

泰格康利华 药政法规更新摘要

GMP合规咨询 国际/内药品注册事务 CSV验证测试 信息化业务



目录

重要法规解读 2

CDE 公开征求 ICH 《M4Q (R2)：人用药品注册通用技术文档：质量》指导原则草案意见 2

欧盟决定继续允许在药品中使用二氧化钛 4

ICH 发布《可提取物和浸出物指南 (Q3E)》草案 8

CDE 问答 11

2025 年 8 月 FDA 483 汇总 15

信息直通车 19

法规指南与监管动态 19

药品研发与临床 20

质量管理 20

注册申报 20

药典动态 21

中美欧药证机构名称缩略语

地区	药政机构名称	缩略语	地区	药政机构名称	缩略语
中国	国家药品监督管理局	NMPA	美国	美国食品与药品管理局	FDA
	国家药品监督管理局药品审评中心	CDE		美国药典委员会	USP
	国家药品监督管理局食品药品审核查验中心	CFDI		药品审评与研究中心	CDER
	中国食品药品检定研究院 (国家药品监督管理局医疗器械标准管理中心, 中国药品检验总所)	NIFDC		生物制品评估和研究中心	CBER
	国家药品监督管理局药品评价中心 (国家药品不良反应监测中心)	CDR (ADR)	欧洲	欧洲药品管理局	EMA
	中国国家药典委员会	ChP		欧洲药品质量管理局	EDQM
	中国药学会	CPA		欧洲原料药委员会	APIC
			英国药品与健康产品管理局	MHRA	

重要法规解读

CDE 公开征求 ICH 《M4Q (R2)：人用药品注册通用技术文档：质量》指导原则 草案意见

发布时间：2025 年 7 月 14 日

核心变化解析

➤ 模块化结构重组，强调生命周期管理

- 关键质量信息 (CQI) 动态维护 (2.3.3 节) 要求企业在产品全生命周期持续更新 CQI (如生产工艺、控制策略)，而不仅限于上市申请阶段。

- 新增“产品生命周期管理”章节 (2.3.5 节) 需明确制定变更管理方案 (PACMP)、既定条件 (EC) 和报告类别，呼应 ICH Q12 要求。

合规风险点：忽略批准后变更的 CQI 更新可能导致申报资料与实际生产脱节。

➤ 控制策略全面升级

- 总体控制策略 (OCS) 可视化 (2.3.2.3 节)

- 要求以流程图/表格形式展示从起始物料到制剂的全链条控制，需标注关键控制点与交叉引用关系。

常见缺陷：OCS 未涵盖复溶/器械组件等延伸环节 (如预充针装置)。

➤ 实时放行检验 (RTRT) 的模型披露 (2.3.3.DP.C) 使用 AI/机器学习模型进行放行检验时，需在申报资料中说明模型原理及验证数据。

➤ 新兴技术申报规范

- 连续生产工艺 (3.2.DS.M.1) 需额外提供设备设计参数、工艺模型及批次定义依据 (ICH Q13)。

- 数字工具应用 (引言第 10 条) 使用生物信息学、预测分析等工具时，需在相关模块说明算法逻辑和数据集来源。

➤ 主文件引用新规则

- 主文件内容整合 (2.3.2.3) 引用第三方主文件 (如细胞库、辅料) 时，OCS 中需包含其关键工艺参数和质量标准，不可仅标注“参见 MF”。

典型问题：未验证主文件持有人更新内容与自身 OCS 的一致性。

重要法规解读

- 医疗器械组合产品专项要求
 - 器械-药品界面控制 (2.3.3.MD)
 - 整体式器械 (如自动注射笔) 需提供:
 - 生物相容性数据 (2.3.4.MD.D)
 - 灭菌验证依据 (2.3.3.MD.M)
 - 软件功能验证 (3.2.MD.C)

重要法规解读

欧盟决定继续允许在药品中使用二氧化钛

发布时间：2025 年 8 月 6 日

01 / 背景

几十年来，二氧化钛一直被用作食品中的增白剂、药品中的色素以及化妆品中的紫外线防护剂。由于二氧化钛具有高不透明度和高亮度，因此被广泛用于大量药品（91,000 种人用药品和 1,600 种兽用药品）中，充当色素（增添白色或突出其他颜色的鲜艳度）和遮光剂（确保片剂在生产时颜色均匀）。它还有助于在产品保质期内保持颜色，并且可以作为保护涂层来保存活性药物成分。

自 2009 年起 (1)，人用和兽用药品中色素的使用仅限于根据欧洲议会和理事会关于食品添加剂的（EC）第 1333/2008 号法规 授权的食品添加剂，且需符合相关纯度标准。药品中除色素外的辅料使用需遵守欧盟关于药品的规定，并作为药品整体风险收益评估的一部分进行评估。

2021 年 5 月 6 日，欧洲食品安全局（EFSA）发布了关于二氧化钛作为食品添加剂的安全性评估的科学意见。欧洲食品安全局在其意见中表示，根据所有现有证据，无法排除其遗传毒性方面的担忧，并且鉴于存在诸多不确定性，得出结论：二氧化钛作为食品添加剂使用时，不能再被认为是安全的。

为了了解是否也应禁止二氧化钛在药品中的使用，欧盟委员会要求欧洲药品管理局（EMA）就二氧化钛在药品中使用的技术用途、替代其的可行性以及寻找替代品的可能时间框架提供科学分析。该分析于 2021 年 9 月 8 日提交。

