
药品 / 制品注册证明书申请 指引—先进疗法制品

第 3.0 版

香港药剂业及毒药管理局

目录

1.	导言	3
2.	本指引目的	5
3.	范围	5
4.	申请方法	6
5.	注册费用	10
6.	专利权问题	10
7.	《人体器官移植条例》中「受规管产品」	11
8.	查询申请进程.....	12
9.	备注	12
附录 1	第 3 单元的特定要求	13
附录 2	第 4 单元的特定要求	17
附录 3	第 5 单元的特定要求	21
	修订纪录	23

1. 引言

1.1 在香港，先进疗法制品是受《药剂业及毒药条例》(第 138 章)规管为药剂制品。

1.2 根据《药剂业及毒药条例》，药剂制品——

(a) 指符合以下说明的物质或物质组合——

(i) 对该物质或物质组合的表述或其状况显示，该物质或物质组合具有的特性，使其可用于治疗或预防人类或动物的疾病；或

(ii) 可应用或施用于人类或动物，以期——

(A) 透过药理、免疫或新陈代谢作用，恢复、矫正或改变生理机能；
或

(B) 作出医学诊断；及

(b) 包括先进疗法制品

1.3 先进疗法制品指任何以下用于人类的制品——

(a) 基因疗法制品；

(b) 体细胞疗法制品；

(c) 组织工程制品。

1.4 基因疗法制品、体细胞疗法制品以及组织工程制品的相关定义载于《药剂业及毒药条例》的第二章。

1.5 按照国际惯例，先进疗法制品的定义只涵盖供人类应用的制品，并不包括供动物应用的制品。需要注意的是，输血、角膜移植以及骨髓移植并不视为先进疗法制品。

申请人应参考《先进疗法制品归类指引》¹以确定申请的制品是否属于先进疗法制品的定义。

1.6 根据《药剂业及毒药规例》（第 138A 章）第 36(1)条规定，任何人不得销售、要约出售或分发，或为销售、分发或其他用途而管有任何药剂制品或物质，除非该制品或物质已向药剂业及毒药管理局（「管理局」）注册。

1.7 管理局辖下成立了药剂业及毒药（药剂制品及物质注册：临床试验及药物测试证明书）委员会（「委员会」），以签发药品 / 制品注册证明书。卫生署药物办公室是委员会的执行机构。

1.8 先进疗法制品如要获得注册，必须符合有关的安全、疗效和质量方面的标准。

¹ 《先进疗法制品归类指引》刊载于：

https://www.drugoffice.gov.hk/gb/unigb/www.drugoffice.gov.hk/eps/do/tc/pharmaceutical_trade/atp_regulation.html

2. 本指引目的

2.1 本指引概述申请先进疗法制品的药品 / 制品注册证明书的程序与要求。

2.2 国际人用药品注册技术协调会 (ICH) 通用技术文件 (CTD) 第 3 至第 5 单元对药剂制品的技术要求适用于先进疗法制品的注册。本指引亦说明此等单元与先进疗法制品注册相关的特定要求。

3. 范围

3.1 本指引适用于申请先进疗法制品的药品 / 制品注册证明书的申请人。

3.2 申请人可以是 (下列任何) :

- (若相关先进疗法制品是在香港制造者) 该先进疗法制品的持牌制造商或与相关持牌制造商订立合约的持牌批发商
- (若相关先进疗法制品是在香港以外的地方制造者) 进口该先进疗法制品的持牌批发商, 或该先进疗法制品的海外制造商在香港的分公司、附属公司、代表、代理商或经销商

4. 申请方法

你必须透过「药剂制品 / 物质注册申请系统」 (PRS2.0)

(https://www.drugoffice.gov.hk/prs2-ext/client_authentication.jsp)

