

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.16.004

世界卫生组织桌面评估检查研究

颜若曦, 曹 轶

(国家药品监督管理局食品药品审核查验中心, 北京 100044)

摘要:目的 为我国药品企业接受桌面评估检查提供指导,为我国药品检查方式的创新提供参考。**方法** 分析世界卫生组织(WHO)桌面评估检查的开展依据、背景、基本程序和常见问题。**结果** 明确了WHO桌面评估检查的程序及要求,识别出了桌面评估检查中的常见问题。**结论** 本研究为我国药品企业接受WHO桌面评估检查提供了参考与建议,可供我国药品检查工作借鉴。

关键词:药品检查;桌面评估检查;世界卫生组织;良好质量管理规范

中图分类号:R95

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)16-0012-03

Study on WHO Desk Assessment Inspection

YAN Ruoxi, CAO Yi

(Center for Food and Drug Inspection of NMPA, Beijing, China 100044)

Abstract: Objective To provide guidance for Chinese pharmaceutical companies to accept desk assessment inspection, and to provide reference for the innovation of drug inspection methods in China. **Methods** The basis, background, basic procedures and common problems of the World Health Organization(WHO) desk assessment inspection were analyzed. **Results** The procedures and requirements of the WHO desk assessment inspection were clarified, and common problems in the desk assessment inspection were identified. **Conclusion** This study provides references and suggestions for Chinese pharmaceutical companies to accept WHO desk assessment inspection, and provides a reference for China's pharmaceutical inspection work.

Key words: drug inspection; desk assessment inspection; World Health Organization; Good X Practice

药品检查是药品监管的重要手段,常分为批准前检查、常规监督检查及有因检查。药品检查服务于药品监管,为药品监管提供重要的技术支撑,属行政事实行为^[1],是加强监管的关键手段^[2]。当前,随着药品贸易全球化的不断深入,全球药品监管部门或组织均面临所监管的药品数量不断增长、品种日益复杂、检查范围持续向全球化扩大、药品检查资源不足的挑战。对此,部分国家的药品监管机构签订了药品检查互认协议^[3],各国的良好操作规范^[4](GMP)、良好实验室规范(GLP)、良好临床规范(GCP)等在要求上逐渐达成一致。世界卫生组织(WHO)2018年发布了《关于对医疗产品监管的GMP/GLP/GCP合规性进行基于文件的评估的良好操作规范》,基于该指南,WHO在药品预认证检查中建立了桌面评估检查,充分利用全球药品检查资源,旨在有效控制风险、保证药品可及性的同时,大幅提升检查效能^[5]。

1 概述

前述指南见于2018年WHO技术系列报告的附件9,是WHO桌面评估检查的主要依据与指导性文件,包括介绍、目的、范围、术语、桌面评估要素、良好信息来源与相关挑战、文件性证据与信息的递交与评估、监管行动和严重不合规情况的报告、申请人的责任等9个章节,同时包括3个附件,即原料药及药品制剂桌面评估报告模板、质量控制实验室桌面评估报告模板、委托研究机构及临床试验机构桌面评估报告模板。其中,提出

实施检查是为了核实文档数据,证明制剂和原料药生产商、质量控制实验室、委托研究机构和临床试验机构符合相关的质量管理规范(GXP)指导原则和要求。之后,可基于场地的风险等级开展常规检查。由于在各国境外开展现场检查将使用大量的检查资源,同时过于频繁的检查对于被检查方也会增大其成本,即使是具有较多资源的监管机构也面临某些限制。对于监管机构,最好的选择是基于质量风险管理对检查活动的优先级进行排序,最大限度地利用检查资源,并尽量减少重复检查需求。实际上,最好的方式是国家监管机构在其基于风险的检查计划中最大限度地利用可获得的、可靠的GXP符合或不符合证据,如无充分理由就不进行现场检查。可以基于对有效监管机构或其他国际认可组织对生产商近期检查报告等证据的评估,核实并确认某一境外制剂或原料药生产商符合GMP。这种基于风险的方法要素之一是桌面评估检查的信息来自可靠、可信的国家或区域监管机构。桌面评估方法在WHO预认证小组、欧盟成员国机构及澳大利亚药品管理局已使用多年(一些国家将其称为书面检查^[6]),其他监管机构正在考虑将其作为可选方法^[7]。

