

欧盟药品抽查检验工作程序研究

王胜鹏, 朱炯, 张弛, 王翀* (中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

摘要 目的: 通过研究分析欧盟集中审批药品(CAPs)抽查检验工作程序, 为我国修订药品抽查检验程序提供参考。方法: 采用文献研究法, 通过查阅相关文献以及检索欧盟药品监督管理局及欧洲药品质量管理局官方网站查找欧盟药品抽查检验工作程序相关文件与法规, 就欧盟CAPs抽查检验项目开展全面分析研究。结果: 梳理了欧盟CAPs抽检项目工作程序及其流程管理特点; 综述了常规抽检、仿制药抽检、生物类似药抽检、平行供应链CAPs抽检、原料药抽检的项目计划管理、抽检实施管理、抽检结果运用管理的精细化举措。结论: 欧盟CAPs抽查检验的精细化管理举措, 以问题导向规划5年期抽查检验项目, 可行性研究确证抽查检验项目的方法, 对我国药品监管具有参考价值。

关键词: 欧盟集中审批药品; 抽查检验工作程序; 组织管理; 生物类似药; 仿制药

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2020)09-1070-10

doi:10.16153/j.1002-7777.2020.09.011

Study on Drug Sampling and Testing Procedures of European Union

Wang Shengpeng, Zhu Jiong, Zhang Chi, Wang Chong* (National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

Abstract Objective: To study and analyze the key points of drug sampling and testing procedures of centrally authorized products (CAPs) in European Union in order to provide references for the revision of drug sampling and testing procedures in China. **Methods:** By means of literature research, relevant literature reviews, the official websites of EMA and EDQM were searched to find related documents, laws and regulations of the European Union drug sampling and testing procedures and to conduct a comprehensive study of CAPs sampling and testing program. **Results:** The procedures for sampling and testing of CAPs and the characteristics of the sampling and testing workflow management were combed. The refined measures of general program, generics program, biosimilars program, parallel distribution program, program plan management of sampling and testing of ad hoc active pharmaceutical ingredients, implementation of sampling and testing, and the refined measures of the application and management of sampling and testing results were illustrated. **Conclusion:** The refined measures for organization and management of CAPs sampling and testing, problem-oriented planning of five-year CAPs sampling and testing program, the measures of conducting feasibility studies to confirm sampling and testing program, are of reference value to pharmaceutical administration in China.

Keywords: EU centrally authorized products (CAPs); procedures for sampling and testing; organization and management; biosimilars; generics

1998年，欧盟药品监督管理局（European Medicines Agency, EMA）开始实施欧盟集中审批药品（Centrally Authorized Products, CAPs）抽查检验（以下简称“抽检”）^[1]。截至2019年，已完成700余种CAPs抽查检验^[2]。欧盟CAPs抽检作为欧盟上市药品质量监管的重要技术手段^[3]，在稳步推进常规抽检项目的同时，一直注重完善CAPs抽检精细化管理，先后引入仿制药抽检项目、生物类似药抽检项目、平行供应链（Parallel Distribution,

PD）CAPs抽检项目和特定原料药（ad-hoc Active Pharmaceutical Ingredient, ad-hoc API）抽检项目^[4]，依据各抽检项目特点分别制定了工作程序^[5-9]，如图1所示。欧盟CAPs抽检对我国药品抽检具有借鉴意义^[10]，笔者拟通过对欧盟CAPs各抽检项目的抽检计划管理、抽检实施管理和结果运用管理的工作程序开展详细介绍和分析，为我国相关政策制定和工作完善提供参考。

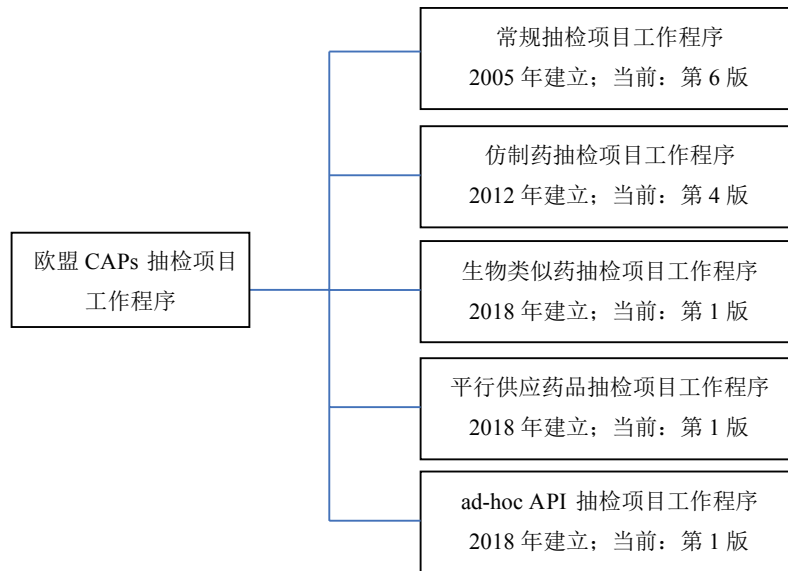


图1 欧盟 CAPs 抽检项目工作程序

1 概述

1995年，欧盟开始实施人用CAPs上市许可；1998年，EMA开始实施CAPs抽检，加强对CAPs质量的监管^[11]。欧洲药品质量管理局（European Directorate for the Quality of Medicines

and Healthcare, EDQM）负责组织抽样和检验，官方药品质量控制实验室（Official Medicines Control Laboratory, OMCL）承担检验^[12]，欧盟CAPs抽检如图2所示。

