

新修订的《生物制品批签发管理办法》对检验业务流程的影响及对策

薛晶, 黄清泉, 张洁 (中国食品药品检定研究院, 北京 102629)

摘要 目的: 研究2021年3月1日实施的《生物制品批签发管理办法》(以下简称2020版办法)对部分非检验环节业务流程提出的新要求, 为批签发机构相关人员在批签发工作中贯彻落实提供参考。方法: 从流程管理的角度出发, 对比2020版办法和同步废止的2017版《生物制品批签发管理办法》, 分析二者的不同之处对部分业务流程可能带来的影响, 并对今后的工作提出针对性的建议。结果: 2020版办法对生物制品批签发的资料审核、样品受理、证书制发、复审、信息公开等流程提出了多项新要求, 进一步规范了批签发管理工作。结论: 新修订的《生物制品批签发管理办法》的发布和实施, 对批签发工作提出了新的、更高的要求, 相关人员应加强学习、尽快适应。

关键词: 生物制品; 批签发; 管理办法; 检验业务; 流程

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2021)08-0871-06

doi:10.16153/j.1002-7777.2021.08.004

Impact of the Newly-revised "Regulations for Lot Release of Biological Products" on Some Inspection Processes and Countermeasures

Xue Jing, Huang Qingquan, Zhang Jie (National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China)

Abstract Objective: To provide references for the relevant personnel of the batch issuing institutions to implement the batch issue work and study the new requirements for non-inspection links in the business process of the "Administrative Measures for the Batch Issue of Biological Products" implemented on March 1, 2021. **Methods:** From the perspective of process management, this paper compares the 2020 version of the method and the 2017 "Administrative Measures for the Batch Issue of Biological Products" of the synchronous abolition method, the possible impact of the differences between the two versions of regulations on some business processes was analyzed, and some targeted suggestions for future work were put forward. **Results:** The 2020 version of the measures puts forward a number of new requirements for the process of data audit, sample acceptance, certificate preparation and distribution, reviews, information disclosure and so on. Then the management of batch issuance of biological products was further standardized. **Conclusion:** According to the release and implementation of the newly-revised "Administrative Measures for the Batch Issuance of Biological Products", new and higher requirements for the batch issuance work were put forward. Relevant personnel should strengthen learning and adapt to the implemented regulation as soon as possible.

Keywords: biological products; lot release; regulations; inspection; process

2020年12月11日,国家市场监督管理总局令第33号公布,修订后的《生物制品批签发管理办法》^[1](以下简称2020版办法)自2021年3月1日起实施。2017年12月29日,原国家食品药品监督管理总局令第39号公布的《生物制品批签发管理办法》^[2](以下简称2017版办法)同时废止。2020版办法根据新修订的《中华人民共和国药品管理法》(以下简称《药品管理法》)^[3]和新制定的《中华人民共和国疫苗管理法》(以下简称《疫苗管理法》)^[4]修订,旨在加强生物制品批签发工作监督管理,规范生物制品批签发行为,保证生物制品安全、有效。2020版办法明确了批签发职责分工和批签发机构等的职责,完善了重大质量风险产品查处程序;规范了批签发管理要求,明确了批签发豁免情形、检验项目和频次要求,强化了生产工艺偏差管理;落实了上市许可持有人主体责任,强化了全生命周期管理要求^[5]。目前我国正在加快各省、自治区、直辖市的批签发机构建设,逐步实现批签发工作的下放,以减轻当前以中国食品药品检定研究院(以下简称中检院)为主的全国共8家批签发机构的负担,缩短批签发时间,降低企业样品运输及产品仓储成本,加快生物制品上市时间,满足市场需求。本文结合批签发业务流程中部分非检验环节的工作实际,对2020版办法和2017版办法在资料审核、样品受理、证书制发、复审、信息公开等几个环节的要求进行了对比,对2020版办法的实施可能对检验业务流程带来的影响进行了分析,同时提出相应的对策。以期为批签发机构相关人员在批签发工作中贯彻落实2020版办法提供参考,为批签发工作的流程管理提供建议。下一步,随着2020版办法多个配套文件的落地,相关检验业务流程将持续调整和完善。