依据该指南,结合WHO对各国药品监管成熟水平(ML)的划分,WHO认为一些国家的药品监管机构及某些国际药品监管组织属于严格监管机构(SRA)^[8]。如果药品企业或机构(包括药品和诊断试剂)在近3年内曾

接受过 SRA 或 WHO 认可名单内药品监管机构进行的现场检查,WHO 通常会通知企业回复其是否有意向接受桌面评估检查,并提供桌面评估检查所需材料,基于对这些材料的桌面评估,WHO 将决定桌面评估检查是否通过,或决定启动现场检查。WHO 的桌面评估检查已开展了许多年,国内外许多药品生产企业均接受过该检查,WHO 也会将其桌面评估检查的简略报告及结果在其网站上公布。

2 程序

2.1 制订桌面评估检查计划

WHO 药品检查工作中始终强调基于风险的理念,这一理念体现在其检查工作的各个环节。其在制订桌面评估检查计划时,会从风险角度评估被检查对象是否符合桌面评估检查的条件,考虑因素常包括该企业是否位于 SRA 的国家(如欧盟成员国、日本、美国、澳大利亚、挪威等),是否接受过 SRA 的检查,是否存在例外情形等,结合 WHO 对该企业历史检查记录评估是否将该企业纳入桌面评估检查计划,或需要开展现场检查。

2.2 桌面评估检查通知

对于被纳入桌面评估检查计划的企业,WHO 将向其发出“递交桌面评估申请和符合性文件的邀请信”,其中明确描述了邀请对象的名称、地址、其申请 WHO 预认证的品种、桌面评估检查开展依据的 WHO 指南、需要企业提交的文件清单、资料提交邮箱等信息,一般要求企业在 30 个日历日内将相关文件电子版本提交至指定邮箱。通常要求药品生产企业提供用于桌面评估检查的文件包括近 3 年内所有 SRA 对企业进行现场检查的完整检查报告、缺陷项、企业整改措施及检查结论,生产许可证(或营业执照),批准日期不超过 1 年的现场主文件,所有在该场地生产的药品清单(包括原料药、中间体、制剂),对应品种最近的产品质量回顾报告,对应品种最近放行批次的批生产、包装、检验记录,空白批生产及批包装记录,最近 3 年该场地所有召回品种清单,关于开展了与包括对应品种的全面自检或外部审计的承诺,所有涉及该场地的警告信(或类似文件)的复印件,未来 1 年及最近 3 年该品种的短缺情况说明。如提交文件的原件不是英文文件,需同时提供英文翻译件,如果使用 PDF 版本提供电子文件,该文件应能支持搜索功能。

2.3 桌面评估检查实施

收到企业提交的桌面评估检查文件后,WHO 的检查员将对相关材料实施桌面评估检查,期间如发现需要企业进一步补充相关材料,会通知企业在规定时限内补充。桌面评估一般会在 3 个月内完成,检查员基于对相关材料的审核、评估,撰写桌面评估检查报告。桌面评估检查报告通常包括生产企业名称、地址、联系方式、联系

人、桌面评估检查场地地址、桌面评估检查生产车间、桌面评估检查时间、检查记录编号、检查员、检查的品种、企业递交材料列表、被考虑的 SRA 检查证据概述(涉及检查时间、检查类型、检查车间/生产线、检查包括的药品、现场检查区域与内容、未检查的 GMP 章节、主要缺陷概述、纠正与预防措施简述、检查报告最终结论、该检查报告的范围和全面性,以及 CAPA 对代替 WHO 现场检查适当性的评论/意见)、上一次 WHO 检查概述、报告涉及缩写列表、对企业提交的各项支持性文件的审核概述、桌面评估检查结论、本报告参考的指南列表等信息。

