

周末文摘 | 国内外已上市连续制造口服固体制剂药学审评内容的研究与启示

IPhFs工业药剂发烧友 2022-11-02 12:01 发表于广东



中国食品药品监管

CHINA FOOD & DRUG ADMINISTRATION MAGAZINE

国家药品监督管理局主管
中国健康传媒集团主办



2022 年 第 9 期
(总第 224 期)



中国药品监督管理研究会课题专刊

药品物流高质量发展 与监管政策探索



我国药品监管质量管理规范建设原则和框架探索

进口医疗器械代理人管理制度研究

我国实施湿热灭菌药品参数放行可行性研究

疫苗流通全程监管中的追溯数据验证和数据扩展探讨

中国医疗器械关键核心技术和关键零配件现状研究报告

(CT、核磁、人工智能产品线)

ISSN 1673-5390



引用本文

孙钟毓，林泊然，李爽爽，梁梦颖，王浩伟，陈贵鑫 张惠，罗苏秦 *，臧恒昌 *.国内外已上市连续制造口服固体制剂药学审评内容的研究与启示[J].中国食品药品监管.2022.09 (224) : 54-77.

国内外已上市连续制造口服固体制剂药学审评内容的研究与启示

Research on the Pharmaceutical Evaluation of Marketed Continuous Manufacturing Oral Solid Preparations in China and Abroad

孙钟毓

山东大学药学院

国家药品监督管理局药物制剂技术研究与评价重点实验室

国家糖工程技术研究中心

SUN Zhong-yu

School of Pharmaceutical Science, Shandong University

NMPA Key Laboratory for Technology Research and Evaluation of Drug Products

National Glycoengineering Research Center

林泊然

山东大学药学院

国家药品监督管理局药物制剂技术研究与评价重点实验室

国家糖工程技术研究中心

LIN Bo-ran

School of Pharmaceutical Science, Shandong University

NMPA Key Laboratory for Technology Research and Evaluation of Drug Products

National Glycoengineering Research Center

李爽爽

山东大学药学院

国家药品监督管理局药物制剂技术研究与评价重点实验室

国家糖工程技术研究中心

LI Shuang-shuang

School of Pharmaceutical Science, Shandong University

NMPA Key Laboratory for Technology Research and Evaluation of Drug Products

National Glycoengineering Research Center

梁梦颖

山东大学药学院

国家药品监督管理局药物制剂技术研究与评价重点实验室**国家糖工程技术研究中心**

LIANG Meng-ying

School of Pharmaceutical Science, Shandong University

NMPA Key Laboratory for Technology Research and Evaluation of Drug Products

National Glycoengineering Research Center

王浩伟**山东大学药学院****国家药品监督管理局药物制剂技术研究与评价重点实验室****国家糖工程技术研究中心**

WANG Hao-wei

School of Pharmaceutical Science, Shandong University

NMPA Key Laboratory for Technology Research and Evaluation of Drug Products

National Glycoengineering Research Center

陈贵鑫**山东大学药学院****国家药品监督管理局药物制剂技术研究与评价重点实验室****国家糖工程技术研究中心**

CHEN Gui-xin

School of Pharmaceutical Science, Shandong University

NMPA Key Laboratory for Technology Research and Evaluation of Drug Products

National Glycoengineering Research Center

张惠**山东大学药学院****国家药品监督管理局药物制剂技术研究与评价重点实验室****国家糖工程技术研究中心**

ZHANG Hui

School of Pharmaceutical Science, Shandong University

NMPA Key Laboratory for Technology Research and Evaluation of Drug Products

National Glycoengineering Research Center

罗苏秦 ***美国英伟光电股份有限公司**

LUO Su-qin*

Enwave Optronics, Inc.

臧恒昌 *

山东大学药学院

国家药品监督管理局药物制剂技术研究与评价重点实验室

国家糖工程技术研究中心

山东大学药品监管科学研究院

ZANG Heng-chang*

School of Pharmaceutical Science, Shandong University

NMPA Key Laboratory for Technology Research and Evaluation of Drug Products

National Glycoengineering Research Center

Institute of Regulatory Science for Medical Products, Shandong University



摘要 Abstract

目的：通过对国内外已上市连续制造口服固体制剂药学审评内容的研究，为开展我国连续制造口服固体制剂的药学审评工作、制定连续制造相关的指导原则或标准、推进ICH《Q13：原料药和制剂的连续制造》指导原则在我国的实施与转化提供科学理论借鉴。**方法：**在国家药品监督管理局、美国食品药品监督管理局、欧洲药品管理局、日本药品及医疗器械综合机构和英国药品和健康产品管理局的网站，查询以连续制造生产模式获批的口服固体制剂审评报告，从中提取与连续制造生产模式相关的药学审评内容，通过对比分析等研究方法，阐述各国药品监管机构对连续制造口服固体制剂的药学审评关注点，并形成我国药品审评机构未来对此类药品的药学审评启示。**结果与结论：**连续制造口服固体制剂的药学审评工作应针对原料药和辅料、制剂研发、生产工艺和工艺控制、批次描述、工艺验证、产品放行、稳定性考察、现场检查、上市后变更等方面进行重点审评。此外，在制定连续制造生产模式相关的指导原则和标准时也应将其考虑在内，以监管促发展，不断推进我国口服固体制剂的连续制造研发新局面。

Objective: Through the research on the pharmaceutical evaluation content of marketed continuous manufacturing oral solid preparations in China and abroad, this study aims to provide a scientific and theoretical reference for carrying out the pharmaceutical evaluation of continuous manufacturing oral solid preparations in China, formulating guidelines or standards related to continuous manufacturing, and promoting the implementation and transformation of ICH “Q13: continuous manufacturing for drug substances and drug products” guideline in China. Methods: On the websites of National Medical Products Administration, U.S. Food and Drug Administration, European Medicines Agency, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, the evaluation reports of marketed continuous manufacturing oral solid preparations were searched, and the pharmaceutical evaluation content related to the continuous manufacturing production mode were extracted. By comparative analysis and other research methods, the concerns of each national medicines regulatory agency on the pharmaceutical evaluation of continuous manufacturing oral solid preparations were elaborated, providing useful experience of pharmaceutical evaluation of such medicines for China's regulatory agency in the future. Results and Conclusion: The pharmaceutical evaluation of continuous manufacturing oral solid preparations should focus on the aspects of active pharmaceutical ingredients and excipients, preparation research and development, production process and process control, batch description, process validation, product release, stability investigation, on-site inspection, post-approval changes, etc. In addition, it should also be taken into account when formulating the guidelines and standards related to continuous manufacturing production mode, so as to lead its development through

supervision, and continuously promote the new situation of research and development of continuous manufacturing oral solid preparations in China.

► 关键词Key words

连续制造；口服固体制剂；药学审评；研究与启示

continuous manufacturing; oral solid preparations; pharmaceutical evaluation;research and insight

► 基金项目

国家重点研发计划（2021YFB3201202）；山东省重点研发计划（重大科技创新工程）项目（2021CXGC010507）；2021年中国药品监督管理研究会课题：缓控释药品监管科学研究



► 1 前言

在全球制药技术革新和先进制造迅速发展的时代背景下，连续制造（continuous manufacturing, CM）作为一种先进的生产模式，可为社会、患者和医药企业带来显著的效益。原料药或辅料在工艺起点被连续地送入工艺序列中，在生产过程中发生持续转化，同

时产品在终点被持续输出。连续制造生产模式具备以下几大优势：①生产步骤连续无间歇，消除了传统批量生产模式中步骤间的停顿，提高了生产效率。②实现了产品质量的实时过程监控，减少了人为判断错误的机会，改善了药品质量。③生产设备占地面积小，可使用现有的连续制造生产设备快速研发新的工艺过程，降低生产和维护成本，具备生产灵活性和敏捷性。④端到端的连续制造生产模式可以显著加速供应链的运行，并降低存储和中间运输成本。⑤实现个性化制造，如3D打印技术。⑥减少了对环境的影响，体现了以绿色制造推动工业高质量发展的理念^[1]。

笔者通过查询国家药品监督管理局（National Medical Products Administration，NMPA）、欧洲药品管理局（European Medicines Agency，EMA）、美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）、日本药品及医疗器械综合机构（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency，PMDA）、英国药品和健康产品管理局（Medicines and Healthcare products Regulatory Agency，MHRA）的网站，截至2022年7月，共有10种采用连续制造生产模式的口服固体制剂在这些机构获得上市许可，其中7种口服固体制剂得到了多个药品监管机构的上市许可^[2-24]。具体信息见表1。FDA批准的口服固体制剂数目最多（8个），其次是EMA（7个）、PMDA（4个）、NMPA（2个）和MHRA（1个）。FDA对连续制造口服固体制剂的药学审评工作主要由药物物质、药物产品、过程、新兴技术、设备、过程分析技术（process analytical technology，PAT）、生物药剂学、应用技术、环境等审评小组共同完成，为了大力推进连续制造生产模式，FDA还创建了新兴技术计划，连续制造药品申请人可通过此计划，加快此类药品的获批上市。EMA成立了过程分析技术团队和创新工作组，协助并参与人用药品委员会的审评工作。PMDA成立了先进制造技术工作组，协助药品审评委员会进行审评工作。对于第一个以连续制造生产模式获批上市的口服固体制剂Orkambi[®]，还被EMA和FDA列为质量源于设计（quality by design，QbD）合作试点，通过审评征求意见、审评过程中质量信息和决策信息共享，共同完成了对该制剂的审评工作^[25]。

表1 近年来以连续制造生产模式在NMPA、FDA、EMA、PMDA和MHRA获批的口服固体制剂 [2-24]

序号	制剂名称	剂型	释药方式	是否为固定剂量复合制剂	规格	适应症	生产商	连续制造生产工艺	注册申报方式	获批机构	是否为罕见病药物	获批年份
1	Orkambi®	薄膜包衣片剂 & 颗粒剂	速释	是, 活性成分为鲁玛卡托 / 依伐卡托 (Lumacaftor / 颗粒剂 : 100mg/125mg、Ivacaftor)	片剂 : 100mg/125mg、200mg/125mg 150mg/188mg	囊性纤维化	Vertex	连续湿法制粒	新药申报	FDA	是	2015 年
										EMA	否	2015 年
2	Prezista®	薄膜包衣片剂	速释	否, 活性成分为达鲁那韦 (Darunavir)	600mg ^①	HIV-1	Janssen	连续直接压片	补充申请	FDA	否	2016 年
										EMA	否	2016 年
3	Verzenio®	薄膜包衣片剂	速释	否, 活性成分为阿贝西利 (Abemaciclib)	50mg、100mg、150mg、200mg 50mg、100mg、150mg	乳腺癌	Eli Lilly	连续直接压片	新药申报	FDA	否	2017 年
										EMA	否	2018 年
										PMDA	否	2018 年
										NMPA	否	2021 年
4	Lobrena® ^②	薄膜包衣片剂	速释	否, 活性成分为劳拉替尼 (Lorlatinib)	25mg、100mg	肺癌	Pfizer	连续直接压片	新药申报	FDA	是	2018 年
5	Daurismo®	薄膜包衣片剂	速释	否, 活性成分为格拉吉布 (Glasdegib)	25mg、100mg	急性骨髓性白血病	Pfizer	连续直接压片	新药申报	FDA	是	2018 年
6	Symdeko®/Symkevi® ^③	薄膜包衣片剂	速释	是, 活性成分为替扎卡托 / 依伐卡托 (Tezacaftor / Ivacaftor)	100mg/150mg	囊性纤维化	Vertex	连续干法制粒	新药申报	FDA	是	2018 年
										EMA	是	2018 年
7	Tramacet®	薄膜包衣片剂	— ^④	是, 活性成分为盐酸曲马多 / 对乙酰氨基酚 (Tramadol Hydrochloride/Acetaminophen)	37.5mg/325mg	镇痛	Janssen	连续湿法制粒	新药申报	PMDA	否	2019 年

