • 自控系统应集成常规运行决策和物料处置决策; • 应能进行超限报警; • 措施应与事件风险相称。</p>	<p>1) 有益控制策略需更灵活的处理。</p> <p>2) 输入物料: • 可参考批制造工艺中设计空间、过程控制等策略; • 一般不涉及从研发到商业化生产规模的批量放大, 更易应用过程控制策略。</p> <p>3) 工艺监控: 更宜采用 PAT 监控。</p> <p>4) 控制策略考虑因素: • 产品质量的影响; • 研发获得的知识; • 风险评估的结果; • 特定的考虑要素。</p> <p>5) 设备和系统: • 应了解单元操作内部或之间的过程动态 • 确保可追溯性, 如 RTD; • 明确变异对下游影响。</p>
工艺验证 (方法、规模、批次)	<p>1) 除了使用多批次的传统工艺验证方法之外, 还可以使用连续工艺确证方法。</p> <p>2) 对于连续工艺确证方案中的控制策略应证明其充分性。</p> <p>3) 使用连续工艺确证方法来支持产品首次上市时, 申请人应明确, 在何条件下确认活动可充分支持商业化规模工艺。</p>	<p>1) 工艺验证阶段可以并行且相互关联。</p> <p>2) PPQ 还应证明生产工艺随着时间推移 (从开机到关机以及从一个批次到另一个批次) 的可重复性; 方案应包括工艺稳定性措施以及可接受标准。</p> <p>3) 应考虑产品整个生命周期内持续工艺确认的监测需求。</p>	<p>1) 验证规模: 工艺验证批不需全部以最大批量, 但至少要有 1 批应按最大批量生产。</p> <p>2) 验证批次数: 按加工时间定批时, 若开发阶段质量没有时序变化, 则无需按最长加工时间生产 3 批。</p>

关键点	ICH Q13 考量	FDA 考量	PDMA 考量
稳定性	1) 稳定性数据资料参考批制造相关要求。 2) 其他指导原则(如 ICH Q1A)中规定的使用中试规模批次(如至少为全部生产规模的十分之一)进行稳定性研究的概念,可能不适用于连续制造。	1) 用于确定成品货架期的稳定性数据资料参考批制造相关要求。 2) ICH Q1 要求应提供至少 3 批的稳定性数据,各批应尽可能使用不同批的原料药。 3) 稳定性批的生产运行时间可以较短,前提是该工艺已建立受控状态并在长时间运行时维持受控状态。	1) 重点考量产品在工艺中的任何采样时间点生产质量可比,而非生产规模。 2) 满足条件的批次在应用于商业生产方面都具有足够的代表性,批次大小的变化不一定会对稳定性构成重大风险。 3) 提供至少 3 批,或单批次的变动期间取样并引入可变性
批制造到连续制造工艺变更	1) 变更应制定适当控制策略。 2) 输出物料应质量相当。 3) 可比性: • 基于科学和风险的方法; • 评估是否需要额外的生物等效性、非临床或临床研究以及稳定性数据。	1) 申报策略: • 需批准的补充申请(PAS)。 • 鼓励在进行研究之前与 FDA 讨论拟变更和桥接策略。 2) 评估应包括各单元操作、工艺参数、设备、CQA 和控制策略的比较。	未有特别描述。
申报资料要求	1) 指南附有 CTD 指导; 2) 明确 CTD 文件编排: • 生产工艺开发; • 批次定义; • 生产工艺和工艺控制描述; • 关键步骤和中间体控制; • 质量标准/分析方法; • 质量标准制定依据; • 区域信息;等。	1) 指南附有连续制造特有信息的编排建议。 2) 明确 CTD 文件编排: • 药品研发; • 生产; • 药品控制。	1) 参考: Sakura Bloom Tablets P2 Mock 部分模版。 2) 提供 CTD 编排建议: • 2.3.P.2 “药品研发”; • 2.3.P.3 “生产”; • 2.3.P.5 “药品控制”。

从表 7 可以看出,相对来说,ICH Q13 的原则性更宽泛、包容度更高,FDA、PMDA 的要求则更为具体,对相关研究的深度和细节要求更高。在申报资料指导方面,ICH Q13 的发布时间更晚,相对更详细。

