

DIA 全球论坛 | 中文版

Global Forum

2022年8月刊

P3 疫情与监管实践创新

疫情之下的日本：新挑战、新方案

2021年日本DIA年会以“新挑战、新方案：与世界各地的同胞共渡难关”为主题，反映了当前突发公共卫生事件的背景下，监管机构、行业及学术界资源整合，开发创新疗法的同时，也在封锁以及患者无法亲自就诊的情况下实现了日常工作方式的转变。

P5 疫情与监管实践创新

加勒比海及拉丁美洲地区的监管趋同及其他最佳实践

协作、融合（趋同）及其他最佳实践一直是拉丁美洲及加勒比地区监管环境相关讨论的中心话题。2022年DIA拉丁美洲监管会议上，来自全球监管机构、区域性及国际性组织、行业和学术界的人士探讨了在全球最具活力的制药市场开展监管活动的相关策略，从而为其当前实践及未来趋势提供一些支持。

P8 疫情与监管实践创新

更快、更灵活：疫情期间拉丁美洲的监管及行业领导地位

疫情期间，工作量增加、医疗用品供应不足、专业知识缺乏、技术进步，在这些种种因素的驱动下，全球医疗保健系统经历了重大变革。由于受到监管趋同举措和协同注册流程的挑战，拉丁美洲的监管机构和世界各地的其他机构均优先考虑加速审批流程，并为其提供资源。

导读



如果没记错的话, DIA GlobalForum中文期刊已经已走过了一周年。这一期应该是它第二个年头的第一期(或第二期), 在过去的12期中, 零零散散地选择了一些与COVID-19疫情有关的文章, 介绍了世界上其它国家和地区的应对措施和取得的成果。经过大家的共同努力, 世界上多数国家和地区的疫情得到缓解, 在这个时候了解一下不同国家地区应对疫情的得失以及疫情结束后对未来的展望是很有意义的。

本期第一篇文章帮我们了解一下我们的邻居日本, 在疫情之下临床研究的困境以及数字医疗和真实世界研究带来的机遇和挑战。接下来的两篇介绍了加勒比海和拉丁美洲地区国家为更好地应对疫情对其监管系统做出的有重要意义的改革举措, 这些措施使得药物和疫苗审批过程变得更快、更有弹性, 同时, 新的监管举措和实践为疫情结束后未来的药品监管改革奠定了基础。在我们往期的文章中, 很少出现关于非洲的文章。这一期我们选了一篇介绍非洲药品管理局的建立和非洲疫苗自产规划的文章, 让我们了解非洲各国抗击疫情的努力。

随着有些国家宣布疫情的结束, 他们重新把临床研究侧重点集中到威胁人类生命健康的疾病领域, 比如澳大利亚政府在2022年3月聚焦罕见病和癌症的新临床试验活动计划。本期选录的一篇文章介绍了这个计划的内容以及澳大利亚临床试验联盟的工作进展。相信对我国想要进入澳洲开展临床研究的新药研发机构有所助益。

上面的几篇文章篇幅不长, 而且都是属于信息普及类的, 比较通俗易懂。只有最后一篇文章讨论的是一个科学性比较强的话题。一种免疫原性细胞死亡的机制可能会克服免疫检查点抑制剂的耐药性, 对在肿瘤免疫领域的研究者可能有所帮助。

徐增军
艾斯拓康医药创始人
国家药监局药品审评中心前首席科学家
DIA Global Forum 中文版编委

顾问

郭云沛 苏 岭 徐晓阳

编委

徐增军 杨 悦 姚 晨

王 莉 赵 燕 李 浩

谭 勇

总编辑

王彤焱

执行总编辑

彭熹平

编辑部主任

王心蕾

翻译&编辑

陈欣月

美术设计

杨 帆 龚 晏

版权声明

本刊刊载的所有内容未经书面许可，任何人、单位不得转载、摘编或以其他方式使用。违反上述声明者，本刊将依法追究其法律责任。

目 录

P1 卷首语: 导读

疫情与监管实践创新

P3 疫情之下的日本: 新挑战、新方案

P5 加勒比海及拉丁美洲地区的监管趋同及其他最佳实践

P8 更快、更灵活: 疫情期间拉丁美洲的监管及行业领导地位

P10 非洲药品管理局及非洲疫苗生产的进展

聚焦癌症和罕见病

P12 澳大利亚的新临床试验活动计划

聚焦罕见病及癌症

肿瘤免疫学前瞻

P14 免疫原性细胞死亡可以克服对检查点抑制剂的耐药性

DIA社区 | 欧美法规热点进行时

P17 浅谈美国药品说明书和标签的管理规定, 助力中国本土药品国际化



2021年8月, DIA与E药经理人联合推出DIA Global Forum中文版, 面向中国医药创新生态机构和相关从业人员。欲获取每月电子刊, 请保存此二维码并扫码填写申请表。



扫码订阅

联系人: 陈欣月

电话: 18516937629

疫情之下的日本: 新挑战、新方案

作者: Rie Matsui¹, Stewart Geary²
作者单位: 1. Pfizer R&D Japan, 2. Eisai Co., Ltd.
授权: 本文翻译已获作者授权

2021年日本DIA年会的主题是“新挑战、新方案: 与世界各地的同胞共渡难关”, 这一主题反映了当前突发公共卫生事件的背景下, 监管机构、行业及学术界资源整合, 开发创新新型疗法的同时, 也在封锁以及患者无法亲自就诊的情况下实现了我们日常工作方式的转变。

数字革命下的新社会和医疗保健

来自庆应义塾大学的Hiroaki Miyata发表了题为“数字革命下的新社会和医疗保健”主题演讲, 他提出了一个挑战性观点, 认为日本的临床研究和治疗产品开发领域应将其重点从 GDP (国内生产总值) 转移到GDW (gross domestic well-being, 国内民众福祉), 具体而言, 就是将焦点从“最大数量的最大幸福”转移到“最具多样性的最大幸福”。虽然很难对治疗方案进行定制及个性化, 但现在越来越有可能使用人工智能和可用数据源来对患者进行更深入的洞察, 并给予其更多同理心, 而数字力量可以将人们联系起来, 创造更大程度的个性化和包容性。在我们追求“福祉最大化”的过程中, 我们越来越认识到所有社会都具有基本的多样性, 根据个体环境、价值观及个人生物学来定制治疗方式的能力得到不断提高, 这为多样化疗法在不同的医疗条件及社会背景下满足不同年龄段及不同背景的人群的需求提供了可能性。他总结道, 日本的所有利益相关者都必须努力实现“改善共存, 连接生命, 让生命更加闪耀”。

COVID-19疫情下药物开发的当前和未来状态

日本、美国和欧洲在COVID-19疫情下的药物开发现状和未来状况

Session Chairs: Junko Sato, PMDA;
Hironobu Saito, Daiichi Sankyo.

Panelists: Emer Cooke, EMA; Yasuhiro Fujiwara, PMDA; Satoshi Iwata, National Cancer Center Hospital; Theresa M. Mullin, FDA; George Nakayama, Daiichi Sankyo.