七

序号	制剂名称	剂型	释药方式	是否为固定剂量复合制剂	规格	适应症	生产商	连续制造生产工艺	注册申报方式	获批机构	是否为罕见病药物	获批年份
8	Trikafta® / Kaftrio® ^③	薄膜包衣片剂	速释	是，活性成分为艾来卡托 / 替扎卡托 / 依伐卡托 (Elexacaftor / Tezacaftor / Ivacaftor)	100mg/50mg/75mg、50mg/25mg/37.5mg	囊性纤维化	Vertex	连续干法制粒	FDA	新药申报	是	2019 年
									EMA	新药申报	是	2020 年
9	Tazverik®	薄膜包衣片剂	速释	否，活性成分为他泽司他 (Tazemetostat)	200mg	EZH2 突变阳性滤泡性淋巴瘤	Eisai	连续湿法制粒	新药申报	PMDA	否	2021 年
10	Cibinqo® ^④	薄膜包衣片剂	速释	否，活性成分为阿布昔替尼 (Abrocitinib)	50mg、100mg、200mg	特应性皮炎	Pfizer	连续直接压片	新药申报	EMA	否	2021 年
									PMDA	新药申报	否	2021 年
									FDA	新药申报	否	2021 年
									NMPA	新药申报	否	2022 年
									MHRA	新药申报	否	2021 年

注：①Prezista®涉及多种规格（75mg、150mg、300mg、400mg、600mg、800mg），600mg 规格采用了连续制造生产模式，其他规格的审评报告仅出现了“过程控制”的内容，未明确提及“连续制造”，且部分药物信息无法获取。②Lobrena®部分信息无法获取。③这2种制剂在不同药品监管机构获批的商品名不同，Symkevi®和Trikafta®是在FDA获批时使用的名称，Symkevi®和Kaftrio®是在EMA获批时使用的名称。这2种都是组合包装制剂，即除了单剂量中的固定剂量复合制剂（fixed dose combination, FDC），还与独立的依维卡托（Ivacaftor）片剂共同包装，文中只讨论涉及连续制造生产模式的固定剂量复合制剂内容。④未搜寻到相关信息。

研究内容来源：国家药监局官网公布的申请上市技术审评报告和说明书等；FDA 官网公布的药品首次批准的审评报告、批件和标签等，对于药品上市后变更历史等信息；EMA 官网公布的药品概述、批件、标签、上市许可审评报告、上市后变更历史等内容；PMDA 官网公布的批件、研发中报资料概述、审评报告等；MHLW 官网公布的药品说明书和药物警戒等。

在我国，国际人用药品注册技术协调会（ICH）工作办公室也针对连续制造生产模式成立了专家工作组，在充分讨论了ICH《Q13：原料药和制剂的连续制造》（*Q13: Continuous Manufacturing for Drug Substances and Drug Products*）指导原则在我国实施的可行性基础上，已完成了众多的实施转化工作。2021年10月，国家药品监督管理局药品审评中心（Center for Drug Evaluation, CDE）发布了《关于公开征求ICH指导原则（Q13：原

料药和制剂的连续制造》意见的通知》^[26]。目前，已有2种口服固体制剂（Verzenio® 和 Cibinqo®）分别在2021年和2022年以连续制造生产模式在我国得到获批，但是暂无申请上市技术审评报告可循。国内已有众多医药企业着手连续制造生产模式的研发工作，相关审评工作还处于摸索阶段。因此，充分借鉴和学习国外连续制造药品的审评思路，提前明确我国连续制造药品的审评审批工作重点，制定相关法规、技术指南或标准，优化审评审批制度，对提高我国药品研发创新能力具有重要意义。

在查询各国连续制造口服固体制剂的审评报告过程中，笔者发现国外药品审评机构对连续制造生产模式存在保密机制，FDA和PMDA审评报告中有众多覆盖信息的情况，无法获得完整的药学审评内容，这也说明了连续制造是欧美日等发达国家或地区高度重视的先进生产模式，我国更应通过监管努力，鼓励相关从业人员破解技术封锁，攻克关键技术难题，做好连续制造药品的研发，使中国的制药工业不受国外技术限制。

► 2 国内外已上市的连续制造口服固体制剂的概况

国内外已上市的连续制造口服固体制剂的生产商和生产工艺等情况见图1。10种口服固体制剂的剂型均为薄膜包衣片剂，Orkambi®还有颗粒剂型被FDA和EMA获批上市。Janssen公司表示Prezista®连续制造生产线可减少制造和检验周期，生产空间明显减小，在降低生产过程风险的同时还能保证现有产品的质量^[27]。表1涉及的所有药品批件中有36.4%以罕见病药物获批，研发成本远高于其他普通口服固体制剂，也采用连续制造生产模式，更加说明连续制造生产模式存在巨大优势，即采用连续制造生产模式的累积效应可以减少或缓解药品短缺，增加患者的药品可及性，提高医药企业生产效率和经济效益。

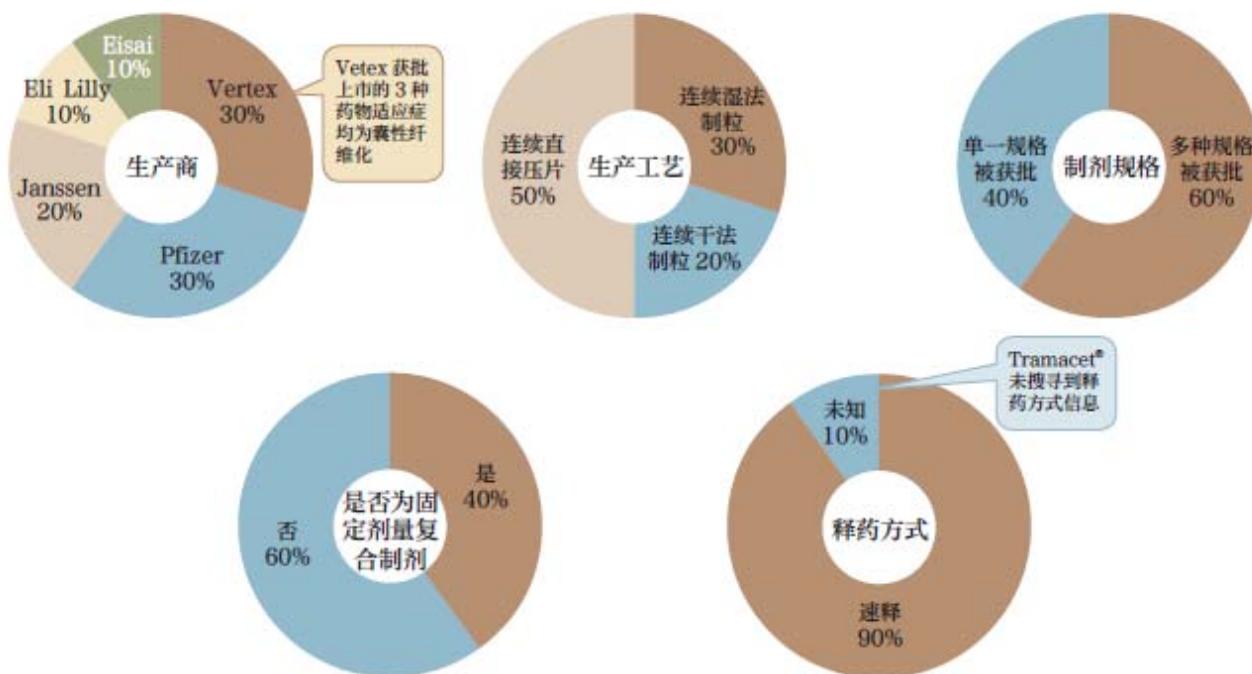


图1 10种连续制造口服固体制剂的制造商、生产工艺等情况

此外，FDA 近期也回顾了连续制造药品的申报情况，相比传统批量生产模式的药品，连续制造生产模式能获得更快的批准（图2）和更高的收入（图3）。从产品申请到获批平均快9个月（中位数为3个月），从产品提交监管机构到进入市场平均快12个月（中位数为4个月），从产品获批到进入市场平均快3个月（中位数为1个月）。2020年，连续制造药品的平均月收入为4290万美元，销售连续制造药品的公司预计实现了1.71亿~5.37亿美元的早期收入收益。与传统批量生产模式的药品申请相比，回顾结果并未表明连续制造药品申请的监管提交或结果的风险更高，而对于与生产工艺变更或批准前检查相关的申请内容，也没有发现实质性的监管障碍^[28]。Schaber等^[29]对比了连续制造生产模式与传统批量生产模式的经济性问题，发现连续制造生产模式的资本支出会降低20%~76%。

