

CBER 新内容-监管和组织结构方面的更新

幻灯片 1

自在线外国监管网络培训项目于 2011 年启动以来，CBER 经历了一些组织机构方面的变革，并更新了监管方式，以促进全球医疗产品的安全和有效供应。

本次演示将从高层面概述自 2011 年外国监管网络研讨会以来 CBER 的最新情况。

幻灯片 2

本次的演示文稿包括了在线监管网络培训项目的历史回顾、CBER 目前的组织结构、CBER 监管框架概述、和旨在加快生物制品审批程序、以及办公室方面的更新内容。本次的演示文稿在最后给出了一些有用的网络链接。

幻灯片 3

CBER 的使命是确保生物产品的安全性、纯度、效力和有效性。

CBER 借助完善的科学和监管专业知识，努力保护和完善美国以及全球范围内的公众及个人健康。然而，全球不断变化的现实状况给 CBER 和我们的外国监管同行带来了新的挑战 and 机遇。美国食品药品监督管理局与外国同行在加强公众健康保护、和有效利用人力和财政资源方面开展了合作。

幻灯片 4

由于外国监管机构对生物制品监管培训需求巨大，CBER 在 2011 年提供了一个在线网络培训项目，以最有效的方式帮助中心扩大培训范围来满足培训需求。随着时间的推移，本中心的组织结构和监管权限发生了变化，其中一些变化和更新已纳入了本演示文稿以及本在线网络系列讲座的其他演示文稿之中。请务必查看所有的演示文稿，以便从本培训项目中充分受益。

幻灯片 5

这里展示的是 CBER 目前的组织结构图。其中最重要的变化是细胞、组织和基因治疗办公室进行了重组，现重组为组织与先进治疗办公室。我们将在后面的幻灯片中介绍这一变动。

幻灯片 6

食品药品监督管理局的监管权力来自于经由国会通过并经总统签署的法令或法律，特别是指《联邦食品、药品和化妆品法》或简称为 FD&C 法 以及《公共卫生服务法》 或简称为 PHS 法。

食品药品监督管理局制定的法规是对法令的解读。食品药品监督管理局依据国会赋予的授权起草具有法律约束力的法规。食品药品监督管理局编写指导文件，帮助利益相关者了解食品药品监督管理局对如何符合法令和法规方面的看法。

幻灯片 7

近年来，有关方面对《联邦食品、药品和化妆品法》和《公共卫生服务法》进行了修订。

2007年，国会通过了被称为 FDAAA 的食品药品管理修正案，其中重新授权了一些条款，给予食品药品监督管理局意义重大的权力。

2010年，《生物制品价格竞争与创新法》，或简称为 BPCI 法，颁布实施。

2012年签署了另一项重要法律，其被称为《食品药品管理安全与创新法》，或简称为 FDASIA，其引入了“突破性疗法”的资格认定。我们将在接下来的幻灯片中就对 FDASIA 进行回顾。

2016年，国会颁布了《21世纪治愈法》，以帮助加快在医疗产品开发领域取得新进展。我们将在后面的幻灯片中对本法案的一些特点进行讨论。

2017年，《FDA 重新授权法》获得通过，其也被称为 FDARA。

有关这些重要修订案的更多信息，请参见本演示文稿末尾的参考网页链接，以及本系列中的“美国食品药品监督管理局法律、法规和指导文件”演示文稿。

幻灯片 8

加快药品和生物制品的监管审批程序，以治疗严重或威胁生命的疾病，是 CBER 的最重要的任务。美国食品药品监督管理局提出了四种机制来促进开发那些对公共卫生有巨大影响的产品：加速审批、快速通道、突破性疗法资格认定和优先审评。

关于加速项目的详细信息，可参见指导文件《加快严重疾病的药品和生物制品审评的项目之行业指南》。

幻灯片 9

特别是，当某一产品用于治疗严重或威胁生命的疾病或健康问题，美国食品药品监督管理局如果认定该产品有可能对预测临床受益的替代终点、或可在转化为不可逆发病率和死亡率前测量到临床终点（该临床指标可能预测其对减少病情恶化或死亡的作用或其他临床效用）有效时，并同时考虑到该疾病的严重性、罕见性或患病率，以及有无替代疗法等情况，美国食品药品监督管理局可准予对该产品进行加快审批。替代终点的定义是“在治疗试验中作为替代临床上有意义的终点的实验室或物理标志物，而在临床上有意义的终点是一种患者感受、机能和存活直接衡量指标、并有望预测治疗效果”。