COVID-19治疗药物及疫苗正在以前所未有的速度开发, 并在全球范围内获得了紧急使用授权、紧急特别批准或同等授权。新冠疫情给药物开发、临床操作和监管评估带来了许多变化。远程智能临床试验在药物开发中一直在加速开展, 而且现在真实世界数据 (RWD) 几乎应用于药物生命周期的每个阶段。此外, 为了应对COVID-19, 我们做出了一些其他改变, 例如在临床试验中更多地使用智能手表和其他数字健康技术、远程审查代替现场审查, 以及混合式 (远程结合面对面) 监控。

日本PMDA、欧洲EMA以及美国FDA为申办方发布了监管指南, 旨在改变试验方案, 从而在适应疫情的同时确保基本的GCP合规性。其他影响强调了我们需要在GMP检查方面开展进一步合作, 以应对供应链的突发事件。在疫情期间, 国际药品监管机构联盟 (ICMRA) 在全球范围内的作用愈发重要, 举办了多场疫苗和疗法开发相关的研讨会, 并针对临床试验、监管灵活性、远程检查、紧急授权, 以及公共卫生和对疫苗的信心等一系列相关问题, 发表了官方立场及声明。

监管机构、行业、医疗保健专业人员和患者之间的协作和透明度仍然是新流程、新工具得以

快速应用的关键因素。药物和疫苗监管评估体系必须继续赢得并维持公众的信任。政策制定的透明度与科学或“开放科学”的透明度具有同样重要的作用，我们已经看到，一些申办方发布了COVID-19疫苗研究方案，以便使其得到更广泛地应用。当前，媒体众说纷纭，有时会向公众传达一些不完整甚至错误的信息，有些信息有用，也有些信息会产生误导，这使得公众难以分辨信息来源的可靠性。对于新冠疫情，公众面临的最紧迫的问题是什么，以及他们想了解哪些信息？解决这些问题对于透明的公共沟通而言至关重要。

当下疫情还使得一些重要原则及工具得以确定，有助于为将来流行病传播的应对做好准备，例如应对的敏捷性和可持续性、多种临床试验平台的确立、生产基地的可用性、国际合作，以及疫苗和药物开发的能力建设和管理。演讲者认为，对日本而言，尤其重要的原则和工具还包括政府与行业之间的合作；政府对技术的持续投资；确保为传染病研究人员、流行病学家和类似专业人员的提供资金保障；继续研究新发的传染病；开发政府工具以应对紧急情况（例如国家停工令和其他立法）。

PMDA Town Hall

Session Chairs: Toshihiko Doi, National Cancer Center Hospital East; Takuko Sawada, Shionogi & Co. Ltd.

Panelists: Mie Ikeda, Office of Safety I; Kiyomi Ueno, Office of Safety I; Yasuhiro Araki, Deputy Director; Kenichi Tamiya, Associate Executive Director; Kensuke Ishii, Office of Medical Devices I; Yoshiaki Uyama, Office of Medical Informatics and Epidemiology.

日本政府最近成立了一个新的数字机构。PMDA在数字数据标准化和可靠性方面遇到了一些挑战，并期待与该机构开展合作，从而解决这些及其他相关问题，帮助推进日本医疗保健领域的



数字化进程。

真实世界的证据/数据（RWE/RWD）在日本的监管决策中的作用越来越重要。然而，一些申办方表示，利用这些证据或数据进行新药申请时，会遇到各种困难。一位发言者分享了三个例子，例如，FDA认为，RWD作为外部对照使用时，无法成为证据，并建议在开始研究之前获得事先监管协议，确定RWD选择过程中的潜在倚倚来源，并对RWD样本量进行可行性评估（可以使用研究的纳入/排除标准来实现）。日本远程智能临床试验（DCT）中也提出了数据完整性的问题。这些经验及其他相关经验强调了大型、稳健、高质量的RWE数据集以及事先就这些数据的使用进行监管咨询的重要性。

PMDA最近还发布了促进患者参与PMDA工作的相关指南。该指南基于医疗需求高度未满足的地区患者意见，呼吁患者参与某些PMDA和MHLW小组委员会会议、与患者团体的信息交流会议，并就目前的患者沟通内容和方法征求患者反馈。

加勒比海及拉丁美洲地区的 监管趋同及其他最佳实践

作者: Camilla Horta Gomes, Fernanda Lessa, Gustavo Mendes Lima Santos, Leonardo Sempurn, Maria Antonieta Roman, Maria Cristina Mota Pina, Maria Guazzaroni Jacobs, Roberta Mele Mazza, Sonia Viejobueno, Susan Zavala Coloma, and Viktoria Magyar.

声明: 本文内容仅代表作者观点, 并不代表其机构

授权: 本文翻译已获作者授权

协作、融合(趋同)及其他最佳实践一直是拉丁美洲&加勒比地区监管环境相关讨论的中心话题, 例如, 2022年DIA拉丁美洲监管会议(LARC)上, 来自全球监管机构、区域性及国际性组织、行业和学术界的人士探讨了在全球最具活力的制药市场开展监管活动的相关策略, 从而为其当前实践及未来趋势提供一些支持。

良好实践与趋同: 在美洲建立更强大的监管体系

监管系统通过确保药物和其他医疗保健技术(包括疫苗、血液和血液制品以及医疗器械)得到适当评估并符合国际上安全性、质量和有效性的相关标准, 在卫生系统中发挥着至关重要的作用。为实现公共卫生目标, 拉丁美洲和加勒比地区的监管机构在保持主权和相互依存的同时, 越来越信赖网络、对话和信任。监管机构之间的协同与合作对该地区监管系统的能力产生了积极影响并增强了其能力, 充分利用其有限的资源及时应对监管挑战, 还能更好地为COVID-19疫情的应对做好准备。

监管机构的高效表现直接影响公共健康, 这一点在疫情期间得到了充分证实。在监管最佳实践中, 信赖是监管效率的关键推动因素之一。事实证明, 监管信赖可用于不同的监管功能(包括市场授权、批准后变更和GMP认证)和不同类型的产品, 不同的信赖合作方式在COVID-19医疗器械、疫苗和药物中的广泛应用也证实了这一点。随着拉丁美洲和加勒比地区的监管机构扩大对监管信赖的使用, 我们认为, 不同利益相关者的经验以及从其他地区吸取的教训对于当地信赖机制的正确实

施至关重要。同样, 目前还有众多工具和机会可供利用, 这些均有助于促进监管机构将良好监管实践的基本原则内化到机构内部及其日常活动中。

监管趋同是效率的另一个驱动因素, 表现为多种形式, 代表了我们为了提高机构与行业之间互动的透明度与一致性所作出的努力, 涉及科学原则、实践及流程等多个方面。趋同主要体现在接受国际公认的技术指导文件并实施监管机制。参与国际或区域性监管计划对于建立信任、促进国家卫生机构之间的相互合作以及建立更健全的监管体系具有重要意义, 而所有这些的目的都在于造福患者。一些美洲的监管机构正在通过制定国际合作议程来扩大其全球影响力。例如, 阿根廷、巴西、哥伦比亚、古巴和墨西哥的监管加入国际药品监管机构联盟(ICMRA), 此外, 随着巴西卫生监督局(ANVISA)加入国际人用药品注册技术协调会(ICH), 墨西哥联邦卫生风险保护局(COFEPRIS)最近也加入了ICH, 成为ICH在拉丁美洲的第二个监管成员。基于信赖的合作方法有助于监管机构之间更轻松地交换信息, 促进其内部标准实现更高水平的趋同以及整个地区监管要求的统一。基于信赖方法, 区域性国际组织、卫生机



