加速创新型治疗用生物制品 CMC 开发与注册的国内外法规现状与分析

Status and Analysis of Domestic and Foreign Laws and Regulations on Accelerated CMC Development and Registration of Innovative Therapeutic Biological Products

吕香霖[1]，王雅英[2]，张小华[2]，陈　明[2]，张林琦[1]
（1. 清华医学院，北京 100084；2. 葛兰素史克公司，北京 100025）

LYU Xianglin[1], WANG Yaying[2], ZHANG Xiaohua[2], CHEN Ming [2], ZHANG Linqi[1]
（*1. School of Medicine, Tsinghua University, Beijing 100084; 2. GlaxoSmithKline Company, Beijing 100025*）

摘要：我国正式加入人用药品技术要求国际协调理事会（ICH），药品审评审批制度改革以及新法规指导原则的实施，为鼓励创新药在全球的同步开发和上市创造了良好的环境。近年来，为支持有迫切临床需求的创新药尽快上市，国内外药品监管机构陆续出台了多种加速途径。化学、制造和控制（CMC）与临床研究的同步开发直接关系到临床研究样品和上市产品的供应，创新药整体开发进程的加速给常规的 CMC 开发速度带来新的挑战。该文通过对目前国内外相关法规和文献的梳理和分析，探讨了如何基于风险 - 获益平衡的思想科学监管，通过新技术、生产和控制策略的引入加速 CMC 开发，以支持创新药更快进入临床研究以及更快上市惠及患者。

关键词：CMC；创新型治疗用生物制品；药品加快上市程序
中图分类号：R95　　**文献标志码**：C　　**文章编号**：1001-8255(2023)06-0957-08
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.06.018

据统计，一款抗肿瘤新药从研发到上市需要 6 ～ 12 年时间。上市时间每提前 1 年，世界上将有约 79 920 个生命年（中位数）被挽救[1]。促进有迫切临床需求的创新药进入临床试验阶段并尽早上市，是企业和药监机构共同的目标。

为实现这一目标，国内外药品监管机构出台了多种加速途径。美国 FDA 主要有 4 种方式，分别是优先审评认定（Priority Review Designation）、加速批准（Accelerated Approval）、快速通道认定（Fast Track Designation）和突破性疗法认定（Breakthrough Therapy Designation，BTD）[2—3]，此外还有针对肿瘤的实时肿瘤学审评（Real-time Oncology Review，RTOR）、再生医学先进疗法认定（Regenerative Medicine Advanced Therapy，RMAT）和分步实时申请审评计划（Split Real Time Application Review，STAR）等作为补充。EMA 也有 4 种方式，分别是适应性路径（Adaptive Pathways）、优先药物（Priority Medicines，PRIME）、加速审评（Accelerate Assessment）和附条件批准（Conditional Marketing Authorisation）。

我国自 2015 年药政改革以来[4—5]，尤其随着《中华人民共和国药品管理法（2019 年修订）》和 2020 年新修订的《药品注册管理办法》等一系列法律、法规和指导原则的颁布[6—7]，实现了新药临床试验申请（Investigational New Drug Applications，IND）审评流程优化及审评速度加快，建立了优先审评、附条件批准、突破性疗法和特别审批等加速途径，并明确了对境外数据的接受原则，设置了更为灵活的药品检验制度。这些流程上的优化，大幅缩短了创新药从研发到上市的时间，并为创新药在我国和全球同步研发和上市提供了更多机会。

药品的化学、制造和控制（chemical manufacturing and control，CMC）是创新药开发的重要环节，直接关系到临床样品和上市产品的供应，需要与临床开发并行，并在进程中不断优化。在当前政策和法规下，创新药整体开发进程的加速和全球同步上市的诉求，给常规的 CMC 开发速度带来

