

本周更新内容

目录

1.关于公开征求《放射性治疗药物申报上市临床风险管理计划技术指导原则（征求意见稿）》意见的通知	2
2.关于公开征求《化学药生物等效性试验备案范围和程序（征求意见稿）》意见的通知	3
3.国家药监局药审中心关于发布《氟[¹⁸ F]化钠注射液仿制药药学研究技术要求（试行）》的通告（2024 年第 44 号）	4
4. 国家药监局药审中心关于发布《已上市境外生产药品转移至境内生产的药品上市注册申请申报资料要求（预防用生物制品）》的通告（2024 年第 43 号）	6
5. 关于公开征求《口服药物胃 pH 依赖性药物相互作用评价技术指导原则（征求意见稿）》意见的通知	7
6. 关于对创新药以及经沟通交流确认可纳入优先审评审批程序和附条件批准程序的品种开展受理靠前服务的通知	9
7. 关于公开征求《中药复方制剂新药研发人用经验信息收集整理技术指导原则（征求意见稿）》意见的通知	10
8. 关于将羟钴胺注射液纳入《以患者为中心的罕见疾病药物研发试点工作计划（“关爱计划”）》试点项目的公示	12
9. 关于将 Marstacimab 纳入《以患者为中心的罕见疾病药物研发试点工作计划（“关爱计划”）》试点项目的通知	12
10. 关于将 Fitusiran 注射液纳入《以患者为中心的罕见疾病药物研发试点工作计划（“关爱计划”）》试点项目的公示	13
11. 国家药监局 国家中医药局关于支持珍稀濒危中药材替代品研制有关事项的公告（2024 年第 129 号）	14
12. 国家药监局关于印发生物制品分段生产试点工作方案的通知（国药监药管〔2024〕24 号）	15

1.关于公开征求《放射性治疗药物申报上市临床风险管理计划技术指导原则（征求意见稿）》意见的通知

发布机构：国家药品监督管理局药品审评中心

发布日期：2024年10月18日

发布目的：为进一步指导放射性治疗药物申报上市时的风险管理。

发布内容如下：

放射性治疗药物（Therapeutic radiopharmaceuticals）用于晚期肿瘤等人群疗效显著。放射性治疗药物是利用放射性核素的衰变特性释放射线或粒子对病变细胞产生杀伤作用，从而达到治疗目的的一类药物，其不良反应特征及临床使用具有一定的特殊性。放射性药物的辐射效应包括确定效应（如骨髓毒性）和随机效应（如致癌性）。放射性治疗药物不良反应从发生时间上可分为急性和迟发放射性毒性反应。

本指导原则将针对上市后临床风险管理计划、说明书中安全性相关内容、患者指导手册的撰写提供具体指导意见。此外放射性药物在制定上市后临床风险管理计划时应同时参考国际人用药品注册技术协调会（ICH）制定的《E2E：药物警戒计划》和我国发布的《“临床风险管理计划”撰写指导原则》等。

放射性治疗药物的临床风险是指药物临床使用过程中确定或者可能给患者及其他人群带来的风险，临床试验申办者应结合放射性治疗药物的基本特征以及非临床研究结果、临床研究获得的人体安全性数据、同类产品安全性信息等，明确重要已识别风险、重要的潜在风险和重要的缺失信息，制定合理的上市后临床风险管理计划并不断调整，保证安全给药的同时降低与辐射相关的急性毒性、迟发毒性风险。从重要的已识别风险、重要的潜在风险、重要的缺失信息等来进行安全性说明。

药物警戒活动包括常规药物警戒活动和额外的药物警戒活动。与其他药品相同，放射性治疗药物上市后必须执行常规药物警戒活动。因放射性治疗药物重要的已识别/潜在风险中可能有不确定因素影响对风险的认知，或需要对重要缺失信息作进一步研究，因此应当考虑特殊的药物警戒活动。

风险最小化措施包括常规风险最小化措施和特殊风险最小化措施，上市许可持有人应该对风险最小化措施是否有效进行评估。由于某些器官的放射性毒性可能不可逆，因此早期的预防措施尤为重要。

在放射性治疗药物的获益-风险评价中，需要结合放射性药物的特点特别是长期毒

性反应考虑。由于某些器官毒性可能是不可逆的，因此早期预防措施尤为重要。申办方应不断提高药物风险防控主体责任意识，持续不断地完善风险管理计划，切实保障患者的用药安全。

具体内容详见附件 1《放射性治疗药物申报上市临床风险管理计划技术指导原则（征求意见稿）》。

2.关于公开征求《化学药生物等效性试验备案范围和程序（征求意见稿）》意见的通知

发布机构：国家药监局药审中心

发布日期：2024年10月21日

发布目的：为优化生物等效性试验（BE）备案有关工作，明确BE试验备案范围，完善BE备案工作程序。

发布内容如下：

一、备案范围

以境内注册申报为目的进行的生物等效性试验（包括正式试验和预试验，以下简称BE试验）适用于本程序。

（一）属于下列情形的化学药，应当进行BE试验备案：

- 1.仿制已上市的原研药品的药品。
- 2.已批准在境内上市，需通过BE试验开展相应变更研究的药品。
- 3.已在境内上市，需通过BE试验与参比制剂进行质量和疗效一致性评价的药品。

（二）属于下列情形的化学药，如需开展BE试验，可按照《药品注册管理办法》的有关规定申报受理和审评审批：

1.放射性药品、麻醉药品、第一类精神药品、第二类精神药品、药品类易制毒化学品和细胞毒类药品。上述药品也可由申请人进行自我评估后，在能够确保受试者安全的前提下，进行BE试验备案，待完成BE试验后，直接提出上市注册申请。

- 2.不适用BE试验方法验证与参比制剂质量和疗效一致的药品。
- 3.不以境内注册申请或仿制药质量和疗效一致性评价为目的进行BE试验的药品。
- 4.注册申请人认为BE试验可能存在潜在安全性风险需要进行技术评价的药品。

二、备案程序

（一）注册申请人向具有资质的药物临床试验机构提出申请，获得该机构伦理委员会的批准，并签署BE试验合同。

(二) 注册申请人应当在开展生物等效性试验前至少 15 天在国家药品监督管理局指定的化学药 BE 试验备案信息平台进行化学药 BE 试验备案，按要求提交备案资料，以获得备案号。

(三) 备案号一般形成规则为本品种备案年份+当年备案品种排序+该申请人本品种备案次数，如：202400001-01，即 2024 年第 1 个备案品种的第 1 次备案。一致性评价品种备案号前加 B，临床有效性试验品种备案号前加 C。原则上同一品种 BE 试验备案号数字前 9 位不变，若重新备案，仅后 2 位序号依次递增。

(四) 备案资料主要包括注册申请人信息、产品基本信息、处方工艺、质量研究和质量标准、参比制剂基本信息、稳定性研究、原料药、试验方案设计、伦理委员会批准证明文件等。

(五) 注册申请人在获得备案号后，应在第 1 例受试者签署知情同意前在国家药品监督管理局药物临床试验登记与信息公示平台完成开展试验前的所有信息登记，并由国家药品监督管理局向社会公示；1 年内未有受试者签署知情同意书的，注册申请人须说明情况；2 年内未有受试者签署知情同意书的，该备案号自行失效。

(六) 注册申请人应严格执行《药物临床试验质量管理规范》(GCP)、ICH M13A《口服固体速释制剂的生物等效性》等，按照试验方案开展 BE 试验。BE 试验过程中，参比制剂、原料药、制剂处方、工艺等发生变更，注册申请人应停止试验，通过备案平台提交试验中止的说明。注册申请人根据变更情况，向国家药品监督管理局提交备案变更资料，备案号更新后重新开展 BE 试验。

(七) 注册申请人应当在 BE 试验完成或因故终止一年内，在备案平台提交 BE 试验的总结报告或情况说明。

(八) 注册申请人完成 BE 试验后，应将试验数据申报资料、备案信息及变更情况提交国家药品监督管理局，在此基础上提出相应药品注册申请。注册申请人要承诺其注册申请资料及数据的真实、完整、规范。

(九) 未按本公告规定备案而开展的 BE 试验，国家药品监督管理局不受理其注册申请。

具体内容详见附件 2《化学药生物等效性试验备案范围和程序（征求意见稿）》。

3.国家药监局药审中心关于发布《氟^[18F]化钠注射液仿制药药学研究技术要求（试行）》的通告（2024年第44号）

发布机构：国家药监局药审中心

发布日期：2024年10月22日

发布目的：为更好地服务和指导氟^[18F]化钠注射液研发，促进氟^[18F]化钠注射液申报上市。

发布内容如下：

氟^[18F]化钠（Sodium Fluoride^[18F]）注射液是一种正电子发射断层显像（PET）诊断的放射性药物，由GE Healthcare公司研发，最早于 1972 年在美国上市，临床主要用于诊断成骨活性有改变的病灶等。氟^[18F]化钠注射液已被现行版美国药典（USP）、欧洲药典（EP）和英国药典（BP）收载。本技术要求根据氟^[18F]化钠注射液特点，提出氟^[18F]化钠注射液仿制药药学研究技术要求和申报资料要求，为该品种仿制药的研发提供技术指导。

截至2024年08月31日，国家药品监督管理局已发布氟^[18F]化钠注射液的参比制剂信息：

序号	药品通用名称	英文名称/商品名	规格	持证商	备注 1	备注 2
61-11	氟 ^[18F] 化钠注射液	SODIUM FLUORIDE F-18 Injection	10-200mCi/mL (0.37-7.40GBq/mL)	SOFIE Co. DbA SOFIE	国际公认的同种药品	美国橙皮书

申请人应当选择《仿制药参比制剂目录》中公布的氟^[18F]化钠注射液参比制剂作为仿制目标。根据参比制剂规格及国内临床应用需要确定规格，如与参比制剂规格不同，应进行自我评估并提供规格合理性的确定依据，并及时与临床审评团队进行沟通。

建议申请人深入调研参比制剂说明书/国外公开审评报告、文献专利等，根据氟^[18F]化钠注射液特点合理设计药学研究方案，参考现行相关技术要求（如《化学药品注射剂基本技术要求》、《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》等）开展全面研究工作。药学研究技术要求包括3.2.P.1 剂型及产品组成、3.2.P.2 产品开发、3.2.P.3 生产、3.2.P.4 辅料的控制、3.2.P.5 制剂的质量控制、3.2.P.6 对照品、3.2.P.7 包装系统、3.2.P.8 稳定性。

按上述“药学研究技术要求”章节整理氟^[18F]化钠注射液申报资料。建议氟^[18F]化钠注射液药学资料按照CTD药学申报资料（模块3）3.2.P中整理提交，不适用的项目可注明“不适用”。模块2可按照相关要求撰写。

制剂生产工艺信息表、质量标准、说明书（药学信息）和标签（药学信息）撰写要求详见附件附件3《氟¹⁸F化钠注射液仿制药药学研究技术要求（试行）》。

4. 国家药监局药审中心关于发布《已上市境外生产药品转移至境内生产的药品上市注册申请申报资料要求（预防用生物制品）》的通告（2024年第43号）

发布机构：国家药监局药审中心

发布日期：2024年10月23日

发布内容如下：

已在境内上市的境外生产预防用生物制品转移至境内生产的，应当由境内申请人按照预防用生物制品3.3类，提出上市注册申请。原则上，转移前、后持有人及生产厂应受控于统一质量管理体系。申请人应首先开展充分评估，认为可以免除临床试验的，可直接提交上市许可申请；需开展临床桥接试验的，应提交临床试验申请，鼓励申请人加强与药品审评机构的沟通交流。

申请人应按照《M4：人用药物注册申请通用技术文档（CTD）》（以下简称CTD）格式编号及项目顺序整理及撰写申报资料。申请表特别申明事项中注明“申请已在境内上市的境外生产药品转移至境内”，并注明药品批准文号。

整体考虑从申报资料的简化原则、变更风险评估、关联变更、沟通交流等方面考虑。

申报资料要求

（一）模块一：按照《M4模块一行政文件和药品信息》的原则撰写申报资料。基于简化要求，还需考虑以下几个方面的内容：1.已上市药品的证明性文件；2.转移至境内生产的证明性文件；3.说明书、标签、质量标准、制造及检定规程；4.其他必要的证明性文件。上述文件资料建议均放入模块一1.3产品信息相关材料中1.3.9其他产品信息相关材料。

（二）模块二：按照CTD格式提交资料，并结合境外转移至境内生产的实际，进行申报资料撰写和整理。所提供的资料及特殊考虑如下：质量综述需提供转移前后整体对比汇总表/图，同时在各相关项目下提供转移前后对比研究的主要结果及结论。如发生了生产场地变更之外的关联变更，在对应项目下进行研究信息的汇总，包括但不限于变更依据、变更评估及相关可比性研究。非临床综述、临床综述及总结可根据模块四、模块五的研究内容撰写。

(三) 模块三: 按照CTD格式提交资料, 根据境外转移至境内生产疫苗的变更实际, 进行申报资料撰写和整理。所提供的资料及特殊考虑如下: 1.生产用菌(毒)种和生产用细胞基质; 2.生产用原辅料; 3.佐剂; 4.生产工艺及制剂处方研究; 5.特性鉴定; 6.质量控制; 7.包装系统; 8.稳定性研究。

(四) 模块四: 应参照《疫苗生产场地变更质量可比性研究技术指导原则》等疫苗上市后变更指南, 提交转移前后产品对比的非临床桥接研究资料。

(五) 模块五: 在充分证明转移前后样品质量可比, 且必要的非临床桥接研究符合相关要求的基础上, 一般不再要求开展临床试验, 可免于提交临床研究资料。如开展了充分的药学对比研究和/或非临床桥接研究仍无法证明转移前后样品可比, 可进一步考虑申请开展临床试验, 并按要求提交相关申报资料。

相关要求有关于转移次数和多规格要求、检查和检验和GMP符合性检查等内容。

详细内容见附件4《已上市境外生产药品转移至境内生产的药品上市注册申请申报资料要求(预防用生物制品)》。

5. 关于公开征求《口服药物胃pH依赖性药物相互作用评价技术指导原则(征求意见稿)》意见的通知

发布机构: 国家药监局药审中心

发布日期: 2024年10月24日

发布目的: 为指导在口服药物研发过程中评估与抑制胃酸药物合用的pH依赖性药物相互作用风险, 提高研发效率。

发布内容如下:

抑制胃酸药物(acid-reducing agents, ARA), 如抗酸剂、组胺H₂受体阻断剂(H₂阻断剂)和质子泵抑制剂(PPI, 包括钾离子竞争性酸阻断剂)等, 通过中和胃酸或减少胃酸分泌发挥作用, 临床上常用于治疗急、慢性消化系统酸相关性疾病。ARA引起的胃pH值升高可能会影响某些口服药物的溶解度和溶出特征, 从而改变这些药物的生物利用度, 进而影响其有效性和安全性。ARA临床应用广泛, 可能存在口服药物与ARA发生临床显著的pH依赖性药物相互作用(DDI)的风险。

本指导原则旨在为评价口服药物与ARA合用的pH依赖性DDI提出建议。本指导原则未涵盖某些ARA的其他DDI机制, 例如由于形成螯合物(如氢氧化铝或氢氧化镁、碳酸钙)而导致弱酸性药物吸收减少, 以及由于尿液碱化(如碳酸氢钠)而导致某些药物

肾脏消除减少。必要时，也建议在药物研发过程中评估上述DDI的风险。DDI研究的一般要求，建议参照《药物相互作用研究技术指导原则（试行）》等。

尽早评价口服药物与ARA合用的pH依赖性DDI，将有助于更好地指导后续临床研究设计（如与ARA合用时的剂量选择等），尤其是对于有较多患者可能服用ARA的适应症。。通常建议在口服药物研发早期根

据其物理化学性质和制剂特征等数据，评估研究药物与ARA发生pH依赖性DDI的可能性。若物理化学性质和制剂特征提示研究药物具有发生pH依赖性DDI的可能性，则建议开展临床研究以表征ARA对研究药物药代动力学的影响，或者基于体外、建模和模拟或临床信息等充分评价pH依赖性DDI。最终在说明书中描述相关研究结果，以及防止DDI产生不良结局的措施（即DDI防控措施）。

基于物理化学性质和制剂特征的评估从以下几方面进行：（一）弱碱性药物常释制剂。大多数具有pH依赖性DDI的药物为弱碱性药物，且固有溶解度低于溶解临床剂量所需的溶解度（即最高治疗剂量除以250mL）。此类药物与ARA发生相互作用的可能性可以首先基于药物活性成份的物理化学性质和药物制剂的溶出曲线，采用逐步递进方式进行评估。（二）弱酸性药物常释制剂。基于目前已获批弱酸性药物的数据，弱酸性药物发生pH依赖性DDI的程度通常较小。是否开展DDI临床研究取决于弱酸性药物的安全性特征或剂量/暴露量-安全性关系。（三）调试制剂。具有pH敏感释放机制的缓释或迟释制剂可能与ARA发生pH依赖性DDI。此类制剂的体内释放机制较为复杂，对于此类制剂与ARA的DDI评估，建议结合制剂特点综合考量。

临床研究设计及和实施种用关注研究人群、研究设计、抑制胃酸药物的选择、给药剂量、制剂处方、研究药物的给药频次、进食条件、样本采集与数据收集等内容。

建模与模拟方法种可以在临床试验中使用群体药代动力学方法对研究药物与ARA发生的DDI进行评估。群体药代动力学研究的一般要求，建议参照《群体药代动力学研究技术指导原则》等。除此之外，还建议关注以下内容：给药信息记录、样本采集、数据分析。对于弱碱性药物常释制剂，在基于物理化学性质和溶出特征的评估基础上，PBPK模拟可以进一步评估pH依赖性DDI的可能性。PBPK方法也有助于为临床研究设计提供支持性信息。

说明书应当总结安全有效用药所需的关键DDI信息，若有必要并且有足够信息支持，建议在说明书中适当描述pH依赖性DDI的防控措施。

若pH依赖性DDI的评估策略和评估方法存在特殊情况,或者采用本指导原则以外其他评估策略和评估方法时,可事先与监管机构沟通。

详细内容见附件5《口服药物胃pH依赖性药物相互作用评价技术指导原则(征求意见稿)》。

6. 关于对创新药以及经沟通交流确认可纳入优先审评审批程序和附条件批准程序的品种开展受理靠前服务的通知

发布机构:国家药品监督管理局药审中心、药品审评检查长三角分中心、药品审评检查大湾区分中心

发布日期:2024年10月24日

发布目的:为进一步鼓励药物研发创新,促进生物医药产业高质量发展,加快新药好药上市。

发布内容如下:

