

【 审评规范 】

FDA对药品供应链中的企业建立非法处方药核查系统的要求

萧惠来

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

摘要: 美国食品药品监督管理局(FDA)于2018年10月发布了《供企业用的药品供应链安全法规定的某些处方药核查系统指导原则》(草案)。该指导原则介绍了FDA对药品供应链中的企业建立非法处方药核查系统(包括可疑产品的隔离和调查以及非法产品的隔离、处置和通知等)的具体要求。我国目前尚无类似指导原则,详细介绍该指导原则的主要内容,以期对我国药品供应链中的企业发现和清除非法药品有参考价值,对药政部门的管理有益。

关键词: 美国食品药品监督管理局; 药品供应链; 非法处方药; 核查系统; 指导原则

中图分类号: R951

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2019)05-0809-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.05.001

Requirements of FDA for enterprises in drug supply chain to establish illegitimate prescription drug verification system

XIAO Huilai

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

Abstract: FDA issued *Verification Systems Under the Drug Supply Chain Security Act for Certain Prescription Drugs Guidance for Industry* (draft) in October, 2018. The guidance introduces the specific requirements of FDA for enterprises in the drug supply chain to establish illegitimate prescription drug verification system, including quarantine and investigation of suspect products as well as quarantine, disposition, and notification of illegal products, etc. There is no similar guidance at present in our country. The guidance of FDA is introduced in detail, which is of great reference value to the enterprises in the drug supply chain of our country to discover and eliminate the illegitimate drugs, and it is beneficial to the management of the drug administration department in this respect.

Key words: FDA; drug supply chain; illegitimate prescription drug; verification system; guidance

在药品成本中,流通环节占一定的比例。研究显示全球医院物流管理费用占医疗费用的30%~40%,因此降低药品物流费用是降低医疗成本的重要途径^[1]。从国外药品流通体系发展的经验看,引入供应链管理、做大做强中间商是大部分国家的选择^[2]。在降低流通环节物流成本的同时,如何保障药品的质量,也是监管部门需要考虑的问题。美国食品药品监督管理局(FDA)于2018年10月发布了《供企业用的药品供应链安全法规定的某些处方药核查系统指导原则》(草案)^[3]。该指导原则介绍了FDA对药品供应链中的企业建立非法处方药核查系统的具体要求。鉴于我国目前尚无类似指导原则,本文详细介绍FDA该指导原则的主要内容,期

望对我国药品供应链中的企业发现和清除非法药品有帮助,也对监管部门制定有关法规,加强药品供应链的管理有所启发。

1 前言

由《药品供应链安全法》(DSCSA)[公法(Public Law)第二章第113-54条]^[4]增补的《联邦食品、药品和化妆品法》(FD&C Act)第582条[美国法典(U.S.C.)第21篇360 eee-1节]^[5],制定了促进经美国药品分销供应链的某些处方药产品追踪和核查的要求。某些贸易伙伴(制造商、批发商、分销商和再包装商)必须建立核查系统,以符合FD&C Act第582(b)(4)、(c)(4)、(d)(4)和(e)(4)条的要求。就该指导原则目的来讲,FDA将该系统解释为,构

收稿日期: 2019-02-03

第一作者: 萧惠来,男,教授,主要从事药品审评工作。E-mail: penglai8051@aliyun.com

成组织方案的过程和程序的协调机构。该核查系统要求包括可疑产品的隔离和调查以及非法产品的隔离、处置和通知。如果经调查确定可疑产品不是非法产品,贸易伙伴必须通知FDA该产品已查清,并且该产品随后可进一步分销[FD&C Act第582(b)(4)(A)(ii)、(c)(4)(A)(ii)、(d)(4)(A)(iii)和(e)(4)(A)(ii)条]。贸易伙伴在调查结束后,必须保存可疑产品的调查记录,至少6年[FD&C Act第582(b)(4)(A)(iii)、(c)(4)(A)(iii)、(d)(4)(A)(iv)和(e)(4)(A)(iii)条]。非法产品的处置记录,也须由贸易伙伴在处置结束后,保存至少6年[FD&C Act第582(b)(4)(B)(v)、(c)(4)(B)(v)、(d)(4)(B)(v)和(e)(4)(B)(v)条]。

