



MRA

国际监管互认动态及影响

2018弗戈制药工程国际论坛

沈菊平 2018, 09 (济南)

前言

FOREWORD

2017年3月2日，美国FDA和欧盟EMA宣布双方达成“互认协议（ Mutual Recognition Agreement , MRA ）”。该协议旨在互认美欧双方GMP检查体系，即：由各自的检查机构对各自境内生产企业的GMP合规性进行审核，而后，FDA可以利用欧盟的检查结果，反之亦然。

目录

CONTENTS

MRA历史背景

EU-USA的MRA

MRA带来的影响

FDA与EMA检查

中国医药行业国际化之路

一、MRA历史背景

背景： 欧盟已经与一些国家达成MRA，如澳大利亚、加拿大、日本等。

欧盟已达成MRA协议的国家			
序	国家	运行阶段	范围
1	澳大利亚	1999年1月1日 人用药	不包括： 先进治疗药品。 信息交换： GMP检查互认；双向报警系统正在运行
		2001年7月1日 兽用药	
2	新西兰	1999年1月1日 人用药	不包括： 先进治疗药品和API 信息交换： GMP检查互认；双向报警系统正在运行
		2001年6月1日 兽用药	
3	瑞士	2002年6月1日	信息交换： 通过 EudraGMDP 数据库实现GMP检查结果信息共享；双向报警系统正在运行 从瑞士进口的药品不再需要在进口时重新检验。
4	加拿大	2003年2月1日	不包括： 人体血液及组织制成的药品、先进治疗药品、API及兽用生物药 双向报警系统正在运行。
5	日本	2004年5月29日	2004年实施时范围有限，目前在协商将无菌药品、生物制品及API纳入。 信息交换： 通过 EudraGMDP 数据库实现GMP检查结果信息共享；双向报警系统正在运行
6	以色列	2013年1月19日	不包括： 医用气体、homeopathic medicines、临床试验、人体血液及组织制成的药品、兽用免疫药品、先进治疗药品 信息交换： 双向报警系统正在运行

一、MRA历史背景

欧盟已经与一些国家达成MRA，这样做可以：

- ※ 依赖相互间的GMP检查；
- ※ 减少进口检验；
- ※ 共享检查信息及质量缺陷

共享信息——通过EudraGMDP 数据库

时间	模块内容
2007年4月	首次启动EudraGMP系统，成立初期数据库仅包括由NCA提供的信息，信息量较少，且大多数为保密信息
2009年7月	数据库中增加 GMP检查不合规报告信息 模块
2012年12月	数据库增加“ 计划 ”模块，即通过分享第三国药品生产企业的检查计划，减轻EEA药品监管机构现场检查的压力（该“计划”模块属于 保密信息 ，因此在数据库的公开版本中不可见）
2013年4月	EMA开发一个新模块，将GMP检查相关信息、生产企业、进口企业及原料药分销企业的注册信息纳入数据库，因此，EudraGMP更名为EudraGMDP

一、MRA历史背景

EudraGMDP 数据库六大模块

序号	模块名称	用途
1	MIA 模块 (药品生产企业及进口企业许可)	EEA药品生产企业或进口至EEA的第三国药品生产企业，必须持有由NCA颁布的药品生产与进口许可证，并公布于EudraGMDP数据库供公众查询。
2	GMP 模块 (GMP合规性检查)	GMP合规性检查模块分为GMP证书与GMP不合规报告两部分
3	API REG 模块 (原料药登记)	/
4	WDA 模块 (药品分销企业许可)	符合标准的药品分销企业将获得所在NCA欧洲国家药品监管机构授予的药品分销许可，同时，NCA应在EudraGMDP中录入药品分销许可有关资料。
5	GDP 模块 (GDP合规性检查)	与GMP模块类似，GDP合规性检查模块分为GDP证书与GDP不合规报告两部分
6	第三国GMP检查计划 模块 (保密模块)	通过分享第三国 (欧盟以外国家) 药品生产企业的检查计划，减轻EEA国家药品监管机构现场检查的压力，同时避免重复检查。由于各国监管机构之间有确定的利益关系，因此各方须对GMP检查计划签署保密协议，因此“计划”模块属于保密模块。

访问权限：对于药品监管机构来说，EEA成员国药品监管机构对EudraGMDP的可用数据具有完全的“读写”访问权限，其它国际监管机构对数据库可用数据具有无限制“读取”访问权限。

截止至2017年6月22日，30个欧洲经济区 (EEA) 国家以及瑞士、日本、加拿大等共36个国家成为EudraGMDP数据库会员国。

二、FDA和EMA 检查互认协议

欧盟和美国MRA工作推进时间表

时间节点	阶段性工作进展
1998年	1998年签署过一份协议，但一直没有实施
2012年	国会通过FDASIA，该法案规定，如果FDA确认国外监管机构有能力开展满足美国要求的检查，FDA有权签订协议承认这些国外监管机构开展的药品检查。（起到了很大的推动作用）
2014年5月	FDA受邀观察了EU的联合审计计划，联合审计计划即两个欧盟国家审计另一成员国的检查机构（监管机构）。FDA首先观察了来自英国和挪威的审计员对瑞典检查机构的审计。
2015年9月	欧盟官员访问了FDA的地区办事处
2017年3月2日	美国和欧盟 签署GMP检查互认协议（MRA） 该协议正式作为1998年互认协议的药品附件修订本
2017年6月	欧盟委员会确认FDA有能力且有符合要求的检查程序来执行等同于欧盟水平的GMP检查
2017年10月	FDA对 八个欧盟成员 国药品生产监管机构进行了能力评估，确认均有能力进行GMP检查
2017年11月1日	欧盟和美国的GMP检查互认协议进入正式实施阶段，FDA对八个欧盟成员国药品生产监管机构进行了能力评估，确认这些成员国有能力进行GMP检查。
2018年3月1日	欧盟和美国的GMP检查互认协议新增 四个欧盟成员国
预计 2019年7月15 日	对于 其他欧盟成员国 ，FDA将进行滚动式评估，预计将于2019年7月15日前完成所有评估

二、FDA和EMA 检查互认协议

FDA与EMA的互认协议成员组成：

1、2017年11月1日，美国与欧盟**八个成员国**（即**奥地利、克罗地亚、法国、意大利、马耳他、西班牙、瑞典和英国**）的人用药品GMP检查的MRA正式实施，是加强双方合作、改善现有资源使用、保障药品质量安全的重要里程碑。