为进一步鼓励药物研发创新,促进生物医药产业高质量发展,加快新药好药上市,经请示国家药品监督管理局同意,2024年11月1日起,对创新药以及经沟通交流确认可纳入优先审评审批程序和附条件批准程序的品种上市许可申请提供受理靠前服务。上市许可申请递交前,申请人可就受理相关问题向国家药品监督管理局药品审评中心(以下简称药审中心)、国家药品监督管理局药品审评检查长三角分中心(以下简称药品长三角分中心)、国家药品监督管理局药品审评检查大湾区分中心(以下简称药品大湾区分中心)提出受理靠前服务申请。现就具体要求通知如下:

一、受理靠前服务范围

受理靠前服务主要解决创新药以及经沟通交流确认可纳入优先审评审批程序和附条件批准程序的品种在上市许可申请受理环节涉及的政策法规、申报程序以及证明性文件等问题,不包括技术审评相关问题。

药品长三角分中心、药品大湾区分中心向区域内药品注册申请人提供受理靠前服务。

二、受理靠前服务申请办理流程及要求

(一) 预约申请

上市许可申请递交前,申请人通过药审中心网站“申请人之窗”提交受理靠前服务预约申请,填写拟沟通的品种信息及问题,并上传办事委托书。

（二）支持性资料

为确保受理靠前服务质量，申请人在面对面沟通时以光盘形式提交部分支持性资料，包括但不限于申请表、自查表和模块一部分（化药和生物制品适用）、行政文件和药品信息部分（中药适用），以及对拟沟通问题及工作建议的简要概述等支持性资料。

（三）面对面沟通

每周三为受理靠前服务面对面公开日，药审中心及两个药品分中心集中对5日内提交的预约申请且符合靠前服务范围的品种与申请人进行沟通。

受理人员现场完成对资料的审核，并将相关意见反馈申请人，电子光盘也将一并退回。对于因政策法规问题等原因无法在现场予以答复的，后续药审中心及两个药品分中心将及时反馈办理进度和处理意见。

在递交上市许可申请时，申请人按照现行规定及受理靠前服务沟通要求准备和整理申报资料，以提高该申请一次性受理通过率。

三、受理靠前服务时间及地点

（一）受理靠前服务时间

每周三9:00—11:30，13:30—16:00。

（二）受理靠前服务地点

药审中心：北京市经济技术开发区广德大街22号院二区1号楼。

药品长三角分中心：上海市浦东新区张江镇海趣路58号2号楼一楼。

药品大湾区分中心：广东省深圳市福田区深港国际科技园G栋9楼0906咨询室。

详细内容见附件6关于对创新药以及经沟通交流确认可纳入优先审评审批程序和附条件批准程序的品种开展受理靠前服务的通知。

7. 关于公开征求《中药复方制剂新药研发人用经验信息收集整理技术指导原则（征求意见稿）》意见的通知

发布机构：国家药监局药审中心

发布日期：2024年10月24日

发布目的：为加快建立和完善符合中药特点的技术评价体系，促进基于人用经验的中药复方制剂新药的研发注册。

发布内容如下：

《中药注册管理专门规定》、《中药注册分类及申报资料要求》和《基于人用经验的中药复方制剂新药临床研发指导原则（试行）》阐释了“中医药理论、人用经验和临床试验相结合的中药注册审评证据体系”（以下简称“三结合”中药注册审评证据体系）。人用经验的信息是在具有中医药理论支持的固定的中药处方或中药复方制剂在临床实践过程中，处方药味（包括基原、药用部位、炮制等）及其用量、临床定位基本明确后，经较长时间和/或较大人群范围临床使用而积累形成的，包括处方来源（和演变）、关键药学资料、临床使用情况、临床实践数据、以及与其相关的其他临床研究数据等，用于支持中药复方制剂新药的研发决策或注册申请。目前，“三结合”中药注册审评证据体系作为新的监管路径正处于实践和不断完善的过程中，对于如何正确理解“人用经验”、科学评估人用经验信息的适用性、充分收集和整理人用经验等方面还需要更贴近实操方面的技术指引。

本指导原则旨在阐明如何通过科学、合理的方法规范收集和整理用于支持申请人进行立项评估和研发决策以及用于支持监管决策的“人用经验”，并提供实操性的技术指引，促进基于古代经典名方、名老中医经验方、医疗机构中药制剂等具有人用经验的中药复方制剂新药的研发。

基于人用经验的中药复方制剂新药临床研发，应首先到处方的已有人用经验信息进行初步评估，以明确人用经验信息是否可以产生支持监管决策的证据。初步评估的结果可用于申请人进行立项评估，也可用于申请人制定后续研发策略。如果已有人用经验信息较少和/或质量较差，可选择其他临床研发路径；如果已有人用经验信息尚不够充分，可以补充人用经验信息以满足监管对其的适用性要求。《基于人用经验的中药复方制剂新药临床研发指导原则（试行）》中阐明，人用经验信息包括处方来源与演变、关键药学资料、临床使用情况和临床实践数据四个部分，可据此对其进行初步评估。

对已有人用经验信息进行初步评估后，如果具备基于人用经验进行临床研发的可行性，可基于初步评估提示的处方特点、适用人群、给药方案和初步疗效特点和安全性特征，进一步制定人用经验信息的收集整理计划，以保障研究的质量和效率。计划中至少应包括以下内容：研究背景与目的、人用经验信息来源、人用经验信息的变量框架、临床实践数据的治理/管理和组织实施。

根据人用经验信息的收集整理计划，针对不同的信息来源，分别收集整理处方来源与演变、关键药学资料、临床使用情况和临床实践数据等四部分的信息。前三部分信息的收集整理具体要求可参照《基于人用经验的中药复方制剂新药临床研发技术指导原则》

（试行）》、《基于人用经验的中药复方制剂新药药学研究技术指导原则（试行）》等。人用经验信息的收集整理包括电子病例报告表设计与数据采集系统、临床实践数据的收集、临床实践数据的治理或管理、数据治理/管理报告。

人用经验信息收集整理需要关注的问题有：（一）关注人用经验信息收集整理的合规性；（二）关注临床实践数据的质量；（三）关注结局测量方法的可靠性和一致性；（四）人用经验信息的合理利用；（五）患者为中心的药物治疗理念的贯彻；（六）及时开展关键的药学研究。

详细内容见附件7《中药复方制剂新药研发人用经验信息收集整理技术指导原则（征求意见稿）》。

8. 关于将羟钴胺注射液纳入《以患者为中心的罕见疾病药物研发试点工作计划（“关爱计划”）》试点项目的公示

发布机构：国家药监局药审中心

发布日期：2024年10月24日

发布内容如下：

依据《以患者为中心的罕见疾病药物研发试点工作（“关爱计划”）申报指南》，现将拟纳入“关爱计划”试点项目的基本信息予以公示，公示时间截止至2024年10月31日。

品种名称：羟钴胺注射液

申报单位：华润双鹤药业股份有限公司

适应症：本药物适用于儿童甲基丙二酸血症（MMA）伴或不伴同型半胱氨酸血症患者代谢紊乱的治疗。

申报阶段：A 阶段-研发立项阶段。

工作要点：在研发立项阶段，进行患者详细调研问卷收集，为后续药物的开发、剂型等提供依据；同时进一步丰富 MMA 疾病自然史的数据。

详细内容见附件8关于将羟钴胺注射液纳入《以患者为中心的罕见疾病药物研发试点工作计划（“关爱计划”）》试点项目的公示。

9. 关于将Marstacimab纳入《以患者为中心的罕见疾病药物研发试点工作计划（“关爱计划”）》试点项目的通知

发布机构：国家药监局药审中心

发布日期：2024年10月24日

发布内容如下：

依据《以患者为中心的罕见疾病药物研发试点工作（“关爱计划”）申报指南》，现将 Marstacimab 纳入“关爱计划”，试点项目的基本信息如下：

品种名称：Marstacimab

申报单位：辉瑞投资有限公司

适应症：本品适用于患有以下疾病的 12 岁及以上患者的治疗，以减少出血发作：血友病 A（先天性凝血因子 VIII 缺乏症）不伴凝血因子 VIII 抑制物，或血友病 B（先天性凝血因子 IX 缺乏症）不伴凝血因子 IX 抑制物。

申报阶段：D 阶段-上市申请前/上市申请阶段。

工作要点：计划在上市后研究阶段使用相关量表收集与评估安全性、有效性及便利性等相关的患者体验数据。

详细内容见附件 9 关于将 Marstacimab 纳入《以患者为中心的罕见疾病药物研发试点工作（“关爱计划”）》试点项目的通知。

10. 关于将 Fitusiran 注射液纳入《以患者为中心的罕见疾病药物研发试点工作（“关爱计划”）》试点项目的公示

发布机构：国家药监局药审中心

发布日期：2024年10月24日

发布内容如下：

依据《以患者为中心的罕见疾病药物研发试点工作（“关爱计划”）申报指南》，现将拟纳入“关爱计划”试点项目的基本信息予以公示，公示时间截止至 2024 年 10 月 31 日。

品种名称：Fitusiran 注射液

申报单位：Genzyme Corporation

适应症：本品适用于作为常规预防治疗，用于有或无凝血因子 VIII 或 IX 抑制物的血友病 A 或 B 的成人患者和≥12 岁青少年患者，以预防或减少出血的发生频率。

申报阶段：D 阶段-上市申请前/上市申请阶段。

工作要点：计划在临床试验中开展患者定性访谈研究，在上市后研究阶段收集与评

估安全性、有效性及在使用 fitusiran 前后血友病治疗体验等相关的患者体验数据。

如有异议，请将具体意见发送至邮箱：wangxiaoyan@cde.org.cn。

详细内容见附件 10 关于将 Fitusiran 注射液纳入《以患者为中心的罕见疾病药物研发试点工作计划（“关爱计划”）》试点项目的公示。

11. 国家药监局 国家中医药局关于支持珍稀濒危中药材替代品研制有关事项的公告（2024年第129号）

发布机构：国家药监局

发布日期：2024年10月21日

发布内容如下：

为进一步贯彻落实《中共中央 国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》中“支持珍稀濒危中药材替代品的研究和开发利用”的有关部署，加强珍稀濒危野生药用动植物资源保护，支持珍稀濒危中药材野生抚育、人工繁育和替代品研制，现将有关事项公告如下：

一、根据临床用药需求，结合中药资源和具体品种情况，现阶段重点支持穿山甲、羚羊角、牛黄、熊胆粉、冬虫夏草等珍稀濒危中药材用于中药生产的替代品的研制。

二、支持将临床急需的珍稀濒危中药材替代品研究纳入相关科研项目，其研究成果可作为中医药科技成果进行登记，符合条件的向国家推荐相关奖励。

三、结合临床用药和产业发展需求，深化产学研医协同创新，推动珍稀濒危中药材替代品研究关键技术联合攻坚，加快促进科研成果转化和推广应用。

四、珍稀濒危中药材替代品上市许可申请，除已有国家药品标准的珍稀濒危中药材替代品研制，按照中药注册分类中“其他情形”进行申报外，新研制的珍稀濒危中药材替代品，按照“1.3 新药材及其制剂”注册类别进行申报。申请人在申报前可就关键技术问题与国家药品监督管理局药品审评中心进行沟通交流。

五、加强中药监管科学研究，充分发挥专家作用，按照不同的注册申报路径，分类别、分情形研究制定珍稀濒危中药材替代品研制相关技术指导原则，指导科学开展替代品研制。

六、对研制珍稀濒危中药材替代品按照“提前介入、一企一策、全程指导、研审联动”的原则，做好注册服务。对临床定位清晰且具有明显临床价值的珍稀濒危中药材替代品研制注册申请实行优先审评审批。

对本公告第一条中所列重点支持的珍稀濒危中药材替代品和国务院卫生健康或者中医药主管部门认定急需的其他珍稀濒危中药材替代品，且药物临床试验已有数据显示疗效并能预测其临床价值的，可以附条件批准。

七、各省级药品监督管理部门应当加强对辖区内珍稀濒危中药材替代品生产质量的严格监管，加强对相关品种的药品不良反应监测。相关药品上市许可持有人应当履行主体责任，深入开展上市后研究和评价，为进一步完善替代品的应用和管理积累数据。

详细内容见附件 11《国家药监局 国家中医药局关于支持珍稀濒危中药材替代品研制有关事项的公告》政策解读。

12. 国家药监局关于印发生物制品分段生产试点工作方案的通知（国药监药管〔2024〕24号）

发布机构：国家药监局

发布日期：2024年10月22日

发布内容如下：

一、工作目标。基于我国生物医药产业发展现状和监管实际，强化药品上市许可持有人（以下简称持有人）药品质量安全主体责任和地方药品监管部门属地监管责任，提升持有人对生物制品分段生产的质量管理和风险防控能力，确保产品质量安全。针对生物制品分段生产的审评审批、企业质量管理、上市后监管等环节，探索建立科学、高效的全过程管理制度体系，推动生物医药产业优化资源配置，有序融入国际产业链，实现产业高质量发展。

二、纳入试点工作的有关要求。包括试点区域、试点企业、试点品种、试点期限。

三、试点工作安排。包括方案审核、试点实施、试点总结。

四、试点企业的责任与义务。（一）参加试点工作的持有人及受托生产企业应当严格落实《国家药监局关于发布〈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〉的公告》（2022年 第126号）、《国家药监局关于加强药品上市许可持有人委托生产监督管理工作的公告》（2023年 第132号）要求，健全质量管理和生产管理组织机构，配备与产品规模相适应的质量管理和生产管理相关工作人员，建立覆盖试点品种研发、生产、检验、追溯、上市后监测与评价全过程的药品质量管理体系，确保试点品种质量安全。（二）参加试点工作的持有人应当建立完善的药品质量管理体系，每个试点品种在产期间选派两名以上熟悉产品生产工艺和药品GMP管理要求的技术人员至受

托生产企业驻厂指导和监督，确保委托双方质量管理体系标准统一、有效衔接。相关持有人应当建立责任赔偿的相关管理制度和程序，具备与试点品种的风险程度、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。开展疫苗分段委托生产的，还应当符合《中华人民共和国疫苗管理法》以及《疫苗生产流通管理规定》等要求。

五、监督管理。包括试点品种研发及审评审批管理要求、试点品种上市后监管要求。

六、保障措施。（一）加强组织协；（二）强化业务指导；（三）严守工作纪律。

详细内容见附件12《生物制品分段生产试点工作方案》。

**放射性治疗药物申报上市临床风险管理
计划技术指导原则
(征求意见稿)**

2024年10月

目 录

一、前言	错误!未定义书签。
二、安全性说明	2
三、药物警戒活动	6
四、风险控制措施	7
五、总结	9
参考文献	10
附件一、说明书相关内容	11
附件二、患者出院手册模板	14

1 一、前言

2 放射性治疗药物(Therapeutic radiopharmaceuticals)
3 用于晚期肿瘤等人群疗效显著，是目前国内药物研发的热点，
4 多种新靶点新核素的药物处于临床开发中，不同类型产品陆
5 续申报上市。和其他药物不同，放射性治疗药物是利用放射
6 性核素的衰变特性释放射线或粒子对病变细胞产生杀伤作
7 用，从而达到治疗目的的一类药物^[1]，其不良反应特征及临
8 床使用具有一定的特殊性。

9 放射性药物的辐射效应包括确定效应（如骨髓毒性）和
10 随机效应（如致癌性）。放射性治疗药物不良反应从发生时间
11 上可分为急性和迟发放射性毒性反应。由于放射性治疗药物
12 在体内衰变需要一定时间，临床使用中还可能给非患者人群
13 带来风险，包括直接参与处理药物的人群（如生产、物流、
14 医护人员）以及间接接触的人群（如家属、护理人员）等。
15 放射性治疗药物应根据产品的研究数据，参考同类产品的安
16 全性特征等信息，在申报上市时制定科学合理的临床风险管
17 理计划。

18 国家药品监督管理局（NMPA）已于 2023 年 2 月发布了
19 《放射性体内治疗药物临床评价技术指导原则》，阐述了系
20 统性给药的放射性治疗药物安全性特点及一般防护原则。为
21 进一步明确该类产品上市后如何进行临床风险管理，本指导
22 原则将针对上市后临床风险管理计划、说明书中安全性相关

23 内容、患者指导手册的撰写提供具体指导意见。此外放射性
24 药物在制定上市后临床风险管理计划时应同时参考国际人
25 用药品注册技术协调会(ICH)制定的《E2E: 药物警戒计划》
26 和我国发布的《“临床风险管理计划”撰写指导原则》等。

27 本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识,不
28 具有强制性的法律约束力。随着新技术的进展,本指导原则
29 中的相关内容将不断完善与更新。应用本指导原则时,还请
30 同时参考中国药品监管机构发布的其他相关指导原则。

31 **二、安全性说明**

32 放射性治疗药物的临床风险是指药物临床使用过程中
33 确定或者可能给患者及其他人群带来的风险,其基本特征已
34 在《放射性体内治疗药物临床评价技术指导原则》第三部分
35 进行阐述,本部分重点关注不同风险信号的识别和归类。

36 放射性治疗药物各组分及其关键属性,例如靶点分布、
37 配体(例如靶点亲和力、特异性、生物分布、消除半衰期)、
38 螯合剂(例如稳定性)、核素(例如辐射类型、辐射能、纯度、
39 物理半衰期)等存在不同,会导致药物安全性特征既有共性
40 又有其特殊性。放射性治疗药物的安全性特征包括急性毒性
41 和迟发性毒性两方面^[1]。急性毒性通常在给药后短时间发生,
42 采用常规的不良反应判定方法可以有效识别。而迟发性不良
43 反应需要相对较长时间的随访且累积一定的样本量暴露才
44 能收集到。因此临床试验申办者应结合放射性治疗药物的基

45 本特征以及非临床研究结果、临床研究获得的人体安全性数
46 据、同类产品安全性信息等，明确重要已识别风险、重要的
47 潜在风险和重要的缺失信息，制定合理的上市后临床风险管
48 理计划并不断调整，保证安全给药的同时降低与辐射相关的
49 急性毒性、迟发毒性风险。