欧洲药品管理局在结论中指出，二氧化钛经常用于多种口服固体和半固体制剂的基本药品中。欧洲药品管理局解释说，从技术角度而言，应该有可能找到替代品来替代含有二氧化钛作为色素或用于其他目的的涂层。然而，其强调在当时阶段，替代品的可行性尚未得到证实，因为替代二氧化钛会对相关药品的质量、安全性和有效性产生负面影响。

02 / EMA 2024 年 4 月的调查结果

欧洲药品管理局关于替代二氧化钛可行性的最新分析是基于制药行业对欧洲药品管理局科学专家提出的一系列问题的反馈。欧洲药品管理局评估了关于目前市售无钛替代品的回复，并据此编写了其最新分析报告。

重要法规解读

根据欧洲药品管理局 2021 年 9 月分析的结论，该行业制定了一套关键绩效指标（KPI），以了解替代品的性能以及与二氧化钛的比较情况。关键绩效指标包括颜色和外观的均匀性、不透明度、可用色调范围、体外性能以及用替代品包衣后活性物质的光稳定性等要素。它们对应于与口服固体制剂相关的既定关键质量属性，并且作为成品测试的一部分进行常规测试（例如光稳定性和不透明度、外观和颜色、以及溶出 / 崩解）。

以下总结了欧洲药品管理局最新分析的一些主要发现。

替代二氧化钛可能会显著影响药品颜色和外观的均匀性，传统上二氧化钛具有不透明度，有助于使片剂包衣的颜色均匀。使用替代薄膜包衣时，片剂核心的固有颜色会影响覆盖度和颜色均匀性，可能会限制某些片剂配方的包衣效果。因此，替代包衣通常需要更深的颜色才能实现均匀覆盖。重新配制片剂以替代二氧化钛可能会因药品外观的变化而导致患者依从性问题。

不透明度是替代二氧化钛时受影响的另一个关键方面。即使少量的二氧化钛也能提供有效的不透明度，但替代包衣通常需要更高的重量百分比才能达到类似的遮光效果，从而导致加工时间和成本的增加。替代品不透明度的可变性带来了挑战，使得各种产品的重新配制变得复杂。

使用无二氧化钛包衣时，药品的可用色调范围会减少。对于相同的增重，许多替代包衣无法达到与二氧化钛相同的表面覆盖率和遮光效果，从而限制了它们在产品识别和防伪措施中的使用。这种颜色匹配上的差异可能会阻碍二氧化钛替代品的采用，因为更难在视觉上区分产品和规格，这可能会影响患者的依从性和安全性。

与基于二氧化钛的胶囊壳和包衣相比，目前替代胶囊壳和包衣的体外性能在崩解和溶出方面没有显著变化。然而，其性能的长期稳定性仍在研究中。有人担心，替代材料所需的更厚包衣可能会影响药品的稳定性和保质期。替代品在早期测试阶段的小规模研究成功并不能保证在商业生产规模上会有类似的结果，这意味着需要额外的工艺开发工作来确保可重复性。

关于光稳定性，不含二氧化钛的替代胶囊系统通常提供的防光保护较少。这增加了对光敏感药物的降解风险，可能需要更具保护性的包装。总体而言，从二氧化钛转向替代品在保持产品外观和在光照下的稳定性方面存在复杂性。这些光稳定性问题也与片剂有关。

基于这些发现，欧洲药品管理局得出结论，对照整套关键绩效指标进行评估时，所有测试的替代品都不如二氧化钛。一些替代品在某些关键绩效指标上表现良好，但在其他指标上则不然。

重要法规解读

欧洲药品管理局认为，对于某些药物而言，使用二氧化钛作为辅料对其安全性和有效性可能至关重要。例如，当它作为遮光剂保护药物免受光线影响并防止降解，或者确保使用最少的包衣量以实现片剂溶出时，这一点就很重要。

根据欧洲药品管理局的说法，目前正在开发的产品预计也会面临同样的技术挑战。鉴于二氧化钛的广泛使用和可接受性，它是包衣材料、胶囊等的首选材料。这意味着它在产品和配方的开发早期以及研究药物的临床研究阶段就被纳入其中。

欧洲药品管理局认为，所发现的技术挑战真实反映了实际情况。无论是对于已授权产品还是目前正在开发的产品，试图替代二氧化钛都将给行业带来重大的物流挑战。

如果能找到令人满意的二氧化钛替代品，欧洲药品管理局同意行业的估计，即单个产品的重新配制时间将为 4 至 6 年，具体取决于重新配制的复杂性和风险，并考虑到监管程序。这意味着，考虑到此类公司受影响药品的平均数量以及这些重新配制工作需要错开进行，一家典型的制药公司至少需要 7 至 12 年的时间来重新配制其产品组合。由于欧盟监管网络的能力限制，为如此多的产品提交上市许可的上市后变更也将进一步延长所需时间。

欧洲药品管理局于 2024 年 4 月提交给欧洲委员会的最新分析报告证实了其 2021 年 9 月首次分析的结果。欧洲药品管理局得出结论，不到 5% 的授权药品可能能够去除二氧化钛，因为不存在简单的一对一替代品，并且目前正在开发的药品预计也会面临同样的技术挑战。欧洲药品管理局还认为，在假设确定了可行的二氧化钛替代品的情况下，考虑到相关公司药品组合的重新配制以及监管机构的上市后审批流程所需的时间，逐步淘汰药品中的二氧化钛将需要超过 12 年的过渡期。