美国食品药品监督管理局也可以考虑中间终点，其被定义为疗效衡量指标，可用于预测药物的临床获益，例如对于 IMM 的效果。

幻灯片 10

当产品用于治疗目前尚无有效治疗方法的疾病时，会给予快速通道资格。快速通道鼓励食品药品监督管理局与申报人之间尽早进行密切沟通，以提升产品开发效率，并允许其滚动提交上市申请。

幻灯片 11

突破性疗法资格认定是最近新增的流程。

如果有效性或安全性方面的初步临床证据表明，与现有的治疗严重疾病的疗法相比，某产品在一个或多个具有临床意义的终点上有显著改善，则符合突破性疗法资格条件。

益处包括得到美国食品药品监督管理局就产品开发提供的深入指导，以及美国食品药品监督管理局共同努力加快开发的承诺。此外，申报人可以使用与快速通道资格认定相同的滚动审查流程提交申请。

请注意，如果后续数据并不能支持这一资格认定，美国食品药品监督管理局可能会撤销突破性疗法认定资格。

幻灯片 12

当一种药物在治疗威胁生命的疾病方面取得重大进展时，或者在该疾病没有适当的治疗方法时，则会准予优先审评。审批时间会缩短 4 个月。

幻灯片 13

让我们将话题转向 CBER 专门的产品办公室及其最新消息，这是组织与先进治疗办公室（OTAT）目前的组织结构图。OTAT 于 2016 年 10 月成立，其合并了先前的细胞、组织与基因疗法办公室（OCTGT），以及血液研究与审评办公室、血液学处、血浆衍生物和体内平衡实验室的一些部分。

幻灯片 14

OTAT 的组建原因是 OCTGT 临床部门与 OBRR 的血液学部门在监管专业知识方面有所重叠。此外，向 OCTGT 提交的用于治疗血友病和免疫缺陷的细胞和基因治疗产品数量增多也为合并提供了支持。

幻灯片 15

OTAT 监管的产品包括干细胞和干细胞衍生产品。这些包括造血、间充质、脐带血、胚胎和 iPSC 衍生产品。体细胞疗法包括胰岛、软骨细胞、成肌细胞、角质形成细胞和肝细胞。

治疗性疫苗和其他抗原特异性主动免疫疗法包括癌症疫苗和免疫疗法，例如树突细胞、基于淋巴细胞的疗法、基于癌细胞的疗法、肽、蛋白质。此外，非传染性疾病的治疗性疫苗，如肽、蛋白质和小分子。

幻灯片 16

OTAT 监管的其他产品包括基因疗法。这些包括基因修饰细胞，以及质粒、病毒载体和细菌载体。

异种移植产品、用于血液学的纯化和重组蛋白（例如凝血因子、凝血酶、肉毒中毒抗毒素、白喉抗毒素、纤维蛋白粘合剂）和抗蛇毒血清。

OTAT 还负责监管一些器械和组合产品，如含有细胞组分的器械，以及用于制造或交付细胞的分选器械。

幻灯片 17

《21 世纪治愈法》于 2016 年 12 月 13 日签署成为法律，以加快医疗产品的开发，并为患者带来创新的医疗产品。该法律为某些再生医学治疗产品进入再生先进治疗资格认定程序提供了一个框架，其通常被美国食品药品监督管理局称为“再生医学先进疗法”或“RMAT”。

若要获得 RMAT 资格认定，该再生医学疗法必须用于治疗、改变、逆转或治愈严重威胁生命的疾病，并且初步临床证据必须表明其有潜力解决目前尚无有效治疗方法的特定疾病或健康问题的。

幻灯片 18

RMAT 资格认定申请可以与研究新药申请（IND）一同提交或作为现有 IND 的修订内容提交。请求书应包含对该疾病或病症的现有疗法的简述、研究设计描述、研究人群和所采用的终点（单个或多个）说明，以及含有统计分析的研究结果。欲了解更多信息，请参见《加快治疗严重疾病的药品和生物制品审评的行业指南》。