收稿日期：2022-09-20
作者简介：吕香霖（1989—），女，博士，从事药品监管科学的研究。E-mail：xianglinlv@aliyun.com

了新的挑战。尤其是创新型治疗用生物制品，由于其种类多样，CMC 更复杂，使开发和监管更具挑战。如何开展早期 CMC 研究和注册，在保证受试者安全性的同时，加速产品进入临床试验阶段；如何在加速途径下安排 CMC 开发和进行监管，以支持药品早日惠及病患。这些是本研究探讨的重点。以下将梳理和分析目前国内外相关的法规和文献，希望对创新型治疗用生物制品开发中的 CMC 环节提供帮助。

1　早期临床阶段 CMC 的开发和监管

在早期研发阶段，对产品特征缺乏全面了解，工艺和控制尚未确定和优化，为支持产品更快进入首次临床试验，需要综合权衡风险 - 获益、速度与成本，可从多个维度考虑加速的方式。一方面是分阶段的监管要求和针对不同品种的细化要求；另一方面，可借鉴已有的经验减少所需要的研究，比如应用成熟的平台经验支持验证，选用已验证过的材料生产，选择简单的剂型和给药方式等。此外，可引入新技术和新开发策略，缩短从研发到临床的时间，更高效地控制产品质量。

1.1　监管层面的考虑

在保证产品质量和受试者安全的前提下，为了产品能顺利进入早期临床研究，细化分阶段要求是十分必要的。

FDA 于 1995 年颁布了临床Ⅰ期指导原则 [8]，适用于化学药品和已明确产品特性的治疗用生物技术产品。该指导原则为数据递交提供了很大的灵活性，预期递交的资料将不会超过 3 本活页夹［尺寸 7.6 cm(3 英寸)］。EMA 于 2007 年出台的“关于鉴别和缓解研究用药品早期首次进入人体临床试验的风险指导原则”[9] 对风险和控制措施进行阐述，以协助产品从非临床阶段过渡到临床阶段。2012 年正式出台的“临床研究用生物制品质量文件要求指导原则”[10] 明确了对不同临床阶段生物制品的药学资料要求，适用于蛋白质、多肽类及其衍生物。

自 2017 年我国加入人用药品技术要求国际协调理事会（ICH）以来，对 CMC 的资料要求和管理已逐步与全球接轨。2018 年，国家药品监督管理局（NMPA）发布了《新药Ⅰ期临床试验申请技术指南》[11] 指导企业申报资料的准备，适用于化学药品和治疗用生物制品（细胞和基因治疗产品除外）。作为 2020 年新版《药品注册管理办法》的配套文件，《生物制品注册分类及申报资料要求》[12] 对 3.2.R 区域性信息有明确要求。2020 年 9 月发布的《临床试验期间生物制品药学研究和变更技术指导原则》（征求意见稿）[13]，就不同临床研发阶段的 CMC 要求进行了说明。

在生产质量管理规范（GMP）方面，针对早期临床阶段研究用药品的要求应与上市阶段要求进行区分。2008 年，FDA 颁布了单独的Ⅰ期 cGMP 指导原则 [14]，降低了门槛。2017 年欧盟在现有 GMP 体系文件中增加了附件 13[15]，专门针对临床研究用样品。2022 年 5 月，我国临床试验用药品 GMP 经多轮征求意见后也顺利落地 [16]。

近年来，涌现出了更多、更复杂的先进疗法，如细胞治疗、基因编辑、干细胞等。这类产品本身的差异度较大，缺乏经验积累，其质量控制、分析方法及 CMC 变更前后的可比性研究等都存在挑战，相关指导原则的出台和完善是监管机构和工业界共同的关注点。

2020 年，FDA 发布了针对细胞和基因治疗产品临床期间的 CMC 指导原则 [17]，支持该类产品的首次临床研究。2019 年，非营利组织 Friend of Cancer Research 与企业和 FDA 共同探讨加速细胞治疗进入早期临床的策略，指出了目前产品开发中的困难 [18—19]：从早期筛选到多个候选物，如何从中择优；GMP 要求不明确，导致早期企业设定标准过高；基于不同患者细胞情况而调整的“适应性”工艺在目前的监管层面实行较为困难。机构白皮书提出多个可以加速的方向，比如通过“探索性 IND”更早筛选出优化候选物；制定与研究阶段相适应的 cGMP；采用“parent-child”模式减少多个相似候选物同时递交 IND 时的重复工作；建立“适应性”生产工艺，使患者获益最大化；明确生产工艺变更的分级管理等。2017 年，FDA 提出 RMAT 加速途径，以加速细胞疗法和再生医学产品的开发

