

· 审评规范 ·

FDA 对药物配制外包设施公司不良事件报告的要求

萧惠来

国家食品药品监督管理总局 药品审评中心, 北京 100038

摘要: 2015年2月FDA发布了“药物配制外包设施公司依据FD&C Act 503B的不良事件报告的指导原则(草案)”。“药物配制外包设施公司”是指在一个地理位置或地址,从事配制无菌药品的外包设施机构而且已注册为外包设施公司并且遵守FD&C Act 503B的所有要求。“配制”是指执业药师、执业医师或在外包设施公司内在执业药师监督下的人,根据患者个体需要,组合、混合或改变药物成分,创制药物制剂的过程。介绍该指导原则的主要内容,期待对我国医疗机构配制制剂的不良事件报告及其监管有所启发。

关键词: 美国食品药品监督管理局(FDA); 药物配制外包设施公司; 不良事件报告; 医疗机构制剂; 指导原则

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2015)05-0480-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2015.05.003

FDA's requirements for adverse event reporting of outsourcing facility

XIAO Hui-Lai

Center for Drug Evaluation, China Food and Drug Administration, Beijing 100038, China

Abstract: FDA issued “Adverse Event Reporting for Outsourcing Facilities Under Section 503B of the FD&C Act Guidance for Industry (Draft)” in February 2015. “Outsourcing facility” is a facility at one geographic location or address that is engaged in the compounding of sterile drugs, has elected to register as an outsourcing facility, and complies with all of the requirements of section 503B. “Compounding” refers to a practice in which a licensed pharmacist, a licensed physician, or, in the case of an outsourcing facility, a person under the supervision of a licensed pharmacist, combines, mixes, or alters ingredients of a drug to create a medication tailored to the needs of an individual patient. This paper introduces the main contents of the guidance, looking for inspiration to adverse event reporting of medical institution preparation and its regulation in our country.

Key words: FDA; outsourcing facility; adverse event reporting; medical institution preparation; guidance

2015年2月美国食品和药品管理局(FDA)发布了“药物配制外包设施公司(drug compounding outsourcing facilities, outsourcing facilities),依据美国联邦食品、药品和化妆品法案(FD&C Act)503B节(FD&C Act 503B)^[1]的不良事件报告的指导原则(草案)”^[2],供药物配制外包设施公司向FDA提交不良事件报告使用。FD&C Act 503B对“药物配制外包设施公司”的定义是在一个地理位置或地址,从事配制无菌药品的外包设施机构而且已选择注册为外包设施公司并且遵守FD&C Act 503B的所有要求。“配制”是指执业药师、执业医师,或在外包设施公司内,在执业药师监督下的人,根据患

者个体需要,组合、混合或改变药物成分,创制药物制剂的过程^[3]。我国目前尚没有专门针对这种配制制剂的不良事件报告的指导原则。本文介绍该指导原则的主要内容,希望对我国医疗机构配制制剂的不良事件报告、监测及其管理有所帮助。

1 法律依据

1.1 法律和监管框架

2013年11月,药品质量和安全法案(DQSA)签署成为法律。DQSA第I章包括有关人用药物配制监管的重要规定^[4]。DQSA将503B增补到FD&C Act中。根据FD&C Act 503B(b),配制药房可注册为FDA的外包设施公司。根据FD&C Act 503B(b)

收稿日期: 2015-05-10

作者简介: 萧惠来,男,教授,研究方向为药品审评。E-mail: penglai8051@aliyun.com

(5), 外包设施公司必须向 FDA 提交不良事件报告, “其内容和格式应符合以联邦法规法典 21 章第 310.305 节 (21CFR 310.305) (或任何后继法规) 为依据的指导原则或法规的要求”^[5]。

21CFR 310.305 要求, 没有获得新药申请或简化新药申请的生产厂、包装厂和销售处方药的经销商, 应建立和保持记录并向 FDA 报告使用其处方药的所有严重的、非预期的药物不良经历 (或称不良反应事件)。为了报告不良经历, 处方药一词包括 FD&C Act 503(b)(1)节要求处方的任何配制的药品。该不良事件报告要求适用于无论外包设施公司是否按照处方销售其产品。

另外, 在 2014 年 6 月 10 日, FDA 发布了最终规定, 根据 21 CFR 310.305、314.80、314.98 和 600.80 要求的上市后的安全报告, 要求以电子格式提交给 FDA, 以便处理和存档。最终规定还增加了 21 CFR 329.100, 该条款涉及 FD&C Act 760 要求的有关非处方药的严重不良事件报告的安全报告的电子提交。这些要求自 2015 年 6 月 10 日生效。