构、研究机构和行业针对透明、可预测且一致的监管活动分享了他们对当前及未来监管的看法，在此类监管活动中，每个贡献者都可以集中精力发挥优势，贡献最佳价值。

泛美卫生组织（PAHO）实施国家监管机构（NRA）区域评估系统已经十几年了，促进了美洲监管效率的提高。NRA评估和评估过程基于世界卫生组织（WHO）的建议，对区域开发的数据收集工具中的指标进行验证。该系统已被用于美洲区域参考NRA的定义：目前 ANMAT（阿根廷）、ANVISA（巴西）、加拿大卫生部、ISP（智

利）、INVIMA（哥伦比亚）、CECMED（古巴）、COFEPRIS（墨西哥）、和 FDA（美国）。这些监管机构不仅致力于加强其国家监管实践和程序，而且致力于帮助该地区的其他监管体系变得更强大。通过促进监管合作、影响监管机构，并充分利用其有限的资源，泛美卫生组织一直在支持提高该地区的监管能力方面发挥着重要作用。

革新技术，调整心态：拓宽监管视野，实现创新发展

COVID-19显示了我们z需要不断思考并提出

一些实现监管有效性和效率的新方法。鉴于我们仍处于资源稀缺、信息有限的情况，所有利益相关者（尤其是医疗保健机构）需要重新考虑监管机构和社会准备好并愿意容忍的风险边际。然而，在监管活动中，使用基于风险的方法并不罕见，而且也不仅限于突发卫生事件。这些系统化的决策框架和程序不仅能够调整监管活动的优先次序（特别是在检查和执法领域），而且还有助于各个卫生机构之间的信赖和协作活动，进而实现知识交流和持续改进。COVID-19这一突发卫生事件表明，正确应用基于风险的方法可以最大限度地减少主要风险的影响并减轻次要风险，从而实现更好的资源分配并加快监管决策的时间。疫情期间这些方法的应用包括：合理使用当地二级质量控制测试要求、远程评估策略代替面对面审查，以及紧急使用授权。

新冠疫情还将医疗技术行业推向了一个行业发展的中心位置，诊断测试试剂盒及其他相关医疗设备供不应求，为了提高生产制造能力，相关部门采取了一些非同寻常的措施。此外，研究人员还使用了灵活并基于风险的监管方式（利用云监测软件、远程医疗等远程技术）以及线上访视等手段来优化临床结局及患者满意度。这些将有助于为未来的设备和技术监管奠定基础，原因在于，监管机构和行业见证了人工智能和机器学习在众多医疗领域的医疗保健产生的积极影响，但与此同时，随着这些技术的相关性不断增强，我们也正在面临着这种依赖带来的固有挑战。

在疫情期间，数字化转型还促进了电子标签（eLabeling）和产品追溯工具的发展。患者、医疗保健提供者、监管机构、行业和环境已经体验到电子标签的好处，能够确保所有利益相关者都能及时获取必要信息，并能实现更好的上市后监督。这种数字解决方案的实施进展迅速，多家公司启动了试点项目，从而更好地了解数字基础设施和监管中需要适当地要求的内容，进而在全球范围内采用

电子标签。这些试点计划有助于为监管目的提供详细信息，并强调，利益相关者在从纸质说明书过渡到电子标签时，应准备好应对不可预见的挑战，推动新的数字现实，保证疫情期间和之后都能更快地获得产品。

为了应对COVID-19，mRNA疫苗得以开发并获批，我们从中吸取到的经验及教训再次表明，行业与NRA之间的合作与对话对于加快研究和批准的重要性，并且不同NRA之间的合作与对话有助于建立信任和利用信赖从而帮助患者迅速获取药物。这些经验教训不仅鼓励了我们开展更多关于如何改进药品制造流程的讨论，还鼓励我们探讨如何提高疫苗和其他卫生技术的生产能力，从而促进拉丁美洲和加勒比地区更公平地获取疫苗。这些推动因素包括制定促进创新和研发的地方政策，并得到有效的卫生机构的支持，与行业密切合作，并依赖与国际法规和最佳实践相一致的监管框架。

为了让拉丁美洲医疗需求尚未得到满足的患者获取到变革性疗法，我们还采取了一些其他创新方法，但目前仍处在早期阶段。旨在治疗罕见和超罕见疾病的孤儿药及高级疗法是生物制药商业市场中增长最快的领域之一，同时也让我们看到了个性化治疗的希望。然而，目前除了巴西外，该地区还没有实现全面的监管框架。此类治疗的研究和开发的复杂性为监管带来了新的挑战，特别是对于普遍存在监管差距的尚未成熟的监管系统。这对开发明确的监管框架、支持对这些疗法进行正确且快速的评估及审批具有重要价值，此类监管框架可包括真实世界数据（RWD）及真实世界证据（RWE）等工具的应用，从而为临床试验数据提供补充，并为此类产品的开发、使用及监管提供有价值的信息。

在如此高度复杂和不断发展的情况下，拉丁美洲和加勒比地区卫生机构监管趋同和信赖的好处变得更加明显。

更快、更灵活：疫情期间拉丁美洲的监管及行业领导地位

利用混合式远程智能临床试验模型加速上市

作者: Viktoria Magyar
作者单位: University of Southern California
授权: 本文翻译已获作者授权

疫情期间，工作量增加、医疗用品供应不足、专业知识缺乏、技术进步，在这些种种因素的驱动下，全球医疗保健系统经历了重大变革。世界卫生组织（WHO）开始制定良好监管实践（GRP）指南，以支持更高水平的质量控制、改进决策，并在疫情期间实现更好的公共卫生结果。

由于受到监管趋同举措和协同注册流程的挑战，拉丁美洲的监管机构（例如古巴的CECMED [见下文]）和世界各地的其他机构均优先考虑加速审批流程，并为其提供资源，实现强制性疫苗接种及相关的COVID-19的医疗保健目标，从而满足公众期待。对此，实施风险校准的上市前批准、加强授权后监督，并接受来自海外和真实世界数据的临床证据（而不是在当地重复所有努力）是必不可少的。

为了确保更有弹性的全球供应，提高人们对广泛检测技术组合的可及性，各方都在为之努力，例如，为同步决策共享信息而开展的监管信赖活动及协调平台；为了优化监管审查，建议简化资格预审的审评程序；为建立国际统一的应急监管机制而制定IMDRF指南；提供更多种类的医疗点和家庭检测资源，并且机构之间保持监管一致性。此外，疫情期间和疫情之后继续保持监管反应敏捷性也是至关重要的。

能力限制加剧了其他挑战。一些拉丁美洲的监管机构在封控期间没有可依赖的数字健康（DH）系统，还有一些监管机构因疫情之外的工作积压而难

以始终如一地履行核心机构职能。

采用符合目的且满足这些DH技术需求的监管法规，并应用这些技术来扩展上市前和上市后的能力也将会增加资源容量。例如，数字工具可以帮助减轻注册工作的积压，并有助于电子标签及远程或虚拟检查的实施。

在疫情之后，确保新一代产品的可及性和快速推动创新至关重要。一些应用了监管敏捷依赖模型、紧急使用途径和豁免等方式的国家，将会率先以更快的速度获取新兴疗法、医疗器械及创新数字健康技术，从而改善拉丁美洲和世界各地患者的医疗保健结果。

