

化学药品药学研制现场核查常见问题分析

胡小娟, 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] 药品研发数据是支持药品审评对药品安全性、有效性、质量可控评价的重要证据,是药品注册现场核查的重要内容。2020年7月1日《药品注册管理办法》正式生效后,药品注册核查也发生了新的变化。本文对近2年化学药品药学研制现场核查情况进行梳理,对研制现场核查要点的变化和常见问题进行分析,为新法实施后药品注册申请人加强药品研发管理提供思路。

[关键词] 注册核查; 研制现场; 常见问题

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)08-0783-04

Analysis of common problems found in pre-approval inspection on researching and developing of chemical drugs

HU Xiao-juan, CAO Yi

(Center for Food and Drug Inspection, National Medical Products Administration, Beijing 100044, China)

[Abstract] The research and development data is the important evidence to prove the safety, effectiveness and quality control of drugs, which also is the important content in pre-approval inspection. New changes have taken place in drug pre-approval inspection after Drug Registration Administration came into force on 1 July 2020. Based on study and analysis of the observations of pre-approval inspection of chemical drugs in the past 2 years, the common problems and changes were put forward. The study provides references for registration applicants and pharmaceutical researchers to improve their quality management.

[Key words] pre-approval inspection; researching and developing; common problems

药品研发数据是支持药品审评对药品安全性、有效性、质量可控评价的重要证据,是药品注册现场核查的重要内容^[1-3]。《药品管理法》、《药品注册管理办法》的修订与实施,赋予了药品注册核查新的定位与要求。2021年国家药品监督管理局食品药品审核查验中心(以下简称核查中心)发布了《药品注册核查工作程序(试行)》及《药品注册核查要点与判定原则(药学研制和生产现场)(试行)》,与2008年发布的《药品注册现场核查管理规定》相比,进一步强化了药品注册核查与审评工作的衔接,进一步细化了药学研制和生产现场核查的要点^[4-8]。

本文对近2年化学药品药学研制现场核查情况进行梳理,分析了研制现场核查要点的变化和常见问题,为新法实施后药品注册申请人加强药品研发管理提供思路。

1 药学研制现场核查要点

2021年发布的《药品注册核查要点与判定原则(药学研制和生产现场)(试行)》药学研制现场核查要点(以下简称2021年核查要点)包括质量管理、处方工艺、样品试制、原辅料与直接接触药品的包装材料和容器(以下简称原辅包)、质量控制、对照品和参比制剂、稳定性、数据可靠性9个方面,它在2008年《药品注册现场核查管理规定》药品注册现场核查要点及判定原则药学方面(以下简称2008年核查要点)工艺及处方研究(1.1~1.3),样品试制(2.1~2.8),质量、稳定性研究及样品检验(3.1~3.10),委托研究(4)的基础上,结合了我

[作者简介] 胡小娟,女,硕士研究生,工程师,主要从事药品质量管理、药品检查研究。联系电话:(010)68441642, E-mail: hxj2010@126.com。

[通讯作者] 曹轶,男,硕士研究生,主管药师,主要从事药品监管、药品检查研究。联系电话:(010)68441698, E-mail: caoyi@163.com。

国药品研发实际和药品监管工作需要,充分吸收了ICH,WHO,PIC/S等国际通行的指南内容,也更加贴合申报资料。相关核查要点对应关系见表1。

表1 2021年与2008年药学研制现场核查要点对应关系

2021年药品注册核查要点与判定原则 (药学研制和生产现场)(试行)	2008年药品注册 现场核查管理规定
(一)质量管理	(一),1,2,3,4 — 1.2,1.3,3.1,3.2 5 4
(二)处方和工艺	(二),1,2 1.1,1.3
(三)样品试制	1,2,3,4 2.1,2.6,2.7,2.8
(四)原辅包	1,2,4 2.2,2.3,2.4 3 —
(五)质量控制	1,2,3 3.3,3.4,3.7
(六)技术转移	(六),1,2,3,4 —
(七)对照品和参比制剂	1 3.5,3.6 2,3 —
(八)稳定性	(八),2 — 1,3 2.7,3.4,3.10 4 3.8,3.9
(九)数据可靠性	(九),2,3,5 — 1,4 3.9,3.10