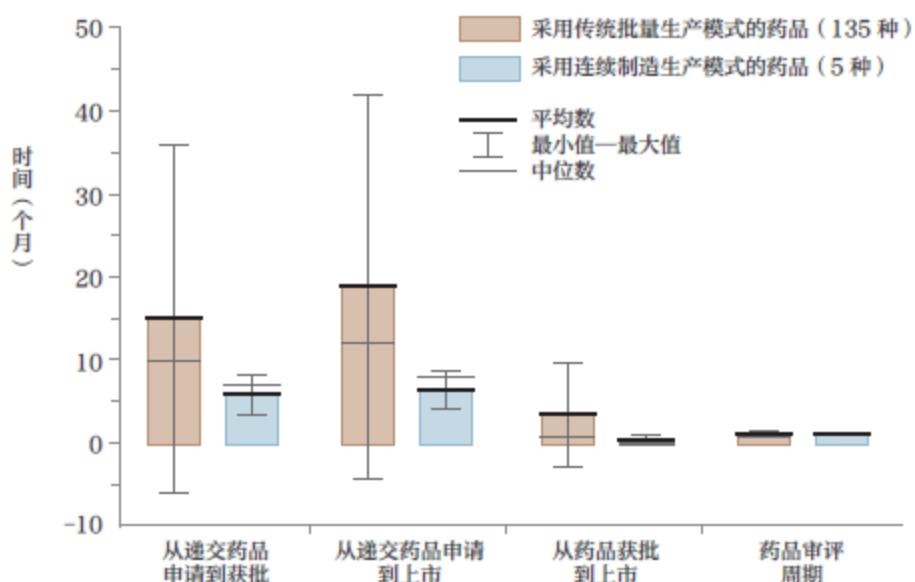


图2 连续制造生产模式药品与传统批量生产模式药品的审评时间^[28]中国食品药品监管杂志

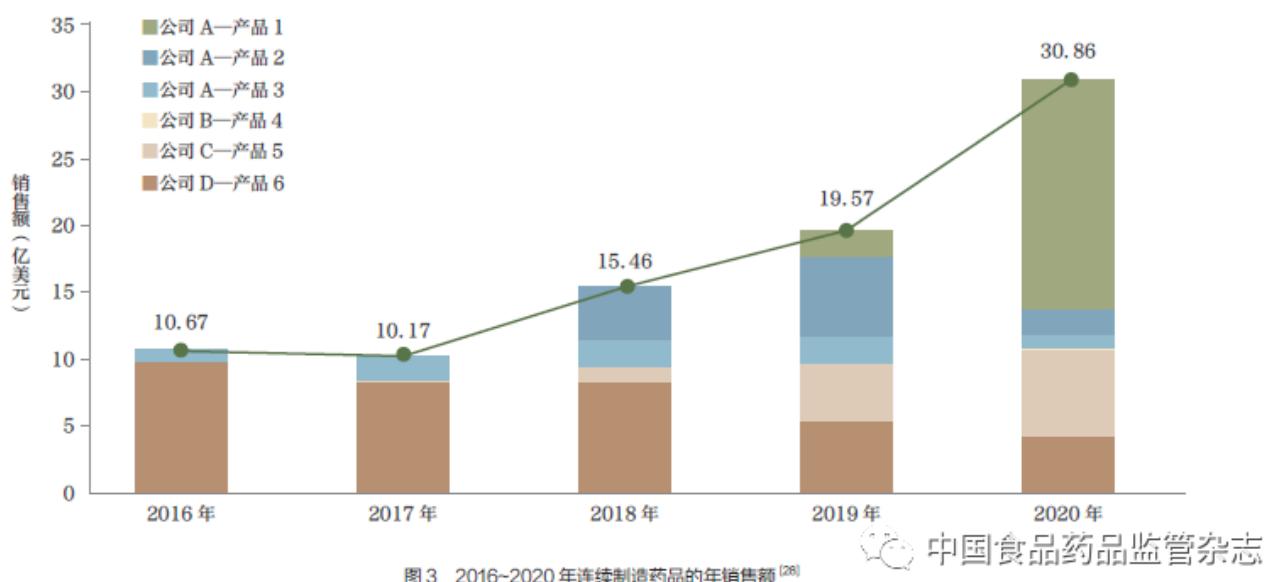


图3 2016~2020年连续制造药品的年销售额^[28]

中国食品药品监管杂志

具备如此众多优势的连续制造生产模式，是推动我国医药产业技术变革和优化升级的重要着力点，我国药品监管机构可从以下4个方面重点推进其研发和应用，加快我国由制药大国向制药强国的转变：①鼓励新药研发企业基于口服固体制剂品种特点，对于速释型薄膜包衣片剂或颗粒剂，可优先考虑采用连续制造生产模式，且同一药品不同规格可采用相近的连续制造研发策略，进而降低生产成本，提高临床新药的可及性。②鼓励国内仿制药企业，针对临床应用较广、产量需求较大的仿制药品种，进行连续制造生产模式研发，通过上市后变更提高生产效率，满足临床的用药需求。③对于连续制造药品的审评工作，除了制定相关的法规、技术指南和标准，还应鼓励医药企业就连续制造生产模式研发的合规性，尽早地多次与监管机构沟通交流，使其满足我国《药品生产质量管理规范》(Good Manufacturing Practice, GMP)的要求。④在对ICH Q13指导原则转化实施的过程中，鼓励国外以连续制造获批的药品在我国注册上市，以“引进”促“自研”，形成内外循环合力，这些“引进”的连续制造药品也可通过ICH与其他国家或地区的监管机构建立共同审评机制。

◆ 3 国内外连续制造口服固体制剂的药学审评内容分析与启示

10种连续制造口服固体制剂中9种是以新药申报上市，剩下的Prezista[®]是以补充申请由传统批量生产模式变更为连续制造生产模式。对于我国连续制造口服固体制剂上市申请来说，主要可分为2种情况：①已上市口服固体制剂由传统批量生产模式变更为连续制造生产模式。②未上市口服固体制剂采用连续制造生产模式申报上市。因此，笔者通过对国内外连续制造口服固体制剂药学审评内容的研究，针对上述2种情况形成药学审评启示。

3.1 原料药和辅料

10种连续制造口服固体制剂所用原料药和辅料见表2。通过分析可发现67%的原料药具有非吸湿性的特点，而微吸湿性和吸湿性原料药仅占其中的25%和8%。推测连续制造口服固体制剂多采用非吸湿性原料药的原因，应是微吸湿性和吸湿性原料药在储存和生产过程中会吸收水分子导致自身水解，且加工前还需进行复杂的干燥步骤，非吸湿性原料药则能避免这些缺点，具有较强的稳定性。在Symdeko[®]、Symkevi[®]、Orkambi[®]、Trikafta[®]、Kaftrio[®]原料药的生产过程中，还基于研发研究建立了生产过程控制策略，同时，由于这些药品的原料药在水中溶解度较差，生产商通过研发喷雾干燥分散体(spray dried dispersion, SDD)，即将溶解度较差的原料药完全溶解在喷雾干燥溶剂系统中，在与其他原料药或辅料化学与物理兼容性良好的前提下，以其无定形的中间体用于口服固体制剂的生产，以达到减小颗粒尺寸提高制剂生物利用度的目的。此外，因替扎卡托和依伐卡托被Vertex公司在多个规格多个口服固体制剂中使用，因此在后续制剂的审评中，FDA提到无需对其进行详细审查，可依靠已建立和批准的化学成分生产和控制(chemistry manufacturing and controls, CMC)信息来支持后续制剂的原料药药学审评。

表 2 连续制造口服固体制剂所用原料药和辅料

制剂名称	原料药	辅料
Orkambi®	鲁玛卡托 ^① 依伐卡托 ^②	微晶纤维素、交联羧甲纤维素钠、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、聚维酮、十二烷基硫酸钠、硬脂酸镁、胭脂红、亮蓝、靛蓝、聚乙二醇、聚乙烯醇、滑石粉、二氧化钛
Prezista®	达鲁那韦 ^①	微晶纤维素、二氧化硅胶体、交联聚维酮、硬脂酸镁、日落黄、聚乙二醇、聚乙烯醇（部分水解）、滑石粉、二氧化钛
Verzenio®	阿贝西利 ^①	微晶纤维素、乳糖、交联羧甲纤维素钠、硬脂富马酸钠、二氧化硅、聚乙二醇、二氧化钛、聚乙二醇、滑石粉、氧化铁黄、氧化铁红
Lobrena®	劳拉替尼 ^②	微晶纤维素、无水磷酸氢钙、羧甲淀粉钠、硬脂酸镁、羟丙甲纤维素、乳糖一水合物、聚乙二醇、甘油三乙酯、二氧化钛、黑氧化铁、氧化铁红
Daurismo®	格拉吉布 ^①	微晶纤维素、无水磷酸氢钙、羧甲淀粉钠、硬脂酸镁、羟丙甲纤维素、二氧化钛、乳糖、聚乙二醇、甘油三乙酯、氧化铁黄、氧化铁红（仅 100mg 薄膜包衣片剂使用）
Symdeko®/ Symkevi®	替扎卡托 ^① 依伐卡托 ^②	醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、十二烷基硫酸钠、羟丙甲纤维素、微晶纤维素、交联羧甲纤维素钠、硬脂酸镁、羟丙纤维素、二氧化钛、滑石粉、氧化铁黄
Tramacet®	盐酸曲马多 ^③ 对乙酰氨基酚 ^②	粉状纤维素、预胶化淀粉、羧甲淀粉钠、玉米淀粉、硬脂酸镁、羟丙甲纤维素、二氧化钛、聚乙二醇、氧化铁黄、聚山梨酯 80、巴西棕榈蜡
Trikafta®/ Kaftrio®	艾来卡托 ^① 替扎卡托 ^① 依伐卡托 ^②	羟丙甲纤维素、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、十二烷基硫酸钠、交联羧甲纤维素钠、微晶纤维素、硬脂酸镁、羟丙纤维素、二氧化钛、滑石粉、氧化铁黄、氧化铁红
Tazverik®	他泽司他 ^①	二氧化钛、氧化铁、硬脂酸镁、滑石粉、羧甲淀粉钠、乳糖一水合物、羟丙纤维素、羟丙甲纤维素、聚乙二醇
Cibinqo®	阿布昔替尼 ^①	微晶纤维素、无水磷酸氢钙、羧甲淀粉钠、硬脂酸镁、羟丙甲纤维素、二氧化钛、乳糖一水合物、聚乙二醇、甘油三乙酯、 <small>同上</small>

注 : ①非吸湿性 ; ②微吸湿性 ; ③吸湿性。

表2 中的辅料主要包括片芯和薄膜包衣辅料，其中大部分为各国药典中常用辅料，仅有不到5% 为新型辅料。对各个辅料在10 种连续制造口服固体制剂的使用次数进行排序（图4），次数靠前的分别为：二氧化钛、硬脂酸镁、微晶纤维素、聚乙二醇、羟丙甲纤维素、滑石粉、乳糖、氧化铁黄、氧化铁红和羧甲淀粉钠等。

