

WHO 药品资格预审规划

2006 年工作报告

实现健康目标的重要途径

设想一下：你带着体弱发烧的孩子去离家最近的诊所就医，医生在诊断后开出了一种价格不菲的抗疟疾药物。你相信这种药物对孩子的治疗是有效的，于是拿出几乎相当于全家一个月的生活费来购买药物。现在再设想一下：如果给你孩子使用的这种抗疟疾药物纯属伪劣药品，其含有的活性成份极少，根本不能控制病情。怎么会是假冒伪劣药品呢？对于这个家庭来说事情的细节并不重要——但由此造成的悲剧性后果对谁都是一样的。

“WHO 药品资格预审规划”（Prequalification Programme）的工作就是要防止这样的假想故事成为千千万万人日常生活中的真事。为此，“规划”严格评估药品申请文件档案（申报资料），检查药品生产场所和合同研究组织（contract research organizations, CROs），对药品质量控制实验室（quality control laboratories, QCLs）进行资格预审，并宣传倡导使用质量可靠的药物。事实表明，由于合格药品不断问世，药品的采购和配送也进一步加快。这有助于最大程度地改善治疗转归和资源利用。

进一步扩充通过资格预审的药品清单，同时加强发展中国家的能力建设，仍然是 WHO 药品资格预审规划（简称“规划”）2006 年的工作目标。2006 年，通过资格预审的药品清单中新增了 44 种产品，比 2005 年增长了 38%——2005 年通过资格预审的产品为 32 种。在这 44 种产品中有 31 种为仿制药。正如 2005 年一样，2006 年通过资格预审的药品中仿制药仍多于品牌药，这表明“规划”在帮助仿制药生产厂家加强能力建设方面继续取得成效。

产品申报资料评估

“规划”欣慰地发现，提交评估的产品申请文件档案（申报资料）的质量正在不断提高。然而，这一趋势对各个生产地区和不同技术问题来说发展并不均衡。因此，还需要继续向制药厂商提供技术指导和协助。

“规划”在 UNICEF 设在哥本哈根的供应司（该司也是接收和保存产品申报资料的部门）组织了 6 次评估会议。其中 4 次会议为期 5 天，2 次会议为期 9 天。2006 年，“规划”采取了一些措施来确保评估过程的连续性和效率。鉴于内部评估的需求日增，“规划”也采取了相应的应对措施。在 WHO 总部为资格预审小组配备了一名专职评估人员，并设置了一个轮换岗位，供来自发展中国家的一名评估人员与内部评估小组一起工作 3 个月。此外，各评估人员在不去其本职工作的前提下协助“规划”的工作，执行具体的任务，包括在休会期间评估变更申请。

WHO 药品资格预审规划于 2001 年成立，合作伙伴有联合国艾滋病规划署（UNAIDS）、联合国儿童基金会（UNICEF）和联合国人口基金，并得到了世界银行的支持。其工作主要是处理常见的与治疗 HIV/AIDS、疟疾和结核病（TB）药物质量有关的问题。

治疗 HIV/AIDS、疟疾和结核病（TB）药物的质量问题

- **HIV/AIDS**：对 HIV/AIDS 患者而言，抗逆转录病毒药物有望延长他们的生存时间——然而，在那些最需要这些药物的地方，其无论在质量上还是在数量上都不能满足需求。
- **疟疾**：近期 WHO 对 6 个非洲国家的调查结果表明，10%—65% 的抗疟疾药物氯喹片剂样品中所含的活性成分都过低。劣质的一线用药导致了耐药性的出现和治疗失败。
- **TB**：许多抗 TB 的仿制药因制造工艺水平低下而存在严重的质量缺陷。此外，生物等效性也常常未经证实。

表 1：2006 年产品申报资料评估一览表

在哥本哈根举行的评估会议次数	6
评估天数	42
完成的评估报告总数	496
对 HIV/AIDS 药品完成的评估报告数	389
对 TB 药品完成的评估报告数	78
对疟疾药品完成的评估报告数	29

对 HIV/AIDS、疟疾和结核病（TB）治疗用药的产品申报资料在各次会议期间和休会期间都进行了审核。在 6 次评估会议期间共完成 496 份报告（涉及 435 种不同的药品），比 2005 年的报告数（342 份）增加了 45%。

现场检查

共开展 49 次现场检查（较 2005 年的 52 次要少，因为当时“规划”的现场检查能力要稍强一些），具体如下：

- 对成品制造商的生产场所开展了 17 次现场检查（2005 年为 20 次）。
- 对活性药理成分（APIs）的生产场所开展了 10 次现场检查（2005 年也是 10 次）。
- 对合同研究组织（CROs）开展了 15 次现场检查（2005 年为 14 次）。
- 对质量控制实验室（QCLs）开展了 7 次检查（2005 年为 8 次），多数位于非洲。

资格预审网站（<http://www.who.int/prequal/>）将继续保留“规划”所开展的现场检查结果的概况介绍，其中列出了分别符合 WHO 规范和标准的生产厂家、CROs 和 QCLs 的清单 [即，符合药品生产质量管理规范（GMP）、药物临床试验质量管理规范（GCP）和实验室管理规范（GLP）]。