和批准[20]。获得 RMAT 认定的产品可在早期研发阶段获得药品监管机构的指导（如通过 INTERACT 会议获得监管建议等）。

我国药品监管机构于 2019 年启动了中国药品监管科学行动计划，针对关键领域，实现分批突破。项目聚焦于细胞和基因治疗、再生医学、药械组合等前沿交叉性产品。细胞和基因治疗产品技术的评价与监管体系研究是首批启动的项目之一。随着项目的开展，临床研究的规范性将进一步提高，相关一系列指导原则将陆续出台。

上文提到的“探索性 IND”，也称为“Phase-0”临床试验[21—22]，不以治疗为目的，在更少的人群中暴露，并使用更窄的暴露剂量和暴露时间，实现对多个候选药物的早期快速筛选，以节约时间和资源。关于如何准备 CMC 文件以支持更早期的临床探索，FDA 于 2006 年出台了“探索性 IND”的指导原则[22]，阐述递交资料的灵活性。“探索性 IND”除了更少的非临床资料要求和特殊的临床试验方案设计外，CMC 要求也更简化、清晰：申请人可以使用总结报告的形式递交 CMC 资料，并阐述产品风险的评估和监控措施；建议申请人选用更简单的剂型开展研究；最好选用已批准和安全性经过验证的辅料；相较于传统Ⅰ期临床试验需要提供毒理研究和临床研究的代表性批次的稳定性列表数据作为支持，“探索性 IND”只要求提供毒理研究时的稳定性信息，并提供在临床试验中继续评估稳定性的计划。此外，当毒理研究所用的产品批次与临床研究相同时，可通过毒理研究结果支持产品的安全性，不要求完整的杂质谱特征分析结果。

此外，为支持首次人体临床研究的开展，各国药品监管机构要求的协调一致也是十分重要的，可减少为满足不同国家要求做更多的研究。WHO 和 ICH 等机构也在做相应努力。

1.2 新技术和策略的探索

1.2.1 细胞系开发（cell line development，CLD）

对于单克隆抗体，从先导物鉴别到Ⅰ期临床的时间需要 10 ～ 12 个月。近年来，CLD 技术进展迅速，自动化技术和分子生物学技术的应用可缩短单克隆细胞的培养和筛选的时间[23—25]。尤其新型冠状病毒病流行后，药物研发的全力加速使得一些新的方法和策略被提出和落地。

目标基因整合（targeted integration，TI）技术可更精确地将目标基因定向整合到宿主细胞基因组中，获得高产且表达一致的细胞系，直接进入到单克隆的筛选阶段。相比于传统的随机整合，TI 技术的优势是可以减少培养、筛选多个转染细胞系所需的时间。此外，通过荧光活性细胞分选技术（FACS）和图像识别筛选不同单克隆细胞系，可节约传统两轮细胞扩增所需的时间；采用更小型的生物反应器（15 mL）可实现快速筛选，节约使用传统反应器（如 5 L）所需的时间。

近年来，已开始应用非单克隆细胞系进行临床前毒理研究。在新型冠状病毒病流行期间，为加速产品研发，FDA 和 EMA 破例认可了这种创新方式在产品进入首次临床时的应用[26]。相比于使用单克隆细胞系进行生产，非单克隆细胞系的使用可节省约 3 个月的时间。但应用非单克隆细胞系生产还需要考虑额外的风险控制，以保证细胞龄的一致性、基因的稳定性以及产物质量的一致性等。后期转移到使用主细胞库（master cell bank，MCB）进行生产后，不同克隆之间生产蛋白的可比性也需要重点考虑。

