

## 生物制品评价和研究中心的批签发系统：当前进程概述

### 幻灯片 1

本演示文稿将涵盖 CBER 的批签发系统。CBER 合规和生物制品质量办公室（OCBQ）以及生产和产品质量处（DMPQ）使用此批签发系统，负责产品批次的接收、处理和签发。

### 幻灯片 2

此概述将说明批签发的过程：什么是批签发、批签发系统如何运作、批签发涵盖哪些产品、批签发系统如何适应不同情况以及 CBER 计划对哪些方面进行更改或加强。

批签发系统由提交审评和检测的产品抽样和协议组成。作为审评的一部分，生产和产品质量处确保所有内容都符合许可或申请后续更新时核准的规范。

批签发系统也涵盖常规批签发。常规批签发是一个术语，适用于已经批准的产品，且批次会在批准后提交。所以，该术语指的是已批准的产品。

其它演示文稿已对生物制品申请和补充资料的审评过程有所介绍。请注意，批签发也是该审评过程的一部分，而不仅仅针对批签发协议的制定。CBER 还可在审批过程中获取用于检测的样品。

这是否意味着所有产品都要进行批签发？不。本演示文稿将涵盖批签发的替代方案和豁免情况、关于产品检测的内容，以及批签发的未来方向。

### 幻灯片 3

生物制品的法规中包含了批签发。批签发过程始于审评过程。先是制定协议，然后讨论和最终确定需要报告的检测，最后确定指标标准。这些决策锁定了需要包含的协议格式和信息。此批签发协议将用于批准后提交的产品。当然，协议可以稍后进行修改。

您可能已从本系列的其它演示文稿中了解了许可前和批准前的检查。生产和产品质量处是外出执行批准前和许可前检查的部门，生产和产品质量处还会查看包含设施和设备变化的补充资料。并且，为了保证生物制品的质量，生产和产品质量处从审评和合规两个方面进行一系列的工作。

批签发系统就是这些工作的一部分。审评作为常规批签发批准后部分提交的数据是了解制造商最新进展的好方法。由于每个产品都有自己专门为其实开发的检测计划，因此我们将在稍后讨论各产品所选的批签发检测。

### 幻灯片 4

批签发的目标是什么？其主要目标是防止不合格的批次流入公众手中。通过对厂家所使用的分析方法及其检测数据的规格进行审评，可以在很大程度上保证商品流通的批次质量。

批签发还可以对生产、检测和产品质量进行实时监控。为什么？某个产品可能在五年前就已获批准，如果主要的补充资料或重大变化无需重新审查生产过程，CBER 仍然可以查看提交的批次和质量。

但是，生产变化往往是对过程的改进。过程中进行生产变化的示例可能是需要过程验证的新步骤、新设备，或以不同规模甚至使用不同设备进行生产。因此，将产品批次与重大的生产变化联系起来，使 CBER 能够看到这些生产变化对产品质量的影响，同时，也可以通过将批签发与特定的补充资料联系起来实现这一目的。

## 幻灯片 5

我们简要概述一下有关批签发的法规。涉及批签发的法规确实比较少，但对许可产品有相当大的影响。根据美国《公共卫生服务法》获得许可的所有产品都可能要进行批签发，也有某些产品类别（如血液和血液成分）存在例外，全血和其他可转输产品可不进行批签发。

其余的许可产品，如分馏产品和疫苗，都要进行批签发。即使是目前免于批签发的重组产品，未来也可能会进行批签发。如果某个产品需要进行批签发，则这些批次在 CBER 发布之前不可分发。

特别是在应对 H5N1 流感和 H1N1 流感时出现了一个问题：即不同的监管机构是否有办法交换信息和责任，并签署签发文件？在这一点上，我们的法规不允许这样做。作为一个监管机构，我们有责任审评和签发这些批次，因此不可以委托给其他监管机构。