根据 FD&C Act 503B, 要求外包设施公司向 FDA 提交不良事件报告, 其报告应符合依据 21 CFR 310.305 (或任何后续法规) 制定的指导原则或规章所规定的内容和形式要求。

按照 FD&C Act 503B(b), 注册的实体没有报告不良事件是 FD&C Act 301(ccc)(3)项下禁止的行为。违反这一规定要受到监管和强制执行。

1.2 21 CFR 310.305 的有关规定

21 CFR 310.305(b)定义的严重不良经历是指可导致下列任何结果的任何剂量引起的任何不良药物经历: 死亡、危及生命的不良药物经历、住院治疗或延长现有住院时间、持续或严重的残疾/丧失工作能力、先天性异常/出生缺陷。虽然没有导致死亡、危及生命或需要住院治疗的重要医疗事件, 根据合理的医疗鉴定, 可被认为是严重不良药物经历, 它们可能危及患者或受试者并可能需要医疗或外科干预, 预防本定义中所列的一种结果。这种医疗事件的实例包括: 需要在急诊室或在家中强化治疗的过敏性支气管痉挛、不导致住院治疗的血液病或抽搐、产生药物依赖或药物滥用。

21 CFR 310.305(b)把非预期的不良药物经历定义为现有药品说明书中没有列出的任何不良药物经历。这包括症状上和病理生理学上与说明书中所列事件相关而又不同的事件, 因为它们更加严重或特

异。该定义所用的“非预期的”术语是指以前没有观察到的不良药物经历 (即, 在说明书中没有的), 而不是从药品药理学特点预料的这种经历。

21 CFR 310.305(c)(2)要求, 收到的或以其他方式获得的严重和非预期的每一不良药物经历尽快报告, 绝不能超过收到资料开始后 15 个日历日, 同时应报送现有药品说明书的复印件。另外, 应及时调查这些报告项目的所有严重、非预期的不良药物经历, 而且要在收到新信息 15 个日历日内或按照 FDA 的要求, 提交追踪报告。

21 CFR 310.305(e)还规定, 不应包括患者个人的名字和地址资料。因此, 应分配独特的代码, 代替每位患者并置于 FDA3500A 表的 A1 项 (患者编号)。

21 CFR 310.305(f)要求, 企业应保留按照 21 CFR 310.305 要求报告的某些不良药物经历报告 10 年, 供 FDA 查阅。21 CFR 310.305(g)还提供了免责声明, 即, 提交的报告或资料 (以及 FDA 发布的这些报告或资料) 并不一定下结论, 这些报告或资料仅承认药物造成或促成不良效应。

2 药品配制外包设施公司的不良事件报告

2.1 报告的内容

外包设施公司必须报告与其使用配制处方药有关的所有严重的、非预期的不良药物经历。

另外, FDA 极力建议外包设施公司报告与其配制处方药品有关的所有严重不良药物经历。FDA 认为报告所有的严重不良事件, 可提供外包设施公司配制药剂潜在的产品质量问题或公众健康风险的重要信息。

2.2 报告阈

如上所述, 外包设施公司必须向 FDA 报告与其配制处方药相关的所有严重的、非预期的不良事件。

在考虑向 FDA 提交报告的任何不良药物经历时, 外包设施公司收到不良药物经历信息后, 应积极研究下列 4 个数据部分: 可确认的患者、可确认的报告者、可疑的药物和严重的不良事件。

虽然外包设施公司要积极寻求获得这 4 个数据部分, 但设施公司应作为 15 天“警报报告”, 向 FDA 尽快提交报告, 不得迟于首次接到不良事件信息 15 个日历日。只要外包设施公司获得最低怀疑药品和不良事件的信息, 就应提交报告。

外包设施公司还应迅速调查, 15 天“警报报告”项目的不良事件。如果外包设施公司在最初的报告中并没有包括所有 4 个数据部分, 应尽职尽责地获

得任何其余部分信息。此外,如果有助于FDA不良事件调查,外包设施公司应报告获得的最初报告中所列数据部分的新信息。如果未能获得其他信息,外包设施公司应保持试图寻求其他信息措施的记录。

外包设施公司应在收到不良事件新信息的15个日历日内或按照FDA的要求,提交随访报告。

2.2.1 可确认的患者 为了表明患者可确认,应该有说明患者具体存在的足够的资料。有下列一个或多个资料可认为患者可确认:年龄或年龄类别(如,青少年、成人,老年人)、性别、姓名首字母缩写、出生日期、姓名和患者识别号。

