

适当的控制策略可省去对药品进行重复检测的必要性

背景

为了帮助确保药品质量和安全性，许多国家的国家药品监管机构（NMRA）要求或者正在考虑要求对进口至他们国家的药品、生物/生物技术和疫苗产品进行进口检测。历史上，为了防止经销不安全或者不合格的药品，这些检测可能是有必要的。但是，现在的药品、疫苗和生物技术行业已经制定并实施稳健的质量管理体系以确保整个生产和国际经销过程中药品的鉴别、安全性、纯度和效能，因此，没有必要再进行这种重复检测。

关键信息

国家层面的药品、生物/生物技术和疫苗产品的重复质量控制检测（也称为“进口检测”），不大可能会改善公众健康保障，反而可能会延迟批次放行，缩短剩余的药品货架期，因此提高潜在的药品短缺风险。同样，这不能阻止假冒伪造药品的进入。最后，这给 NMRA、制药行业和国家医疗卫生系统带来不必要的负担，一些采取措施减少进口检测的相关监管机构已经认识到这一点。

进口检测不应作为常规要求的原因如下：

1. 根据国际公认的药品生产质量管理规范（GMP），药品、生物/生物技术和疫苗生产商通过生产过程控制、生产工艺验证以及成药产品放行检验对生产实行了适当的控制。
2. 已建立并实施稳健的质量管理体系（QMS），其中包括根据药品流通质量管理规范（GDP）标准，针对药品成品的处理、存储、运输和经销制定的适当的验证、控制和风险管理策略。
3. 通过报告要求以及定期的内部审计和相关 NMRA 检查确认制定的流程是否合适，以及是否遵守产品许可，从而保证对生产商质量系统合适的监管。
4. 进口检测不会提高患者安全性。进口检测的实际实施情况表明，这种本地重新检测产生的废品率可以忽略不计（如果有）。
5. 进口检测会增加患者风险，因为其会中断合法的供应链，并且可能延迟产品经销以及患者获得重要药物的时间。
6. 进口检测会延长周期，大幅缩短剩余的药品货架期，增加不必要的隔离检疫材料。
7. 进口检测不能解决关于假冒伪造产品的问题。如果假冒伪造产品的相关风险或担忧增加，可以通过上市后监督检测（不属于本文件讨论的话题）来解决。

如果法律要求进行进口检测，NMRA 应制定豁免程序，基于风险的方法（例如相关国内机构在生产现场获得的满意的检查结果评估）应视为足以免除多余的进口检测。

这份意见书阐述了不需要进行进口检测的科学和监管依据，并且强调了这种做法存在的问题，其中包括可能极大地延迟为患者提供重要的治疗和预防药物的时间以及进一步产生的相关患者风险。

良好质量管理过程中的持续控制

认识到过去存在的质量差距，现代药品生产商将更先进的工艺理解、合适的生产过程控制、广泛的过程和产品验证工作、分析技术进步和现代的变更控制体系，作为整体QMS的一部分，对其产品的生产实行了严格的控制。通过相关资格审批/验证（例如对冷链的验证，它以运输稳定性研究为代表，包括潜在的温度变化对药品货架期标准的影响），这些控制策略可以在生产商自己的工厂以外广泛应用。最后，通过采取序列化和防篡改包装措施，产品经销也得到了有效控制。所有这些措施确保了药品在整个供应链内（从在出口国生产到在进口国进口、存储和经销产品）符合其注册标准要求。

在了解完整供应链连续控制的价值之后，包括巴西国家卫生监督局（ANVISA）、美国食品和药品监督管理局（US FDA）和乌克兰卫生部在内的多个 NMRA 已经取消了对某些生物制品进行的重复检测。同样，中国国家食品药品监督管理局（SFDA）也取消了将小分子重复进口检测作为临床试验批准的要求。

在探讨取消重复检测（逐批放行）的政策变化时，US FDA 监管人员决定“一旦某家公司证明其有能力稳定重复生产合格产品批次，就没有必要证明其生产的每批产品是可放行的。”^[1]该机构指出，取消这项检测要求可“为行业 and FDA 节约大量时间和资源”，且不会对“公众健康带来重大风险。”^[2]

