美国 FDA 对新兴技术监管理念与促进措施简评

A Brief Comment on the FDA's Regulatory Concept and Promotion Measures of Emerging Technologies

陈　园[1]，董江萍[2]

（1. 沈阳药科大学工商管理学院，辽宁沈阳 110016；2. 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心，北京 100044）

CHEN Yuan[1], DONG Jiangping[2]

（*1. School of Business Administration, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016;*
2. Center for Food and Drug Inspection of NMPA, Beijing 100044）

摘要：面对新兴技术发展给药品监管带来的挑战，近年来美国 FDA 启动了新兴技术项目（emerging technology program，ETP）、先进制造评估框架工作（framework for advanced manufacturing evaluation，FRAME），在推进制药行业应用先进技术的同时，树立监管新理念，研究制定新监管规则，强化医药产品质量和安全风险监管。该文通过分析医药行业的新兴技术和应用价值，梳理近年来 FDA 的监管动态，总结其对新兴技术的监管理念和实施路径，以供各监管机构参考和借鉴。

关键词：新兴技术；监管理念；应用路径

中图分类号：R95　　**文献标志码：**C　　**文章编号：**1001-8255(2022)02-0272-05

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.02.015

近年来，以连续制造、3D 打印等技术为代表的新兴技术不断涌现，尤其在新型冠状病毒肺炎（corona virus disease 2019，COVID-19）疫情之下，通过采用新兴技术提高药品生产制造效率并保障供应显得尤为重要。为了提高药品、医疗器械的生产效率、惠及公众健康，以美国 FDA 为代表的全球药品监管机构鼓励生产方式革新，鼓励采用各项先进技术优化生产工艺。然而，医药行业往往对新技术在制药业的应用存疑且犹豫不决，主要原因是对新技术影响药品质量的担忧和新技术引发新问题的担忧，另外一个重要原因是担心因监管机构人员对这些技术的认知不足、政策框架不明朗，应用这些技术会产生生产的合规性问题。

为了解决此类问题，FDA 启动新兴技术项目（emerging technology program，ETP），由药品评价和研究中心（Center for Drug Evaluation and Research，CDER）的药品质量办公室（Office of Pharmaceutical Quality，OPQ）组建了新兴技术团队（Emerging Technology Team，ETT），生物制品评价和研究中心（Center for Biologics Evaluation and Research，CBER）组建了前沿技术团队（Advanced Technologies Team，CATT），帮助和推动先进技术在制药行业的应用。通过该项目搭建的工作平台，ETT、CATT 和医药行业代表共同探讨、识别和解决潜在的技术和监管问题[1]，以达到提高产品质量、实现生产现代化、解决药品短缺等目标。与此同时，FDA 于 2017 年发布了《推进用于医药创新和现代化的新兴技术应用（Advancement of Emerging Technology Applications for Pharmaceutical Innovation and Modernization Guidance for Industry）》指南（www.fda.gov），组织制定先进制造评估框架图（framework for advanced manufacturing evaluation，FRAME），以便“提高使用先进技术制造的产品质

收稿日期：2021-10-21

作者简介：陈 园(1998—)，男，硕士研究生，专业方向：药事管理。

通信作者：董江萍(1967—)，女，博士，主任药师，从事药品研发、注册管理、监管检查政策的研究。

E-mail：dongjiangping@sina.com

量的清晰度并减少不确定性”。

1 新兴技术的定义和分类

《推进用于医药创新和现代化的新兴技术应用》指南中指出：新兴技术应在药品和相关行业内有所创新，该技术应有潜力对药品生产主体与药品质量有关的知识实施现代化[2]。FDA 定义当前的新兴技术主要分为以下 3 类。一是小分子药物制造相关的新兴技术，如原料药、药物制剂的连续制造、基于模型的连续制造控制策略、连续式无菌喷雾干燥、3D 打印和超长效口服制剂的制备技术等。二是生物大分子药物制造相关的新兴技术，如冻干生产的晶核控制、先进的过程控制（例如用于封闭管路生物反应器过程控制的监控模型）、第二代测序、下游工序的连续制造和急需药品的制备（例如用于生物制品的小型连续制造平台）技术等。三是适用于多种产品的新兴技术，如封闭式无菌灌装系统、用于无菌灌装的隔离器和机械臂、用于注射剂产品的新型容器和封闭系统等[1]。