2、2018年3月1日，对欧盟**四个成员国**（**希腊、匈牙利、捷克、罗马尼亚**）药品生产监管机构进行了能力评估，确认均有能力进行GMP检查，MRA新增四个欧盟成员国。



二、FDA和EMA 检查互认协议

欧盟各成员国机构提交一份完整的评估材料给FDA，提交时间如下：

时间	进度
2017年1月1日前	四个成员国机构提交材料
2017年2月15日前	七个成员国机构提交材料
2017年4月1日前	九个成员国机构提交材料
2017年5月15日前	十一个成员国机构提交材料
2017年9月15日前	十三个成员国机构提交材料
2017年12月15日前	十七个成员国机构提交材料
2018年3月15日前	二十一个成员国机构提交材料
2018年6月15日前	二十八个成员国机构提交材料

FDA需按照以下时间表完成评估：

时间	进度
2017年11月1日	八个国家评估
2018年3月1日	十二个国家评估
2018年6月1日	十四个国家评估
2018年12月1日	二十个国家评估
2019年7月15日	二十八个国家评估

对每个成员国机构：

- 欧盟应当在机构评估材料截止日期前至少**60天**向FDA提交一份最终的审计报告。
- FDA应当在收到审计报告后的**20天**内向各机构提供一份最终的评估材料清单。
- 在收到材料清单后各机构应当在**40天**内将相应材料提交给FDA。

- **目前FDA和EMA的MRA按照计划进行。**

二、FDA和EMA 检查互认协议

欧盟与美国双方互相协商中的主要障碍：

* 美国和欧盟监管架构的差异

欧盟有28个成员国，其中大多数在EMA之外拥有自己的药监机构。这种重叠状态使得FDA难以与欧盟达成协议。

* FDA和EMA之间商业秘密信息的共享

EMA向FDA发送未经删改的欧盟检查总结已有一段时间，然而FDA发送给EMA的报告均有删改，因为在法律上仅在FDA局长证实外国政府有能力保护信息免受披露的情况下，才允许与外国政府分享商业秘密信息（FDASIA第708节）。

* 美国FDA和欧盟的立法体系的差异

因立法体系的差异，导致双方沟通检查结果的问题出现了长期拉锯战。

* FDA在协议中增加德国“还在讨论中”

因为的德国检查机构的省级性质，FDA对评估德国的复杂性提出了关注。

* FDA曾经质疑欧洲的检查质量的恒定性

有些欧洲国家的系统已被认可具有等同性，但有些EU国家的检查体系仍无法与FDA相提并论。

互认协议-常见问题汇总 (Q&A)

2017年3月2日, FDA发布的问答

Q1: 互认协议的目的是什么?

A1:互认协议是两个或更多国家之间的协议, 以承认另一个国家的程序。

1998年, 美国和欧盟签署了欧洲共同体和美利坚合众国之间的互认协议(美国-欧盟MRA), 其中包括一份提供认可对方GMP检查的附件。但是, 这一附件从未得到充分执行。2017年修订1998年的美国-欧盟的互认协议, 允许FDA和欧盟检查员使用在药品生产设施检查过程中获得的检查报告和其他相关信息, 由欧盟检查机构或FDA进行管理, 来帮助确定一个设施是否生产高质量的药物。如果有必要, FDA或欧盟可以要求进一步检查或采取其他行动来保护公众。

Q2 : 相互承认的好处是什么?

A2:加强对彼此的药品检验专业知识和资源的使用, 提高监管体系的效率, 并为监管美国和欧盟以外的大量药品生产设施提供更实际的手段。

到目前为止, 欧盟和FDA有时会在同一年内检查一些相同的设施, 即使这些设施有良好的合规记录。随着2017年协议的修改, 这种重复应该会很少。通过利用彼此的检查报告和相关信息, 美国食品和药物管理局和欧盟将能够重新分配资源, 以检查在全球范围内具有潜在较高公共卫生风险的药品生产设施。这将有利于患者并减少不良的公共卫生结果。

互认协议-常见问题汇总 (Q&A)

Q3:互认协议的范围是什么?

A3:经修订的协议附件范围涵盖广泛的人用**药物和生物制剂**和具有**特定排除性的兽药**。兽医产品不会立即纳入协议范围内，但将在2019年7月15日之前被考虑纳入协议的产品范围内。

目前良好的生产实践(CGMPs)对生产疫苗和血浆衍生产品的检查不包括在协议范围内。包括疫苗和血浆衍生产品在内的可能性将不会迟于2022年7月15日。人体血液、人体血浆、人体组织和器官，以及兽医免疫系统都不在经修订的协议附件范围内。

Q4:互认协议是与整个欧盟或28个国家?

A4:MRA是美国和欧盟之间的相互承认协议，但是FDA将分别对欧盟每个国家的监管机构进行评估。所有欧盟国家检查员的能力评估计划将于2019年7月15日完成。

注：EU已经表达的非常清楚，如果要达成协议，必须是与EU达成而不能是与单个欧盟成员国。

互认协议-常见问题汇总 (Q&A)

Q5: FDA如何知道另一个检查机构是否有能力进行药品生产设施的检查，并且检查符合美国要求？

A5: MRA对一个有能力的检查机构定义如下:

- ◆有法律和监管部门对GMP的标准进行检查;
- ◆以道德的方式管理利益冲突;
- ◆评估风险并减轻风险;
- ◆对其境内的生产设施保持适当的监督;
- ◆获得足够的资源并使用它们;
- ◆雇用受过训练和合格的检查人员，并掌握技能和知识，以确定可能导致病人伤害的生产实践;
- ◆拥有采取措施保护公众免受劣质药品或药品伤害的必要手段。

说明：“有能力”不是要求检查机构与FDA对生产设施进行检查和监督的程序完全相同。

互认协议-常见问题汇总 (Q&A)

Q6:FDA是如何确定欧盟检查员的能力，以及FDA在2017年3月2日前采取了哪些行动？

A6:欧盟由28个国家组成，每个国家都有自己的检查机构。

虽然在欧盟层面上，对药品检验员的总体法律要求和指导方针是存在的，但一定要由各个国家自行决定以最佳的方式实施法律。因此，FDA认为它必须评估每个国家的检查机构。

2014年9月，欧盟邀请美国食品和药物管理局(FDA)观察欧盟对其检查员的内部审计。这些审核旨在通过评估每个国家的检查机构的流程、人员技能和欧盟法律的遵守，特别是相关的指导方针，确保所有欧盟检查员的一致性。截至2017年3月2日，FDA已在瑞典、希腊、德国、克罗地亚、联合王国、捷克共和国、匈牙利、意大利、奥地利、立陶宛、罗马尼亚、马耳他、西班牙和爱沙尼亚进行了人用药品检查员的审核。其目标是在2017年底之前观察每个欧盟国家的定期审计。