获得认可的监管监督

除了药品生产商的内部监督（由 QMS 指导自我检查和审计），外部监督（国内 NMRA 定期检查）确认生产商 QMS 的合适性，符合在各国注册的产品放行标准要求，以及合法供应链的稳定可靠性。

包括代表 IFPMA^[3]给世界卫生组织（WHO）所作的报告在内，一些报告强调，随着越来越多的国家开始监管其管辖范围内的药品、生物/生物技术和疫苗产品，过去十年，在全球范围内，现场检查有了明显增长。根据现场检查结果，NMRA 可以确信，生产基地、相关 QMS 及其相关流程（包括产品经销）都在控制范围内。这种监督可以确保能够根据批准的要求和标准生产出安全的优质产品。因此，NMRA 对生产实践、产品放行程序（包括放行检测）及合法经销链进行了比以往更加严格的审查。此外，日益增多的年度报告和不良事件报告要求，以及执行措施和 NMRA 之间日益频繁的沟通使得监管人员对生产商的操作和 QMS 的信心得以增强。

此外，许多行业团体（例如，EFPIA、ISPE 和 PDA^[4,5]）、NMRA 和得到监管当局支持的全球组织（例如，WHO、PIC/S、ICH、ASEAN 和 APEC）已携手合作，共同对药品批准和控制流程以及药品生产质量管理规范（GMP）和药品流通质量管理规范（GDP，包括药品储存质量管理规范（GSP））进行协调和标准化。基于这些协调合作，全球范围内的提交、生产和经销实践变得越来越标准化，从而促进了 NMRA 之间信息交流和对风险及其控制的认识。

重复检测：挑战、问题和风险

供应链的完整性和恢复能力对于患者顺利获得药品非常重要^[6]。供应链中断可迅速导致药品短缺或出现假冒伪造药品^[7,8]。进口检测可能对药品供应链产生显著影响。

1. 重复检测会缩短用于药品经销和患者给药的时间^[9]。进口检测需要投入大量的时间并且可能导致无法向患者提供药物或者延迟向患者提供药物的时间，这并不令人惊讶。最近一项关于进口检测的研究显示，延迟时间最长可达 22 周（约 5 个月）^[10]。在本地检测和放行一批产品所耗费的时间会极大地缩短产品有效期内的经销时间。另外，还应考虑到当得到错误的合格结果时所耗费的时间，以及因此可能会导致药品供应中断、药品短缺和库存耗竭。
2. 进口检测还可能会给一个国家带来严重的供应链问题，其中包括产品库存和样品管理问题。此外，不够严格的检测样品监管链可能会增加样品丢失或者被转移的风险¹。如果稳定可靠的 GDP 不中断，这种风险可降至最低^[11]。因此，产品供应链的复杂性和不太严格的测试样品监管链可能会导致患者面临的风险增加。
3. 进口检测只在产品进口时控制合法供应链。然而，患者风险是由通过许多不同的途径（如平行贸易和包裹运送）非法进口的产品所造成。此外，提供给药房或药剂师的国内经销渠道，以及最后提供给患者的渠道不受进口检测控制。

¹ 在采样、存储（例如在海关仓库）和/或测试不在制造商控制之内的情况下。

4. 额外的产品检测可能费用昂贵、难以实施和执行，对生物技术和疫苗产品尤其如此。因此，当规定政府检测是必须时，各国将需要分配大量设备和人力资源来执行检测，鉴于许多检测（例如，生物学活性检测）的性质，检测可能是极其复杂的。政府实验室可能不具备适当的设备（例如，某方法专用的内部设备）和生物源性的材料（例如，指标细胞和抗体），因为如果不向接收实验室转移适当的分析方法技术，许多检测的结果都可能出现不可忽视的变化范围。

豁免的需要

我们建议 NMRA 取消进口检测要求或根据明确定义的条件制定进口检测豁免规定，如果已证明实施了适当的生产和经销控制，则及时采用豁免程序。如果法律框架不允许豁免，建议修订法律要求，允许豁免进口检测。[附录](#)中有支持进口检测豁免的详细阐述和提议的文件。