除了上述欧洲药品管理局进行的可行性分析外，一个行业联盟于 2024 年 1 月向欧洲药品管理局提交了关于药品中二氧化钛安全性的科学咨询请求。总体安全审查不属于科学咨询的范围，但欧洲药品管理局按照其评估已授权物质的任何新提交的安全信息的标准做法，在正式程序之外对提交的数据进行了自己的评估。2025 年 3 月，欧洲药品管理局向委员会分享了其调查结果。这些结果已由欧洲化学品管理局（ECHA）和欧洲食品安全局审查，并得到了欧洲药品管理局人用药品委员会的认可。

基于这些数据，欧洲药品管理局认为，**考虑到所涉及的少量使用以及所使用的药用级质量，接触药品中的二氧化钛所产生的任何致癌风险都可以忽略不计。这一结论是基于行业联盟提交的有限数据集，而非欧洲药品管理局对所有可用数据的全面审查。**

重要法规解读

03 / 结论

委员会仔细评估了欧洲药品管理局在其 2024 年 4 月关于用替代品替代二氧化钛的可行性的最新分析中的发现。欧洲药品管理局的报告强调了以下问题：（i）二氧化钛对药品安全性、质量和有效性的重要性；（ii）目前缺乏可行的替代品；（iii）考虑到受影响的药品数量极多，存在可能对患者造成损害的短缺风险。

鉴于欧洲药品管理局的调查结果，委员会认为，**应维持根据修订（EC）第 1333/2008 号法规的（EU）2022/63 号法规的规定，将二氧化钛用作药品色素。**

尽管如此，制药行业在监测和适应科学进步方面发挥着至关重要的作用。因此，公司应继续积极关注辅料方面的新科学发展，特别是在开发新产品时。这种方法符合现代科学实践，并确保新药的上市许可申请为其辅料选择（包括二氧化钛的使用）提供合理的理由。

重要法规解读

ICH 发布《可提取物和浸出物指南 (Q3E)》草案

发布日期: 2025. 07. 01

01 范围

适用对象

新药品（包括细胞和基因治疗产品）、需上市许可的药械组合产品；

已获批产品的变更（如配方、生产工艺、包装系统等可能影响浸出物特征的情况）。

主要关注有机浸出物，元素浸出物的安全评估参考 ICH Q3D

不适用情况

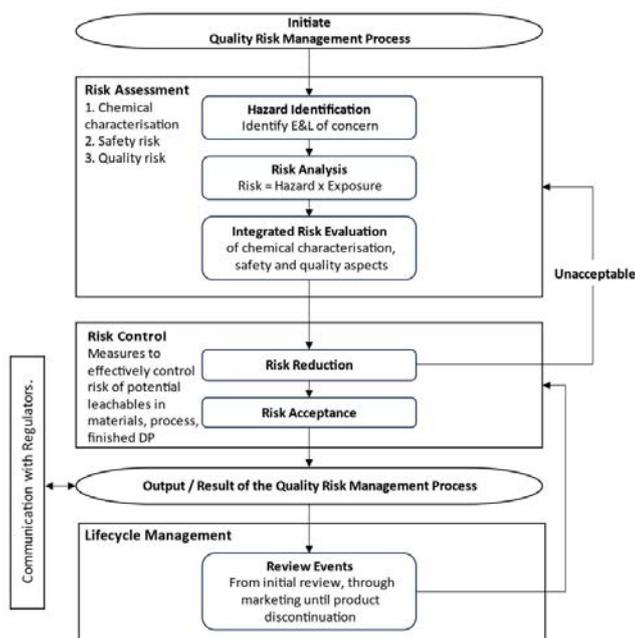
草药产品、未经加工的动植物源产品、临床研究阶段产品、放射性药物（除非有特殊担忧）、辅料的生产 / 储存系统等。

02 风险评估与控制原则

采用整体风险管理流程，涵盖风险识别、分析、评估、控制及生命周期管理，需分析化学表征、安全风险和质量风险。需由 analytical chemist 与安全专家密切协作，针对每个产品启动独立的质量风险管理流程。

Figure 1: Overview of the Risk Management Process

(E&L = Extractables and Leachables)



重要法规解读

03 化学测试与评估

➤ 可提取物研究

- 可提取物研究是从测试样品中提取化学物质的过程，目的是识别潜在浸出物、支持组件选择，其核心要求包括：

➤ 关键特征

- 建立 AET：确定药品特异性分析评估阈值（AET），超过该阈值的可提取物需被识别并视为潜在浸出物；测试对象需为经加工和处理（如灭菌、成型）的最终组件或系统，以反映实际使用状态。

- 提取介质选择：使用与药品配方相关的溶剂（考虑 pH、极性、辅料、表面活性剂等），模拟浸出倾向。

- 模拟最坏情况：提取条件需反映生产或储存中的“最坏情况”（如接触面积、温度、时间），确保覆盖潜在浸出风险。

- 分析程序要求：分析方法需符合研究目的（如灵敏度、特异性），涵盖挥发性、半挥发性、非挥发性有机可提取物及元素可提取物；程序需经过适当验证。

- 报告要求：详细描述分析程序，确保可追溯性。

➤ 浸出物研究

- 用于支持药品注册，评估实际生产和储存条件下药品中的浸出物水平，核心设计要求包括：

- 条件模拟：反映实际生产、货架期储存及使用期间的条件，包括多个时间点（评估趋势以确定最大浸出量），可纳入加速稳定性条件；

- 样品要求：使用与商业产品一致的包装和给药系统，测试多个稳定性或开发批次（若批次不足，需提供替代方案的论证）；优先使用与可提取物研究相同批次的组件，以增强 E&L 相关性；

- 分析方法：靶向分析需验证灵敏度、特异性、准确性和精密度；非靶向筛查需覆盖未预期的浸出物降解产物、次级包装浸出物及相互作用产物，且需应用 AET（见第 5 节）——超过 AET 的浸出物需识别、定量并提交毒理学评估；