将 MCB 引入后续符合 GMP 要求的生产设施前，需要进行支原体、无菌和 28 d 体外病毒检测，以确保设施的安全性。更为激进的方式是在获得研究细胞库（research cell back，RCB）检测结果后，将 MCB 直接引入设施生产，并平行进行 MCB 检测，在获得 MCB 的全部检测结果后再全面放行。这种策略所带来的是生产风险而非患者安全性风险，在需要特殊加速的情况下，如新型冠状病毒病流行时可被采用。使用额外的控制方法，比如在 MCB 进入设施前辅以高通量测序技术进行病毒检测，可将生产风险降到较低水平。

1.2.2 工艺验证

早期研究阶段，国内外药监机构均不要求完整的工艺验证，但无菌生产、灭菌、病毒去除或灭

活相关的工艺及其验证是关注的重点，也较为耗时。在病毒去除或灭活工艺验证以及生产终末细胞和（或）细胞收获液检定的要求上，EMA 和 FDA 采用了针对申报临床试验阶段的病毒安全性评价指南，而我国尚未对临床阶段要求进行细化，因此申请人开展研究和递交申报资料时存在一定差异[27]。国外一些可借鉴的研究方法包括：在临床阶段采用简化的病毒去除或灭活验证研究、减少验证病毒的种类和批次但注重验证策略的科学性、采用不同机制的验证步骤证明工艺步骤对病毒去除或灭活的能力[27]。此外，基于充足的前期数据和成熟的平台经验，可考虑采用模块化病毒验证，临床阶段可接受既往平台经验，在申报上市阶段再进行验证[28]。

1.2.3 稳定性

在研发早期进行稳定性研究耗时较长。随着数据的积累，平台经验也可用于支持产品稳定性的预测。近年来，有很多研究探讨了对稳定性进行数据分析和预测的新方法[29—30]。相较于 ICH 中提供的基于线性或非线性回归模型等，使用动力学模型综合考虑各种模型的特征或许可更精准地预测产品的稳定性和降解率。例如，使用加速稳定性研究数据，通过动力学模型预测长期稳定性和使用中稳定性，可实现基于更少数据做出决策的目的。同时，平行开展的长期稳定性研究，可以作为验证性数据来支持稳定性。

总体而言，对于已有历史经验累积的产品（如单抗），可考虑在产品开发策略上做调整，将某些生产步骤平行开展，并引入新的技术或预测模型以支持产品加速进入临床阶段；而对于还没有成熟经验的新型生物制品，尚需基于更多经验对生产和控制模式进行总结，进而实现优化和加速。

对于更多新技术的开发和应用，药品监管机构持支持态度。FDA 于 2020 年启动了新药创新科学和技术方法项目（ISTAND）[31]，对尚无监管途径的新药研发工具进行探索，帮助优化药物研发和评估，以实现加速上市。

2 加速途径下的 CMC 开发和注册

据统计，BTD 途径可将药品临床开发时间从 7 ～ 10 年缩短到 3 ～ 5 年[3]，这给常规的 CMC 开发速度带来了压力和新的挑战。此情况下，药品上市时可能存在未完成从临床规模到上市规模的切换、工艺验证数据不足、长期稳定性研究未完成等问题。2014 年，FDA 在指导原则“Expedited Programs for Serious Conditions – Drugs and Biologics”[2] 中就这一问题给出建议：鼓励企业尽早制定商业生产计划并与 FDA 沟通，就 CMC 开发计划和递交时间达成一致；生产计划需考虑到未来市场需求、全生命周期的方法学验证，生产设施以及与临床开发阶段相匹配的生产能力等。企业需进行风险评估并制定上市后研究计划。从审评的角度，FDA 会就 CMC 某些部分给予一定“灵活性”，比如在工艺验证、生产规模和稳定性，以及核查计划等方面，这种“灵活性”需要根据产品的特点分情况（研发阶段、临床急需程度、研发工艺成熟度）具体讨论。