美国食品和药物管理局的能力评估始于观察欧盟国家对欧盟国家的内部审计，以确保审查机构正常运作，并没有偏离欧盟法律和任何重要方式的指导。根据PIC/S合规评估项目第78项，对经审计的检查员进行药品生产设施检查时的观察。PIC/S是49个监管机构之间公认的合作组织，包括FDA。PIC/S的目标是在全球范围内协调检验程序，并在良好的生产实践领域制定共同标准。

在观察了一个国家的药品检查机构的审计之后，FDA进行了独立和全面的评估。这项评估包括**审查国家的利益冲突政策、有关良好生产实践的具体立法、检查报告的样本、检查员培训记录、药品生产设施的库存、监测程序和许多标准的操作程序。**

附件中还包括维护条款，以确保每个有能力的国家继续满足FDA的要求。

互认协议-常见问题汇总 (Q&A)

Q7:欧盟药品检查员的资格证书是否与FDA调查人员比较?

A7:美国食品和药物管理局评估药品检查员的资格证书作为每个欧盟国家能力评估的一部分。我们认为,对当局来说,雇用受过培训和合格的检查人员,并掌握技能和知识,以确定可能导致病人伤害的生产做法是很重要的。

Q8:欧盟是否评估了FDA?

A8:是的。2015年9月,欧盟官员访问了美国食品和药物管理局(FDA)的三个地区办事处,即位于马里兰州的白橡树(White Oak)、总部大楼和FDA实验室。欧盟(EU)团队在对本国进行审计时,也采用了同样的标准。在2016年末,欧盟也观察到FDA进行检查作为评估的一部分。欧盟对FDA的评估将于2017年7月正式结束。

Q9:这种互认协议是否意味着FDA检查员将永远不会在欧盟进行检查?

A9:没有。FDA和欧盟保留在任何时间和任何国家进行检查的权利。然而,由于有了积极的能力评估,FDA将会承认欧盟检查人员的能力,从而认可他们的药品生产设施的检查。

互认协议-常见问题汇总 (Q&A)

Q10:如果欧盟在进行检查后对设施采取执法行动，FDA是否必须采取同样的行动，反之亦然？

A10:没有。FDA和欧盟将单独依靠从检查中获得的事实。虽然我们预计不同的执法行动会产生类似的影响，但FDA和欧盟有不同的法律体系和执法工具，并可以采取不同的执法行动。

Q11: 1998年制药行业部门附件被修订后，现在发生了什么？

A11:欧盟和美国食品及药物管理局将扩大使用我们各自的药品生产设施检查所产生的信息，并期望能够减少在其他地区进行的检查的次数，并将这些资源重新分配到更高风险地区的设施检查。

Q12:互认协议何时生效？

A12:协议的许多条款已经生效。其他将于2017年11月1日生效。

更多问题，可咨询：

<http://www.fda.gov/go>

Questions? FDA-MRA@fda.hhs.gov

互认协议-常见问题汇总（问答）

2018年3月1日EMA发布的问答

Q13：自11月1日起有哪些已完成？

A：互认协议中与检查互认有关的条款自2017年11月1日开始实施。此里程碑是在2017年6月由EU确认美国FDA有能力、有人力和程序以等同于EU的水平执行GMP检查之后确定的。2017年11月1日，FDA已确认了8个成员国的检查能力（意大利、西班牙、法国、马耳他克罗地亚、英国、瑞典和奥地利）。2018年3月1日，FDA确认了另4个成员国—捷克、希腊、匈牙利和罗马尼亚。

Q14：此互认协议是否意味着自2017年11月1日起，EU和美国的药监人员会停止对另一方领土实施GMP检查？

A14：自2017年11月1日起，EU成员国将不会重复FDA已执行过的检查。同时，预期FDA也不会重复经认可的药监当局已执行过的检查。

在例外情况下，EU和FDA都保留权力在任何时间对另一方领土执行检查。

Q15：此互认协议意味着自2017年11月1日起，EU和美国药监人员可以依赖于对方的GMP检查，除了本土的检查，是否还包括EU和美国以外的地区？

A15：刚开始，EU和FDA将关注于在其对应的领土内所实行的检查。但是，EU和FDA也可以依赖于经过认可的药监当局对位于其对应领土以外的生产场所签发的检查报告。参见MRA的GMP部分附录第3（1）条。

互认协议-常见问题汇总（问答）

Q16：此协议与1998年互认协议有何区别？

A16：EU和美国于1998年由欧洲共同体与美国签署了互认协议。协议包括一份药业附录，为双方GMP检查提供了可信性。但是，该协议从来都没有全面实施过。2017年对部门附录的修正是基于1998年MRA的。它利益于EU和美国在过去数年中在GMP检查方面各种合作尝试。

Q17：哪些产品是包括在互认协议范围内的？

A17：修订后的部分附录覆盖了人药中很宽的范围，还包括有生物药品和兽药，但人血、血浆组织和组织以及兽药免疫药品除外。

Q18：目前哪些产品是排除在互认协议范围以外的？

A18：兽药产品不会立即包括在协议的运作范围内，但最迟将于2019年7月15日会考虑将其包括在其中。人用疫苗和血浆衍生物不会立即包括在协议的运作范围内，但最迟将于2022年7月15日会考虑将其包括在其中。

互认协议-常见问题汇总（问答）

Q19：组合产品如果在美国是受到FDA的CDER和CBER的管制，并在欧盟注册为“医疗产品”，是否包括在范围内？

A19：在MRA里。

Q20：接下来会发生什么事情？

A20：会有进一步评估，被认可的药监当局数量将会逐步增加。MRA预计到2019年7月15日，所有的EU成员国都将完成评估。

Q21：我要怎么找到更新后的被认可的当局清单？

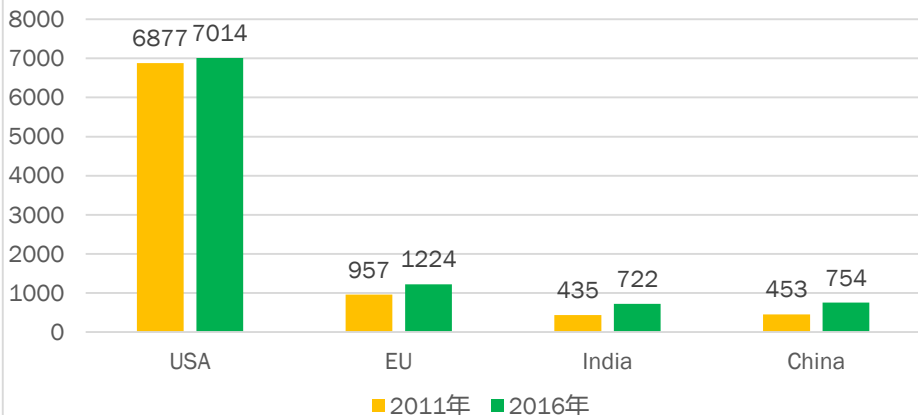
A21：EU会发布被认可的药监当局清单。此清单将在FDA认可一个成员国有能力之后定期更新。