- 标准品使用：优先使用参考标准品，以提高定量准确性（如通过响应因子或校准曲线）。

重要法规解读

➤ 模拟浸出物研究

● 当浸出物研究因技术限制（如大容量注射剂的检测阈值挑战、复杂基质干扰）不可行时，可采用模拟研究作为补充或替代，核心要求包括：

● 适用场景：仅在充分论证浸出物研究不可行后使用，如填补定量限（LOQ）与 AET 之间的检测空白，或完全替代浸出物研究；

● 局限性：结果仅为近似值，无法完全复制真实浸出物谱（如无法反映浸出物与药品成分的相互作用）；

● 设计原则：模拟条件（生产、储存、使用）需接近实际情况，溶剂需与药品具有相似浸出倾向，可采用加速条件缩短研究周期；

● 质量要求：需符合浸出物研究的所有质量标准（如方法验证），且需提供科学论证和尽职调查证据；建议实施前咨询区域监管机构。

➤ 可提取物与浸出物的相关性

旨在建立可提取物与浸出物的定性和定量关联，核心作用包括：

● 辅助组件选择：可提取物谱可用于预测潜在浸出物，指导靶向浸出物方法开发；

● 替代测试支持：在高风险药品的稳定性研究中，若相关性明确，可使用常规可提取物测试替代浸出物测试；

● 偏差分析：若浸出物未被可提取物研究预测，或浓度高于预期，可能提示提取研设计不足（如条件未覆盖最坏情况）、浸出物降解 / 与配方反应，或材料老化导致新浸出物产生；

● 生命周期要求：产品变更（如组件、工艺）可能改变 E&L 谱，需重新评估相关性；最终以浸出物谱作为患者安全评估和组件合格性的依据

➤ 提取条件

● 提取条件基于风险评估定义具体条件。

➤ 安全阈值（AET）

● 推导：基于安全关注阈值（SCT，取 TTC 和 QT 的较低值），考虑给药情况（如最大剂量、频率、duration），1 类浸出物需要进行单独评估。

● 分析不确定因素（UF）：半定量分析中需考虑响应因子差异，通常不超过 0.5，或基于统计分析推导。

重要法规解读

CDE 问答

问题 1

发布日期 2025-08-01

Q: 中药 3.1 类按古代经典名方目录管理的中药复方制剂，后申报品种的【用法用量】是否必须与已上市品种保持一致？

A: 按照《国家药监局关于发布〈中药注册分类及申报资料要求〉的通告》要求，古代经典名方中药复方制剂由专家进行技术审评，已上市 3.1 类品种的【用法用量】是由古代经典名方中药复方制剂专家审评委员会审定的，后申报品种应与其保持一致。

问题 2

发布日期 2025-08-06

Q: 境内生产药品申请人选择已在中国境内批准上市的国际公认的同种药品作为参比制剂，且原研药品未在境内上市的，申请人应当按照化学药品注册分类几类进行申报？

A: 此类情况，根据《国家药监局关于发布化学药品注册分类及申报资料要求的通告》（2020 年第 44 号）规定，申请人应当按照化学药品注册分类 3 类进行申报。

问题 3

发布日期 2025-08-28

Q: 硫酸镁钠钾口服浓溶液稳定性研究的常见问题？

A: 硫酸镁钠钾口服浓溶液如采用半透性容器（如，口服液体药用聚酯瓶、口服液体药用聚酯含热封垫片瓶等）包装，**加速试验应在 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / 不超过 25%RH 条件下进行，长期试验应在 $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / 35%RH \pm 5%RH 或 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / 40%RH \pm 5%RH 条件下进行。**

问题 4

发布日期 2025-08-28

Q: 根据 ICH Q3D 指导原则及 2025 年版《中国药典》，如何进行化学原料药中元素杂质的评估和控制？

A:

重要法规解读

二、风险评估和控制策略

1、元素杂质的评估范围：应按照 ICH Q3D 的要求对原料药（包括起始物料）制备过程中有意添加的元素，以及可能存在的非有意添加的元素进行风险评估。此外，如果后续可能存在风险更高的制剂（如不同给药途径、最大日剂量、用药周期等），建议考虑风险最高的情况。根据风险评估和研究结果确定原料药可适用的制剂。

2、元素杂质的可接受浓度限度：元素杂质的可接受浓度限度建议参考 ICH Q3D 中所述的原则及 PDE 值来确定。当后续制剂的日摄入量小于等于 10g 或制剂最大日摄入量和/或给药途径尚不确定时，推荐采用 ICH Q3D 方法 1 确定原料药中各元素杂质评估的可接受浓度限度，并建议考虑风险最高的日摄入量和给药途径等情况。当后续制剂的日摄入量超过 10g，或日摄入量小于 10g 但在代表性原料药成品中实测水平高于方法 1 确定的限度，可选择采用 ICH Q3D 方法 2a，以制剂可能的实际最大日摄入量来确定可接受浓度限度。采用该方法需提供充分的理由。在证明已尽力降低元素杂质至实际可达到的最低水平的前提下，确定的可接受浓度限度仍无法符合上述原则的，也可参考 ICH Q3D 在关联制剂中进一步评估。

3、元素杂质的实测水平：需至少提供连续 3 批具有商业化代表性的或连续 6 批代表性中试规模的原料药成品中元素杂质的检测结果，鼓励提供更多批次的商业化代表性数据。对于矿物等来源原料药，建议提供更多批次的检测数据。需建立具有专属性和灵敏度的方法（如，ICP-MS、ICP-OES 等）对元素杂质进行测定，并进行科学的方法学验证，关注样品前处理方法和方法的准确度。对于建立控制策略所涉及的元素杂质分析方法也应进行必要的方法学验证。