古巴应对COVID-19的措施可以说是能力建设和为未来流行病做准备的典范。古巴CECMED（Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos/国家药品和医疗器械控制中心）概述了其在疫情期间为了保证全面而又独立地应对危机而采取的一系列监管程序，并介绍了一些古巴本土疫苗的创新实践。



CECMED通过15条新的法律条款完善了其监管框架, 这些条款促进了COVID-19疗法和疫苗的开发、审查和批准, 其中包括五种在古巴开发的疫苗。这一加速评估过程包括接受重叠的研究阶段、部分报告、调整信息提交的样式, 以反映在特定开发阶段呈现的数据(例如稳定性数据), 以及在COVID-19这一特定背景下进行风险获益分析。

大约1000万古巴人(占其人口的88%)已经接受了3400万剂疫苗接种并完成了近540万次加强针注射。古巴的疫苗一直表现出良好的安全性, 并且在向成人和儿童接种数百万剂后实现了良好的耐受性。总体而言, 接种疫苗的个体会表现出轻微的

反应原性和良好的耐受性, 并且相比于轻微局部不良反应, 安全性的优势更为显著。一种疫苗在预防症状性感染方面显示出92.28%的有效性。第二种疫苗的异源疫苗接种方案(先接种两剂再完成第三剂加强免疫)经证实后发现, 疾病预防的总体有效性为91.2%。这两种疫苗的获益已得到证实, 并在古巴流行病防控方面发挥了重要作用。

行业观点的互补性要求每个利益相关方(行业、监管机构、患者、医疗保健提供者、支付方等)的领导层在疫情消退后继续优化监管和行业实践, 进而吸取、接受这些教训。

非洲药品管理局及非洲疫苗生产的进展

作者: David Mukanga
作者单位: Bill and Melinda Gates Foundation
授权: 本文翻译已获作者授权



非洲药品管理局 (AMA)

2021年11月, 非洲联盟 (AU) 国家共同实现了AMA条约生效所需的15个批准, AMA条约正式生效, 此后, AU通过非盟委员会非盟发展署的加紧努力, 一直在为AMA秘书处的成立做着准备。他们制定了一项联合工作计划, 其中包括持续推动更多国家的进一步批准、制定第一年和随后几年的AMA路线图、确立AMA的核心活动和详细工作程序, 以及开发AMA的业务流程 (包括企业资源规划)。他们还就各自组织之间的分工达成一致, 并已开始围

绕该工作计划与多个合作伙伴进行接触, 例如欧洲药品管理局 (EMA)、欧洲和其他地区的国家监管机构以及资助合作伙伴等, 以探索如何利用其他人的经验来为AMA的建立提供支持。总部所在国有八个候选国家, 已完成正式评估, 并于2022年7月由非盟执行理事会开会决定其总部所在国 (据官方最新消息, 总部所在国定为卢旺达)。

在2022年6月在亚的斯亚贝巴举行的缔约国 (批准AMA条约的国家的卫生部长) 会议 (CoSP) 第一次会议上, 非盟委员会重申其“为



AMA条约的尽早实施提供一切必要支持”的重要承诺，并强调了AMA的实施对于提高区域内药品、医疗产品和医疗保健技术的监管能力的重要性。对此，AU新闻稿提供了更多详细信息。

非洲疫苗生产伙伴关系 (PAVM)

COVID-19疫情最开始的两年间，非洲面临了供应链限制以及COVID-19疫苗的不可及性等困难，之后，非洲国家元首和政府首脑决定，非洲应掌握自己的未来，决定成立PAVM，并将“直至2040年，非洲消费的60%的疫苗由非洲大陆生产”作为其首要目标。

非洲疾病控制和预防中心 (Africa CDC) 和非洲联盟发展署 (AUDA-NEPAD) 已经建立了监管工作的相关流程，以对那些希望开展疫苗生产或提高疫苗生产能力的非洲国家提供相应的监督，并提高自身监管能力。

疫苗生产工作要想获得成功，相关的非洲国家的监管机构 (NRA) 需要达到WHO认证的3级成熟度 (即ML3，一个稳定、运作良好的综合监管系统)，这是关键因素。如果没有这项WHO认证，生产出的疫苗将没有资格获得WHO资格预审，进而

将会被联合国、全球疫苗免疫联盟 (GAVI)、全球获取机制 (COVAX) 的市场排除在外，而这三者恰好占据了非洲大陆疫苗消费的最大市场份额。

获得ML3认证的NRA对AMA也很重要，因为这些具有高水平监管能力的国家可以为AMA提供这种专业知识。AMA在执行监管流程时将会依赖NRA的专业知识和资源。迄今为止，已有四个国家机构获得WHO ML3认证 (加纳、尼日利亚、坦桑尼亚获得药品和进口疫苗的ML3认证，埃及获得疫苗生产的ML3认证)。南非已通过世卫组织认证评估，有消息称其已经非常接近实现ML3 (疫苗生产) 的状态了。

最后，渴望生产疫苗的非洲国家的NRA也在讨论如何开展最佳合作和相互依赖，特别是在批签发检测和发布方面。这些国家认识到，除了随着时间的推移保持这种能力和资质之外，假如每个国家都试图在其领土范围内实现所有疫苗的生产，建立全方位能力，这将会花费巨额成本。这些对话还引入了非洲实验室网络 (用于批签发检测) 的想法。这一想法的成功将大大有助于将非洲定位为一个共同的、协调良好的监管网络和一个拥有12亿人口的共同市场，并比肩非洲大陆自由贸易区。

澳大利亚的新临床试验活动计划

聚焦罕见病及癌症

作者: Richard Day
作者单位: University of New South Wales
授权: 本文翻译已获作者授权

2022年3月, 澳大利亚政府宣布了“临床试验活动计划”(Clinical Trials Activity initiative), 以支持在国内及国际范围内开展新疗法的临床试验, 从最初侧重于罕见的癌症和疾病以及未满足的医疗需求, 到针对各种需求尚未被满足的疾病, 吸引由研究人员主导的国际临床试验的开展。该计划由医学研究未来基金(MRFF)资助, 是一项价值200亿澳元(AUD)的长期投资, 以支持澳大利亚的健康和医学研究, 自2015年成立以来, 已经为澳大利亚的健康和医学研究带来了巨大改变。



从本质上讲, 从2022-2023年开始的这笔7.5亿澳元的新投资为MRFF赞助的重要临床试验(针对各种疾病及尚未满足的健康需求)在未来10年内提供了额外的支持。MRFF呼吁在个别疾病领域开展研究, 将会促进相关机会的增多, 从而

支持该疾病领域国际性、研究人员主导的临床试验的开展。例如, 2022年4月宣布的多发性硬化症研究呼吁(1800万澳元的可用资金)为创新临床试验提供了获得大量援助机会。本次呼吁的四个分支(streams)中有两个在寻求临床试验申请,

重点关注通过疫苗或重新利用药物来预防或治疗 Epstein-Barr 病毒感染。

在最近一年一度的国际临床试验日（5月20日）庆祝活动中，值得一提的是，澳大利亚临床试验联盟（ACTA）宣布，任命 Steve Webb 教授为 新任主席、Stewart Hay 博士为首席执行官。Webb 博士一直追随 ACTA 创始主席 John Zalberg 教授，他是 ACTA 创建以来的杰出领导者。ACTA 是“临床试验网络、协调中心和质量注册机构的国家最高机构，负责开展由研究者发起的临床试验”，并将临床研究者、政府、决策者及涉及研究者主导的临床试验各个方面的消费者连接到一起。对于那些有兴趣提高澳大利亚临床试验质量和适用性的人来说，ACTA 始终是一个很好的起点。