50 (一) 重要的已识别风险

51 关于重要已识别风险的定义和一般判定标准请参考
52 《“临床风险管理计划”撰写指导原则》相关内容。根据放
53 射性治疗药物的特点和机制，不同药物的重要的已识别风险
54 不同，主要包括但不限于以下内容：

- 55 1. 拟定适应症人群临床使用过程中观察到因靶器官或其他
56 治疗效应出现的重要不良反应：如神经内分泌肿瘤中接受
57 放射性药物治疗后由于肿瘤坏死导致细胞内激素或生物
58 活性物质快速释放引发的内分泌危象；
- 59 2. 循环或者邻近器官辐射损伤：例如放射性药物在血液循
60 环中的电离辐射可能会造成血液毒性，骨髓可能有不同
61 程度的辐射吸收，应关注血液学毒性/骨髓抑制。神经内
62 分泌肿瘤肝转移病灶可能在用药后出现肝脏辐射损伤风
63 险；
- 64 3. 消除器官的辐射损伤：例如经肾脏消除的小分子放射性治
65 疗药物应重点关注肾毒性，经肝脏代谢的产品应关注肝毒
66 性，经消化道排泄的药物可能有胃肠毒性等；

- 67 4. 部分正常组织表达靶点后由于结合药物导致的辐射损伤：
68 例如 PSMA 在唾液腺、泪腺表达，接受治疗后患者会出现
69 口干、干眼等症状。放射性骨靶向剂的骨折风险等；
- 70 5. 过敏反应：部分患者可能会对治疗中使用的放射性药物产
71 生过敏反应；
- 72 6. 生殖毒性：放射性药物能产生辐射，具有生殖毒性，应根
73 据适应症人群评估相应的风险^[3]；
- 74 7. 遗传毒性：放射性药物具有遗传毒性^[3]。

75 (二) 重要的潜在风险

76 当放射性治疗药物的某些重要安全性问题疑似与药物
77 相关但因果关系未经证实时，通常被归为重要潜在风险，主
78 要包括但不限于以下内容：

- 79 1. 长期器官相关性毒性：例如经肾脏代谢的药物，应关注慢
80 性肾损伤，例如肾衰竭、间质性纤维化等；
- 81 2. 长期血液学毒性：迟发性骨髓毒性如骨髓增生异常综合征
82 (MDS) / 急性髓系白血病 (AML)；
- 83 3. 继发性恶性肿瘤：放射性药物具有致癌性风险，通常发生
84 在数年后^[1]；
- 85 4. 制备、存储、运输、分配、治疗、回收中相关工作人员接
86 受到辐射风险；
- 87 5. 患者及家属、医护人员等意外的辐射暴露；
- 88 6. 临床研究中其他组间不平衡风险信号或者上市后出现的

89 新的风险信号，需要进一步收集数据以明确是否为药物相
90 关性的风险。

91 (三) 重要的缺失信息

92 放射性治疗药物临床研发中对某些安全性特征或者特
93 定人群使用该产品的风险信息缺失的，且为临床用药所关注
94 的，应考虑列为“重要缺失信息”，主要包括但不限于以下内
95 容：

- 96 1. 特殊人群：老年人、儿童/青少年、孕妇及哺乳期妇女、
97 肝功能受损人群、肾功能受损人群等。例如放射性治疗药
98 物早期临床研究中通常入组轻、中度肾功能损伤的受试者，
99 因此上市时产品用于重度肾功能损伤患者的风险尚不确
100 定；
- 101 2. 临床研究中因为特殊原因排除的人群，例如心功能不全的
102 受试者；
- 103 3. 已知和相关遗传多态性的亚组；
- 104 4. 不同种族间差异。

105 针对以上三种类别的风险信号，申办方可结合药物已有
106 信息综合评价，合理评估不同风险的归类及临床意义后纳入
107 上市后临床风险管理计划中，并持续进行完善。

108 对于放射性药物而言，在首次上市时由于暴露样本量及
109 暴露时间长短等原因，某些发生率低的不良反应或者长期暴
110 露下出现的风险信号难以充分评价。随着上市后药品安全性

111 数据的不断积累，支持性证据不断加强，应适时调整某些重
112 要风险信号的归类，包括重要潜在风险变更为重要已识别风
113 险，并调整管控措施，包括修订说明书及风险管理计划等。

114 当放射性治疗药物用于儿童/青少年人群时，应制定相
115 应的管理计划，例如评价对儿童生长发育的长期影响等。

116 **三、药物警戒活动**

117 药物警戒活动包括常规药物警戒活动和额外的药物警
118 戒活动。与其他药品相同，放射性治疗药物上市后必须执行
119 常规药物警戒活动。因放射性治疗药物重要的已识别/潜在
120 风险中可能有不确定因素影响对风险的认知，或需要对重要
121 缺失信息作进一步研究，因此应当考虑特殊的药物警戒活动。

122 **（一）常规药物警戒活动**

123 放射性治疗药物执行常规药物警戒活动应包括不良事
124 件的收集、处理、随访、分析评估；不良反应和定期安全性
125 更新报告的提交；临床试验中对可疑且非预期严重不良反应
126 （SUSAR）和研发期间安全性更新报告（DSUR）的提交；对产
127 品安全性特征的持续监测。放射性治疗药物应根据产品安全
128 性特征有所侧重和调整，保证全面准确的收集和评价，必要
129 时与监管机构及时沟通。

130 **（二）额外的药物警戒活动**

131 对已接受过放射性核素治疗的患者，根据其使用药物重
132 要已识别风险、潜在风险及缺失信息，制定相应的额外的警

133 戒活动。在任何情况下，都必须确保辐射的风险小于疾病本
134 身的危险，并根据剂量学和急性毒性识别出有迟发性毒性风
135 险的器官，且对此应采用专门的长期计划加以监测、评估和
136 分析，例如慢性肾毒性、骨髓增生异常综合征（MDS）/急性
137 髓系白血病（AML）、继发性肿瘤等。

138 由于不同的迟发性毒性发生时间有所差异，申办方在制
139 定特殊药物警戒活动时应结合适应症人群等要素综合考虑，
140 设定合理的观察期限，保证可以收集到相应信息。例如长期
141 肾毒性随访至少为 1 年、继发性肿瘤随访可能会累计 10 年
142 以上。申请人在药物研发初期应考虑长期安全性信息收集方
143 案，包括早期剂量探索人群等均可纳入长期随访研究中，提
144 供更长时间内的安全性数据。

145 所有与国家药品监管机构协商后拟定的上市后研究（包
146 括长期安全性研究）均应写入该部分内容中。

147 **四、风险控制措施**

148 风险最小化措施包括常规风险最小化措施和特殊风险
149 最小化措施，上市许可持有人应该对风险最小化措施是否有效
150 进行评估。由于某些器官的放射性毒性可能不可逆，因此
151 早期的预防措施尤为重要。

152 **（一）常规风险最小化措施**

153 放射性治疗药物的常规风险最小化措施包括通过说明
154 书和标签等载体中相关项目如【用法用量】、【不良反应】、【注

155 意事项】、【孕妇及哺乳期妇女】、【药物过量】、【禁忌】等部
156 分传递药品存在的风险，并提供管理该风险的常规风险最小
157 化措施的临床建议。放射性药物说明书撰写参考《放射性药
158 品说明书规范细则》基本格式，内容撰写遵循药品说明书的
159 一般原则，其中对放射性药品特殊要求应详细阐述。针对说
160 明书相关内容建议参考附件一。当风险信息发生变化时，应
161 及时更新说明书和标签。

162 （二）特殊风险最小化措施

163 为进一步降低放射性治疗药物的安全风险，保护患者，
164 应采取特殊风险最小化措施。

165 申办方可开展医务人员的教育培训等工作，让所有使用
166 药物的医护人员了解药物研究背景知识、注意事项、给药方
167 法、临床操作流程，提高防范意识。如果针对放射性药物的
168 使用有较高技术要求，需采取额外的风险控制措施，例如仅
169 限于经过培训且持证的医师操作。

170 为了更好的指导患者使用放射性治疗药物，申办方应提
171 供患者使用手册。手册中应针对放射性药物的安全性信息采
172 用通俗易懂的语言予以描述，包括药物基本信息及使用范围、
173 患者治疗前需了解的信息、给药前、给药期间及给药后的注
174 意事项等重要信息，具体模板参见附件二。申办方可根据药
175 物的适应症人群、不同核素防护要求等对手册内容进行相应
176 调整。当安全性信息变化或者出现新的不良反应时，需考虑

177 对培训材料及患者使用手册进行评估和适时更新。

178 **五、总结**

179 放射性体内治疗药物是近年来肿瘤等治疗领域研发的热
180 点，可以为患者提供更加有效的治疗选择。如何在不断提高
181 药物有效性的同时最大限度的降低辐射相关毒性是临床开
182 发的核心。在放射性治疗药物的获益-风险评价中，需要结合
183 放射性药物的特点特别是长期毒性反应考虑。由于某些器官
184 毒性可能是不可逆的，因此早期预防措施尤为重要。申办方
185 应不断提高药物风险防控主体责任意识，持续不断地完善风
186 险管理计划，切实保障患者的用药安全。

1 参考文献

- 2 [1] 国家药品监督管理局. 《放射性体内治疗药物临床评价
3 技术指导原则》. 2023 年 2 月.
- 4 [2] 国家药品监督管理局. 《“临床风险管理计划”撰写指导
5 原则》. 2021 年 12 月.
- 6 [3] 国家药品监督管理局. 《放射性治疗药物非临床研究技
7 术指导原则》. 2024 年 1 月.

1 **附件一：说明书相关内容**

2 说明书中安全性相关项目的撰写建议如下：

3 1、【用法用量】

4 **重要安全性说明**

5 本品是一种放射性药物，应采取适当的安全措施来减少
6 辐射暴露（参见【注意事项】）。处理本品时应使用防水手套
7 和有效的防辐射屏蔽。

8 只有经过放射性药物处理培训并熟悉潜在辐射影响的
9 医生才能开具处方并使用放射性治疗药物。此项下应包含使
10 用、处置的相关说明。

11 **患者识别**

12 如果需要使用放射性诊断试剂筛选病人，应予以详细说
13 明。

14 **预处理（如适用）**

15 例如止吐药、是否合并使用氨基酸溶液输注等信息。

16 **配制说明**

17 应根据不同放射性元素的特性对配置时的步骤及注意
18 事项进行详细说明。

19 关于给药方案、剂量调整、特殊人群（老年人、儿童/青
20 少年、肝功能受损人群、肾功能受损人群）等内容撰写与其
21 他药品相同。

22 2、【不良反应】

23 应当客观详细列出放射性治疗药物的不良反应，并按不
24 良反应的严重程度、发生的频率或症状的系统性列出。按照
25 临床试验期间和上市后不良反应分别列出。具体可参考说明
26 书撰写相关指导原则。

27 3、【注意事项】

28 首先需要注明放射性治疗药物具有辐射风险，例如发生
29 继发性肿瘤风险。应根据良好的辐射安全实践建立患者使用
30 指南，提供治疗前后的辐射预防措施以减少对患者及其接触
31 者的辐射暴露，特别是在治疗后与家庭成员的近距离接触的
32 时间限制说明。

33 其次应根据放射性治疗药物的相关风险列出注意事项。
34 该项目应包括需要特别警惕的严重或有其它临床意义的不良
35 反应的警告和注意事项。应描述各项不良反应的临床表现、
36 后果以及流行病学特点（如发生率、死亡率和风险因素等）、
37 识别、预防和处理。这些信息会影响是否决定处方给药、为
38 确保安全使用药物对患者进行监测的建议，以及可采取的预
39 防或减轻损害的措施。

40 4、【孕妇及哺乳期妇女用药】

41 **避孕：**放射性治疗产品被认为具有遗传毒性，因此，在
42 使用过程中需要采取高效避孕措施。具体避孕时间计算参见
43 相关指导原则^[1]。

44 **妊娠：**放射性治疗产品被认为具有胚胎毒性。介绍产品

45 是否有早期数据以及潜在风险，对妊娠或可能妊娠的女性是
46 否使用放射性治疗产品给予建议。

47 **哺乳：**介绍产品是否有早期数据以及潜在风险，并对用
48 药期间及用药后何时哺乳给予建议。

49 **生育力：**列出对男性及女性生育力的影响，包括累计放
50 射剂量、短期及长期风险。

51 5、【药物过量】

52 可列出剂量探索过程中最大的暴露剂量下安全性情况。
53 如果因意外而过量，可采取的一般支持性治疗措施，包括监
54 测潜在的不良反应。

55 6、【禁忌】

56 当临床中有禁忌使用的情形时一并列出，例如对某些成
57 分可能会有过敏反应的禁忌说明。

58 7、【儿童用药】

59 如有儿童适应症，可描述临床研究情况，以及与成人应
60 用的差异，注明潜在的长期风险。

61 8、【老年用药】

62 可概括临床试验中不同年龄段老年人接受治疗的安全
63 性情况。

1 附件二：患者使用手册模板（以β粒子为例）

2 一、药物基本信息及使用范围

3 1. 明确药物靶点、基本原理、人群以及伴随诊断情况

4 2. 治疗间隔及周期

5 3. 给药方式

6 二、患者治疗前需要了解的信息

7 1. 禁用

8 2. 警告和注意事项

9 3. 儿童和青少年

10 4. 避孕、妊娠、哺乳、生育力（女性）

11 5. 避孕、生育力（男性）

12 6. 驾驶和操作机器

13 7. 特殊成份（例如含钠）

14 三、给药前、给药期间和给药后需要了解的内容

15 1. 明确放射性风险

16 2. 给药前措施：大量饮水等（如适用）

17 3. 给药过程中：例如同时输注氨基酸溶液

18 4. 给药后：

19 1) 明确与家庭成员、特殊人群（儿童、孕妇）短暂接触中
20 防护措施（如适用）

21 2) 明确夜间休息时与家庭成员、特殊人群（儿童、孕妇）
22 防护措施（如适用）

- 23 3) 如何使用厕所以避免污染
- 24 4) 淋浴和洗衣
- 25 5. 护理人员防护措施
- 26 6. 废物处置建议
- 27 7. 住院治疗和急救护理
- 28 8. 其他注意事项
- 29 例如出行、就医等
- 30 9. 不良反应报告

化学药生物等效性试验备案范围和程序

(征求意见稿)

一、备案范围

以境内注册申报为目的进行的生物等效性试验（包括正式试验和预试验，以下简称 BE 试验）适用于本程序。

（一）属于下列情形的化学药，应当进行 BE 试验备案：

1.仿制已上市的原研药品的药品。

2.已批准在境内上市，需通过 BE 试验开展相应变更研究的药品。

3.已在境内上市，需通过 BE 试验与参比制剂进行质量和疗效一致性评价的药品。

（二）属于下列情形的化学药，如需开展BE试验，可按照《药品注册管理办法》的有关规定申报受理和审评审批：

1.放射性药品、麻醉药品、第一类精神药品、第二类精神药品、药品类易制毒化学品和细胞毒类药品。上述药品也可由申请人进行自我评估后，在能够确保受试者安全的前提下，进行 BE 试验备案，待完成 BE 试验后，直接提出上市注册申请。

2.不适用 BE 试验方法验证与参比制剂质量和疗效一致的药品。

3.不以境内注册申请或仿制药质量和疗效一致性评价为

24 目的进行 BE 试验的药品。

25 4.注册申请人认为 BE 试验可能存在潜在安全性风险需
26 要进行技术评价的药品。

27 二、备案程序

28 (一)注册申请人向具有资质的药物临床试验机构提出
29 申请,获得该机构伦理委员会的批准,并签署 BE 试验合同。

30 (二)注册申请人应当在开展生物等效性试验前至少 15
31 天在国家药品监督管理局指定的化学药 BE 试验备案信息平
32 台进行化学药 BE 试验备案,按要求提交备案资料,以获得
33 备案号。

34 (三)备案号一般形成规则为本品种备案年份+当年备
35 案品种排序+该申请人本品种备案次数,如:202400001-01,
36 即 2024 年第 1 个备案品种的第 1 次备案。一致性评价品种
37 备案号前加 B,临床有效性试验品种备案号前加 C。原则上
38 同一品种 BE 试验备案号数字前 9 位不变,若重新备案,仅
39 后 2 位序号依次递增。

40 (四)备案资料主要包括注册申请人信息、产品基本信
41 息、处方工艺、质量研究和质量标准、参比制剂基本信息、
42 稳定性研究、原料药、试验方案设计、伦理委员会批准证明
43 文件等。

44 (五)注册申请人在获得备案号后,应在第 1 例受试者
45 签署知情同意前在国家药品监督管理局药物临床试验登记
46 与信息公示平台完成开展试验前的所有信息登记,并由国家
47 药品监督管理局向社会公示;1 年内未有受试者签署知情同

48 意书的，注册申请人须说明情况；2年内未有受试者签署知
49 情同意书的，该备案号自行失效。

50 （六）注册申请人应严格执行《药物临床试验质量管理
51 规范》（GCP）、ICHM13A《口服固体速释制剂的生物等效
52 性》等，按照试验方案开展BE试验。BE试验过程中，参比
53 制剂、原料药、制剂处方、工艺等发生变更，注册申请人应
54 停止试验，通过备案平台提交试验中止的说明。注册申请人
55 根据变更情况，向国家药品监督管理局提交备案变更资料，
56 备案号更新后重新开展BE试验。

57 （七）注册申请人应当在BE试验完成或因故终止一年
58 内，在备案平台提交BE试验的总结报告或情况说明。

59 （八）注册申请人完成BE试验后，应将试验数据申报
60 资料、备案信息及变更情况提交国家药品监督管理局，在此
61 基础上提出相应药品注册申请。注册申请人要承诺其注册申
62 请资料及数据的真实、完整、规范。