4 连续制造监管经验的思考

纵观全球药品连续制造监管发展历程,笔者认为有很多方面的经验值得我国参考借鉴。以下将从指南制订策略、监管提前介入、创新知识储备、国家标准制订、行业协会促进、委托研制、仿制药的应用几个方面进行讨论。

4.1 指南制订策略

ICH Q13 指南的发布有助于协调我国和其他国家地区的监管期望以及审评与监管尺度的一致性。专家工作组在 Q13 指南制定过程中发挥了关键作用,纳入在连续制造的技术和监管方面具有足够背

景、专业知识和/或经验,并具有创新思维的监管和行业代表,以提升工作基础水平和可行性。Q13 的制订与成员国审评审批同步开展,过程中尽可能形成行业和监管共识,以框架性的“正文”加上细分领域“附录”的形式兼顾包容性和具体性,还充分借鉴药品以外其他行业(例如石化、食品、烟草等)基础科学方法和连续制造知识。建议我国借鉴全球监管机构的指南制订策略,采用专项小组、合作课题研究等方式,扩充专家工作组的专业领域和人才力量,结合我国国情和实际申报品种审评进度,包容审慎,逐步推进细分领域指导原则的制定。

4.2 监管提前介入

美国、欧洲和日本对业界开展新兴技术研发均加以鼓励,认可连续制造可以在现有的监管框架内实施。在化药、生物制品技术审评,以及监管检查机构分别建立新兴技术团队,与业界加强早期沟通。

以 FDA 为例,截至 2021 年已接受上百个涉及广泛创新技术的申报、组织了上百个研讨会,在其“新兴技术计划”(ETP)的工作量已经增加到接近饱和和情况下,及时升级 ETP 2.0 来满足提前介入需求。我国也有监管早期沟通的渠道,建议进一步借鉴国外经验增强新兴技术团队力量,明确权责和工作制度,并加大提前介入力度。

4.3 创新知识储备

在新冠疫情期间,为解决药品制造和供应链问题, FDA 等机构对先进的制造技术推广给予进一步鼓励,并通过立法的方式在我国科研机构建立国家连续生产卓越中心等创新技术研发项目,促进制药行业的先进生产。对未来即将出现的新技术发展方向较早进行预判,并积极储备知识和经验,值得我们借鉴。

4.4 国家标准制订

USP 等机构积极与业界合作,开展对连续制造输入和输出物料 PAT、RTRT 等方面标准开发和制定。我国国家药典委员会在药品国家标准制定方面发挥了核心作用,《中华人民共和国药典》在批次定义、方法学验证、稳定性考察方面都有相应的规范或指导原则,对于我国药品连续制造的发展方向有较高的影响力,参考国外的相关经验有助于进一步优化相关国家标准的制修订,不断完善我国在这一领域的监管框架。

4.5 行业协会促进

ASTM、ISPE 等在前沿技术领域帮助其会员企业和监管机构搭建沟通桥梁,极大地提高了行业与监管共识形成的效率。我国的行业协会对制药工业界的发展也起到了重要的协调和促进作用,在连续制造监管科学研究和行业共识方面也应当充分发挥行业协会的优势。

4.6 合同研制

全球多数连续制造项目由大型制药公司与科研机构合作发起,相关主管部门对科研成果成功转化的鼓励发挥了重要作用。合同开发和制造或组织(Contract Development and Manufacturing Organisations, CDMO)积极参与药品连续制造研发,并与学术机构商讨共同成立研究中心,这将加快成果转化效率,有助于形成可复制推广的新工艺模型^[58]。更多的受托研发和制造力量加入产