报告中说明,“老年妇女有过敏反应”或“青年人有过敏反应经历”就足够了。如果报告是指未知数量的群体,如“一些”或“数个”大学生有过敏反应,那么,外包设施公司应追踪查明涉及多少个学生,并且向FDA提交每个学生的分报告,因为每个学生都被看作是一个可确认的患者。外包设施公司应区分每个可确认的患者,以便证明每个分报告不是一份不良事件报告的复印件。

向FDA报告时,不应该用姓名或地址确定患者。相反,外包设施公司应给每个患者分配一个唯一的编号。

2.2.2 可确认的报告者 报告者是最初通知外包设施公司不良事件的人。最初的报告者可能是患者、消费者、家属、医生、药师、卫生保健专业人员或其他个人。如果可能,外包设施公司应获得足够的信息,表明报告者是了解患者、不良事件和相关药物的人。具有下列一个或多个资料可认为报告者是可确认的:个人标识符(如,姓名)、专业标识符(如,医生、护士、药师)、联系信息(如,电子邮箱、电话号码)。

如果可能,外包设施公司应该尝试获得最初报告者的联系资料,以便外包设施公司和(或)FDA可进行随访调查。如果可确认的报告者提供了联系资料,但要求外包设施公司不转发给FDA,外包机构可以向FDA提交没有具体确认报告者的报告,并在FDA 3500A表格的最初报告者身份项中填写说明,如,“要求匿名”。

如果不良事件不具名地报告给外包设施公司,外包设施公司在提交报告给FDA时,应注明最初报告者是匿名的(FDA 3500A表格E1项)。

2.2.3 可疑的药物 可疑药品是最初报告者怀疑与不良事件相关的药品。

就报告的目的来讲,不良事件报告应描述已知产品的属性(如,活性成分、剂型、规格、颜色、批号)。如果不良事件涉及同一外包设施公司配制的多个可疑药品,外包设施公司应仅提交一份报告,说明报告者最怀疑的药品。如果报告者同等怀疑每个药品,外包设施公司应只提交一份报告,列出所有可疑的药品。在所有情况下(包括那些不是外包设施公司生产的所有药品的情况),报告都将包括所有可疑药品的资料。

2.2.4 严重不良事件 如上所述,外包设施公司必须向FDA报告导致患者下列一个或多个后果的非预期的不良事件:死亡、危及生命的不良药物经历、住院治疗或延长现有住院时间、持续或严重的残疾或丧失工作能力或先天性异常或出生缺陷。住院治疗包括在住院基础上又开始住院(即使同一天发布)。

如果根据合理的医疗鉴定,医疗事件可能危害患者或受试者并可能需要医疗或外科干预,为了预防上面所列的后果,那么这些没有导致死亡、危及生命或需要住院治疗的重要的医疗事件可被认为是严重的不良药物经历。

外包设施公司向FDA报告严重的和非预期的不良事件。出于报告的目的,应使用体征(包括异常的实验室检查结果)、症状或疾病诊断(包括获得的任何口头描述)术语,报告不良事件。

FDA鼓励提供下列附件作为报告的一部分:(1)医院的出院小结,(2)尸检报告或死亡证明,(3)相关的实验室数据,(4)其他重要的临床数据。在死亡病例中,外包设施公司还应提供导致死亡事件的任何可用的信息。

2.3 如何报告不良事件

外包设施公司应使用FDA 3500A表格或符合21 CFR 310.305(d)要求的替代方法,报告不良事件并向FDA提交报告。FDA正在修改程序,以便可以特别识别外包设施公司的报告和外包设施公司配制的药品。在这些工作完成之前,FDA将不能通过电子系统,有效地接受来自外包设施公司的报告;但是,在电子接口即将接受这些报告时,FDA将发布另外的指导原则。

2.3.1 获得FDA 3500A表格 外包设施公司获取FDA 3500A表格纸质复印件方法有以下两种。

1)从互联网上下载并打印FDA 3500A表格和用法说明,网址<http://www.fda.gov/downloads/aboutfda/reportsmanualsforms/forms/ucm048334.pdf>。

2) 向药物评价和研究中心 (CDER) 的药品资料处索取, 电子邮箱: druginfo@fda.hhs.gov; 电话: 2791-800-fda-10881- 888-info-fda 1-888-463-6332 或 (301) 796-3400; 通信地址: 药品资料处 10903 New Hampshire Avenue WO51-2201 Silver Spring, MD 20993-0002。