1 资料审核

2020版办法贯彻落实了新修订的《药品管理法》、新制定的《疫苗管理法》及其他药品管理相关规范性文件,进一步夯实了上市许可持有人的主体责任。

1.1 关键人员变动情况的说明

2020版办法第十五条“批签发申请人申请批签发时应当提供的资料(七)”中,对关键人员变动情况的说明一项,除保留2017版办法中的“质量

受权人”外,增加了“生产管理负责人”和“质量管理负责人”,是新法规进一步夯实上市许可持有人主体责任,强化全生命周期管理要求的体现,在资料审核时应予以关注。

1.2 合法生产的相关文件

新修订的《药品管理法》第四十三条规定“从事药品生产活动,应当遵守药品生产质量管理规范,建立健全药品生产质量管理体系,保证药品生产全过程持续符合法定要求。”该条款意味着,新版《药品管理法》取消了对药品生产企业颁发GMP证书,GMP证书到期后不再续发,并且不再作为合法生产的证明,再次强化了上市许可持有人的主体责任。2020版办法第十五条“批签发申请人申请批签发时应当提供的证明性文件(三)”中,使用“合法生产的相关文件”替代2017版办法中的“合法生产的证明性文件”。但取消GMP证书不代表取消GMP检查,在资料审核时,应注意申请人提交的GMP符合性检查的相关文件,如药品GMP检查结果通知书、药品GMP飞行检查结果通知书等。

1.3 上市后变更的批准或备案文件

2020版办法第十五条“批签发申请人申请批签发时应当提供的证明性文件(四)”中,在2017版办法“上市后变更的批准文件”的基础上增加了备案文件,表述为“上市后变更的批准或者备案文件”,修订依据为国家药品监督管理局关于发布《药品上市后变更管理办法(试行)》的公告(2021年第8号)^[6]。《药品上市后变更管理办法(试行)》第五条规定“注册变更管理类别根据法律法规要求和变更对药品安全、有效和质量可控性可能产生影响的风险程度,分为审批类变更、备案类变更和报告类变更,分别按照《药品注册管理办法》《药品生产监督管理办法》的有关规定经批准、备案后实施或报告。”因此在资料审核时,应注意申请人可以提交上市后变更的备案文件。

1.4 批签发有关生产工艺偏差管理等方面的内容

《疫苗管理法》第三十一条规定“对生产工艺偏差、质量差异、生产过程中的故障和事故以及采取的措施,疫苗上市许可持有人应当如实记录,并在相应批产品申请批签发的文件中载明;可能影响疫苗质量的,疫苗上市许可持有人应当立即采取措施,并向省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门报告”。2020版办法在第三条、第十五

条、第二十条和第二十五条中对有关内容进行了丰富和完善,强化了批签发有关生产工艺偏差管理等方面的内容。例如在第十五条中,增加了“申请疫苗批签发的,还应当提交疫苗的生产工艺偏差、质量差异、生产过程中的故障和事故以及采取措施的记录清单和对疫苗质量影响的评估结论;可能影响疫苗质量的,还应当提交偏差报告,包括偏差描述、处理措施、风险评估结论、已采取或者计划采取的纠正和预防措施等。对可能影响质量的重大偏差,应当提供所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门的审核评估报告”的资料要求,在资料审核时应予以关注。

2 样品受理

2020版办法贯彻落实了新制定的《疫苗管理法》的相关要求,提升了疫苗等生物制品的供应保障能力,优化了生物制品的进出口监管工作^[7]。

2.1 批签发豁免

《疫苗管理法》第二十八条规定“预防、控制传染病疫情或者应对突发事件急需的疫苗,经国务院药品监督管理部门批准,免于批签发。”2020版办法增加了第十八条予以明确。该条款与WHO于2013年发布的《疫苗批签发指导原则》2.1.6^[8]中“所有批次的疫苗均应由疫苗国家监管机构(National Regulatory Authority, NRA)/国家质量控制实验室(National Control Laboratory, NCL)签发,但对于规定的例外情况,如紧急公共卫生事件,也可豁免批签发过程”相一致。该条款意味着,对于免于批签发的疫苗,通过国家药品监督管理局的审批即可上市。但《疫苗批签发指导原则》2.1.6同时指出“允许豁免批签发的情况,以及在缺乏批签发下的后续质量保证措施,应结合相关法规制定。”2020年初至今,全世界遭遇了百年不遇的新冠病毒疫情,目前我国多个新冠疫苗附条件获批上市并开始在全国范围内大规模接种。对于诸如新冠疫苗这种为应对突发公共卫生事件供紧急使用的疫苗,本着急事急办、特事特办的原则,如何在现行法律法规框架内开展检验业务,才能在标准不降低、质量有保障的前提下,完成上市后监管,尚无相关的指导性文件。建议有关部门尽快总结经验,制定配套文件,出台工作细则。