递交新申请，并提供列于第 4.2 段的资料。

4.1 申请费用现时为港币 1,100 元。你可透过 PRS2.0 以信用卡、PPS 网上缴费灵服务或亲自携同缴费通知书到下列地址以现金或划线支票付款：

香港九龙观塘巧明街 100 号	(办公时间：
友邦九龙大楼 20 楼 2002-05 室	星期一至星期五
卫生署药物办公室	上午 9 时至下午 1 时及
药物评审及进出口管制科	下午 2 时至下午 5 时 45 分
(查询电话：3974 4175)	(星期一至下午 6 时)
	缴费处于办公时间完结前 15 分钟关闭
	星期六、星期日及公众假期休息)

4.2 请在申请时提交下列资料：

- (a) 在香港以外地方制造的先进疗法制品，申请人须提交由海外制造商发出的授权信；
- (b) 申请人的商业登记证电子副本；
- (c) 由申请人发出的附信，内容包括有关申请的获授权联络人姓名，联络电话，传真号码及所提供注册申请资料的内容。申请人亦须于 PRS2.0 声明：同意于有需要时提交补充或更新资料；
- (d) 制造商牌照的鉴证本及其电子副本*；
- (e) 当局审批香港以外地方制造的先进疗法制品的注册申请时，会一并考虑有关制品的制造方法、品质标准和制药环境。因此，申请人应提供有关制造商的详细资料，包括制药及品质控制设备、制药技术人员的水平等等；
- (f) 制造商的药品生产质量管理规范（GMP）证明书的鉴证本及其电子副本*：所有先进疗法制品的注册申请必须附上资料证明有关制造商符合国际医药品稽查协约组织（Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme, PIC/S）的 GMP 标准；
- (g) 由先进疗法制品的原产地当局所发出之自由出售证明书的正本或鉴证本及其电子副本*；
- (h) 有关制品由之注册证明²（例如自由出售证明书的正本或鉴证本及其电子副本*），由：
下列两个或以上的国家的当局所发出：澳洲、奥地利、比利时、巴西、保加利亚、加拿大、中国、塞浦路斯、捷克、丹麦、爱沙尼亚、芬兰、法国、德国、希腊、荷兰、匈牙利、爱尔兰、意大利、日本、南韩、拉脱维亚、立陶宛、卢森堡、马尔他、波兰、葡萄牙、罗马尼亚、斯洛伐克共和国、新加坡、斯洛文尼亚、西班牙、瑞典、瑞士、英国及美国；

*以上证明文件的电子副本必须以 PDF 格式透过 PRS2.0 提交。而文件的正本或鉴证本须递交致第 4.1 段所述的地址。

² 欧盟国家的注册证明必须由欧洲药品管理局发出。

-
- (i) 先进疗法制品各包装大小的原型销售包装各一套（例如输液袋标签，以及构成销售包装的其他组件），其标签须符合《药剂制品或物质标签指引》³及《先进疗法制品制品代码、独特捐赠标识符及独特受赠者标识符标签要求指引》⁴中规定的标签要求。就先进疗法制品而言，其标签须包含制品代码和独特捐赠标识符。而自体使用的制品同样要求包含独特受赠者标识符。须指明所采用的编码系统；
- (j) JPEG 格式的照片图像（像素大小不低于 320x200）提交该制品的销售包装原型/样品，包括内容器/内包装和单位剂型的图像，必须能清晰显示原整的销售包装和其包含的组件，例如：
- 单位剂型的颜色（例如：溶液型注射液、混悬液注射液）
 - 容器的外观（例如：输液袋、小瓶）；
- (k) 制品的建议说明书。须同时提交给香港医护专业人员使用的药物处方资料说明书；
- (l) 由上述第 4.2(h)段列出的其中的一个国家所发出的文件，证明制品的说明书已获批准，以用作证明制品的建议用途、剂量、用法及说明书上其他资料（如有）（请清晰注明参考文件的页码及标记有关部分）；
- (m) 监管机关批准的风险管理计划。相关的风险管理计划及缓解策略会否在香港实施的资料；
- (n) 在制造该制品的过程中如有使用到源于动物的物料，便须提供证明文件，表明已遵守一项或多项安全措施以减低可传染给人类的传染病的风险，包括但不限于传染性海绵状脑病；
- (o) 对于用于制造制品的源于人类的物料（如白蛋白）须提供证明文件（如监管机关签发的血浆批准证明书），表明与所用物料相关的风险可视为微不足道而根据目前的科学知识，该制品可视为安全，不会对病人造成额外风险；

