

一文了解 FDA 的 PAI 检查

导读

众所周知，由于 FDA 必须保证在美国上市的任何药品都是需要在符合美国现行药品生产质量管理规范下生产的，所以中国企业的原料药、仿制药或者新药想进入美国和国际市场，只有通过 FDA 的 GMP 现场检查，符合美国的法规要求，才能获得进口的申请。那么，如何站在国内企业的立场灵活有效的应对检察官等，对企业能否顺利地通过 FDA 检查具有重要意义。

1. FDA 主要现场评估点

注册批准前检查又称 Pre-inspection approval (PAI)，是药品审批的重要步骤之一，其目的是保证药品申请中指定的生产机构能够生产药物，并且提交的数据是准确和完整的，确保其 cGMP 的符合性。

药品申报(NDA/ANDA)在批准前，其生产设施往往都需要被进行注册批准前检查。而且，任何已经被批准的药品的主要生产工艺和（或）生产场所的变更（批准后变更），也都往往需要注册批准前检查^[1]。

那么，哪些药品生产相关场地，FDA 会进行批准前检查评估？它们有：

- 成品制剂的生产商
- API 生产商
- 成品药和原料药检测地
- 初级包装和贴标点
- 对动物来源的 API 进行粗提的设施

注意：对于以下类型的场地，FDA 一般不会进行批准前检查评估

- 中间体生产商：只有当中间体被认为对药品质量至关重要时才会被评估
- 注册批生产商：除非这是拟定的商业化生产点
- 组件生产商：包括注射器、小瓶或者塞子等的生产商和仅有部件的消毒场所
- 辅料生产商：除非它是一种新型的辅料/辅料生产过程中被认为是整个药品生产过程中的一个关键步骤
- 二级包装/贴标点

2. FDA 何时执行 PAI 检查

一般基于风险的优先级别来制定检查标准。依据的风险有：

- 设施风险
- 与应用产品相关的 cGMP 问题
- 最近与应用产品相关的医疗事故
- 最近与应用产品相关的召回事件
- 同时提交多个申请

- 产品风险
 - 新化合物
 - 第一份检查申请
 - 第一个申请批准的药物
 - RLD（参比制剂）有投诉、药品不良事件，产品稳定性问题
 - 患者人数多或情况严重
 - 药品有突破性治疗、市场短缺的情况
- 工艺风险
 - 狭窄的治疗范围（95%-105%）
 - API 的衍生是高风险的（来源于动物组织）
 - PAT（过程分析技术），NIR（近红外分析），QbD（设计质量）
 - 发展数据是不完整的
 - 批记录不具体
 - 工艺复杂
 - 与该设施之前的工艺差异明显

3. FDA 预先批准的检查方向

清楚 FDA 检查员主要检查的方向，对于企业提前最好相关准备，也是至关重要的。

在检查过程中，官网检查员主要检查 3 个方向：

方向 1：该场地有能力进行商业化生产

确定该企业是否有一个旨在对设施和商业化的生产业务进行充分控制的质量体系

方向 2：符合注册内容

核实配方、生产/加工方法，而且分析方法是与注册提供的 CMC 资料一致

方向 3：数据完整且准确

审核纸质或者电子版原始数据，以验证提交的注册文件中 CMC 内容的真实性；并验证 CMC 中提交的所有相关数据完整性(例如，稳定性，生物批数据)，以便 CDER 产品检查员可判断提交的数据是完整和准确的。

4. 预先批准的检查结果

检查是审批程序的一部分，官网检查员在检查结束后提出建议：

① 建议批准

- 表明检查没有发现重大问题
- 企业回应发现项是很重要的

② 建议暂缓批准

- 检查员发现现场不符合 GMP 要求，提交的 CMC 信息与现场记录不一致，或者

提交的信息不准确和完整。

- 企业回应发现项是非常重要的

最后，CDER 的新药或仿制药办公室对于是否批准或不批准企业的申请做出最终决定。

5. 德恩 FDA 模拟检查案例

如果企业是第一次面对 FDA 的 PAI，没有高度把握是否能通过，那么，可以在检查前进行一次模拟检查，以评估其质量管理体系是否满足 US FDA 的 GMP 管理要求。对于 FDA 的模拟检查，德恩也提供相关的服务。在此，我们简略概括一个曾经完成的成功案例。

企业类型：上海某 CDMO 公司

产品类型：固体制剂

服务支持：

- 基于预审清单和根据美国的 GMP 法规，德恩提供 US FDA 的 PAI 模拟检查，在现场完全模拟官方检查的要求执行
- 提供符合性检查报告并列出相关的缺陷项，提供企业的整改措施审核
- 在德恩的技术支持下，企业最终顺利通过官方的 PAI 检查并产品于美国上市

6. 德恩专家介绍（选取）

Dr. Ralf Aubeck

- GMP 高级顾问
- FDA 符合性专家
- 化学专业、自然科学博士，拥有超过 27 年的生物制药及咨询行业经验
- 有丰富的质量管理符合性经验，熟悉生物制品及疫苗产品的要求，多年从事美国 FDA 符合性事务
- 参与过的典型项目有国内外的多项审计、数十家警告信回复及再认证、国际官方检查准备和监督等等

Tracy Feng

- GMP 顾问
- GMP 审计专家
- 生物制药工程学士、香港科技大学 MBA，拥有超过 15 年的制药及咨询行业经验，在质量体系搭建与整厂验证确认方面有丰富的法规知识与实战经验
- 参与国内外多家大型药企的注射剂、口服固体制剂、生物技术等 EU/US GMP 差距分析项目；执行过 40 个以上的国内国外审计，具备 EU/US GMP 现场迎检经验

以上是本期的分享，如您有相关的疑问可在下方留言与我们专家一起探讨。接下来我们也会继续分享 EU 官方检查的要点知识，敬请期待！

参考资料：美国《食品、药品与化妆品法案》。