

中、美、欧、日药典机构和药品监管机构发布的相近内容通用技术要求的比较研究

徐昕怡¹, 于文力², 李丹³, 王冠男⁴, 李衡⁵, 王芸⁶, 刘贞⁷, 陶乐然⁸, 宋峰昀⁹, 杨昭鹏^{1*} (1. 国家药典委员会, 北京 100061; 2. 欧加隆(上海)医药科技有限公司, 上海 200030; 3. 默沙东研发(中国)有限公司, 北京 100012; 4. 拜耳医药保健有限公司, 北京 100176; 5. 默克雪兰诺(北京)医药研发有限公司, 北京 100016; 6. 中国外商投资企业协会药品研制和开发工作委员会, 北京 100125; 7. 江西省药品检验检测研究院, 南昌 330029; 8. 首都医科大学药学院, 北京 100069; 9. 中国食品药品检定研究院, 北京 102629)

摘要:目的 为完善我国药典机构和药品监管机构发布的相近内容指导原则(通用技术要求)的制定机制和收载内容提供参考借鉴。方法 通过梳理中国、美国、欧洲、日本药典机构和药品监管机构发布的内容相近的指导原则(通用技术要求),从制定目的、适用范围和具体内容的相同点、区别点、相互引用情况进行比较和分析。结果 在制剂、生物制品、稳定性、杂质、溶出度、微生物检测、分析方法验证等方面,中、美、欧、日药典机构和药品监管机构存在相近内容的指导原则(通用技术要求),在制定目的和侧重点上有所差异。除我国外,其他国家或地区药典机构和药品监管机构发布的相近内容指导原则(通用技术要求)中重复内容较少,没有相互冲突的内容,两者相互补充,共同支撑药品标准体系。结论 建议由我国药品监管机构牵头确定主题,进一步优化完善协调机制,根据各机构的职能,协调、统一药典机构和药品监管机构制定的指导原则(通用技术要求),确保两者在制定目的、适用范围和收载内容上定位清晰。加强两者的互操作性,并与国际标准保持同步。

关键词:药典;监管;指导原则;通用技术要求;比较

doi:10.11669/cpj.2024.18.013 中图分类号:R95 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2024)18-1764-09

Comparison of General Technical Requirements for Similar Content Published by Pharmacopoeia Agencies and Drug Regulatory Agencies in China, United States, Europe, and Japan

XU Xinyi¹, YU Wenli², LI Dan³, WANG Guannan⁴, LI Heng⁵, WANG Yun⁶, LIU Zhen⁷, TAO Leran⁸, SONG Haoyun⁹, YANG Zhaopeng^{1*} (1. Chinese Pharmacopoeia Commission, Beijing 100061, China; 2. Organon (Shanghai) Pharmaceutical Technology Co., Ltd, Shanghai 200030, China; 3. MSD Research and Development (China) Co., Ltd, Beijing 100012, China; 4. Bayer Healthcare Co., Ltd, Beijing 100176, China; 5. Merck Serrano (Beijing) Pharmaceutical Research and Development Co., Ltd, Beijing 100016, China; 6. China Association of Enterprises with Foreign Investment R&D-based Pharmaceutical Association Committee, Beijing 100125, China; 7. Jiangxi Institute for Drug Control, Nanchang 330029, China; 8. School of Pharmaceutical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 9. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To provide reference and guidance for improving the development mechanism and content of guidelines (general technical requirements) for similar content published by Chinese pharmacopoeia commission and drug regulatory agency. **METHODS** By reviewing the similar guidelines (general technical requirements) published by pharmacopoeia commissions and drug regulatory agencies in China, the United States, Europe, and Japan, a comparison and analysis were conducted on their similarities, differences, and mutual references in terms of their development purposes, scope of application, and specific content. **RESULTS** In terms of preparations, biological products, stability, impurities, dissolution, microbiological testing methods, and validation of analytical methods, pharmacopoeia commissions and drug regulatory agencies in China, the United States, Europe, and Japan have similar guidelines (general technical requirements), and there are differences in the purposes and focuses. Except for China, other countries or regions have less repetitive content and no conflicting content in the guidelines (general technical requirements) for similar content published by pharmacopoeia commissions and drug regulatory agencies. The two complement each other and jointly support the drug standard system. **CONCLUSION** It is recommended that China's drug regulatory agency take the lead in determining the subjects, further optimizing and improving the harmonization mechanism, and harmonizing and unifying the guidelines (general technical requirements) developed by pharmacopoeia commission and drug regulatory agency based on the functions of each agency, to ensure that the two are clearly positioned in terms of development purposes, scope of application, and content. Strengthen the interoperability of similar content guidelines published by pharmacopoeia agency and drug regulatory agency and keep pace with international standards.

KEY WORDS: pharmacopoeia; regulation; guideline; general technical requirement; comparison

基金项目:中国药品监督管理研究会研究课题“各国药品标准体系比较研究”课题资助(2023-Y-Y-003)

作者简介:徐昕怡,女,博士研究生,副主任药师 研究方向:药品标准 * 通讯作者:杨昭鹏,男,主任药师 研究方向:药品标准
Tel:(010)67079522

近年来,随着医药产业全球化日益加深,药品领域新理念、新技术、新产品层出不穷,我国医药行业对各类型药品标准的需求不断增加,我国药品监管机构和药典机构均发布了有关药品研发和质量控制的指导原则(通用技术要求),我国药品标准的供给显著增强^[1-6]。但与此同时,我国药品监管机构和药典机构发布的指导原则(通用技术要求)间系统性不强、协调性不足、内容交叉重复等问题也逐步显现,迫切需要对两个指导原则(通用技术要求)体系的关系进行更深层次的研究和改进。本研究通过梳理中国、美国、欧洲、日本的药品监管机构和药典机构发布的内容相近的指导原则(通用技术要求),从制定目的、适用范围和具体内容上的相同点、区别点、相互引用情况进行了比较和分析,提出对我国药品监管机构和药典机构发布的相近内容指导原则(通用技术要求)的制定机制和收载内容的完善建议。