2.2 同步批签发

2020版办法第十七条规定“对于国家疾病防

控应急需要的生物制品,经国家药品监督管理局批准,企业在完成生产后即可向批签发机构申请同步批签发”。该条款较之2017版办法明确提出了“同步”的说法,简化了批签发流程,提升了批签发效率。但受理时应注意,申请人应提供国家药品监督管理局同意同步批签发的相关证明文件。此外,2020版办法第二十八条还规定“同步批签发过程中出现检验结果不符合规定情况等需要申请撤回批签发的,应当说明理由,经批签发机构同意后方可撤回。”在受理同步批签发撤检申请时,还应注意主检科室是否已同意撤回。对于同步批签发过程中申请撤回的,需要具体问题具体分析,建议有关部门在后续制定2020版办法配套文件时,明确分情形处置的工作细则。

2.3 出口疫苗

考虑到我国疫苗产业发展迅速、未来疫苗出口可能持续增加的现状,2020版办法第四十五条增加了“出口疫苗应当符合进口国(地区)的标准或者合同要求,可按照进口国(地区)的标准或者合同要求申请批签发”的规定,提前做好了疫苗出口的政策保障。我国目前申请出口疫苗批签发的数量较少,批签发机构暂无针对出口疫苗的批签发检验业务SOP文件。2020版办法的实施对于促进我国疫苗产品出口,在国际市场上抢占先机是一重大利好,预计未来申请出口疫苗批签发的数量将会增加,下一步批签发机构应尽快完善相关SOP文件,如出口检验业务受理要求、中英文检验报告书出具规范等,以适应产业发展的需要。

3 证书制发

3.1 推出电子化批签发证明性文件

2020版办法第二十九条规定“批签发机构签发的批签发电子证明与印制的批签发证明具有同等法律效力。”该条款为2020版办法在提升疫苗等生物制品供应保障能力方面的体现。在使用印制批签发证明性文件的同时,为贯彻落实党中央、国务院关于深入推进“放管服”改革的重大部署,国家药品监督管理局搭建了网上办事大厅(简称“一网通”平台),即将推出电子化批签发证明性文件。批签发通过后申请人可以直接在网上打印批签发证明性文件,流程如图1所示。可以看出,国家药品监督管理局药品追溯体系研究和药品信息化建设日臻完善,进一步保障了公众用药安全。在电子化

证照大力推行、“智慧监管”逐步完善的时代背景下,预计不久的将来,印制的批签发证明将彻底被

批签发电子证明取代。

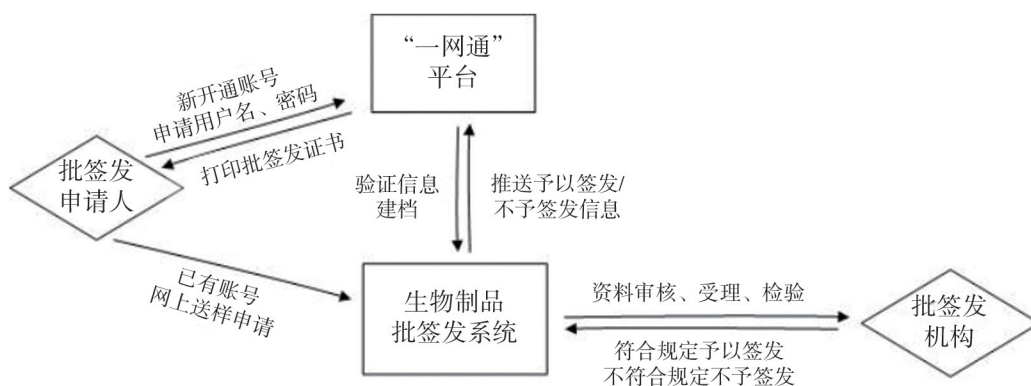


图1 生物制品批签发“一网通”平台办理流程示意图

3.2 取消进口批签发生物制品检验报告书

2020版办法第四十五条规定“国家药品监督管理局规定批签发的生物制品,生物制品批签发证明可作为产品合格的通关证明。”该条款为2020版办法在优化生物制品进出口监管工作方面的体现,可以提升通关效率,更好地释放政策红利。因此,对于进口生物制品,自2021年3月1日起,批签发机构不再出具检验报告书。

3.3 批签发机构专用章亟待更新

2020版办法新增第四十六条,明确规定了生物制品批签发专用章命名为“国家批签发机构专用章”,而目前批签发机构使用的专用章名称为“国家药品监督管理局批签发专用章”,不符合相关规定,需要尽快更新印章。

