

生物制品评价和研究中心监管产品的检查

幻灯片 1

本演示文稿将讨论生物制品评价和研究中心（CBER）监管产品的检查过程。

幻灯片 2

本演示文稿将涵盖不同类型的检查，CBER 何时完成检查，检查小组包括哪些成员，检查的覆盖范围，以及一些相关结果。这些结果会在题为“合规性和产品质量”的单独演示文稿中加以讨论。

幻灯片 3

共有四种基本类型的检查：许可前检查；批准前检查；每年两次或每年一次的《生产质量管理规范》（GMP）检查；以及一些专项和研究型新药（IND）检查。

幻灯片 4

许可前检查是“生物制品许可申请”审评过程的一部分。在某些情况下，可以不执行许可前检查，但通常情况下，许可前检查是必要的。申请者可能是一个未获得 FDA 许可的公司，首次申请许可，在这种情况下肯定会进行检查，或者是一个已经获得 FDA 许可的公司，申请新产品的许可，获得许可的公司需要提交新的生物制品许可申请，但其设施可能已经获得生产其它产品的许可。如果涉及不同地点的多个检查场所，许可前检查可能会变得更加复杂。根据《美国联邦法规》（CFR）规定，许可前检查是必要的。《美国联邦法规》规定，只有在对申请中所列企业进行检查，并确定其符合申请标准和适用法规的要求后，生物制品许可申请才能获得批准。这一规定将在稍后讨论。

药品或器械上市前申请的产品非常相似，因为其涵盖了新产品。

幻灯片 5

批准前检查与许可前检查略有不同。对于预先批准的补充资料，也会进行批准前检查。《美国联邦法规》中规定，此检查主要是针对已批准申请的更改，检查对已批准申请进行更改的一般法规要求。因此，特别是针对批准前检查，检查的内容可能是新的生产设施、新的合同生产设施、或存在重大变化的生产程序。

幻灯片 6

《美国联邦法规》要求必须开展生产质量管理规范检查，每个获得许可的企业及其任何其他经营场所应该至少每两年进行一次生产质量管理规范检查。这些检查是为了确定该企业是否符合《美国联邦法规》对于许可生物制品的最基本要求。这些检查还确定了该设施是否符合美国《公共卫生服务法》（PHS 法）、《食品、药品与化妆品法》（FD & C 法），以及生物制品许可申请中批准的任何特定要求。如果生物制品许可适用于受 CBER 监管的器械，则幻灯片中引用的《美国联邦法规》法规要求为其确立了最基本的要求，且其必须符合美国《公共卫生服务法》、《食品、药品与化妆品法》和生物制品许可申请。如果该器械是根据医疗器械上市前批准（PMA）申请批准，则其将遵守《食品、药品与化妆品法》和上市前批准的具体条款。

幻灯片 7

执行的其它检查还包括专项检查。一般来说，在专项检查以及有因检查中，CBER 会从举报者、心怀不满的前员工甚至是上报可疑公司问题的公司那里接收有关已经意识到的问题信息。CBER 会尽其所能证实投诉，但很多时候还需要更多的信息。届时，CBER 会派出检查员对该设施进行有因检查，包括联系任何可能想与 FDA 对话的人。此外还包括生物研究监测项目（BIMO）检查。生物研究监测项目检查是产品研发阶段的一部分，属于新药临床试验申请（IND）程序。有关生物研究监测项目的更多信息，请参见题为“CBER 的生物研究监测项目：临床和非临床检查”的演示文稿。

幻灯片 8

这些检查何时进行？

幻灯片 9

对于许可前检查和批准前检查，受检公司应该在提交申请时就准备好接受检查。因此，理论上，CBER 可以在收到申请或补充材料后立即进行检查，但是，这样做并不推荐，因为当进行检查时，CBER 希望检查员能看到设施的所有相关操作。为确保这一点，CBER 会与该公司联系，核实该公司的生产计划，找到适当的时间进行检查。由于该公司知道即将进行的检查，如果有任何问题需要延迟检查，可以及时告知 CBER。

一般而言，检查的时间大约是在审评周期的中间。对于新的生物制品许可申请，由于有 10 个月的审评时限，因此会在收到申请后约 5 个月进行检查。对于预先批准的补充资料，检查大约会在收到材料后 2 个月左右进行，因为预先批准的补充资料有 4 个月的审评时限。

幻灯片 10

当然，有时 CBER 会认为，不需要对申请或补充资料进行检查。标准操作程序 8410（SOP 8410）是确定何时需要许可前或批准前检查的指南，该指南提供了一些免除检查的例外情况。为确定是否应进行检查，需要回答一些问题，包括：工艺过程中的差异是否需要现场确定合规性；分析方法是否足以准确和灵敏地发现问题；是否使用了不同的设备和流程？因此，一般来说，如果 CBER 最近检查过同一生产或加工区域，并且该公司具有良好的合规历史记录，则可以免除检查。

幻灯片 11

《食品、药品与化妆品法》和《公共卫生服务法》赋予了针对生物制品检查的权力，并规定了应何时进行检查。《食品、药品与化妆品法》规定，注册企业应每半年接受一次检查。对于 CBER 监管的产品，《美国联邦法规》规定，每个许可企业应每半年进行一次检查。对于人体细胞和组织相关企业，有一种基于风险的确定检查重点的方法。对于人体细胞、组织和以细胞为基础的产品（HCT/Ps），没有针对检查频率的法律或法规要求。对于流感疫苗生产商来说，每年都会进行检查，并且在生产周期的早期阶段就会进行检查，以便及时发现和解决问题，确保在即将到来的流感季节有足够的疫苗供应。