4、元素杂质的控制策略：建议在比较原料药成品中元素杂质实测水平与相应可接受浓度限度的基础上并结合工艺生产能力加以讨论，基于风险评估结果拟定控制策略，以确保原料药成品中元素杂质水平持续符合要求。可能的控制策略包括但不限于以下情形：

（1）如果所有或部分代表性批次原料药成品中元素杂质的实测水平超过可接受浓度限度，需通过优化工艺使其水平降低至可接受浓度限度以下。

（2）如果所有或部分代表性批次原料药成品中元素杂质的实测水平超过可接受浓度限度的 30%，建议在原料药质量标准中进行控制。

（3）如果在原料药生产过程的最后一步反应涉及有意添加的元素杂质，原则上需在原料药质量标准中对其进行控制。但若能够证明其在原料药成品中可始终且稳定地清除至可接受浓度限度的 30% 以下（即在连续的 3 批具有商业化代表性的或连续 6 批代表性中试规模的原料药成品

重要法规解读

中的实测水平低于可接受浓度限度的 30%)，可不为原料药质量标准中进行控制，但建议增加过程控制或订入放行标准。

(4) 除情形 (3) 之外的元素杂质，若能够证明其在原料药成品中可始终且稳定地清除至可接受浓度限度的 30% 以下 (即在连续的 3 批具有商业化代表性的或连续 6 批代表性中试规模的原料药成品中的实测水平低于可接受浓度限度的 30%)，可不为原料药质量标准中进行控制，但对工艺中有意添加的元素杂质建议结合工艺生产能力酌情增加过程控制或订入放行标准。

(5) 对于拟订入质量标准中的元素杂质，其限度可参考 ICH Q3D 的原则和根据本共性问题确定的可接受浓度限度制定，并应反映实际工艺生产能力。在元素杂质可能会影响药品其他质量属性 (如，对原料药有催化作用等) 的情况下，需要拟定更严格的限度，并提供确定依据。

问题 5

发布日期 2025-07-22

Q: 根据 ICH Q3D 指导原则及 2025 年版《中国药典》，如何进行化学原料药中元素杂质的评估和控制？

A:

一、基本考虑：对于单独审评及关联审评的化学原料药的上市申请及已上市化学原料药上市后管理，原料药生产企业应按照 ICH Q3D 所述元素杂质风险评估与控制的原则，及 ICH Q9、Q10 和 Q11 等所述的风险管理原则开展风险评估并拟定控制策略。对于新报上市并在原辅包登记平台登记的化学原料药，建议在申报资料 3.2.S.3.2 部分提供元素杂质风险评估总结报告，全面记录风险评估的过程和结论，明确支持性信息及数据。多批次样品的元素杂质检测结果是支持性信息的一部分，不能代表全部的风险分析评估。对于研究资料随制剂一并申报、未在原辅包登记平台登记的化学原料药，可选择在关联制剂中对元素杂质进行评估和控制。原料药生产企业应加强原料药的生命周期管理，持续关注原料药上市后变更 (如，物料、工艺、设备、包材等因素) 对元素杂质控制的潜在影响，必要时 (如，当变更引入了新的元素杂质或可能导致已有元素杂质水平发生变化等) 重新进行元素杂质风险评估并完善控制策略。已上市化学原料药申请相关变更时，应当准确理解 ICH Q3D 对元素杂质的控制理念和要求内涵，系统开展风险评估，建立可靠的分析检测方法，基于风险进行科学控制。不能仅以部分批次的元素杂质检测结果，作为删除重金属/元素杂质检查项的依据。另外，制剂上市许可持有人应高度关注所用原料药的元素杂质的风险评估及研究情况，必要时在制剂生产工艺信息表原料药内控标准中进行元素杂质的合理控制，以确保制剂中元素杂质最终能够符合 ICH Q3D 的要求。

重要法规解读

NMPA 综合司公开征求《医疗器械网络销售质量管理规范现场检查指导原则》意见

发布时间：2025 年 8 月 5 日

核心内容：该指导原则旨在规范医疗器械网络销售行为，明确网络销售企业的质量管理和现场检查要求，涵盖信息展示、订单销售、配送售后等全环节，强调对入驻商家资质的审核义务。此举是为配合《医疗器械监督管理条例》的实施，进一步强化网销医疗器械的监管。