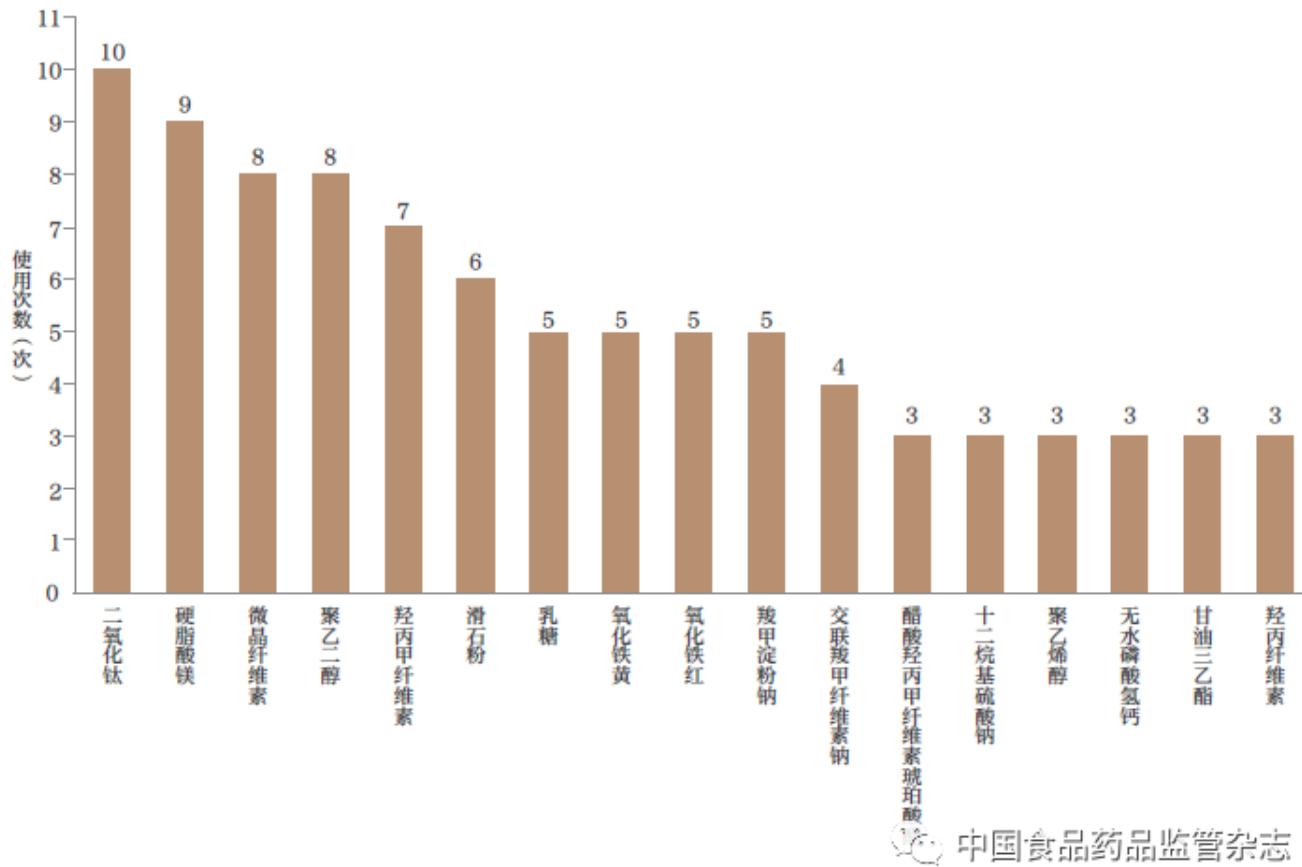


图4 各个辅料在10种连续制造口服固体制剂中的使用次数



中国食品药品监管杂志

原料药和辅料是决定药品质量的关键因素，也是连续制造发展的先决条件。目前，我国口服固体制剂的药学审评工作多关注原料药和辅料的来源、相关证明文件、执行标准及检验报告。对于我国2种连续制造口服固体制剂上市申请，笔者认为原料药除了关注非吸湿性特点、水中溶解度较差的原料药可研发喷雾干燥分散体、推荐《中国药典》常用辅料，还应基于原料药和辅料的性质，对其进行除《中国药典》要求以外的物理属性评价，如原料药和辅料的分散性，因为口服固体制剂颗粒粒径分布、形状、密度、内聚力等可能会影响连续制造生产时的流动性并形成物料分层。而对于原料药和辅料本身，可鼓励使用连续制造生产模式中必备的快速分析工具（过程分析技术），对其进行输入物料属性控制和过程控制，从生产源头和生产过程保证最终制剂的安全性和有效性。此外，在10种连续制造口服固体制剂的研发过程中，国外制药企业已基于连续制造生产模式对原料药和辅料展开研究，间接地也为我国连续制造口服固体制剂的原料药和辅料的使用提供了参考。CDE可基于相关课题研究，在评估物料属性对物料流动、工艺动态和最终产品质量的潜在影响基础上，制定《连续制造口服固体制剂研发优先使用的原料药和辅料推荐名单》，表2中的原料药和图4排序前10位的辅料可被纳入名单考虑范围内。

3.2 制剂研发

10种连续制造口服固体制剂的研发都是按照ICH《Q8(R2)：药品研发》[Q8(R2):Pharmaceutical Development]指导原则的QbD理念进行的，即质量不是通过检验注入产品中，而是通过设计赋予的。与传统批量生产模式口服固体制剂不同的是，连续制

造口服固体制剂的研发必须增加对产品、工艺和过程的理解，并对生产进行全过程的控制和持续改进，具体内容如下。

3.2.1 定义目标产品质量概况 (quality target product profile , QTPP)

确定目标产品的用途和预定义产品质量，连续制造口服固体制剂QTPP 普遍包括性状、鉴别、含量均匀性、有关物质、溶出度等。

3.2.2 概括连续制造生产工艺

主要涉及进料、混合、制粒、干燥、研磨、压片、包衣等。

3.2.3 理解连续制造工艺知识

基于原料药和辅料属性、操作单元、设备能力、规模放大等信息，通过初始风险评估确定连续制造产品的关键质量属性 (critical quality attributes , CQAs) 、关键工艺参数 (critical process parameters , CPPs) 或理想生产范围等。

3.2.4 开展连续制造工艺研发

可借助多变量实验设计 (design of experiments , DOE) 、风险分析、生产和控制经验知识等，对关键工艺参数的正常操作范围进行深入研究，开展连续制造工艺研发。此外，需要关注到，在EMA 获批的Daurismo[®]借助风险评估指导了停留时间分布 (residence time distribution , RTD) 的研究；在EMA 获批的Kaftrio[®]进行了连续制造生产系统的设计空间范围研究，可以在批准后进行某些工艺更改（如运行时间、过程参数）以调整输出，而无需在批准后进行补充申请的材料递交。

3.2.5 确定连续制造生产过程

基于QbD 或商业规模批次的研究数据，总结原料药和辅料属性、连续制造生产工艺的研究结果、保证制剂质量的多维空间等内容，并确定影响制剂关键质量属性的因素，确保所有关键质量属性都在可接受范围内。

3.2.6 确定连续制造生产控制策略

保证中间控制 (in processcontrol , IPC) 参数、关键关键工艺参数、关键质量属性等都在一个可接受的范围内上下波动。此外，对于生产期间发生的瞬态事件，如计划内的工艺启动、关闭和暂停或计划外的扰动，也都应有相应的过程分析技术对其进行实时检测，且过程分析技术的测量频率足以检测扰动，能通知工艺调整并确保根据预定标准及时分流物料。例

如，在EMA 获批的Symkevi® 和Orkambi®通过过程分析技术监测连续制造口服固体制剂的生产过程，减轻了扰动对最终制剂质量的影响。

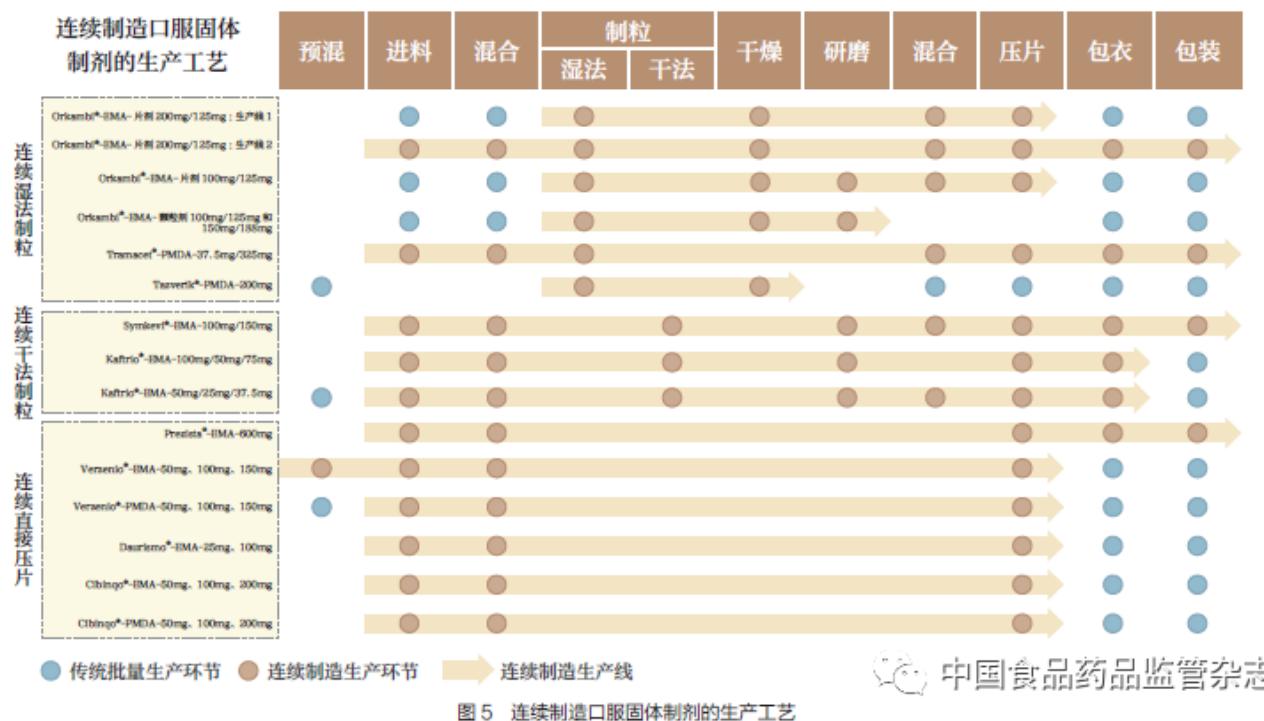
3.2.7 持续改进连续制造产品质量

基于对产品和工艺知识的理解、质量风险管理（如原辅料属性、因清洁不当造成的交叉污染）等，对生命周期管理提出意见并改进，保证产品质量持续稳定和均一。例如，在EMA 获批的Verzenio®和Kaftrio®则运用ICH《Q12：药品生命周期管理的技术和监管考虑》（*Q12 : Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management*）指导原则中的批准后变更管理方案（post-approval change management protocol，PACMP），完成了生产场所等的变更和技术转移，同时基于临床数据获得更高水平的工艺理解和验证。

对于我国连续制造口服固体制剂研发的药学审评，应重点关注对制剂的产品理解、工艺与过程理解和过程控制策略制定，因此与其相关的工艺研发、产品设计、装备改造、过程控制内容应在申报资料中被充分阐述。对于未上市口服固体制剂采用连续制造生产模式申报上市的情况，可基于上文总结的7 部分进行相应的审查，确保申请人已经完成了充分的研究。对于已上市口服固体制剂由传统批量生产模式变更为连续制造生产模式的情况，因过去已有相关研发经验，因此可以在对过往注册申报材料审查的基础上，重点关注生产工艺的改进和优化工作，如描述工艺研究的主要变更（批量定义、连续制造设备、过程分析技术监测点和分析模型、关键工艺参数等），建立覆盖整个制剂生命周期的质量管理体系。

3.3 生产工艺与工艺控制

在EMA 获批制剂的审评报告中，出现了“全部生产环节连续的生产模式”和“部分生产环节连续的生产模式”的概念，具体生产工艺见图5。采用全部生产环节连续的生产模式的制剂有Orkambi®、Tramacet®、Symkevi ®、Prezista®，其中Orkambi®既有全部生产环节连续的生产模式，又有部分生产环节连续的生产模式。对于部分生产环节连续的生产模式，连续制造生产环节情况如下：①从预混到压片环节。②从进料到压片环节。③从进料到包衣环节。④从制粒到研磨环节。⑤从制粒到干燥环节。⑥从制粒到压片环节。⑦从进料到包装环节。此外，在EMA 获批的Daurismo®和Cibinquo®均采用了辉瑞公司研发的便携式、连续式、微型和模块化连续制造系统，该系统主要执行成品制造、质量控制测试、初级和次级包装以及批次放行等功能。



中国食品药品监管杂志

10 种连续制造口服固体制剂工艺控制策略主要包括对原辅料的属性判断与控制、单元操作控制和集成操作控制、工艺设计空间参数监控、以过程分析技术为主要方法的过程控制。这些控制策略涉及每种物料、工艺步骤和连续制造设备，能够实时处理扰动或发出异常警报。其中以过程分析技术为主要方法的过程控制是连续制造生产模式区别于传统批量生产模式的地方，过程分析技术是指对制剂生产过程中关键质量属性或影响关键质量属性的物料参数进行检测，该技术既可以分析出因生产工艺引起的质量波动，随时保证工艺性能和产品质量，又可以利用其变异性分析生产工艺在设计空间运行的能力，为检测抽样计划和频率提供依据，因此被大多连续制造口服固体制剂采用。

