

美国生物医药制品监管和注册登记机制

U.S. Regulatory System on Biological Products and the Requirement of Registration and Listing

文/深圳市标准技术研究院 向雪 姜婷

摘要

美国作为生物医药产业最发达的国家，拥有完善的生物医药制品监管机制。本文介绍了美国食品药品监督管理局对美国生物医药制品的监管机制和注册登记制度，包括了监管机构和职能、实施监管的法律基础以及机构注册和产品登记的要求。通过对美国生物医药监管机制的介绍，以期为我国生物医药制品的监管提供重要的信息和借鉴。

关键词

美国食品药品监督管理局；生物医药制品；注册；登记

Abstract

As a country with a well-developed biomedical industry, U.S. has established a comprehensive regulatory system over biological products. This article introduces the supervision system on biological products developed by U.S. Food and Drug Administration (FDA), which include regulatory authorities and their functions, the legal framework and fundamentals and the requirements of producers registrations and drug listing. The FDA regulatory system can serve as the guidance and reference for national regulatory authorities and manufactures.

Key words

U.S. Food and Drug Administration; Biological products; Registration; Listing

生物制品 (biological products or biologicals) 在美国公共健康服务法 (PHSA) 里的定义为：应用于人体疾病的预防、诊断或治疗的病毒、治疗性血清、毒素、抗毒素、疫苗、血液、血液成分及衍生物、过敏原制品、蛋白质 (不包括化学合成的多聚肽) 或类似物或朊凡纳明或朊凡纳明衍生物 (或者是任意其他三价有机朊复合物)。美国是全球生物医药产业最发达的国家，对生物制品从研发、试验、生产到上市后的销售全过程都拥有严格和完善的监管机制。美国食品药品监督管理局 (FDA) 作为生物医药制品的直接监管机构，其制定的生物医药制品技术法规和标准在很大程度上反映了技术的进步和对产品质量、安全及功效的最高要求，FDA 对生物医药制品注册监管和注册认证制度也是世界各国效仿和学习的对象。在本文中，我们将就美国生物医药制品的监管和注册登记机制进行系统地介绍。

1. 监管机构和职能

美国食品药品监督管理局 (FDA)，隶属于美国卫生和福利部 (HHS)，是美国最早的消费者保护联邦机构。FDA 作为美国专门从事食品和药品管理的科学管理机构 and 最高执法机关，其管辖范围包括所有在美国市场上市的食品 (包括瓶装水，不包括禽肉)、药品、生物制品、医疗器械、化妆品、医疗用放射性电子产品、兽用产品 (包括兽用食品、药品和器械) 等。FDA 的主要职能是为负责对美国国内生产及进口的上述各类产品进行监督和管理，监管的内容包括了产品的生产执照获取、注册认证、上市审批、上市后监管、标签以及生产和执行的标准等方面，以最大限度确保产品的安全、质量和疗效；同时也负责执行包括公共卫生条件及产品国际运输的检查；并且，对于诸多产品中可能存在的疾病进行控制等。

在《联邦食品、药品和化妆品法》(FD&C Act)中规定,生物制品也可被认为是药品,因此FDA对药品的监管也适用于生物制品。FDA下属的药品审评与研究中心(CDER)和生物制品审评与研究中心(CBER)负责实施具体的生物制品的评审、注册认证和监管。

1.1 药品评审与研究中心(CDER)

CDER作为药品评审与研究中心,主要监管了处方和非处方药,负责药物的安全性、质量以及有效性。2003年,FDA将一部分由CBER监管的治疗性生物制品,包括了生物治疗及基因药物,转移到了CDER。这部分由CDER监管的生物制品包括了如下类别:

- (1) 体内使用的单克隆抗体;
- (2) 治疗用蛋白,包括细胞因子(如干扰素)、酶(溶血栓剂)以及其他新型蛋白,划归CBER管理的除外(如疫苗和血液制品)。该类治疗用蛋白来自植物、动物、人体或微生物以及这些蛋白的重组体。需要注意的是,凝血因子不属于该类蛋白(包括重组的及人血浆来源的);
- (3) 免疫调节因子(通过抑制或下调业已存在的、病理的免疫响应而治疗疾病的非疫苗及非过敏原制品);
- (4) 用来动员、刺激、降低或改变体内造血细胞产品的生长因子、细胞因子和单克隆抗体。