1 各药典机构和药品监管机构发布的相近内容指导原则(通用技术要求)的比较

1.1 《中国药典》2020年版(*Ch. P*)与国家药品监督管理局发布的内容相近的指导原则(通用技术要求)比较

与国家药品监督管理局发布的内容相似的指导原则(通用技术要求),见表1。主要分布在生物制品总论、生物制品通则、制剂通则、与制剂有关的指导原则、分析方法验证指导原则、杂质指导原则,以及个别生物制品和微生物检查法^[7-8]。两者的区别与联系存在以下特点:国家药品监督管理局发布的指导原则与《中国药典》通用技术要求有部分相似的药学内容,但国家药品监督管理局发布的指导原则侧重于研发、临床前研究、临床研究到上市不同阶段提出技术要求考虑,以及对申报资料要求和技术审评考量等,以指导企业研究开发。对于涉及到的常规检测项目通常可采用现行版药典收载的方法。《中国药典》2020年版通用技术要求通常具有更全面的药学内容,对生产和质量控制、检定及采用的方法都有详细要求,更侧重上市要求及上市后的一般技术要求。

两者在17个指导原则(通用技术要求)的内容上有所重复(除表1第13、19项),在3个指导原则(通用技术要求)的内容上有所冲突(表1第8、14、17项),冲突多存在于具体的要求以及参数,包括分析方法验证的验证参数,原料药与制剂稳定性试验条件要求,咀嚼片崩解时间研究等。如我国药品监督管理局发布的“化学药物质量控制分析方法验证

技术指导原则”含量测定范围应为测试浓度的80%~100%或更宽;而《中国药典》2020年版9101分析方法验证指导原则规定原料药和制剂含量测定范围一般为测定浓度的80%~120%。国家药品监督管理局发布的“咀嚼片(化学药品)质量属性研究技术指导原则(试行)”中规定“应对咀嚼片的崩解时限进行研究”,而《中国药典》2020年版通则0101片剂中规定“咀嚼片不进行崩解时限检查”等。

在相互引用情况方面,18个国家药品监督管理局发布的指导原则均参考或引用了《中国药典》,但是引用的内容是基于发布日期,而不是目前《中国药典》2020年版,可能存在与《中国药典》2020年版通用技术要求不一致的情况。未见《中国药典》通用技术要求中明确引用国家药品监督管理局发布的指导原则。两者均有参考国际人用药品注册技术协调会(International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH)指导原则的情况。

1.2 美国药典(United States Pharmacopoeia, *USP*) 2023年版与美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, *FDA*)发布的内容相近的指导原则(通用技术要求)比较

*USP*与*FDA*内容相似的指导原则(通用技术要求)共有16个,见表2。主要分布在制剂、生物制品、杂质、溶出度、近红外光谱、微生物检测方法、稳定性、无菌包装系统方面。*USP*与*FDA*指导原则(通用技术要求)的内容互相补充,各有侧重^[9-10]。*USP*通用技术要求侧重于技术原理、设备和测试要求等技术方面的阐述;*FDA*指南则侧重于药品研发、监管法规、执行要求和注册申请相关要求的阐述。*FDA*相关指南与*USP*通用技术要求互为补充。两者的区别与联系存在以下特点:*FDA*指南总体协调*USP*和其他通用技术要求,*USP*通用技术要求支撑了*FDA*指南。*FDA*指南为相关*USP*通用技术要求存在的潜在误读或未覆盖的部分提供指导,协助生产商更好地执行*USP*通用技术要求。*USP*也为*FDA*进行了补充说明,协助申请人了解药品研究、质量控制和注册申请的要求。在16个内容相近的通用技术要求中,12个*FDA*指南引用了*USP*通用技术要求,4个*USP*通用技术要求(基因治疗产品,含有纳米材料的制剂,亚硝胺杂质,化学和生物制药原料、中间体和制剂的物理稳定性评估和控制)引用了*FDA*指南。在元素杂质、微生物检测领域,*FDA*指南总体协调*USP*和其他通用技术要求。