2.3.2 如何提交不良事件报告 直到 FDA 修改其不良事件数据库, 更有效地直接容纳外包设施公司的电子提交之前, 配制药品的不良事件报告和随访报告, 应按照 21 CFR 310.305 规定, 以纸质复印件提供。外包设施公司应给食品和药品管理局药物评价和研究中心中央文件室提交 FDA3500A 表格复印件 (5901-B Ammendale Rd. Beltsville, MD20705-1266)。

2.3.3 应包含的内容 外包设施公司必须标明该报告是 15 天“警报报告”或 15 天“警报报告”随访, 并应包括在 FDA 3500A 表格附件首页上的下列标题: 人用药物配制外包设施公司提交的不良事件报告 (503B)。

如果配制药物产品中含有多种成分 (如, 辅料、原料药、成品制剂), 外包设施公司如果了解, 应在 FDA 3500A 表格 C10 项列出每种成分及其生产厂家。除了配制药物成分及其每种成分的生产厂家之外, 外包设施公司还应在 FDA 3500A 表格 C10 项中, 列出患者当时服用的任何其他药品、他或她所经历的不良事件及其产品 (即, 任何同时使用的药品) 的生产厂家。

作为每份不良事件报告的一部分, 外包设施公司应提交该报告涉及的配制药品的现有说明书复印件。

当根据 21 CFR 310.305(c)(2) 提交随访报告时, 应分配给该报告与生产厂家报告相同的编号, 即最初提交的 FDA 3500A 表格的 G9 项中出现的编号。

2.4 不良事件报告的审查

根据 FD&C Act 503B(b)(4) 规定, 应依据 FD&C Act 704 检查外包设施, 并且不适于 FD&C Act 704(a)(2)(A) 规定的豁免。

作为外包设施公司审查的一部分, FDA 可审查外包设施公司收到的不良事件资料。FDA 还应审查外包设施公司是否按照 21 CFR 310.305(a) 和 211.198 规定, 制定并实施监测、接收、评价和报告配制药品不良事件的书面程序

2.5 记录保存

根据 21 CFR 310.305 规定, 所有受监管的实体

应保留要求报告的所有不良事件的记录 10 年, 包括原始数据和任何有关不良事件的来往信函, 并且根据 21 CFR 310.305(f) 规定, 允许 FDA 进行审查, 复制和核实这些记录。此外, 外包设施公司应保留其努力获得的每一个案报告的 4 个数据部分的记录。

3 结语

我国《医疗机构制剂配制质量管理规范(试行)》第六十五条规定: “制剂使用过程中发现的不良反应, 应按《药品不良反应监测管理办法》的规定予以记录, 填表上报。保留病历和有关检验、检查报告单等原始记录至少一年备查。”^[6] 这些内容与 FDA 的规定比较起来, 只是原则上的规定, 缺少具体操作方法。而本文介绍的 FDA 新近发布的药物配制外包设施公司不良事件报告的指导原则(草案) 详细介绍了药物配制外包设施公司配制药品不良事件报告的内容、方法及其法律依据。这一指导原则对我国医疗机构报告配制制剂不良事件及其监管有参考价值, 对我国药品监管部门完善我国相应法规和建立实施细则也有所启发与借鉴。

参考文献

- [1] The house of Representatives USA Law Revision Counsel Bureau. 21 U.S.C. 353b [EB/OL]. (2015-03-11) [2015-04-22]. <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/USCODE-2010-title21/pdf/USCODE-2010-title21-chap9-subchapV-partA-sec353b.pdf>.
- [2] FDA. Adverse Event Reporting for Outsourcing Facilities Under Section 503B of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act Guidance for Industry (draft) [EB/OL]. (2015-02-13) [2015-04-22]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM434188.pdf>.
- [3] FDA. Compounding and the FDA: Questions and Answers [EB/OL]. (2015-02-16) [2015-04-22]. <http://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/pharmacycompounding/ucm339764.htm>.
- [4] Administrative Committee of the Federal Register. 21CFR 310.305 [EB/OL]. (2014-09-01) [2015-04-22]. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=310.305>.
- [5] Compounding Quality Act [EB/OL]. (2015-01-12) [2015-04-22]. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/PharmacyCompounding/ucm376732.htm>.
- [6] 国家药品监督管理局. 医疗机构制剂配制质量管理规范 (试行) [EB/OL]. (2001-03-13) [2015-04-22]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0053/24467.html>.