2021年“年度临床试验”

ACTA 最佳临床试验奖的颁发始终是一项备受期待且竞争激烈的年度盛事。不同寻常的是，2021 年的年度试验颁发给了两项临床试验：一个前瞻性前列腺特定膜抗原（proPSMA）试验和一个气胸临床试验。

proPSMA 试验旨在为前列腺癌患者实现更好的临床结局。为了指导晚期前列腺癌的精准治疗，该研究将男性随机分配到常规 CT+骨扫描成像组和 PET-CT 扫描组，使用镓标记物作为前列腺特异性膜抗原（PSMA）肿瘤标记物。proPSMA 试验的结果是明确的：PET-CT 组的准确性、敏感性（85% vs. 38%）和特异性（98% vs. 91%）均优于常规 CT+骨扫描组，并为患者后续的治疗带来更多的改变（28% vs. 15%）。此外，PET-CT 组与对照组相比的另一个优势在于，前者的辐射量降低了一半（8.4mSv vs. 19.2mSv）。Peter MacCallum 癌症中心前列腺癌治疗和影像卓越中心（ProSTIC）主任 Michael Hofman 教授表示，“这种方法已经成为评估男性前列腺癌的新护理标准。”这种新型成像方法已被纳入国家和国际临床指南，并且 Ga-

68 PSMA 已获得了 FDA 的批准。

每年都会有成千上万的澳大利亚人会受到气胸（肺塌陷）的困扰，也就意味着患者需要前往急诊中心就诊从而缓解剧烈疼痛和呼吸困难。这个过程需要穿过胸壁插入一根导管，排出从肺表面撕裂处泄漏到胸壁和塌陷肺之间的空气。这虽然是标准护理方式，但过程通常很痛苦，不仅会损害器官和神经，而且还存在感染和可能进行额外手术的风险。来自西澳大利亚皇家珀斯医院的 Simon Brown 教授及其同事开展了一项里程碑式研究，结果显示，与长期以来的“常规做法”相反，“保守治疗”即使在严重肺塌陷的情况下也能显示出更好的结果。Simon Brown 教授表示：“自 20 世纪初以来，我们一直在为肺塌陷的人进行插管，并认为我们正在尽最大努力治疗这种疾病；而这项研究清楚地表明，即使肺塌陷较为严重，保守治疗也是最好的方法。”在这项涉及 39 家医院的对照研究中，保守治疗组（162 例；观察和镇痛剂）中 85% 的患者结局不劣于标准介入性气体引流组（154 例），保守治疗组中患者的气胸在 8 周内得到缓解，且并发症发生率明显较低。这些结果已纳入澳大利亚的国家治疗指南，目前该指南建议，无论原发性自发性气胸的程度如何，应先对气胸患者进行初始的保守治疗。

一个不太乐观的决定

NPS MedicineWise 是一个杰出的组织，得到了国内外的认可，旨在在澳大利亚范围内提供“药物质量使用（QUM）”的相关结局，然而，其联邦赞助资金已被撤回。这一消息对于澳大利亚的医疗和制药界来说无疑是一个重大冲击，尤其是 NPS，此前他们并未收到任何警告。此外，近期针对 NPS 的 Sansom 审查还建议 NPS 应继续作为在全国实现 QUM 的关键贡献者，在此背景下，这一“秘密决定”似乎又显得格外神秘。澳大利亚的国家组织机构和个人正在团结起来试图扭转这一决定，并得到了公众和私人的大力支持。

免疫原性细胞死亡可以克服对检查点抑制剂的耐药性

作者: J. Milburn Jessup
 作者单位: Magnolia Place Consulting
 授权: 本文翻译已获作者授权

易普利姆玛 (ipilimumab)、纳武单抗 (nivolumab)、帕博利珠单抗 (pembrolizumab) 或类似抗体的检查点抑制剂治疗在一些晚期癌症或黑色素瘤患者中产生了出色的临床响应。然而, 由于大多数患者的免疫反应会被免疫抑制性肿瘤微环境 (TME) 阻断, 因而这些患者会对检查点抑制剂有抗药性。耐药性一般表征为缺乏浸润肿瘤的免疫细胞、基质巨噬细胞和释放促转移细胞因子的成纤维细胞, 以及疲惫和功能失调的免疫细胞。为了解决这种耐药性, 我们关注到一种叫做“免疫原性细胞死亡 (ICD)”的过程, 该过程可恢复抗肿瘤免疫并将TME转变为抗肿瘤状态。

ICD是一个死亡前状态, 由我们选择的治疗性药物 (表1) 诱导发生, 它们激活调节性细胞死亡程序, 包括但不限于细胞凋亡 (apoptosis)、坏死性凋亡 (necroptosis)、铁死亡 (ferroptosis) 或细胞焦亡 (pyroptosis)。ICD的特点是钙网蛋白 (CALR) 的外化, 而CALR是一种参与钙稳态和蛋白质折叠质量控制的内质网蛋白, 位于细胞质膜的外侧。Ecto-CALR发生于细胞凋亡过程中的磷脂酰丝氨酸外翻之前, 并充当“Eat me”的信号, 吸引淋巴细胞、树突细胞和其他抗原呈递细胞 (图1)。当CALR到达细胞表面时, 细胞内ATP和其他损伤相关分子模式 (DAMP) 得以释放, 如高迁移

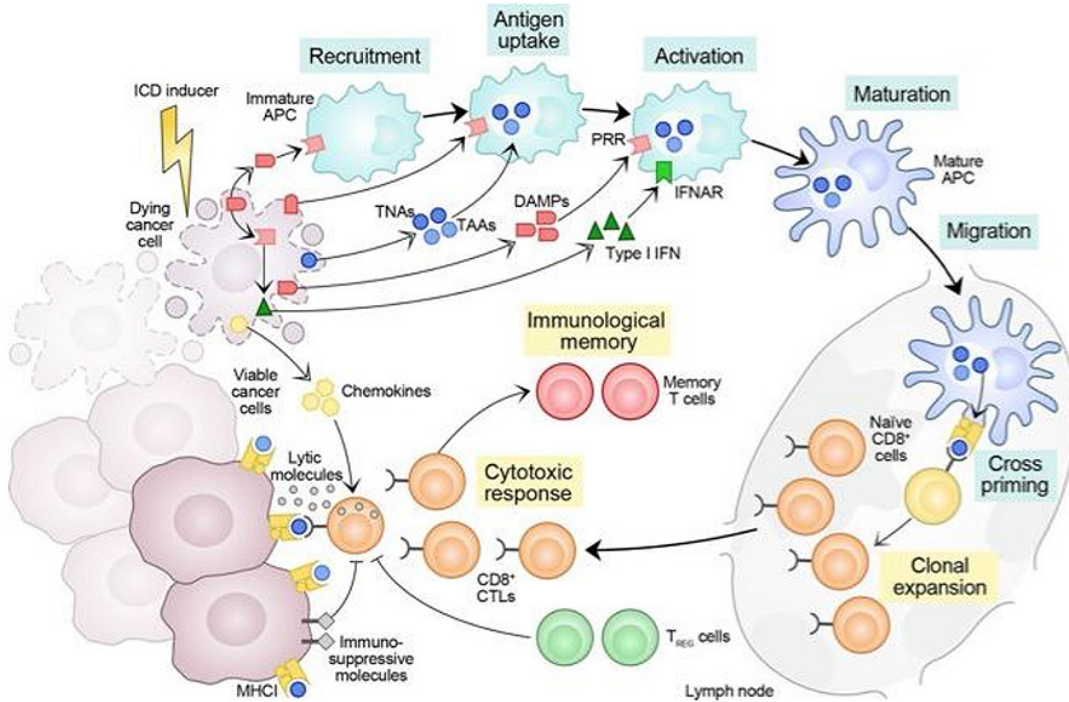
率族蛋白-B1 (HMGB1) 和热休克蛋白70或90 kDa (HSP70/90) 分子伴侣, 进而启动先天及后续的适应性免疫反应。