Q22：我现在能停止进口检测吗？

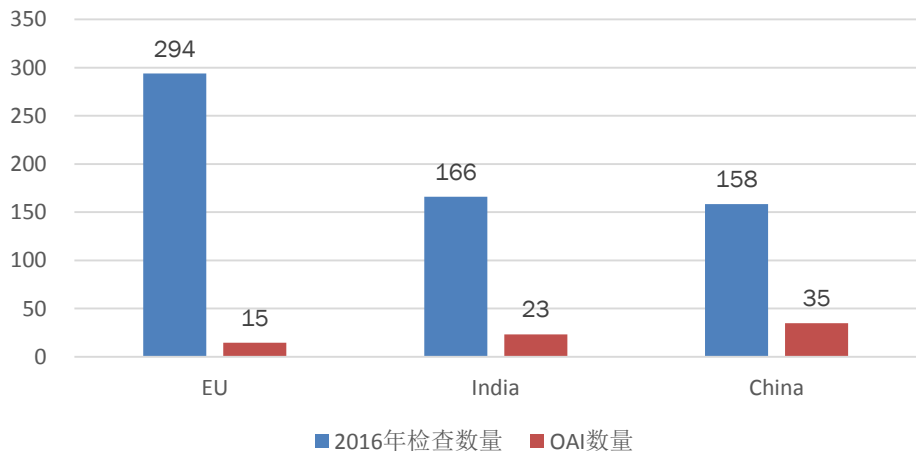
A22：不能，此条款只有当所有EU成员国均经过FDA评估，即至2019年7月才开始执行。

三、MRA的影响：FDA检查信息汇总

2011与2016年在美国登记企业数量对比



2016年FDA检查数量以及OAI数量



年份	USA	EU	India	China
增长率	2%	28%	66%	66%
2016年FDA检查企业收到OAI比例	/	5%	14%	22%

由此可见：

- 1、欧盟仍是美国主要的药品进口国；
- 2、中国和印度近几年出口至美国的药品增长速度很快；
- 3、中国和印度的GMP管理水平还较薄弱。

FDA全球监管运营和政策副局长及互认协议的首席构架师 Dara Corrigan表示：FDA正在通过如何分配有价值的检查资源来应对这一挑战。

**详见：
食品和药品 法律研究院2017年会报告**

三、MRA带来的影响

在药品生产逐渐全球化的时代，监管机构之间的合作可以有效地减少重复工作，实现全球资源的最大化利用。FDA表示，与欧盟成员国合作不仅可以提高工作效率，还能更好地实现FDA的公共卫生目标，依赖合作伙伴的专业知识和技能，**将资源集中到高风险国家的检查**

上。

欧盟与FDA的MRA带来影响：

序	影响	主要内容
互认协议	FDA-欧盟	<p>益处</p> <ol style="list-style-type: none"> 1、将检查资源集中到世界其他为欧盟或美国市场提供活性药物成分和药品的地区 2、优先检查有较高风险的药品生产场地 3、无论药品在哪个国家生产，患者都无需担心药品的质量、安全性和有效性 4、提高在生产场地发现和解决问题的能力，以防其成为公共健康风险 5、减少生产企业（包括小型企业）所面临的行政负担和成本 6、减少进口检验，进口检测将患者对合法药品的获取时间延长了长达五个月，缩短了有效期并增加了短缺风险，而仅有很少（如果有的话）批次被拒绝。而且并没有阻止假冒、非法和未经授权的药品流向患者。
		<p>冲击</p> <p>FDA在对成员国的检查机构进行审查后，需对大量的标准操作流程进行独立评估 （利益冲突政策、检查报告样本、检查员培训记录、药品生产设备清单、监控程序）</p>

三、MRA带来的影响

欧盟与FDA的MRA带来影响：

序	影响	主要内容
互认协议	亚洲： 中国 印度	冲击
	益处	

1、FDA 已在考虑将节约下来的**检查资源重新布局**，同时也在提醒全球制药企业注意**对各自亚洲供应链的监督**

2、将**增加对中国和印度的监管力度**；制药商、合同制造商、原料药供应商可能面临的是**来自监管机构和企业客户的双重严格监督**，同时也要求制药商重视对其上游供应链的监督

这种水平的合作将有助于减少重复检查过程并采取措施**加速批准**——这一进展可以增强患者获得安全、有效和更加实惠的药品。

根据FDA全球监管政策副局长Dana Corrigan表示，如果FDA不用检查欧盟设施，1850万美元的检查费用可以用于其它地方。**这些费用只会用于增加在过去几年对国外检查数量不断增加的同时发生下降的国内检查数量。**

欧洲药品管理局（EMA）已经从其检查时间表中减少了对约 130 个美国生产场地的检查。EMA 检查计划中已经删除了计划在今年开展的 60 次检查以及将在 2019 年开展的 70 次检查。

四、FDA与EMA检查

1、FDA与EMA检查常用文件

类别	检查常用文件	内容
FDA	483报告	FDA 483报告，也称现场检查报告，是美国FDA检查人员根据美国现行法律法规，在申请企业进行现场检查的最后一次会议上，对不符合cGMP的地方进行总结，写在483报告中通报给企业。
	FDA警告信	是用以通知被监管者在FDA的检查中或调查中有被记录在案的违法事实的一种信件
	工厂调查报告（EIR）	除了483表以外，检查官还要制作EIR。检查后会被识别为以下几种状态：NAI：不需要采取措施；VAI：自愿采取措施；OAI：官方需采取行动—发现违规项目，需要采取进一步法规措施（例如警告信）
EMA	EU GMP不符合报告（NCR）	EU GMP不符合报告（NCR）主要内容：揭示的缺陷分析