以在EMA 获批的Symkevi[®]为例，绘制了该制剂的连续制造平台简图（图6），主要包括原辅料、工艺设备、工艺流程、5 个过程分析技术监测点、工艺参数、2个不合格颗粒/ 片芯分离点、3 个停留时间分布研究点、全流程实时放行检测（real time release testing，RTRT）等。连续制造平台控制系统可显示正在运行的单元操作、过程控制和关键工艺参数的信息，实时监控工艺参数和设计空间范围，并在出现偏差时发出警报。针对整个连续制造控制平台，还考察了启动、关闭、过程暂停前后对产品质量的影响，并获得了目标产品质量的波动范围。其停留时间分布研究是通过产品关键要素（product key，PK）对喷雾干燥分散体、辅料、包衣悬浮液进行跟踪研究，产品关键要素是可以被分离剔除的颗粒或片芯的最小不合格单位，随后基于停留时间分布研究结果和工艺设备进行综合考虑来设计分离点和分离方法。该制剂也基于全流程RTRT 制定了应急策略，用以规定RTRT 设备发生故障时临时使用的替代测试或监测方法。

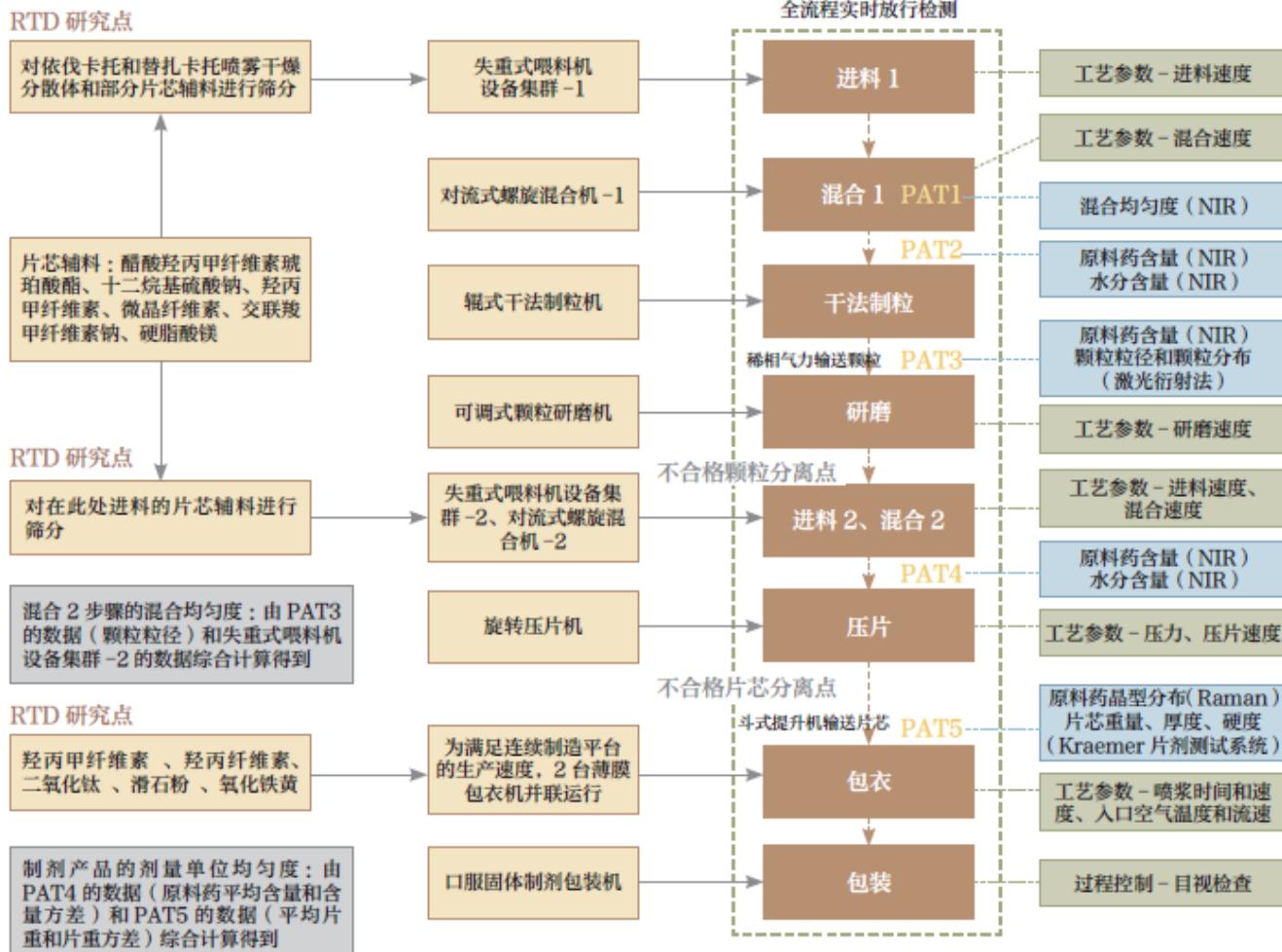


图 6 在 EMA 获批的 Symkevi® 的连续制造平台简图

注：RTD：停留时间分布；PAT：过程分析技术；NIR：近红外光谱技术；Raman：拉曼光谱技术。

中国药品监管杂志

此外，对于工艺控制相关的模型审评，主要重点关注以下3类：①过程分析技术模型。②停留时间分布研究模型。③综合控制模型，如传感器控制模型等。以过程分析技术的模型审评为例，表3 整理了3 种类型的过程分析技术，其中光谱技术模型在连续制造生产模式中的研究和应用最为广泛。基于图5 的梳理，10 种连续制造口服固体制剂存在部分相同的工艺环节，故图7 对关键生产环节的生产设备和过程分析技术监测点进行总结，可见原料药含量是过程分析技术监测的重点，而近红外光谱技术多次被应用于原料药含量、混合均匀度等的分析。FDA 和EMA 要求近红外光谱模型的研发应当遵循基于科学和风险的原则，包括风险评估和实验设计研究，以确定哪些变量可能会影响近红外光谱模型的建立。注册申报时需提供近红外光谱仪、软件、光纤探头等信息；近红外光谱化学计量学模型的研发需根据FDA 的《化学药品与生物制品的分析程序与方法验证》(Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologics) 或EMA 的《制药工业近红外光谱技术应用、申报和变更资料要求指南》(Guideline on the Use of Near Infrared Spectroscopy by the Pharmaceutical Industry and the Data Requirements for New Submissions and Variations)，充分描述分析流程和验收标准等，确保该模型的专属性和稳健性。此外，还需参考ICH Q12 指导原则提出生命周期管理的模型维护程序。

表3 过程分析技术及其应用

过程分析技术分类	技术名称	技术应用
光谱技术	近红外光谱技术	利用含有氢基团(X—H, X为C、O、N、S等)化学键伸缩振动的倍频和合频,可实现药品生产过程中物质的定性和定量分析
	拉曼光谱技术	通过对散射光谱的分析,得到分子振动或转动的信息,用于分子结构的研究
	X射线荧光光谱技术	待测元素的原子蒸气在一定波长辐射能激发下,会发射出荧光,通过测量荧光强度可进行物质的定量分析
	太赫兹光谱技术	因太赫兹波可激发并探测分子振动旋转状态,通过光谱分析,判断出物质中的分子
成像技术	激光诱导击穿光谱技术	通过超短脉冲激光聚焦样品表面形成等离子体,进而对等离子体发射光谱进行分析以确定样品的物质成分及含量
	近红外光谱成像技术	通过图像采集扫描,获得目标影像信息和光谱信息,可实现智能化数据分析处理和实时监控
	拉曼光谱成像技术	可提供样品化学结构、相和形态、结晶度及分子相互作用的详细信息,在分子水平对细胞组织结构进行成分分析
其他技术	太赫兹脉冲成像技术	对许多介电材料和非极性物质具有良好的穿透性,可实现无损的对不透明物体进行透视成像
	声发射技术	利用接收声发射信号,对物质进行监测

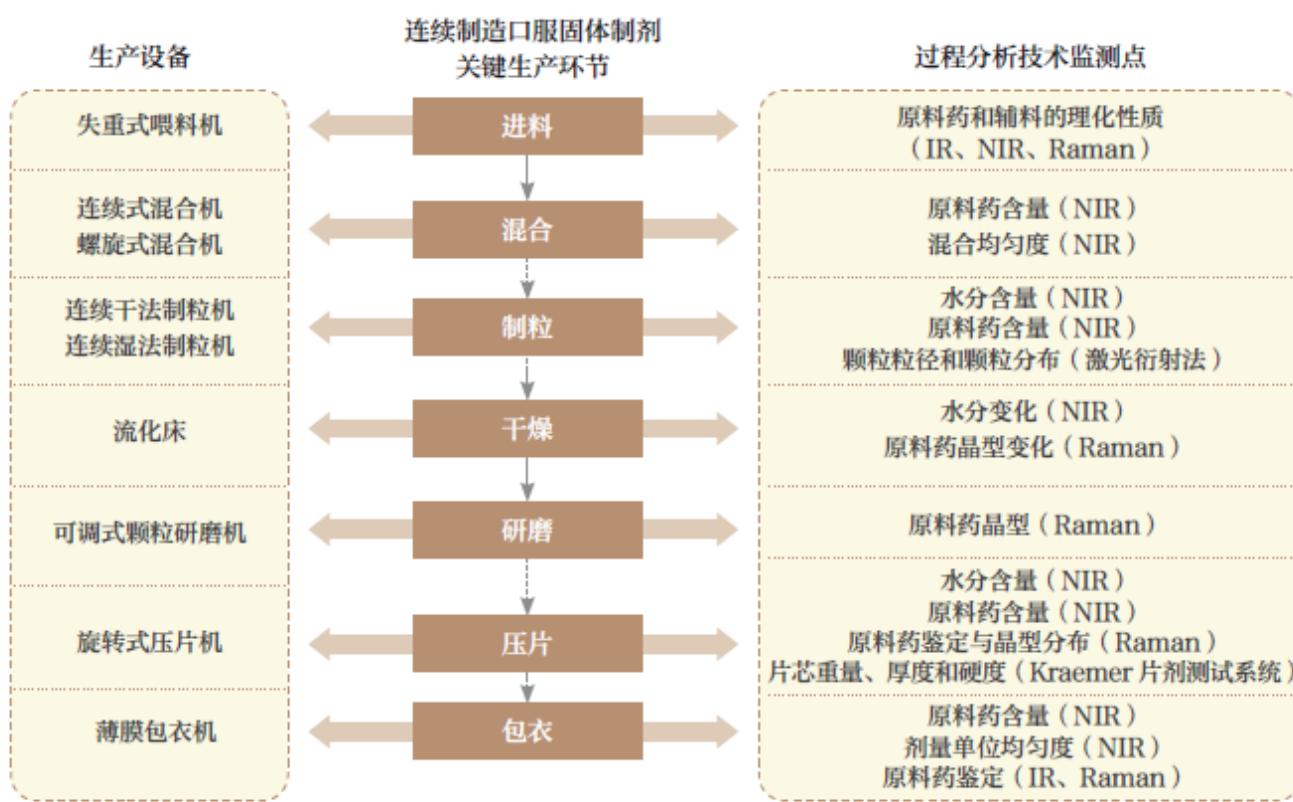


图7 连续制造口服固体制剂关键生产环节的生产设备和过程分析技术监测点

对于我国的2种连续制造口服固体制剂上市申请,图5的连续湿法制粒、连续干法制粒、连续直接压片都是可以接受的连续制造生产模式,其中,连续直接压片更值得推荐,这与其工艺流程短、易控制的特点密不可分。图5中出现的全部生产环节连续的生产模式和部分生产环节