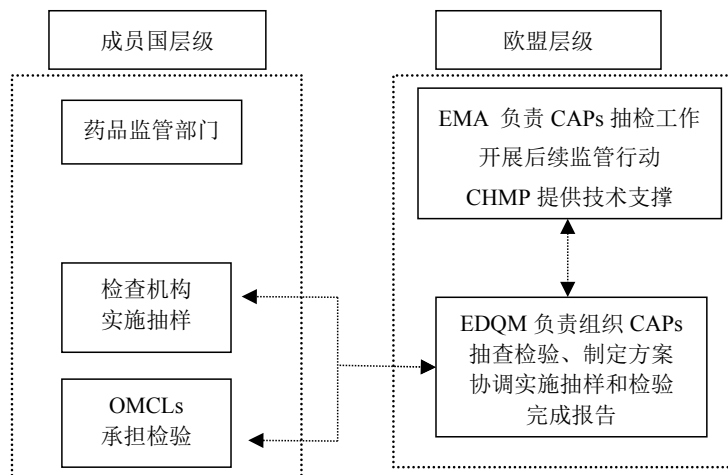


图2 欧盟 CAPs 抽检参与机构

2019年, 欧盟CAPs抽检在常规检验项目监管的基础上, 强化对仿制药、生物类似药、平行供应药品和原料药的监管, 扩大仿制药抽检, 对卡培

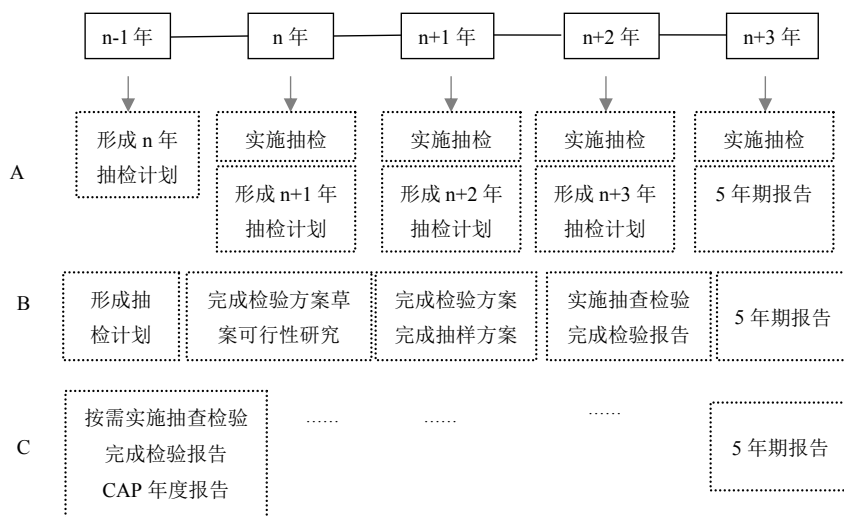
他滨、度洛西汀和西地那非3个仿制药品种实施抽检, 新增生物类似药抽检项目、PD CAPs抽检项目和ad-hoc抽检项目^[2-4], 各抽检项目如表1所示。

表1 欧盟 CAPs 抽检项目简介

项目名称	项目内容
常规抽检项目	基于风险遴选标准选取包括仿制药和生物类似药在内的 CAPs 实施抽检。
仿制药抽检项目	①针对剂型、INN 和通用检验方法相同的 CAPs 化学仿制药制定 5 年抽检方案; ② 2019 至 2023 年由每年抽检 2 个增加至每年抽检 3 个 INN 名称的仿制药品种。
生物类似药抽检项目	①针对剂型、INN 和通用检验方法相同的 CAPs 生物类似药制定 5 年抽检方案; ② 2019 至 2024 年执行非格司亭、依那西普和利妥昔单抗生物类似药抽检项目; ③通用检验方法的开发、抽样和检验工作经 5 年分步实施。
PD CAPs 抽检项目	①侧重于平行供应链 CAPs 抽检, 随机选取平行供应链中 10 种平行供应 CAPs 进行抽样和检验; ②评估供应链中的 CAPs 是否遵循欧盟相关药品法规要求。
ad-hoc API 抽检项目	① EMA 或成员国药品监管部门对疑似存在不符合 GMP 规定情形的生产企业实施抽检; ②每年选取 3 种存在潜在质量风险的 CAPs API 开展抽检; ③不包含成员国药品监管部门发起的未经欧盟人用药品委员会讨论确定的 API 抽检。