四、FDA与EMA的检查

FDA 483报告和警告信的区别

- 是否引用条款
- 发出的对象、时间和原因不同
- 对书面答复的要求不同
- 公开程度不同
- 行政措施或法律制裁不同

483报告	警告信
检察员现场检查时对所发现的不符合cGMP之处列出的清单， 不含21 CFR 211条款 。	管理阶层的最终讨论结果的违规项目，引用21 CFR 211制剂条款，但原料药(API)除外。
检查当天直接由检察员书写，签发给 生产企业检查的负责人 。FDA检查人员必须向生产企业的负责人当面宣读这份报告，以确保对方清楚FDA的结论。	等待一段时间，由FDA地区主任书写签发给 生产企业法人 。
企业的书面正式回复 不是强制性的 ，由企业自愿进行纠正。但如果回复必须在15个工作日内传送给FDA。	企业的书面正式回复必须在 15个工作日内递交给FDA 。如果企业没有反应或者反应不够充分，FDA会采取进一步的法律制裁。
不会被FDA公布 ，除非根据信息自由法的要求供公开查询。	在FDA网站上 自动公布 ，供永久公开查阅。
FDA不会采取行政措施或法律制裁	海关获知拒绝进口警报。FDA停止药品申请审核。

四、FDA与EMA的检查

2、FDA警告信数据分析

收集了FDA2017财政年，50封警告信（截止2017.09统计），对警告信所在国家进行统计，分别从三个方面对FDA的警告信数量进行分析：

- 1) 被警告企业**总体情况**分析
- 2) **制剂占比**情况分析
- 3) **API占比**情况分析
- 4) 总结

表1：FDA警告信企业所在国统计表

分类	中国	印度	欧盟	新加坡	韩国	菲律宾	巴西	加拿大	日本
制剂数量	8	9	6	1	1	1	1	3	2
API数量	10	7	4	0	0	0	0	0	1
警告信总数	18	15	7	1	1	1	1	3	3

表2：FDA警告信欧盟所涉及成员国统计表

分类	英国	西班牙	意大利	匈牙利	捷克	合计
制剂数量	1	2	1	1	1	6
API数量	2	1	0	0	1	1
警告信总数	2	2	1	1	1	7

标红注明：按照API或制剂，进行了分类，当企业的产品同时涉及API和制剂时，将其分开进行计算

四、FDA与EMA的检查

1) 被警告企业总体情况分析

图1：2017年被警告企业所在国统计图

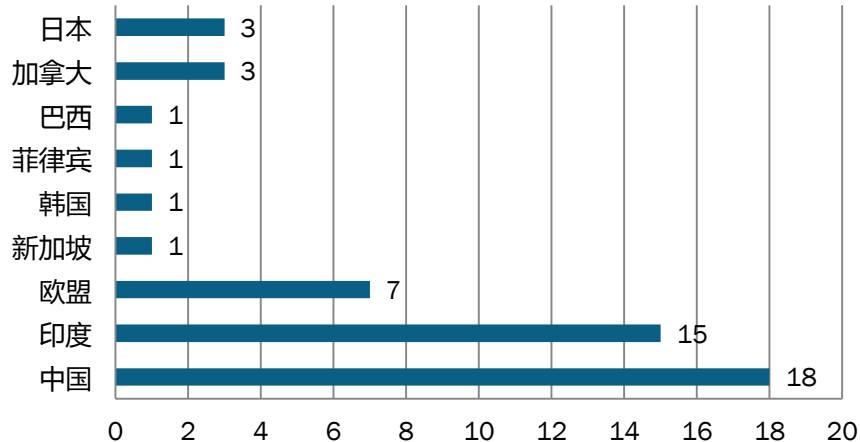
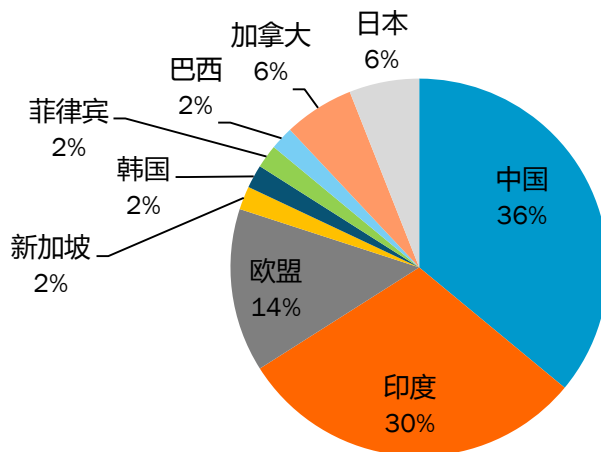


图2：2017年警告信所在国家比例



可知：

- 1、被警告企业来自13个国家，其中中国（18，36%，**首位**）> 印度（15次，30%，**第二**）> 欧盟（所涉及5个成员国，7次，14%，**第三**），其他如日本和加拿大，均为3次，6%。
- 2、中国、印度收到的警告信数量占2017财年警告信总量的66%。

四、FDA与EMA检查

2) 制剂生产占比情况分析

图3：制剂生产企业所在国统计图

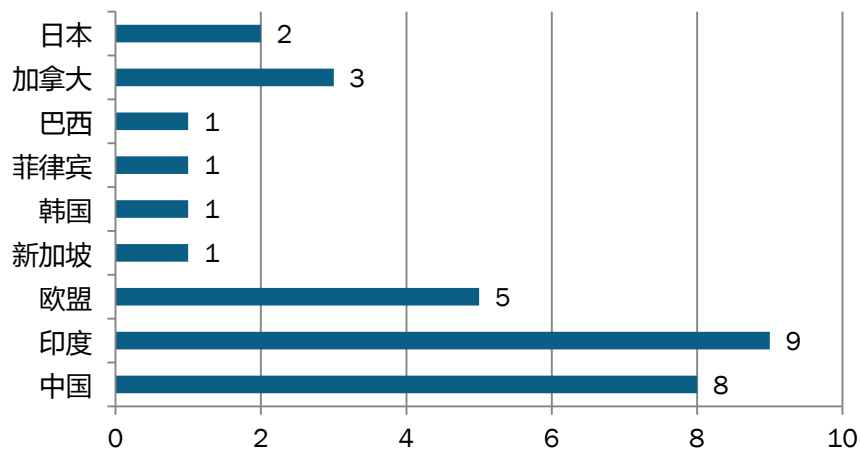
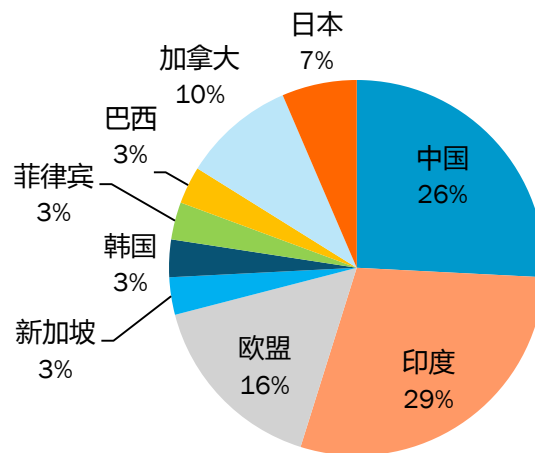