幻灯片 19

肿瘤学卓越中心 (OCE) 开展了一个名为肿瘤学细胞与基因治疗的项目，该项目着眼于新发肿瘤学，力求在医疗产品监管上追求卓越。

该项目综合了临床肿瘤学工作人员和来自其他学科的监管科学家的技能本领，如制造专家、药理学家和毒理学家、以及统计学家等。

肿瘤学细胞与基因治疗项目与学术界、行业、患者权益团体、专业协会和其他国家的监管机构合作，以加快这些产品的上市时间。

这里展示的有关 OTAT 最新信息的幻灯片包含了最新的组织结构变化以及最近的监管消息。有关更多信息，请查看本系列中的 OTAT 培训演示内容。

幻灯片 20

让我们再转到 CBER 血液研究与审评办公室 (OBRR)。

其组织结构包括主任直属办公室和两个处。血液成分与器械处负责监管血液产品，包括红细胞、血小板、血浆和原料血浆、用于血型鉴定的体外试验、病原体灭活器械以及血容量扩充设备。新发和输血传播疾病处负责审查献血者传染病和逆转录病毒诊断筛查的材料。

幻灯片 21

血液研究与审评办公室负责确保血液和血液成分的安全性和有效性。OBRR 主要专注于输血医学方面的产品，如红细胞、血小板和血浆。

OBRR 的监管包括制定监管政策和标准；

审查监管申请；

与美国食品药品监督管理局的监管事务办公室以及 CBER 的合规与生物制品质量办公室合作，开展血站检查、产品调查和健康危害评估。

OBRR 还开展职责相关的研究；参与应急筹备工作，并参与面向利益相关方的外展工作，如联络互动和研讨会。

幻灯片 22

OBRR 负责监管那些采集用于输血的血液或用于进一步制造的原料血浆的血站。2016 年，约有 620 万名志愿献血者捐献了约 1380 万份全血、红细胞、血小板和血浆，共计约 1720 万个输血单位。此外还采集了 3800 万份捐献的原料血浆，用于进一步制造血浆衍生物（如凝血因子或免疫球蛋白）。

幻灯片 23

血液研究与审评办公室监管用来制造血液成分的设备，其中包括血袋、病原体灭活器械、血站计算机软件和单采机。OBRR 依据 FD&C 法案的器械授权批准或准许用于血液采集和加工的设备（如单采机）。美国食品药品监督管理局最近批准了一种能够减少或灭活血小板或血浆中病原体的器械。在此情况下，OBRR 依据 FD&C 法案行使了器械授权。

OBRR 依据 PHS 法案中的生物制品许可证申请（BLA）条款，批准传染病献血者筛查和血型检测。OBRR 还就血站使用这些检测作出规定并提供建议。

例如，OBRR 已经批准了 HIV 抗体和核酸筛查检测。根据美国食品药品监督管理局的规定，必须采用这两项检测进行献血筛查。为了应对新发流行病（如西尼罗病毒或寨卡病毒），美国食品药品监督管理局与血站和器械制造商开展合作，以便对献血筛查的检测进行迅速开发、批准和实施。