FD&C Act第581(28)条[21 U. S. C. 360eee(28)]^[6]定义“核实”(“verification”或者“verify”)为:确定贴到或印在包装盒或同质箱上的产品标识符,是否符合制造商或再包装商根据FD&C Act第582节指定的产品标准化数字标识符或批号和有效期。FD&C Act第581(23)条定义了贸易伙伴(Trading partner)。虽然根据FD&C Act第581(23)(B)条,第三方物流供应商也被视为贸易伙伴,但FD&C Act第582(b)-(e)条的规定并未对其提出要求。FD&C法第581(4)条中定义“处置”(“disposition”)为:就实体拥有或控制的产品而言,是指将这类产品从药品分销供应链中移除,其中可能包括处置或退回产品或采取其他适当的处理和其他行为,例如,保留产品的样品,由制造商、监管或执法机构对产品进一步追加物理检查或实验室分析。在FD&C Act第581(21)条中定义了可疑产品,在FD&C法第581(8)条中定义了非法产品。

FD&C Act第582(b)(4)(C)和(e)(4)(C)条还规定,制造商及再包装商须回应对其他贸易伙伴的核实要求,并且FD&C Act第582(b)(4)(E)、(c)(4)(D)和(e)(4)(E)条规定,制造商、批发商和再包装商在进一步分销退货前,核实某些信息。

FDA发布该指导原则,描述FDA对FD&C Act第582条关于核查系统要求的解释。该指导原则提供了可疑产品的确定、隔离和调查以及非法产品的隔离、通知和处置的强有力的核查系统的建议。该指导原则还描述了FDA建议贸易伙伴提交清楚的产品通知书的方式。最后,该指导原则描述了核查的法定要求,包括拟引入商业交易的包装盒和同质箱上产品标识符在包装水平的可销售申报单的

核实。

2 背景

2.1 DSCSA 核查要求

DSCSA于2013年11月27日作为法律被签署,其第202条增加了FD&C Act第582条,其中规定了对某些药物产品的制造商、批发商、分销商和再包装商的核查要求,并于2015年1月1日生效。

根据FD&C Act第582(b)(4)、(c)(4)、(d)(4)和(e)(4)条,贸易伙伴必须:

- 建立一个系统,以便使它们能够识别和确定某一产品是否为可疑产品。

- 建立一个系统,以便对已被确定为可疑产品的产品隔离和调查,并酌情与贸易伙伴协调,以确定该产品是否非法。

- 如果经调查确定可疑产品不是非法产品,则应建立一个系统,以便酌情清理产品以供分销。如果适用,贸易伙伴必须通知FDA清理出的产品。

- 为被认定为非法的产品建立一个系统,以便:

- ★ 进一步隔离非法产品。

- ★ 处置贸易伙伴拥有和控制的非法产品。

- ★ 采取合理和适当的步骤,协助其他贸易伙伴处置非法产品。

- ★ 保留适当数量的非法产品样品,供制造商和(或)FDA或其他适当的联邦或州官员,进一步物理检查和实验室分析。

- ★ 向FDA和其他贸易伙伴提供关于非法产品的通知,并在与FDA协商确定不再需要通知后,终止该通知。此外,制造商必须建立一个系统,以便按照FD&C Act第582(b)(4)(B)(ii)(II)条的规定,向其直接贸易伙伴及FDA通报该产品具有高度非法风险。

- 建立一个系统,其中包括在贸易伙伴收到非法产品通知或制造商关于高度非法风险的通知时,采取适当行动的程序。

- 按照FD&C Act第582条的规定,建立一个创建和维护与可疑产品调查和非法产品处置有关的记录至少6年的系统。

此外,对制造商、批发商和再包装商还有FD&C Act第582(b)(4)(C)和(E)、(c)(4)(D)和(e)(4)(C)和(E)条所概述的其他要求:

- 制造商必须建立系统,使其能够对贸易伙伴提出的要求做出回应,以确认作为所要求的产品上的特定产品标识符(包括标准化数字标识符),与该

产品制造商贴在或印在该产品上的产品标识符一致。

●再包装商必须建立系统,使其能够对贸易伙伴提出的要求做出回应,以确认作为所要求的产品上的特定产品标识符(包括标准化数字标识符),与该产品再包装商贴在或印在该产品上的产品标识符一致。

●制造商、批发商和再包装商必须建立系统,使其在收到可销售的退回产品后,进一步分销这类产品之前,能够核实每个密封的同质箱体或包装盒的产品标识符(包括标准化数字标识符)。

为达到FD&C Act第582(b)(4)、(c)(4)、(d)(4)和(e)(4)条的要求,这些核查系统可基于现有的标准操作规程(SOPs)或程序、新的SOPs或程序,或两者的结合,以确保贸易伙伴履行第582条规定的核查义务。这些系统可包括使用FD&C Act第582(b)(4)(D)、(c)(4)(C)、(d)(4)(C)及(e)(4)(D)条所规定的安全电子资料库。

2.2 该指导原则适用范围

该指导原则适用于,制造商、批发商、分销商和再包装商必须具备的FD&C Act第582(b)(4)、(c)(4)、(d)(4)和(e)(4)条所述的核查系统。

该指导原则旨在帮助企业理解FD&C Act第582条规定的核查系统要求,并就应列入这些系统的内容提供指导。该指导原则没有涉及FD&C Act第582条中与核查有关的所有规定。例如,FDA以前发布了一份关于可疑产品的识别和非法产品通知的指导原则(可疑产品和通知指导原则)^[7],其中包括向FDA和其他贸易伙伴发出非法产品通知以及终止这些通知的程序,如FD&C Act第582(h)(2)(A)(iii)条所述。

在设计和实施DSCSA所要求的核查系统时,贸易伙伴要注意,虽然FD&C Act第582条可能不要求从美国药品分销供应链中扣留或去除产品,因为它不符合可疑产品或非法产品的定义,贸易伙伴根据FD&C Act和《公共卫生服务法》,在将产品引入州际贸易方面,负有其他义务。违反这些要求可能导致执法行动,而不论贸易伙伴是否遵守第582条。例如,假产品可能不是可疑的产品,因为它不属于FD&C Act第581(21)条的定义范围,然而,根据FD&C Act第301(a)(21 U.S.C 159 331(a))条,禁止在美国州际贸易中引入或交付假药的行为。

3 FD&C Act第582条规定的核查系统

FD&C Act第582条要求制造商、批发商、分销

商和再包装商建立“系统,使[他们]能够遵守”与识别和处理可疑和非法产品有关的某些要求。具体要求包括对被确定为可疑产品的产品隔离和调查,以及对确定为非法产品的产品隔离、处置和通知。

3.1 确定可疑产品系统

贸易伙伴必须建立确定产品是否为可疑产品的系统。这些系统应确保贸易伙伴(在适当时)可一致、有效和及时地确定某一产品是否可疑。为了帮助确保患者安全,至关重要的是这一系统的良好设计,以便检测和评估可疑产品,因为根据FD&C Act第582条,确定产品是可疑的,可触发隔离和调查。在做出这些决定时,贸易伙伴应侧重于可能属于FD&C Act第581(21)条所列可疑产品定义所列药品类别之一的药物:可能是伪造、转移、盗窃、故意掺假、欺诈交易或不适于分销的产品。在以前公布的《药品供应链安全法》下的“可疑产品和非法产品的定义”指导原则草案中FDA澄清了对FDC法第581(21)条所列可疑产品定义中列出的下列术语的解释:伪造、欺诈交易、不适合分销和转移。

需要特别注意的是,贸易伙伴应考虑这类产品进入美国药品分销供应链的风险以及可能显著增加这种风险的情况。《可疑产品和通知指南》就贸易伙伴如何尽快识别可疑产品和确定该产品是否为可疑产品提供了建议。该指南中的设想方案和建议清单并不全面,贸易伙伴应在任何时候都应尽职调查,以确保确定可疑产品。