在该指导原则的大框架下，美国和欧盟的行业协会率先组织业界及相关人士进行讨论，并发布建议白皮书[32—33]。2018 年，FDA 联合 EMA 与企业开展研讨会，讨论在产品开发全流程加速的监管途径下，CMC 面临的关键挑战，并就可采用的技术方法和监管策略达成共识[34]。

总的来说，可从以下几方面考虑研发策略的调整以及监管的灵活性。

2.1 生产策略调整

安全性相关研究需尽早开展并确定，避免后续变更。如，临床Ⅰ/Ⅱ期阶段确定细胞系或载体和制剂处方，尽早完成细胞系优化、序列突变分析等。

减少耗时的工艺特性研究。如生产过程中暂不设置中间体的停留，以避免对中间体存放时间的验证。

将产品优化推至上市后。例如：使用临床阶段生产厂商、处方和剂型上市；使用较小的商业规模上市；使用专用或一次性设备生产等。

2.2 工艺验证

分离原液和制剂的工艺验证，使用临床批次的原液支持后续制剂的工艺验证。

将某些非关键的工艺验证推迟到上市后，使用先验知识降低风险。

监管机构对在适当情况下使用同步验证数据持支持态度，可减少连续 3 个批次的工艺性能确认（PPQ）的传统要求。因细胞治疗产品的原材料数量有限，可采用同时验证。

制定明确的生命周期验证计划，在批准后进行持续的工艺验证，继续收集数据，保证对生产过程的有序控制，以缓解上述策略带来的风险。

2.3 控制

使用历史数据和先验经验制定灵活且合理的控制策略。对于缺少经验积累的品种，可用先进和智能的控制模型帮助预测。然而，新方法和策略的应用也会带来额外风险，最好将这些新的概念先引入到常规的 CMC 开发中验证其合理性，再用于支持加速的 CMC 开发。

采用更广泛的控制策略，在申请时包括更多的对质量属性、过程参数进行控制，以减少由于产品数据有限而导致的不确定性风险（例如：关键属性的不确定性、过程控制和分析能力的不确定性）。上市后再基于更多的数据支持进行删减。

加速研发时的生产批次有限，且基于有限数据制定的质量标准并不完善。可采用临床阶段的质量标准支持上市，上市后再基于更多的研究数据来进行及时调整。需制定详细的整体控制策略以及上市后变更管理方案（Post-Approval Change Management Protocol，PACMP），通过对批次的统计分析、检验结果偏差（out of specification，OOS）的报告以及药品质量体系（pharmaceutical quality system，PQS）的监控，控制更宽泛标准所带来的风险。对于复杂的新型生物制品，这种策略的可操作性需要进一步探索。

2.4 GMP

满足 GMP 要求对于某些附条件批准的基于细胞或基因的生物制品是一种挑战（例如，使用学术机构实验室中生产的产品进行临床试验）。可考虑通过可比性评估方案来评估其与 GMP 条件生产的差异，以支持产品上市申请。此外，对于 OOS 的质量风险管理是十分重要；还需要仔细权衡风险与获益，评估细胞自体回输的可能性。

使用非 GMP 条件下的 MCB 和工作细胞库（working well bank，WCB）进行生产可能性研究，需要基于扩展的特性研究结果与监管机构进行讨论。

2.5 可比性

使用临床阶段的生产厂商支持上市申请是可行的，在上市后还可以基于充分的可比性分析，转移至商业化生产场地。如存在差异，则可能需要额外的临床数据支持。

对于基于细胞、基因或组织的复杂生物制品，人们对产品特征的理解有限，因此难以制定可比性方案。此外，由于患者材料有限，使用健康供体材料进行的研究在分析时应当谨慎。这是由于健康供体和患者材料可能具有不同的反应，很难设定适当的标准。最好先对两者进行比较，以确定健康供体材料的代表性。

2.6 稳定性

应采用“最大保护效力的包装”弥补有限的稳定性研究。随着经验的积累，可进一步考虑利用加速稳定性研究数据外推来制定生物制品有效期的方法；可基于类似产品的先验知识，建立预测模型推断稳定性数据的趋势，在审评中通过滚动递交补充稳定性数据以及将长期稳定性数据作为验证性数据上市后递交等方式控制风险。模型和统计方法的理论依据及应用应提前与药品监管机构达成一致。