根据 BLA 的规定，CBER 同时还监管血液成分和白蛋白。需要指出的是，其他血浆衍生产品由组织与先进治疗办公室负责监管。

根据新药申请（NDA），美国食品药品监督管理局审查含有用于采集血液和血浆的溶液的血液袋。

有关血液和血液成分监管方面的更多信息，请参见本系列中的 OBRR 培训演示部分。

幻灯片 24

让我们再转到 CBER 的疫苗研究与审评办公室（OVRR），该办公室下设三个处：细菌、寄生和变态反应产品处；病毒制品处以及疫苗及相关制品应用处。

需要指出的是，OVRR 负责监管预防性疫苗。治疗性疫苗则是由 CBER 的组织与先进治疗办公室监管。

接下来的几张幻灯片展示了 CBER 在本系列中 OVRR 培训演示中所讨论的具体问题的“当前看法”。

幻灯片 25

截至 2017 年 4 月，美国食品药品监督管理局已批准了 95 种疫苗。

美国食品药品监督管理局正在继续制定指导文件，以便为新生物制剂的申报人和开发者提供帮助。有关疫苗和相关产品开发的最新指导文件，请参见本幻灯片中提及的网站。

幻灯片 26

关于试验验证，美国食品药品监督管理局预计，所有支持颁发许可证的临床试验都将通过第 3 期疗效研究进行验证。化学生产和控制（CMC）或支持颁发许可证的 CMC 试验应至少通过第 3 期认证。所有支持颁发许可证的试验，都应在提交生物制品许可申请（BLA）时已经通过验证。

幻灯片 27

如前所述，OVRR 负责监管传染病适应症的预防性疫苗。

在 OVRR 看来，佐剂的定义是一种添加到疫苗抗原中或结合疫苗抗原使用的药剂，用以加强或增强并可能改变机体对该抗原的特异性免疫应答。在美国，获批的疫苗仍然含有主要成分为铝化合物的佐剂。此外在美国，疫苗佐剂本身并没有许可证。而是每一种特异性抗原与佐剂的组合或配方都有许可证。

幻灯片 28

食品药品监督管理局正在继续评估和批准含佐剂的疫苗。含有新型佐剂的获批疫苗例子包括 Cervarix 宫颈癌疫苗（含 AS04 佐剂），Q-Pan H5N1 疫苗（含 AS03 佐剂）和 Fluvad 流感疫苗（含 MF59 佐剂）。

疫苗申报人应参考现行的美国食品药品监督管理局关于含有新型佐剂的产品非临床评价指南。还可以查阅其他指南：世界卫生组织 2013 年颁布的疫苗佐剂及含佐剂疫苗非临床评价指南。若可以提供毒理学研究报告，则应将其纳入到新的 IND 申请中，或纳入与新的 IND 交叉引用的主文件之中。

幻灯片 29

关于毒理学研究的更多的信息，请参见培训演示文稿“佐剂和含佐剂预防性疫苗安全性评估中的监管考虑因素”

美国食品药品监督管理局已经更新了这一信息，其建议重复给药毒理学研究中所使用的疫苗剂量应当为单剂量，如果可能的话，不要分开给药。

对于新佐剂的情况，为了确定用于首次人体临床试验的安全剂量，建议另外加入剂量较低和较高的含佐剂疫苗制剂或仅加入佐剂。

另一个考虑是加入一个单纯佐剂组，尤其是在评估新佐剂时。

幻灯片 30

食品药品监督管理局更新了关于非临床毒理学研究所需的各性别和每组的动物数量建议。在使用小鼠和大鼠时，治疗阶段研究的每个实验组应使用 20 只动物。恢复阶段研究的每个实验组应使用 10 只动物。

在使用兔子时，治疗和恢复阶段研究的每个实验组应至少使用 10 只动物。

不管采用何种动物模型，实验组都应当包含同等数量的雄性和雌性动物。

幻灯片 31

食品药品监督管理局已经澄清，在接种疫苗后的第一周，每天都应当监测体重。在此之后，每周监测 2~3 次即可。

关于体温，如果体温升高，则应每 24 小时额外进行一次测量，直到温度数值回到基准水平。

除之前就所需监测的参数给出的建议之外，美国食品药品监督管理局建议，在免疫接种前 24-48 小时和接种后的 7 天测量物种相关的急性期反应，例如 C-反应蛋白。

幻灯片 32

除了以上这些建议，美国食品药品监督管理局最新提出了局部反应原性出现时所需监测参数的相关信息。研究包括每日评估局部反应原性、每次注射后的肢体使用障碍，直至症状消退。

在接种后，应采用一套前瞻性系统对注射部位反应进行评分，例如改良后的德莱塞实验。

给药部位和任何其他与佐剂或含佐剂疫苗接触的部位，如气雾剂给药期间的眼部接触，或口服给药后的消化道，也应当进行组织病理学评估。

此外，应在尸检评价报告中给出基于常规组织学染色的细胞浸润描述（若存在），以及注射部位及周围解剖结构（例如坐骨神经、鼻腔或嗅球）的组织损伤表现。

幻灯片 33

食品药品监督管理局已经更新了毒理学研究的时间安排方面的信息。

在此提醒一下，应在第一阶段临床试验启动之前提交重复剂量毒性研究报告。申报人应在 IND 预备会议之前或会上得到 CBER 的同意，并且需要就其临床计划提供足够的信息。