表 1 《中国药典》2020 年版与国家药品监督管理局发布的内容相近的指导原则(通用技术要求)比较

序号	《中国药典》2020 年版通用技术要求名称	国家药品监督管理局技术指导原则名称	相同点	区别点	相互引用情况
1	人用重组 DNA 蛋白制品总论	人用重组 DNA 制品质量控制技术指导原则	药学总体要求相似	适用范围、主体内容、标准物质、生产操作要求均不同	监管指南要求:凡属于一般生物制品有关的质量控制,均按现行版《中国药典》有关规定执行
2	人用重组单克隆抗体制品总论	人用单克隆抗体质量控制技术指导原则	适用范围相似	基本要求、主体内容侧重点不同	监管指南要求:无菌、支原体、热原等检项均按现行版《中国药典》有关规定执行
3	人用基因治疗制品总论	人基因治疗研究和制剂质量控制技术指导原则	药学总体要求相似	适用范围、主体内容不同:监管指南侧重于规范注册申报基因治疗类产品的整体要求等。《中国药典》2020 年版是人用基因治疗制品生产和质量控制的通用性技术要求	监管指南要求:工程菌主种子库和工作种子库的建立和检测应按《中国药典》2020 年版相关要求建立
4	人用基因治疗制品总论	体内基因治疗产品药学研究与评价技术指导原则(试行)	①监管指南明确体内基因治疗产品的药学研究应符合《中国药典》要求 ②产品类别范围一致 ③质量控制要求基本相同	内容侧重点不同	监管指南引用《中国药典》2020 年版
5	生物制品生产检定用动物细胞基质制备及质量控制	重组制品生产用哺乳动物细胞质量控制技术评价一般原则	均对重组工程细胞全面检定、细胞传代和扩增培养、稳定性研究、细胞库建立和管理等提出要求	适用范围和内容侧重不同。监管指南参考《中国药典》2005 年版,针对重组哺乳动物细胞的质量控制特点,补充提出更加具体化的技术评价基本原则	监管指南参考《中国药典》2005 年版,相同的部分以参见的方式直接引用,不再重复有关内容
6	生物制品生产检定用动物细胞基质制备及质量控制	疫苗生产用细胞基质研究审评一般原则	均对生产用细胞基质进行分类、描述细胞基质的一般技术要求和评价、新细胞系/株的技术要求	适用范围和内容侧重不同。《中国药典》对于生产检定用细胞基质制备质量控制更加全面和系统。监管指南发布时间较早,更多集中在疫苗生产用细胞基质提出一般技术考虑以指导企业研究开发	监管指南参考《中国药典》2005 年版
7	生物制品病毒安全性控制	生物组织提取制品和真核细胞表达制品的病毒安全性评价技术审评一般原则	①均对“微生物或人/动物源的细胞、组织和体液等为起始原材料”生物制品的病毒安全性控制提出一般要求 ②均指出病毒安全性控制是全过程的控制	监管指南更多从临床研究到上市不同阶段提出技术要求考虑。《中国药典》2020 年版更加侧重上市要求及上市后的一般技术要求	监管指南参考《中国药典》2005 年版
8	0101 片剂	咀嚼片(化学药品)质量属性研究技术指导原则(试行)	部分药理学内容要求类似	①制定目的、适用范围和收载侧重不同 ②监管指南规定“应对咀嚼片的崩解时限进行研究”,《中国药典》规定“咀嚼片不进行崩解时限检查”	监管指南指出“关于咀嚼片的其他关键质量属性,建议参考国家局或者 ICH 发布的相关指导原则或者国内外药典等要求开展相关研究”
9	0102 注射剂	多组分生化药注射剂基本技术要求(试行)	均规范注射剂研究	适用范围、内容侧重不同	监管指南中的分析方法常规项目通常可采用现行版药典收载的方法
10	0105 眼用制剂	化学药品仿制药溶液型滴眼剂药学研究技术指导原则	①均描述了眼用制剂的定义和分类 ②均指出“多剂量滴眼剂一般应加适当抑菌剂,处方的抑菌效力应符合《中国药典》抑菌效力检查法的规定” ③化学药品仿制药溶液型滴眼剂的质量研究与控制技术要求部分内容要求与《中国药典》应开展的检查项有重复	制定目的、适用范围、收载侧重不同	监管指南中眼用制剂的定义和分类引用了《中国药典》
11	0111 吸入制剂	吸入制剂质量控制研究技术指导原则	①均为吸入制剂的质量控制研究等提供指导 ②吸入制剂的定义、部分质量控制研究的内容类似	收载侧重不同	监管指南的部分检项可参考药典相应内容
12	0111 吸入制剂 0951 吸入制剂微细粒子空气动力学特性测定法	化学药品吸入液体制剂药理学研究技术要求	雾化装置有部分重复	①制定目的、适用范围和收载侧重不同 ②监管指南对于吸入液体制剂关键质量属性的规定,除了药典中规定的检测项目,还包含了性状、溶液的澄清度和颜色、pH 值、渗透压、有关物质、装量、装量差异、含量等	监管指南参考《中国药典》2020 年版

序号	《中国药典》2020 年版通用技术要求名称	国家药品监督管理局技术指导原则名称	相同点	区别点	相互引用情况
13	3411 牛血清白蛋白残留量测定法 3604 新生牛血清	细胞培养用牛血清生产和质量控制技术指导原则	无	制定目的不同,总体差异较大	监管指南规定生产用水及其他材料应符合《中国药典》的要求 两者无相互引用
14	9001 原料药与制剂稳定性试验指导原则	化学药物稳定性研究技术指导原则	均是对原料药与制剂稳定性研究的要求	稳定性试验条件要求不同	
15	9013 缓释、控释和迟释制剂指导原则	化学药物口服缓释制剂药学研究技术指导原则	缓释制剂的处方工艺研究的基本原则、常用的调释技术介绍、质量控制研究等有重复	制定目的、适用范围和收载侧重不同	监管指南参考了《中国药典》2005 年版
16	9015 药品晶型研究及晶型质量控制指导原则	化学仿制药晶型研究技术指导原则(试行)	①均旨在规范药品晶型研究和晶型质量控制的技术内容 ②均规定了晶型稳定性、晶型的表征和控制相关内容	适用范围、收载侧重不同	监管指南参考了《中国药典》
17	9101 分析方法验证指导原则	化学药物质量控制分析方法验证技术指导原则	①制定目的相似 ②验证内容均包含方法的专属性、线性、范围、准确度、精密度、检测限、定量限、耐用性	适用范围,需验证的检测项目,验证内容,数据要求,范围要求,准确度、精密度、重复性测定方法,方法再验证等存在不同	监管指南参考 FDA 指南,ICH Q2A、Q2B 以及《中国药典》2000 年版
18	9306 遗传毒性杂质控制指导原则 9102 药品杂质分析指导原则 0800 限量检查法	化学药物杂质研究技术指导原则	均是对杂质的控制要求	收载侧重不同	监管指南中杂质的具体检测方法可参考《中国药典》
19	9202 非无菌产品微生物限度检查指导原则 1105 非无菌产品微生物限度检查:微生物计数法 1106 非无菌产品微生物限度检查:控制菌检查法 1107 非无菌药品微生物限度标准	非无菌化学药品及原辅料微生物限度研究技术指导原则(试行)	无	收载侧重不同	监管指南参考了《中国药典》2020 年版相关通用技术要求

在残留溶剂、溶出度领域,FDA 指南是对 USP 通用技术要求的补充。此外,USP 在“重组生物制品的细胞库规范”通用技术要求中明确其为对 FDA 细胞库的建立和表征原则的进一步说明。在 USP 基因治疗产品通用技术要求中也罗列了 FDA 指南。