EMA 秘书处及专家委员会负责提出仿制药抽检项目和生物类似药抽检项目的 5 年品种名单, 经 EDQM 和 CAPs 顾问团队同意后成为 EMA 与 EDQM 合作协议。EDQM 分别为仿制药品种和生物类似药抽

检项目选定科学顾问, 主要承担为 EDQM 提供技术支撑、确定可行性研究资料、完成检验方案等职责。以 n 年实施抽检为例, 欧盟 CAPs 抽检各抽检项目简要工作流程如图 3 所示。



A: 常规抽检项目、仿制药抽检项目和 PD CAPs 抽检项目; B: 生物类似药抽检项目; C: ad-hoc 抽检项目。

图3 欧盟 CAPs 抽检项目工作流程

2 抽检计划管理

2.1 确定抽检项目品种

提出品种建议。n-1 年 1 月, EMA 秘书处及专家委员会提出 n 年 CAPs 抽检项目建议, 根据风险遴

选标准和随机选择等原则提出抽检品种建议; n-1 年 6 月, 根据 EMA 收到的平行供应 CAPs 申请, EMA 秘书处基于风险遴选标准并事先征求 OMCL 意见, 提出 n 年 PD CAPs 抽检项目的抽检品种建议; EDQM

依据双方协议告知EMA在n年仿制药抽检项目拟抽检的仿制药品种和生物类似药抽检项目拟开展的抽检工作。

欧盟人用药品委员会 (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) 确定品种。n-1年2月, CHMP召开会议研究并确定n年常规抽检项目、仿制药抽检项目及抽检品种; n-1年7月, CHMP会议研究确定n年PD CAPs抽检品种, n年实施抽样时, 随机抽取列表中可供抽样的品种, 列表中未被抽取的品种会纳入下一年PD CAPs抽检项目; CHMP会议讨论并确定EMA或成员国药品监督管理部门提出的ad-hoc API抽检项目品种。

2.2 准备抽检品种资料

EMA负责抽检品种资料的索取。CHMP会后1个月内, EMA联系上市许可持有人 (Marketing Authorization Holder, MAH), 并要求MAH于5周内将抽检品种信息反馈EDQM。EMA告知生产企业或MAH即将开展的ad-hoc API抽检, 要求生产企业或MAH在规定时限内向EDQM提供API样品、标准品和试剂等必要资料。EMA要求抽检品种的审评员与协同审评员 (Rapporteurs and Co-Rapporteurs, R/CR) 提出关键检验项目建议。EMA向EDQM提供PD CAPs抽检项目的平行供应品种列表以及其他相关信息, 如品种平行供应的国家和平行供应商的详细信息。

MAH提交EDQM的资料包括3个方面: (1) 原申请、经评估和相关变更中活性物质和制剂的健康和安全信息, 检验过程中应采取的特殊预防措施以及潜在的受控物质分类信息, 抽检过程中资料如果发生变更, MAH应及时提交变更后的资料; (2) 标准操作规程以及书面声明“直接提供给EDQM活性物质和制剂的质量控制方法和质量标准来源于原

始申请, 经批准并在随后的任何相关变更中均进行了修订”; (3) 截至n-1年末品种当前和未来市场状况, 如品种已经或即将上市的欧盟成员国名单和生产批量小品种的可用库存估值和药品的特殊经营模式等。

2.3 制定检验方案

EDQM负责制定检验方案。EDQM自收到品种文件中提取关键信息, 编制完成检验方案和检验调查表。检验方案包括R/CR推荐的检验项目, 注册资料和检验标准操作规程信息, 制剂和活性成分的组成、放行标准和效期标准等信息。n-1年底前编制完成检验方案, 作为评估检验用量、评估应由MAH提供的无市售试剂/标准品的参考。EDQM与OMCLs就检验项目 (无菌/内毒素检验、生物制品杂质谱等) 可行性及相关性开展讨论并提出修改意见, 报告EMA并听取R/CR的反馈意见后做出调整。EDQM依据EMA、R/CR和GMP检查员的建议制定ad-hoc API检验方案。

仿制药抽检项目检验方案。n-1年第2季度, EDQM收到仿制药品种文件后, 提取质量相关信息发送给科学顾问, 由科学顾问制定包含制剂和活性物质检验项目及方法的“INN检验方案”。制剂和活性物质的检验方法依据既往对相同分子结构药品检验经验 (欧洲药典、MAH和/或内部专属方法) 确定。n-1年9月之前, 科学顾问应当确定仿制药品种的剂型和规格, 并且做出抽样量估算。n-1年11月之前, 科学顾问完成最终“INN检验方案”并确定检验必须且无市售的标准品。