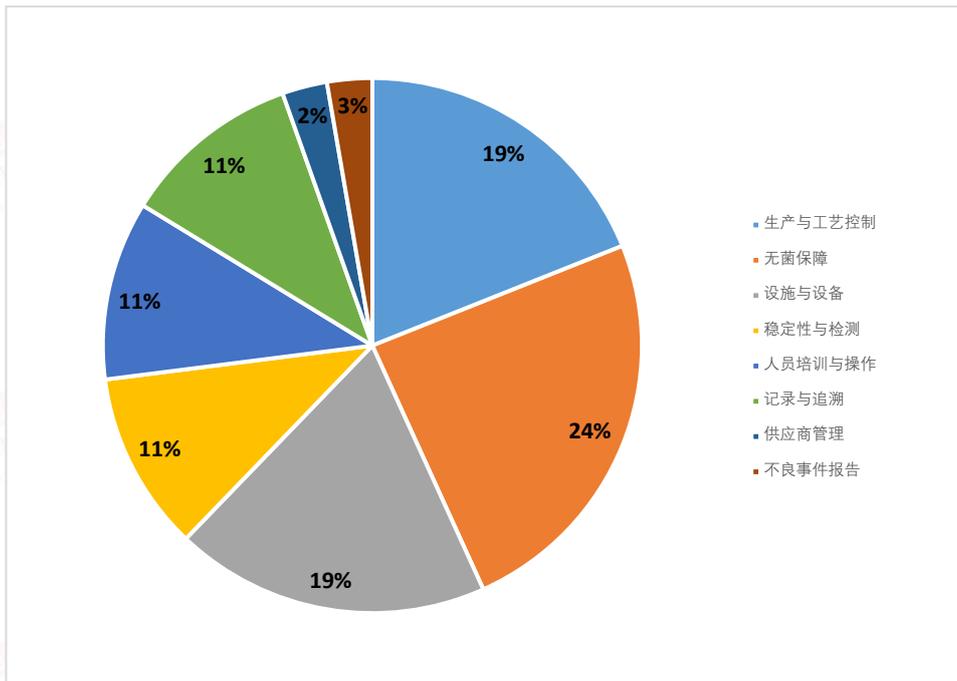
合规提示：医疗器械网络销售企业需提前对照检查要点进行自查，重点关注质量管理体系、信息真实性、追溯体系建设等方面。

重要法规解读

2025 年 8 月 FDA 483 汇总

2025 年 8 月，美国食品药品监督管理局（FDA）共公布了 14 份 483 表格。

主要缺陷模块及占比如图所示：



从公布的 483 中可以看出一些共性问题及 FDA 的监管方向：

一、无菌保障

无菌生产是药企合规核心，但均存在从“环境监测 - 操作规范 - 方法验证 - 变更控制”的全流程漏洞，具体共性表现为：

- 环境监测失效：关键区域（ISO 5/A 级）监测不完整、阈值设置违规。例如 Tailstorm 的 ISO 5 区域非活性粒子计数（NVPC）阈值超 ISO 标准，部分批次粒子浓度达 47,526 particles/m³ 仍未触发警报；某企业 ISO-5 层流罩内活性空气采样未覆盖整个无菌生产过程，无法及时发现污染。
- 无菌操作违规：人员操作未遵循洁净级要求，直接破坏无菌环境。如某企业操作人员在 ISO 5 区域外开启预灭菌瓶、接触非无菌区域后未消毒即返回；另有企业存在“阻断 ISO-5 区域第一股气流”“用 ISO 7 区域清洁湿巾清洁 ISO 5 区域”等违规行为，导致低级别空气污染物料。

重要法规解读

- 方法验证与变更失控：无菌方法未覆盖关键微生物、容器变更未评估灭菌影响。例如某企业无菌方法适用性未包含关键厌氧菌（*Clostridium sporogenes*），方法验证缺乏重复性；雌二醇 pellets 更换透明瓶后，未评估灭菌剂量对效价的影响，也未重新开展生物负载方法适用性研究。

二、生产与工艺控制

生产全流程的“标准设定 - 过程管控 - 缺陷处理”缺乏科学性与严谨性：

- 目视检查体系形同虚设：标准不明确、执行不彻底。多家企业存在共性问题：①缺陷分类无规范（如 SOP 12 未按“关键 / 主要 / 次要”划分缺陷，Tailstorm 将注射剂中颗粒 / 纤维归为“主要缺陷”而非“关键缺陷”）；②操作条件缺失（无黑白对比背景、校准光源，未 360° 旋转药瓶检查）；③复检标准不合理（100% 目视检查复检合格标准高于初检，且无科学依据，存在关键缺陷批次仍放行）。
- 关键工艺参数未管控：制粒、混合等核心环节参数未监测或记录。例如某企业制粒过程未记录真空度设定值，报警未记录持续时间与恢复情况；混合系统设备未按商业生产规模资质认证，存在交叉污染风险；压片前用雌二醇颗粒调试设备未记录，无法追溯工艺偏差。
- AQL 检验与不合格品处理不规范：未调查首次 AQL 检验失败根本原因即允许全检和复检，如某企业 Ketamine HCL 批次 250860010D 全检不合格率达 24.4%（关键缺陷为过量填充），仍未深挖根本原因。

三、稳定性与检测

企业普遍未将“产品稳定性”“关键质量属性检测”纳入核心管控，导致产品有效性与安全性存疑：

- 稳定性研究不完整：未覆盖光稳定性、关键检测项目。例如透明瓶包装的雌二醇、孕酮等产品未开展光稳定性研究，无法证明避光保护效果；稳定性研究普遍未包含溶出度、杂质与降解产物检测，某企业甚至自 2018 年起停止稳定性研究，仍生产芬太尼、琥珀胆碱等高危产品，无有效期数据支持。
- 关键检测项目缺失：溶出度、无菌检测方法无效。Wells Pharmacy 未对所有植入式激素 pellets 开展溶出度检测，无法确保活性成分释放速率一致；某企业无菌稳定性测试中 pellets 未破碎处理，微生物无法有效检出；快速无菌检测方法未与 USP<71> 进行等效性评估，检测结果不可靠。

重要法规解读

四、设施与设备

设施设备的“清洁 - 维护 - 验证”未满足 GMP 要求，成为污染与工艺偏差的重要诱因：

- 洁净室环境恶劣：墙面、地面、设备存在污染隐患。例如 ISO-8 洁净室墙面掉漆、地面残留堆积、空气回风口有残留物；ISO 7 洁净室天花板瓷砖凹陷多孔、墙面不光滑，难以清洁；Tailstorm 的生产设备（如 (b) (4) 单元）泄漏形成地面积水，无泄漏时长记录。
- 设备验证与运行违规：关键设备未验证、超资质运行。某企业制粒设备未验证残留溶剂去除能力，无现场检测数据；真空烘箱超资质温度运行，无性能数据支持；Wedgewood Connect 的环境监测验证未包含关键 LAFW 设备 (ID E0083-W)，该设备却用于生产莫西沙星注射液，无法保障环境可控性。