对于相对成熟的主题,一般在 FDA 指南中引用 USP 相关通用技术要求。如元素杂质,FDA“制剂中元素杂质”指南中引用了 USP <232> 元素杂质限度、<233> 元素杂质测定;无菌检测,FDA 相关指南引用了 USP <1047> 基因治疗产品、<71> 无菌检查法;残留溶剂,FDA 指南引用了 USP <467> 残留溶剂的分析方法等。对于这些主题,FDA 指南和 USP 通用技术要求也引用了相同的国际标准,比如杂质章节均引用了 ICH Q3A 指导原则。

对于相对前沿的主题,USP 通用技术要求中引用了 FDA 相关指南,如亚硝酸胺等。此外,对于 USP 通用技术要求内容不完善的部分主题,FDA 指南补充了 USP,如 FDA 发布了“溶出装置 1 和 2 的机械校准的使用—现行良好生产规范”。

FDA 指南与 USP 无冲突,存在部分重复内容。在稳定性研究,包装系统的质量要求,元素杂质的限度、方法,近红外分析方法的开发和验证,基因治疗产品生产、质量、控制要求,纳米制剂的粒度分布、溶出,无菌保障、灭菌的场地、人员,亚硝酸胺杂质信息存在部分重复内容。相同主题的 USP 通用技术要

求和 FDA 指南一般引用相同的国际标准,如 ICH。

部分 USP 通用技术要求中提到其仅适用于 USP 各论品种。

1.3 欧洲药典(European Pharmacopoeia,EP)11.0 版与欧洲药品管理局(European Medicines Agency,EMA)发布的内容相近的指导原则(通用技术要求)比较

EP 与 EMA 内容相似的指导原则(通用技术要求)共有 17 个,见表 3。主要分布在生物制品总论、制剂通则、生物制品分析方法、溶出度测定、杂质分析、晶型分析、统计学方法、微生物检查法^[11-12]。EP 通用技术要求与 EMA 指南在适用范围上部分相同,但侧重点不同:EP 通用技术要求通常为制剂通则、特定一类产品的总论、基本质量要求(接受标准)和检验方法。EMA 指南则针对临床和上市申请的考量,提供监管机构在质量、安全、有效、风险评估和预防等方面的要求。EP 通用技术要求与 EMA 指南基本没有内容重复,也无冲突。两者的区别与联系存在以下特点:EMA 指南的正文开始部分一般会直接指出需要与本指南一同阅读的 EP 通用技术要求和其他相关指南[比如 ICH、国际标准化组织(International Organization for Standardization,ISO)等]。例如在 EMA“透皮贴剂的质量”指导原则中,第三部分“法律依据”就指出,应当与欧盟指令 2001/82/EC、相关药典各论和 ICH 指导原则一同阅读,包括 EP 1011,ICH Q1、Q2、Q8 等。

表2 美国药典(USP)与美国食品药品监督管理局(FDA)发布的内容相近的指导原则(通用技术要求)比较

序号	USP 通用技术要求名称	FDA 指南名称	相同点	区别点	相互引用情况
1	<1>注射剂和植入制剂(经肠胃)—产品质量测试 <51>抗菌剂有效性检查法 <61>非无菌产品微生物检查法;微生物技术检测 <71>无菌检查法 <87>体外生物反应性检查法 <88>体内生物反应性检查法 <161>医疗器械—细胞内毒素和热原检测 <381>注射产品包装和递送系统的弹性密封件 <601>吸入和鼻用制剂;气雾剂、喷雾剂、粉雾剂—性能质量测试 <661>塑料包装系统及其材料构成 <671>容器—性能测试 <771>眼用软膏—质量测试 <1041>生物制剂 <1151>药物剂型	人用药物和生物制品的容器封闭系统—工业指南	均涉及包装系统的质量要求	制定目的和侧重点不同	USP 支撑了 FDA 指南
2	<5>吸入和鼻腔用药品一般信息和产品质量检验	鼻腔喷雾和吸入溶液、悬浮液和喷雾药品—化学、制造和控制文件;工业指南	①均针对吸入和鼻用给药制剂制定 ②均包含质量方面的考量 ③对产品的特殊性质方面的阐述有所重复	制定目的、范围和侧重点不同	两者无相互引用
3	<85>细菌内毒素检查 <151>热原检查法 <161>医疗器械—细菌内毒素和热原	热原和内毒素检测:问题和答案	①均对热原和内毒素提供相关指导 ②均适用于药品和医疗器械	制定目的、范围和侧重点不同	①FDA 指南不涵盖整个热原和内毒素的测试,而是为相关药典通则要求的误读或未覆盖的部分提供指导 ②FDA 指南总体协调 USP <85>、<161>和<151>,及美国医疗仪器促进协会(Association for the Advancement of Medical Instrumentation, AAMI)标准 ST72 的关系和补充说明实际使用中的相关问题
4	<232>元素杂质—限度 <233>元素杂质—分析方法	制剂中元素杂质	①均对药物制剂中元素杂质的限度和分析方法提供指导 ②均适用于药典收录产品 ③在限度、方法方面有所重复	制定目的、范围和侧重点不同	FDA 指南引用了 ICH Q3D、USP <232>和<233>,并明确了不同的药物类型具体的参考标准和法规 FDA 指南总体协调 USP <232>、<233>和 ICH Q3D
5	<467>残留溶剂 <1467>残留溶剂—药典方法的验证和替代方法的验证	美国上市药品中工业残留溶剂指南	1. 均对制剂中的残留溶剂提供相关指导 2. 均适用于在美国上市的制剂和非处方药	1. 制定目的、范围和侧重点不同 2. USP 适用药典收录各论	1. FDA 指南说明了药典制剂需符合<467>的要求,以及如何符合相关要求 2. FDA 指南是对于 USP <467>的补充
6	<469>乙氧基物质中的乙二醇、二甘醇和三甘醇	甘油、丙二醇、麦芽糖醇溶液、氢化淀粉水解物、山梨醇溶液和其他二甘醇和乙二醇高危药物成分的检测	①均对二甘醇和乙二醇检测提供指导 ②均适用于含有二甘醇和乙二醇的相关物质或产品 ③无重复内容	制定目的、范围和侧重点不同	1. FDA 指南采用了 USP <469>中的分析方法 2. FDA 指南适用于 USP 已经收录和未收录的产品
7	<711>溶出度 <1092>溶出方法:开发和验证	溶出装置 1 和 2 的机械校准的使用—现行良好生产规范(current Good Manufacturing Practices, cGMP)	①均规定了设备 1,2 测试前的设备适用性检查 ②均规定了溶出检查的设备要求	① FDA 指南是为 USP 通用技术要求装置 1,2 的机械校准提供指导 ② USP 适用药典收录各论 ③ 载侧重点不同	① FDA 指南引用了 USP ② FDA 是对 USP 的补充
8	<856>近红外光谱	近红外分析方法的开发和递交	①均是对近红外光谱使用的介绍和要求 ②均适用于近红外光谱适用的产品 ③均涉及近红外分析程序的开发和验证	制定目的、范围和侧重点不同	两者无相互引用
9	<1042>重组生物制品的细胞库规范	①对通过重组 DNA 技术生产的新药和生物制品的生产和测试中需要考虑的要点补充:核酸表征和遗传稳定性 ②在用于生产生物制品的细胞系的表征中需要考虑的要点 ③在制造和测试人类使用的单克隆抗体产品时需要考虑的要点	均为细胞库建立和表征提供指导	制定目的、范围和侧重点不同。USP 在 FDA 的基础上,整合了 ICH Q5 的内容	① USP 引用了 FDA 和 ICH Q5 ② USP 明确表明该通用技术要求为 FDA 和 ICH 对细胞库的建立和表征原则的进一步说明