1.2 生物制品评审与研究中心(CBER)

CBER是FDA负责生物学治疗安全性与有效性的分支机构,其职责是保证血液、血液制品、疫苗、过敏原制品以及生物治疗产品的安全性和有效性。由CBER监管的生物制品的具体类别如下:

- (1) 细胞产品,包括了人体、细菌或动物的细胞(例如用于移植的胰岛细胞),或来自于这类细胞的组成部分(例如完整细胞、细胞片段、或其他用于预防或治疗性疫苗的组成成分);
- (2) 基因治疗产品;
- (3) 疫苗(无论成份或制造方法,只要能够用于减少或增加抗原特异性免疫响应从而达到预防或治疗性免疫目的产品);
- (4) 用于诊断和治疗过敏性疾病以及斑贴试验的过敏原提取物;
- (5) 抗毒素、抗蛇毒血清以及毒液;
- (6) 血液、血液成分、来源于血浆的制品(例如,白蛋白、免疫球蛋白、凝血因子、血纤蛋白粘合剂、蛋白酶抑制剂),包括了重组和转基因类型的血浆来源品(例如凝血因子)、血液替代品、血浆含量扩张剂、人

或动物多克隆抗体制品(包括含有放射标签或联合的抗体类型)、例如血浆来源的纤溶酶等某一特定的纤维蛋白溶解剂以及红细胞试剂。

1.3 其他监管

上述所列的所有生物制品种类中(无论属于CDER还是CBER监管)包括了一些由器械和/或药物成分组成的组合类产品,这类型的产品并没有特异分类。这类组合型产品依据产品的主要作用模式分配评审和监管中心。当某一组合产品的主要作用模式属于某一划归CDER监管的生物制品的类型时,该产品将被分配给CDER。类似的,当某一组合产品的主要作用模式属于某一划归CBER监管的生物制品的类型时,该产品将被分配给CBER。

由于生物制品的结构和作用机制的复杂性,生物药的仿制品很难用生物等效性标准来衡量,其仿制品几乎不能证明与原研品完全一致,因此生物药的仿制品不以仿制药(Generics)的途径进行申报。2010年3月,《生物制品价格竞争和创新法》(BPCI Act)作为《保护患者与廉价医疗服务法案》(Affordable Care Act)的一部分正式生效,该法案修订了《公共健康与服务法》(PHS Act)并且针对那些证明与FDA许可的生物制品具有“生物相似性”(biosimilar)或“可互换特性”(interchangeable)的生物制品制定了一种简略的审批途径(351(K)),通过这一新的审批途径,生物制品可基于与获批生物制品(参考产品)高度相似或能够与之通用的证明而获得批准。

2. FDA对生物医药制品实施监管的法律体系

美国对食品药品监管体系复杂但完备,拥有完善的监管体系和详细的部门规章以最大限度地保证其监管产品的安全性以及有效性,从而保障公众的健康。FDA对于生物医药产品进行监管的授权源于1902年的《生物制品管制法》(BCA)以及1944年的《公共健康与服务法》(PHS Act)。同FDA监管的其他产品一样,FDA对生物医药制品的监管由法案、技术法规、指南这三个由上至下的层级组成。这三个层级之间互相协同、补充,构成了FDA监管的法律基础。