³ 《药剂制品或物质标签指引》列载于：

https://www.drugoffice.gov.hk/eps/do/sc/doc/guidelines_forms/Label_GI_sc.pdf

⁴ 《先进疗法制品的制品代码、独特捐赠标识符及独特受赠者标识符的标签要求指引》列载于：

https://www.drugoffice.gov.hk/gb/unigb/www.drugoffice.gov.hk/eps/do/tc/pharmaceutical_trade/atp_regulation.html

-
- (p) 负责撰写品质总结、非临床和临床综述的各个专家履历和签署；
- (q) ICH CTD 第 2 至第 5 单元^{5,6}所提供的资料，包括（但不限于）：
- i) 用于制造活性物质的起始物料（包括载体、细胞和组织等）的资料；
 - ii) 活性物质和成品的制造工序和品质控制；
 - iii) 制造商发出的详细且完整的成品定性和定量成分；
 - iv) 制造商发出的制品规格；
 - v) 成品规格中的所有制品测试的详细分析方法；
 - vi) 制造商或提供测试的公司所发出的有关制品的一个典型的批号的成品化验分析证明书；
 - vii) 支持制品保质期和储存条件的稳定性测试数据；及
 - viii) 可追溯性系统的描述；

有关先进疗法制品注册的其他参考资料，申请人可参阅由欧洲药品管理局和美国食品药品监督管理局等机构发出的基因、细胞和组织疗法的相关指引。

⁵请参阅附录 1 至 3 以了解 CTD 第 3 至第 5 单元对每种类型的先进疗法制品的具体要求。

⁶申请人应声明提交给药物办公室的 CTD 单元是经上述第 4.2(h)段所列的国家之一批准者，若有不一致之处，请予标明并提供相应的理由。

5. 注册费用

5.1 若申请获批，申请人将需要缴付每款制品港币 1,370 元的注册费。卫生署药物办公室收妥注册费后，申请人将会收到药品 / 制品注册证明书。请以邮寄方式，或透过 PRS2.0 以信用卡 / PPS 网上缴费服务，或亲自前往上述第 4.1 段所指定的地点缴交注册费。支票须注明支付「香港特别行政区政府」，并加划线。

6. 专利权问题

6.1 请注意，管理局在审批先进疗法制品的注册申请时并不审视专利权问题。然而，申请人不应忽略有关抵触专利权的事宜，因为未经专利权持有人同意而在香港作出以下行为，均可能因抵触在香港注册的专利权而负上责任：

- 制造、使用或进口专利制品、或将制品推出市场
- 屯积专利制品，不论是以将该制品（在香港或其他地方）推出市场为目的，或其他目的

6.2 所以在此提醒申请人应确保其产品不会抵触任何专利权。详情可参阅《专利条例》（第 514 章）第 73 至 75 条。如你对此有疑问，应自行征询你的律师的意见。

7. 《人体器官移植条例》中「受规管产品」

7.1 属《人体器官移植条例》（第 465 章）中「器官」定义，并曾经接受「加工处理」的产品将可被视为「受规管产品」^{7&8}。如要注册的先进疗法制品符合《人体器官移植条例》中「受规管产品」的定义，则需要申请豁免⁹，使该制品不在《人体器官移植条例》的适用范围之内。申请人可向卫生署药物办公室提交相关资料。

7.2 卫生署署长可应申请¹⁰，豁免某受规管产品使其完全或部分不在《人体器官移植条例》的适用范围之内，须符合的条件其中包括：

- 使用该产品作移植用途属安全而且对公共卫生并无不良影响
- 有关组织的捐赠人并非在受威迫或引诱的情况下同意切除该等组织以作生产该产品之用
- 无人曾向或拟向该捐赠人付款