序号	USP 通用技术要求名称	FDA 指南名称	相同点	区别点	相互引用情况
10	<1047> 基因治疗产品	人类基因治疗研究新药应用的化学、制造和控制信息—行业指南	①均针对基因疗法的产品,覆盖临床阶段和上市阶段 ②均涉及基因疗法产品化学、生产、控制方面的考量 ③两者均引用了相同的参考文献,如 ICH 和 cGMP	制定目的、范围和侧重不同	USP 罗列了与基因治疗产品相关的 FDA 指南。FDA 也引用了 USP <1047> 提到的相关 USP 章节
11	<1086> 原料药和制剂中的杂质	新药申请:原料药中的杂质	①均针对于新药用物质中杂质控制 ②均适用于杂质控制的整体考虑	制定目的、适用范围、收载侧重不同	两者无相互引用,但均引用了 ICH Q3A
12	<1153> 含有纳米材料的制剂	含纳米材料的药品,包括生物制品—工业指南	①均针对纳米材料/技术的产品制定 ②均针对纳米材料的特殊性给出质量方面总体考量 ③均对纳米产品特殊的性质如粒度分布、溶出、稳定性等进行了讨论	收载侧重不同	USP 引用了 FDA 指南关于纳米产品的定义和范围
13	<1207> 包装完整性评估—无菌产品 <1207.1> 产品生命周期中的包装完整性测试—测试方法的选择与验证 <1207.2> 包装完整性泄漏测试技术 <1207.3> 包装密封质量测试技术	容器和封闭系统完整性测试代替无菌测试作为无菌产品稳定性协议的组成部分:行业指南	①均针对无菌制剂的包材完整性考察 ②均适用于无菌制剂 ③在上市后无菌产品稳定性研究中包材完整性代替无菌测试方面有所重复	制定目的、适用范围、收载侧重不同	两者无相互引用
14	<1211> 无菌保障 <1229> 药典产品的灭菌	①无菌加工生产的无菌药品—cGMP ②人类和兽药产品中灭菌过程验证的提交文件	①均针对无菌生产提供相关指导 ②均适用于无菌产品 ③USP <1211> 涵盖部分 FDA 指南的相关要求,如场地、人员等	制定目的、适用范围、收载侧重不同	FDA 指南引用了 USP
15	<1469> 亚硝酸杂质	人用药物中亚硝酸杂质的控制	①均对制剂中亚硝酸杂质的控制提供指导 ②在亚硝酸来源、原料药和制剂中潜在亚硝酸杂质的信息方面有所重复	制定目的、适用范围、收载侧重不同	USP 引用了 FDA 指南
16	<1149> 化学和生物制药原料、中间体和制剂的物理稳定性评估和控制指南	①定量吸入器和干粉吸入器产品—质量考量 ②鼻腔喷雾和吸入溶液、悬浮液和喷雾药品—药学文件 ③脂质体药物产品—药学;人体药动学和生物利用度;标签文档 ④仿制药申请:原料药和产品的稳定性测试 ⑤仿制药申请:原料药及其制品的稳定性检验—问答 ⑥仿制药申请:固体药物多晶型—药学	均涉及物理稳定性的考量和分析	制定目的、范围和侧重不同	USP 引用了 FDA 指南/问答文件

相比于 EMA 指南引用 EP 的情况,EP 引用 EMA 指南较少。EMA 指南促进了 EP 通用技术要求的符合性。

在人用疫苗、人用免疫血清、口服固体制剂的溶出度测试、最大限度降低通过人用和兽用药品传播动物海绵状脑病原体的风险、贴剂方面,EMA 指南是对相应 EP 通用技术要求的补充。

1.4 日本药局方 (Japanese Pharmacopoeia, JP) 18 版与日本药品和医疗器械局 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA) 发布的内容相近的指导原则 (通用技术要求) 比较