2.1 法案

实施监管的第一层依据主要是公共法的集合,对生物医药制品监管提出了框架性的要求,包括了《联邦食品、药品和化妆品法》(FD&C Act)及其多部修正案

表1 生物医药制品相关技术法规列表

技术法规条例		中文名称
1	21 CFR 25 Environmental impact considerations	环境影响的考虑
2	21 CFR 58 Good laboratory practice for nonclinical laboratory studies	非临床实验研究良好实验规范
3	21 CFR 201 Labeling	标签
4	21 CFR 207 Registration of producers of drugs and listing of drugs in commercial distribution	药物制造商的注册和商业销售中的药物登记
5	21 CFR 211 Current good manufacturing practice for finished pharmaceuticals	制药成品的良好操作规范
6	21 CFR 312 Investigational new drug application	调研性新药申请
7	21 CFR 600 Biological products: general	生物制品：通则
8	21 CFR 601 Licensing	许可
9	21 CFR 610 General biological products standards	通用生物制品标准
10	21 CFR 606 Current good manufacturing practice for blood and blood components	血液及血液成分良好操作规范
11	21 CFR 607 Establishment registration and product listing for manufacturers of human blood and blood products	人体血液及血液制品制造商的机构注册和产品登记
12	21 CFR 1270 Human tissue intended for transplantation	用于移植的人体组织
13	21 CFR 1271 Human cells, tissues and cellular and tissue based products	人体细胞、组织及以细胞组织为基础的产品

以及后续颁布的一系列法律，如《处方药用户费用法》（PDUFA）等。这些法律被汇编进入《美国法典》（U.S.C.）第21卷“食品与药品”，成为了FDA监管的主要法律依据。另外，PHS Act第351节“生物制品的监管”也是FDA行使监管职能的法律依据。

2.2 技术法规

FDA等行政部门颁布的具有法律强制性作用的具体法律实施条例和执行法规，则被收录进入《联邦法规》（CFR）第21卷“食品与药品”。生物制品从研发、临床实验、注册认证到上市以及上市后的监管在CFR第21卷中都有明确的规定，构成了监管的第二层依据。这些管理规定依据法案的要求细化了管理和执行程序，保证了监管过程的公开、透明和评审尺度一致。CFR第21卷中与生物医药制品相关的部分有以下（但不限于）几项等，具体见表1。

2.3 指南

FDA还颁布了一系列指导性文件，向生产商、消费者以及监管人员传达FDA当前思考的重点。虽然这些指导文件并不具备强制执行的法律效应，但是由于指导原则经过了严格和较长时间的讨论和论证，具有较强的科学性，因此实际操作中一般企业也都是按照技术指南进行，未按照指南进行的企业需要在申报时提出充分的依

据并予以说明。至今FDA已发布了四百余部的相关的技术指导原则，如《人体细胞治疗和基因治疗指南》等。

另外，依据FDA对生物医药制品的划分以及结合我国生物医药制品的产业实际情况和特征，我们将生物医药制品分为了九类，分别为血液及血液制品、疫苗、组织及组织产品、细胞及基因治疗产品、抗体、治疗用蛋白类制品、过敏原制品、中药、保健食品。由于生物医药制品涉及的范围较大，很难用一致的技术法规和标准对所有产品实施有效的监管。因此，FDA针对各类产品颁布了不同的实施细则和技术法规，我们将在后续的系列文章里对各类别进行详细的介绍。

3. 生物医药制品生产机构的注册和产品的登记

FDA负责生物医药制品注册认证的审核和批准。根据美国1972年的《药品登记法》，所有参与药品生产、制备、加工、包装、贴标签、储存、批发至药品最终在美国面市的各个环节的机构，必须将其所涉及的场地设施逐一在FDA注册，并递交由该机构所生产的商业药品的目录。

按照生物医药制品的类型，机构注册和产品登记分为三类：人体细胞、组织及以细胞组织为基础的产品

(HCT/Ps)生产机构的注册及产品登记、人体血液及血液制品机构的注册及产品登记、药品机构的注册及产品登记。

3.1 HCT/Ps机构注册和产品登记

人体细胞、组织及以细胞组织为基础的产品(HCT/Ps)包括了与人体细胞及组织相关的药品、医疗器械、生物制品、来自于外周血和脐带血的造血干细胞、生殖细胞及组织或人体心脏瓣膜和人体硬脑膜等。为了便于机构的注册、登记以及信息的更新, FDA制定了FDA 3356表格供HCT/Ps机构使用, 表格以在线或电子邮件、传真的形式提交。FDA 3356表格由机构信息和HCT/P两部分内容组成, 机构信息包括了企业的法定名称、地址、其他已注册产品等, HCT/P信息包括了HCT/P种类、机构对HCT/P的处理、对HCT/P的描述等信息。