当FDA确定贸易伙伴可能拥有或控制可疑产品时,FDA可向贸易伙伴提出核查要求。在收到核查要求后,贸易伙伴必须按照第582(b)(4)(A)(i)、(c)(4)(A)(i)、(d)(4)(A)(i)和(e)(4)(A)(i)条的指示行事(如,隔离、调查)。

收到贸易伙伴的非法产品通知或FDA已确定为非法产品的通知后,贸易伙伴必须查明其拥有或控制的所有受此通知管制的非法产品,包括随后收到的任何产品,并酌情采取,第582(b)(4)(A)、(c)(4)(A)、(d)(4)(A)和(e)(4)(A)条所述的对可疑产品所要求的行动。贸易伙伴在收到制造商产品具有高度非法风险的通知后,也应依循上述处理程序。

3.2 隔离和调查可疑产品系统

在确定产品可疑时或收到FDA的核查要求后,贸易伙伴必须对其隔离和调查,以确定其是否为非法产品。贸易伙伴必须建立系统,以便能够对可疑产品进行这种隔离和调查。

3.2.1 隔离 根据FDA的解释,可疑产品的隔离可使用物理分离和(或)其他方法,如电子手段(如果可行)。隔离系统应足够健全,以确保可疑产品不会因疏忽而分销。终止对可疑产品的隔离并释放该产品以供进一步分销的权力,应分配给贸易伙伴组织中的适当人员。例如,制造商或再包装商的质量控制部门的成员、批发商或再包装商确定的设备经理或负责人或负责配药的药剂师,可能是行使这种权力的合适人选。

3.2.2 强有力调查的组成部分 贸易伙伴与其他贸易伙伴协调(如合适),要对可疑产品是否为非法产品展开并迅速进行调查。这种调查至少要包括验证任何适用的交易历史和交易信息,并应包括:

- 制造商和(或)再包装商及其他贸易伙伴(如合适)调查的积极沟通和协调,以确保调查彻底和结论准确。

- 在需要实验室检测可疑产品,确定该产品是否为非法产品的情况下,使用适当的实验室标准、对照和技术。请注意,FDA一般认为如果及时进行检测并且贸易伙伴得到制造商其结果是可靠的充分保证,则参与该产品制造商协调调查的贸易伙伴,应依赖该制造商的实验室检测结果。

在每次可疑产品调查之后,贸易伙伴应吸取在核查系统中运作良好的组成部分和不起作用的组成部分的经验教训,并对核查系统做适当调整。如果贸易伙伴通过调查确定可疑产品是非法产品,则应对该产品如何被贸易伙伴拥有和控制,进行根本原因分析,并评估如何加强其采购程序,以避免今后收购非法产品。

3.3 可疑产品的查清产品通知系统

根据FD&C Act第582条,如果贸易伙伴调查后确定可疑产品不是非法产品时,必须酌情迅速通知秘书。这一通知可被视为“查清产品通知”。FDA希望,只有当可疑产品是FDA要求核查的对象时,才能向FDA提交查清产品通知。

如下文“3.3.3”所述,其他查清的产品通知不应提交给FDA。应告知贸易伙伴,一旦产品被查清,他们必须确保遵守FD&C Act的其他适用条款,然后才能进一步分销该产品。贸易伙伴必须建立查清产品通知系统。

3.3.1 查清产品通知的构成 查清产品通知应包括:

- 主题行称为:“查清产品通知”。
- 已确定为可疑产品,但经调查后确定为不是

非法产品。产品的确认:

- 1 产品的专有名称或已确定名称
- 2 产品规格和剂型
- 3 产品的国家药品编码(NDC)
- 4 批号
- 5 有效日期
- 6 产品序列号
- 7 容器规格
- 8 容器数量