生物类似药抽检项目制定检验方案分为3步, 包括形成检验方案草案、完成可行性研究和形成最终检验方案, 如图4所示。

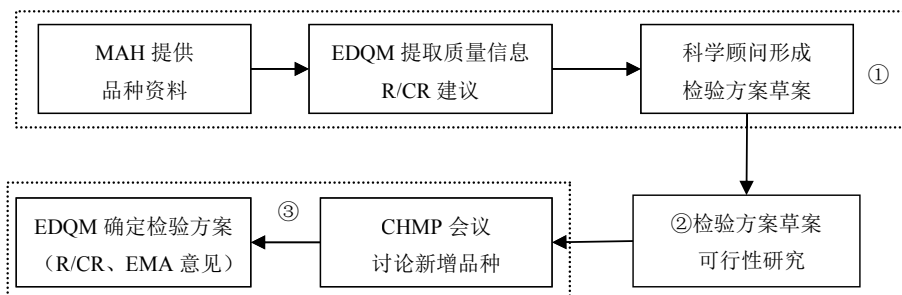


图4 生物类似药抽检项目制定检验方案流程图

首先,形成检验方案草案。 $n-1$ 年11月之前,EDQM收到生物类似药项目品种文件后,提取质量相关信息和R/CR对不同商品名药品的建议名单一并提供给科学顾问。科学顾问据此选定制剂和活性物质的检验项目以及抽检制剂的剂型和规格。 n 年2月之前,科学顾问完成“INN检验方案草案”,方案中应当涉及品种上市许可的差异,包括规格、API类型和可能的剂型变化等。建立通用方法时应确认是否有药典方法可供选择,通用方法应当尽可能适用于所有制剂和活性物质。

其次,完成可行性研究。“INN检验方案草案”完成后,对检验方法可行性进行确认:①符合现行版的OMCLs分析方法验证指南的相关要求;②检验项目中生物类似药的适用性,可行性研究和抽检时的标准品应为同批次;③必要时,第2家检验机构参与部分或全部检验项目可行性确认。 $n+1$ 年2月之前,科学顾问将可行性研究主要内容(方法开发和验证)和结论报告提交EDQM,EDQM上报EMA审核,EMA将符合要求的生物类似药品种纳入 $n+2$ 年CAPs抽检计划。

最后,形成最终检验方案。 $n+1$ 年2月召开CHMP会议时,讨论将可行性研究期间批准上市的和抽检品种同组的生物类似药纳入抽检项目; $n+1$

年8月之前,结合R/CR和EMA反馈意见形成最终检验方案。

EDQM设计品种检验结果数据表单(Results Data Sheet, RDS)作为检验结果报告模板。RDS列明应当实施的检验/含量测定的数量以及单个检验项目的重复次数要求,检验机构用RDS报告每项检验的系统适用性结果和检验结果。

2.4 制定检验流程管理计划

欧盟CAPs抽检允许成员国内所有具备相应检验能力的OMCL参与检验,EMA与EDQM依据品种情况以及相关遴选标准确定OMCL。通常化学药品选定1家OMCL,非化学药品(rDNA技术来源的药品、免疫制剂和生物制品等)选定2家OMCL参与检验。通常选取1家OMCL参与ad-hoc API抽检项目检验,如果需要第2家OMCL参与,可以由EMA科学委员会推荐产生,也可以由EDQM依据OMCL既往检验经验、研究方向和设备设施条件等选取;PD CAPs抽检项目是在实施抽样的同时,OMCL申请承担检验,对OMCL的遴选标准与其他抽检项目保持一致。EDQM制定检验时间分配表以协调CAPs抽检与成员国药品监管项目时间。检验流程管理计划如图5所示。



图5 欧盟CAPs抽检检验流程管理计划

OMCL的遴选标准。(1)首要标准:①技术/设施设备要求。质量体系符合ISO 17025要求、执行OMCL指南并已通过同业或国际认可机构评估;②实现CAPs在参与抽检的OMCL之间最佳分配。

(2)一般标准:①内部工作管理和人员配备可保障按时完成CAPs检验;②隶属于监管机构/审评成员国;③隶属于协同审评成员国;④位于欧洲经济区成员国;⑤进行再检验时,优先选择承担首次检验的OMCL。需要OMCL之外的检验机构参与检验的特殊情形,应同样参照上述标准考核检验机构的保密管理、无利益冲突及质量管理。

EDQM分发检验方案至OMCL,OMCL最后确认是否如期参与检验。EDQM将药品检验任务书和检验时间分配表分发至承检OMCL,EDQM和OMCL签订检验任务书规定保障检验开展的各项基本条款,例如检验时限和数据报送要求等。

2.5 制定抽样计划

EDQM制定抽样计划。通常每个品种选定欧盟3个成员国各抽取1批次样品。抽样量取决于检验需要,涉及药品的规格、剂型、可及性、市场规模以及临床应用等,对于孤儿药或适应症窄的品种,在满足检验用量前提下适当减少抽样批次。PD CAPs