⁷ 根据《人体器官移植条例》（第 465 章）第 7A(1)条，「受规管产品」指含有任何符合以下两项说明的有结构地排列的组织的产品—（1）属该条例第 2 条中器官的定义的(a)(iii)段所指的组织；及（2）曾经接受加工处理的：「加工处理」就任何有结构地排列的组织而言，指任何对该等组织进行的变更该等组织的生物特征、功能或完整性的活动，但不包括抽取或预备该等组织，保存该等组织以供储存，或提取储存中的该等组织。

⁸ 受规管产品的例子包括皮肤及骨骼衍生产品。受规管产品的范围不包括自体治疗产品：

https://www.dh.gov.hk/chs/useful/useful_hot_exemption/useful_FrequentlyAskedExemption.html

⁹ 若申请注册的先进疗法制品亦属于《人体器官移植条例》（第 465 章）所定义的「受规管产品」，则除非卫生署署长以批予豁免，否则该制品亦受本条例的所有法定要求规限。请参阅第 465 章第 7 部了解更多详情：

<https://www.elegislation.gov.hk/hk/cap465!sc>

¹⁰ 有关申请豁免受规管产品的详情，请参阅网页：

https://www.dh.gov.hk/chs/useful/useful_hot_exemption/useful_hta.html

8. 查询申请进程

8.1 申请先进疗法制品注册的任何时候，申请人可向药物办公室药物注册分组人员查询申请进程。在查询申请进程时，请说明注册申请的档案编号。

8.2 本指引仅供作先进疗法制品注册申请的一般参考，不应视为有关任何个别注册个案的全部要求或具法律效力的文件或声明。订购《药剂业及毒药条例》及附属法例，可以致电政府新闻处刊物销售小组（电话：2537 1910），或以电邮方式订购：puborder@isd.gov.hk。有关法例的内容亦可在律政司的网站上查阅：
<https://www.elegislation.gov.hk/?lang=sc>

9. 备注

9.1 制品注册获批后，注册证明书持有人负责确保制品的须注册详情与管理局所批准的详情一致。在制品注册后，注册证明书持有人就向规例第 36A(2)条规定的注册详情作出任何变更，应参阅《更改注册药剂制品 / 物质的注册详情指引》¹¹。

9.2 药品 / 制品注册证明书的有效期为 5 年，并且应根据规例第 36(7)条的规定支付订明的费用并提供指定的最新资料后，注册证明书可予续期。详情请参阅网站：
https://www.drugoffice.gov.hk/gb/unigb/www.drugoffice.gov.hk/eps/do/tc/pharmaceutical_trade/guidelines_forms/renewal_product_pp.html

¹¹ 《更改注册药剂制品 / 物质的注册详情指引》列载于：
https://www.drugoffice.gov.hk/eps/do/sc/doc/guidelines_forms/copGuide-sc.pdf

附录 1 第 3 单元的特定要求

A1.1 所有先进疗法制品

- 须提供注册证书持有人拟建立和维持的可追溯性系统的描述，以确保每种制品及其起始物料与原材料，包括其可能含有的会与细胞和组织接触的所有物质，可由采购、制造、包装、储存、运输和运送到使用制品的医院、机构或私人诊所进行追溯。

A1.2 基因疗法制品

- 考虑到可能未进行净化步骤，须提供用于制造活性物质的所有起始物料的资料，包括对人类或动物细胞进行基因改造所需的制品，以及在适用的情况下提供基因改造细胞的后续培养和保存的资料。
- 对于含有病毒或微生物的制品，须提供有关基因改造、序列分析、减毒作用、对特定类型的组织和细胞的趋向性、病毒或微生物的细胞周期依赖性、致病性和亲本菌株特性的数据。
- 在申请资料的相关章节须说明与制造工序和制品相关的杂质，尤其是当载体设计为不可复制时，说明可复制的病毒污染物。
- 对于质粒，须在整個保质期内对制品的不同质粒形式加以量化。
- 对于基因改造细胞，须测试细胞在基因改造前后，以及其后的任何冷冻 / 储存程序前后的特性。
- 对于基因改造细胞，除了要符合对基因疗法制品的特定要求之外，以下第 A1.3 段对体细胞疗法制品和组织工程制品的品质要求亦应适用。