2 新兴技术项目运行机制

2.1 FDA 与制药企业的互动机制

ETP 为制药企业的参与提供了平台。制药企业应向 FDA 提出新兴技术的认定申请和资料，并提供充分的理由证明该新兴技术符合以下要求：一是拟议技术应包括一个或多个创新要素，包括产品技术（如剂型或容器封闭系统）、制造过程（如工艺设计）、控制策略（如测试技术或过程控制）；二是拟议技术可提高产品安全性、一致性、效价、质量或纯度（如创新工艺设计，提升药品生产的稳定性）[2]。

参与 ETP 的制药企业，应按照指南《FDA 与发起人或申请人之间的正式会议（Formal Meetings between the FDA and Sponsors or Applicant）》所述，在所申请日期前至少 3 个月提交 C 类会议的书面请求，且将会议请求指定为“C 类会议 —— 参与新兴技术项目的请求”。书面申请应包括以下项目：一是拟议新兴技术的简要说明；二是简要说明为什么拟议新兴技术具有新颖性和独特性；三是说明拟议新兴技术如何提高产品的安全性、一致性、效价、质量或纯度；四是说明发展思路和实施过程中的障碍（如技术或监管）；五是提出开发计划时间表[2]。

2.2 FDA 内部运作机制

通过 ETP，制药公司可在提交注册申报文件之前，向 ETT 提交有关使用特定新兴技术的问题和建议。ETT 是由来自 FDA 各个相关部门的代表共同组成的跨职能质量评估团队，承担着领导 ETP 的角色，对涉及新兴技术的资料进行审查以及对制药设施进行现场评估，具体职能体现在以下 4 点：一是回答申请人关于 FDA 希望在其提交文件中看到的信息的问题；二是根据与质量评估相关的现有法律和监管标准、指南和政策，识别并帮助促进对新兴技术的监管评估；三是与相关 OPQ（包括合规办公室和监管事务办公室）合作，担任质量评估团队的领导或共同领导，进行审查、现场评估；四是确定并解决政策问题，以告知制药企业未来涉及相同技术提交的方法和建议[2]。

3 医药行业的新兴技术和应用价值举例

3.1 针对小分子药物的新兴技术

3.1.1 连续制造

大多数药物都是使用传统的批式制造方式，生产工艺由系列阶段性的制造步骤组成。结束制造过程后对终产品按照既定的质量标准进行放行测试。每个制造步骤都可能引入质量风险问题，也可能导致制造效率的低下。相比之下，连续制造（continuous manufacturing，CM）可以同时运行多个反应和分离单元，材料在每个反应器或分离器中进出的流量恒定，并且多个步骤，如合成工艺步骤可同时运行。

CM 可为小分子原料药生产带来以下益处。一是安全性，CM 是一个不间断的过程，且反应容器较小，可有效避免工艺流程中发生意外，使用危险试剂时更加安全。二是实用性，极端温度、压力、接触时间、混合状态、排热等在批式制造方式下不可行的条件在 CM 中更容易实现。三是可控性，稳定的温度、精确的化学计量和流程中其他加工条件的精确控制使得 CM 所得产品的各项指标具有高度一致性。四是高产能，由于在批式制造中，单个反应器一次仅可执行一项任务，且受到容器的加热和

冷却，以及材料的装料和排空的影响，而 CM 可集中各项操作，反应中的限制条件较易被克服，可大幅提升产能。五是经济性，CM 可通过不间断的生产过程降低原料药的生产成本，或启用在批式制造模式下不可能实现的有利合成路线，从而提供更大的经济效益[3]。对制药行业而言，CM 在工艺开发和制造方面具有较大的灵活性、质量和经济优势，可有效减少人为失误，改善药品质量。在某些情况下，批式制造需要 1 个月的制造时间，而 CM 可能只需要 1 天，从根本上提升了药品供应的可靠性。其中，最明显的优势是供应链缩短，这不单意味着大大降低了原辅料供应、运输过程中带来的安全风险、短缺风险和监管负担，减少了长供应链带来的不确定性和额外成本，更意味着由此带来的资本回归，从而可加速制药行业的现代化转型[4]。