品生命周期生态圈,可以让连续制造业界更具活力和纵深。我国药品上市许可持有人制度已有一定基础,建议进一步鼓励相关优质研发生产服务机构提高对连续制造技术的供应支持。

4.7 仿制药的应用

从全球监管发展过程来看,连续制造更多的应用于新药、新车间,或产能提升需求迫切的已上市产品。对于仿制药企业,其对连续制造的兴趣点不同于原研药企,可能因初始投入大、技术要求高而参与意愿有限^[59],全球仿制药连续制造参与度明显滞后于原研药。我国仿制药体量较大,在群众用药可及性方面发挥了巨大的作用,但因利润空间缩小等原因,企业难以充分增加研发投入,如何提升仿制药企业的连续制造创新积极性以进一步提升质量降低成本,促进更广大患者受益,需要深入思考,建议对仿制药生产技术创新加以政策鼓励,并加大科学技术指导支持的力度。

5 展望

随着 ICH Q13 的发布,加之欧美日监管机构已有的指南,药品连续制造技术的引入已经有了充分的法规支撑。但在一些具体方面,还需要更多的细则出台。通过对各监管机构发布的指南等文件的分析,并与 ICH Q13 进行对比发现,各监管机构在连续制造的监管考量方面具有一定的地区特点,在要求细节方面也有差异,体现了各自的侧重点以及相应地区产业发展的特色,同时也在监管策略方面提供了很多的宝贵经验,这是我国开发相关指南可以参考借鉴的。

ICH Q13 总体还是相对框架性,在各国具体的实施过程当中,监管机构对相关产业的鼓励、引导,广泛深入的互动和沟通,对药品连续制造取得成功起到了关键作用,这也启示我们,制药技术改革创新不但需要监管机构持续重视,更需要社会各界的共同参与。尽管还在不断完善中,监管指南的发展已经在对药品连续制造技术的规范发挥着重要推动作用,而且可以预见,药品连续制造将迎来更广泛、更深入的应用。对全球相关领域进展情况进行深入调研,本着鼓励创新、包容审慎的原则制定药品连续制造监管规则,对推进我国新兴产业发展和监管策略的完善具有现实意义。