HMGB1和其他分子伴侣是一种“Take Me”信号, 可刺激从内质网释放的肽和新抗原进入抗原呈递细胞的摄取过程 (图1)。这种死亡前过程伴随着趋化因子、细胞因子和其他分子的释放, 并在树突状细胞迁移到区域淋巴结并引发对肿瘤抗原的适应性免疫反应时被激活并发展成熟。并非所有化疗药物都能诱导ICD。例如, 顺铂虽然会导致细胞凋亡, 但不会诱导ICD, 但如果在顺铂治疗期间引入CALR, 则可以诱导ICD。

表1. 激活免疫原性细胞死亡的治疗法

化疗	调节性细胞死亡程序
奥沙利铂、环磷酰胺、硼替佐米、多柔比星、表柔比星、伊达比星、米托蒽醌	细胞凋亡
溶瘤病毒	坏死性凋亡
光动力疗法	细胞焦亡

图1. 肿瘤适应性免疫的免疫原性细胞死亡步骤



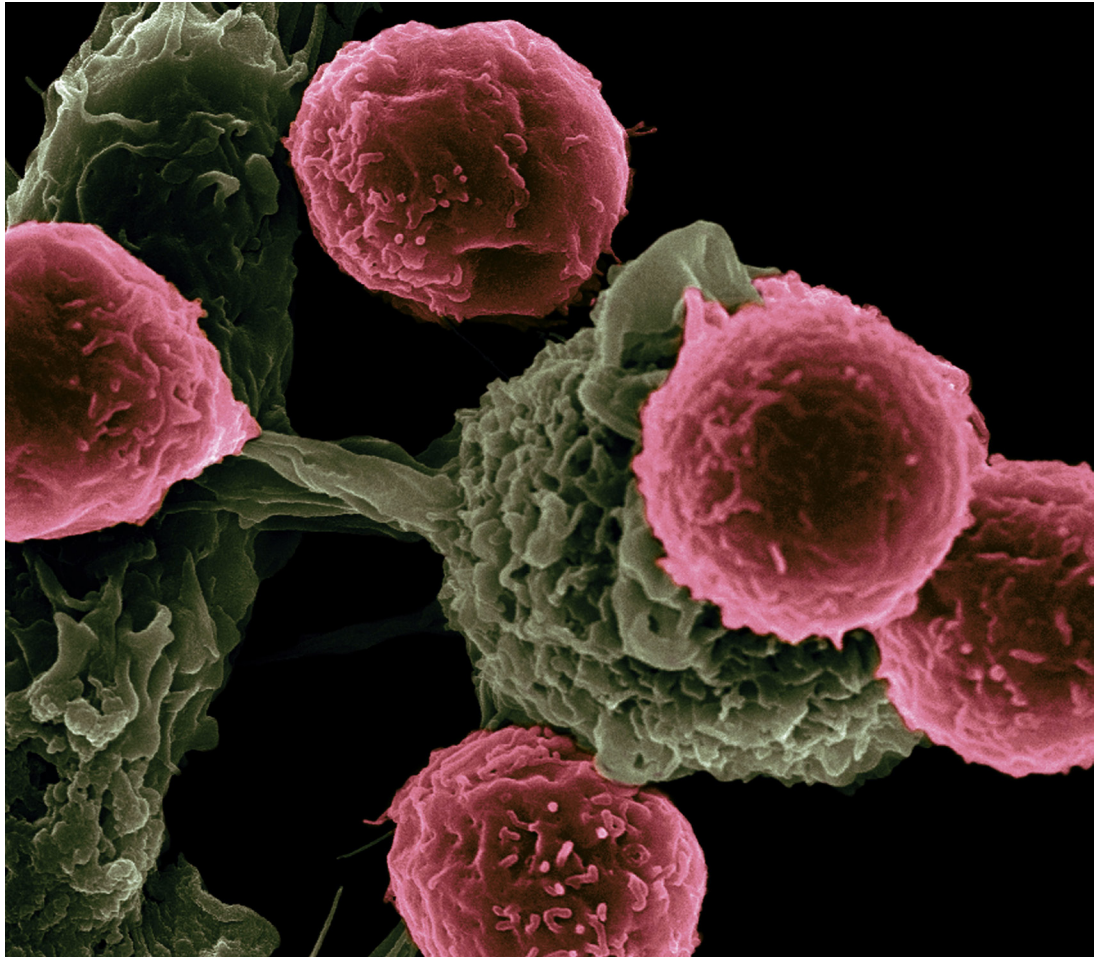
来源: Galluzzi et al. J Immunother Cancer 2020;8:e000337. Author(s) (or their employer(s)) 2020. Reuse permitted under CC BY. Published by BMJ.

注: 决定细胞死亡免疫原性的主要因素。经历调节性细胞死亡 (RCD) 的细胞为了应对压力, 在以下几个前提下, 可以引发死亡细胞相关抗原特异性的适应性免疫反应: (1) 这些抗原没有完全被中耐受覆盖; (2) 处于凋亡中的细胞会发出一组免疫刺激性损伤相关分子模式 (DAMP) 和细胞因子, 当根据精准的时空模式递送时, 为抗原呈递细胞 (APC) 的聚集、吞噬活性和成熟提供支持, 并事实上让它们能够吞噬抗原物质、迁移至淋巴结, 并引发细胞毒性T淋巴细胞 (CTL) 依赖性免疫反应。由于它们表达肿瘤新抗原 (TNA, 不被中枢耐受覆盖) 和/或肿瘤相关抗原 (TAA, 存在中枢耐受), 癌细胞, 能够实现真正意义上的免疫原性细胞死亡 (ICD) 来应对一些选择刺激, 包括 (但不限于) 临床常用的一些化疗药物以及放射治疗。然而, 由于TME经常处于免疫抑制状态, 可能会阻止ICD驱动的抗癌免疫的启动或执行。因此, RCD驱动适应性免疫的最终能力不仅取决于起始刺激和死亡细胞, 还取决于宿主的固有特征。IFNAR, 干扰素- α/β 受体; PRR, 模式识别受体; TREG, 调节性T细胞; TME, 肿瘤微环境。