3.1.2 3D 打印技术

3D 打印作为一种先进的制造技术，现阶段是与传统制造工艺互补的方式，为改变制造过程、提供个性化药物迈出了坚实的一步。3D 打印是一种独特的方法，可以制造各种几何形状、强度、活性或非活性成分空间分布的固体药品。药品的 3D 打印可为制药应用提供多种优势，生产出传统工艺无法实现的独特剂型，例如活性成分的瞬时崩解和其他复杂的药物释放曲线。2015 年美国 FDA 批准全球首款使用 3D 打印技术制备的左乙拉西坦速溶片 Spritam 上市，临床用于治疗癫痫，独特的设计使之可以在服用后迅速崩解，释放大剂量活性成分左乙拉西坦。我国南京三迭纪医药科技有限公司首创的热熔挤出沉积（melt extrusion deposition，MED）3D 打印技术打印出的药物内部为立体“多腔室结构”[5]，进入人体后会按照既定的设计释药，释放速度和时间可以通过选用不同高分子材料、改变药片内部结构等进行控制，以达到更好的药效。定制尺寸、药物释放曲线和剂型对于具有独特或不断变化医疗需求的特殊人群作用较大，可满足个性化药品开发需求，如儿童可能需要不同于成人剂量的特殊剂量，或者他们可能因为难以吞咽某些药品而需要独特的剂型；老年人可能因某些疾病服用多种药物而出现各种生理或代谢异常，需要持续改变剂量或剂型。此外，使用 3D 打印工艺可将某些药物组合成一个“多效药品”，有助于每天服用多种药物的人群更便捷地服药[6]。

3.2 针对生物大分子的新兴技术

3.2.1 第二代测序技术

一代测序技术 Sanger 法一直是 DNA 测序的黄金法则，其利用高保真 DNA 聚合酶生成与单链 DNA 模版互补的拷贝，但每次只能生成 1 个模板的序列。随着第二代测序技术（next generation sequencing，NGS）的出现，实现了在大规模平行测序过程中同时执行数百万到数十亿个单独的测序反应。这一方法彻底改变了 DNA 测序方式，在提供丰富遗传信息的同时，还可大大降低测序费用、缩短测序时间，人类基因组目前可在 3 天内测序完成。NGS 还在不断快速发展，其高通量、快速测序的优势，将使以往难以解决的疾病诊断问题变得可行和便捷，在未来提供精准和个性化的医疗服务[7]。

3.2.2 冷冻干燥的晶核控制技术

冻干技术是将湿物料和溶液在较低温度下冻结成固态，然后在真空条件下使其中的水分不经液态直接升华成气态，最终使物料脱水的干燥技术。冻干工艺的技术难点在于无法稳定控制水向冰的转化，水的冷冻是一个高度复杂的过程，需要控制好水自发形成冰的温度。近年来，在控制药物制剂中的冰核温度方面已经取得很大进展，产生了各种可以进一步控制冷冻干燥的技术，如真空冷冻、超声诱导冷冻、电冷冻、减压冷冻等。这些新兴技术在科学界以及商业冷冻干燥领域受到广泛关注，提高冰核温度可以显著缩短一次干燥的持续时间，节省处理时间、能源和资金。此外，受控冰核可以降低冰核温度的随机性，大幅提升冷冻干燥产品的稳定性[8]。