2.7 沟通、交流

充分的沟通、交流是加速产品上市的重要方法。通过正式以及灵活的非正式通道与药品监管机构及时进行沟通，就加速上市的策略和方法、可比性方案和 PACMP 等达成一致。

2.8 监管工具

根据 ICH Q12[35] 的原则来详细制定 PACMP 是十分重要的。对于加速途径下上市的产品，对 PACMP 完成时限的规定（上市后需尽快执行的变更，质量标准的修订）、细化的要求和使用范围的灵活性等，需要进一步讨论。此外，可在上市后继

续争取与监管机构的支持和沟通、交流的机会。

应充分利用现有的监管工具（如滚动递交、沟通和交流、PACMP）。对于上述讨论的重点问题，可通过出台额外的指导原则来支持灵活性的资料递交方式。

2022 年 10 月，为进一步应对加速的临床开发时间表所带来的挑战，FDA 启动了 CMC 开发和准备试点计划（CDRP）[36]，加速研究用药品的 CMC 开发，以满足上市要求。通过申请人与 FDA 的沟通、交流，探索基于科学和风险的监管方法，简化 CMC 开发活动。

3　总结与展望

在鼓励有迫切临床需求的创新药全球同步研发和上市的法规大环境下，如何合理安排 CMC 的开发进度以加速产品进入临床和上市是值得思考的问题。现有的监管工具，如滚动递交、可比性方案、上市后承诺，以及沟通交流通道，都应被有效应用；历史数据和平台经验的积累、统计模型的建立等，则有助于优化生产和控制策略，减少非必要的研究。

在未来，自动化技术在生产中的应用将越来越多；更高效的人工智能技术在药物筛选和生产控制中的探索，可减少研发中所耗费的人力和时间；新的技术和生产模式（如连续制造）的出现也会为加速生产和优化质量控制带来新的机遇与监管挑战。此外，增强业界与监管机构间的沟通和讨论、监管机构之间的协调一致也是十分重要的。未来可考虑针对加速途径下的共性问题出台指导原则。监管机构的信息化建设以及未来对监管工具的升级[37—38]也可能探索出更高效的信息获取与交换方式。

参考文献：

[1] STEWART D J, STEWART A A, WHEATLEY - PRICE P, *et al*. The importance of greater speed in drug development for advanced malignancies [J]. *Cancer Med*, 2018, **7**(5): 1824-1836.

[2] FDA. Expedited Programs for Serious Conditions – Drugs and Biologics [EB/OL]. [2014-03]. https://www. fda. gov/media/119293/download.

[3] DYE E S, GROSKOPH J, KELLEY B, *et al*. CMC considerations when a drug development project is assigned breakthrough therapy status [J]. *Pharm Eng*, 2015, **35**(1): 1-11.

[4] 国务院. 关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见[EB/OL]. [2015-08-18]. http://www. gov. cn/zhengce/content/2015-08/18/content_10101. htm.

[5] 国务院办公厅. 关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见[EB/OL]. [2017-10-08]. http://www. gov. cn/xinwen/2017-10/08/content_5230105. htm.

[6] 国家药品监督管理局. 中华人民共和国药品管理法[EB/OL]. [2019-08-27]. http://www. gov. cn/xinwen/2019-08/26/content_5424780. htm.

[7] 国家市场监督管理总局. 药品注册管理办法[EB/OL]. [2020-01-22]. http://www. gov. cn/gongbao/content/2020/content_5512563. htm.

[8] FDA. Content and Format of Investigational New Drug Applications (INDs) for Phase 1 [EB/OL]. [1995-11]. https://www. fda. gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/content-and-format-investigational-new-drug-applications-inds-phase-1-studies-drugs-including-well.

[9] EMA. Strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products [EB/OL]. [2007-03-05]. https://www. ema. europa. eu/en/strategies-identify-mitigate-risks-first-human-early-clinical-trials-investigational-medicinal.