ICD的原始实例由Gustav Roussy研究所的Casares及其同事于2005年报告发表。研究人员用超过50%抑制浓度 (IC50) 两倍的阿霉素来治疗小鼠结直肠癌CT26细胞, 时间持续一晚, 产生的细胞可以接种到同源BALB/c且具有免疫能力的小鼠体内, 以对抗未经干预的活性CT26细胞。Casares还发现, 抗肿瘤反应的记忆力和特异性, 并且在免疫缺陷鼠体内会缺乏对接受了干预的CT26细胞的反应。该小组及其他研究人员的后续工作制定了评估ICD的共识指南, 这些指南为疾病情况、效果和机制提供了更广泛定义, 并解释了免疫反应通常如何仅限于癌症相关分子, 因为T细胞在胸腺成熟期间对来自正常、非恶性细胞的自我抗原具有耐受性。

临床ICD的一个主要问题在于其诱导剂必须以足够的浓度穿透转移灶或原发性肿瘤进而才能

启动“死亡前状态”。ICD诱导的强度对于产生死亡前状态至关重要, 这可能是由于标准分割放疗可能会带来微弱的远隔效应。标准的多药化疗或体外放射治疗不太可能会导致ICD, 特别是在TME是促肿瘤的情况下。奥沙利铂仅被批准用于85或130mg/M2输注剂量的全身给药。然而, 剂量为130mg/M2时, 血浆浓度会在仅10分钟时便达到9 μ g/ml或22.7 μ M, 并在50分钟时迅速降至3.7 μ M。这些浓度明显低于达到体内效果所需的持续30-80 μ M。此外, 奥沙利铂在暴露于含氯溶液如血浆或盐水时会迅速失活。因此, ICD的诱导需要进行瘤内注射, 即注射到浅表病变 (例如已获FDA批准的talimogene laherparepvec) 或深内脏病变。有趣的是, 欧洲人还创建了一个支持这种疗法的协会: 人类肿瘤内免疫疗法 (HIT-IT) 协会。



临床ICD的另一个问题在于“Don't Eat Me”信号CD47的表达，该信号在肿瘤细胞上过表达并与巨噬细胞和T细胞上的信号受体蛋白- α （SIPR α 、CD172a或SHPS-1）结合，以及结合CALR本身阻止ICD的ecto-CALR启动。因此，CD47阻滞剂目前正在临床前和早期临床试验中进行研究，以将促肿瘤转化为抗肿瘤巨噬细胞并释放CALR以启动ICD。

最后，我们已经证明，将两种ICD诱导药物（奥沙利铂和溶瘤病毒）单次注射到大型临床前病变中，会在具有免疫能力的同源小鼠中引起90%的部分缓解和20%的完全临床缓解，而且同时还会抑制活性肿瘤带来的挑战，同时使T细胞浸润提高四倍，

并降低PD-1和衰竭标志物的CD8+T细胞表达。溶瘤病毒的ICD见效较慢，而奥沙利铂或类似药物的ICD起效较快。该组合可以延长注射病灶作为抗原贮存库时的时间。用促进合胞体形成的融合剂来武装病毒可以稳定死亡前状态，进而进一步延长注射病变作为抗原贮存库的时间。

总之，ICD可能为检查点抑制剂治疗的强化提供重要的保障，但需要新的诱导方法，以使其达到一个能够激活稳定且持久的死亡前状态所需的浓度，并结合CD47阻断来刺激适应性免疫。然而，ICD和CD47阻断剂可能是克服许多患者对检查点抑制剂耐药的重要工具。

浅谈美国药品说明书和标签的管理规定，助力中国本土药品国际化

作者: Su-Yueh Lin
作者单位: BRIM Biotechnology, Inc.
编辑: iReg

前言

对于Label和Labeling, 有以下显著区别: Label指标签, 例如贴在Vial上的标签。Labeling包括所有和药品说明书、包装相关的文件。US labeling包括Prescribing Information (PI)、Medication Guide (MG)、Patient Package Insert (PPI)、Instructions For Use documents (IFU)等; 同时, 与药品说明书、内外标签相关的文件, 都可以称之为labeling。Labeling包含了label, 比label的概念要广。8月10日, 来自BRIM Biotechnology, Inc. (全福生物科技)的法规专家Su-Yueh Lin在DIA中国药品法规事务社区(RAC)组织的“欧美法规热点进行时”主题会议中, 分享了题为《The Basics of labeling in the US》的演讲。Su-Yueh Lin在药品说明书领域的具有非常丰富的经验, 在其分享中, 对US labeling大框架进行了梳理和讲解。

美国处方药labeling有关文件简介

1.Prescribing Information (PI)

主要是给医疗工作者看的, 含有最核心的数据, 所有处方药都有, 格式也是固定的, 是不可少的文件。

2.Medication Guide (MG)

主要是给患者看的, 不是必须的。当药品有一定的风险, 例如prescribing information中有warning box, 有预防严重不良反应的重要信息,

FDA可能要求企业提供MG。如Su老师所讲, 大部分MG是REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy)的一部分, 是为了控制药品使用时的风险。MG最后成文需要FDA的批准。MG的格式, 可参考FDA法规21 CFR208。

3.Patient Package Insert (PPI)

主要给患者看的, 除了口服避孕药和激素类药物外(这两类药必须要有PPI), 不是必须的。

4.Instructions for Use documents (IFU)

特殊剂型, 例如预充针 (pre-filled syringe)等需要有这个文件, FDA可能要求做User Testing。

5.Consumer Medication Information

这个FDA没有要求, 一般是第三方准备的, 例如药师来准备。

6.Patient Medication Information

指的是FDA提出把MG和PPI合并在一起的一个计划, 但现在还处于pending之中。

Structured Product Labeling (SPL) 简介

SPL是一个XML文件。SPL内容除了包含US PI、MG、PPI、IFU这些文件外, 还包含了标签和外包装以及data element。之前我们说过的labeling文件, 都包含在里面。

SPL是XML格式的, FDA网站上有生成SPL文件的工具和指南。如果大家看过FDA的NDA批件, 上面总有一段这样的话: 药品批准后的14天内,

Labeling Databases (1 of 2)



	Drugs@FDA	DailyMed	FDALabel
Source of data	FDA-approved labeling	Current labeling submitted by firms	Current labeling submitted by firms
Format	PDF	Structured Product Labeling	Structured Product Labeling
Products include			
CDER-approved prescription and nonprescription human drugs and biologics (under NDAs, ANDAs, and BLAs)	Yes (generic labeling rarely present)	Yes	Yes
CBER-approved human drugs and biologics (e.g., vaccines, gene-therapy products)	No	Yes	Yes
Unapproved human drugs (e.g., homopathics)	No	Yes	Yes

Labeling Databases (2 of 2)



	Drugs@FDA	DailyMed	FDALabel
Information included			
Approved labeling, scientific reviews	Yes	No	No
Carton and container labeling	Rarely	Yes	Yes
Repackager, relabeler, and authorized generic labeling	No	Yes	Yes
Search features			
Search by application number or drug name	Yes	Yes	Yes
Search by drug class, NDC number, and/or by active or inactive ingredient	No	Yes	Yes
Search by labeling section	No	Somewhat	Yes
Search by application type or marketing category (e.g., ANDA, BLA, NDA), DEA schedule, and/or market status and ability to export results to an Excel Spreadsheet	No	No	Yes