## 幻灯片 6

本张幻灯片简要概述了关于批签发的法规。第一个要点强调了制造商的要求，实际包含两个部分：第一，在制造商的检测完成之前，不能签发批次；第二，如果仍然存在可能影响测试的生产过程，制造商在这些过程完成之前不能进行测试。

该法规也为制造商向 FDA 提交批签发信息（样品和协议提交要求）提供了依据。在此提醒，这是作为生物制品审批过程的一部分而设置的。当生物制品许可申请（BLA）获得批准时，该批准函的一部分就会涉及批签发。另外，在 CBER 签发该产品的批次之前，制造商不能分发该产品批次。这并不是说产品总是需要批签发。稍后，本文稿将介绍 CBER 将产品置于监督状态的机制。

## 幻灯片 7

在已批准产品的“常规批签发”、为证明申请或补充资料而提交的产品的批签发或已进行监测的产品的相关部分中，已对批签发系统有所提及。此幻灯片总结了不同阶段的批签发。

请注意，无论处在过程的哪个阶段，均使用相同的批次跟踪系统。

对于已批准产品的常规批签发，制造商可以在收到 CBER 发布通知后进行批次分发。您在本演示文稿后面看到批次的数量，会发现这表明每年提交该中心的批次数量大约为 6000 个批次。

然而，CBER 也可能收到为新产品或重大变化（如，过程变更或设施更新）而提交的补充产品批次。为什么？为了查看随着这一变化而生产的产品质量。请注意，与申请或事先批准补充资料有关的批次在提交资料获得批准之前不能签发。

此外，还有一些产品正在进行监测，此类产品不会签发。然而，此类产品采用相同的跟踪机制。收到协议和样品后，CBER 就可以完成验证性测试。

## 幻灯片 8

接下来我们来谈谈批签发过程，并以常规批签发许可产品为例来了解下该过程。除了要注意的例外情况，此幻灯片介绍的内容仅适用于所讨论的所有其它内容。在 CBER 收到的批次中，常规批签发占绝大部分。

我们从样品和协议开始。协议是指制造商测试数据的汇编。协议中包含的制造信息并不多，但协议内容也因产品而异。在大多数情况下，协议通常只包含测试数据。请记住，该协议已设置为初始许可过程的一部分。在生物制品许可申请审评期间，制造商将决定将进行哪些测试，以及哪些规格报告给 CBER，这些测试和规格构成了协议的基础。有关产品以及制造商的许可证号码等信息会录入到 FDA 的数据库，即批签

发跟踪系统，这一系统使得该中心能够跟踪所有录入的信息。

我们希望所有的协议都采用电子格式，因为电子提交效率更高。目前，CBER 可能有 25% 到 30% 的批签发协议是电子化的。CD 也作为上传签发的一部分进行提交。这样做的好处是大家可以在同一时间审评协议，这确实有助于促进审评和批次的签发。然而纸质协议仍然占签发协议的 60% 到 70%，需要以物理方式传递给各审评人员，以审评他们负责的部分。

## **幻灯片 9**

我们继续过程概述的内容，一旦科学审评人员查看了协议中提交的信息，他们会查看数据部分以确定是否符合产品质量属性。

这并不是单向信息流，设置此过程是为了使审评人员有机会在数据出现问题时提出质疑。

有时候只是询问一个简单的问题，即一个需要澄清的问题，有时则是有关协议中出现的转录错误。但是，也有可能是一些复杂的问题，例如发现一个全新的测试方法用于产品测试签发的一个方面。因此，在此过程中审评人员确实有机会与产品制造商进行交流和讨论。

## **幻灯片 10**

如前所述，CBER 获得产品批次的样品是批签发过程中不可缺失的一部分。产品样品（即收到的数量和类型）是在获得许可时就已确定。CBER 执法和生物制品质量办公室生产和产品质量处产品许可科会接收并保存这些样品。然后，科学审评人员会要求对样本进行验证性测试。请注意，生产和产品质量处不处理研究样品，这些样品应该直接送到要求测试的实验室。