桌面评估检查中,最核心的内容是评估近期 SRA 对该场地的检查是否包括申报生产预认证(PQ)的品种,是否包括 PQ 产品的生产场地或生产线,是否包括与 PQ 产品一致或相似的剂型,是否涵盖 GXP 关键及主要要素,严重缺陷与主要缺陷情况及纠正与预防(CAPA)措施有效性,最终检查结论。基于以上关键内容分析该 SRA 现场检查的情况与结论是否能扩展至 PQ 产品,以及可为评估 PQ 产品的生产质量管理情况提供哪些支持与证据。在此基础上,结合其他材料与数据得出本次桌面评估检查的结论。

2.4 检查结果处理

桌面评估检查结果通常为符合或需要开展现场检查,WHO 将基于该结果采取对应措施。检查员将撰写桌面评估检查评估结果告知信,其中将本次桌面评估检查的结论正式告知企业,内容主要包括本次检查的企业名称、地址、检查结论、本次桌面检查通过结果的有效期(根据风险的不同,通常为最近一次 SRA 检查结束后 1~3 年)、预认证品种名称及编号等。在结果告知企业后,检查员会基于对检查报告的整理,形成 WHO 公开检查报告(WHOPIR),并在 WHO 网站对外公布^[9]。

在整个桌面评估检查过程中,WHO 全程采用无纸化办公,与企业/机构的沟通主要通过电子邮件进行,企业/机构在上传桌面评估材料时均要求提供电子数据。

3 常见问题

WHO 药品桌面评估检查工作与现场检查所依据的技术文件是一致的,主要按 WHO 技术文件(WHOTRS)开展,同时会参考欧美、国际标准化组织(ISO)、国际药品检查组织(PIC/S)、人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)发布的相关指南与规范,也会关注国际上重点关注的事件(如 2019 年 1 月发现沙坦类药物中可能存在基因毒性物质的污染与交叉污染^[10])。WHO 桌面评估检查中常见问题包括以下几方面。

企业递交文件缺失:最常见的问题是未按 WHO 要

求递交全部的检查报告,需要注意的是,WHO 通常要求企业递交近3年所有SRA对企业进行现场检查的完整检查报告,并不是局限于与申报PQ产品相关的检查,而是涵盖该场地内的所有SRA开展的检查,且需递交完整的检查报告、缺陷、企业整改及官方出具检查结论通知。

递交文件时隐瞒部分信息:一些企业递交文件时仅提交部分信息,导致在桌面评估时难以判断申报PQ品种的GMP符合情况。需要注意的是,桌面评估检查与现场检查的要求是一致的,企业应本着诚实守信的原则递交全面的文件。

递交文件不符合要求:桌面评估检查对于一些文件有特定要求,如现场主文件的批准日期不能超过1年,年度质量回顾报告应是最新批准的,在准备提交文件时需注意。对于一些WHO有明确要求的文件(如现场主文件^[11],实验室文件^[12]),必须遵循WHO的规定。

递交文件的翻译问题:递交文件原件采用非英文语言的,需翻译为英文,递交时需同时递交翻译件和原件。

信息回复不及时:桌面评估检查与现场检查最大的差异是前者远程开展、仅基于文件记录,远程的信息沟通显得尤为重要,针对WHO邮箱中要求进一步补充文件或澄清事项的要求需尽快回复,官方语言为非英文国家的企业需特别注意。

整体上看,企业在按要求提供文件资料的同时,需从WHO桌面评估检查的出发点和最核心内容进行思考,即提交的材料能否证明PQ品种/相同生产线近期通过了SRA的现场检查,且该SRA检查包括质量管理的关键部分,检查结论能否体现PQ产品符合GMP规定,其他相关证明材料能否支持这一结论。