我们知道，在进口时进行鉴定检测是一个很好的做法。如果现行法律要求在进口时重复进行放行检测，申请人应能够与 NMRA 达成一致，减少进口检测要求，重点进行鉴定检测。

进口检测：过时的做法？

鉴于目前已有全球统一的质量管理规范（如 GMP 和 GDP）以及 QMS 和 NMRA 的全面监督，进口检测似乎是一种过时的做法^[12]。最近一项研究结果表明，产品按照 GMP 和 GDP 的要求受到不间断的控制，进口检测不会提高药品的质量和安全性^[10]。作者发现批次废品率为 0.005%（一年进行 18,616 次重复检测，有一个批次不合格）。

此外，进口检测不检测假冒伪造产品，检测在一个国家的入境点进行，并没有体现出与非法经销渠道相关的其他风险。然而，这些威胁是目前的主要问题^[13]，也在上述微不足道的进口质量检查废品率中有所强调。幸运的是，这些威胁已经由上市后监管检测解决。此类检测不属于本文件讨论的话题，它可以检测到假冒伪造产品，以及未经授权的进口或替代进口（如网上药店、平行贸易），因为它涵盖了当地的经销渠道^[14,15]。

结论

在许多情况下，进口测试是重复的。因此，如果药品、生物/生物技术或者疫苗产品生产商或者生产工厂：

1. 提供证据表明他们的产品在生产、测试和储存/经销体系控制良好且经过验证；
2. 实施了适当的 QMS ^[16,17]，以确保合规性；
3. 在独立审计和全球公认的检查人员（例如，PIC/S 成员）或者其它相关 NMRA（例如，WHO 药品注册证 - CPP）程序中所述^[18] 的检查人员的定期控制之下。

那么进口国家的 NMRA 就应当相信产品是安全、优质且符合注册规范要求的。因此，生产商应有机会被免于进行重复进口测试。

参考文献

- [1] US FDA, Reinventing the Regulation of Drugs Made from Biotechnology (1995).
- [2] US FDA, Interim Definition and Elimination of Lot-by-Lot Release For Well-Characterized Therapeutic Recombinant DNA-Derived and Monoclonal Antibody Biotechnology Products, Fed. Reg. 60 (236), 63048-63049 (Dec. 08, 1995).
- [3] IFPMA, Global GMP Inspection Landscape – Industry Point of View and the Way Forward (2010). [www.ifpma.org/fileadmin/content/Quality/Inspections/Foreign inspections IFPMA presentation 2010.pdf](http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Quality/Inspections/Foreign%20inspections/IFPMA%20presentation%202010.pdf)
- [4] PDA, *Guidance for Good Distribution Practices (GDPs) for the Pharmaceutical Supply Chain. Technical Report No. 52 (2011).*
- [5] PDA, *Stability Testing to Support Distribution of New Drug Products. Technical Report No. 53 (2011).*
- [6] IFPMA, Taking a Leap toward Global Supply Chain Efficiency (2015). [http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Publication/2015/Taking a Leap Toward Global Supply Chain Efficiency.pdf](http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Publication/2015/Taking_a_Leap_Toward_Global_Supply_Chain_Efficiency.pdf)
- [7] Definition of counterfeit medicines agreed at the WHO IMPACT meeting in Hammamet, Tunisia (December 2008). <http://www.ifpma.org/global-health/counterfeits/definition.html>
- [8] IFPMA, Ten Principles on Counterfeit Medicines (2013) ([http://www.ifpma.org/uploads/media/IFPMA ten principles on counterfeit 2013.pdf](http://www.ifpma.org/uploads/media/IFPMA_ten_principles_on_counterfeit_2013.pdf))
- [9] IFPMA, The Complex Journey of a Vaccine (2014). [http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Publication/2014/IFPMA Complex Journey Vaccine Publication 2014.pdf](http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Publication/2014/IFPMA_Complex_Journey_Vaccine_Publication_2014.pdf)
- [10] Garbe JHO, Ennis K, Furer GM, Jacobs MG, Roenninger SK (2015) Import Testing of Pharmaceutical Products Has Limited Safety Benefits and Can Add Risk to Patients. *Pharmaceutical Technology Europe*. 27(8):s6 - s20. <http://images2.advanstar.com/PixelMags/pharma-tech-eu/digitaledition/08-2015-sp.html#6>
- [11] WHO, Good distribution practices for pharmaceutical products, Annex 5. Technical Report Series 957 (2010).
- [12] Roenninger, SK. and Garbe JHO (2016), Import Testing turned into an unnecessary limitation for patient access to medicines as risks are managed effectively. *Submitted for publication.*
- [13] FIP-IFPMA, The threat of false friends (2012). [http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Publication/2012/FIP-IFPMA brochure. The threat of false friends. Joining efforts to protect patients against online sales of fake medicines.pdf](http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Publication/2012/FIP-IFPMA_brochure_The_threat_of_false_friends_Joining_efforts_to_protect_patients_against_online_sales_of_fake_medicines.pdf)
- [14] Garbe JHO and Roenninger SK (2015) The Value of Import Testing versus Surveillance Testing. PDA Letter. LI(8):34.
- [15] Ennis, K and Elder, D (2015) Importation testing: an unnecessary burden on industry? *European Pharmaceutical Review*. 20(5):5.