4 复审

在不予复审的情形中,2020版办法第三十五条除保留了2017版办法的(一)至(四)情形外,增加了“(五)未在规定时限内提出复审申请的”和“(六)其他不宜进行复审的”两种情形。其中(六)为新增的兜底条款,在受理复审申请时如有遇到,应及时与主检科室沟通,建议详细记录不宜复审的理由,作为处理后续相似情形的复审申请的参考依据。

5 信息公开

2020版办法明确了批签发结论的公示要求,是贯彻落实新制定的《疫苗管理法》相关要求的体现。《疫苗管理法》第二十六条规定“国务院药

品监督管理部门、批签发机构应当及时公布上市疫苗批签发结果,供公众查询”。2020版办法在第三十七条、第三十九条中予以明确,要求“及时公布已通过批签发的产品信息,包括产品名称、批号、企业、效期、批签发证明编号等。”较之2017版办法中“汇总公开已完成批签发的产品批签发结论”的说法更为准确、清晰,不易产生歧义。批签发机构应在官网的信息公开板块下设置“生物制品批签发数据查询”专栏,供公众查询已公示的签发产品情况。但应注意,国家规定的储备疫苗信息,或其他涉及国家秘密的、不宜公开的品种或信息,不予公开。

6 讨论

6.1 “药品上市许可持有人”一词需要贯穿在批签发工作的全部流程中

新修订的《药品管理法》第六条规定“国家对药品管理实行药品上市许可持有人制度。药品上市许可持有人依法对药品研制、生产、经营、使用全过程中药品的安全性、有效性和质量可控性负责。”2020版办法全文使用“药品上市许可持有人”一词替代2017版办法中的“药品生产企业”“制药企业”等说法,明确了药品生产质量的第一负责人由厂家变为上市许可持有人。因此,对于批签发工作涉及样品信息的全部表格或记录,如申请环节的批签发申请表、样品受理环节的批签发登记表、检验环节的试验记录、检验报告、证书制发环节的批签发证明等,均需要按照新法规的要求

做相应项目的补充或修订。

6.2 需扩大国家批签发的生物制品品种范围

对于已实施国家批签发的生物制品, 2020版办法在第二条中仅做了原则性表述, 具体品种范围未做规定。原国家食品药品监督管理局于2007年11月15日发布了“关于进一步加强生物制品批签发管理工作有关事项的通告(国食药监注[2007]693号)”(以下简称通告)^[9], 通告以附件的方式印发了《已实施国家批签发的生物制品品种目录》, 其中包括疫苗类制品49种; 血液制品4种; 用于血源筛查的体外诊断试剂9种。我国近年来生物制品行业飞速发展, 新增疫苗品种不断增加, 截至2020年6月, 已有59家疫苗生产企业在国家药监局备案, 可生产疫苗品种达60多种^[10]。与此同时, 纳入批签发的血液制品品种亦逐年增加, 2011年至2019年间, 国内血液制品市场整体规模持续增长^[11], 批签发数量的年均增长率约为17.67%。批签发机构目前执行批签发的疫苗类制品有58种; 血液制品有12种; 用于血源筛查的体外诊断试剂有9种。随着2020年底我国多个新冠疫苗陆续附条件获批上市, 批签发的疫苗类制品目录又增加了新冠疫苗。很明显, 2007年印发的品种目录与目前的批签发工作现状已严重不匹配。建议有关部门尽快更新批签发品种目录, 后续有新品种获批上市后以通知等形式予以补充公布, 并逐步将2020版《中华人民共和国药典》收录的全部血液制品纳入批签发管理。此外, 对于用于血源筛查的体外诊断试剂, 在现有品种目录基础上, 建议有关部门适时增加某些地方性、时限性输血相关传染病标志物的检测试剂的批签发, 如HTLV血清学检测试剂等, 同时加快推进落实血源筛查用核酸检测试剂的批签发工作^[12]。

6.3 需要加强对批签发抽样工作人员信息的管理

2020版办法第四条、第十四条明确了批签发责任分工。其中第四条增加了“省、自治区、直辖市药品监督管理部门负责本行政区域内批签发机构的日常管理”的规定, 第十四条要求“省、自治区、直辖市药品监督管理部门确定相对固定的抽样机构和人员并在批签发机构备案。”但在实际工作中, 不少省局对批签发抽样工作人员信息疏于管理, 抽样人员电子签章在批签发系统中只进不出的现象颇为严重。相当数量的已不再担任抽样工作的人员信息长时间滞留在系统中, 一方面给批签发工