此外，在使用孕期专用疫苗对孕妇进行临床试验之前，应进行生殖发育毒理学研究。对于适用于育龄女性的疫苗，如果已建议妊娠注意事项，在进行临床研究的同时可进行发育毒性研究。

幻灯片 34

关于向食品药品监督管理局提交毒理学研究结果，我们建议申报人在动物研究开始之前提交方案以供 CBER 审查。此外，毒性研究报告应与新的 IND 或主文件一起提交，并应包含以下内容：

- 完整的数据表、病例列表和汇总表以及条理分明的表格。
- 供试品分析证书和支持稳定性的数据；和
- 研究终稿是可接受的。最终的质量保证和质量控制文件应在 IND 提交后的 120 天内提交。

在产品和临床开发进行期间，食品药品监督管理局可能会建议开展其他必要的毒性研究。

如前所述，此处展示的关于 OVRP 最新幻灯片中，包含了 CBER 对本系列讲座中的 OVRP 培训演示稿中所涉及特定方面问题的“当前看法”。

幻灯片 35

CBER 的另一个办公室是合规与生物制品质量办公室（或称 OCBQ）。这张幻灯片展示了 OCBQ 的组织结构，其下设四个处：检查与监督处（或称 DIS）；生产和产品质量处（或称 DMPQ）；生物标准品与质量控制处（或称 DBSQC）以及病例管理处（或称 DCM）。OCBQ 的主任直属办公室还包括了一个政策团队。

.在接下来的几张幻灯片中，我们将讨论自 2009 年以来的 OCBQ 更新内容。

幻灯片 36

2010 年，原隶属于疫苗研究与审评办公室的产品质量处，进行了重组并划入 OCBQ。这一部门更名为生物标准品与质量控制处（或称 DBSQC）。

DBSQC 是为鲎试剂（或称 LAL 试剂）试剂盒制造商颁发活动许可证的产品办公室。DBSQC 管理相关标准和检测材料的分发。DBSQC 是世界卫生组织下属的四个核心监管实验室之一。

按照检测计划，依照国际标准化组织 ISO 17025 标准，使用由美国实验室认可协会认可的检测方法，在 DBSQC 实验室进行批量放行测试。

幻灯片 37

此图表展示了从 2011 年到 2017 年 8 月，OCBQ 每个财年发布的合规执法行动次数。在 2017 财年，截至 2017 年 8 月，OCBQ 发出了四封警告函和五封无标题信函。在某些情况下，如果一个制造商同时经营多家工厂，食品药品监督管理局可能会将在这些工厂中发现的违规行为合并到一封警告函之中。

幻灯片 38

OCBQ 已经下令停止生产人体细胞、组织和基于细胞、组织的产品。截至 2017 年，有四项停止生产的命令仍然有效。OCBQ 于 2016 年向 Amniotic Therapies 公司发布要求停止生产人体细胞、组织及其衍生和基于细胞、组织的产品的命令。随后，其于 2017 年向 Amniotic Therapies 公司发布了一项修改后的要求停止生产的命令。

幻灯片 39

该图表展示了 CBER 在 2012 至 2016 年期间各个财政年度，按照各种产品类型的召回情况。在 2016 财年，血液制品是召回最多的产品。2016 财年的召回总数达到了 575 起。

幻灯片 40

为了利用现有的信息技术来简化生物产品的召回分级，直接召回分级制度于 2009 年 3 月生效。借助两个现有机构数据库之间的电子接口，大大减少了以前审查和分级生物产品召回所需的时间和资源。

幻灯片 41

如果你是一名消费者，DRC（直接召回分级）意味着生物产品的召回会更加及时地公开。

如果你是生物制品行业的成员，将能够以电子方式就你正在开展的生物制品召回行动向食品药品监督管理局提供相关信息。此举减轻了复制人工记录并将其发送到食品药品监督管理局地区办公室的负担。DRC 还可以促进与食品药品监督管理局之间的沟通，以便回答问题或收集更多关于召回的信息。