连续的生产模式，更是说明不包含制剂全部生产环节的连续制造生产线也是可以被审评机构所接受的。因此，我国药品监管机构在连续制造相关指导原则或标准的制定上，可鼓励医药企业基于现有的生产设备和生产条件，确定是否研发全部生产环节连续的生产模式，无条件研发的企业，可从部分生产环节连续的生产模式入手，先实现涵盖2~5个生产环节的连续制造生产线的研发或改造，阶段性地向全部生产环节连续的生产模式靠拢。工艺控制方面，除了与连续制造相关的工艺流程图、工艺描述、主要生产设备、商业生产规模与依据，审评方面还应当重点审评连续制造生产模式所特有的控制策略，如以过程分析技术为主要方法的过程控制，审查申请人是否针对制剂生产形成了“物质基础正确、过程控制准确、体系设计科学”的连续制造控制策略，图6的连续制造平台和图7总结的过程分析技术监测点都是药学审评过程中可借鉴的工艺控制案例。而对于过程分析技术本身，如近红外光谱技术，应重点评估是否对分析程序和方法验证等进行了充分的研究和描述，并形成相关的验收标准。

3.4 批次描述

在10种连续制造口服固体制剂的药学审评报告中，均定义了预期的商业规模批量大小。但对批次的具体描述内容较少，只有在EMA获批的Daurismo[®]和Cibinquo[®]、在PMDA获批的Tazverik[®]提到批量大小取决于生产预定数量片芯所需的原料药质量，在FDA获批的Verzenio[®]定义“批量”概念时考虑了所采用的原料药的质量和连续制造质量流量，如其他参数不变，可通过延长生产时间增加批量。在EMA获批的Kaftrio[®]还提到批量大小的具体数值（60kg）。

生产批次的正确划分是确保制剂受控、可追溯的必要条件，也是申请人能够开展质量管理和生产管理的前提要求。我国《药品生产质量管理规范》（2010年版）在借鉴EMA的GMP时，也在术语中保留了EMA对连续制造药品的一些特殊考虑，如第三百一十二条：“在连续生产情况下，批必须与生产中具有预期均一特性的确定数量的产品相对应，批量可以是固定数量或固定时间段内生产的产品量。”因此，对于我国的2种连续制造口服固体制剂上市申请，均应考虑连续制造系统的开机、受控状态、调整、停机等生产状态的生产能力和系统产生的废料，给出定义批量的方法，并能充分证明连续制造生产系统生产一致批量大小产品的稳健性。由于制剂批次还具体涉及QbD研发批次、临床批次、注册批次和商业规模生产批次，因此需要确定好各自的批量数值或范围，合理并清楚地描述出每种批次的情况。

3.5 工艺验证

工艺验证内容多出现在EMA公布的审评报告中，此外EMA曾发布过《成品工艺验证指南——监管提交文件的信息和数据要求》（*Guideline on Process Validation for Finished Products—Information and Data to be Provided in Regulatory Submissions*），基于这份指南，Symkevi[®]、Kaftrio[®]采用了持续工艺确认（continuous process verification, CPV）方案对工艺进行验证。而其他制剂则采用传统工艺验证方法，除了其中的Kaftrio[®]和Verzenio[®]分别采用2个和12个商业规模批次进行工艺验证，剩余的则采用了

连续3个商业规模批次进行工艺验证。对比连续制造生产模式和传统批量生产模式，工艺验证的区别在于需要根据验证总体规划对过程控制性能进行评估。

对于我国的2种连续制造口服固体制剂上市申请，鼓励申请人可采用持续工艺确认的方法在拟定的商业规模生产场地完成工艺验证，将工艺研发、商业生产工艺验证、商业规模生产中的持续工艺确认相结合，确定工艺始终如一的处于受控状态，实现制剂的生命周期管理，随着生产商对工艺的理解和工艺性能控制水平不断提高，还可对持续工艺确认的范围和频率进行周期性的审核和调整。工艺验证资料至少应当包括工艺验证方案、工艺验证报告、批生产记录样稿等。工艺验证内容应当包括批号、批量、连续制造设备的选择与评估、连续制造工艺条件、连续制造工艺参数和工艺参数可接受范围、过程控制分析方法、抽样方法及计划、连续制造工艺步骤评估、不合格物料的分离能力等。

3.6 产品放行

10种连续制造口服固体制剂大部分是通过传统的成品测试进行产品放行，其中也不乏采用RTRT进行产品放行，如在EMA获批的Orkambi®、Symkevi®、在EMA和FDA获批的Verzenio®。对产品放行检测项目进行梳理（表4），申请人主要进行了外观、含量测定、鉴定、溶出度、剂量单位均匀度、微生物限度及降解产物等项目的检测。在PMDA获批的Tazverik®还采用相同的取样点，对连续制造和传统批量生产模式的产品放行检测结果进行对比，分析结果显示无明显差异。此外，在EMA和FDA获批的Symkevi®/Symdeko®、在EMA获批的Orkambi®还建立了RTRT溶出度模型，并研究证明了RTRT溶出度模型能够表征原料药溶出度的能力，具体内容见表5。RTRT技术被医药企业视为连续制造商业化后获得高效率与经济效益的重要手段，同时EMA和FDA还鼓励实施部分或全部产品质量属性的RTRT，这使该技术在产品放行中得以应用和推广。例如，EMA发布了《实时放行检测指南（先前为参数放行指南）》[*Guideline on Real Time Release Testing (Formerly Guideline on Parametric Release)*]，鼓励使用近红外光谱技术和拉曼光谱技术作为RTRT工具，通过与《欧洲药典》（European Pharmacopoeia）中常规分析方法[如高效液相色谱法（high performance liquid chromatography, HPLC）]的结果比较，完成RTRT方法的研发和验证。EMA也提出在口服固体制剂商业生产的第一年，每次生产活动至少有1个批次，之后每年至少有1个批次，进行产品放行的平行检测，以研究近红外光谱模型或拉曼光谱模型用于RTRT的稳定性。当RTRT不能使用或需要系统更新时，则以常规分析方法代替。

表 4 连续制造口服固体制剂的产品放行检测项目与方法

制剂名称	审评机构	规格	产品放行检测项目和方法									
			外观	含量测定	鉴定	溶出度	水分含量	剂量单位均匀度	微生物限度	原料药物理形态	降解产物	其他
		片剂	▲(视觉)	▲(HPLC)	▲(IR)	▲	▲(KF)	▲(HPLC)	▲	▲(XRPD)		
		200mg/125mg (2条生产线)			▲(HPLC)	▲(Raman/ RTTRT)	▲(溶出 度模型 / RTTRT)	▲(NIR/ RTTRT)	▲(NIR/ RTTRT)	▲	▲(Raman/ RTTRT)	
Orkambi®	EMA	片剂 100mg/125mg	▲(视觉)	▲(HPLC)	▲(IR)	▲	▲(KF)	▲(HPLC)		▲(XRPD)		
		颗粒剂							▲		颗粒粒度	
		100mg/125mg、 150mg/188mg	▲	▲(HPLC)	▲(IR)	▲(HPLC)	▲(KF)	▲(HPLC)	(TAMC/ TYMC/ E.coli)	▲(HPLC)	▲(激光衍 射)	
Prezista®	EMA	600mg	▲	▲(HPLC)	▲(HPLC/ IR)	▲		▲	▲	▲(HPLC)	着色剂 鉴定 着色剂	
Verzenio®	EMA	50mg、 100mg、 150mg	▲(视觉)	▲(HPLC)	▲(IR)	▲(UV)		▲(RTTRT/ HPLC)		▲(HPLC)	鉴定(化 学方法)	
	PMDA			▲(LC)	▲(IR)	▲(UV- Vis)		▲(RTTRT/ LC)			有关物质 (LC)	
Daurismo®	EMA	25mg、 100mg	▲	▲(HPLC)	▲(LC/ UV)	▲		▲	(TAMC/ TYMC/ E.coli)		杂质 (HPLC)	
Symkevi®	EMA	100mg/150mg	▲	▲(HPLC)	▲(IR/ RTTRT)	▲(RTTRT)	▲(KF/ RTTRT)	▲(HPLC/ RTTRT)	(TAMC/ TYMC/ E.coli)	▲(XRPD/ RTTRT)	▲(HPLC)	
Triamacet®	PMDA	37.5mg/325mg	▲	▲(HPLC)	▲(HPLC/ TLC)	▲		▲			中国食品药品监管杂志 (HPLC)	

续表

制剂名称	审评机构	规格	产品放行检测项目和方法									
			外观	含量测定	鉴定	溶出度	水分含量	剂量单位均匀度	微生物限度	原料药物理形态	降解产物	其他
		100mg/ 50mg/ 75mg	▲(视觉)	▲(HPLC)	▲(IR)	▲	▲(KF)	▲	▲	▲(HPLC)		
Kafriso®	EMA	50mg/25mg/ 37.5mg	▲	▲(HPLC)	▲(IR)	▲(HPLC)	▲(KF)	▲	▲(TAMC/ TYMC/ E.coli)		▲(HPLC)	
Tazverik®	PMDA	200mg		▲(LC)	▲(UV/ LC)	▲(UV- Vis)		▲(UV- Vis)	▲		有关物质 (LC)	
Cibinqo®	EMA	50mg、 100mg、 200mg	▲(视觉)	▲(HPLC)	▲(LC/ UV)	▲		▲	(TAMC/ TYMC/ E.coli)			
	FDA	200mg	▲	▲(HPLC)	▲	▲		▲		▲		
	PMDA			▲	▲(HPLC/ UV-Vis)	▲(HPLC)	▲(重量差 异检查法)			▲(HPLC)		

注：▲：产品放行检测的项目；IR：红外光谱；NIR：近红外光谱；Raman：拉曼光谱；HPLC：高效液相色谱；KF：卡尔费休法；TLC：薄层色谱；UV-Vis：紫外-可见吸收光谱；HPLC：高效液相色谱；XRD：X射线粉末衍射；TAMC：总活性微生物计数；TYMC：总酶抑制剂霉菌酵母计数；LC：液相色谱；E.coli：大肠杆菌检测试剂；RTTRT：实时放行检测。