2021年核查要点在如下几个方面进行了深化:
① 将质量管理作为一个专项进行描述,包括了组织机构与人员、研究记录、文件和记录、变更和偏差管理、委托研究5个方面的要求。2021年核查要点既包含了2008年核查要点中关于与研发工作相适应的仪器设备、场所,委托研究的相关要求,还进一步提出了建立与研究内容相适应的组织机构和质量管理体系,制订相应的管理制度或标准操作规程并遵照实施,并强调了药物进入临床阶段后的变更和偏差管理。② 新增技术转移核查要点,将其看作一个

系统工程,关注研制过程中所获取的产品知识和经验是否转移给生产企业,接受技术转移的生产企业是否有能力实施被转移的技术、生产出符合注册要求的药品。③ 从申报资料出发,将2008年核查要点样品试制,质量、稳定性研究及样品检验,深化为2021年核查要点中样品试制、原辅包,质量控制、对照品、稳定性,同时增加了参比制剂的相关要求,明确关键批次样品在上市申请批准前不得销毁,强调了原辅包内控标准的制定、稳定性方案的制定与实施等。④ 与时俱进在2008年核查要点关于申报资料真实、一致、可追溯的基础上,进一步明确研制单位应当采取有效措施防止数据的修改、删除、覆盖等,以确保数据可靠。现行的核查要点是落实深化药品审评审批改革,鼓励药品创新政策的具体体现。

2 近2年化学药品药学研制现场核查概况

本文对核查中心2020年4月—2022年4月组织的研制现场核查进行分析,筛选了189个化学药品的药学研制现场核查,其中2020年7月1日前按照《总局关于调整药品注册受理工作的公告》(2017年第134号)集中受理品种83个,核查标准为2008年核查要点,共发现问题352项,平均每个品种发现问题4.2项;2020年7月1日后按2020年《药品注册管理办法》受理的品种109个,核查标准为2021年核查要点,发现问题502项,平均每个品种发现问题4.6项。本文将189个药学研制现场核查发现问题按照表1对应关系进行重新统计分析,发现质量管理方面的问题最为突出,其次是质量控制、对照品和参比制剂、数据可靠性方面的缺陷。对于2020年7月1日后受理品种质量管理、技术转移两方面的发现问题较2020年7月1日受理前的品种有明显的增长趋势。见图1和图2。