A1.3 体细胞疗法制品和组织工程制品

A1.3.1 起始物料

- (a) 须提供作为起始物料的人体组织和细胞的捐赠、采购和测试的简要资料。
若使用非健康细胞或组织（如癌组织）作为起始物料，须提供充分理由支持其使用。
- (b) 若有异体细胞群汇集，须描述能确保可追溯性的汇集策略和措施。
- (c) 人体或动物组织和细胞引致潜在的差异性须作为验证制造工序、特征鉴别活性物质和成品、研发分析方法、制定规格和稳定性的其中一部分。
- (d) 对于异种细胞的制品，须提供有关动物来源（如地理来源、畜牧业和年龄）、特定的接受标准、预防和检测来源 / 供体动物感染的措施、动物传染源测试，包括垂直传播的微生物和病毒测试，以及动物设施的适用性资料。
- (e) 对于源自基因改造动物的细胞制品，须提供与基因改造相关的细胞的具体特征、创制方法以及转基因动物的特征的详细说明。
- (f) 须说明针对与「工程细胞」¹²结合一体的任何附加物质（支架、基质、仪器、生物材料、生物分子或其他成分）的测试方案，并提供适当理由。
- (g) 对于包含在先进疗法制品中的仪器，须提供第 A1.4 段要求的制品评估资料。
- (h) 第 A1.2 段规定的基因疗法制品的技术要求应适用于基因改造的细胞。

A1.3.2 制造工序

- (a) 制造工序应经过验证，以确保批次和流程的一致性、在制品制造和运送直至其应用或施用的细胞功能的完整性以及适当的分化状态。
- (b) 若细胞直接在基质、支架或仪器内或其上生长，须提供该细胞培养过程中关于细胞生长、其结合后的功能及完整性的验证资料。

¹² 「工程细胞」（engineered cells）参阅《欧洲议会及欧洲理事会关于人用药物制品共同体法典的第 2001/83/EC 号指令（2001 年 11 月 6 日）》中的定义。

A1.3.3 细胞特性分析和控制策略

- (a) 须提供细胞群或细胞混合物的菌种鉴别、细胞纯度（如外源微生物菌剂和细胞污染物）、活细胞数、有效性、核型、致瘤性和预期用途的合理性的有关资料。须证明细胞的遗传稳定性。
- (b) 须提供有关制造工序和制品相关杂质以及任何能在生产中能产生降解产物的材料的定性和定量资料（若可能）。须合理说明杂质的测定范围。
- (c) 若某些放行测试只能在关键中间产品及 / 或制程中进行而不能在活性物质或成品上进行，须提供理由。
- (d) 如生物活性分子（如生长因子或细胞因子）作为细胞制品的成分存在，须对其与其他活性物质成分的影响和相互作用作出特性分析。
- (e) 当三维结构是预期功能的一部分时，细胞的分化状态、结构和功能组织，以及所产生的细胞外基质（如适用），须属于此等细胞制品特性分析的一部分。必要时，须以非临床研究补充制品的物理化学特性分析。

A1.3.4 赋形剂：对于在细胞或组织制品中使用的赋形剂（如运输培养基的成分），除非有存在细胞或组织与赋形剂之间相互作用的数据，否则对新赋形剂的要求应适用。

A1.3.5 发展研究：发展计划的描述应涉及对物料和制造工序的选择，尤其应讨论最终配方中细胞群的完整性。

A1.3.6 参考物料：须记录和特性分析与活性物质及 / 或成品相关的参考标准物料。

A1.4 针对先进疗法制品包含的仪器

- 须提供制品的物理特性和性能の説明，以及制品设计方法的描述。
- 须提供仪器与制品其他成分（包括基因、细胞和 / 或组织）之间的相互作用和兼容性资料。

参考资料

欧洲议会及欧洲理事会关于人用药物制品共同体法典的第 2001/83/EC 号指令（2001 年 11 月 6 日）
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf

附录 2 第 4 单元的特定要求

A2.1 所有先进疗法制品

- 非临床开发的基本原理以及选择相关物种和模型（体外和体内）所用的标准应在非临床概述中进行讨论和论证。所选用动物模型可包括免疫受损动物、基因剔除动物、人源化动物和转基因动物。应考虑使用同源模型（如在小鼠中分析的鼠细胞）或疾病模拟模型，在进行免疫原性和免疫病毒研究时尤应如此。
- 应提供成品中存在的所有结构成分（如基质、支架和仪器）以及任何附加物质（如细胞制品、生物分子、生物材料和化学物质）的安全性、适用性和生物相容性资料。应考虑各成分及物质的物理、机械、化学和生物特性。

A2.2 基因疗法制品

A2.2.1 为了确定非临床研究的范围和类型以确定非临床安全性数据的适当水平，应考虑基因疗法制品的设计和类型。

A2.2.2 药理学

(a) 应使用能证明核酸序列达到与其预期目标（靶器官或细胞）及提供其预期功能（表达水平和功能活性）的模型和相关动物物种，以提供与拟用治疗用途相关作用的体外和体内研究（即药效学「概念验证」研究）。应提供核酸序列功能的持续时间和临床研究中建议的施用方案。

(b) 靶向选择：对于具有选择性或靶向限制性的基因疗法制品，应提供研究以确认制品在靶细胞和组织中的功能和活性的特异性和持续时间。

A2.2.3 药代动力学

(a) 生物分布研究应包括存续性、消亡和迁移的研究。生物分布研究还应关注种系传播的风险。

-
- (b) 环境风险评估应包括脱落和向第三方传播的风险调查，除非根据相关制品类型在申请中另提供适当理由说明。

A2.2.4 毒理学

- (a) 应评估基因疗法制品的毒性。根据制品类型，应考虑对活性物质和赋形剂进行单独测试，并应评估不拟用于生理功能的表达核酸序列相关制品的体内效果。
- (b) 单剂量毒性研究可与安全药理学和药代动力学研究相结合，比如以此来调查存续性。
- (c) 拟对人体进行多次给药时，应提供重复剂量毒性研究。给药方式和方案应密切反映计划的临床剂量。对于单次给药可能导致人体核酸序列功能延长的情况，应考虑进行重复毒性研究。根据基因疗法制品的存续性和预期的潜在风险，研究的持续时间可能较标准的毒性研究的时间为长。应为所设定的持续时间提供理由。
- (d) 应研究遗传毒性。然而，标准的遗传毒性研究只能在需要检测某一具体杂质或运载系统的一个组成部分时进行。
- (e) 应研究致癌性。无需进行标准的啮齿动物终生致癌性研究。然而，根据制品类型，应在相关的体内 / 体外模型中评估致瘤的潜在可能。
- (f) 生殖和发育毒性：应提供制品对生育和一般生殖功能影响的研究。应提供胚胎-胎儿发育和围产期毒性研究以及种系传播研究，除非根据有关产品类型在申请中另提供适当理由。
- (g) 其他毒性研究：应为所有基因疗法制品提供整合研究，除非有科学理由支持无须进行整合研究（如由于核酸序列不会进入细胞核）。对于预期不能整合的基因疗法制品，如生物分布数据表明存在种系传播风险，则应进行整合研究。有关潜在免疫原性和免疫毒性作用的研究亦应包含在资料中。

A2.3 体细胞疗法制品和组织工程制品

A2.3.1 药理学

- (a) 初步药理研究应足以表现概念验证方案。应研究细胞制品与周围组织的相互作用。
- (b) 应确定制品能达到预期效果所需的份量或有效剂量，并应根据制品类型确定给药频率。
- (c) 应考虑进行二次药理学研究以评估与制品或附加物质的预期治疗效果无关的潜在生理效应，因为目标蛋白质或其他可能分泌出的生物活性分子，可能具有不需要的靶位点。

A2.3.2 药代动力学

- (a) 无须进行传统的药代动力学研究以调查吸收、分布、代谢和排泄。然而，应调查诸如存活、寿命、分布、生长、分化和迁移等参数，除非根据有关制品类型在申请中另提供适当理由。
- (b) 应研究制品产生的系统活性生物分子的分布、持续时间和表达量。