五、人员培训与操作：

人员“培训 - 资质 - 操作”全流程管理存在漏洞，人为失误成为合规风险的重要来源：

- 培训内容不完整：缺乏关键缺陷示例、实操素材。例如目视检查培训资料 (Form 190-02) 缺失瓶盖卷曲不当、瓶塞歪斜等关键缺陷示例；无缺陷样本库，缺乏注射器盖缺失、过期包材等培训素材；未要求目视检查员进行视力测试，人员基础能力不达标。
- 资质认定与再评估缺失：未规定重新资质认定条件、考核样本与实际脱节。某企业 SOP 12 未规定操作人员在绩效问题、工艺偏差时的重新资质认定条件；目视检查资质考核样本与实际生产产品不一致，无法确保人员具备实际操作能力；人员年度再资质认定流程普遍缺失。
- 操作违规频发：PPE 使用、清洁消毒不规范。例如操作人员清洁时违规移除 PPE 护目镜，未重新消毒即继续操作；手套更换后未重新监测，人员监测未覆盖前臂，无法排除人员污染风险。

六、记录与追溯

记录与追溯体系无法满足“可追溯、可复核、可追溯”要求，导致偏差无法调查、责任无法定位：

- 记录内容不完整：关键信息缺失、记录中断。批生产记录未记录关键设备 ID，无法追溯设备使用情况；过程检测未按 SOP 规定频率执行，记录空间不足时直接停止记录；环境监测、微生物实验室数据无双人复核，数据准确性无法保障。

重要法规解读

- 偏差与投诉调查不彻底：未深挖根本原因、未关联留样。OOS 调查（如颗粒计数超标）归因模糊（如“人员误差”“孤立事件”），未明确具体失误，与合同实验室结论矛盾却无整改记录；投诉调查未关联留样 review，Tailstorm 收到 pellets 植入后疼痛投诉，未开展系统性调查；偏差调查（如 A 级区域超标）未有效落实 CAPA，批生产记录（BMR）未按 CAPA 要求修订。

信息直通车

法规指南与监管动态

序号	监管动态	机构	发布日期
1	国家药监局综合司公开征求《医疗器械网络销售质量管理规范现场检查指导原则（征求意见稿）》意见	NMPA	2025.08.05
2	国家药品监督管理局特殊药品检查中心公开征求《麻醉药品精神药品和药品类易制毒化学品生产安全管理检查要点分解及风险研判指导原则（征求意见稿）》意见	CFDI	2025.08.15
3	国家药品监督管理局特殊药品检查中心公开征求《放射性药品生产检查要点分解及 风险研判指导原则（征求意见稿）》意见	CFDI	2025.08.15
4	《安徽省委托生产药品上市许可持有人关键岗位人员管理办法（试行）》	安徽局	2025.08.15
5	关于公开征求《山东省药品质量受托人管理办法（征求意见稿）》意见建议的通知	山东局	2025.08.08
6	福建省药品监督管理局关于公开征求《已批准再注册药品恢复生产申报程序及要求（征求意见稿）》意见的通知	福建局	2025.08.18
7	关于对《京津冀药品上市许可持有人药物警戒检查指南（征求意见稿）》公开征求意见的公告	京津冀	2025.08.18

注：所有法规已建立超链接，点击红色**法规文件名称**，可直接打开原文链接，下载法规

信息直通车

药品研发与临床

序号	药品研发与临床	机构	发布日期
1	关于公开征求《药物临床试验中应用贝叶斯外部信息借用方法的指导原则（征求意见稿）》意见的通知	CDE	2025.08.14
2	关于公开征求《药物临床试验利益相关性声明（试行）（征求意见稿）》意见的通知	CDE	2025.08.20
3	关于公开征求 ICH《E6（R3）：药物临床试验质量管理规范技术指导原则（GCP）》原则及附件 1 实施建议意见的通知	CDE	2025.08.28

质量管理

序号	法规文件名称	机构	发布日期
1	Commission staff working document on the use of titanium dioxide in medicinal products 关于在药品中使用二氧化钛的情况	EMA	2025.08.05
2	ICH Q3E Draft Guideline is Available Now on the ICH Website ICH 可提取物和浸出物指南（Q3E）草案	ICH	2025.08.07

注册申报

序号	法文件名称	机构	发布日期
1	国家药监局药审中心关于发布《化学药品仿制药上市许可申请模块二药学资料撰写要求（试行）》的通告（2025 年第 32 号）	CDE	2025.08.28
2	eCTD Submission Standards for eCTD v4.0 and Regional M1 eCTD v4.0 和区域 M1 的 eCTD 提交标准	FDA	2025.08.29
3	eCTD Submission Standards for eCTD v3.2.2 and Regional M1 eCTD 3.2.2 版和区域 M1 的 eCTD 提交标准	FDA	2025.08.29