[10] EMA. Requirements for quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials [EB/OL]. [2012-05-14]. https://www. ema. europa. eu/en/requirements-quality-documentation-concerning-biological-investigational-medicinal-products-clinical.

[11] 国家药品监督管理局. 关于发布新药Ⅰ期临床试验申请技术指南的通告[EB/OL]. [2018-01-25]. https://www. nmpa. gov. cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20180125135801903. html.

[12] 国家药品监督管理局. 关于发布生物制品注册分类及申报资料要求的通告[EB/OL]. [2020-07-01]. https://www. nmpa. gov. cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20200630175301552. html.

[13] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于《临床试验期间生物制品药学研究和变更技术指导原则》（上网征求意见稿）征求意见的通知. [EB/OL]. [2020-09-10].

https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/3e7f133e8a854894fafa49752d7d8a9e.

[14] FDA. CGMP for Phase 1 Investigational Drugs [EB/OL]. [2008-07]. https://www.fda.gov/media/70975/download

[15] EUROPEAN COMMISSION. Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines-Annex 13 [EB/OL]. [2017-08-12]. https://ec.europa.eu/health/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en.

[16] 国家药品监督管理局. 关于发布《药品生产质量管理规范(2010年修订)》临床试验用药品附录的公告[EB/OL]. [2022-05-27]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20220527182006196.html

[17] FDA. Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Gene Therapy Investigational New Drug Applications (INDs) [EB/OL]. [2020-01]. https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/UCM610795.pdf.

[18] Friend of Cancer Research. Designing the Future of Cellular Therapies [EB/OL]. [2019-03-31]. https://friendsofcancerresearch.org/wp-content/uploads/Friends_Cellular_Therapies_White_Paper_1.pdf

[19] STEWART M D, KEANE A, BUTTERFIELD L H, *et al*. Accelerating the development of innovative cellular therapy products for the treatment of cancer [J]. *Cytotherapy*, 2020, **22**(5): 239-246.

[20] FDA. Regenerative Medicine Advanced Therapy Designation [EB/OL]. [2017]. https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/regenerative-medicine-advanced-therapy-designation.

[21] MARCHETTI S, SCHELLENS J H M. The impact of FDA and EMEA guidelines on drug development in relation to Phase 0 trials [J]. *Br J Cancer*, 2007, **97**(5): 577-581.

[22] FDA. Exploratory IND Studies [EB/OL]. [2006-01]. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/exploratory-ind-studies

[23] TEJWANI V, CHAUDHARI M, RAI T, *et al*. High-throughput and automation advances for accelerating single-cell cloning, monoclonality and early phase clone screening steps in mammalian cell line development for biologics production [J]. *Biotechnol Prog*, 2021, **37**(6): e3208.

[24] KELLEY B. Developing therapeutic monoclonal antibodies at pandemic pace [J]. *Nature biotechnol*, 2020, **38**(5): 540-545.

[25] ZHANG Z, CHEN J, WANG J H, *et al*. Reshaping cell line development and CMC strategy for fast responses to pandemic outbreak [J]. *Biotechnol Prog*, 2021, **37**(5): e3186.

[26] MCGOVERN Ā T, SALISBURY C M, NYBERG G B. The pandemic and resilience for the future: AccBio 2021 [J]. *Biotechnol Prog*, 2022, **38**(1): e3207.

[27] 崔 靖, 宋丽娜. 创新单抗药物申报临床试验病毒安全性相关监管指南调研与技术考量[J]. 药学学报, 2021, **56**(4): 2308-2314.

[28] 李 敏, 郭秀侠, 刘伯宁. 关于生物制品工艺验证的审评实践与思考[J]. 中国生物制品学杂志, 2017, **30**(6): 664-668.

[29] EVERS A, CLÉNET D, PFEIFFER-MAREK S. Long-term stability prediction for developability assessment of biopharmaceutics using advanced kinetic modeling [J]. *Pharmaceutics*, 2022, **14**(2): 375.