63 （九）未按本公告规定备案而开展的BE试验，国家药
64 品监督管理局不受理其注册申请。

附件3

氟¹⁸F]化钠注射液仿制药药学研究技术要求（试行）

2024年10月

目 录

一、概述.....	1
二、参比制剂.....	1
三、基本信息.....	2
四、药学研究技术要求.....	2
3.2.P.1 剂型及产品组成.....	3
3.2.P.2 产品开发.....	3
3.2.P.3 生产.....	4
3.2.P.4 辅料的控制.....	5
3.2.P.5 制剂的质量控制.....	5
3.2.P.6 对照品.....	6
3.2.P.7 包装系统.....	6
3.2.P.8 稳定性.....	6
五、药学申报资料要求.....	7
六、制剂生产工艺信息表、质量标准、说明书（药学信息）和标签（药学信息）撰写要求.....	7
七、参考文献.....	12

氟¹⁸F]化钠注射液仿制药药学研究技术要求 (试行)

一、概述

氟¹⁸F]化钠 (Sodium Fluoride¹⁸F]) 注射液是一种正电子发射断层显像 (PET) 诊断的放射性药物, 由 GE Healthcare 公司研发, 最早于 1972 年在美国上市, 临床主要用于诊断成骨活性有改变的病灶等。

氟¹⁸F]化钠注射液已被现行版美国药典 (USP)、欧洲药典 (EP) 和英国药典 (BP) 收载。

本技术要求根据氟¹⁸F]化钠注射液特点, 提出氟¹⁸F]化钠注射液仿制药药学研究技术要求和申报资料要求, 为该品种仿制药的研发提供技术指导。

本技术要求仅代表药品监管部门目前对于氟¹⁸F]化钠注射液药学研究的观点和认识。在符合现行法规要求的前提下, 可采用替代的研究方法, 但应提供详细的研究资料或与监管机构进行沟通。

二、参比制剂

截至 2024 年 08 月 31 日, 国家药品监督管理局已发布氟¹⁸F]化钠注射液的参比制剂信息:

序号	药品通用名称	英文名称/商品名	规格	持证商	备注 1	备注 2
61-11	氟 ^[18F] 化钠注射液	SODIUM FLUORIDE F-18 Injection	10 ~ 200mCi/mL (0.37 ~ 7.40GBq/mL)	SOFIE Co. dba SOFIE	国际公 认的同 种药品	美 国 橙 皮 书

三、基本信息

通用名称：氟^[18F]化钠

英文名称：Sodium Fluoride^[18F]

分子式：Na^{18F}

分子量：40.99

理化性质：本品为无色的澄明液体。

放射性核素 ^{18F} 性质：主要通过发射带有正电荷的 β 粒子（正电子，β⁺）的方式进行放射性衰变，衰变成为稳定的 ^{18O}。^{18F} 的半衰期为 109.8 分钟（中国药典四部通则 1401）。

有效期：氟^[18F]化钠注射液有效期为自合成结束时间（End of Synthesis, EOS）起 12 小时内。

四、药学研究技术要求

申请人应当选择《仿制药参比制剂目录》中公布的氟^[18F]化钠注射液参比制剂作为仿制目标。根据参比制剂规格及国内临床应用需要确定规格，如与参比制剂规格不同，应进行自我评估并提供规格合理性的确定依据，并及时与临床审评团队进行沟通。

建议申请人深入调研参比制剂说明书/国外公开审评报告、文献专利等，根据氟^[18F]化钠注射液特点合理设计药学

研究方案，参考现行相关技术要求（如《化学药品注射剂基本技术要求》、《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》等）开展全面研究工作。由于氟 ^{18}F 化钠注射液有效期较短，通常无法获得参比制剂进行质量对比研究，应通过研究证明本品工艺稳健、质量可控，包括：提供工艺稳健性和质控合理性的相关研究资料；提供多批次氟 ^{18}F 化钠注射液的质量数据，且不低于现行版药典收载标准。同时，对比评估拟商业化样品与临床样品的质量一致性（如适用）。

目前，氟 ^{18}F 化钠注射液普遍采用以下路线制备：氧 ^{18}O 水经回旋加速器加速质子辐照制得氟 ^{18}F 离子，经柱纯化、洗脱、稀配（如需要）、除菌过滤、分装得到氟 ^{18}F 化钠注射液。本技术要求主要基于上述技术路线制定，如申请人采用其他技术路线，或采用其他制备工艺，建议申报前与审评团队沟通。

3.2.P.1 剂型及产品组成

按照本技术要求第六章提供单位体积处方。

3.2.P.2 产品开发

结合质量标准中核素鉴别和化学鉴别开展特性鉴定研究。

提供产品处方工艺开发资料。重点包括：研究明确氧 ^{18}O 水的质量要求（ ^{18}O 同位素丰度、纯度、细菌内毒素、微生物限度等）；制备氟 ^{18}F 离子所用回旋加速器的辐照参数（如束

流强度、辐照时间、靶水体积等) 应有研究资料支持等。

相关文献显示回旋加速器生产氟 $[^{18}\text{F}]$ 离子过程中, 靶和靶膜材质可能引入长半衰期的放射性核素杂质(如 ^{52}Mn 、 ^{56}Co 、 $^{93\text{m}}\text{Mo}$ 、 ^{51}Cr 、 ^{55}Co 、 ^{57}Co 、 ^{95}Tc 、 ^{96}Tc 等), 氟 $[^{18}\text{F}]$ 离子纯化步骤为本品生产中的关键步骤, 需重点关注相关杂质(尤其是长半衰期核素杂质) 去除研究, 以支持纯化柱选择及纯化柱性能要求、各纯化步骤工艺参数的制定等。

如果采用多个来源和型号的回旋加速器, 应提供相关研究资料, 重点关注长半衰期核素杂质去除研究, 以支持回旋加速器的选择及各纯化步骤工艺参数的制定。

将纯化柱的类别、纯化工艺参数列入生产工艺信息表。

3.2.P.3 生产

提供批处方, 明确各物料投料量(或投料量范围), 包括氟 $[^{18}\text{F}]$ 离子、辅料、试剂等。

提供生产企业名称和地址、工艺流程图。

提供本品详细的生产工艺描述, 包括氟 $[^{18}\text{F}]$ 离子生产(氧 $[^{18}\text{O}]$ 水的用量等)、柱纯化操作过程及参数(纯化柱信息、洗脱液用量、洗脱参数等)、稀配(如需要)、除菌过滤、分装等操作过程及参数等。

氟 $[^{18}\text{F}]$ 化钠注射液生产应符合药品生产质量管理规范。

生产设备信息应提供回旋加速器来源、型号, 自动化合成仪来源、型号、合成程序版本等信息。

提供拟定的生产规模范围。

提供关键步骤和工艺参数、过程控制要求（如过滤后滤膜完整性检查等）。

提供生产工艺验证的方案及验证报告、无菌工艺验证、包材除热原验证、包装容器系统密封性研究验证。

需按照相关指导原则对药液与直接接触药液的生产组件（纯化柱、滤膜、管路、阀门等）的相容性进行风险评估，根据风险评估结果和需要，开展必要的研究。

需结合放射性药品特点和包材特性进行包材相容性风险评估，根据风险评估结果和需要，开展必要的研究。

3.2.P.4 辅料的控制

列表说明氟^[18F]化钠注射液所用辅料。提供所有辅料来源、质量标准、检验报告等。如采用国内已上市药品氯化钠注射液制备本品，可提供氯化钠注射液的来源、供货协议等。

3.2.P.5 制剂的质量控制

提供质量标准、分析方法及方法学验证资料，并说明质量研究样品的代表性。

列表分析产品中可能存在的杂质（核素杂质、非放射性杂质、放射化学杂质等），对于质量标准中是否进行控制以及控制的限度，应提供依据。

提供本品拟定的放行质量标准和注册标准，属于追溯性检验项目的，标示为*并在质量标准后进行说明。按照现行版

中国药典通则<9501 正电子类放射性药品质量控制指导原则>对性状、pH 值、放射化学纯度、放射性活度或浓度进行放行检验，其他项目可进行追溯性检验。

现行版美国药典、欧洲药典和英国药典均收录了氟^[18F]化钠注射液，申请人根据本品质量控制需要，参照现行版药典标准要求制定氟^[18F]化钠注射液质量标准。

提供不少于十批样品（建议包括三批放射性浓度/活度上限样品）的检验报告，包括放行检验项目和追溯性检验项目。

3.2.P.6 对照品

提供对照品来源、批号、含量和纯度标定过程等资料。

3.2.P.7 包装系统

列表提供内包材类型、来源及相关证明文件，简要描述外包装屏蔽容器。

3.2.P.8 稳定性

提供多批商业化代表性批次样品稳定性研究结果。

本品半衰期较短，稳定性考察进行多批注册样品（应包括三批放射性浓度/活度上限样品）长期留样（25℃或 30℃）考察，需要覆盖有效期，无需进行影响因素和加速试验，但需结合运输需要进行支持运输条件的稳定性考察，取样时间点建议包括 0 小时、6 小时、12 小时。0 小时、6 小时、12 小时考察放行检验项目，使用衰变后样品考察追溯性检验项目。

五、药学申报资料要求

按上述“药学研究技术要求”章节整理氟^[18F]化钠注射液申报资料。建议氟^[18F]化钠注射液药学资料按照CTD药学申报资料（模块3）3.2.P中整理提交，不适用的项目可注明“不适用”。模块2可按照相关要求撰写。

六、制剂生产工艺信息表、质量标准、说明书（药学信息）和标签（药学信息）撰写要求

1、化学制剂生产工艺信息表

列出氟^[18F]化钠注射液的药品上市许可持有人、生产企业（具体到厂房/车间、生产线）。

项目		内容			
处方	成分	浓度	注册核查/工艺验证批用量（范围）	拟定商业生产批用量（范围）	
		规格	规格	规格	
	氟 ^[18F] 化钠注射液（原料药氟 ^[18F] 化钠不分离，与制剂连续生产）				
	氟 ^[18F] 离子 (MBq)				
	试剂（如水等）				
	氯化钠注射液或者氯化钠、注射用水（ml）				
	...				
	总量				
	批量	—			
	备注：				
辅料、试剂等	辅料	名称/型号（如适用）	生产商	执行标准	登记号及登记状态（或批准文号）
	试剂、溶剂	名称	使用步骤（如，步骤	执行标准	

	等		代号		
直接接触药品的包装或容器	名称	规格	生产商	执行标准	登记号及登记状态
工艺流程图:	以各单元操作为依据, 提供完整、直观、简洁的工艺流程图。建议以附件的形式附于此表后。				
生产工艺:	<p>生产工艺信息的基本要求</p> <p>1、提供完整的生产工艺, 包括纯化柱的类别、纯化工艺参数等。工艺描述应与工艺规程内容一致, 应能使经过培训的专业技术人员根据工艺描述可完整地重复生产过程, 并制得符合其质量标准的产品。建议以附件的形式附于此表后。</p> <p>2、注册核查批次的生产应采用与商业生产一致的生产线和生产设备。</p> <p>3、按注册核查规模或工艺验证规模提供生产工艺描述, 注明规模范围。</p> <p>注: 氟^[18F]化钠注射液的生产工艺描述应注意提供自动合成仪的供应商来源、设备型号、合成程序版本等信息。</p>				
主要仪器设备等	<p>列明主要生产设备的生产厂、设备类型(如操作原理)、生产能力等信息。</p> <p>可以附件的形式附于此表后。</p>				
备注	生产工艺中如用到特殊仪器设备、操作方法、检验方法以及在常规GMP要求之外增加了其他过程控制要求的, 应明确阐述、说明。				

注:

附件 1: 工流程图

附件 2: 生产工艺

附件 3: 主要仪器设备

附件 4: 关键工艺步骤及工艺参数

附件 5: 氧^[18O]水的来源及质控要求

附件 6: 辅料的质量标准(如适用)

附件 7: 氟^[18F]化钠注射液的放行标准

2、质量标准

氟^[18F]化钠注射液

Fu^[18F] huana Zhusheye

Sodium Fluoride^[18F] Injection

本品为氟^[18F]化钠的无菌水溶液。含氟^[18F]的放射性浓度，按其标签上记载的时间，应为标示量的 XX% ~ XX%。

【性状】

【鉴别】

- (1) 半衰期
- (2) 放射性核素鉴别
- (3) 放射性化学鉴别

...

【检查】 pH 值

细菌内毒素

无菌

...

【放射性核纯度】

【放射化学纯度】

【放射性浓度】

【类别】 放射性诊断用药。

【规格】 XX~XX MBq/ml

【贮藏】 置铅屏蔽容器内，密闭，不超过 XX℃保存。

容器表面辐射水平应符合规定。

【有效期】 自合成结束时间起 12 小时内。


【复核单位】

【药品上市许可持有人】

注：按照中国药典四部通则 9501《正电子类放射性药品质量控制指导原则》要求，含氟 ^{18}F 的放射性药物，每批药品使用前，应对如下项目进行质量控制：（1）性状检查；（2）pH 值检查；（3）放射性化学纯度测定；（4）放射性活度或浓度测定。其他项目进行追溯性检验，用*标注。

追溯性检验应符合中国药典四部通则 9501 的相关规定。

3、说明书（药学信息）

“放射性药品标识 ”。

【药品名称】

通用名称：氟 ^{18}F 化钠注射液

英文名称：Sodium Fluoride ^{18}F Injection

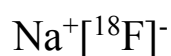
汉语拼音：Fu ^{18}F Huana Zhusheye

【成份】

本品活性成份为氟 ^{18}F 化钠，其中放射性核素为氟 ^{18}F 。

化学名称：氟 ^{18}F 化钠

化学结构式：



分子式： Na^{18}F

分子量：40.99

辅料：

【性状】

【放射性核素半衰期】

109.8 分钟。

【放射性活度和标示时间】

放射性活度： MBq； 体积： ml；

标示时间： 年 月 日 时 分。

【规格】

XX~XX MBq/ml

【贮藏】

置屏蔽容器内，密闭，不超过 XX℃ 保存。

容器表面辐射水平应符合规定。

根据支持运输条件的稳定性考察结果，制定运输过程中允许的条件。

【包装】

XXX 包装。

每个铅屏蔽容器放置 X 瓶。

【有效期】

自合成结束时间起 12 小时内。


【执行标准】

【批准文号】

【上市许可持有人】

【生产企业】

4、标签（药学信息）

应以说明书为依据撰写标签信息，建议包括：**放射性药品标识** 、**【药品名称】**、**【放射性活度和标示时间】**、**【贮藏】**、**【有效期至】**、**【批准文号】**、**【生产企业】**等。

七、参考文献

1. 国家药品监督管理局.《化学药品注射剂基本技术要求（试行）》.2008年1月.
2. 国家药品监督管理局.《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》.2020年5月.
3. 《中国药典》(2020年版).中国医药科技出版社.2020.
4. 欧洲药典.第11版.2022:2902.
5. 国家药品监督管理局.《化学药品说明书及标签药学相关信息撰写指导原则（试行）》.2023年3月.
6. 国家食品药品监督管理局.《放射性药品说明书规范细则》.2006年6月.
7. 国家药品监督管理局.《氟[¹⁸F]脱氧葡萄糖注射液仿制药药学研究技术要求（试行）》.2023年11月.
8. FDA. Guidance: PET drug applications—content and

format for NDAs and ANDAs(2011).

9. EMA. Guideline on radiopharmaceuticals(2008).

10. International Atomic Energy Agency. Production and Quality Control of Fluorine-18 Labelled Radiopharmaceuticals) [M]. IAEA, 2021.

11. EMA. Guideline on the sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container(2019).

已上市境外生产药品转移至境内生产的 药品上市注册申请申报资料要求 (预防用生物制品)

一、总体要求

已在境内上市的境外生产预防用生物制品转移至境内生产的，应当由境内申请人按照预防用生物制品 3.3 类，提出上市注册申请。原则上，转移前、后持有人及生产厂应受控于统一质量管理体系。申请人应首先开展充分评估，认为可以免除临床试验的，可直接提交上市许可申请；需开展临床桥接试验的，应提交临床试验申请，鼓励申请人加强与药品审评机构的沟通交流。

申请人应按照《M4：人用药物注册申请通用技术文档（CTD）》（以下简称 CTD）格式编号及项目顺序整理及撰写申报资料。申请表特别申明事项中注明“申请已在境内上市的境外生产药品转移至境内”，并注明药品批准文号。

二、整体考虑

(一) 申报资料的简化原则

本申报资料要求所称的预防用生物制品，是指为预防、控制疾病的发生、流行，用于人体免疫接种的疫苗。

已在境内上市的境外生产疫苗转移至境内生产的，可提交境外生产疫苗的原注册申报资料，并提交转移至境内生产的相关研究资料，以支持其上市注册申请。申请人可按照该

品种获批上市后的历次申报资料及 CTD 格式整理原注册申报资料；并结合转移至境内生产的实际情况，撰写境内开展的药学研究资料及可比性研究资料。结合风险评估和变更研究情况，可简化或免于提供相关非临床和/或临床研究资料。对于简化或免于提供的资料，所涉及项目的编号和名称仍需保留，同时在项下注明“无相关研究内容”或“不适用”，并说明理由。

（二）变更风险评估

根据转移至境内生产的疫苗变更情况，申请人应参考 ICH Q9-Q12 等相关指导原则，结合先验知识、工艺开发数据、生产平台数据、既往同类品种的生产经验、相关生产线生产经验及 GMP 符合性等，按照具体情况具体分析的原则开展风险评估，并对关联变更可能导致的累积效应开展综合评估。应考虑的风险因素包括但不限于：

1.上市及生产成熟程度、技术受控程度：转移前疫苗开发期间的临床研究及上市后使用经验、境内申请人是否已有同类产品的生产经验、质量管理体系受控程度及差异情况、境外持有人是否具有其他全球生产场地转移的经验等；

2.生产工艺方面：是否涉及复杂的生产工艺步骤，是否涉及稳定性易受转运影响的产物等；

3.产品本身的特性及复杂程度：是否涉及新型佐剂、佐剂系统或特殊递送系统的复杂制剂体系等；

4.关联变更的风险：是否涉及其他影响产品质量属性的重大变更等。

变更风险评估结果不同，技术要求及申报资料要求也有所差别。申请人应在风险评估基础上做好完整的研究设计和研究计划。根据风险评估的结果合理判断划分拟进行的变更风险等级，以使变更策略、变更计划/方案、变更研究、变更实施等相关管理执行更加科学、合规、有效。

原则上，除生产场地变更外，应不进行或尽量减少对疫苗产品质量属性产生不良影响的其他变更。建议生产用菌（毒）种、生产用细胞基质、制剂处方、生产用原辅料、佐剂、稀释剂、直接接触药品的包装材料等均与转移前保持一致。生产工艺应尽可能保持与转移前一致。