参考文献：

- [1] Wahlich J. Review: Continuous Manufacturing of Small Molecule Solid Oral Dosage Forms[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13 (8) : 1-30.
- [2] FDA. Quality Considerations for Continuous Manufacturing: Guidance for Industry[EB/OL]. (2019-02-01) [2021-10-08]. <https://www.fda.gov/media/121314/download>.
- [3] Vanhoorne V, Vervae C. Recent Progress in Continuous Manufacturing of Oral Solid Dosage Forms[J]. *Int J Pharm*, 2020, 579: 119194.
- [4] ICH. Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products, Q13[EB/OL]. (2021-07-27) [2021-10-08]. https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q13_Step2_DraftGuideline_2021_0727.pdf.
- [5] Lee SL, O'connor TF, Yang X, et al. Modernizing Pharmaceutical Manufacturing: from Batch to Continuous Production[J]. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 2015, 10 (3) : 191-199.
- [6] FDA. Modernizing Pharmaceutical Manufacturing - Continuous Manufacturing as a Key Enabler[EB/OL]. (2014-05-20) [2021-10-08]. https://iscmp.mit.edu/sites/default/files/documents/ISCMP%202014%20-%20Keynote_Slides.pdf.
- [7] Burcham CL, Florence AJ, Johnson MD. Continuous Manufacturing in Pharmaceutical Process Development and Manufacturing[J]. *Annu Rev Chem Biomol Eng*, 2018, 9: 253-281.
- [8] Contract Pharma. Continuous Manufacturing and Its Regulatory Challenge[EB/OL]. (2019-09-16) [2021-10-08]. https://www.contractpharma.com/issues/2019-09-01/view_fda-watch/continuous-manufacturing-and-its-regulatory-challenge/.
- [9] 邹文博, 周桂勤, 罗苏秦, 等. 过程分析技术在制药连续制造的质量控制策略 [J]. *中国新药杂志*, 2021, 30 (10) : 937-946.
- [10] Pharma's Almanac. Continuous Manufacturing: To Be Continued[EB/OL]. (2017-03-09) [2021-10-08]. <https://www.pharmasalmanac.com/articles/continuous-manufacturing-to-be-continued-#:~:text=The%20Journey%20to%20Continuous%20Continues%20Shortly%20afterwards%20in,is%20manufactured%20on%20a%20production%20line%20developed%20in-house>.
- [11] Badman C, Cooney CL, Florence A, et al. Why We Need Continuous Pharmaceutical Manufacturing and How to Make It Happen[J]. *J Pharm Sci*, 2019, 108 (11) : 3521-3523.
- [12] Medendorp J, Shapally S, Vrieze D, et al. Process Control of Drug Product Continuous Manufacturing Operations- Study in Operational Simplification and Continuous Improvement[J]. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 2020 (9) : 1-12.
- [13] Srai JS, Badman C, Krumme M, et al. Future Supply Chains Enabled by Continuous Processing-Opportunities Challenges May 20-21 2014 Continuous Manufacturing Symposium[J]. *J Pharm Sci*, 2015, 104 (3) : 840-849.
- [14] 胡延臣. 药品连续生产及全球监管趋势 [J]. *中国新药杂志*, 2020, 29 (13) : 1464-1468.
- [15] Rogers L, Jensen KF. Continuous Manufacturing - the Green Chemistry Promise[J]. *Green Chemistry*, 2019, 21(13) : 3481-3498.
- [16] PharmTech. Continuous Manufacturing: Addressing the Tough Questions[EB/OL]. (2019-6-4) [2021-12-04]. <https://www.pharmtech.com/view/continuous-manufacturing-addressing-tough-questions>.
- [17] Regulatory Affairs Professionals Society. Long-awaited ICH Continuous Manufacturing Guideline Coming Soon[EB/OL]. (2021-07-15) [2021-12-05]. <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2021/7/long-awaited-ich-continuous-manufacturing-guidelin>.
- [18] Nasr MM, Krumme M, Matsuda Y, et al. Regulatory Perspectives on Continuous Pharmaceutical Manufacturing: Moving from Theory to Practice: September 26-27, 2016, International Symposium on the Continuous Manufacturing of Pharmaceuticals[J]. *J Pharm Sci*, 2017, 106 (11) : 3199-3206.
- [19] 搜狐网. ICH 新指南: Q13 连续生产 [EB/OL]. (2018-08-06) [2021-12-05]. https://www.sohu.com/a/245459601_337733.
- [20] ICH. Final Concept Paper ICH Q13: Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products[EB/OL]. (2018-11-14) [2021-12-05]. https://database.ich.org/sites/default/files/Q13_EWG_Concept_Paper.pdf.
- [21] ICH. Final Business Plan, ICH Q13: Continuous Manufacturing for Drug Substances and Drug Products[EB/OL]. (2018-11-14) [2021-12-05]. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q13%20Business%20Plan.pdf>.