21 CFR 1271 Subpart B规定了HCT/Ps机构注册和产品登记具体程序。HCT/Ps机构须在开始经营的五日内注册和提交每一个产品的登记清单, 在每年的12月进行注册信息和产品登记信息的年度更新, 如果注册和登记信息发生了变化, 须在改变发生时或在每年的6月或12月进行更新登记。所有将HCT/P产品进口或提供进口到美国的国外机构都必须提交FDA 3356向CBER注册和对产品进行登记, 并提交美国代理商的信息。对于低风险的细胞产品(即PHS Act 361条所规管的细胞产品)和高风险的细胞产品(即PHS Act 351条所规管的细胞产品), 国外机构所需满足的21 CFR的要求还各不相同。

3.2 人体血液及血液制品机构注册及产品登记

按照FD&C Act 510的规定, 除21 CFR 607.65f豁免的医院输血服务外, 所有从事血液制品生产的机构所有者或经营者必须向FDA进行机构注册和产品登记。21 CFR 607“人体血液及血液制品制造商的机构注册和产品登记”规定了血液制品注册登记的具体实施细则。血液制品机构和产品的登记必须按照21 CFR 607 subpart B及subpart C的程序进行。

机构向FDA进行注册登记时需提交FDA 2830表格, 表格包括了机构信息和产品信息两部分内容。表格FDA 2830可通过邮件或电子血液机构注册和产品登记系统(eBER)进行在线注册和登记。机构必须在经营开始5日内进行注册和登记, 并且在每年的11月15日至12月31日之间进行年度注册更新, 制品的登记信息必须在每年6月和12月进行更新。对于向美国进口血液制品的国外机构也必须通过FDA 2830表格向FDA

进行注册登记并提交美国代理商的信息, 除非21 CFR 607 subpart D对其进行了豁免或者除非血液制品进入了“对外贸易区”(Foreign trade zone)并且不经过美国的商业环节从“对外贸易区”重新出口。只有按照21 CFR 607 subpart B的要求进行登记和注册的外国的血液制品机构才能进口或提供进口到美国, 但21 CFR 312“调研性使用措施”(Investigational use provisions)规定的制品, 或按照21 CFR 801d4进口的血液制品除外。

3.3 药品机构的注册及产品登记

按照FD&C Act 510的要求, 没有得到豁免的、参与到人用或兽用药品以及人用生物制品(包括疫苗)的生产、制备、传播、配置或加工的生产商、包装者或再贴标签者需向FDA进行机构注册和对其商业销售的每一个产品进行登记, 因此生物制品中除HCT/Ps和血液制品外, 其他生物制品机构都采用“药品机构的注册及产品登记”的途径。21 CFR 207“药品生产者的注册和商业销售药品的登记”给出了具体的实施步骤。

药品机构的登记和注册需填写FDA 2656表(药品机构/标签编码分配的注册)、FDA 2657(药品登记)和FDA 2658(已注册机构对私有标签经销商的报告)。从2009年6月1日起, FDA不再接受纸质信息的提交(除非被FDA授予了豁免权)而开始使用在线提交。

药品机构必须在经营开始5日内进行机构注册和产品登记, FDA对药品机构注册信息的年度更新采取按照公司首字母分配时间进行年度注册的方式, 所有机构每年都应当在收到FDA注册表格后的30天内进行注册更新。药品机构应在每年的6月和12月更新药品登记信息。国外的药品机构在进行注册登记时须提供美国代理商的信息, 只有按照21 CFR 207 subpart C的要求进行注册登记的药品机构才能将药品进口到美国, 除非21 CFR 207 subpart B对其进行了豁免或者除非药品进入了“对外贸易区”(Foreign trade zone)并且不经过美国的商业环节从“对外贸易区”重新出口。

4. 总结

所有涉及生物医药制品生产、加工、包装等领域的相关机构, 都需在FDA对其机构进行注册, 对生产销售的产品进行登记, 注册登记信息须进行年度的更新。注册和登记的信息有助于FDA持有一份在美国境内商业销售的所有药品和生物制品的名单, 从而进行有效的监管。 