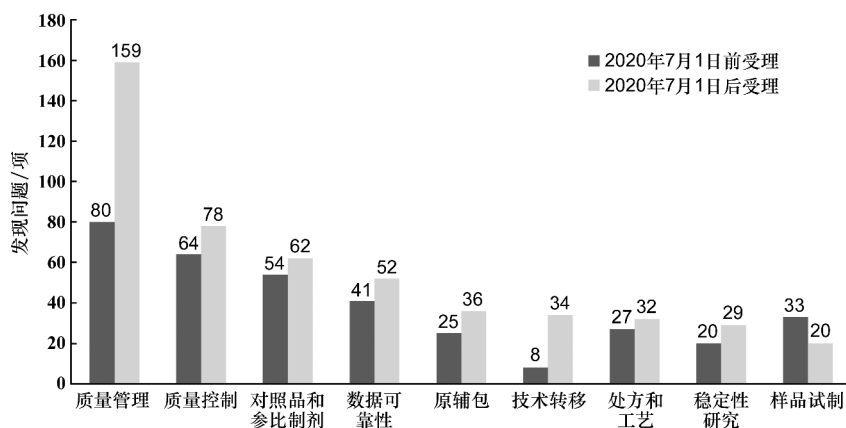


图1 核查中心2020年4月—2022年4月研制现场核查发现问题分布情况

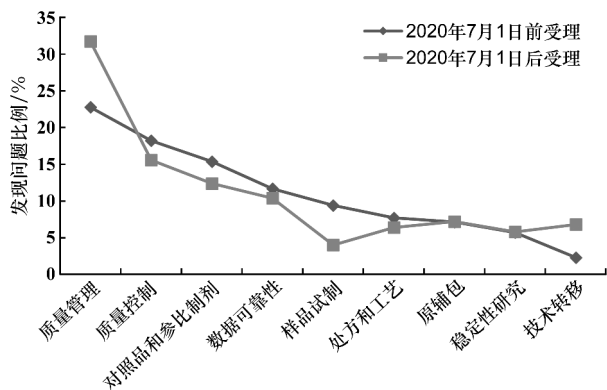


图2 核查中心2020年4月—2022年4月研制现场核查发现问题占比分布

3 药学研制现场核查常见问题分析

3.1 质量管理 从近2年的核查发现问题分析,质量管理方面的问题最为突出,主要包括:① 制度不健全,包括缺少关键性质量管理文件,缺少技术转移、质量标准管理、实验记录与数据管理等文件;文件缺乏适用性,文件规定与现行法规要求不符;文件内容规定不详,缺少具体的流程和操作要求。② 人员培训不到位,相关人员不熟悉操作流程或管理要求,同类问题反复发生。③ 文件规定和实际执行不一致。未按要求对记录进行受控管理,随意发放、使用,无受控措施;记录不完整,缺少实验仪器/试剂/色谱柱来源信息、缺少部分制备过程及参数、缺少数据处理方式等;未按程序进行偏差管理,如中间体收率及含量不符合要求、不同亚批之间中间体波动超出规定范围、缺少调查评估,样品结果异常、超趋势等直接复测,不合格检测结果未按文件规定双人复核,稳定性考察过程中光照度及温湿度等不符合要求、不溶性微粒检测用水不符合《中华人民共和国药典》要求、未按程序调查等;未按程序进行变更管理如部分方法、物料变更未说明变更原因或依据,变更生效后相关的文件、标准、方案未按要求修订。④ 委托研究管理不到位。如未对委托方的能力、质量体系进行评估;委托研究结果审核不严,研究结果与记录或附图不一致;文件和样品交接不可追溯等。

3.2 质量控制 质量研究相关的分析方法学验证、质量对比、样品检验、仪器设备的检定或校验等一直是核查的重要内容。常见问题如下:① 申报资料中部分数据与原始记录不一致,包括申报资料中考察时间,检测方法或条件、样品处理过程等与原始记录不一致。② 分析方法学验证不规范,如中间精密密度

实验由同一位分析员在不同日期完成;分析方法验证方案和报告未按照企业程序进行审核。③ 检验报告不规范,检验依据缺乏追溯性,引用厂家报告或自委托检验结果的项目缺少标注/说明。④ 仪器设备校验不规范。如渗透压仪、刻度吸管、移液枪等未校验或验证范围未涵盖实际使用范围;自校的标准器具精度不满足要求,校验条件或限度不满足检验规程要求;校验操作规程生效时间晚于开始校验的时间;校验记录无法追溯所使用的验证工具、标准品、校验部件;校验报告无结论;自校后未规定使用有效期。⑤ 仪器设备使用不规范。如部分仪器未完成验证即开始使用,未根据验证结果制定使用要求,仪器设备故障维修后未评估或再确认/再验证。

3.3 对照品和参比制剂 对照品和参比制剂方面最常见的问题有:① 未按要求贮存和使用。如对照品未按要求使用惰性气体保存、参比制剂未按照规定的贮存温度保存、对照品未按要求使用前干燥至恒重,要求单次使用的对照品实际多次开瓶使用,对照品或配制的储备液未规定有效期、有效期制定无数据支持或超效期使用,使用记录填写不完整、描述模糊,不便追溯来源和用途。② 对照品未按要求进行标定。如文件规定对照品应标定后使用或实际直接采用原料药成品报告书中结果,文件规定双人标定或采用2种方法进行标定,实际一人标定或采用一种方法标定后即使用。③ 参比制剂使用时间早于入库时间,参比制剂入账数量少于购买数量未记录原因或保留凭证。

3.4 数据可靠性 数据可靠性的主要问题包括申报资料相关内容无法溯源,电子数据可靠性保障不足、选择性使用数据以及支持结论的部分信息未在申报资料中描述。包括:① 纸质、电子数据无法追溯。如现场未能提供部分研究或检验项目的原始记录,缺少部分批次电子原始数据或提供的电子图谱无法读取。② 电子数据可靠性保障不足。如关键批次在无审计追踪功能的仪器上检测,关键批次生产或检验时仪器设备审计追踪未开启或开启不全,用户登录不受控,实验相关人员删除、覆盖、手动积分等权限不受控,部分仪器设备时间不受控可随意更改。③ 电子数据保存不规范。如电子图谱缺失批号、名称、存储路径等追溯性信息,部分仪器设备电子数据未备份、归档,归档的电子数据不全或缺少相关的审计日志等。④ 多次实验或检验,仅记录或计算部分结果。如使用24片多次开展溶出度实验,

选取第1次实验中合格的6片和第3次检测的6片数据作为溶出度数据;仪器中有3次实验,原始记录中仅有第1次和最后1次。⑤影响结果判断的信息不全。如申报资料中仅描述样品的考察时间和条件,未描述样品的生产日期,质量对比实验结论为自制制剂优于参比制剂;申报资料中变更信息描述不全,如部分批次的生产设备、工艺参数,部分项目的检验方法、样品处理方法等。