- [22] Health Products Regulatory Authority. ICH Q13 (Continuous Manufacturing) A Short Update[EB/OL]. (2020-05-01) [2021-12-05]. https://cdn.ymaws.com/www.casss.org/resource/resmgr/cmc_euro/cmc2020_virtual/Lee_Nick_PP_Slides.pdf.
- [23] ICH. Q13: Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products, Step 2 Document - to Be Released for Comments[EB/OL]. (2021-08-12) [2021-12-05]. https://database.ich.org/sites/default/files/Q13_Step2_Presentation_2021_1004.pdf.
- [24] ICH. Pharmaceutical Development, Q8(R2)[EB/OL]. (2019-05-06) [2021-10-08]. https://database.ich.org/sites/default/files/Q8_R2_Guideline.pdf.
- [25] ICH. Quality Risk Management, Q9[EB/OL]. (2019-05-06) [2021-10-08]. https://database.ich.org/sites/default/files/Q9_Guideline.pdf.
- [26] ICH. Pharmaceutical Quality System, Q10[EB/OL]. (2008-06-04) [2021-10-08]. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q10%20Guideline.pdf>.
- [27] ICH. ICH Quality Implementation Working Group Points to Consider (R2) [EB/OL]. (2011-11-06) [2021-10-08]. https://database.ich.org/sites/default/files/Q8_Q9_Q10_Q%26As_R4_Points_to_Consider_0.pdf.
- [28] ICH. Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities), Q11[EB/OL]. (2020-04-06) [2021-10-08]. https://database.ich.org/sites/default/files/Q11_Guideline.pdf.
- [29] ICH. Technical And Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management, Q12[EB/OL]. (2017-11-16) [2021-12-05]. https://database.ich.org/sites/default/files/Q12_EWG_Draft_Guideline.pdf.
- [30] FDA. Pharmaceutical Cgmps for the 21st Century — A Risk-based Approach[EB/OL]. (2004-09-01) [2021-12-05]. <https://www.fda.gov/media/77391/download>.
- [31] O'connor TF, Yu LX, Lee SL. Emerging Technology: A Key Enabler for Modernizing Pharmaceutical Manufacturing and Advancing Product Quality[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2016, 509 (1) : 492-498.
- [32] FDA. Advancement of Emerging Technology Applications for Pharmaceutical Innovation and Modernization Guidance for Industry[EB/OL]. (2017-09-01) [2021-12-05]. <https://www.fda.gov/media/95444/download>.
- [33] Federal Register. Submission of Proposed Recommendations for Industry on Developing Continuous Manufacturing of Solid Dosage Drug Products in Pharmaceutical Manufacturing; Establishment of a Public Docket[EB/OL]. (2017-06-23) [2021-12-06]. <https://www.federalregister.gov/documents/2017/06/23/2017-13195/submission-of-proposed-recommendations-for-industry-on-developing-continuous-manufacturing-of-solid>.
- [34] FDA. SUPAC-IR: Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms. Scale-Up and Post-Approval Changes: Chemistry, Manufacturing and Controls, in Vitro Dissolution Testing, and in Vivo Bioequivalence Documentation[EB/OL]. (1995-11-01) [2021-10-08]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/supac-ir-immediate-release-solid-oral-dosage-forms-scale-and-post-approval-changes-chemistry>.
- [35] FDA. Development and Submission of Near Infrared Analytical Procedures: Guidance for Industry[EB/OL]. (2021-08-01) [2021-10-08]. <https://www.fda.gov/media/91343/download>.
- [36] FDA. Guidance for Industry: PAT—A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance.[EB/OL]. (2004-10-01) [2021-10-08]. <https://www.fda.gov/media/71012/download>.
- [37] FDA. Guidance to Industry: Process Validation: General Principles and Practices.[EB/OL]. (2011-01-01) [2021-10-08]. <https://www.fda.gov/.../published/Process-Validation--General-Principles-and-Practices.pdf>.
- [38] EMA. Continuous Manufacturing – EMA Perspective and Experience[EB/OL]. (2017-09-19) [2021-12-06]. https://dc.engconfintl.org/cgi/viewcontent.cgi?article=1033&context=biomanufact_iii.
- [39] EMA. Mandate for Process Analytical Technology Team[EB/OL]. (2006-12-08) [2021-12-06]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/mandate-process-analytical-technology-team_en.pdf.
- [40] EMA. Mandate of the EMA Innovation Task Force (ITF)[EB/OL]. (2014-08-06) [2021-12-06]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/mandate-european-medicines-agency-innovation-task-force-itf_en.pdf.
- [41] MHRA. MHRA Innovation Office[EB/OL]. (2017-04-08) [2021-12-06]. <https://www.gov.uk/government/groups/mhra-innovation-office>.