对于原液及复杂制剂的转移，应考虑进一步开展非临床和/或临床的桥接研究，以评估并确保变更后产品的质量和安全有效性不降低。申请减免相关研究的，应提供免除的理由。

（三）关联变更

在转移至境内生产的过程中，通常伴随关联变更。对于转移过程中不可避免的关联变更，申请人应提供变更依据、必要性以及对疫苗潜在影响的评估。

当多个较低风险的变更事项关联时，可能导致整体变更的风险提升，建议关注多项关联变更对疫苗安全性、有效性和质量可控性产生的叠加影响。应参照《ICH Q5E：生物技

术/生物制品在生产工艺变更前后的可比性》、《疫苗生产场地变更质量可比性研究技术指导原则》、《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则(试行)》、《已上市疫苗药学变更研究技术指导原则(试行)》等相关变更指南的要求,提交转移前后产品全面的可比性研究资料;必要时需提供非临床和/或临床研究资料。

(四) 沟通交流

鼓励申请人按照《药品上市后变更管理办法(试行)》相关要求,就预期的变更情形、可比性研究方案和内容、需开展的检验核查等关键节点问题与相应药品监管部门及技术单位进行沟通,以合理设计转移的研究方案,加快和规范相关产品的转移工作。

三、申报资料要求

(一) 模块一

按照《M4 模块一行政文件和药品信息》的原则撰写申报资料。基于简化要求,还需考虑以下几个方面的内容:

1.已上市药品的证明性文件

提供已在境内上市的境外生产药品的历次申请情况说明、批准/未批准证明文件。

2.转移至境内生产的证明性文件

提供经公证的境外生产疫苗持有人同意进行境内生产转移的文件,并附中文译本。

提供境外持有人与境内申请人/生产企业关系的声明、受控于统一质量管理体系的声明及相关支持性文件。

3.说明书、标签、质量标准、制造及检定规程

提供转移前后疫苗说明书、标签、质量标准、制造及检定规程的差异情况以及修订说明。

4.其他必要的证明性文件

上述文件资料建议均放入模块一 1.3 产品信息相关材料中 1.3.9 其他产品信息相关材料。

(二) 模块二

按照 CTD 格式提交资料，并结合境外转移至境内生产的实际，进行申报资料撰写和整理。所需提供的资料及特殊考虑如下：

质量综述需提供转移前后整体对比汇总表/图，同时在各相关项目下提供转移前后对比研究的主要结果及结论。如发生了生产场地变更之外的关联变更，在对应项目下进行研究信息的汇总，包括但不限于变更依据、变更评估及相关可比性研究。

非临床综述、临床综述及总结可根据模块四、模块五的研究内容撰写。

(三) 模块三

按照 CTD 格式提交资料，根据境外转移至境内生产疫苗的变更实际，进行申报资料撰写和整理。所需提供的资料

及特殊考虑如下:

1.生产用菌（毒）种和生产用细胞基质

转移前后的生产用菌（毒）种、生产用细胞基质应保持一致。

若生产用种子直接由转移方提供，应提供相应质量管理体系控制措施、运输稳定性研究等研究资料。

若涉及转移后在境内重新建立种子库的，转移后的菌（毒）种库、细胞库应与转移前境外产品采用相同的原始库和/或主库，并提供转移后种子库的全面检测及可比性研究资料。

菌（毒）种库制备及质控应符合《中国药典》或整体不低于转移前疫苗的要求。如存在差异，请进行相关说明并提供支持性资料。

若在境内重新建立主细胞库/主种子库的，应提供中检院或相关药品监管机构认可的第三方检定机构对主细胞库/主种子库的复核检定报告。

2.生产用原辅料

转移前后的生产用原材料及辅料应保持一致。

若原辅料未变更，原辅料的质量研究资料可采用原注册申报资料，如 3.2.P.4.3 分析方法的验证、3.2.P.4.4 质量标准制定依据等项目。

若原辅料生产商变更，参照《已上市生物制品药学变更

研究技术指导原则(试行)》等指南开展验证及可比性研究。提供与转移方原使用的原辅料进行对比的资料,并说明重要理化指标和质量标准的一致性。应在 3.2.S.2.6、3.2.P.2.3 生产工艺的开发以及 3.2.R 可比性研究部分相应部分予以明确提供原材料变更风险分析报告。

对于特殊制剂的关键辅料生产商变更等情况,除药学可比性研究外,应提供必要的非临床和/或临床桥接研究资料。

3.佐剂

转移前后的佐剂及佐剂系统应保持一致。

若佐剂及佐剂系统未发生任何变更,仅涉及转运,可采用境外生产疫苗的原注册申报资料,并提供运输稳定性等研究资料。

若涉及佐剂及佐剂系统转移至境内生产或其他变更情形,参照相关上市后变更指导原则及佐剂相关指南开展转移前后的可比性研究,包括佐剂及疫苗制剂等不同阶段的比较研究,并应提供必要的非临床和/或临床桥接研究资料。

相应研究资料放入 3.2.P.3、3.2.A.3 辅料部分。

4.生产工艺及制剂处方研究

转移前后的制剂处方应保持一致。

提供主要生产设备、生产工艺、工艺参数、生产过程控制以及检测方法、生产规模等与转移前的详细对比资料,并结合图/表说明。

提供转移后的生产及检定机构信息、生产设备、处方开发及处方组成，生产规模、生产工艺步骤及工艺参数、中间控制项目及限度、包装材料、原辅料供应商等详细资料。原则上，应提供至少连续三批商业化规模的验证研究资料，并提供转移前后的工艺控制能力的对比分析资料，以及与转移前历史数据的对比分析资料。

若处方工艺、生产设备、直接接触药品的包装材料（如微针和雾化等）等均未变更，产品开发相关项目可采用境外生产疫苗的原注册申报资料，如 3.2.P.2.2.1 处方开发过程、3.2.P.2.3 生产工艺的开发等。

5. 特性鉴定

转移前后疫苗质量特性应保持一致，并提供支持性资料。

提供转移前的历史批次结果以及转移前后的可比性分析资料，以证明转移并未引起疫苗质量属性的改变。

提供转移后多批次样品扩展的表征研究资料。包括结构确证、理化性质、疫苗效力及杂质水平等，并对批间一致性进行分析。

6. 质量控制

原则上，转移前后疫苗的过程控制及质量标准（包括检定项目、标准限度和分析方法）应符合《中国药典》要求，且整体不低于转移前疫苗的要求。如有差异，应提供相关说明以及支持性研究资料。

提供对照品/参考品的研究资料，包括与转移前对照品/参考品的对比研究资料，新旧对照品/参考品的差异。

若涉及检测场地的转移或其他质量标准变更，应提供支持方法学转移的技术资料。

7.包装系统

原则上，直接接触药品的包装材料和容器、给药装置应保持一致。提供转移前后直接接触药品的包装材料和容器、给药装置的对比资料。

若直接接触药品的包装材料和容器、给药装置未发生变更，可结合生产工艺变更情况，提供包装系统相容性的原注册资料及其他变更研究资料。若供应商发生变更，应提供充分的变更依据以及相关研究数据。

8.稳定性研究

提供转移后至少三批疫苗中间品（如涉及）、原液及成品稳定性研究数据，并与转移前历史批次疫苗进行稳定性可比性研究。提供拟定的疫苗效期及支持性分析数据。

（四）模块四

应参照《疫苗生产场地变更质量可比性研究技术指导原则》等疫苗上市后变更指南，提交转移前后产品对比的非临床桥接研究资料。

安全性方面通常考虑进行局部刺激性试验和过敏试验（口服疫苗除外），有效性方面可考虑进行动物免疫原性试

验。如果质量分析对比结果不被接受或变更前后产品出现较大差异或可比性研究项目存在欠缺，应进行更多的安全性和/或有效性研究，如重复给药毒性研究等。

（五）模块五

在充分证明转移前后样品质量可比，且必要的非临床桥接研究符合相关要求的基础上，一般不再要求开展临床试验，可免于提交临床研究资料。如开展了充分的药学对比研究和/或非临床桥接研究仍无法证明转移前后样品可比，可进一步考虑申请开展临床试验，并按要求提交相关申报资料。

四、相关要求

（一）关于转移次数和多规格要求

境外生产药品不得按此路径多次转移至境内不同持有人生产。例如境外持有人 A 转移至境内申请人 B 后，在申请人 B 持有有效文号期间，不得再次由持有人 A 转移至境内其他申请人。

对于同一药品存在多个规格的，可进行部分规格转移，后续境内申请人如增加其他未转移规格，应按照本申报资料要求提出相应申请。同一药品的不同规格应转移至同一境内申请人。

（二）核查与检验

根据《药品注册管理办法》、《药品注册核查检验启动工作程序(试行)》的规定，基于风险启动注册核查和注册检验。

根据质量标准变更的风险程度，对于质量标准（包括检定项目、标准限度和分析方法）未产生影响的，可免于标准复核，并对转移后的疫苗进行全项检验。对于检定项目、分析方法和/或标准限度发生变更的，经充分风险评估后，可进行特定项目的标准复核，并对转移后的疫苗进行全项检验。

对于转移后符合《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》中制剂场地中等变更的情形，可免于注册检验；但应按照《生物制品批签发管理办法》对上市的前三批成品进行全项检验。

（三）GMP 符合性检查

转移至境内药品持有人及境内生产厂需接受药品 GMP 符合性检查。在 GMP 符合性检查时，应当关注申请人提供的境外持有人与境内申请人及生产厂受控于统一质量管理体系相关的资料情况。

附件

转移过程中常见的关联变更事项举例

生产阶段	关联变更
生产用菌毒种	重新制备工作库
生产用细胞库	重新制备工作库
原材料、辅料、包材	供应商变更
佐剂	供应商变更
生产工艺	生产规模
	生产设备（包括一次性设备）差异带来的参数调整
	根据《中国药典》等要求进行的相关适应性工艺改进
质量控制	检定方法的技术转移
	检验方法本地化的适用性验证
稳定性研究	贮藏、运输条件变更

1

2

3

4

口服药物胃 pH 依赖性药物相互作用

5

评价技术指导原则

6

(征求意见稿)

7

8

9

10

11

12

2024 年 10 月

13

目 录

14		
15	一、概述.....	1
16	二、研究时机和一般原则.....	2
17	三、基于药物理化性质和制剂特征的评估.....	3
18	(一) 弱碱性药物常释制剂.....	3
19	(二) 弱酸性药物常释制剂.....	4
20	(三) 调释制剂.....	5
21	四、临床研究设计和实施.....	5
22	(一) 研究人群.....	5
23	(二) 研究设计.....	5
24	(三) 抑制胃酸药物的选择.....	6
25	(四) 给药剂量.....	7
26	(五) 制剂处方.....	7
27	(六) 研究药物的给药频次.....	7
28	(七) 进食条件.....	8
29	(八) 样本采集与数据收集.....	8
30	五、临床研究结果的使用.....	8
31	六、建模与模拟方法.....	10
32	(一) 群体药代动力学方法.....	10
33	(二) 生理药代动力学方法.....	11
34	七、说明书撰写建议.....	11
35	八、其他考虑.....	11
36	参考文献.....	11
37	附录.....	13
38		

口服药物胃 pH 依赖性药物相互作用评价

技术指导原则

一、概述

抑制胃酸药物 (acid-reducing agents, ARA), 如抗酸剂、组胺 H₂ 受体阻断剂 (H₂ 阻断剂) 和质子泵抑制剂 (PPI, 包括钾离子竞争性酸阻断剂) 等, 通过中和胃酸或减少胃酸分泌发挥作用, 临床上常用于治疗急、慢性消化系统酸相关性疾病。

ARA 引起的胃 pH 值升高可能会影响某些口服药物的溶解度和溶出特征, 从而改变这些药物的生物利用度, 进而影响其有效性和安全性 (例如降低弱碱性药物的疗效或增加弱酸性药物的不良反应)。ARA 临床应用广泛, 并且还可通过非处方药途径获得。因此, 临床应用中可能存在口服药物与 ARA 发生临床显著的 pH 依赖性药物相互作用 (DDI) 的风险。

本指导原则旨在为评价口服药物与 ARA 合用的 pH 依赖性 DDI 提出建议。本指导原则未涵盖某些 ARA 的其他 DDI 机制, 例如由于形成螯合物 (如氢氧化铝或氢氧化镁、碳酸钙) 而导致弱酸性药物吸收减少, 以及由于尿液碱化 (如碳酸氢钠) 而导致某些药物肾脏消除减少。必要时, 也建议

60 在药物研发过程中评估上述 DDI 的风险。DDI 研究的一般要
61 求, 建议参照《药物相互作用研究技术指导原则(试行)》等。

62 本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识。随
63 着科学研究的进展, 本指导原则中的相关内容将不断完善与
64 更新。应用本指导原则时, 请同时参考药物临床试验质量管
65 理规范(GCP)、国际人用药品注册技术协调会(ICH)和其
66 他国内外已发布的相关指导原则。

67 二、研究时机和一般原则

68 尽早评价口服药物与 ARA 合用的 pH 依赖性 DDI, 将有
69 助于更好地指导后续临床研究设计(如与 ARA 合用时的剂
70 量选择等), 尤其是对于有较多患者可能服用 ARA 的适应症。

71 通常建议在口服药物研发早期根据其物理化性质和
72 制剂特征等数据, 评估研究药物与 ARA 发生 pH 依赖性 DDI
73 的可能性(见第三章)。若物理化性质和制剂特征提示研究
74 药物具有发生 pH 依赖性 DDI 的可能性, 则建议开展临床研
75 究以表征 ARA 对研究药物药代动力学的影响(见第四章和
76 第五章), 或者基于体外、建模和模拟或临床信息等充分评价
77 pH 依赖性 DDI(见第六章)。最终在说明书中描述相关研究
78 结果, 以及防止 DDI 产生不良结局的措施(即 DDI 防控措
79 施)(见第七章)。

80 三、基于药物理化性质和制剂特征的评估

81 (一) 弱碱性药物常释制剂

82 大多数具有 pH 依赖性 DDI 的药物为弱碱性药物，且固
83 有溶解度低于溶解临床剂量所需的溶解度（即最高治疗剂量
84 除以 250mL）。此类药物与 ARA 发生相互作用的可能性可以
85 首先基于药物活性成份的物理化学性质和药物制剂的溶出
86 曲线，采用逐步递进方式进行评估：

87 (1) 药物活性成份的溶解度在相关生理 pH 范围（pH
88 1.0~6.8）内是否呈现 pH 依赖性；

89 (2) 药物活性成份的溶解度在 pH 6.0~6.8 范围内是否
90 小于溶解临床剂量所需的溶解度；

91 (3) 如适用，药物制剂的溶出曲线在不同介质条件下相
92 似因子 f_2 是否小于 50（例如，对于评估空腹条件，可以在
93 500mL 水性介质中，以 50rpm，比较 pH 1.2 与 pH 6.8 条件下
94 的相似性）；

95 若（1）~（3）中任何一项为否，则与 ARA 发生临床相
96 关 pH 依赖性 DDI 的风险较小；若（1）~（3）三项均为是，
97 则与 ARA 发生 pH 依赖性 DDI 的可能性较大，建议开展 DDI
98 临床研究，进一步明确 DDI 程度。评估流程示例见附录一。

99 采用上述评估方法时，还建议关注以下内容：

100 **溶解度**：建议表征药物活性成份在生理相关 pH 范围（如
101 1.0 至 6.8）的平衡溶解度。建议合理选择测量溶解度的 pH

102 值，以充分表征 pH-溶解度曲线，例如采用均匀间隔（大约
103 一个 pH 单位）的方式。由于研究药物可能会改变用于测量
104 溶解度介质的 pH 值，导致偏离初始值，因此建议在加入药
105 物活性成份后和实验结束时测量并报告介质的 pH 值，以保
106 证在指定 pH 值下测定溶解度。建议采用拟上市的最高治疗
107 剂量计算溶解临床剂量所需的溶解度。

108 **溶出度试验中使用的处方和剂量：** 药物研发早期会获得
109 初始处方的溶出数据，以尽早评估研究药物发生 pH 依赖性
110 DDI 的可能性。除此之外，建议获得拟上市处方在最高治疗
111 剂量下的溶出数据，以评估拟上市处方和剂量下发生 pH 依
112 赖性 DDI 的可能性。

113 **仅在进食状态下服用的药物：** 食物摄入时胃 pH 值升高。
114 因此，对于拟在进食状态下服用的药物，建议通过比较进食
115 状态 pH 条件与 pH 6.0~6.8 条件下的溶解度和溶出曲线来评
116 估胃 pH 变化的影响。例如，pH 4~5 大约对应摄入高脂高热
117 量餐食后的 pH 条件，pH 2~3 大约对应摄入清淡餐食后的 pH
118 条件。但是，除了升高 pH 外，食物摄入还刺激胆汁酸分泌，
119 从而可能增加药物在胃肠道中的溶解度，因此仅基于体外
120 pH-溶解度曲线和溶出曲线评估 pH 依赖性 DDI 风险可能存
121 在不确定性。

122 （二）弱酸性药物常释制剂

123 与弱碱性药物相比，目前评估 pH 依赖性 DDI 对弱酸性

124 药物影响的经验较少。弱酸性药物在 pH 1~2 时溶解度低，在
125 pH 升高时溶解度增加，与 PPI 或组胺 H₂ 受体阻断剂合用可
126 能提高弱酸性药物的吸收速度或吸收程度（C_{max} 或 AUC）。
127 但是，基于目前已获批弱酸性药物的数据，弱酸性药物发生
128 pH 依赖性 DDI 的程度通常较小。是否开展 DDI 临床研究取
129 决于弱酸性药物的安全性特征或剂量/暴露量-安全性关系。

130 （三）调释制剂

131 具有 pH 敏感释放机制的缓释或迟释制剂可能与 ARA 发
132 生 pH 依赖性 DDI。此类制剂的体内释放机制较为复杂，对于
133 此类制剂与 ARA 的 DDI 评估，建议结合制剂特点综合考量。