3.5 技术转移 从发现问题来看,主要为技术转移程序执行不严,转移方案内容不全,包括:①未按规定方式转移。如未规定的形式和流程实施工艺、分析方法转移工作,缺少正式的转移文件和记录或未按规定程序进行双方确认或审批;转移文件归档不全。②技术转移方案或计划内容不全。如未明确接受标准,未对变更事项、人员、设备、工艺、物料等因素进行评估,未说明辅料型号、对照品、色谱柱及其他特殊要求。③技术转移过程不规范。转移过程中的生产偏差,分析方法转移中出现的异常情况,未进行分析评估。④转移内容不完整。未进行分析方法的转移确认;转移后转出方对生产工艺、分析方法的再研究或优化未及时转移给接收方。

4 探讨与建议

研制现场核查是基于申报资料,通过原始记录和数据、药品研制合规性、数据可靠性,确认申报资料真实性、一致性的过程。近2年研制现场核查中发现质量管理、质量控制、数据可靠性、技术转移是研制现场核查的主要问题。进一步分析各问题都不是孤立存在的,关键在于药品研发阶段是否建立了成熟的质量管理体系,进而实现研发与生产的有机衔接。如电子和纸质记录的清晰、准确、及时、原始、可追溯,保持受控状态,既是质量管理的重要内容,也是数据可靠性的保障之一。技术转移要求将在研制过程中所获取的控制工艺及文件和专业知转移给生产企业^[9]。技术转移前的评估、变更及注意事项、明确的接受标准、完整的转移方案、转移过程的执行和偏差处理以及最终的总结,既需要制度明确职责、流程和要求,也需要具体在实践中检验接收方

是否理解、掌握了品种相关的知识^[10]。药品研制单位应重视2021年核查要点中的新要求新变化,将其放在国内外法规指南变化的大环境中去理解,结合研制现场常见问题和企业实际情况,通过自查确定当前药学研制的工作中的不足,以完善质量管理,在实践中持续改进药品研制的管控要求,减少研制过程中的相关问题和风险。

药学研制工作质量直接影响药品能否上市及上市速度,该阶段的研究工作是证明药品质量的关键证据。通过本分析研究,希望为制药行业进一步加强药学研究工作,做好药学研制现场核查准备提供参考。

[参 考 文 献]

- [1] 国家药监局药审中心. 药品注册核查检验启动工作程序(试行)[EB/OL]. (2021-12-20)[2022-10-25]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/c1dd9f7df30d686a2adab91f7f34587e>.
- [2] 历程, 陈桂良. 美国FDA警告信中的数据可靠性缺陷分析及对我国药品监管的启示[J]. 上海医药, 2019, 40(21): 43-48, 61.
- [3] 颜若曦, 曹轶, 董江萍. 药品注册核查中对数据管理要求的研究[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(2): 160-164.
- [4] 国家药品监督管理局. 关于执行药品注册现场核查管理规定有关衔接问题的通知(食药监办[2008]151号)[EB/OL]. (2008-09-01)[2022-10-25]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwyjp/20080901120001391.html>.
- [5] 新华社. 中华人民共和国药品管理法[EB/OL]. (2019-08-26)[2022-10-25]. http://www.gov.cn/xinwen/2019-08/26/content_5424780.htm.
- [6] 新华社. 药品注册管理办法[EB/OL]. (2020-03-30)[2022-10-25]. https://gkml.samr.gov.cn/nsjg/fgs/202003/t20200330_313670.html#.
- [7] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 药品注册核查工作程序(试行)[EB/OL]. (2021-12-20)[2022-10-25]. <https://www.cfdi.org.cn/resource/news/14199.html>.
- [8] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 药品注册核查要点与判定原则(药学研制和生产现场)(试行)[EB/OL]. (2021-12-20)[2022-10-25]. <https://www.cfdi.org.cn/resource/news/14199.html>.
- [9] WHO. WHO guidelines on the transfer of technology in pharmaceutical Manufacturing[EB/OL]. (2021-04-01)[2022-10-25]. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/current-projects/qas20_869_transfer_of_technology.pdf?sfvrsn=552e10bd_13.
- [10] 杜婧, 高胜男. 药品注册核查中对技术转移方面的探讨[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(17): 1684-1688.

编辑: 毕晓帆/接受日期: 2023-02-01