图4:2017警告信制剂国家比例



可知：

1、被警告的企业中制剂企业为31家，占有50家企业的62%。其中以**印度**（9次，29%，**首位**）> **中国**（8次，26%，**第二**）> 欧盟（5次，16%，**第三**）。

2、制剂企业中国、印度收到的警告信数量占2017财年警告信总量的55%。

四、FDA与EMA检查

3) API生产占比情况分析

图5：API生产企业所在国统计图

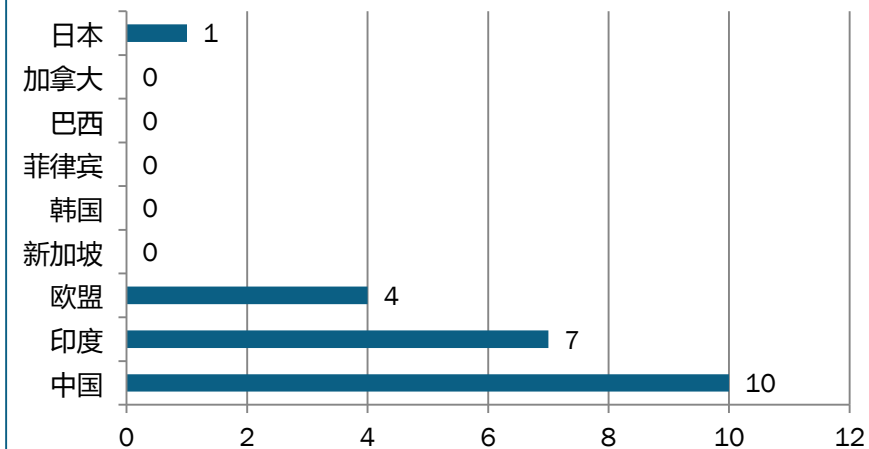
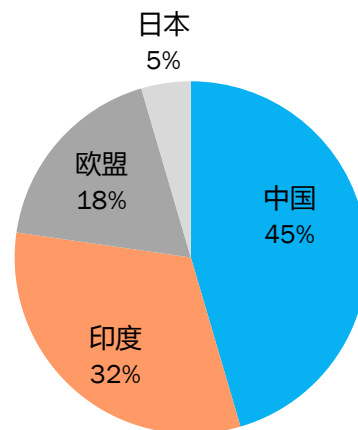


图6:2017警告信API生产国家比例



可知：

- 1、被警告的企业中API企业为22家，占有50家企业的44%。其中**中国**（10次，45%，**首位**）>印度（7次，32%，**第二**）>**欧盟**（所涉及3个成员国，4次，**第三**）。
- 2、中国和印度占有所有API生产企业的77%。

四、FDA与EMA检查

3) 总结

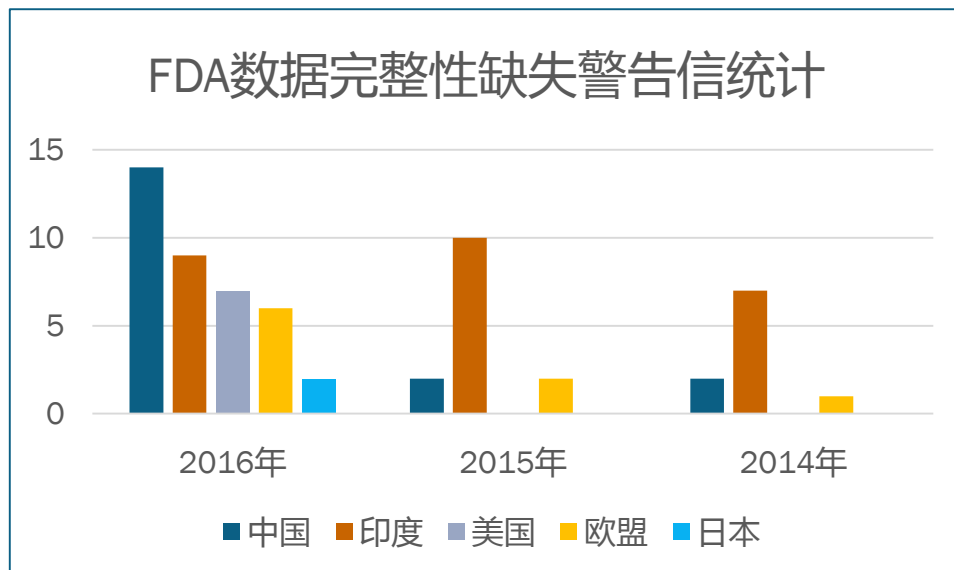
- a.通过以上数据分析可知，17财年警告FDA发出的警告信多集中的**中国**和**印度**两个国家。
 - b.通过警告信数量说明在药品质量管理中国、印度还需要进行很大的改进，也说明美国在中国和印度不断增加药品采购。
 - c.通过API和制剂企业的比例也说明，API的生产基本已经从西方发达国家转移到了欠发达地区，其中API以中国多，制剂以印度多。
- 未来中国的制剂出口还要继续努力。**

四、FDA与EMA检查

3、近年检查热点缺陷项

1)数据可靠性缺失警告信统计

近两年来，美国FDA及欧盟GMP检查中发现数据造假的情况越来越多，国内一些知名企业如大连辉瑞、海正药业也检查中未发现严重缺陷，甚至导致了进口禁令。Data integrity缺陷迅速引起了国内制药及医械企业的极大震动。



统计近年被FDA以数据可靠性缺失为由警告的公司所属国以及该国家合计收到FDA警告信数量的统计，发现常年上榜的国家：包括中国、印度、美国和欧洲。而美国2013、2014、2015年都没有收到过数据可靠性缺失的警告信，但是2016年却跃居为第三位。而**中国2016年位居第一位**。

四、FDA与EMA的检查

4、18年欧盟的动态（工作计划）

EMA2018年的GMP工作计划主要划分为以下部分：

6.EMA 2018 年的 GMP 工作计划

6.1 EMA GMP/GDP 检查工作组 2018 年工作规划（英汉互译）

Work plan for the GMP/GDP Inspectors Working Group for2018 **GMP/GDP 检查工作组 2018 年工作规划**

Chairperson: Brendan Cuddy 主席：布莱登·卡蒂

Adopted: December 2017 采纳日期：2017 年 12 月

The activities outlined in the work plan for 2018 have been agreed in view of preparation for the Agency's relocation as a result of the UK's exit from the EU and its impact on the Agency's business continuity, and may be subject to further review and reprioritisation in accordance with the business continuity plan of the Agency.