幻灯片 12

检查小组包括哪些成员？

幻灯片 13

对于生物药品和器械的许可前或批准前检查，由 CBER 的合规和生物制品质量办公室（OCBQ）的生产和产品质量处负责牵头进行这些检查，也会邀请该公司所在地的当地地区办公室的检查员，也鼓励产品专家参与并进行检查。

对于血液和血液产品，由 CBER 血液研究和审评办公室的血液应用处负责牵头进行检查，也会邀请当地地区办公室参与检查。

幻灯片 14

对于生物药品和器械的生产质量管理规范检查，设有“生物制品小组”，是由监管事务办公室（ORA）各地区办公室检查员组成的核心小组。这些检查员常驻于当地的地区办公室，但实际上属于同一小组。他们会受专门针对 CBER 产品的培训，每年或每半年进行一次生产质量管理规范检查。该小组也会邀请产品专家参与检查，这些产品专家来自于相关的产品部门，可能是血液研究和审评办公室，疫苗研究和审评办公室，亦或是细胞、组织和基因治疗办公室。根据公司生产的产品，一次检查可能有多名产品专家。

例如，可能有一些疫苗生产商既生产细菌疫苗也生产病毒疫苗，则检查可能涉及两位不同的产品专家。产品专家需要参加现场检查或非现场检查，这是为了向生物制品小组检查员提供有关受检产品的具体情况。如果产品专家无法亲自参与检查，可以通过电话联系，通过这种方式，如果检查员有具体的问题，他们可以通过电子邮件或电话联系指定的产品专家。对于血液和血液制品，以及人体细胞和组织，我们在当地办公室设有一组检查员，这些检查员在血液和组织检查方面受过专门培训，可以负责血液和组织生产质量管理规范的检查。

幻灯片 15

这些检查的范围和覆盖内容包括哪些？

幻灯片 16

关于许可前检查和批准前检查，根据《美国联邦法规》的规定，CBER 将确定产品是否符合申请和适用标准，包括生产质量管理规范标准，以批准申请或补充资料。跨州际贸易的产品必须在生产的各个阶段都可以接受检查，这就是为什么 FDA 会与受检公司联系确定许可前或批准前检查的原因，确保该公司正处于生产的这些阶段，特别至关重要的是处于生产阶段。

幻灯片 17

验证申请中提交的数据的真实性和准确性，并重点关注试验产品也十分必要；应包括验证程序是否经过确认，以及亲自观察产品的生产情况。

幻灯片 18

对于常规 GMP 检查，覆盖范围包括所有产品或在当地生产的高风险产品的现行药品生产质量管理规范（CGMPs）。同样，对于流感疫苗生产商来说，每年都需进行生产质量管理规范检查。所有在当地生产的高风险产品的生产过程都要经过检查。此外，还会对受检公司收到的投诉以及任何不良事件的报告进行审核；对于其发现的任何趋势进行审评，例如，其环境监测的趋势；对于受检公司提交给 CBER 的所有生物制品缺陷报告进行审评；对于医疗器械报告（类似于不良事件报告系统（Airs），但只针对器械）进行审评；对于已召回产品进行审评；以及对于上次检查以后所做的任何改变进行审评。

如果生产商不得不改变其生产程序，必须确保已提交《美国联邦法规》规定的适当的支持性文件。

幻灯片 19

检查员对每个项目领域遵循不同的合规性项目。如果您希望查看这些合规性项目以了解 CBER 关注的内容，此处列出了合规性项目的清单，您可在线进行查询。该清单包括生物药品、血液和血液制品、原始血浆、体外诊断以及人体细胞和组织的检查指南。

幻灯片 20

可能的检查结果是什么？

幻灯片 21

对于所讨论的任何检查，均会发布检查观察项文件，也称 FDA 483 表。如果检查员在受检公司未发现任何问题，则不会发布 483 表。法规并未要求受检公司对 483 表进行回复，因此，如果调查人员发布 483 表，受检公司不必作出回复，但回复 483 表通常对受检公司有好处。对于许可前检查和批准前检查，如果受检公司想要获得许可或其补充资料的批准，则需要对检查的观察项作出回复，并对检查员提出的问题加以改进。这是审评过程的一部分，本质上与 CBER 对补充资料或申请的审评信息请求函相同。在获得申请或补充资料批准之前，需要解决此类问题。

幻灯片 22

483 表基本上列出了检查员在检查期间的观察项。这些观察项并不代表 FDA 对该公司合规性的最终决定。如果受检公司对观察项有异议，或者已经实施或计划实施整改措施，则受检公司可以在检查期间与 FDA 检查员讨论异议或整改措施，或者将这些信息提交给 FDA，寄至 483 表上列出的地址。

幻灯片 23

关于检查发现的违规的讨论在题为“合规性和产品质量”的演示文稿中有作说明。

幻灯片 24

有关“生物制品评价和研究中心监管产品的检查”的演示文稿到此结束。

在此感谢为其制备做出贡献的人员，谢谢。