4 结语

WHO桌面评估检查开展的基础是全球药品质量管理规范标准的逐渐统一,基于各检查机构间的互信和信心,基于风险管理,采用一致和客观的评估管理工具对递交的可用信息进行评估,保证桌面评估检查的质量,不会因为未开展现场检查导致缺乏监管情况的发生,在保证有效风险控制的同时,促进检查资源更为高效地使用。因此,不能错误地认为采用桌面评估检查是监管的宽松化。

目前,我国药品生产质量管理水平逐步向国际先进水平靠拢,我国的药品出口也逐步地从原料药出口向制剂出口转变^[13]。通过对WHO桌面检查的分析,药品企业可结合实际情况更好地准备WHO桌面评估检查工作。对于药品监管部门来说,桌面评估检查也是基于PIC/S检查标准建立检查互信协议后^[14]具体互认检查的主要开展方式。我国的药品检查工作无法复制国外的

检查模式和方法^[15],但桌面评估检查可为今后药品检查工作的开展与形式创新提供借鉴。

参考文献:

- [1] 宋华琳,刘 炫. 药品检查法律制度的发展与改革[J]. 中国食品药品监管,2019(4):1-12.
- [2] 臧克承. 我国药品检查规划刍议[J]. 中国食品药品监管,2018(5):17-21.
- [3] 范琳琳,梁 毅. FDA-EU药品检查互认协议的推出对我国制药企业的影响[J]. 中国医药工业杂志,2019,50(2):229-232.
- [4] 王含贞,张 秋. 国外药品GMP检查员管理体系对我国药品检查员队伍专职化的启示[J]. 中国药事,2019,33(4):375-379.
- [5] 颜若曦,曹 轶,李小春. 世界卫生组织药品检查分析[J]. 中国药物评价,2020,37(1):61-65.
- [6] 闫志刚,韩 芳. 日本药品检查员制度及其启示[J]. 国家行政学院学报,2018(1):127-131.
- [7] WHO. WHO Guidance on good practices for desk assessment of compliance with good manufacturing practices, good laboratory practices and good clinical practices for medical products regulatory decisions[EB/OL]. [2020-03-07]. https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/TRS1010annex9.pdf?ua=1.
- [8] WHO. WHO efforts to promote good regulatory and good reliance practices[EB/OL]. (2019-12-04) [2020-01-07]. <https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/documents/11.35Azatyan.pdf>.
- [9] WHO. Procedure for prequalification of pharmaceutical products [EB/OL]. [2020-03-07]. http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS961/TRS961Annex10.pdf?ua=1.
- [10] 代小佩. 降压药含致癌物被召回,专家:不必过度恐慌别擅自停药[EB/OL]. (2019-01-04) [2020-03-07]. <http://health.people.com.cn/n1/2019/0124/c14739-30589135.html>.
- [11] WHO. WHO guidelines for drafting a site master file. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations [EB/OL]. [2020-03-07]. http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_961_eng.pdf?ua=1.
- [12] WHO. WHO guidelines for preparing a laboratory information file [EB/OL]. [2020-03-07]. https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/GuidelinesPreparation-ContractResearchOrgMasterfileTRS957Annex7.pdf.
- [13] 毕 军,陈佩毅,沈传勇,等. 通过国际药品GMP认证的药品生产企业调研情况分析[J]. 中国药事,2014,28(9):954-958.
- [14] 郑永侠,杜 婧,杨 悦,等. 国际药品检查组织(PIC/S)申请加入程序及对我国的启示[J]. 中国医药工业杂志,2019,50(9):1059-1064.
- [15] 高振宇,樊晓东. 构建药品检查知识管理系统的探讨[J]. 中国药事,2012,26(11):1261-1266.

(收稿日期:2020-03-19)