A2.3.3 毒理学

- (a) 应评估成品的毒性。应考虑对活性物质、赋形剂、附加物质和任何制造工序相关杂质进行单独测试。
- (b) 观察的持续时间可能较标准毒性研究的观察时间为长，应考虑制品的预期寿命及其药效学和药代动力学。应为所设定的持续时间提供适当理由。
- (c) 除了关于制品的致瘤潜在可能研究，无须进行传统的致癌性和遗传毒性研究。
- (d) 应研究潜在的免疫原性和免疫毒性作用。
- (e) 对于含有动物细胞的细胞制品，应了解相关的特定安全问题，如异种病原体向人体传播等。

参考资料

欧洲议会及欧洲理事会关于人用药物制品共同体法典的第 2001/83/EC 号指令（2001 年 11 月 6 日）
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf

附录 3 第 5 单元的特定要求

A3.1 所有先进疗法制品

- 若先进疗法制品的临床应用需要特定的伴随治疗且涉及外科手术，则应调查和描述整个治疗过程。应提供临床开发期间此等程序的标准化和优化资料。
- 当在应用、植入或施用先进疗法制品的手术过程中，所使用的仪器可能影响先进疗法制品的效能和安全时，应提供关于此等仪器的资料。
- 应确定应用、植入、施用或进行跟进所需的专业知识。必要时，应提供关于此等制品的使用、应用、植入或施用的医护人员培训计划。
- 鉴于先进疗法制品的性质，在临床开发过程中其制造工序可能会有变更，因此，可能需要进行其他的研究来说明其可比性。
- 在临床开发过程中，应了解潜在传染源或使用源自动物的衍生材料所产生的风险以及为降低此类风险所采取的措施。
- 应通过剂量探索研究确定剂量和使用时间。
- 所建议适应症的效能应得到临床研究的相关结果支持，这些研究应使用具有临床意义的预期用途终点。在某些临床情况下，可能需要证明制品的长期效能的证据。应提供评估长期效能的策略。
- 风险管理计划中应包括制品安全性和有效性的长期跟进策略。
- 对于包含了仪器的先进疗法制品，应以仪器与制品的组合作为一个整体而设计并进行安全性和有效性研究。

A3.2 基因疗法制品

- 人体药代动力学研究应包括以下几个方面：关注基因疗法制品排泄问题的脱落研究；生物分布研究；以及制品和基因表达部分（如蛋白表达或基因组特征）的药代动力学研究。
- 人体药效学研究应了解基因疗法制品施用后核酸序列的表达和功能。
- 安全性研究应了解以下几个方面：具有复制能力的载体的出现；新菌株的出现；现有基因组序列的重新分配；以及由于插入引起的突变而引起的肿瘤增殖。

A3.3 体细胞疗法制品

- 在临床开发过程中应了解体细胞疗法成分的生物分布、持续性和长期植入。
- 安全性研究应了解以下几个方面：制品施用后的分布和植入；异位植入；致癌转化和细胞 / 组织谱系保真度。
- 对于作用方式基于特定活性生物分子产生的体细胞疗法制品，在可行的情况下，应了解此类分子的药代动力学参数（特别是分布、持续时间和表达量）。

A3.4 组织工程制品

- 若传统的药代动力学研究与制品无关，应在制品的临床开发期间了解制品成分的生物分布、持续性和降解问题。
- 药效学研究应根据制品的特殊性进行设计和订制。应提供「概念验证」和制品获得预期的再生、修复或更换效果的动力学证据。应考虑与预期功能和结构相关的合适药效学标记物。
- 安全性研究应了解以下几个方面：制品施用后的分布和植入；异位植入；致癌转化和细胞 / 组织谱系保真度。

参考资料

欧洲议会及欧洲理事会关于人用药物制品共同体法典的第 2001/83/EC 号指令（2001 年 11 月 6 日）https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf

修订纪录

版本	日期	修订摘要
1.0	2021 年 8 月 1 日	(第一版, 于 2021 年 6 月)
2.0	2022 年 11 月 1 日	更新参考国家的名单
3.0	2023 年 2 月 23 日	更新注册要求

[文件结束]