每个批签发协议可能审评大约 6 至 10 个不同的测试。为了方便审评，需要生成一个分发列表，以确保每个产品都送到正确的审评团队。在收到协议后，每个人员负责审评某一特定测试（无论是无菌测试、防腐剂测试、重金属分析，还是其他测试），都将根据测试计划决定该产品是否需要进行测试。如果需要测试，则他们会要求产品许可科发送样品。有时，可能需要要求提供更多的样品。

审评人员完成协议审评并执行所有验证性测试后，将完成的协议发送至产品许可科。产品许可科将从每个科学审评人员处获取所有这些信息，进行最终检查以确保所有内容都已审评并完成签署，以及确保在整个过程中出现的任何问题都已得到解决。

如果所有标准都已得到满足，并且所有内容都认为可以接受，则会生成正式的签发并由授权的 CBER 授权签署。

## **幻灯片 11**

我们继续讨论批签发过程，这将有助于了解提交批次的数量，以及如何按产品类别对其进行细分。正如您从 2008 年财政年度数据中看到的，生产和产品质量处签发了 5793 个已批准的产品，即我们提到的常规批签发产品。列为血液和血液衍生物产品的三大产品类别分别为，分馏产品、疫苗和体外诊断试验。请注意，今年处理的签发总数为 6313，因为 CBER 使用了相同的系统进行监督和其他措施。“其他措施”通常是指批次与申请或补充资料相关联。

## **幻灯片 12**

本张幻灯片显示了截至 2009 年 9 月 15 日的 2009 年财政年度的数据。这说明了每年收到的提交数量和录入的批次数量。疫苗产品总数的增加是因为录入了更多的 H1N1 批次。这些数字可能在今年剩余时间里还会增长。

根据产品类型的不同，会不同类型的样品；有些产品会批量签发，有些则以最终产品签发。流感就是批量签发的一个例子。为什么？因为它涉及多种填充物。因此，一旦它是一个按配方制造的三价体，配方是不会改变的，这就是签发的产品。

其它产品可能会在不同的节点签发，例如多种血清型组成的产品，其中一种血清型可能会在稍后进行混合。每种特定的血清型可能会在初期签发，然后在所有血清型混合后再签发最终的混合物。因此，签发的部分有点依赖于产品。这些样品始终处于监控之下，储存适当，可供审评小组和 CBER 负责分发的科学家审评特定产品的测试。

### **幻灯片 13**

现在我们继续讨论有关批签发系统的其他用途。之前我们已讨论了常规批签发，常规批签发是针对已经获得许可的产品。那些为了证明申请和补充资料而提交的批次如何签发呢？所谓“补充资料”，是指预先批准的补充资料、重大改变、设施变更、全新设施或全新流程。对于大多数次要补充，人们不会认为批次能与那些特定的提交资料相关联。

对于作为申请审核和审批过程的一部分而提交的批次，在申请获得批准之前，产品不会获得批准，因此在申请获得批准之前，批次无法签发。

### **幻灯片 14**

当然，对于申请而言，预计批次会作为证明该申请审评的一部分而提交。在某些情况下，如果是一个新产品，CBER 想要获得它的一些经验。在某些情况下，如补充资料，则代表着重大的变化。

在申请审评过程中，需要确定以协议形式提交的信息和协议格式。如前所述，审评人员需要确定需要报告的测试类型、规范，以及需要报告的测试数据的格式，这些都是在审评过程中进行确定和设立。因此，一旦该产品获得许可，则后续的批签发协议则使用相同的格式。

### **幻灯片 15**

测试计划可能已在另一演示文稿中有所提及，但值得再次加以说明。对于正在审批的新产品，已制定了测试计划。这些计划基于风险、CBER 专业知识和可用资源，提供了确定该中心将测试哪些批次的系统。

证明预先审批补充资料而提交的批次（与申请的批次相同），在批准该补充资料之前无法签发。这是常规批签发和那些与补充资料或申请相关的批签发之间的一个区别。常规批签发批次已做好了分发的准备，而对于与申请或补充资料有关的批次，必须先批准提交的申请。同时，还有一种方法可以跟踪哪些批次链接到 CBER 系统中提交的申请，这是该数据库如此有用的原因之一。