抽检项目要求每个品种至少抽取3批次，如果少于3批次虽然可以检验，但会影响结果的确证性。仿制药抽检项目和生物类似药抽检项目的抽样量与不同商品名药品的数量有关，如表2所示。

表2 仿制药抽检项目和生物类似药抽检项目抽样量

商品名数量	仿制药抽检项目	生物类似药抽检项目
1	抽取3批次样品	抽取3批次样品
2	每个商品名药品各抽取2批次样品	每个商品名药品各抽取1批次样品，第3批样品取自上市成员国数量最多的商品名药品。
3	每个商品名药品各抽取1批次样品	每个商品名药品各抽取1批次样品
> 3	每个商品名药品各抽取1批次样品	优先选取上市成员国数量多的商品名药品；选取药品清单中的3种商品名药品。

抽样计划要求选取最为接近患者的药品供应环节抽样。优选药品使用环节如零售药店或医院药房抽样，其次优选药品代理商抽样，上述环节无法完成抽样时方可选择在MAH库房抽样；仿制药抽检项目，应尽可能从供应链的所有环节（批发企业、药房和医院）抽取样品。抽样受所抽样品的可及性、EDQM抽样量要求、抽样方法及检查员因素影响，实际抽样多发生在生产环节或批发环节^[4-5]。

n-1年8/9月（生物类似药抽检项目n+1年10月之前），EDQM依据抽样计划制作抽样调查表单（包含药品信息、已获准上市的国家、拟抽样国家

和拟抽样量）分发至成员国药品监管机构，要求其确认各自市场拟抽检药品的可及性。对于可及性不足的成员国，将重新分配抽样任务。同年11月之前，EDQM确定最终抽样计划。

3 抽检实施的管理

3.1 实施抽样

抽样工作自n年（生物类似药抽检项目n+2年）第1季度启动直至第2季度结束。抽样工作包含凭单更换、抽样信息通知、抽样任务书等步骤，如图6所示。PD CAPs抽检项目、ad-hoc API抽检项目以及仿制药抽检项目和生物类似药抽检项目活性物质的抽样要求略有不同。

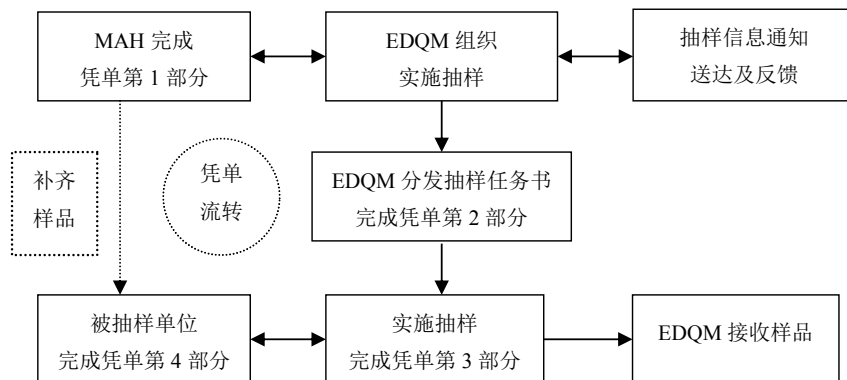


图6 欧盟 CAPs 抽检实施抽样流程

抽样前送达凭单。抽样年（仿制药抽检项目和生物类似药抽检项目通常在抽样开始前一年11月下旬/12月上旬），EDQM向MAH分发用于快速更换样品的凭单，EDQM在凭单的第1部分列出检验项目和检验方案要求的最大样品量，凭单的第1部

分由MAH签署，确认履行尽快更换被抽样单位被抽取样品的职责，MAH应在2~4周内将签字的凭单原件退回EDQM保存。

抽样前送达抽样信息通知。EDQM向成员国的药品检查或监管相关部门的抽样联系人发出抽样信

息通知(生物类药抽检项目要求11月/12月上旬)作为抽样预先通知,列明预期抽样规模、预期抽样量以及计算依据等信息,以便尽早发现任何可能影响抽样的问题。

送达抽样任务书启动抽样。EDQM填写凭单第2部分。EDQM按月向成员国抽样联系人送达正式抽样任务书,任务书包括附函、凭单、抽样表单、运输成本表、收货条件表单和抽样量计算依据,仿制药抽检项目、生物类似药抽检项目和PD CAPs抽检项目要求与送达抽样任务书的同时,EDQM向MAH送达附函和抽样表单,要求MAH提供无市售检验用试剂和标准品及其他资料(检验报告、原料安全性数据表单等)。

抽样后完成凭单更换。抽样人员完成抽样后,填写凭单的第3部分并注明实际的抽样量,被抽样单位负责人在抽样凭单的第4部分签字确认抽样地点、抽样药品类型和数量。抽样人员立即将填写完毕的凭单寄送至MAH,同时将样品在符合存储要求的条件下寄送至EDQM。MAH通常在收到凭单1个月内,按照凭单第3部分的实际抽样量及时补齐被抽样单位被抽取的样品。