134 四、临床研究设计和实施

135 （一）研究人群

136 通常可以在健康受试者中进行独立的 DDI 研究以表征
137 研究药物与 ARA 发生相互作用的可能性。出于安全性考虑，
138 某些不宜在健康受试者中开展研究的药物（如细胞毒性药
139 物），建议在研究药物拟适用的患者中开展。建议纳入足够数
140 量的受试者以可靠评估相互作用的程度和变异。

141 （二）研究设计

142 建议采用交叉设计（固定序列或随机交叉设计）以减少
143 个体间变异。对于消除半衰期较长的药物，也可采用平行组
144 设计。

145 (三) 抑制胃酸药物的选择

146 建议根据 DDI 研究目的（如表征最大相互作用，或者确
147 定错时给药等适当的 DDI 防控措施）选择 ARA 和相应给药
148 方案。与抗酸剂和 H₂ 阻断剂相比，PPI 对胃 pH 的作用较为
149 持久。因此推荐采用 PPI 开展研究或者至少在研究中包括 PPI。
150 其他类别 ARA 可以根据需要进行评估。具体考虑如下：

151 **PPI:** 在研究药物给药前，需要预先给予 PPI 数天（如 4
152 至 7 天）以达到 PPI 的药效学稳态。PPI 对胃 pH 值作用持
153 久，因此研究药物与 PPI 错时用药预期不会降低 DDI 风险。
154 PPI 对胃 pH 的作用（如 24 小时平均 pH 值、24 小时内 pH
155 值≥4 的时间百分比）取决于具体 PPI 及其剂量和给药频次。
156 建议优先选择预期对 pH 升高产生最大作用的 PPI 及其剂量
157 和给药频次。

158 **H₂ 阻断剂:** 通常在研究药物之前（如 2 小时）单次或多
159 次给予 H₂ 阻断剂可以使 pH 值升高作用最大化。与 PPI 相
160 比，H₂ 阻断剂产生 pH 升高作用的持续时间较短，因此采用
161 与 H₂ 阻断剂错时用药的方式，可能降低或避免 pH 依赖性
162 DDI 的风险。例如，在 H₂ 阻断剂给药前 2 小时和给药后 10
163 至 12 小时使用研究药物可能降低风险。错时用药策略建议
164 通过临床研究确证。

165 **抗酸剂:** 抗酸剂通过直接中和胃酸发挥作用，因此可以
166 与研究药物同时单次给予抗酸剂。

167 其他考虑：为 DDI 研究选择 ARA 时，建议关注是否存在
168 在改变胃 pH 值以外的其他相互作用机制。例如奥美拉唑是
169 一种已知的 CYP2C19 抑制剂，西咪替丁抑制多种 CYP 酶和
170 转运体（如 CYP2D6、CYP3A4、MATE1 和 MATE2/K）。建
171 议优先选择不具有其他相互作用机制的 ARA。此外，若预期
172 研究药物会影响 ARA 的药代动力学特征，则不建议在 DDI
173 研究中使用该 ARA。

174 （四）给药剂量

175 对于 ARA，建议选择临床实践中常用的最高剂量开展
176 DDI 研究，以表征最大相互作用。对于研究药物，建议采用
177 拟定的最大推荐治疗剂量开展 DDI 研究，因为该剂量更容易
178 受到 pH 依赖性 DDI 的影响。若采用其他剂量或给药方案，
179 建议充分论证合理性。

180 （五）制剂处方

181 pH 依赖性 DDI 可能与制剂处方相关，因此建议采用研
182 究药物拟上市处方开展独立研究。在药物研发早期可能尚无
183 法确定拟上市处方。若采用早期处方开展研究，建议提供 pH
184 依赖性 DDI 可以外推至拟上市处方的充分证据。

185 （六）研究药物的给药频次

186 通常研究药物采用单次给药方式。若多次给药后药物吸
187 收发生改变，或者必须采用患者开展研究且单次给药对需要
188 持续治疗的患者没有获益，则建议考虑采用多次给药方式。

189 (七) 进食条件

190 若研究药物拟在空腹状态下服用，则建议在空腹条件下
191 开展研究。若研究药物拟定服药方式不受食物限制，则建议
192 在空腹条件下开展研究，因为空腹条件更有可能反映最大相
193 互作用。若研究药物拟与食物同服，则建议在与后续临床试
194 验一致的进食条件下开展研究。相对于其他类型餐食，药物
195 与高脂餐同服可能会低估与 ARA 发生的 pH 依赖性 DDI，因
196 为高脂餐会产生更高的胃 pH 值，并刺激更多的胆汁酸分泌
197 促进药物溶解。

198 (八) 样本采集与数据收集

199 建议药代动力学采样时间点足以充分表征研究药物单
200 独给药和与 ARA 合用时的 AUC_{0-inf} (或多次给药研究的稳态
201 AUC_{0-tau})、 C_{max} 、 T_{max} 。若具有临床相关性，还建议表征 C_{min}
202 或部分 AUC。若代谢产物影响研究药物的有效性或安全性，
203 还建议检测活性代谢产物的浓度。

204 五、临床研究结果的使用

205 一般而言，独立 DDI 研究观察到的研究药物与一种 ARA
206 的 DDI 可以外推至同一类别的其他 ARA (例如，在产生相
207 似胃 pH 升高作用的相应剂量下，从一种 PPI 外推至其他 PPI)。

208 若用以开展独立 DDI 研究的 ARA 除改变胃 pH 值之外
209 还具有多种相互作用机制，则将该 ARA 的结果外推至其他
210 ARA 时可能会导致偏差。

211 可通过如下方式，外推独立 DDI 研究结果以支持说明书
212 撰写：

213 （1）一般而言，PPI 对胃 pH 的作用较为持久，PPI 基
214 本反映了 pH 依赖性 DDI 的最大相互作用。因此，若使用 PPI
215 开展的独立研究显示研究药物的暴露量未发生具有临床意
216 义的改变，则表明研究药物不存在 pH 依赖性 DDI。建议基
217 于研究药物有效性或安全性方面的暴露-效应关系等确定药
218 代动力学结果是否具有临床意义。DDI 研究结果解读的一般
219 要求，建议参照《药物相互作用研究技术指导原则（试行）》
220 等。

221 （2）若研究药物与 PPI 的 DDI 研究证明研究药物的暴
222 露量发生具有临床意义的改变，则建议从以下方面考虑 DDI
223 防控措施以及使用研究药物开展额外研究以优化 DDI 防控
224 措施：

225 **PPI:** 避免与 PPI 合用。或者可以考虑开展额外研究评估
226 较低剂量 PPI 的影响。

227 **H₂ 阻断剂:** 避免与 H₂ 阻断剂合用。或者可以开展额外
228 研究评估一种或多种错时给药方案，以确定临床可行的减轻
229 pH 依赖性 DDI 风险的给药方案。

230 **抗酸剂:** 抗酸剂的作用时间较短，因此可以与抗酸剂错
231 时用药（例如在使用抗酸剂 2 小时前或 2 小时后用药）。若
232 有必要，可以开展研究评估研究药物与抗酸剂更短间隔的错

233 时用药。

234 外推示例见附录二。

235 六、建模与模拟方法

236 (一) 群体药代动力学方法

237 可以在临床试验中使用群体药代动力学方法对研究药
238 物与 ARA 发生的 DDI 进行评估。群体药代动力学研究的一
239 般要求，建议参照《群体药代动力学研究技术指导原则》等。

240 除此之外，还建议关注以下内容：

241 **给药信息记录：**pH 依赖性 DDI 受研究药物与 ARA（如
242 H₂ 阻断剂或抗酸剂）给药间隔时间的影响，也受 ARA 剂量
243 和食物摄入的影响。因此，建议制订前瞻性研究方案以确保
244 准确获取相关信息，例如研究药物和 ARA 的给药剂量、给
245 药时间和给药持续时间，以及食物摄入量和组成（如空腹、
246 高脂、正常或清淡餐食）。

247 **样本采集：**pH 依赖性 DDI 预计会影响药物吸收。因此，
248 建议在研究药物的吸收相充分采集血样，以更好地表征潜在
249 的 DDI。

250 **数据分析：**PPI、H₂ 阻断剂和抗酸剂等不同 ARA 的胃 pH
251 值升高作用持续时间不同，因此建议按类别分别评估 ARA
252 （例如将 PPI、H₂ 阻断剂和抗酸剂作为三个独立协变量）。如
253 果可行，比较试验期间一直服用 ARA 与偶尔服用 ARA 患者
254 的全身暴露量也可提供更多有用信息。

255 **(二) 生理药代动力学方法**

256 对于弱碱性药物常释制剂，在基于药物理化性质和溶出
257 特征的评估基础上，PBPK 模拟可以进一步评估 pH 依赖性
258 DDI 的可能性。PBPK 方法也有助于为临床研究设计提供支
259 持性信息。生物相关介质的溶出数据有助于评估研究药物在
260 胃肠道的吸收特征，提高 PBPK 方法的预测力。若采用 PBPK
261 方法，建议有足够数据充分评价所建模型的可靠性和稳健性，
262 具体可参考国内外相关指导原则。

263 **七、说明书撰写建议**

264 说明书应当总结安全有效用药所需的关键 DDI 信息，具
265 体参照《化学药品及生物制品说明书通用格式和撰写指南》
266 和《药物相互作用研究技术指导原则（试行）》等。若有必要
267 并且有足够信息支持，建议在说明书中适当描述 pH 依赖性
268 DDI 的防控措施。

269 **八、其他考虑**

270 若pH依赖性DDI的评估策略和评估方法存在特殊情况，
271 或者采用本指导原则以外其他评估策略和评估方法时，可事
272 先与监管机构沟通。

273 **参考文献**

- 274 1. 国家药品监督管理局. 药物相互作用研究技术指导
275 原则（试行）.2021 年 1 月.
- 276 2. 国家药品监督管理局. 创新药临床药理学研究技术

277 指导原则.2021 年 12 月.

278 3. 国家药品监督管理局. 群体药代动力学研究技术指
279 导原则.2020 年 12 月.

280 4. 国家药品监督管理局. 化学药品及生物制品说明书
281 通用格式和撰写指南.2022 年 5 月.

282 5. Internationalcouncil For Harmonisationof Technical
283 Requirements For Pharmaceuticals For Human Use. M9:
284 Biopharmaceutics Classification System-based Biowaivers.
285 2019.11.

286 6. U.S. Food and Drug Administration. Evaluation of
287 Gastric pH-Dependent Drug Interactions With Acid-Reducing
288 Agents:Study Design, Data Analysis, and Clinical Implications.
289 2023.5.

290 7. U.S. Food and Drug Administration. Physiologically
291 Based Pharmacokinetic Analyses — Format and Content
292 Guidance for Industry. 2018.8.

293 8. European Medicines Agency. Guideline on the
294 investigation of drug interactions. 2012.7.

295

296

297

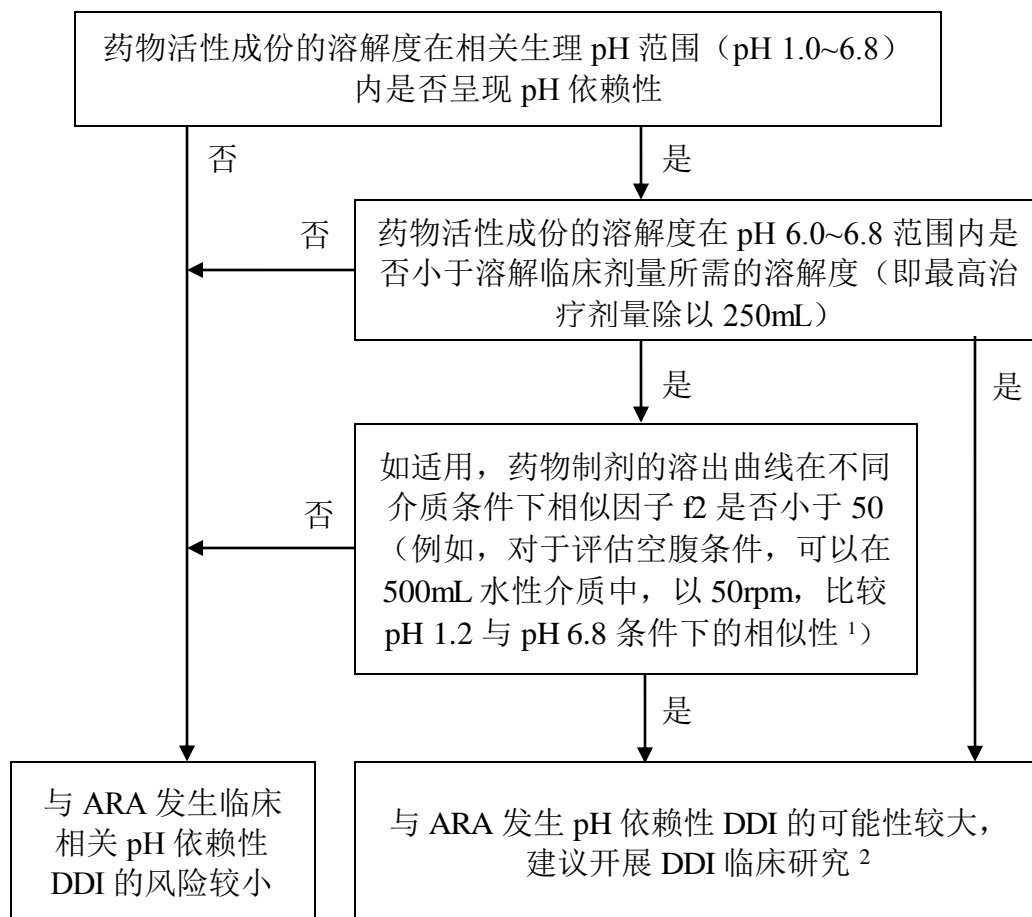
附录

298

(一) 弱碱性常释制剂与 ARA 合用的临床 DDI 风险评

299

估流程示例



300

301

rpm – 每分钟转数

302

f_2 – 相似因子

303

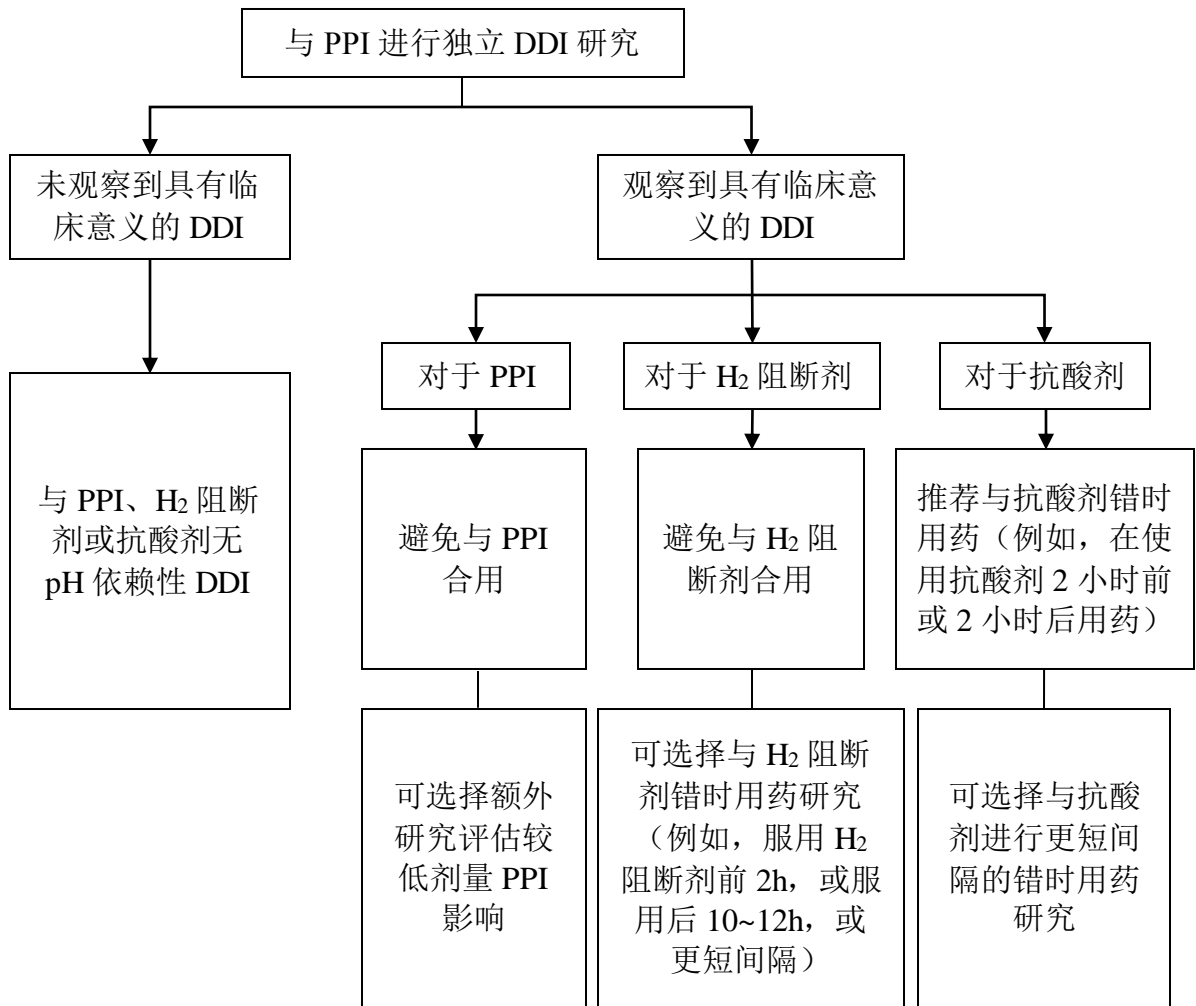
¹ 适当情况下, 经充分论证, 可以基于药物活性成份和制剂特点, 选择其他溶出参数 (例如装置、转速等) 和生物相关介质。

305

² 可以考虑其他方法 (例如群体药代动力学或生理药动学模型)。

306

(二) 弱碱性常释制剂 DDI 临床研究结果外推示例



关于对创新药以及经沟通交流确认可纳入优先审评审批程序和附条件批准程序的品种开展受理靠前服务的通知

发布日期：20241024

为进一步鼓励药物研发创新，促进生物医药产业高质量发展，加快新药好药上市，经请示国家药品监督管理局同意，2024 年 11 月 1 日起，对创新药以及经沟通交流确认可纳入优先审评审批程序和附条件批准程序的品种上市许可申请提供受理靠前服务。上市许可申请递交前，申请人可就受理相关问题向国家药品监督管理局药品审评中心（以下简称药审中心）、国家药品监督管理局药品审评检查长三角分中心（以下简称药品长三角分中心）、国家药品监督管理局药品审评检查大湾区分中心（以下简称药品大湾区分中心）提出受理靠前服务申请。现就具体要求通知如下：