- [42] EMA. Guideline on Manufacture of the Finished Dosage Form[EB/OL]. (2017-07-01) [2021-10-08]. https://www.ema.europa.eu/.../guideline-manufacture-finished-dosage-form-revision-1_en.pdf.
- [43] EMA. Guideline on the Use of Near Infrared Spectroscopy by the Pharmaceutical Industry and the Data Requirements for New Submissions and Variations.[EB/OL]. (2014-01-27) [2021-10-08]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-use-near-infrared-spectroscopy-pharmaceutical-industry-data-requirements-new_en-0.pdf.
- [44] EMA. Addendum to EMA/CHMP/CVMP/QWP/17760/2009 Rev 2: Defining the Scope of an NIRS Procedure (EMA/CHMP/CVMP/QWP/63699/2014).[EB/OL]. (2014-06-05) [2021-10-08]. https://www.ema.europa.eu/.../qwp/17760/2009-rev-2-defining-scope-nirs-procedure_en.pdf.
- [45] EMA. Guideline on Real Time Release Testing (formerly Guideline on Parametric Release)[EB/OL]. (2012-03-29) [2021-10-08]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-real-time-release-testing-formerly-guideline-parametric-release-revision-1_en.pdf.
- [46] EMA. Guideline on Process Validation for Finished Products – information and Data to Be Provided in Regulatory Submissions [EB/OL]. (2016-11-21) [2021-10-08]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-process-validation-finished-products-information-data-be-provided-regulatory-submissions_en.pdf.
- [47] PMDA. PMDA Activities for Implementation of Continuous Manufacturing[EB/OL]. (2018-08-01) [2021-12-6]. <https://www.pmda.go.jp/files/000224561.pdf>.
- [48] PMDA. The Landscape of Continuous Manufacturing in Japan[EB/OL]. (2018-08-01) [2021-12-06]. <https://www.pmda.go.jp/files/000227059.pdf>.
- [49] PMDA. PMDA Views on Applying Continuous Manufacturing to Pharmaceutical Products for Industry[EB/OL]. (2018-03-30) [2021-10-08]. <https://www.pmda.go.jp/files/000223712.pdf>.
- [50] PMDA. Points to Consider Regarding Continuous Manufacturing[EB/OL]. (2017-05-01) [2021-12-06]. https://www.nihs.go.jp/drug/section3/AMED_CM_PtC.pdf.
- [51] PMDA. State of Control in Continuous Pharmaceutical Manufacturing[EB/OL]. (2018-05-01) [2021-12-06]. https://www.nihs.go.jp/drug/section3/AMED_CM_CONTROLST.pdf.
- [52] PMDA. Sakura Bloom Tablets P2 Mock[EB/OL]. (2015-02-01) [2021-12-06]. https://www.nihs.go.jp/drug/section3/QbD_P2_mock_SakuraBloomTab_E_Feb2015.pdf.
- [53] USP. Exploring Pharmaceutical Continuous Manufacturing[EB/OL]. (2018-01-01) [2021-12-06]. <https://www.usp.org/research-innovation/pharmaceutical-continuous-manufacturing#:~:text=Exploring%20Pharmaceutical%20Continuous%20Manufacturing%20USP%20is%20actively%20engaging,Manufacturing%20%28PCM%29%20standardization%20efforts%20and%20develop%20collaboration%20opportunities>.
- [54] USP. Continuous Manufacturing of Tablets and Capsules: The Emerging Paradigm[EB/OL]. (2021-10-04) [2021-12-06]. <https://www.usp.org/file/continuous-manufacturing-tablets-and-capsules-emerging-paradigm>.
- [55] USP. Stimuli to The Revision Process: USP (Pharmacopeial) Perspective for Pharmaceutical Continuous Manufacturing. [EB/OL]. (2018-09-11) [2021-10-08]. <https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/our-work/research-innovation/pf-44-6-pcm-stimuli-article.pdf>.
- [56] USP. Policy Considerations to Help Harness Pharmaceutical Continuous Manufacturing for a More Resilient Medicine Supply Chain. [EB/OL]. (2021-04-01) [2021-10-08]. <https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/supply-chain/usp-policy-considerations-for-pharmaceutical-continuous-manufacturing.pdf>.
- [57] ASTM. Standard Guide for Application of Continuous Processing in Pharmaceutical Industry[EB/OL]. (2016-12-27) [2021-10-08]. <https://www.astm.org/e2968-14.html>.
- [58] ISPE. Continuous Manufacturing Good Practice Guide is Planned[EB/OL]. (2021-07-01) [2021-12-06]. <https://ispe.org/pharmaceutical-engineering/july-august-2021/continuous-manufacturing-good-practice-guide-planned>.
- [59] ISPE. Regulatory Aspects of Global Acceptance of Continuous Manufacturing[EB/OL]. (2021-06-01) [2021-10-08]. <https://ispe.org/pharmaceutical-engineering/july-august-2021/regulatory-aspects-global-acceptance-continuous>.

(收稿日期 2022年1月24日 编辑 肖妍)