- [16] ICH, Q10: Pharmaceutical Quality System (2008).
- [17] EC Guidelines EudraLex, Vol. 4, Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use (2010).
- [18] WHO, Guidelines on the implementation of the WHO certification scheme on the quality of pharmaceutical products moving in international commerce.

支持信息

1. Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S), www.picscheme.org
2. International Conference on Harmonization (ICH), www.ich.org
3. World Health Organization (WHO), www.who.int
4. Association of South East Asian Nations (ASEAN), www.aseansec.org
5. Asia-Pacific Economic Cooperation (APEC), www.apec.org
6. IFPMA Import Testing Portal, www.ifpma.org

附录：支持进口检测豁免的原因阐述和文件

豁免申请的原因阐述可能包括但不限于：

- 在生产、包装和检测活动现场使用的现行控制策略，目前经授权可交付产品的每个地点都符合相关药品生产质量管理规范（GMP）和药品流通质量管理规范的要求和监管承诺。
- 概述国家药品监管机构，这些机构已检查指定地点并授权由独立的授权人/负责人/符合资格的人员在一定范围内供应产品。
- 在提交申请的国家，针对运输和经销产品使用的控制策略，以确保整个供应链中产品质量管理的真实完整性。
- 产品抵达时的托运检查和评估突发事件影响的机制（例如温度变化，如果适用），从而提出结论：在运输渠道中可保持运输产品的完整性，产品质量始终保持在出口生产基地分析证书（CoA）确认的水平。

支持申请可能使用的文件包括但不限于：

- 最终产品的规范（具体国家的示例）。
- 反映注册限制的产品 CoA（具体国家的示例）。
- 生产、检测、包装和放行现场的 GMP 证书，进一步的证书（例如 WHO 药品注册证 - CPP），如适用。
- 使用的运输集装箱/系统资格认证摘要或风险评估，以支持非受控条件下的运输。
- 对入境的运输产品执行的质量检查。

您可以[在线获取](#)《进口检测豁免申请模板》的副本。

关于 IFPMA

IFPMA 代表全球范围内的研究型制药企业和协会。研究型制药行业的 200 万名员工通过研究、开发和提供药物和疫苗来改善全球患者的生活质量。IFPMA 总部位于日内瓦，与联合国之间保持着官方关系，并提供行业专业知识用于帮助全球卫生界寻找改善全球健康状况的解决方案。

IFPMA 管理的全球举措包括：IFPMA [发展中国家卫生合作伙伴关系](#) 计划研究和确定研究型制药行业的长期合作项目趋势，以改善发展中国家的健康状况；以及 IFPMA [执业守则](#) 设定合乎道德的药品推广标准。