[30] CAMPA C, PRONCE T, PALUDI M, *et al*. Use of stability modeling to support accelerated vaccine development and supply [J]. *Vaccines* (Basel), 2021, **9**(10): 1114.

[31] FDA. Innovative Science and Technology Approaches for New Drugs (ISTAND) Pilot Program [EB/OL]. [2023-03-03]. https://www.fda.gov/drugs/drug-development-tool-ddt-qualification-programs/innovative-science-and-technology-approaches-new-drugs-istand-pilot-program.

[32] DYE E, STURGESS A, MAHESHWARI G, *et al*. Examining manufacturing readiness for breakthrough drug development [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2016, **17**(3):529-538.

[33] EFPIA-EBE. White Paper on Expedited CMC Development: Accelerated Access for Medicines of Unmet Medical Need – CMC Challenges and Opportunities [EB/OL]. [2017-12]. https://www.efpia.eu/media/288657/efpia-ebe-white-paper-expedited-cmc-development-accelerated-access-for-medicines-of-unmet-medical-need-december-2017.pdf

[34] EMA. Stakeholder workshop on support to quality development in early access approaches, such as PRIME and Breakthrough Therapies [EB/OL]. [2018-11-26]. https://www.ema.europa.eu/en/events/stakeholder-workshop-support-quality-development-early-access-approaches-such-prime-breakthrough

[35] ICH Q12. Technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management [EB/OL]. [2019-12-20]. https://database. ich. org/sites/default/files/Q12_Guideline_Step4_2019_1119. pdf.

[36] FDA. Chemistry, Manufacturing, and Controls Development and Readiness Pilot (CDRP) Program [EB/OL]. [2023-04-01]. https://www. fda. gov/drugs/pharmaceutical-quality-resources/chemistry-manufacturing-and-controls-development-and-readiness-pilot-cdrp-program.

[37] FDA. PQ/CMC and IDMP [EB/OL]. [2023-04-25]. https://www. fda. gov/industry/pharmaceutical-quality-chemistry-manufacturing-controls-pqcmc/pqcmc-and-idmp.

[38] 识　林. FDA 药品中心主任谈在云端建立全球质量档案 [EB/OL]. [2020-01-18]. https://mp. weixin. qq. com/s?__biz=MzA5MDAyNjQxMw==&mid=2650393602&idx=1&sn=58e085f9729a2521e68c5dcb36c353e1&chksm=881c94c0bf6b1dd61d671b149eedfb852087deca24ddb395781dd2a76f8aea0d11a30781984d&scene=21#wechat_redirect [EB/OL].

(上接第949页)

[9] FDA. Formal meetings between FDA and ANDA applicants of complex products under GDUFA guidance for industry [EB/OL]. (2020-11-24) [2022-12-25]. https://www. fda. gov/media/107626/ download.

[10] FDA. Commitments For Complex Products. GDUFA Ⅱ [EB/OL]. (2016-12-5) [2022-12-25]. https://www. fda. gov/media/101052/download.

[11] FDA. Controlled Correspondence Related to Generic Drug Development Guidance for Industry [EB/OL]. (2020-12-16) [2022-12-25]. https://www. fda. gov/media/109232/download.

[12] EMA-FDA Pilot Program. EMA-FDA Parallel Scientific Advice For Hybrid/Complex Generic Products-General Principles [EB/OL]. (2021-09-15) [2022-12-25]. https://www. fda. gov/media/152085/download.

[13] 国家食品药品监督管理局. 《药物研发与技术审评沟通交流管理办法(试行)》(2016年第94号) [EB/OL]. (2016-06-02) [2022-12-25]. https://www. nmpa. gov. cn/xxgk/ggtg/qtggtg/2016060618410 1897. html.

[14] 国家药品监督管理局, 药品审评中心. 《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》的通告(2020年第48号) [EB/OL]. (2021-09-15) [2022-12-25]. https://www. cde. org. cn/main/news/viewInfoCommon/b823ed10d547b1427a6906c6739fdf89.