表 5 连续制造口服固体制剂的 RTTRT 溶出度模型

制剂名称	审评机构	规格	RTTRT 溶出度模型
Orkambi®	EMA	片剂：100mg/125mg、 200mg/125mg 颗粒剂：100mg/125mg、 150mg/188mg	片剂和颗粒剂都在原料药溶出速率模型的基础上研发了 RTTRT 溶出度模型，该溶出度模型可以对连续制造生产能力具有鉴别能力。同时，临床相关数据也验证了模型的表达能力
Symkevi®	EMA	100mg/150mg	研发了一个偏最小二乘法的 RTTRT 溶出度模型来预测 2 种原料药的溶出率。该模型运行所需数据包括：本文图 6 中的失重式喂料机设备集群 -1 中 2 种原料药喷雾干燥分散体的进料系数、PAT4 得到的原料药平均含量、PAT3 得到的颗粒粒径和颗粒分布、PAT5 得到的片芯重量、厚度和硬度。利用多个 QbD 研发批次、临床批次和商业规模生产批次，验证了 RTTRT 溶出度模型，并与药典中的常规分析方法无显著性差异。同时，临床相关数据也验证了模型的表达能力
Symdeko®	FDA	100mg/150mg	研发了一个偏最小二乘法的“实时放行-体外相关性 (RTTRT-WIVC)”溶出度模型。该模型通过利用过程分析技术获取能够影响原料药溶出度的数据，使用改进的 Noyes-Whitney 方程研究不同因素对溶出速度的影响，预测溶出度曲线。利用多个 QbD 研发批次、临床批次和商业规模生产批次，验证了 RTTRT 溶出度模型，并与药典中的常规分析方法无显著性差异。该药物还对比了 5 个连续制造批次，验证了 RTTRT 溶出度模型，并与药典中的常规分析方法无显著性差异。该药物还对比了 5 个连续制造批次，验证了 RTTRT 溶出度模型，并与药典中的常规分析方法无显著性差异。同时，临床相关数据也验证了模型的表达能力

目前，我国暂无与产品放行直接相关的指导原则，医药企业多参考ICH《Q6A：质量标准：新原料药和新药制剂的检测方法和可接受标准：化学物质》(*Q6A:Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances*)、《Q3B(R2)：新药制剂中的杂质》[*Q3B(R2): Impurities in New Drug Products*]等指导原则中的内容确定适当的抽样计划和放行标准。对于我国的2种连续制造口服固体制剂上市申请，应提供至少3个商业规模批次的产品放行报告。基于表4的梳理，在制定产品放行的质量标准时应重点考虑外观、含量测定、鉴定、溶出度、剂量单位均匀度、微生物限度及降解产物。此外，还应考虑对水分和粒度分布的检测，若具有单独的放行标准和货架期标准也应分别说明。对于已上市口服固体制剂由传统批量生产模式变更为连续制造生产模式，应进行连续制造和传统批量生产模式的产品放行对比，以证实连续制造生产模式可以制造出与传统批量生产模式质量一致或更高的药品。此外，对于口服固体制剂产品放行的重要检测项目溶出度来说，我国CDE已发布《普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》。该指导原则还针对口服固体制剂的处方工艺在批准后发生变更时，如何通过溶出度试验确认口服固体制剂质量和疗效的一致性提出了建议，可用于指导连续制造口服固体制剂的药学研究工作。对于我国的2种连续制造口服固体制剂上市申请，若按《中国药典》的溶出度方法进行溶出度表征，应建立溶出度标准的方法和溶出曲线比较的统计学方法，根据可接受的临床试验用样品、生物利用度和（或）生物等效性试验用样品的溶出度结果，制定溶出度标准并提供相关检测数据。对于已上市口服固体制剂由传统批量生产模式变更为连续制造生产模式，还应提供连续制造生产批次和过去的传统批量生产批次的溶出度对比数据，确认产品质量和性能是否保持一致。而多规格采用连续制造生产模式的口服固体制剂，溶出度比较试验可用于申请小剂量规格制剂体内生物等效性试验的豁免。在此基础上，若溶出度的表征是采用类似表5的RTRT溶出度模型，或是在产品放行中引入RTRT技术，都应当提供完整的模型研发和校准的原始建模数据，包括但不限于程序文件、模型研发、校准和方法学验证的输入和输出数据；提供用于模型研发、校准和验证的各个批次或环节的配方和工艺参数信息；做好产品生命周期管理的模型更新和完善工作，确保该检测技术的稳健性；并以临床相关性数据验证该技术的应用能力。

3.7 稳定性考察

对于10种连续制造口服固体制剂的稳定性考察，主要包括影响因素试验（表6）、加速试验和长期试验（表7）以及其他试验（表6）。影响因素试验中主要对光、湿、热、酸、碱、氧化等因素进行考察，部分制剂根据加速试验结果，增加了中间条件试验（表8）。据此为其处方、工艺、包装、贮藏条件、复验期和有效期的确定提供了支持性信息。同时，简略设计方法（括号法和矩阵法）也被用于稳定性考察。值得关注的是，在FDA和EMA获批的Symdeko[®]/Symkevi[®]和在PMDA获批的Tazverik[®]还对传统批量生产批次和连续制造生产批次的稳定性结果进行了对比，证明了连续制造的生产能力。

表 6 稳定性考察的影响因素试验和其他试验

制剂名称	审评机构	规格	影响因素试验、其他试验的样品和考察条件
Orkambi®	EMA	200mg/125mg	1个商业规模批次：光照试验、水分含量监测
Verzenio®	EMA	50mg、100mg、150mg	1个商业规模批次：光照试验、开盘贮存试验(热/湿)
Symkevi®	EMA	100mg/150mg	光照(紫外线和可见光)、高温、高湿、酸、碱和氧化试验
Tramacet®	PMDA	37.5mg/325mg	光照试验(光照<25°C/60%RH、曝光或遮光、总照度不低于 1.2×10^6 lx·h、近紫外线总辐射能量不低于200 W·h/m ²)
Kaftrio®	EMA	100mg/50mg/75mg 50mg/25mg/37.5mg	1个商业规模批次：光照试验(紫外线和可见光)、高温、高湿、酸、碱和氧化试验
Tazverik®	PMDA	200mg	光照试验(D65发射标准光源、25°C/60%RH、总照度不低于 1.2×10^6 lx·h、近紫外线总辐射能量不低于200 W·h/m ²)
Cibinqo®	EMA	100mg	光照、高温、湿度、氧化试验、热循环试验 (40°C/75%RH和-20°C存储14天)和短期加速暴露试验(50°C/75%RH)
	PMDA	50mg、100mg、200mg	光照试验(总照度 1.2×10^6 lx·h、近紫外线总辐射能量200 W·h/m ²)

表 7 稳定性考察的加速试验和长期试验

制剂名称	审评机构	规格	加速试验样品和考察条件	长期试验样品和考察条件
Orkambi®	EMA	片剂：200mg/125mg	3个中试规模批次，6个月； 3个商业规模批次，6个月 (40°C/75%RH)	3个中试规模批次，18个月； 3个商业规模批次，24个月 (25°C/60%RH)
		片剂：100mg/125mg	3个商业规模批次，6个月 (40°C/75%RH)	3个商业规模批次，24个月 (25°C/60%RH)
	FDA	颗粒剂： 100mg/125mg、 150mg/188mg	3个商业规模批次，6个月 (40°C/75%RH)	3个商业规模批次，12个月 (25°C/60%RH)
Verzenio®	EMA	50mg、100mg、 150mg	3个商业规模批次，6个月 (40°C/75%RH)	3个商业规模批次，12个月 (30°C/65%RH)
	PMDA	50mg、100mg、 150mg	3个中试规模批次，6个月 (40°C/75%RH)	3个中试规模批次，12个月 (30°C/65%RH)
Prezista®	EMA	600mg	6个中试规模批次，6个月 (40°C/75%RH)	6个中试规模批次，12个月 (25°C/60%RH)
Daurismo®	EMA	25mg、100mg	3个商业规模批次，6个月 (40°C/75%RH)	3个商业规模批次，24个月 (25°C/60%RH和30°C/75%RH)
	FDA	25mg、100mg	3个中试规模批次，6个月 (40°C/75%RH)	3个中试规模批次，12个月 (20°C/60%RH)

Symkevi®	EMA	100mg/150mg	3个中试规模批次和商业规模批次, 24个月(25°C/60%RH); 批次, 6个月(40°C/75%RH); 6个非连续制造生产模式 6个非连续制造商业规模批的商业规模批次, 18个 次, 6个月(40°C/75%RH)月(25°C/60%RH和 30°C/75%RH)
Symdeko®	FDA	100mg/150mg	2个商业规模批次, 3~6个月 号: 2015044、2016002、 2016006), 12个月; 3个 非连续制造生产模式的商业 规模批次(批号: 2015014、 2015015、2015016), 18个月
Tramacet®	PMDA	37.5mg/325mg	商业规模批次, 6个月 (40°C/75%RH/暗处) 1个中试规模批次和2个 商业规模批次, 6个月 (40°C/75%RH)
Kaftrio®	EMA	100mg/50mg/75mg 50mg/25mg/37.5mg	3个商业规模批次, 6个月 (40°C/75%RH) 1个中试规模批次和2个 商业规模批次, 12个月 (25°C/60%RH)
Tazverik®	PMDA	200mg	连续制造和非连续制造的商业 规模批次, 6个月 连续制造和非连续制造生产模 式的商业规模批次, 18个月 50mg: 3个注册批次, 12 个月(25°C/60%RH和 30°C/75%RH)
Cibinco®	EMA	50mg、100mg、 200mg	3个注册批次, 6个月 (40°C/75%RH) 100mg 和 200mg: 3个注册 批次, 18个月(25°C/60%RH 和 30°C/75%RH)
	PMDA	50mg、100mg、 200mg	3个商业规模批次, 6个月 (40°C/75%RH) 3个商业规模批次, 12个月 (25°C/60%RH)和24个月 (25°C/60%RH)

注: 表中未介绍具体批次或考察条件的, 表示原审评报告中未公示批次或考察条件信息。

中国食品药品监管杂志

表 8 稳定性考察的中间条件试验

制剂名称	审评机构	规格	中间条件试验样品和考察条件
Orkambi®	EMA	片剂: 200mg/125mg	3个商业规模批次, 24个月(30°C/65%RH)
		片剂: 100mg/125mg	3个商业规模批次, 24个月 (30°C ± 2°C/65%RH ± 5%RH)
Daurismo®	EMA	25mg、100mg	3个商业规模批次, 24个月(30°C/75%RH)
Tramacet®	PMDA	37.5mg/325mg	商业规模批次, 6个月(30°C/60%RH/暗处)
Kaftrio®	EMA	100mg/50mg/75mg	1个中试规模批次和2个商业规模批次, 12个月 (30°C/75%RH)
		50mg/25mg/37.5mg	3个商业规模批次, 12个月(30°C/75%RH)
Cibinco®	PMDA	50mg、100mg、200mg	24个月(30°C/75%RH)

注: 表中未介绍具体批次的, 表示原审评报告中未公示批次信息。

中国食品药品监管杂志

针对稳定性考察, 我国CDE已经发布了《化学药物(原料药和制剂)稳定性研究技术指导原则》等, 同时也有ICH《Q1: 稳定性》(Q1: Stability)指导原则可参考。对于已上市口服

固体制剂由传统批量生产模式变更为连续制造生产模式的情况，应提交3个传统批量生产批次和3个连续制造生产批次的稳定性考察对比结果。对未上市口服固体制剂采用连续制造生产模式申报上市的情况，应提交至少3批中试规模批次或验证批次的稳定性考察结果；对于中试规模批次或验证批次，其合成路线、处方及生产工艺应与商业化规模产品一致或与商业化规模产品的关键工艺步骤一致，且各批次样品质量应能代表商业化规模产品的质量，包装容器也应与商业化规模产品相同或相似。基于表6~表8的梳理，影响因素试验和其他试验可采用1个注册批次的样品，加速试验（40°C ±2°C /75%RH±5%RH）和必要的中间条件试验（30°C ±2°C /65%RH±10%RH）应采用3个注册批次的样品进行至少6个月的考察，长期试验（25°C±2°C/60%RH±10%RH或30°C ±2°C /65%RH±10%RH）应采用3个注册批次的样品进行至少12个月的考察。如果以上几种试验结果有不明确的情况，应加试同样批次量的样品，其他考察条件、分析方法和考察指标根据药物性质进行确定。此外，产品被CDE获批上市后，应承诺以上市后生产的前3批产品进行长期留样稳定性考察，并对每年生产的至少1批产品进行长期留样稳定性考察。