4 促进新兴技术应用的理念和促进措施

4.1 鼓励新兴技术的应用，提升公卫应急能力

药品短缺会造成公众安全问题，FDA 认为[1]，美国出现药品短缺主要缘于因产品质量或设施运行不佳造成停产导致的供应中断，因此致力于鼓励和

推动药品制造业的进步：①提升快速扩大疫苗和医疗对策（medical countermeasures，MCMs，可在新出现传染病，或因使用生物、化学或放射性恐怖袭击而引发的潜在公共卫生紧急情况下使用，涵盖生物制品、药物、设备[9]）的生产能力，以更快地应对新出现的威胁和其他公共卫生紧急情况；②缩短供应链，提高制造业对出现的威胁或突发公共卫生事件（如自然灾害）造成的破坏的恢复能力；③提高生产效率，当产品需求量增大时，尤其是当突破性疗法和临床急需产品出现市场需求时，能够迅速满足临床需求，更容易应对药品短缺和疫情暴发[10]，在快速响应的同时为企业缩短产品的上市耗时。FDA 致力于提供紧跟科技前沿的政策引导，让新技术的开发人员能够推进创新理念，积极营造鼓励创新的行业环境，解决药品短缺，提升公卫应急能力。

4.2 发布监管技术标准或指南，加强行业指导

FDA 认识到政策必须与创新保持同步。为了加快新技术的开发，制定了一系列“跨越式”指导文件，希望通过这些指南传递有关新兴技术的初步构想。2017 年 9 月，FDA 发布了《医药创新和现代化的新兴技术应用进展》，这是该机构发布的首个关于新兴技术的正式指南，系统分析了新兴技术对公共卫生具有的重要意义并给出了有关问题的建议，但不具有法律强制性。同年 12 月，FDA 器械和放射健康中心（Center for Device and Radiological Health，CDRH）发布《增材制造医疗器械的技术考量因素指南》，涵盖了包括 3D 打印在内的多项技术。2019 年 2 月，FDA 发布了《连续制造的质量考量因素指南》，伴随着技术的逐步成熟和商业化，该指南进一步明晰了对于新兴技术的监管。2021 年 7 月，人用药品技术要求国际协调理事会（The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use，ICH）发布了广受期待的 Q13《原料药与制剂的连续制造》指南。指南描述了 CM 的开发、实施、操作和生命周期管理的科学和监管考虑因素，还澄清了 CM 的概念，描述了科学方法，并提出了针对原料药和制剂 CM 的监管考量。FDA 积极参与公众对话，具有前瞻性地确定与解决了向先进制造转型的潜在障碍[11]。

4.3 早期介入，加强行业合作

提交相关申请前，申请人可与 ETT 成员和审查人员面对面互动，回答在拟议技术的开发和应用过程中的技术和监管问题。与 ETT 和审查人员就拟议技术进行早期互动，收集反馈，为后续监管做准备[1]。ETT 积极推动与新兴技术开发应用公司之间的合作，目前已有多家公司从与 ETT 的合作中获益。如日本 Vertex 公司的囊性纤维化药物 Orkambi，自 2015 年 7 月获批以来一直使用 CM 方式制造。2016 年 4 月，杨森的抗艾滋病药物 Prezista 从批式生产转变为 CM，成为企业与 FDA 合作的经典案例[12]。

4.4 开展监管科学研究，催生监管新规

作为一个以科学为基础的机构，FDA 大力支持先进制造业的有关研究和合作。ETP 的实施，帮助监管机构更好地了解先进制造科学，确保监管政策能够紧跟最先进的制造科学。许多美国大学都建立了先进制造学术课程，其中一些由 FDA 拨款资助。例如，2018 年 8 月，FDA 使用《21 世纪治愈法案》授权，一共向高等教育机构和非营利组织颁发了 8 笔赠款，用于研究和改进药物和生物制品的 CM 模式，以及类似的创新监测和控制技术。迄今，该计划已经推动了近 60 个研究项目，包括与该领域专家的各项深度合作[13]。近日，CDER 公示了在先进药物制造领域授予的 5 个最新的校外研究项目，总额超过 1 100 万美元。校外研究项目的科研成果将用于制定有关新兴技术的监管政策，并用于培训 FDA 工作人员获取前沿知识，以提高监管人员评估新兴技术的能力，从而确保 FDA 有能力批准和监管符合规定的制药企业运用新兴制造技术制造优质、安全和有效的药物。