### **幻灯片 16**

有些批次或某些产品可免批签发，这就是所谓的“批次监督”。制造商定期提交批次样品和批次协议，但批次分发无需 CBER 的签发。因此，在发送样品、发送协议、跟踪和存储方面讨论的所有内容都是相同的。监督产品的不同之处在于，在过程结束时，生产和产品质量处不会签署签发文件。一旦制造商提交了协议，他们就能够分发产品。

### **幻灯片 17**

我们来谈谈从常规批签发转到产品监测的过程。

如果企业想要他们的产品采用监测，应该遵循 1993 年《联邦公报公告》中公布的程序。在该公告中，提出了替代批签发的方案，或所谓的“产品监测”。这一申请必须作为补充提出。这类从批签发到监测的变更应是预先批准的补充。

提交文件中应包含哪些内容？必须有一个可接受的批签发历史记录。因此，如果 CBER 发现批次不合格或在符合标准方面存在问题，或由于其它原因，则可能不会在获得大量补充信息之前批准提交的申请。另一方面，如果您有几百个没有问题的批次的历史记录，则可以将其视为可接受的批签发历史记录。制造商需要证明其对制造过程和设施的持续控制，因为随着时间的推移，使用相同的流程和相同的制造设施有助于实现一致性和控制。如果出现了重大的程序变化，CBER 肯定会评估这些变化对产品质量的影响，同时也应考虑到投诉以及针对已生产批次采取的任何纠正措施。

令人惊讶的是，很多制造商并没有选择这种方式。因为在这一机制下，只有少数产品申请使用该机制，但它确实存在。

反之亦然。如果 CBER 发现了相关问题，也可以恢复批签发，这种情况时有发生。比如，曾有一个制造商在控制其一种产品的水分时遇到了问题，而该产品是免于批签发的，但是 CBER 恢复了对其的批签发，且执行了好几年，直到其产品的水分得到了控制。

### 幻灯片 18

产品可以免于批签发的另一种方式基于产品的类别。早在 1995 年 12 月，CBER 就发布了《联邦公报公告》，基本上免除了所有特征明显的生物技术产品的批签发。因此，重组 DNA 衍生蛋白和单克隆抗体类产品类别，不受批签发要求的限制。

这是否意味着此类产品可能重新要求批签发？是的。如果您看一下公告的规定，其中有一条就规定了任何许可产品的任何批次在任何时候都有可能要求批签发。所以，如果理由恰当，则这些产品可能基本上都会要求进行批签发。

### 幻灯片 19

批签发和检测：所有的实验室都有其批签发检测的程序，而且随着所有 CBER 监管产品检测计划的推进，这些程序变得越来越标准化。除此之外，更重要的是该中心的《实验室质量政策手册》，切实介绍了确保所有程序的标准化和遵循的系统。另外，随着这方面的进展，CBER 正努力将一些可能已经获得许可的产品（比如，10 年或 15 年前已获得许可的产品）纳入同一个检测计划系统。

### 幻灯片 20

批签发系统已经以某种现行的形式存在了相当长的一段时间，如果回顾批签发的历史，类似的规则在几十年前已经存在。目前进行的大多数检测，大部分是在产品质量处进行的。目前还有一些其他部门同时负责进行协议审评以及检测，他们目前使用的方法都很科学合理。作为生物制品许可申请或补充资料审评过程的一部分，制造商验证的检测方法会由 CBER 进行审评，有时这项工作甚至又回到生物制品许可申请阶段。如果是新产品，则可能会在早期阶段就进行协作。

如果出现问题，因为偶尔就会出现一些问题，CBER 将参与协作研究，以确保产品质量符合要求。执行检测的工作人员会去制造商实验室，而制造商也会去 CBER 实验室，为了解决一些特定的问题，比如有时试剂有问题，有时是对检测方法解释的问题。当然，检测是由 CBER 特定领域的专家执行和监督。