- 该产品被确定为可疑产品的理由,以及导致贸易伙伴确定该产品不是非法产品的调查摘要。

- 该产品被查清的日期。

- 查清可疑产品的贸易伙伴的雇员或职员姓名和正式职位,以及该职员或雇员的签名。

- 产品的分销或处置(即,关于产品分销或处置的详细情况,包括产品分销或适当处置的日期)。

3.3.2 提交给FDA的查清产品通知 如果贸易伙伴在调查了FDA要求核查的产品后,确定该产品不是非法产品,贸易伙伴必须立即向FDA提交查清产品通知,为其所做决定提供证明资料。查清产品通知应提交到电子邮箱 drugnotifications@fda.hhs.gov。除上述规定的组成部分之外,查清产品通知还应包括,查清产品通知所用的FDA核查要求的日期,以及提出核查要求的FDA办公室和(或)雇员的名称。

3.3.3 不需要提交给FDA并应由贸易伙伴保留的查清产品通知 如果贸易伙伴调查之后,确定可疑产品并不是非法产品,而且该产品也不是FDA要求核实对象,则无需向FDA提交查清产品通知。但是,贸易伙伴应在可疑产品调查记录中保留查清产品通知。

3.3.4 查清产品通知的记录保存 可疑产品调查记录(包括所有查清产品通知),调查结束后至少应保存6年。

3.4 非法产品的隔离和处置系统

贸易伙伴必须达到对非法产品的隔离和处置的某些要求,包括酌情与其他贸易伙伴进行协调。在确定产品不合法时,贸易伙伴必须与制造商协调。

3.4.1 隔离 被确定为不合法的产品,应与拟分销的产品物理分开,因为与非法产品相关的公共健康风险较高。隔离系统应足够健全,以确保非法产品不因疏忽而被分销。解除非法产品隔离的权力,只应由明确授权终止对该非法产品隔离的组织的适

当人员行使。例如,制造商或再包装商的质量控制部门的成员、批发商的设备经理或负责人或负责配药的药师可能是行使这一权力的适当人员。

3.4.2 处置 非法产品的处置方法应确保与该产品有关的公共健康危害得到适当控制。贸易伙伴应有处置非法产品的书面程序/标准操作规程。贸易伙伴还应审核其雇用的任何处置该产品的承包商,以确保该产品得到适当和有效的处置。非法产品的处置记录必须在处置结束后,由贸易伙伴保存至少6年。

3.4.3 保留样品 贸易伙伴必须保留非法产品的样品,供制造商或FDA(或其他适当的联邦或州官员)进一步物理检查或实验室分析。样品应为:

- 非法产品的代表。

- 如果有足够的数量,允许制造商和FDA或其他政府机构进行适当的实验室检查。

- 适当标记和储存,以保持样品的身份和完整性。

- 以确保保持适当的保管程序的方式处理、识别和密封,以便在必要时可将样品和(或)实验室监测结果用作证据。例如,应该保存记录/日志,标识处理该产品的每个人,标识他们处理该产品的日期,并描述他们处理该产品的方式,并应在提交测试时附上该样本。

3.5 非法/高风险非法产品通知系统

贸易伙伴必须建立向FDA和直接贸易伙伴通报非法产品以及非法风险高的产品(对制造商来讲)的系统。可疑产品和通知指导原则规定了,贸易伙伴应将非法产品或具有高度非法风险的产品通知FDA的程序以及它们与FDA协商后,要使用的终止通知程序。查阅该指导原则,可获得与这些通知相关的具体信息。

3.6 对核查要求的反应系统

制造商和再包装商必须建立,在收到贸易伙伴的核查要求24小时内,对其核查要求做出反应的系统。这些系统在制造商必须于2017年11月27日之前到位,在再包装商则必须于2018年11月27日前到位。这些系统必须允许制造商或再包装商,通知提出要求的贸易伙伴,所涉产品的标识符(包括标准化数字标识符),是否与该制造商或再包装商所贴或印的产品标识符相符。这些系统应:

- 允许制造商或再包装商在规定的时限内对要求做出答复,明确说明产品标识符是否已得到核实。

- 与用于识别可疑产品和非法产品的系统相结合。如果产品标识符与制造商或再包装上贴上或印上的产品标识符不符,则制造商或再包装商必须视情况将该产品作为可疑产品(即必须对其进行隔离和调查)。如果制造商或再包装商有理由认为该产品是非法的,它必须在答复贸易伙伴的核查请求时,作同样地说明,并应告知他们为什么认为该产品可能是非法的。此外,上文3.5节还介绍了关于在发现非法产品时,通知FDA和其他贸易伙伴的系统的建议(对于制造商而言,当发现非法的高风险产品时)。

3.7 处理可销售退货系统

制造商、批发商和再包装商必须建立,使他们能够处理他们打算进一步分销的可销售的退货产品的系统。这些系统必须允许贸易伙伴核实,在可销售退货产品每一密封的同质箱上,或者,如果这种产品不在密封的同质箱中,则在每个可销售的退货产品的包装盒上的产品标识符(包括标准化的数字标识符)。在验证产品标识符之前,可销售退货产品不能进一步分销。如果未成功验证产品标识符,则应将该产品作为可疑产品处理(即必须对其进行隔离和调查)。

4 结语

FDA《供企业用的药品供应链安全法规定的某些处方药核查系统指导原则》提出了对药品供应链中的制造商、批发商、分销商和再包装商,建立非法药品核查系统的具体要求,该系统包括可疑产品的确定、隔离和调查以及可疑产品查清通知;非法产品的隔离和处置、非法/高风险非法产品通知;对核查要求的回应;可销售的退货产品的处理。其可疑产品是指可能是伪造、转移、盗窃、故意掺假、欺诈交易或不适于分销的产品。值得注意的是FDA要求在每次可疑产品调查之后,贸易伙伴应吸取在核查系统中运作良好的组成部分和不起作用的组成部分的经验教训,并对核查系统做适当调整。如果贸易伙伴通过调查确定可疑产品是非法产品,则应对该产品如何被贸易伙伴拥有和控制,进行根本原因分析,并评估如何加强其采购程序,以避免今后收购非法产品。

本文介绍的FDA指导原则对我国药品供应链中的制造商、批发商、分销商和再包装商识别和清除混入药品供应链中的非法药品有重要的参考价值。随着信息化时代的到来,药品这种特殊的商品在供应链中质量保障与监管变得日益迫切。随着

医药电商平台的快速发展,对药品供应链的监管工作也提出更高的要求。深入学习FDA的相关指导原则,将对我国药政管理部门制定相关法规、开展这方面的监管工作带来有益的启示。

参考文献

- [1] 李小娟. 我国医院药品物流发展模式研究 [J]. 经济研究导刊, 2018(7): 42-44.
- [2] 杨金娟, 翁开源. 影响我国药品价格的成本因素研究 [J]. 现代商业, 2017. DOI: 10.14097/j.cnki.5392/2017.07.012.
- [3] FDA. Verification Systems Under the Drug Supply Chain Security Act For Certain Prescription Drugs Guidance for Industry [EB / OL]. (2018-10-24) [2018-12-09]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM624205.pdf>.
- [4] US Congress. Drug Supply Chain Security Act [EB/OL]. (2013-11-27) [2018-12-09]. <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-113publ54/pdf/PLAW-113publ54.pdf>.
- [5] US Congress. Section 582 of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act [EB/OL]. (2018-12-09) [2018-12-09]. <http://uscode.house.gov/view.xhtml?req=360eee-1+Sec&f=treesort&fq=true&num=7&hl=true&edition=prelim&granuleId=USC-prelim-title21-section360eee-1>.
- [6] US Congress. 21 USC 360eee: Definitions [EB / OL]. (2018-12-10) [2018-12-10]. <http://uscode.house.gov/view.xhtml?req=21+U.S.C.+360eee&f=treesort&fq=true&num=5&hl=true&edition=prelim&granuleId=USC-prelim-title21-section360eee>.
- [7] FDA. Drug Supply Chain Security Act Implementation: Identification of Suspect Product and Notification Guidance for Industry [EB / OL]. (2016-12-08) [2018-12-09]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM400470.pdf>.