JP 与 PMDA 内容相似的指导原则 (通用技术要求) 共有 6 个,见表 4。主要分布在制剂通则、生物制品指导原则、分析方法验证指导原则、稳定性试验

指导原则、微生物控制指导原则^[13-14]。两者的区别与联系存在以下特点: PMDA 指南与 JP 通用技术要求重复内容较少,没有相互冲突的内容。内容相似的 JP 通用技术要求和 PMDA 指南常引用相同的参考文献,如 ICH 或 ISO 标准。仅发布时间较早的 PMDA 指南与 JP 通用技术要求有重复的内容,如 1991 年 PMDA 发布的“稳定性研究指南”与 JP“G0-4-171 原料药和药物制剂的稳定性试验”。但目前日本已实施 ICH 指导原则,稳定性要求按 ICH 执行。PMDA 指南除了技术方面的要求,如药学、非临床和临床研究外,一般还涉及注册申报的要求。在某些 PMDA 指南中引用了 JP 通用技术要求,如“缓释制剂 (口服制剂) 的设计和评估指南”中引用了 JP 有关溶出度的通用技术要求。

表3 欧洲药典(EP)与欧洲药品管理局(EMA)发布的内容相近的指导原则(通用技术要求)比较

序号	EP 通用技术要求名称	EMA 指南名称	相同点	区别点	相互引用情况
1	人用免疫血清	动物免疫球蛋白和人用免疫血清的生产和质量控制	均为人用免疫血清的生产和质量控制要求	制定目的、范围、侧重不同	无相互引用
2	1063 过敏原产品	①中低规模研究人群过敏原产品开发指南概念文件 ②过敏原产品:生产和质量问题	两者均涉及过敏原产品	制定目的、范围、侧重不同	①EP 没有对 EMA 指南的引用 ②《中低规模研究人群过敏原产品开发指南概念文件》没有对 EP 的引用 ③《过敏原产品:生产和质量问题》引用了 EP
3	2031 人用单克隆抗体	①单克隆抗体及相关产品的开发、生产、表征和规范 ②用于体内临床的单克隆抗体的免疫原性评估	两者均涉及人用单克隆抗体的质量要求	制定目的、范围、侧重不同	①EP 没有对 EMA 指南的引用 ②《单克隆抗体及相关产品的开发、生产、表征和规范》引用了 EP 2031.0338《用于肌内注射的人正常免疫球蛋白》和 0520《肠外制剂》 ③《用于体内临床的单克隆抗体的免疫原性评估》引用了 EP 2031
4	0523 加压药物制剂	关于口服加压计量吸入剂中氢氟烷烃替代剂的数据要求问答	均涉及鼻用或吸入制剂,以及抛射剂的使用	制定目的、范围、侧重不同	无相互引用
5	0676 鼻用制剂 0671 吸入制剂	吸入和鼻用制剂的质量要求 定量吸入剂中氟氯化烃的替代	均针对鼻用或吸入制剂	制定目的、范围、侧重不同	无相互引用
6	0520 肠外制剂	关于纳米涂层制剂肠外给药的一般性问题考量的思考性文件	均为肠外制剂相关	制定目的、范围、侧重不同	无相互引用
7	1011 贴剂	透皮贴剂的质量	均为贴剂相关	制定目的、范围、侧重不同	EMA 引用了 EP
8	2.2.61. 微量热法和溶液量热法表征结晶性固体 2.9.33. X 射线粉末衍射表征结晶性和部分结晶性固体 5.9. 多晶型 5.16. 晶型	关于药品中原料药共晶应用的思考性文件	均为晶型相关	制定目的、范围、侧重不同	EMA 参考了 EP
9	2.6.27. 细胞制剂的微生物学检验 2.7.26. 细胞法测定 TNF-α 拮抗剂的效价 5.2.12. 用于生产细胞和基因治疗药物产品的生物来源原料	①用于癌症治疗的细胞免疫疗法药物的效价测定 ②以干细胞为基础的药品 ③异种细胞类药物 ④人体细胞类药物	①在检验、质量要求方面某些范围相同 ②EP 5.2.12. 范围覆盖 EMA 指南的起始物料部分	制定的目的、范围、侧重不同,EP 2.6.27. 和 2.7.26. 与 EMA 指南指向不同的主题	无相互引用
10	2.6.16. 人用病毒疫苗中外来物质的检测 5.1.7. 病毒安全性 5.2.3. 用于生产人用疫苗的细胞底物 0513 人用疫苗	①血浆衍生药品对戊型肝炎病毒的病毒安全性 ②活重组病毒载体疫苗的质量、非临床和临床方面 ③与重组腺相关病毒载体相关的质量、非临床和临床问题 ④口服脊髓灰质炎病毒疫苗的病毒安全性 ⑤人用疫苗中的佐剂 ⑥疫苗临床评估指导原则 ⑦流感疫苗—质量模块 ⑧脱氧核糖核酸疫苗 ⑨为潜在的大流行病毒制备的流感疫苗,旨在核心档案背景之外使用 ⑩牛痘病毒的天花疫苗的开发 ⑪欧洲专利药品委员会(Committee for Proprietary Medicinal Products, CPMP)关于疫苗注射剂生产中使用的水的质量立场声明	均为人用疫苗(病毒疫苗和 DNA 疫苗)的质量控制和安全性要求	制定目的、范围、侧重不同: ①EP 为疫苗通则,按照疫苗的种类进行了分类,提供了疫苗生产和质量控制的基本要求 ②EMA 指南为特定种类疫苗的安全和质量提供具体技术指导	①《血浆衍生药品对戊型肝炎病毒的病毒安全性》引用了 EP 总论人血浆(合并进行病毒灭活处理) ②《活重组病毒载体疫苗的质量、非临床和临床方面》引用了 EP 5.14 人用转基因产品、5.1.7、2.6.16、5.2.3、2.6.1. 灭菌、5.2.2. 用于疫苗生产和质量控制的不含特定病原体的鸡群、2.6.7. 支原体、0513.5.1.3. 抑菌效力 ③《与重组腺相关病毒载体相关的质量、非临床和临床问题》引用了 EP 5.2.3 ④《口服脊髓灰质炎病毒疫苗的病毒安全性》引用了 EP 5.2.3 ⑤《CPMP 关于疫苗注射剂生产中使用的水的质量的立场声明》引用 EP 0513
11	2.9.3. 口服固体制剂的溶出度测试 2.9.4. 贴剂的释放度测试 2.9.25. 药用咀嚼胶的溶出度测试 2.9.29. 固有溶出 2.9.42. 亲脂性固体剂型的溶出度测试 2.9.43. 表观溶出 5.17.1. 溶出度测试的推荐	①马氏距离用于评估药品溶出曲线相似性的适用性问答 ②全身作用口服速释固体制剂仿制药的溶出质量标准的思考性文件	均为溶出相关的要求	EP 所涉及的为溶出测试的通则,EMA 发布的两个指导原则是对溶出特定问题的解答	《全身作用口服速释固体制剂仿制药的溶出质量标准的思考性文件》,引用了 EP 5.17.1. 等溶出相关的通则
12	5.1.1. 无菌产品的制备方法 5.1.2. 无菌产品生产中使用的生物指示剂和微生物学控制 5.1.5. F 概念在热灭菌过程中的应用 5.1.9. 无菌检测应用指南	药品、活性物质、辅料和主容器的灭菌处理	制定目的相同,为无菌制剂提供指引,均涉及灭菌范畴	制定目的、范围、侧重不同	EMA 引用 EP 5.1.1.、5.1.2.、5.1.5.、5.1.7. 病毒安全性