一、受理靠前服务范围

受理靠前服务主要解决创新药以及经沟通交流确认可纳入优先审评审批程序和附条件批准程序的品种在上市许可申请受理环节涉及的政策法规、申报程序以及证明性文件等问题，不包括技术审评相关问题。

药品长三角分中心、药品大湾区分中心向区域内药品注册申请人提供受理靠前服务。

二、受理靠前服务申请办理流程及要求

（一）预约申请

上市许可申请递交前，申请人通过药审中心网站“申请人之窗”提交受理靠前服务预约申请，填写拟沟通的品种信息及问题，并上传办事委托书。

（二）支持性资料

为确保受理靠前服务质量，申请人在面对面沟通时以光盘形式提交部分支持性资料，包括但不限于申请表、自查表和模块一部分（化药和生物制品适用）、行政文件和药品信息部分（中药适用），以及对拟沟通问题及工作建议的简要概述等支持性资料。

（三）面对面沟通

每周三为受理靠前服务面对面公开日，药审中心及两个药品分中心集中对5日内提交的预约申请且符合靠前服务范围的品种与申请人进行沟通。

受理人员现场完成对资料的审核，并将相关意见反馈申请人，电子光盘也将一并退回。对于因政策法规问题等原因无法在现场予以答复的，后续药审中心及两个药品分中心将及时反馈办理进度和处理意见。

在递交上市许可申请时，申请人按照现行规定及受理靠前服务沟通要求准备和整理申报资料，以提高该申请一次性受理通过率。

三、受理靠前服务时间及地点

（一）受理靠前服务时间

每周三 9:00—11:30，13:30—16:00。

（二）受理靠前服务地点

药审中心：北京市经济技术开发区广德大街22号院二区1号楼。

药品长三角分中心：上海市浦东新区张江镇海趣路58号2号楼一楼。

药品大湾区分中心：广东省深圳市福田区深港国际科技园G栋9楼0906咨询室。

国家药品监督管理局药品审评中心

国家药品监督管理局药品审评检查长三角分中心

国家药品监督管理局药品审评检查大湾区分中心

2024年10月24日

1 中药复方制剂新药研发人用经验信息收集整理

2 技术指导原则

3 (征求意见稿)

4 一、概述

5 《中药注册管理专门规定》、《中药注册分类及申报资料
6 要求》和《基于人用经验的中药复方制剂新药临床研发指导
7 原则（试行）》阐释了“中医药理论、人用经验和临床试验相
8 结合的中药注册审评证据体系”（以下简称“三结合”中药注册
9 审评证据体系）的内涵，开辟了符合中医药特点的研发新路
10 径，明确了用于支持研发和监管决策的“人用经验”相关定义，
11 即“人用经验的信息是在具有中医药理论支持的固定的中药
12 处方或中药复方制剂在临床实践过程中，处方药味（包括基
13 原、药用部位、炮制等）及其用量、临床定位基本明确后，
14 经较长时间和/或较大人群范围临床使用而积累形成的，包括
15 处方来源（和演变）、关键药学资料、临床使用情况、临床实
16 践数据、以及与其相关的其他临床研究数据等，用于支持中
17 药复方制剂新药的研发决策或注册申请”。

18 “三结合”中药注册审评证据体系下，在中医药理论指
19 导下形成的临床经验方或医疗机构制剂，遣方用药的合理性，
20 提供了中医药理论支持其有效性的证据；在临床实践过程中
21 通过积累人用经验，逐步探索、挖掘中药复方制剂有效性、
22 安全性以及临床获益，是处方、工艺逐渐形成、固定的过程，

23 积累了对其临床定位、适用人群、用药剂量、疗效特点和临
24 床获益的认识和总结，进一步聚焦处方用药特点和临床获益。
25 在中医药理论和人用经验的基础上，通过开展必要的临床试
26 验验证其临床价值，中医药理论、人用经验和必要的临床试
27 验三者相结合共同回答药品注册上市所需回答的科学问题，
28 形成了支持其注册上市的证据。

29 人用经验收集整理应以临床价值为导向，贯穿中药新药
30 研发的全过程。如何产生高质量的人用经验信息和怎样收集
31 和整理已有的人用经验信息，对于合理利用人用经验信息来
32 产生可靠的临床证据以支持后续研发决策或注册申请至关
33 重要。

34 目前，“三结合”中药注册审评证据体系作为新的监管路
35 径正处于实践和不断完善的过程中，对于如何正确理解“人用
36 经验”、科学评估人用经验信息的适用性、充分收集和整理人
37 用经验等方面还需要更贴近实操方面的技术指引。为此，本
38 指导原则旨在阐明如何通过科学、合理的方法规范收集和整
39 理用于支持申请人进行立项评估和研发决策以及用于支持
40 监管决策的“人用经验”，并提供实操性的技术指引，促进基
41 于古代经典名方、名老中医经验方、医疗机构中药制剂等具
42 有人用经验的中药复方制剂新药的研发。其他注册目的的中
43 药研发如适用也可参照执行。

44 本指导原则是基于当前的中医临床实践及对人用经验

45 收集和整理的基本认识而制定，随着实践经验的不断积累和
46 相关法规的更新也将随之更新。

47 申请人可根据具体品种情况，按照相关规定和指导原则，
48 在关键研发阶段针对人用经验收集和整理计划、人用经验研
49 究方案设计、人用经验数据支持研发决策的相关问题等，与
50 药品审评中心进行沟通交流。

51 二、人用经验信息的初步评估

52 基于人用经验的中药复方制剂新药临床研究，应首先对
53 处方的已有人用经验信息进行初步评估，以明确人用经验信
54 息是否可以产生支持监管决策的证据。初步评估的结果可用
55 于申请人进行立项评估，也可用于申请人制定后续研发策略。
56 如果已有人用经验信息较少和/或质量较差，可选择其他临床
57 研发路径；如果已有人用经验信息尚不够充分，可以补充人
58 用经验信息以满足监管对其的适用性要求。《基于人用经验
59 的中药复方制剂新药临床研究指导原则（试行）》中阐明，人
60 用经验信息包括处方来源与演变、关键药学资料、临床使用
61 情况和临床实践数据四个部分，可据此对其进行初步评估。

62 （一）处方来源与演变

63 由于中药复方制剂新药多来源于在中医药理论指导下、
64 通过中医临床实践发现的有效处方，因此应当充分关注处方
65 来源与演变的情况，厘清处方出处、组方所依据的中医药理
66 论、组方目的、目标人群特征及在临床实践过程中演变的过

67 程。如临床实践过程中存在加减化裁，应当基于中医药理论
68 和临床实践评估加减化裁对理法方药的影响，评估处方的演
69 变过程与源处方是否发生了本质性改变。

70 (二) 关键药学信息

71 关键药学信息一般包括处方药味(包括药材基原、药用
72 部位、炮制等)及其用量、辅料、制备工艺、剂型、用法、
73 日用饮片量等。申请注册的中药复方制剂新药的关键药学信
74 息应当与人用经验所用药物基本一致，并且可追溯。评估内
75 容包括但不限于药材/饮片、制备工艺、质量研究及质量标准
76 (如有)、稳定性研究(如有)等。如果因为工艺参数、生产
77 规模、辅料等发生改变而开展桥接研究，还需评估桥接研究
78 的可靠性。具体要求可参照《基于人用经验的中药复方制剂
79 新药药学研究技术指导原则(试行)》。

80 (三) 临床使用情况

81 侧重评估中药复方制剂使用的年限、数量和应用场景，
82 包括临床使用的医疗机构(名称、等级、地域)、起始年月、
83 科室、主要人群、人数剂次、不良反应、是否存在临床使用
84 中断情况等，特别是同一患者针对相同治疗目的反复使用的
85 情况，因为这些数据可以间接说明制剂在临床实践中被患者
86 认可的程度，可作为申请人立项评估和研发决策的依据之一。

87 (四) 临床实践数据

88 对来源于医院信息系统及病案库等原始记录数据，或来

89 源于疾病登记平台的数据，可参照《用于产生真实世界证据
90 的真实世界数据指导原则（试行）》评估数据的适用性。对
91 于既往开展的研究者发起或申办方发起的临床研究，无论是
92 干预性还是观察性临床研究，应评估数据的质量和标准
93 是否满足注册要求，还应评估样本量是否支持产生较可靠的
94 临床证据。需要特别强调，这里所指临床实践数据应是个体
95 层面的数据。对于汇总层面的数据不属于本指导原则范畴。

96 三、人用经验信息的收集整理计划

97 对已有人用经验信息进行初步评估后，如果具备基于人
98 用经验进行临床研发的可行性，可基于初步评估提示的处方
99 特点、适用人群、给药方案和初步疗效特点和安全性特征，
100 进一步制定人用经验信息的收集整理计划，以保障研究的质
101 量和效率。计划中至少应包括以下内容：研究背景与目的、
102 人用经验信息来源、人用经验信息的变量框架、临床实践数
103 据的治理/管理和组织实施。

104 （一）研究背景与目的

105 阐述中药复方制剂整体临床研发的背景及其目的，由此
106 引申出人用经验在研发策略中预期所起的作用，例如，基于
107 人用经验获得的证据直接支持新药上市或为后续临床研究
108 奠定基础。具体研发策略可参照《基于人用经验的中药复方
109 制剂新药临床研发技术指导原则（试行）》中推荐的 7 种路
110 径，以及《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则（试

111 行)》中推荐的已有人用经验中药临床研发的路径。

112 (二) 人用经验信息的来源

113 根据制剂/处方的起源、传承、演变、开发研究、临床应
114 用的情况,明确处方来源与演变、关键药学资料和临床使用
115 情况的信息来源。例如,处方来源于临床科研成果的,应当
116 及时追溯既往临床研究中的关键药学资料;处方来源于医疗
117 机构制剂或协定处方的,可考虑从医院病历系统中获取不同
118 年份的人数剂次、使用科室、主要疾病人群等信息,从产品
119 批生产记录等中追溯药学关键信息。

120 临床实践数据的来源可能是多个渠道的,除了主要来源
121 于医院病历(电子的甚至是纸质的)以及医院的其它相关系
122 统之外,也可来源于疾病登记平台或研究者/申办方发起的研
123 究。应尽可能详细地说明临床实践数据的可能来源。

124 基于以患者为中心的药物治疗(Patient-Focused Drug
125 Development, PFDD)理念,在计划中应尽量考虑患者报告
126 结局(Patient Reported Outcomes, PRO)和患者体验数据的
127 获取。

128 (三) 人用经验信息的变量框架与数据库建立

129 人用经验信息中的处方来源与演变、关键药学资料和临
130 床使用情况可参照《基于人用经验的中药复方制剂新药临床
131 研发指导原则(试行)》中明确人用经验信息的四个方面制定
132 相应的信息收集内容。

133 临床实践数据应该收集哪些变量，需根据人用经验研究
134 方案来确定，并设计相应的数据采集表/电子病例报告表
135 （electronic Case Report Form, eCRF）规定采集的变量及采
136 集要求。变量主要有治疗/暴露、研究终点、基线变量和重要
137 协变量等，以及与变量对应的观察期/随访期与观测/随访时
138 间点/时间窗。治疗/暴露变量重点定义治疗组、对照组和伴随
139 治疗/合并治疗。研究终点需要定义有效性终点和安全性终点，
140 通常有效性终点还需要进一步明确主要终点和（关键）次要
141 终点，必要时也可以考虑探索性终点。重要的协变量确定依
142 据主要来自对目标研究人群现有的研究成果，例如指南、专
143 家共识、公开发表的文献、会议报告等提及的影响疗效的变
144 量/因素，也有来自项目组专家的认识。重要的基线变量应尽
145 可能完整，重要协变量的确定应具备合理性，可结合各因素
146 间的因果路径图确定，并综合考虑前期数据评估结果。在已
147 确定的重要协变量中，建议在方案中明确协变量的属性，如
148 效应修正因素、危险因素、混杂因素（包括时依混杂因素）、
149 中间变量、碰撞变量、工具变量等。应明确研究的观察期或
150 随访期，以及观测对象的观测或随访的起始时间、时间间隔
151 和时间点，合理定义窗口期。

152 （四）临床实践数据的治理/管理

153 人用经验信息中的临床实践数据因涉及一定的技术问
154 题，需要按照真实世界研究方案中关于真实世界数据的要求，

155 专门制定数据治理计划或数据管理计划，前者针对既往产生
156 的数据，后者针对前瞻性收集的数据。数据治理是由源数据
157 到分析数据库的治理过程，数据治理计划至少应包括：源数
158 据/源文件及其类型；数据采集方式及关键处理流程；采用的
159 数据模型和数据标准；缺失数据的处理方法；减少或控制使
160 用真实世界数据带来的潜在偏倚所采取的措施；质量控制和
161 质量保证；真实世界数据的适用性评估等。具体内容参见《用
162 于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则（试行）》。

163 （五）组织实施

164 组织实施计划主要考虑数据获取的渠道与合规性，数据
165 采集的质量控制，实施过程中的风险控制，项目管理与人员
166 配置等内容。

167 四、人用经验信息的收集整理

168 根据人用经验信息的收集整理计划，针对不同的信息来
169 源，分别收集整理处方来源与演变、关键药学资料、临床使
170 用情况和临床实践数据等四部分的信息。前三部分信息的收
171 集整理具体要求可参照《基于人用经验的中药复方制剂新药
172 临床研究技术指导原则（试行）》、《基于人用经验的中药复方
173 制剂新药药学研究技术指导原则（试行）》等。

174 （一）电子病例报告表设计与数据采集系统

175 根据研究目的和研究方案设计数据采集表/eCRF，以保
176 证采集研究方案要求的所有临床数据。确定所使用的数据采

177 集系统/数据平台(如电子数据采集(Electronic Data Capture,
178 EDC)系统),并建立数据库。。

179 (二) 临床实践数据的收集

180 临床实践数据主要分为日常诊疗记录和基于研究目的
181 建立的数据库或数据系统。

182 日常诊疗记录主要来自医院的电子病历系统和其它相
183 关联的信息系统。采集数据时应确保包含了研究单位所有符
184 合要求的病例,此时,制定正确的检索策略非常重要。如果
185 尚有纸质病历未录入信息系统,应将此部分数据纳入研究,
186 同时应注意保留纸质病历足够长的时间,以备将来出于监管
187 要求的数据核查。应根据 eCRF 进行数据的导入或人工录入。

188 基于研究目的(干预性或观察性研究)建立的数据库或
189 数据系统通常是采用某一数据标准形成的结构化数据,其数
190 据质量较好。但是,此类数据多未采用药物注册研究要求的
191 数据标准,在研究实施过程中可能未按照药物注册研究要求
192 进行质量控制,对所收集变量及其定义与准备开展的研究方
193 案可能不完全一致,因此,对于既往研究产生的数据需要按
194 照现行研究方案进行统一治理,形成满足注册递交标准的数
195 据库,具体可参照《药物临床试验数据递交指导原则(试行)》。
196 需要注意,既往研究产生的数据应能追溯到源数据。

197 若需要采集其它系统来源的数据,例如药品不良反应监
198 测中心的数据,死亡登记数据,ePRO 系统的数据等,同样应

199 注意数据的可追溯性。

200 (三) 临床实践数据的治理或管理

201 既往产生的临床实践数据均需要进行数据治理。数据治
202 理是指针对特定临床研究问题，为达到适用于统计分析（和
203 递交标准）的要求而对原始数据所进行的治理，其内容包括
204 但不限于：个人信息保护及数据安全性的处理，数据提取（含
205 多个数据源）、数据清洗（逻辑核查及异常数据处理、数据缺
206 失处理）、数据转化（数据标准、通用数据模型、归一化、自
207 然语言处理、医学编码、衍生变量计算）、数据传输和存储、
208 数据质量控制等若干环节。具体的数据治理方法可参照《用
209 于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则（试行）》。前
210 瞻性开展临床研究的数据管理方法可参照《药物临床试验数
211 据管理与统计分析计划指导原则》和《药物临床试验数据管
212 理工作技术指南》等指导原则。

213 (四) 数据治理/管理报告

214 数据治理/管理通常在数据库锁定后一定时间内完成。报
215 告应详细描述与数据治理/管理执行过程、操作规范及管理质
216 量相关的内容，包括但不限于：收集整理计划、参与单位/部
217 门及职责，主要时间节点，临床实践数据来源及采集流程，
218 eCRF 及数据库设计、数据核查和清理、医学编码、数据质量
219 保障、重要节点时的数据传输记录等数据治理/管理关键环节，
220 关键文件的版本变更记录，并描述与数据治理/管理计划的偏

221 离等。

222 五、人用经验信息收集整理需要关注的问题

223 (一) 关注人用经验信息收集整理的合规性

224 人用经验承载着药学相关信息和临床使用数据，应尽可能全面的收集人用经验信息，在数据收集整理的各个阶段
225 (数据采集、数据提取、数据传输、数据存储、数据交换、
226 数据销毁等)，都应严格遵守相关法律、法规和行业规范，确
227 保数据安全并符合伦理要求。
228

229 (二) 关注临床实践数据的质量

230 申请人应当对人用经验数据的真实性和可靠性负责，避免选择性使用数据。作为支持注册申请关键证据的人用经验
231 数据应具有可追溯性，并能支持药品监督管理部门开展相应的
232 药品注册数据核查。
233

234 (三) 关注结局测量方法的可靠性和一致性

235 对于既往产生的临床实践数据，结局指标/变量的定义及
236 记录甚为关键，应充分评估其权威性、可靠性以及随时间变
237 化的一致性。如果结局指标采用客观测量方法，测量方法及其
238 判断标准应一致，或不同的测量方法之间具有可互换性。
239 如果结局指标采用主观测量方法，如量表，应注意量表是否
240 经过临床验证，是否有足够的信度和效度。若采用不同的量
241 表，应评估不同量表之间的关联性。量表的使用参见《患者
242 报告结局在药物临床研发中应用的指导原则（试行）》。