药典动态

序号	文件名称	机构	发布日期
1	关于通则 0806 氰化物检查法标准草案的公示	ChP	2025.08.28

注：所有法规已建立超链接，点击红色**法规文件名称**，可直接打开原文链接，下载法规

信息直通车

药典动态

USP 通则<1117>微生物最佳实验室规范（征求意见稿）

2025.09.02

1. 实验室培养基的制备和质量控制（重大扩充）

这是变化最大的部分之一，被细分为多个子部分，要求更具操作性。

培养基制备：明确了使用纯化水、准确称量、完全溶解的重要性。强调了避免过热（防止美拉德反应导致培养基变黑）和使用清洁玻璃器皿（防止洗涤剂残留抑制微生物生长）的关键细节。

培养基运输和储存：新增了关于培养基在运输和储存过程中需要控制温度、防止污染和物理损伤的指南。强调了正确标签（批号、有效期）和防止脱水（如密封包装）的重要性。

质量控制和收货检验：要求对所有批次的培养基（包括商业购买的）进行 QC 测试。强调必须审查供应商的分析证书（COA），但并不能完全替代自身的 QC。新增了表格 1，明确了生长促进试验的三种选项（直接测试、对比测试、平行对比测试）及其接受标准（例如，通常为 50%-200%）。

缓冲液和试剂：将这部分内容单独成立一个小节，要求对其质量进行确认。

2. 微生物数据完整性（全新重点）

新增的核心章节，回应了全球监管机构的高度关注。

应用 ALCOA+原则：明确要求微生物数据必须满足可归因、清晰、同步、原始、准确的原则。

承认手动方法的挑战：指出了视觉计数的主观性和可变性，以及面临的困难（如嵌入琼脂的菌落、菌落重叠、区分颗粒等）。

自动化技术的应用：鼓励使用自动平板读数仪或高分辨率摄影作为“光学”技术来减少人为误差，但这些系统需要经过适当的验证。

第二人核实（Second Person Verification）：强调了基于风险的第二人核实程序。对于关键测试（如非无菌产品的微生物计数），应进行复核。复核应由具有同等或更高专业水平的人员进行。同时指出，对于无菌检查等测试，二人同时观察（四眼原则）是标准做法。

3. 定量微生物学（Enumeration Microbiology）（重大改写）

信息直通车

重写了“定量微生物学”部分，更准确地描述了菌落形成单位（CFU）的含义，指出它源于一个或多个细胞，并不总是与真实菌落数绝对对应。

强调了制定明确、一致的菌落判别标准的重要性。

详细说明了第二人核实的要求和程序，以及当结果出现差异时的处理流程。

指出在生长促进或方法适用性试验中，比较数据时平均值在转换为对数之前不得进行四舍五入，以避免得出错误的结论。

4. 调查和微生物风险评估（扩充）

更详细地提供了进行微生物风险评估的指南和一般原则。

列出了风险评估应考虑的要害，例如：微生物鉴定到种水平、微生物特性（是否产孢、致病性）、生产工艺评估、产品内在特性（pH、水活性）、目标患者群体和给药途径等。

明确风险评估应由具有微生物专业知识和经验的人员编写和批准。

5. 方法转移（Method Transfer）（完全重写）

提供了更清晰的策略，将方法转移分为两种主要方式：

对比测试（Comparative Testing）：基于风险评估，可能包括重复方法适用性试验、加标回收研究、样品平行测试等。

豁免策略（Waiver Strategy）：适用于接收实验室已有丰富经验且在同一质量体系内转移的情况。必须出具详细的合理性证明文件。

6. 实验室设备

新增了关于设备确认、校准和维护的指导。

特别指出对于带有软件的设备，需要评估其维护数据完整性的能力（隐含符合 21 CFR Part 11 要求）。

7. 样品处理

提供了更详细的指南，包括无菌取样技术、样品储存条件（通常禁止冷冻）、运输验证、以及完整的文件记录要求（来源、日期、储存条件等）。

8. 人员竞争力和培训

信息直通车

强调了实验室各级人员（尤其是主管和管理层）必须具备微生物学或相关生物科学的教育背景。

指出微生物学是一门与化学和工程学截然不同的学科，没有相关背景的人员难以胜任。

要求建立基于 SOP 的培训体系，并进行周期性的绩效评估以确保持续能力。

企业需要重点关注的内容

本次修订对企业质量管理体系和微生物实验室的日常操作提出了更高、更具体的要求，应重点关注以下方面：

1. 数据完整性（重中之重）：

立即审查实验室的数据记录和审核流程，确保符合 ALCOA+ 原则。

评估第二人核实程序，确保其有效且被执行，特别是对于关键测试。

如果使用自动化枚举系统，必须确保其经过充分的验证，并保留原始电子数据。

2. 培养基质量控制：

审查并可能升级培养基的接收、检查和测试程序。不能仅依赖供应商的 COA。

根据新规中的表格 1，审查和更新生长促进试验的方案和接受标准。

确保培养基的制备、灭菌、储存（防止脱水）和运输流程得到严格控制并有记录。

3. 人员与培训：

确认实验室关键岗位人员（特别是管理层和调查员）的资质是否符合微生物学专业背景的要求。

建立更系统化的培训体系和周期性能力评估计划，并保持详细记录。

4. 风险评估能力：

培养和依赖微生物专家进行深入的调查和风险评估。

建立基于新规要求的风险评估模板和流程，确保在出现偏差（OOS）、警报/行动水平超标、发现疑似污染菌时，能进行科学、全面的评估。

5. 方法转移程序：

如果涉及分析方法转移，需根据新规制定清晰的策略（对比测试或豁免），并准备相应的风险评估和合理性证明文件。

6. 文件与记录：

信息直通车

确保实验室记录（笔记本、工作表）包含所有重建实验所需的关键信息，如设备 ID、培养基批号、菌种传代次数等。

审查菌种管理程序，确保严格追踪传代次数，防止过度传代。