序号	EP 通用技术要求名称	EMA 指南名称	相同点	区别点	相互引用情况
13	5.1.3. 抑菌效力	①抗氧化剂和抑菌剂在药品中的使用 ②羟苯甲酯、羟苯丙酯在人用药品中的应用	均为抑菌剂相关要求	制定目的、范围、侧重不同	EMA 引用 EP 5.1.3.
14	5.2.8. 最大限度降低通过人用和兽用药品传播动物海绵状脑病病原体的风险	①有关牛海绵状脑病和疫苗的问答 ②关于疫苗生产过程中使用牛源材料来评估牛海绵状脑病风险的公开声明 ③最大限度降低通过人用和兽用药品传播动物海绵状脑病病原体的风险(与 EP 5.2.8 相同)	均为海绵状脑病相关	制定目的、范围、侧重不同	①无相互引用 ②EMA 是对 EP 5.2.8. 的补充
15	5.3. 生物活性测定结果的统计学分析 5.28. 多元统计过程控制	关于统计学方法在药品开发中质量属性对比评估的思考性文件	均为统计学分析相关	制定目的、范围、侧重不同	无相互引用
16	5.6. 干扰素的含量测定	含干扰素 β 的生物类似药	均为干扰素相关	制定目的、范围、侧重不同	EMA 指南引用 EP 5.6.; 对于某些产品, 引用 EP 各论, 如干扰素 β -1 α 浓缩溶液
17	5.10. 药用物质杂质的控制 5.20. 元素杂质 药用物质	①药典物质杂质控制:符合 EP 总论“药用物质”和通则章节“药用物质杂质控制” ②非遗传毒性杂质的鉴定 ③设定抗生素中相关杂质的质量标准	均是对药用物质杂质的控制	①EP 旨在确保用户可接受的质量。EP 在公共卫生保护中的作用要求各论对杂质进行充分的控制 ②EMA 指南对不同的杂质进行了分类, 细化了各类杂质的要求	①EMA 指南引用 EP 5.10 药用物质杂质的控制 ②EMA 旨在促进 EP 在药典物质杂质控制方面的符合性。也是对目前可用的非遗传毒性杂质鉴定指南的补充, 如 ICH Q3A 和 ICH Q3B

表 4 日本药局方(JP)与日本药品和医疗器械局(PMDA)发布的内容相近的指导原则(通用技术要求)比较

序号	JP 通用技术要求名称	PMDA 指导原则名称	相同点	区别点	相互引用情况
1	制剂通则/制剂处方集/3. 注射剂/3-1-4. 脂质体注射剂	脂质体药物开发指南	无	制定目的、范围和收载侧重不同	PMDA 在制剂规格及试验方法项下参考 JP
2	G0-4-171 原料药和药物制剂的稳定性实验	进行稳定性研究的指南	均针对稳定性实验制定	JP 适用范围更广, 内容更详细。PMDA 已不适用于当前的申报要求	无相互引用
3	G1-1-130 分析方法的验证	生物样本的生物分析方法验证指南	①制定目的相同, 均为方法验证提供指导 ②两者均涵盖方法验证的要素	适用范围和收载侧重不同	无相互引用
4	G3-1-180 生物技术产品(生物制药)质量控制的基本概念	抗体药物质量评价指南	两者均涉及生物技术产品的质量要求	制定目的、适用范围和收载侧重不同	无相互引用。两者引用部分相同的 ICH 指南
5	G3-13-141 JP 中关于生物技术/生物制品病毒安全性的基本要求 G3-15-141 JP 和其他标准中一般公告规定的动物源性医药产品的动物源资质	生物原料标准	均涉及乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、艾滋病病毒和嗜人 T 细胞白血病病毒的检测	收载侧重不同	无相互引用。PMDA 是 JP 的补充, 关注人和动物来源的物料标准
6	G4-10-162 灭菌和灭菌用生物指示剂	无菌技术生产无菌药品指南	均涉及终端灭菌和无菌产品的灭菌方法和过程	制定目的、收载侧重不同	无相互引用, 但均引用了 ISO 相关标准

前沿技术相关的主题, 如核酸纳米制剂的开发、脂质体药物开发指南等, 只在 PMDA 指南或观点文章中出现, JP 未收载。

除 JP 外, 日本还存在一些 JP 外的官方标准, 是 JP 内容的延伸。在 PMDA 的某些指南中被引用, 如《生物制品最低要求》《生物来源物料标准》。

JP 基本无引用 PMDA 指南, PMDA 指南则有引用 JP 和 JP 外标准。

JP 通用技术要求与 PMDA 指南间良好的协调性主要与 JP 的制定流程有关。JP 由厚生劳动省 (Ministry of Health, Labour and Welfare, MHLW) 的日本药典委员会牵头确定主题, 具体内容