必须提交SPL。NDA/BLA中,需要提交三种格式的labeling文件: word版、PDF版以及SPL版。

对于这三种格式的文件: word文件是提供给审评员以方便修改的; PDF是为了固定word内容以方便查看(word在不同电脑上打开看到的格式可能会变动,但PDF不受电脑影响); SPL是为了证明企业有生成这个XML文件的能力。此外,药品生产者要求使用SPL,去Electronic Drug Registration and Listing System (eDRLS) 登记信息。可以说, SPL

也是FDA Drug listing的一部分。

查询Labeling的三个数据库: Drugs@FDA、DailyMed和FDALabel

Drugs@FDA、DailyMed和FDALabel这三个数据库各有特色和差异,不同点对比如上图所示。用户可根据自己的需求选择数据库进行查询。

此外, Su-Yueh Lin还提到了以下两个知识点:

首先是FDA-Approved Labeling和Current Labeling的定义: FDA-Approved Labeling是指



被FDA批准并在Drugs@FDA公开的Labeling, 而Current Labeling不等于FDA-Approved Labeling, 有可能在FDA-Approved Labeling后, 企业又做了一些小变更。

另外, CBE-30 (Changes Being Effected in 30 Days) 类型只适用于CMC变更, CBE-0 (Changes Being Effected 0, 也称为CBE) 是对labeling的变更。除了CBE-0, labeling上市后变更, 还可以走年报和PAS (Prior Approval Supplement) 途径。

FDA Labeling Policy Team

Labeling Policy Team (LPT) 隶属于FDA新药办公室, 负责新药审评中有关labeling的各项工作。Labeling中的内容涉及到各个学科, FDA内部需要进行跨部门合作, LPT负责内部协调。

Labeling的形式审核结果会发布在NDA/BLA

审评的day-74 letter里, 申请者可按要求重新提交符合要求的labeling文件。在NDA/BLA批准前4-5周, FDA和申请者会就labeling文件内容进行反复的negotiation, 最终达到FDA和申请者都同意的版本。

Labeling的批准前/后事项

NDA/BLA批准前: Investigator's Brochure (IB) 可以看成是USPI的前身。Target Product Profile (TPP) 中也包含了USPI的关键信息, 但TPP指南已被FDA撤回。

药品上市后: 根据21 CFR 201.56 (a) (2), 如出现药品新的信息, 导致labeling上的内容不准确、错误或是有误导性, 都应该进行labeling变更。

和国内的异同点

1. 国内没有SPL的要求。
2. 没有各种各样的labeling, 只有药品说明书、

标签和外包装。

3. 说明书查询, 多是民间的数据库, 没有大而全的官方说明书查询数据库。例如江苏省的上市药品, 可到江苏省药监局查询。此外, 一些行业内的数据库(如药智网)也可查询, 可参见之前iReg发表的文章: 世界各国药品说明书查询——中国篇之一“网”打尽。

4. 说明书核准是一样的。国内新药批准前, CDE也需要和申请者进行多轮的说明书核准(Labeling negotiation)。

Q&A

Q=会议听众

A=Su-Yueh Lin

Q: 请问FDA修订有关药品说明书指南的流程是怎样的呢?

A: FDA通常会发布各种指南制定计划, 告诉大家涉及哪些类别。先从概念到制定Draft版本, 经过一段时间的测试来确定是否需要调整, 最后再确定Final版本。这个指南不仅是给申办方提供详细的信息, 帮助大家弄清楚如何解决具体问题, 同时也是给FDA的审评专家做参考, 规范审评标准。

Q: FDA在审评说明书的时, 会同时审评SPL文件以及递交的其他格式的文件么?

A: FDA要求递交申请时需要提交SPL文件(XML), PDF和word文件。但是, 实际我们在和FDA沟通时往来的回复函通常使用的是Word版本。我觉得SPL文件最要重要作用不是在递交Submission阶段, 而是在获得FDA批准之后。FDA批件中有明确规定要在要批获批后14天内提交SPL。

Q: Medication Guide (MG) 不是必须递交的, 那么请问如何确定什么情况下需要准备MG? 是否会在pre-NDA meeting中和FDA商量确定?

A: MG其实是数据驱动的, 通常是有涉及特定的种族人群、有非常特定的风险或黑框警告时才会准备MG。除这些情况外, 准备PPI就可以了, PPI中包含对一般适应症和风险的描述。所以, 如果对

于没有特别风险的新药, 通常不会主动要求去递交MG。

Q: 请问Medication Guide是什么产品需要呢?

A: Medication Guide只针对某些特定的药物或特定类别的药物, 如果FDA认为此申请的药物有以下的情况与风险, 会要求Medication Guide:

1. 必需传答某些信息来避免严重的副作用
2. 病人需被告知严重的副作用来做判断
3. 病人必需遵循药物的使用方法才能确保药物的疗效

Q: 临床样品label有没有格式和内容的要求? 临床样品bottle label上有效期怎么定?

A: 临床样品的label与prescription drug labeling是不同的, 所以我并不熟悉, 不过查阅了e-CFR之后发现, 包含以下信息: 临床样品bottle label上有效期应根据制造厂稳定性研究结果确定的储存期限以及药品制造日期来决定。(参考: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=312.6>) 以下业界的网页也有相关临床样品label的资讯与建议可做参考(2021年6月10日公布), 也引用了美国用药安全研究所(Institute for Safe Medication Practices, ISMP)的建议(参考: <https://www.luminer.com/articles/regulations-for-clinical-trial-labeling/>)。

Q: 请问USPI在得到批准后, 多久时间会publish到FDA网站上?

A: Drugs@FDA: 约2-3天可看到FDA的Approval Letter和FDA-approved Labeling; DailyMed和FDALabel: 药厂在收到FDA Approval Letter当天起两星期(14 days)内必需通过E-gateway递交SPL完成Drug Listing首次登记或变更。在SPL成功受理后(建议每天查看E-Gateway有没有收到error message), 约2-3天可在DailyMe上查找到“Current Labeling”及其更新日期, 若一星期后还没更新, 建议尽快联系eDRLS@fda.hhs.gov。



立刻加入DIA全球会员!

两年期会员 优惠已开启



DIA全球会员遍布80多个国家

会员们携手共同合作直面生命科学领域的挑战

专属全球月刊和 学术期刊

- DIA Global Forum 国际版月刊, 可在线阅读
- DIA Global Forum 中文版月刊, 可下载 **NEW**
- DIA科学期刊 《治疗创新与监管科学》 双月刊, 可下载

免费视频课程和 注册优惠

- DIA中国资源库两个主题 模块(100+视频课程) 免费学习 **NEW**
- 会员专享DIA全球年会热点 视频 (美国、中国和欧洲年会 精选话题) **NEW**
- 会员专享会议视频(如肿瘤创 新论坛全程视频) **NEW**
- 会员专享社区直播回放观看 权限 **NEW**
- 会员专享完整版蓝皮书阅读 权限 **NEW**
- 线上能力建设课程注册优惠
- 全球年会和培训注册优惠

社区活动专区

- 优先获得线下学术社区 沙龙现场机会
- 参与DIA社区每月直播活动
- 有机会免费参加DIA与 国际知名培训机构的 联名课程 **NEW**
- 有机会参与DIA定向邀请的 会员活动 **NEW**

助力工作与 职业发展

- 成为DIA志愿者
- 成为DIA讲者
- 获得DIA青年领袖机会
- 参与组织委员会
- 成为主旨演讲及年会嘉宾

Learn More at DIAGlobal.org.cn