PD CAPs抽检项目抽样。n年9月底之前,EDQM向抽样人员发送PD CAPs列表和市场状况清单,抽样人员复核确认药品是否符合抽样要求。EDQM每年会向抽样人员发送2次抽样提醒,以确保抽样人员持续开展对PD CAP的复核确认。当抽样人员确认PD CAP符合抽样要求时,EDQM立即送达抽样任务书,开始抽样。EDQM根据抽样进展及时更新PD CAPs列表,列表中品种仅能由成员国抽取一次,如果多地区抽样人员同时确认同一品种符合抽样要求,EDQM则根据任务平均分配原则确定抽样地区。

ad-hoc API抽检项目抽样。EDQM在EMA支持下协调抽样,EMA的GMP检查员可参与抽样工作。EDQM依据需要联系API生产企业或抽检CAP的MAH,要求按时提供抽样任务书中要求的标准品或其他关键试剂等。

仿制药抽检项目和生物类似药抽检项目对活性物质抽样时,MAH提供近期生产制剂使用的5批最新活性物质清单,EDQM和科学顾问从该清单中选取1批,由MAH提供该批活性物质供抽样。此外,可由GMP检查员在相关活性物质或制剂生产企

业抽取,或者由抽样人员索取与抽样药品批次对应的活性物质批次。

规定2~8℃存储的药品或原料药,采用温控材料、冷却装置等以确保运输过程符合存储温度要求,EDQM收样时复核运输过程的温度记录。EDQM参照标准和样品中心对所有收到的样品加贴标签,列明样品名称、批号、储存条件和有效期等重要信息。

3.2 实施检验

EDQM负责样品分发。EDQM依照检验方案要求将样品和其他相关文件(检验报告、原料安全性数据表单等)送达检验机构。OMCL应对收到的样品进行验视,着重检查有特殊温控要求的样品,任何与预期外观的偏差应及时反馈EDQM,由EDQM开展调查。

OMCL按照检验方案要求实施检验,OMCL不需要对检验方案中的检验方法再验证,未经EDQM和OMCL协商同意,检验任务不可进一步分包。PD CAPs抽检项目主要是确证真实性,根据品种类型和OMCL检验条件,依照相关指导原则选择检验项目^[13]。2家OMCL参与检验且存在争议问题时应先自行沟通,对于涉及检验结果或可能影响所有OMCL检验程序变更的问题由EDQM负责沟通。

欧盟CAPs抽检对检验时限有明确要求。一般要求化学药品40个工作日、非化学药品65个工作日完成检验;PD CAPs抽检项目要求承检机构于收到样品后65个工作日完成检验;ad-hoc API抽检项目要求承检机构按照检验任务书的时限要求完成检验;根据是否需要再检验或检验方案中包含活性物质检验或检验过程中遇到问题等情形的不同,药品检验周期可适当延长。

PD CAPs抽检项目要求由承检机构完成检验报告,承检机构可以自拟模板但应当包含检验对象基本信息、检验方法、检验项目、检验结果和检品是否存在真实性风险的结论等关键信息。因为抽检批次药品的详尽信息,如原料来源和包材等,只有生产企业掌握,抽检并不能完全确证药品的真实性,因此,PD CAPs检验报告要求着重强调检品检验结果和原厂检验之间的异同。

4 抽检结果运用管理

4.1 形成CAPs检验报告

EDQM负责完成CAPs检验报告(CAPs Testing

Report, CTR)。依据检验机构的检验结果报告, EDQM在1月内完成CTR; 依据检验机构PD CAPs 检验报告, EDQM在1月内完成简略CTR。仿制药抽检项目和生物类似药品抽检项目要求CTR应包含: ① INN组/生物类似药品组药品检验和结果总结报告; ②检验结果为符合规定的药品, 应提供已完成检验且无理由质疑样品/批次是否符合规定的确认; ③检验结果为不符合规定的药品或应EMA要求的特殊情形, 应提供单个样品的检验报告。

EDQM将CTR报告EMA并分发给所有抽样人员和参与检验OMCL。EMA将CTR分发给MAH, 并将所有仿制药抽检项目和生物类似药品抽检项目的CTR送达R/CR, R/CR将结合CTR以及MAH的说明开展进一步评价, EMA根据需要可将R/CR的反馈意见连同进一步监管要求告知MAH。

4.2 实施监管行动

EMA负责因检验结果而启动的监管行动。EMA秘书处、R/CR、EDQM、OMCL与MAH之间设有沟通说明机制^[10,12,14], 用于解决检验中发现的问题。对于检验结果不符合规定的情形, 考虑采取诸如启动质量缺陷程序、复检和检查等监管措施。截至2018年, 有4批次药品因CAPs抽检结果启动召回, 由唑来膦酸检验结果不符合规定引发的监管行动查实唑来膦酸生产企业存在交叉污染的GMP缺陷^[2,4,10]。2019年, EDQM将1项“不符合规定”检验结果、若干监管和技术发现报告EMA开展后续监管行动^[3]。