对于食品药品监督管理局来说，DRC 已经缩短了地区办公室和 CBER 之前在收集、评估、审查和分级公司召回行动上花费的时间。从得知公司的召回行动到召回分级的平均时间已从数年缩短至数周，并且通过使用 DRC 在进一步缩短。

对于食品药品监督管理局和公众而言，DRC 减少了分级和公布召回所需的资源，并且能够将资源重新分配给与保护公共卫生相关的其他优先事项。

幻灯片 42

此图表展示了召回与直接召回分级（DRC）中的召回的数量对比。从图中可以看出，2017 财年的召回数量与 DRC 中的召回数量非常接近。

幻灯片 43

我们目前使用的另一套计算机程序是生物制品出口认证申请及追踪系统，简称 BECATS，其已于 2013 年

10月启用。

BECATS 是 CBER 基于网络的应用程序，用于接受请求、审查、处理、管理、跟踪和提供出口证书。目前，BECATS 仅适用于向外国政府出具证书。BECATS 会自动完成出口商和 CBER 在提交和处理出口单据请求时所需执行的多项步骤。对于出口商而言，其好处包括缩短证书处理时间；实时验证从而无需返件；证书打印预览；免除申请书邮寄费用；以及通过邮件更新实时状态。

幻灯片 44

该图表显示了 2017 年美国 CBER 相关产品生产企业出口的前十国家。这些统计数字截止到 2017 年 9 月 27 日。右边的图表显示了 2017 年位列前十的美国公司出口产品类型。血液原料-血浆是 2017 年出口最多的产品类型。

有关合规与生物制品质量办公室监管方面的更多信息，请参阅本系列中的 OCBQ 培训演示部分。

幻灯片 45

现在让我们转到 CBER 生物统计学与流行病学办公室（或称 OBE）。

生物统计学与流行病学办公室下设两个处：生物统计学处和流行病学处。每个处设有两个科。

主任直属办公室还设立有其他工作组。这些工作组包括分析学与效益风险评估小组、高性能整合虚拟环境小组（也称为 HIVE）和业务管理小组。

幻灯片 46

生物统计学处提供对研究方案科学性的统计评价，对医疗产品申请的综合统计审评，以及对新型研究设计方法的开发与评价。流行病学处负责分析不良事件信息和流行病学研究，评估申请人的药物警戒计划，并确定是否有必要进行上市后研究和减轻风险。分析学与效益风险评估小组提供效益风险评估和管理、数据挖掘、生物信息学和基因组学以及真实世界证据（如有效性研究）。

幻灯片 47

《2007 美国食品药品监督管理局修正法》（即 FDAAA）第 905 条要求美国食品药品监督管理局建立一套主动识别和分析上市后风险的系统。

该系统旨在加强美国食品药品监督管理局在合理时间内识别和调查安全问题的能力，以及评估医疗产品暴露与不良后果之间的关联程度。

主要数据来源包括索赔和管理数据，其中一小部分来自电子健康记录，所有这些数据资料均由私营保险公司提供。

幻灯片 48

CBER 有自己的哨点项目。本中心的哨点项目由 3 个部分组成：疫苗上市后快速免疫安全监测（或称 PRISM），侧重于疫苗监测。血液安全持续主动监测网络（或称 BloodSCAN），侧重于血液和血液衍生产品的监测，和组织与高级疗法监测，该监测针对组织和高级疗法。

这里展示的 OBE 幻灯片包括最近的监管内容更新。有关更多信息，请查看本系列的 OBE 培训演示文稿。

幻灯片 49

我们对过去几年的更新内容的高级别综述到此结束。我们鼓励你查阅完整的基于网络的外国监管机构培训项目系列，以全面了解 CBER 是如何监管生物制品的。另外，你可以访问美国食品药品监督管理局的 CBER 公共网站，以了解更多关于 CBER 办公室的有用信息，以及 CBER 的国际网页以了解全球范围内的外展情况。我们在此列出了其他一些有用的参考资料。

幻灯片 50

我们在此感谢为编制这一演示稿作出贡献的各个办公室。谢谢。