综上所述，新兴和前沿制药技术不断涌现，先进制造已成为药品生产制造的未来，各国监管机构也意识到其不同于传统制造带来的挑战，尤其是在持续的 COVID-19 大流行背景下，新兴技术在公共卫生领域的价值日益突显。新兴技术可行性评价和监管策略研究成为药品监管科学的重要研究内容之

一。为推动监管理念、制度、机制创新，加快先进技术在中国制造业的应用，推进我国从制药大国向制药强国迈进，国家药品监督管理局（National Medical Products Administration，NMPA）于 2019 年 4 月启动实施了中国药品监管科学行动计划，并确定首批 9 个重点研究项目，项目聚焦于细胞和基因治疗、再生医学、药械组合等前沿性、交叉性新兴技术[14]。2021 年 6 月，NMPA 在全面总结中国药品监管科学行动计划首批重点项目实施情况的基础上，确定并发布了第 2 批 10 个重点项目。新兴制药技术能够提高制造效率、降低成本、提高药品质量、解决药品短缺问题，并满足个性化药品开发需求，将对世界制药界的格局产生重要影响[15]。当然，我国新兴技术的深入推广与应用，一方面需要业界持续的投入和创新，另一方面需要监管部门营造健康发展的环境和清晰的政策支撑，共同解决实践过程中可能遇到的技术和监管上的问题，抓住发展先机，促进我国医药产业高质量发展，更好地满足公众健康需求。

参考文献：

[1] FDA. Emerging technology program [EB/OL]. (2020-10-10) [2021-10-17]. https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/emerging-technology-program.

[2] FDA. Advancement of emerging technology applications for pharmaceutical innovation and modernization guidance for industry [EB/OL]. (2017-09) [2021-10-17]. https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm478821.pdf.

[3] COLE K P, JOHNSON M D. Continuous flow technology vs. the batch-by-batch approach to produce pharmaceutical compounds [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2018, **11**(1): 5-13.

[4] FDA. Impact story: regulatory science is strengthening U.S. drug product manufacturing [EB/OL]. (2019-02-05) [2021-10-17]. https://www.fda.gov/drugs/regulatory-science-action/impact-story-regulatory-science-strengthening-us-drug-product-manufacturing.

[5] FDA. CDER researchers explore the promise and potential of 3D printed pharmaceuticals [EB/OL]. (2017-12-11) [2021-10-17]. https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/cder-researchers-explore-promise-and-potential-3d-printed-pharmaceuticals.

[6] 张 晔. 3D打印药物连释药过程都能被“设计”[N]. 科技日报, 2021-11-10(008).

[7] KUMAR K R, COWLEY M J, DAVIS R L. Next-generation sequencing and emerging technologies [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2019, **45**(7): 661-673.

[8] GEIDOBLER R, WINTER G. Controlled ice nucleation in the field of freeze-drying: fundamentals andtechnology review [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2013, **85**(2): 214-222.

[9] FDA. What are medical countermeasures [EB/OL]. (2021-05-26) [2021-10-17]. https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/about-mcmi/what-are-medical-countermeasures.

[10] 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.

[11] FDA. Investing in advanced manufacturing to support public health preparedness [EB/OL]. (2020-08-03) [2021-10-17]. https://www.fda.gov/news-events/fda-voices/investing-advanced-manufacturing-support-public-health-preparedness.

[12] 佚名. 世界新药之窗[J]. 中国新药杂志, 2013, **22**(24): 2837-2838.

[13] FDA. FDA's advanced manufacturing initiatives helping to provide quality human drugs for patients [EB/OL]. (2020-10-13) [2021-10-17]. https://www.fda.gov/news-events/fda-voices/fdas-advanced-manufacturing-initiatives-helping-provide-quality-human-drugs-patients.

[14] 国家药品监督管理局. 国家药监局启动中国药品监管科学行动计划[EB/OL]. (2019-04-30) [2021-10-17]. https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/yaowen/ypjgyw/20190430213401392.html.

[15] 李香玉, 梅 妮, 陈桂良. 美国食品药品监督管理局关于“新兴制药技术”的监管理念与实践[J]. 中国药事, 2020, **34**(7): 836-839.