3.8 现场检查

现场检查内容多出现在FDA公布的审评报告中，在FDA获批的Orkambi®、Verzenio®、Daurismo®均进行了批准前现场检查，483缺陷报告中列出了申请人质量体系不符合GMP的情况，具体内容见表9，主要涉及生产工艺和控制方面等内容。

表 9 连续制造口服固体制剂的 483 缺陷报告

制剂名称	审评机构	规格	483 缺陷报告内容
Orkambi®	FDA	片剂：100mg/125mg、 200mg/125mg 颗粒剂：100mg/125mg、 150mg/188mg	对含量变异性和平均度的控制没有提供足够的信息
Prezista®	FDA	600mg	没有按照书面程序（用于确保正常性能）执行自动化控制系统的日常维护。具体包括：①用于确保药物质量的自动化控制系统没有预防维护计划，包括频率和维护活动说明。②近红外光谱模型维护方法主要依赖于对模型性能的跟踪和监测，没有建立书面程序对近红外光谱模型性能结果进行跟踪和趋势分析
Verzenio®	FDA	50mg、100mg、 150mg、200mg	存在过程控制系统、清洁验证、RTRT 替代策略、批记录和产品放行质量保证等 GMP 缺陷。出于对原料药和制剂的全生命周期考虑，现场检查员还对不同地点的设备、生产过程和终产品进行了风险评估打分，并在产品召回决策中提出，当 1 个制剂批次中使用了多批次原料药时，需要注意原料药若出现问题，则将会影响整个制剂批次的产品质量
Trikafta®	FDA	100mg/50mg/75mg、 50mg/25mg/37.5mg	因审评时间较短，并考虑到 Vertex 公司在此前已有 2 个药物以连续制造生产模式获批，积累了丰富的连续制造经验，利益 / 风险值较高。但该药物是含有 3 种原料药的固定剂量复合制剂，且含有过程控制系统。因此，有必要对这些内容进行批准后检查，并要求申请人收集额外的数据作为上市后承诺，如更为详细的连续制造系统控制策略、粒径分布、片剂硬度、重量和厚度
Cibinquo®	FDA	50mg、100mg、200mg	以 704 (a)(4) 评估代替了批准前现场检查，即 FDA 要求企业发送记录，然后通过审查记录来代替现场检查，重点检查该制剂的连续制造过程、控制策略、控制方法、原辅料特性及其在系统内

对于我国的 2 种连续制造口服固体制剂上市申请，实施现场检查工作时，除了对处方与工艺研究、样品试制、技术转移、质量管理、稳定性研究、数据可靠性、生产现场的真实性等常规检查，更应注重连续制造商业规模生产过程和质量控制策略是否与申报资料保持一致，如厂房设施、连续制造关键设施设备和物料、连续制造生产系统、连续制造标准操作规程、批生产完整记录、连续制造工艺验证方案及报告、质量标准、过程分析技术与分析模型、不合格物料的分离能力等，同时检查连续制造商业规模生产条件是否具备连续制造的生产能力，保证持续输出质量稳定和均一的制剂产品。对于已上市口服固体制剂由传统批量生产模式变更为连续制造生产模式，由于该变更属于重大变更的情形，现场检查还应当调取先前的现场检查结果，考察既往是否存在重大不合规问题，在此次现场检查中是否对此作出相应的改进。

3.9 上市后变更

与 10 种连续制造口服固体制剂药学审评相关的上市后变更主要分为 3 种：原料药相关的变更、生产过程相关的变更、制剂产品相关的变更，具体内容见表 10。此外，对于连续制造这

种特殊生产模式，部分制剂还要求提交与过程控制变更管理相关的批准后变更管理方案。

药品上市后变更管理属于药品生命周期管理的一部分，对于我国的2种连续制造口服固体制剂上市申请来说，已上市口服固体制剂由传统批量生产模式变更为连续制造生产模式本身就是一种重大的上市后变更情况，此外便是获批上市后又出现的原料药、生产过程和制剂产品相关的变更；未上市口服固体制剂采用连续制造生产模式申报上市获批后也会存在原料药、生产过程和制剂产品相关的变更。基于上述变更情况的药学审评工作，由于我国开展上市后药学变更审评工作时间相对较短，可借鉴表10中出现的与连续制造药学审评相关的上市后变更情况，鼓励申请人在对制剂及其工艺、质量控制等不断深入理解的基础上，采用ICH《Q10：药品质量体系》（*Q10:Pharmaceutical Quality System*）、《Q12：药品生命周期管理的技术和监管考虑》等指导原则的变更管理工具，对变更进行重大、中等和微小的确定并展开相关研究。CDE可基于申请人提交的补充申请、备案或年度报告材料，不断积累审批经验，可在借鉴EMA和FDA的批准后变更管理方案基础上，形成与连续制造生产模式相关的上市后变更案例，供相关医药企业参考，促进连续制造生产模式的持续改进和创新。

表10 与连续制造口服固体制剂药学审评相关的上市后变更

上市后变更分类	上市后变更内容	相关制剂
原料药相关的变更	原料药的制造商、起始物料、试剂、中间体的变更	Symkevi®、Prezista®、Orkambi®、Kaftrio®
	原料药的质量控制与分析、批次放行检测的变更	Symkevi®、Prezista®、Orkambi®、Verzenio®、Kaftrio®
	原料药生产中过程检测项目或限度等变更，如制订更严格的质量控制标准	Orkambi®
	原料药或中间体批量大小的变更，如高出或低于最初批准批量大小的10倍	Prezista®、Kaftrio®
生产过程相关的变更	制剂及其半成品生产工艺的变更	Orkambi®、Kaftrio®
	制剂生产过程检测项目或限度等变更，如制订更严格的质量控制标准	Orkambi®
	基于制剂安全或质量考虑，增加或更换生产过程控制方法	Orkambi®
制剂产品相关的变更	制剂批量大小的变更，如高出或低于最初批准批量大小的10倍，或者批量从某一千克数变更为更高或更低的千克数	Symkevi®、Prezista®、Orkambi®、Kaftrio®、Prezista®、Daurismo®
	制剂质量标准的提高，如收紧限度、增加检验项目、优化检测方法等	Orkambi®
	制剂产品放行检测项目或方法的变更	Orkambi®

中国药品监管杂志
Orkambi

上文主要从原料药和辅料、制剂研发、生产工艺与工艺控制、批次描述、工艺验证、产品放行、稳定性考察、现场检查和上市后变更9个方面对国外连续制造口服固体制剂药学审评内容的启示进行了阐述，此外还应关注到，在NMPA或其直属单位已发布的各项指导原则、指南或标准中，暂无直接与连续制造生产模式相关的内容。若要推进连续制造口服固体制剂的研发与上市，完善药品监督管理政策和技术指导文件是排在首位的工作。因此，建议在现有药品监管法律法规框架下，明确监管路径，可基于上文各个药学审评方面的启示，陆续制定或完善与连续制造生产模式相关文件（表11）、GMP附录或将其收载入《中国药典》。

表 11 基于连续制造生产模式应制定或需要完善的相关文件

审评要素	基于连续制造生产模式应制定或需要完善的相关文件
原料药和辅料	制定《连续制造口服固体制剂研发优先使用的原料药和辅料推荐名单》
制剂研发	制定《连续制造口服固体制剂研发指导原则》
生产工艺与工艺控制	制定《连续制造口服固体制剂生产工艺研究及验证指导原则》《连续制造口服固体制剂质量控制研究技术指导原则》《连续制造口服固体制剂过程分析技术研究与评价指导原则》《连续制造口服固体制剂停留时间分布研究技术指导原则》
批次描述	制定《连续制造口服固体制剂批次定义的一般要求》
工艺验证	制定《连续制造口服固体制剂生产工艺研究及验证指导原则》
产品放行	制定《连续制造口服固体制剂产品放行指导原则》
稳定性考察	制定《连续制造口服固体制剂稳定性考察指导原则》，或对《化学药物（原料药和制剂）稳定性研究技术指导原则》进行完善
现场检查	制定《连续制造口服固体制剂现场检查指南》，或对《药品注册核查工作程序（试行）》等核查文件进行完善
上市后变更	制定《连续制造口服固体制剂上市后变更指导原则》，或对《药品上市后变更管理办法（试行）》的配套指导原则进行完善

中国食品药品监管杂志

○○ 4 结论

随着全球连续制造口服固体制剂不断获批上市，连续制造生产模式已成为美欧日等发达国家或地区高度重视的新兴技术。在新冠肺炎疫情全球大流行的环境下，药品紧缺问题突出，连续制造生产模式因其生产速度快、质量稳定、绿色环保等优点使其具有更特殊且重要的意义。药品生产技术的更新换代速度和医药行业快速发展需求，给我国药品审评机构、药品审评能力和药品审评体系现代化建设提出了新的挑战。本文通过对国内外已上市连续制造口服固体制剂的药学审评内容进行研究，形成了我国药品监管机构未来对此类制剂的药学审评启示。建议具有前瞻性的连续制造指导原则或标准陆续展开研究、制定、征求意见和发布，起到规范连续制造生产模式和指导其应用的效果，不断推进ICH Q13 指导原则在我国的实施与转化。鼓励有计划实施连续制造生产模式的医药企业，尽早地同CDE 进行沟通交流，提前规避和解决连续制造生产模式合规性和法规适用性的问题。我国药品监管机构应坚持国际化监管视野，不断提升我国药品监管能力，以审评工作促进连续制造药品的研发，促进安全、有效、稳定、均一和经济的连续制造药品上市，建立健全现代化药品审评体系，增强我国在国际药品监管领域的话语权，加快我国医药产业的高质量发展。

► 第一作者简介

孙钟毓，博士，工程师，山东大学药学院/国家药品监督管理局药物制剂技术研究与评价重点实验室。专业方向：生物与医药



通讯作者简介

罗苏秦，博士，美国英伟光电股份有限公司董事长。专业方向：药品生产过程分析技术

臧恒昌，博士，教授，山东大学药品监管科学研究院副院长、国家药品监督管理局药物制剂技术研究与评价重点实验室主任。专业方向：制药工程学、药品监管科学、药物政策与药事管理



中国食品药品监管杂志

中英文长摘要请扫描二维码



中国食品药品监管杂志

参考文献请扫描二维码



《中国食品药品监管》杂志



国际标准连续出版物号：

ISSN 1673-5390

国内统一连续出版物号：

CN 11-5362/D

期刊级别：国家级

刊期：月刊

《中国食品药品监管》作为国家药品监督管理局机关刊，创刊于1998年，目前是国家药品监督管理局主管的隶属于中国健康传媒集团的科学性、专业性核心期刊；更是研究和宣传中国食品药品监管政策、建立科学监管理念、提高监管水平、服务我国食药产业健康发展的重要平台。

点击封面订阅杂志

喜欢就请点个"在看"吧~



喜欢此内容的人还喜欢

中国电子云曹心驰：做成云计算“国家队”该有的样子

科技云报到



三季度获批新药

CADD谈药



医学影像学阅读原则与报告书写117期

子辕随笔