4.3 形成抽检项目报告

EDQM为抽检项目报告编写主体。EDQM应分别于n年6月1日提交中期报告和n年12月1日之前报告年度计划中未执行事项, EMA将该报告作为预算规划依据; EDQM应于n+1年9月1日前提交抽检年度报告和年度财务报告, 于n+1年10月1日前就CAPs抽检年度报告和年度财务报告中未涉及的重要信息进行补充报告; EDQM应于n+1年10月底前完成CAPs抽检全球报告, 对抽样和检验情况以及参与机构人员情况进行说明; EDQM应于n+3年11月, 编撰完成5年CAPs抽检总体报告。

5 讨论与结论

近年来, 我国修订和发布《中华人民共和国药品管理法》^[15]、《药品质量抽查检验管理办法》^[16]、《药品抽样原则及程序》^[17], 我国药品抽

检规范性文件体系日趋完善, 药品审评审批制度改革、仿制药一致性评价、国家药品集中采购等医药政策^[10,18]对提高药品监管现代化管理水平有新期待, 我国药品抽检可借鉴欧盟CAPs抽检举措, 不断推进我国抽检工作的精细化管理。

5.1 科学规划保障抽检服务监管

EMA和EDQM制定仿制药品抽检项目和生物类似药抽检项目5年规划, 在保证抽检工作连续性的同时, 根据监管要求每年对规划做出适当调整。为增强抽检项目的科学性和有效性, EDQM设置科学顾问为仿制药品抽检项目和生物类似药抽检项目提供技术支撑, 通过调查和综合评价, 从OMCL中择优确定科学顾问, 综合评价标准^[8-9]分为5方面: ①参与欧盟药典专论的开发和/或针对相同分子结构开展生物标准品(Biological Reference Preparation, BRP)合作研究; ②具有CAPs检验经验; ③作为审评员与协同审评员参与CAPs上市评价; ④具备大部分乃至全部的拟开展的检验项目(尤指生物检定)的检验能力; ⑤承担常规抽检、仿制药和生物类似药抽检任务。

5.2 可行性研究保障抽检项目严谨性

欧盟CAPs抽检根据监管需求不断丰富抽检内容, 新的抽检项目在引入之前均要求完成可行性研究。为强化仿制药质量监管, 2011年选取氯吡格雷仿制药品种开展CAPs抽检可行性研究^[4], 2014年起正式实施每年2个品种仿制药抽查检验项目^[5-6]; 欧盟CAPs抽检每年抽检生物制品品种数量维持在15~20个品种规模^[7,10], 但生物类似药上市数量不断增加, 2014年CAPs专家团队选取非格司亭制剂进行初步研究^[4], 2015年, 通过可行性研究进一步确证CAPs生物类似药抽检项目的科学可行^[4,7]。CAPs生物类似药抽检项目实施中要求, 确定检验方案之前应先行完成生物类似药检验方案草案的可行性研究。

5.3 避免抽检影响药品可及

药品短缺是我国乃至全球亟待解决的问题^[19-20]。欧盟CAPs抽检在制定抽样计划时, 综合考虑品种、上市成员国的情况, 对于存在潜在可及性风险的药品降低抽样批次或更换抽样地区; 启动抽样时, 通过凭单更换将抽样信息及时告知MAH, MAH可提早准备以缩短快速更换被抽取样品用时; 通过送达抽样信息通知, 为抽样成员国预

留准备时间, 为避免出现危及生命的药品可及性问题, 抽样人员可要求被抽样单位针对该品种提前新增不低于拟定抽样量的库存, 抽样原则要求抽样人员必须在企业原库存中抽取样品, 不得从新增库存中抽样。

欧盟CAPs抽检规模不断扩大, 精细化管理水平不断提升。欧盟CAPs抽检自最初每年9个品种增加至每年50~60个品种, 2008-2017年抽检品种量是1998-2007年抽检品种量的1.5倍^[2,4,10]; 欧盟CAPs抽检形成了常规抽检项目和仿制药抽检项目、生物类似药抽检项目、PD CAPs抽检项目、ad-hoc API抽检项目各有侧重又互为补充的抽检格局。欧盟CAPs抽检的精细化管理举措, 以问题为导向规划5年期抽查检验项目, 可行性研究确证抽查检验项目, 从OMCL中择优确定科学顾问等, 对我国药品监管具有参考价值。

参考文献:

- [1] EMA. Sampling and Testing of Centrally Authorised Products: Objectives and Description of the Programme [EB/OL]. (2005-01-06) [2020-02-24]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/sampling-testing-centrally-authorized-products-objectives-description-programme_en.pdf.
- [2] EMA. Ten Years of Sampling and Testing of Centrally Authorised Products: 1998-2007[EB/OL]. (2008-07-21) [2020-02-24]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ten-years-sampling-testing-centrally-authorized-products-1998-2007_en.pdf.
- [3] EDQM. CAP Sampling & Testing Programme[EB/OL]. (2020-01-01) [2020-02-24]. <https://www.edqm.eu/en/CAP-programme-613.html>.
- [4] EMA. 20 Years of Sampling and Testing of Centrally Authorised Products 1998-2017[EB/OL]. (2019-03-28) [2020-02-24]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/20-years-sampling-testing-centrally-authorized-products-1998-2017_en.pdf.
- [5] EDQM. General Procedure for Sampling and Testing of Centrally-Authorised Products[EB/OL]. (2018-12-01) [2020-02-24]. https://www.edqm.eu/sites/default/files/medias/fichiers/CAP/general_procedure_for_sampling_and_testing_of_centrally_authorized_products.pdf.
- [6] EDQM. Sampling and Testing of Centrally Authorised Products-Procedure for Generics Programme[EB/OL]. (2018-12-01) [2020-02-24]. https://www.edqm.eu/sites/default/files/medias/fichiers/CAP/general_procedure_for_sampling_and_testing_of_generic_centrally_authorized_products.pdf.
- [7] EDQM. Sampling and Testing of Centrally Authorised Products-Procedure for the Biosimilars Programme[EB/OL]. (2018-12-01) [2020-02-24]. https://www.edqm.eu/sites/default/files/medias/fichiers/CAP/sampling_and_testing_of_centrally_authorized_products_-_procedure_for_the_biosimilars_programme.pdf.
- [8] EDQM. Sampling and Testing of Centrally Authorised Products-Procedure for Parallel Distribution Programme[EB/OL]. (2018-12-01) [2020-02-24]. https://www.edqm.eu/sites/default/files/medias/fichiers/CAP/sampling_and_testing_of_centrally_authorized_products_-_procedure_for_parallel_distribution_programme.pdf.
- [9] EDQM. Sampling and Testing of Centrally Authorised Products-Procedure for Ad hoc API Programme[EB/OL]. (2018-12-01) [2020-02-24]. https://www.edqm.eu/sites/default/files/medias/fichiers/CAP/sampling_and_testing_of_centrally_authorized_products_-_procedure_for_ad_hoc_api_programme.pdf.
- [10] 王胜鹏, 朱炯, 张弛, 等. 中国与欧盟药品抽查检验监管对比研究[J]. 中国药事, 2020, 34(2): 146-157.
- [11] EMA. Sampling and Testing of Centrally Authorised Products: Development of Risk-based Approach for the Selection of Products[EB/OL]. (2008-01-10) [2020-02-24]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/sampling-testing-centrally-authorized-products-developmentrisk-based-approach-selection-products_en.pdf.
- [12] EMA. Standard Operating Procedure for Sampling and Testing of Centrally Authorised Products-Reports Circulation and Follow-up Procedure[EB/OL]. (2011-05-13) [2020-02-24]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/sop/standard-operating-procedure-sampling-testing-centrally-authorized-products_en.pdf.
- [13] EDQM. An "aide-mémoire" for the Testing of Suspected Illegally Traded and Falsified Medicines[EB/OL].

- OL]. (2019-04-01) [2020-02-24]. https://www.edqm.eu/sites/default/files/medias/fichiers/OMCL/Falsified_illegally_traded_medicines/omcl_aide_memoire_for_the_testing_of_suspected_illegally_traded_and_falsified_medicines_pa_ph_omcl_06_81_r10_january_2020.pdf.
- [14] 周静, 邵蓉, 董作军. 信息沟通机制在欧盟CAPs年度抽验中的应用及对我国药品评价抽验的启示[J]. 中国新药杂志, 2015, 24(11): 1211-1218.
- [15] 全国人民代表大会. 中华人民共和国药品管理法[EB/OL]. (2019-08-26) [2020-02-24]. <http://www.npc.gov.cn/npc/c30834/201908/26a6b28dd83546d79d17f90c62e59461.shtml>.
- [16] 国家药品监督管理局. 国药监药管〔2019〕34号 国家药监局关于印发药品质量抽检管理办法的通知[EB/OL]. (2019-08-19) [2020-02-24]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2196/357543.html>.
- [17] 国家药品监督管理局. 药监综药管〔2019〕108号 国家药监局综合司关于印发药品抽样原则及程序等文件的通知[EB/OL]. (2019-12-26) [2020-02-24]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2196/357543.html>.
- [18] 国家药品监督管理局. 2018年第102号 国家药品监督管理局关于仿制药质量和疗效一致性评价有关事项的公告[EB/OL]. (2018-12-28) [2020-02-24]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/334161.html>.
- [19] 王胜鹏, 朱炯, 高志峰, 等. 重点短缺药品及供应保障措施探讨[J]. 中国药事, 2018, 32(8): 1034-1042.
- [20] 袁雪丹, 傅鸿鹏. 全球药品短缺管理及其对我国的启示[J]. 中国卫生经济, 2016, 35(11): 60-63.

(收稿日期 2020年3月6日 编辑 郑丽娥)