243 (四) 人用经验信息的合理利用

244 在保证人用经验信息特别是临床实践数据的收集整理
245 满足安全、合规、质量要求的基础上，经处理后的数据应与
246 研究目的和研究设计所预期的用途相一致，以确保能够产生
247 可靠的回答预设科学问题的临床证据。

248 对于以人用经验支持注册上市的申报 3.2 类的品种，应
249 特别关注目标疾病人群、对照的选择、用法用量、充足的样
250 本量、有效性评价及安全性评价等重要数据，使其符合中医
251 药理论且能够支持拟定的功能主治和用法用量。

252 (五) 患者为中心的药物治疗理念的贯彻

253 鼓励在中药复方制剂的新药研发中贯彻 PFDD 理念。申
254 请人可根据处方组成所依据的中医药理论和中医临床实践
255 情况，结合目标适应病症当前的诊疗现状、未被满足的临床
256 需求等，收集处方发明人、临床使用者、患者等关于组方目
257 的和临床实际使用情况的体验数据。

258 对于采用 PFDD 等新工具新方法探索符合中医药特点的
259 疗效评价工具与指标的，可参考以患者为中心的药物治疗相
260 关技术指导原则。当患者体验数据作为关键性证据或关键性
261 证据之一支持获益-风险评估时，需要提前与审评机构沟通，
262 确保按照预先制定的具有良好设计的研究方案收集数据，并
263 确保研究样本的代表性、数据采集的规范性，以及数据的可
264 靠性、完整性和真实性。

265 (六) 及时开展关键的药学研究

266 基于对初步评估所需的人用经验信息要求，建议尚处于
267 优化阶段的处方，在药味相对固定的前提下，在进一步收集
268 临床实践数据前或前瞻性临床研究数据产生前，尽早开展关
269 键的药学研究。

附件 8

关于将羟钴胺注射液纳入《以患者为中心的罕见疾病药物研发试点工作 计划（“关爱计划”）》试点项目的公示

发布日期：20241024

依据《以患者为中心的罕见疾病药物研发试点工作（“关爱计划”）申报指南》，现将拟纳入“关爱计划”试点项目的基本信息予以公示，公示时间截止至 2024 年 10 月 31 日。

品种名称：羟钴胺注射液

申报单位：华润双鹤药业股份有限公司

适应症：本药物适用于儿童甲基丙二酸血症（MMA）伴或不伴同型半胱氨酸血症患者代谢紊乱的治疗。

申报阶段：A 阶段-研发立项阶段。

工作要点：在研发立项阶段，进行患者详细调研问卷收集，为后续药物的开发、剂型等提供依据；同时进一步丰富 MMA 疾病自然史的数据。

如有异议，请将具体意见发送至邮箱：wangxiaoyan@cde.org.cn。

国家药品监督管理局药品审评中心

2024 年 10 月 24 日

附件 9

**关于将 Marstacimab 纳入《以患者为中心的罕见疾病药物研发试点工作
计划（“关爱计划”）》试点项目的通知**

发布日期：20241024

依据《以患者为中心的罕见疾病药物研发试点工作（“关爱计划”）申报指南》，
现将 Marstacimab 纳入“关爱计划”，试点项目的基本信息如下：

品种名称：Marstacimab

申报单位：辉瑞投资有限公司

适应症：本品适用于患有以下疾病的 12 岁及以上患者的治疗，以减少出血
发作：血友病 A（先天性凝血因子 VIII 缺乏症）不伴凝血因子 VIII 抑制物，或
血友病 B（先天性凝血因子 IX 缺乏症）不伴凝血因子 IX 抑制物。

申报阶段：D 阶段-上市申请前/上市申请阶段。

工作要点：计划在上市后研究阶段使用相关量表收集与评估安全性、有效性
及便利性等相关的患者体验数据。

国家药品监督管理局药品审评中心

2024 年 10 月 24 日

附件 10

关于将 Fitusiran 注射液纳入《以患者为中心的罕见疾病药物研发试点工作计划（“关爱计划”）》试点项目的公示

发布日期：20241024

依据《以患者为中心的罕见疾病药物研发试点工作（“关爱计划”）申报指南》，现将拟纳入“关爱计划”试点项目的基本信息予以公示，公示时间截止至2024年10月31日。

品种名称：Fitusiran 注射液

申报单位：Genzyme Corporation

适应症：本品适用于作为常规预防治疗，用于有或无凝血因子 VIII 或 IX 抑制物的血友病 A 或 B 的成人患者和≥12 岁青少年患者，以预防或减少出血的发生频率。

申报阶段：D 阶段-上市申请前/上市申请阶段。

工作要点：计划在临床试验中开展患者定性访谈研究，在上市后研究阶段收集与评估安全性、有效性及在使用 fitusiran 前后血友病治疗体验等相关的患者体验数据。

如有异议，请将具体意见发送至邮箱：wangxiaoyan@cde.org.cn。

国家药品监督管理局药品审评中心

2024 年 10 月 24 日

附件 11

《国家药监局 国家中医药局关于支持珍稀濒危中药材替代品研制有关事项的公告》 政策解读

一、《国家药监局 国家中医药局关于支持珍稀濒危中药材替代品研制有关事项的公告》（以下简称《公告》）出台背景和意义是什么？

珍稀濒危中药材是中药的重要组成部分，在中医药防治重大疾病中发挥独特作用。加强珍稀濒危野生药用动植物资源保护、开展珍稀濒危中药材野生抚育、人工繁育和替代品研制，是现阶段突破中医药发展中资源约束的关键路径，对保障中药可持续发展、保护生态环境、维护人民健康等具有重要意义。《药品管理法》《中医药法》分别规定“国家保护野生药材资源”“支持依法开展珍贵、濒危药用野生动植物的保护、繁育及其相关研究”。

《中共中央 国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》（以下简称《意见》）对“支持珍稀濒危中药材替代品的研究和开发利用”进行部署。

近年来，随着全球气候变化、生长环境改变、物种适应能力降低等原因，珍稀濒危动植物药材资源日益枯竭。珍稀濒危动植物药材的短缺或消失，不仅影响人民用药需求，也阻碍了中药产业的传承创新和可持续发展。目前，关于濒危药材的野生抚育或

人工繁育技术，短期内仍难以解决产业发展带来的供需矛盾。两会人大代表和政协委员多次呼吁支持和鼓励开展濒危药材原创替代品的研究开发。当前，亟需对珍稀濒危中药材进行深入的科学研究，阐明其中的药效物质，并支持开展替代品的研制或寻找，为满足临床用药需求、保护濒危野生动植物、保障中药疗效发挥积极作用。

国家药监局深入学习习近平生态文明思想，高度重视中药资源的保护和可持续利用，遵循《药品管理法》《中医药法》有关规定，贯彻落实《意见》关于“支持珍稀濒危中药材替代品的研究和开发利用”工作部署，积极配合有关部门加强濒危野生动植物保护，不断强化濒危野生动植物药材入药管理，研究完善相关技术要求和标准，持续加强珍稀濒危药材替代品研制和注册管理相关工作。

二、《公告》主要有哪些内容？

《公告》主要涵盖“聚焦重点品种、鼓励研发创新、加强产学研合作、畅通注册路径、加强技术指导、加速审评审批、加强上市后监管”等方面内容。

一是聚焦重点品种。根据临床用药需求，结合珍稀濒危中药材资源和具体品种情况，现阶段重点支持穿山甲、羚羊角、牛黄、熊胆粉、冬虫夏草等珍稀濒危中药材用于中药生产的替代品研制。

二是鼓励研发创新。支持将临床急需的珍稀濒危中药材替代品研究纳入相关科研项目，其研究成果可作为中医药科技成果进行登记，符合条件的优先向国家推荐相关奖励。

三是加强产学研合作。结合临床用药和产业发展需求，深化产学研医协同创新，推动珍稀濒危中药材替代品研究关键技术联合攻坚，加快促进科研成果转化和推广应用。

四是明确注册路径。基于珍稀濒危中药材替代品研制的不同情形，提出了现阶段两种路径申报：一是对已有国家药品标准的珍稀濒危中药材替代品的研制，可按照中药注册分类中“其他情形”进行申报；二是对于新研制的珍稀濒危中药材替代品，按照《中药注册分类及申报资料要求》“1.3 新药材及其制剂”注册类别进行申报。申请人在申报前可就关键技术问题与药品审评中心进行沟通交流。

五是完善研制技术要求。加强中药监管科学研究，充分发挥专家智库作用，按照不同的注册申报路径，分类别、分情形研究制定珍稀濒危中药材替代品研究相关技术指导原则，指导科学开展替代品研制。

六是加速审评审批。对珍稀濒危中药材替代品研制按照“提前介入、一企一策、全程指导、研审联动”的原则，做好全程服务指导。对临床定位清晰且具有明显临床价值的珍稀濒危中药材替代品实行优先审评审批。对本公告第一条中所列重点支持的珍稀濒危中药材替代品和国务院卫生健康或者中医药主管部门认定急需的其他珍稀濒危中药材替代品，且药物临床试验已有数据显示疗效并能预测其临床价值的，可以附条件批准。

七是加强上市后监管。要求严格质量监管，加强上市后研究评价，各省级药品监督管理部门应当加强对辖区内珍稀濒危中药材替代品生产质量的严格监管，加强不良反应监测与评价。相关

药品上市许可持有人应当履行主体责任，深入开展上市后研究和评价，为进一步完善替代品的应用和管理积累数据。

三、《公告》出台了哪些措施支持珍稀濒危中药材替代品研制？

《公告》明确了支持珍稀濒危中药材替代品研制的具体措施。

一是对注册申报路径予以明确。根据珍稀濒危中药材替代品研制的不同情形，分别按照《中药注册分类及申报资料要求》中“其他情形”或“1.3 新药材及其制剂”注册类别进行申报。

二是完善研制技术要求。加强中药监管科学研究，按照不同注册申报路径，分类别、分情形研究制定珍稀濒危中药材替代品研究相关技术指导原则，指导科学开展替代品研制。

三是全程注册指导服务。将珍稀濒危中药材替代品作为重点品种，按照“提前介入、一企一策、全程指导、研审联动”的原则，做好全程服务指导。

四是对符合条件的品种实施优先审评审批和附条件批准。对临床定位清晰且具有明显临床价值的珍稀濒危中药材替代品实行优先审评审批。对重点支持的穿山甲、羚羊角、牛黄、熊胆粉、冬虫夏草等珍稀濒危中药材替代品和国务院卫生健康或者中医药主管部门认定急需的其他珍稀濒危中药材替代品，且药物临床试验已有数据显示疗效并能预测其临床价值的，可以附条件批准。

五是在科研立项、科技成果登记工作中给予支持。支持将临床急需的珍稀濒危中药材替代品研究纳入相关科研项目，其研究

成果可作为中医药科技成果进行登记,符合条件的向国家推荐相关奖励。

四、如何加强珍稀濒危中药材替代品的监管?

国家药监局不断强化濒危野生动植物药材入药管理,研究完善相关技术要求和标准,持续加强珍稀濒危药材替代品研制和监管相关工作,在坚持“四个最严”和保障公众用药安全有效的前提下,妥善处置好珍稀濒危药材可持续利用与药品科学监管之间的关系。一是重点支持具有一定研究基础且临床需求大的品种,不断完善研制技术要求,避免替代品泛滥和研制泛化,影响中药质量。二是要求各省级药品监督管理部门加强对辖区内珍稀濒危中药材替代品生产质量的严格监管,加强不良反应监测与评价。三是要求相关药品上市许可持有人应当履行主体责任,深入开展上市后研究和评价,为进一步完善替代品的应用和管理积累数据。

附件 12

国家药监局关于印发生物制品分段生产试点工作方案的通知

国药监药管〔2024〕24 号

各省、自治区、直辖市和新疆建设兵团药品监督管理局：

为深入贯彻党的二十大和二十届二中、三中全会精神，落实党中央、国务院支持生物医药产业高质量发展决策部署，国家药监局研究制定了《生物制品分段生产试点工作方案》，现予印发，请认真组织实施。

国家药监局

2024 年 10 月 21 日

生物制品分段生产试点工作方案

为深入贯彻党的二十大和二十届二中、三中全会精神，落实党中央、国务院关于支持生物医药产业高质量发展决策部署，适应生物医药产业发展新形势，进一步深化药品监管制度改革，培育生物医药领域新质生产力，制定本方案。

一、工作目标

基于我国生物医药产业发展现状和监管实际，强化药品上市许可持有人（以下简称持有人）药品质量安全主体责任和地方药品监管部门属地监管责任，提升持有人对生物制品分段生产的质量管理和风险防控能力，确保产品质量安全。针对生物制品分段生产的审评审批、企业质量管理、上市后监管等环节，探索建立科学、高效的全过程管理制度体系，推动生物医药产业优化资源配置，有序融入国际产业链，实现产业高质量发展。

二、纳入试点工作的有关要求

（一）试点区域

试点地区包括党中央、国务院区域协调发展战略提出探索生物制品分段生产

任务的省级行政区域，以及生物医药产业聚集、确有项目需求且生物制品监管能力较强的省级行政区域。

（二）试点企业

试点品种的持有人应当具备试点品种的自主研发、质量管理、风险防控和责任赔偿能力，持有人及分段生产的相关受托生产企业应当执行统一的质量管理体系。

参加试点工作的受托生产企业应当具备完善的药品质量保证体系，具有三年以上生物制品商业化生产经验。

（三）试点品种

试点品种原则上应当为创新生物制品、临床急需生物制品或者国家药监局规定的其他生物制品，包括多联多价疫苗、抗体类生物制品、抗体偶联类生物制品、胰高血糖素样肽-1 类生物制品以及胰岛素类生物制品等。

（四）试点期限

试点工作自本方案印发之日起实施，至 2026 年 12 月 31 日结束。

三、试点工作安排

（一）方案审核

拟参加试点工作的药品注册申请人（含境外申请人指定的办理相关药品注册事项的中国境内企业法人，以下简称注册申请人）、持有人（含境外持有人指定的履行持有人义务的中国境内企业法人），应当于 2025 年 12 月 31 日前向所在地省级药品监督管理局（以下简称省级药监局）提出试点申请。省级药监局依申请初步遴选试点企业和试点品种，结合本地区实际研究制定本省生物制品分段生产试点方案和质量监管方案，按照“一品一策”原则经所在地省级人民政府审核同意后，报送国家药监局。分段生产委托双方不在同一个省（自治区、直辖市）的，由注册申请人、持有人所在地省级药监局会同受托生产企业所在地省级药监局共同研究分段生产试点方案和质量监管方案，经注册申请人、持有人所在地省级人民政府审核同意后，报送国家药监局。

国家药监局对省级药监局报送的试点方案、质量监管方案进行审核，综合评估省级药监局的监管能力、试点企业和试点品种符合性等。

（二）试点实施

经综合评估确认符合试点要求的，由注册申请人、持有人以及受托生产企业按照我国药品生产监督管理相关法律法规等要求履行《药品生产许可证》申请或者变更程序，并按照我国药品审评审批相关法律法规等要求履行相应的药品上市许可或者上市后变更申报程序。省级药监局指导委托双方企业做好药品生产许可证明文件核发或者变更药品生产范围等申请事宜，依职责做好试点相关生产许可工作，试点品种及其持有人、受托生产企业的日常监管工作。

（三）试点总结

试点工作结束前，试点区域省级药监局应当组织试点企业开展评估，并综合企业评估情况和省级药监局监督管理情况等，系统梳理试点工作成效，全面评估生物制品分段生产风险及风险控制措施有效性，深入分析试点过程中存在的困难问题和应对举措，归纳可复制、可推广的监管经验做法，形成试点工作总结，并报送国家药监局。

四、试点企业的责任与义务

（一）参加试点工作的持有人及受托生产企业应当严格落实《国家药监局关于发布〈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〉的公告》（2022 年 第 126 号）、《国家药监局关于加强药品上市许可持有人委托生产监督管理工作的公告》（2023 年 第 132 号）要求，健全质量管理和生产管理组织机构，配备与产品规模相适应的质量管理和生产管理相关工作人员，建立覆盖试点品种研发、生产、检验、追溯、上市后监测与评价全过程的药品质量管理体系，确保试点品种质量安全。

（二）参加试点工作的持有人应当建立完善的药品质量管理体系，每个试点品种在产期间选派两名以上熟悉产品生产工艺和药品 GMP 管理要求的技术人员至受托生产企业驻厂指导和监督，确保委托双方质量管理体系标准统一、有效衔接。相关持有人应当建立责任赔偿的相关管理制度和程序，具备与试点品种的风险程度、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。开展疫苗分段委托生产的，还应当符合《中华人民共和国疫苗管理法》以及《疫苗生产流通管理规定》等要求。

五、监督管理

（一）试点品种研发及审评审批管理要求

试点品种申请人应当按照《药品注册管理办法》等关于申报上市许可、上市后变更补充申请的相关要求提交证明性文件。其中，申请人《药品生产许可证》应载明原液及制剂生产地址，原液和（或者）制剂受托生产企业《药品生产许可证》应载明原液和（或者）制剂生产地址；核发的《药品注册证书》《制造及检定规程》的“生产企业”及“生产地址”项下均应明确原液和制剂相应信息。

（二）试点品种上市后监管要求

省级药监局应当严格落实属地监管责任，加强对试点企业和试点品种的监管力度，对试点品种实施年度全覆盖检查和抽检，积极接受企业的委托检验，督促试点企业全面落实产品质量安全主体责任，保障分段生产药品安全、有效、质量可控。省级药监局应当将试点相关企业和品种纳入重点监管范围，对试点品种开展每年不少于一次的全体系 GMP 符合性检查。必要时，持有 B 类药品生产许可证的持有人所在地省级药监局可成立工作小组，围绕建立健全质量管理体系对企业加强监管和指导。

六、保障措施

（一）加强组织协调。国家药监局统筹推进试点工作，组织研究重大事项。各试点区域省级药监局成立工作专班，细化任务分工，协调推进试点各项工作。

（二）强化业务指导。国家药监局审评、检查、检验等专业技术机构对试点品种的审评审批、监督检查、药品检验等给予指导和支持。国家药监局相关司局做好对试点省级药监局的业务指导工作。

（三）严守工作纪律。各单位开展试点工作，应当严格遵守国家药监局关于防范利益冲突和廉政风险等相关要求，确保试点工作公平公正、平稳高效。