在此 2018 年工作计划中所列活动已考虑到英国脱欧导致的 EMA 迁址准备工作，及其对 EMA 业务持续性的影响。计划可能会依 EMA 的业务持续计划进行进一步审核和优先顺序调整。

四、FDA与EMA的检查

4、18年欧盟的动态（工作计划）

EMA2018年的GMP工作计划主要划分为以下部分：

1) 2018年会议计划

2) Guidelines 指南（主要EU新指南和EU指南修订、ICH指南）

3) 药品特定活动

4) 欧洲活动（EU扩大、立法开展、等同性评估）

5) 国际活动（主要MRA）

四、FDA与EMA的检查

2) Guidelines 指南 (主要EU新指南和EU指南修订、ICH指南)

类别	2018工作内容	目标时间
EU新指南	GMP指南：附录21 (药品进口)	2018年第4季度
	GMP和上市许可持有人	2018年第4季
	制剂、原料药、辅料和内包容器灭菌指南	2018年第2季度发布最终指南
EU指南修订	GMP指南：介绍	2018年第4季度
	GMP指南：第1章 (药物质量体系)	2018年第4季度
	GMP指南：第4章 (文件)	2018年第4季度
	GMP指南：附录1 (无菌药品生产)	2018年第4季度
	GMP指南：附录11 (计算机化系统)	2018年第4季度
	制剂生产指南 (V)	2018年第1季度发布指南草案征求公众意见6个月
ICH指南	生命周期管理	2017年11月启动2b阶段 2017年6月启动2a阶段 2014年9月启动第1阶段 支持EU成员专家工作组 (EWG) 制订指南， 特别强调GMP检查和药物质量体系方面
其它指南	更新后的共用设施指南实施问答	2018年第2季度

四、FDA与EMA的检查

5) 国际活动 (主要MRA)

类别	合作方	2018年计划
互认协议, MRA	澳大利亚	持续维护MRA的作用; 支持EC评估APVMA请求认可作为等同性检查组.
	加拿大	支持实施和持续维护全面经贸协议 (CETA)
	以色列	持续改进和维护MRA的作用 (ACAA—符合性评估和可接受度协议)
	日本	持续维护MRA的作用
	新西兰	持续维护MRA的作用
	瑞士	持续维护MRA的作用
	美国	持续支持实施欧美MRA
其他合作	中国 印度	支持与印度和中国法规机构的合作性倡议 (例如, 能力建设和EU GMP标准培训)
		肝素供应链监管国际协作: 与国际伙伴讨论, 制订和实施适当的肝素供应链监管计划

五、中国医药行业国际化之路

1、中国医药行业贸易额概况（中国医药外贸2017全年数据）

1)西药类出口

2017年，我国西药类出口354.56亿美元，增长12.62%。其中，原料药出口291.17亿美元（占西药类产品出口的82.1%），同比增长13.71%。对美国、欧盟、印度等主要市场均有较大的提升。（西药类大幅回升：实现两位数增长）

原料药企业环保成本不断上升，促使供给侧收缩、落后产能逐步退出，优质企业的竞争格局迎来持续好转，国际市场份额及议价能力正在逐步提升，出口企业集中度提高和出口价格上升是两个主要特征。2017年，25种大宗原料药出口平均价格上涨10.45%，是拉动原料药出口增长的主要原因。

类别	西药类	原料药	主要市场		
			美国	欧盟	印度
出口额	354.56亿美元	291.17亿美元	—	—	—
同比增长	12.62%	13.71%	23.84%	9.79%	13.52%

五、中国医药行业国际化之路

1、中国医药行业贸易额概况（中国医药外贸2017全年数据）

2) 中药类出口

2017年，**中药类出口**金额36.40亿美元，同比增长2.07%，重点市场出现较大分化，东盟、美国、欧盟市场保持增长，对日本出口小幅增长0.81%；而对**中国香港**、**韩国**出口分别下降12.54%、9.8%，是拉低中药出口增幅的主要原因。

中药类出口回暖

中药类	东盟	美国	欧盟	日本	中国香港	韩国
2017年增幅	17.19%	8.94%	5.34%	0.81%	-12.54%	-9.80%

五、中国医药行业国际化之路

2、中国医药监管机构国际化进程

1) WHO对CFDA监管体系认证通过

2) CFDA加入ICH

3) CFDA准备加入PIC/S

五、中国医药行业国际化之路

1) WHO对CFDA监管体系认证通过

1. “2011年3月，中国的国家疫苗监管体系（简称NRA）通过了世界卫生组织(WHO)的评估，满足了WHO对国家疫苗监管体系的指标要求，能发挥良好的监管作用。至此，全球具有合格监管体系的疫苗生产国达到36个。” WHO评估专家组组长贝尔加比博士3月1日在京郑重宣布。
2. 1999年、2001年、2005年，我国曾先后三次申请WHO的疫苗监管体系评估，但因当时的监管水平与WHO的标准存在一定差距，没有获得通过。此次通过评估是**我国药品监管体系建设整体取得重大进展的具体体现。**
3. 同时，通过WHO的评估，是疫苗生产企业申请WHO预认证、参与疫苗国际招标采购的前提，这标志着我国食品药品监管和卫生事业向国际先进水平迈出了新的步伐，为我国医药产业的发展赢得了更为广阔的空间。
4. 中国生物技术股份有限公司下属的成都生物制品研究所有限责任公司生产的乙型脑炎减毒活疫苗通过WHO的疫苗预认证，成为中国通过WHO预认证的首个疫苗产品。。

五、中国医药行业国际化之路

1) WHO对CFDA监管体系认证通过

中国：

- 大型疫苗生产企业33家，主要生产品种达49种
- 有22个药品和2个疫苗通过了WHO预认证，中国产品所占的**比例不足4%**（截至2017年07月）
- 2013年10月，中国生物技术股份下属成都公司**乙型脑炎减毒活疫苗**首个通过了WHO预认证
- 2015年06月，华兰生物生产的**流感疫苗**也通过了WHO预认证