### 幻灯片 21

未来将何去何从？该中心的总体目标是获得 ISO 标准的认证。2010 年，该中心获得了多项标准的认证，并

将继续在其他国家开展认证工作。

当然，实验室也在开展大量工作，以保持其对进行检测和制备确定检测需求的其他质量文件的熟练程度。

所有实验室对批签发过程和统一办法的监督也在进行中。把所有的实验室纳入到一个总体系统需要极大的努力。同时，您也看到每年接收的批次数量和产品数量，因此可以想象得到，随着事态的发展，接收如此多的产品和进行不同检测，实验室的协调统一才是发展的方向。

## 幻灯片 22

如上所述，CBER 正在为已经审评的产品制定检测计划。负责审评和检测特定产品的部门签署这些检测计划。对于新产品，CBER 会在审批过程中制定检测计划。对于之前获得许可的产品，CBER 仍在考虑哪些验证性检测对这些产品有意义。

检测计划的制定是灵活的，在每个检测计划中都内置了许多标准。因此，如果出现问题或有其他迫切的需要，CBER 可以转移、减少或增加所做的检测数量，可按批次进行检测，也可按产品类别进行检测。

## 幻灯片 23

CBER 一直把实验室认证做为一个目标。CBER 实验室质量体系已于 2010 年 10 月获得了 ISO 17025 认证。为了获得这一认证，已进行了数次预演。例如，世界卫生组织参与完成了一项评估，并为 CBER 提供了一些指导和帮助。

## 幻灯片 24

追溯系统已经提到过几次了。该批签发系统就是用来追溯批次的追溯系统，在该批签发系统中可以追溯所有的样本和协议。为了让您了解获得的信息，CBER 先从样本和协议的接收日期入手。为什么接收日期很重要？因为没有正式的签发时间表，您会惊讶地发现，CBER 究竟收到了多少次关于签发时间表的询问。因此，这个系统是非常有益的，因为 CBER 可以及时进行审评和签发。它还可以显示工作人员是否已经进行了检测、是否已经输入了数据，以及任何可能影响批签发的问题。请记住，此系统也适用于提交申请的产品，或用于补充资料下的主要过程变更。还有一种可以链接这些信息的方法。

该系统还可用于追溯特定批次的审评和检测状态，还可以单独追溯样品和协议。这方面的一个例子是 H1N1 的批次，因为需要加快签发。想象一下，如果同时提交样品和协议，并且产品必须经过 14 日的无菌检测，则会出现延迟。在这种情况下，CBER 可以开展同时检测。即使尚未完成所有样品检测，制造商也可以将样品提交给 CBER，CBER 可以同时进行 CBER 需要的检测。一旦制造商的检测完成，他们就可以向 CBER 提交协议。这可以节省相当多的时间，对 H1N1 批次非常有效。

## 幻灯片 25

在批签发提交过程中，记录保留通常是一个问题，因为会生成大量记录。CBER 的文件控制中心（DCC）是这些记录的主要存储库。他们有一个标准的记录保留计划，是基于联邦政府的保留制度。产品放行科会将纸质和电子提交材料存储两个月，然后会把这些提交材料发送给文件控制中心。

但是，执行检测的实验室仍会保留相关检测信息，这些信息与制造商提交的信息是分开保存的。

## 幻灯片 26

总之，所有需要获得许可的产品都需经过批签发程序，除非这些产品获得特别豁免或批准将其划为监测产品。

CBER 不会对每个批次都进行验证性检测，但会审评制造商提交的所有协议。所有 CBER 监管的产品，都执行 CBER 进行产品验证性检测的检测计划。

CBER 确实存在一种修正协议的机制，尤其是处理次要问题的机制。制造商可以用传真对这些问题进行更正，这种做法会使程序更加顺利。

### **幻灯片 27**

关于“CBER 的批签发系统：当前流程概述”的演示文稿到此结束。

在此感谢为其制作做出贡献的人员。谢谢！