作的样品受理带来不便, 另一方面也增加了非授权人员参与抽样的风险。建议有关部门在后续制定2020版办法配套文件时, 进一步明确对省级药品监管部门的要求, 如“批签发抽样工作人员实行任期制, 任期四年, 任期届满后, 抽样授权自动取消”或“负责本辖区范围内批签发抽样工作人员信息库的管理和维护, 遇有抽样人员发生变动时, 无论新增抽样人员或原有人员不再担任抽样工作, 均应主动及时向批签发机构发函备案”等。

6.4 对下一步生物制品批签发工作陆续下放后的建议

现阶段, 我国只有中检院可独立签发全部的疫苗品种, 上海市食品药品检验研究院自2013年4月9日起, 可独立签发指定区域内的流感疫苗, 北京、吉林、湖北、广东、四川、甘肃6省份省级药品检验机构仅承担指定区域内疫苗的无菌和异常毒性等安全性检查, 将结果上报中检院统一签发。根据2019年第十九届中国生物制品年会公布的信息, “省级疫苗批签发机构授权方案”出台在即, 有望在2021年底前完成现有承担疫苗批签发部分检查项目的省级药品检验机构的疫苗批签发授权。按计划未来批签发机构数量还将不断增加, 以实现本地生物制品企业的产品在本地批签发机构申请批签发, 进一步提升生物制品上市速度的目标。2021年我国将接受WHO第3次疫苗国家监管体系(NRA)评估, 与2011年和2014年接受的2次评估相比, 此次评估要求更高, 覆盖范围更广, 不仅仅局限于国家药品监管部门, 各省级乃至市、县级地方药品监管部门作为国家监管体系的组成部分也包含其中^[13]。随着批签发机构的扩容和批签发品种目录的扩大, 建议有关部门重视加强对省级药品监管部门的督导和考核, 同时尽快启动对新授权的批签发机构和新增的批签发品种的业务指导和技术培训, 以达到WHO对疫苗监管的要求, 进一步提升我国疫苗产品在国际社会的影响力。

参考文献:

- [1] 国家市场监督管理总局. 生物制品批签发管理办法(国家市场监督管理总局令第33号)[EB/OL]. (2020-12-11)[2021-4-15]. http://gkml.samr.gov.cn/nsjg/fgs/202012/20201221_324542.html.
- [2] 国家食品药品监督管理局. 生物制品批签发管理办

- 法(国家食品药品监督管理总局令第39号)[EB/OL]. (2017-12-29)[2021-4-15]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypfgwj/ypfgbmgzh/20171229181801761.html>.
- [3] 全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国药品管理法[EB/OL]. (2019-8-26)[2021-4-15]. http://www.gov.cn/xinwen/2019-08/26/content_5424780.htm.
- [4] 全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国疫苗管理法[EB/OL]. (2019-6-29)[2021-4-15]. http://www.gov.cn/xinwen/2019-06/30/content_5404540.htm.
- [5] 国家市场监督管理总局. 市场监管总局发布《生物制品批签发管理办法》[EB/OL]. (2021-12-21)[2021-4-15]. http://www.samr.gov.cn/xw/zj/202012/t20201221_324543.html.
- [6] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《药品上市后变更管理办法(试行)》的公告(2021年第8号)[EB/OL]. (2021-1-12)[2021-4-15]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20210113142301136.html?type=pc&m>.
- [7] 国家药品监督管理局. 《生物制品批签发管理办法》政策解读[EB/OL]. (2020-12-21)[2021-4-15]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhcjd/zhcjdyp/20201218170907142.html>.
- [8] Guidelines for Independent Lot Release of Vaccines by Regulatory Authorities // WHO Experts Committee on Biological Standardization. Sixty-one Report[R]. Geneva: World Health Organization, 2010 (WHO Technical Report Series, No. 978).
- [9] 国家药品监督管理局. 关于进一步加强生物制品批签发管理工作有关事项的通告(国食药监注[2007]693号)[EB/OL]. (2007-11-15)[2021-4-15]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20071115000001790.html>.
- [10] 王冠杰, 邵明立. 中国人用疫苗上市情况分析与发展[J]. 中国疫苗和免疫, 2021, 27(1): 116-120.
- [11] 徐培红, 王英姿, 干荣富. 中国血液制品生产、使用现状及发展趋势分析[J]. 世界临床药物, 2020, 41(8): 655-663.
- [12] 张孝明, 杨振, 石大伟, 等. 欧盟和美国血筛试剂批签发监管制度研究及启示[J]. 中国药事, 2019, 33(9): 1071-1078.
- [13] 龚前飞, 朱馨, 陈桂良. 国外药品检查机构质量体系构建指南介绍及对我国的启示[J]. 中国药事, 2021, 35(4): 438-445.

(收稿日期 2021年5月7日 编辑 李亚徽)