全球：

- 印度有336个药品和44款疫苗通过预认证，印度产品占WHO预认证的比例为67.5%
- 疫苗市场中的4大巨头--**默沙东、葛兰素史克、赛诺菲、辉瑞**竞争激烈（约80%市场）

五、中国医药行业国际化之路

2) CFDA加入ICH

1. 2017年6月14日，经报国务院批准，国家食品药品监督管理总局局长毕井泉致函ICH管理委员会主席穆林博士，正式确认总局加入ICH，成为其全球第8个监管机构成员。加入ICH被认为是中国医药行业与国际标准接轨的标志性事件，同时意味着，中国医药产业将置身全球格局中参与竞争。
2. ICH，即国际人用药品注册技术协调会，在全球范围内通过各个专家组工作协调制订关于药品质量、安全性和有效性的技术规范，从而推动各个成员国药品注册技术要求的一致性和科学性。它由美国、日本和欧盟三方的政府药品注册部门和制药行业在1990年发起，主要目的是协调全球药品监管系统标准化——类似WTO在各国贸易中扮演的角色。
3. CFDA国际合作司司长袁林表示：“总局加入ICH体现出国际社会对中国政府药品审评审批制度改革的支持和信心。同时，也意味着中国的药品监管部门、制药行业和研发机构，将逐步转化和实施国际最高技术标准和指南，可以有效提升国内制药产业创新能力和国际竞争力。”

五、中国医药行业国际化之路

3) CFDA为加入PIC/S的准备

1、PIC/S是国际药品认证合作组织，它是以统一的标准实施药品GMP认证，在自愿的基础上，各成员国相互承认官方GMP认证报告，以降低药品流通的非关税贸易壁垒，节省人力、时间和物质成本。该组织的任务包括：

- 1.相互承认官方认证结果
- 2.制定统一的GMP规范|统一GMP认证系统
- 3.对检查认证人员统一培训
- 4.进行GMP信息的交流
- 5.建立各国卫生主管机关的检查互信

2、PIC/S现有**48个会员**分属45个国家，如澳大利亚、奥地利、比利时、加拿大、捷克、丹麦、芬兰、法国、德国、希腊、匈牙利、冰岛、爱尔兰、意大利、拉脱维亚、列支敦士登、马来西亚、荷兰、挪威、波兰、葡萄牙、罗马尼亚、新加坡、斯洛伐克、西班牙、瑞典、瑞士和英国等等。该组织在全球享有较高声誉，其内部检查官均来自各成员国的相关专业权威人士，同时身兼参与的官方（监管机构）的代表。



五、中国医药行业国际化之路

3)、CFDA与PIC/S的交流互动

2017年5月29日至6月3日，WHO世卫组织的专家Mohamed Refaat和PIC/S组织的专家Gary Bruce Lane一行4人，对湖北省药品检查体系及药品检查能力进行了预评估。评估范围：**药品监管检查体系文件、召回系统、检查员廉政管理、审评核查中心质量管理体系及数据库管理**等。

本次预评估工作同时在湖北、江苏、山东等12个省局开展，旨在了解全国药品检查机构体系及药品检查能力建设的状况，找出与国际药品监管检查体系存在的差距，提高全国药品监管检查体系的能力和水平。国际评估专家组首先按照WHO拟定的共同评估标准，分两组利用两天时间重点对**法律法规的要求和范围、法规指导和政策、GMP标准、检查资源、检查程序、检查执行标准、执行能力和程序、质量管理体系**等方面进行了深入调查和交流。后面的3天时间，专家组全程观摩了1家药品生产企业GMP认证现场检查。

对**检查前的准备、检查组的预备会议、检查清单的制定、检查分工、检查能力、检查结果风险研判、与被检查企业的沟通交流方式、检查报告撰写和缺陷项目的评估**等各方面进行了全过程观察和评估。

专家组就**监管信息共享、跟踪检查、飞行检查、日常监督检查计划、质量管理体系、检查员管理、现场检查**等方面进行了反馈，并就建立系统大数据库、职业化检查员队伍、日常监督、稽查执法、投诉举报及应急管理体系建设等方面提出了建设性的意见和建议。

五、中国医药行业国际化之路

4)、PIC/S主席Paul Hargreaves在PDA/FDA华盛顿年会上向与会者解释说：中国多年以来曾表示其加入PIC/S组织的兴趣，并且PIC/S也会见了CFDA，但是它对中国来说并不是一个简单的过程，因为行政上的妨碍。目前，仍在继续与中国对话。另外，还涉及到台湾、香港的问题。-政治方面也要考量。

5)、学术界讨论，如：中国药科大学梁毅教授《加入PIC / S与推动我国GMP MRAs问题的探讨》

五、中国医药行业国际化之路

3, 中国医药企业国际化之路

1) 关于人的问题：质量文化

- 回归到GMP的基本要素，诚实守信。
- 公司高层的质量理念和意识。
- 国际化人才的培养。
- 质量法规部门可利用自身对法规的熟悉、流程的了解以及较强的分析解决问题的能力担当引领企业发展的角色。

2) 关于流程问题：质量体系

- 质量、法规人才和团队
- 国际GMP法规的学习和理解
- 制定合规的文件体系和执行
- 持续改进

3) 关于技术问题：系统、设备问题

- 新设备、新系统的应用
- 一定的资金投入
- 低成本合规是否可行？

总结

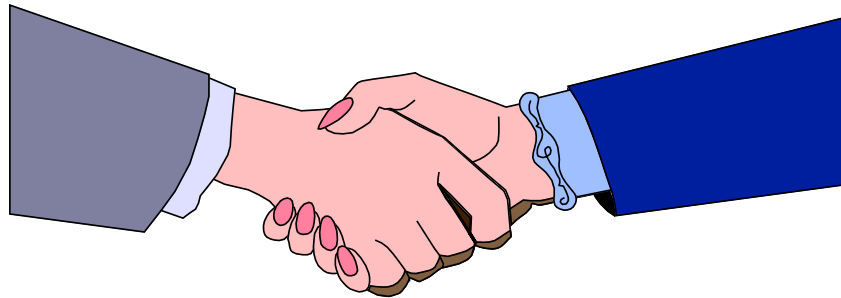
中国医药行业的国际化

需要工业界、学术界、监管机构的共同努力

核心是人才，质量管理的理念是关键



Thanks!



联系方式:

E-mail: shenjuping@21cn.com

Mobile: 13921159868