负责起草、审阅和定稿, 最终交回日本药典委员会发布。因此, JP、JP 外标准与 PMDA 指南不会出现冲突, 而是以互补的形式共同支撑和完善药品标准体系。

2 对我国药典机构和药品监管机构发布的相近内容指导原则(通用技术要求)的制定机制和收载内容的借鉴意义

本研究首次从国际各药典机构和药品监管机构发布的相近内容指导原则(通用技术要求)的角度, 从它们的制定目的、适用范围和具体内容的相同点、区别点、相互引用情况进行了比较和分析。综上可

见,中、美、欧、日药典机构和药品监管机构发布的相近内容指导原则(通用技术要求)呈现以下特点:

在主题分布方面,在制剂、生物制品、稳定性、杂质、溶出度、微生物检测、分析方法验证等方面,存在较多相近内容的指导原则(通用技术要求);

在内容侧重方面,两者在制定目的和侧重点上有所差异,药典通用技术要求侧重于各项技术、方法的具体要求,药品监管机构发布的指南关注注册申报的要求和研究技术。

在重复和冲突方面,除我国外,其他国家或地区药品监管机构和药典机构发布的相近内容指导原则(通用技术要求)中重复内容较少,没有相互冲突的内容。通常情况下,两者内容相似的指导原则(通用技术要求)会引用相同的国际标准,如 ICH 和 ISO 标准。

在互操作性方面,相比于监管机构发布的指南引用药典通用技术要求的情况,药典通用技术要求引用监管机构发布的指南较少。监管机构发布的指南促进了药典通用技术要求的符合性。药典通用技术要求和监管机构发布的指南之间往往相互补充,指南里若涉及具体的方法技术一般会引用药典的相关通用技术要求。两者共同支撑药品标准体系。

为进一步增强《中国药典》2020 年版通用技术要求与我国药品监管技术指南的一致性和支持性,对我国药品监管机构和药典机构发布的相近内容指导原则(通用技术要求)的制定机制和收载内容提出如下建议:由我国药品监管机构牵头确定主题,进一步优化完善协调机制。根据各机构的职能,协调、统一药品监管机构和药典机构制定的指导原则(通用技术要求),确保两者在制定目的、适用范围和收载内容上定位清晰,并及时更新有冲突的通用技术要求。可参考 USP 和 FDA,建立政府联络人(government liaisons, GLs)制度。GLs 是 FDA、美国其他联邦或州政府机构和其他国家政府机构在 USP 的代表。GLs 参与 USP 专业委员会或专家小组的标准制定,并可就标准的各个方面(包括内容和执行)发表意见^[9],以增强两者的协调性。

《中国药典》2020 年版通用技术要求与我国药品监管机构发布的指导原则应互相补充,避免两者在内容上高度重复。如《中国药典》2020 年版侧重各项技术、方法的具体要求,而我国药品监管机构发

布的指导原则关注注册申报的要求和研究技术,重点列出不同于《中国药典》2020 年版通用技术要求时的审评考虑。

加强两者的相互引用,即互操作性。对前沿的主题(如亚硝胺、基因治疗产品等),总结、归纳和参考同主题的其他国际机构发布的指南,以主题为出发点,全面阐述该主题下的所有质量考量点(包括 GMP 要求)并罗列相关的指南。发挥各类型标准在我国药品监管中的合力,增强标准的执行效果。

两者均应与国际标准(如 ICH 和 ISO 标准)保持同步,及时废除过时的通用技术要求。

REFERENCES

- [1] XU X Y, XU H Y, JIN G M, *et al.* Overview and analysis of general chapters (appendices) of physical and chemical testing methods in pharmacopoeias [J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 2018, 53(15):1323-1332.
- [2] XU X Y, SONG Z H, HE L C, *et al.* Development and revision in the general principles of physical and chemical analysis in the Chinese Pharmacopoeia 2020 Edition Volume IV [J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 2020, 55(14):1172-1176.
- [3] XU X Y, HONG X X. Overview and application of general chapters of chemometrics in pharmacopoeias [J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 2023, 58(11):1049-1056.
- [4] WANG B, SHAO R. On the legal characteristics of NMPA's technical guidelines [J]. *Chin Food Drug Adm Mag* (中国食品药品监管), 2022, (6):10-17.
- [5] WANG B, SHAO R. Review on the legal source and application of the NMPA's guidelines on drug regulation [J]. *Chin Food Drug Adm Mag* (中国食品药品监管), 2022, (11):54-61.
- [6] SHA M Q, ZHANG Y W, ZHOU H J, *et al.* A comparative progress and prospect for drug technological guidances system in China [J]. *Chin J Pharmacov* (中国药物警戒), 2022, 19(10):1045-1049,1059.
- [7] *Ch. P* (2020). Vol IV (中国药典 2020 年版. 四部) [S]. 2020:1844.
- [8] Center for Drug Evaluation, NMPA. Guidelines column [EB/OL]. (2024-01-16). <https://www.cde.org.cn/zdzyz/list-page/7aa53c791152501c725436c6aad28b57>.
- [9] USP 2023-NF 41 [S]. 2023.
- [10] FDA. Search for FDA Guidance Documents [EB/OL]. (2024-01-16). <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents#guidancesearch>.
- [11] EP(11.0) [S]. 2023:171238.
- [12] EMA. Scientific guidelines [EB/OL]. (2024-01-16). <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-and-development/scientific-guidelines>.
- [13] JP(18) [S]. 2023:12744.
- [14] PMDA. Evaluation related business [EB/OL]. (2024-01-16). <https://www.pmda.go.jp/review-services/index.html>.

(收稿日期:2024-01-20)