照片 © M. Grant

2006年，WHO药品资格预审规划着手针对生殖卫生药物/器具用品开展资格预审。这主要是因为考虑到在许多发展中国家，计划生育和生殖卫生服务仍然是一个亟待解决的问题。举例来说，全球有1.3亿对夫妇希望使用现代避孕手段却还不能享有计划生育服务，而每年新增可治疗的性传播感染患者达3.4亿例之多。此外，生殖卫生服务工作往往因缺乏可靠、优质的药物/器具用品而受到阻碍。随着需求量和使用的上升，国际捐赠者为生殖卫生供应品提供的支持在需求和使用的方面所占的比例均呈下降趋势。其结果是，生殖卫生用药和器具用品逐渐转由各国政府增加投资和采购。但各国政府未必都有相应的监督管理和采购能力来确保生殖卫生供应品的安全性、有效性和足量的供应。

表2：2006年现场检查的次数和类别

分类型开展的检查次数	
API/GMP	10
CRO	15
FP/GMP	17
QCL	7
对 HIV/AIDS 药品开展的现场检查次数（按类别）	
API	6
CRO	8
FP	6
总次数	20
对 TB 药品开展的现场检查次数（按类别）	
API	3
CRO	5
FP	5
总次数	13
对 疟疾 药品开展的现场检查次数（按类别）	
API	1
CRO	2
FP	6
总次数	9
对 质量控制 实验室开展的现场检查次数	
审核前检查	5
实验室检查	2
总次数	7

- API 活性药理成分
- CRO 合同研究组织
- FP 成品
- GCP 药物临床试验质量管理规范
- GMP 药品生产质量管理规范
- QCL 质量控制实验室

在现场检查过程中，“规划”得到了 PIC/S¹ 成员国的大力协助。WHO 希望能鼓励更多的 PIC/S 成员国与“规划”通力合作。法国为检查工作提供了重要的支持。该国的国家药品监督管理局（NMRA），即法国卫生安全与健康产品管理局（Agence française de Sécurité sanitaire des Produits de Santé, AFSSAPS）本身就有现场检查部门，负责成品、CRO 和 API 的现场检查，因此也能够随时参加由 WHO 药品资格预审规划开展的成品、CRO 和 API 现场检查工作。（法国是少数几个具备 CRO 现场检查专业技能的国家之一）。2006 年，法国卫生部、AFSSAPS 和 WHO 达成一项协议，确定由法国为“规划”的现场检查活动提供技术支持。

在发展中国家开展的现场检查工作中，90% 除了有 PIC/S 检查人员参加外，还有至少 3 名当地的检查人员参与。

WHO 药品资格预审规划是如何开展工作的？

WHO 药品资格预审规划依据 WHO 药品资格预审指南（该指南与国际通行的标准是一致的），对仿制药和专利药进行科学、可靠的评估。相关过程如下：首先，制药厂商向 WHO 提交“意向申请书”（Expression of Interest, EOI），并附上产品申报资料。产品申报资料中所包含的安全性、质量和效能方面的信息将由两名 WHO 指定的评估人员进行审核。两名评估人员均批准文件内容后方可进入下一步。如果两名评估人员的意见不一致，或产品特别复杂，则需咨询其他评估人员。在申请文件即将获得批准时，组织检查药品生产（活性药物成分和成品）场所。

表 3: PIC/S 检查人员参加现场检查的情况（2006 年）

国家	检查人员数量
澳大利亚	4
奥地利	1
加拿大	2
法国	25
意大利	2
荷兰	1
新加坡	5
瑞士	3
英国	4

表 4: 在本国开展的现场检查次数（2006 年）

国家	检查人员数量
比利时	1
喀麦隆	1
加拿大	1
中国	6
法国	1
加纳	1
印度	28
肯尼亚	1
马达加斯加	1
马来西亚	1
尼日尔	1
南非	3
瑞士	1
乌干达	1
美国	1

对 HIV/AIDS 治疗药物开展的资格预审

已有 42 种抗逆转录病毒药（ARV）通过了资格预审（其中 29 种系仿制药），从而使通过资格预审的清单中与 HIV 相关的药品数达到了 154 种。在这 42 种药品中，17 种已被美国食品和药品管理局（US FDA）批准或暂时批准，有 1 种被加拿大卫生部暂时批准。

在 6 次产品申报资料评估会议期间共完成了 389 份评估报告（涉及 334 种与 HIV/AIDS 相关的药品），比 2005 年的数字增长了 75%。对 HIV/AIDS 药品开展了 12 次 GMP 现场检查，其中包括 3 次 3 年复查和 6 次 ARV 药物的 APIs 检查。针对 HIV/AIDS 药品的 10 项生物等效性研究，开展了 8 次 CROs 检查。

有时还需要对 CRO 进行检查，因为提交进行药品预审的产品通常为多种来源的仿制药。在这些情况下，仿制药与原创药（品牌药）的治疗等效性可通过开展生物等效性研究来验证。此类研究通常交由某个独立的 CRO 完成，因此该 CRO 也应事先通过检查和审批。

有关申报资料的评估和检查结果（无论是正面的还是负面的）都要与制药厂商和 CROs 沟通。这种（免费提供的）技术性反馈已证明有很高的实用价值，因为它有助于制药厂商和 CROs 改进其产品和临床研究的质量。

ARVs 的质量控制

对于已经通过资格预审的药品，其“批准后”的质量监督仍在继续进行。（相关例子可参阅 *Journal of Generic Medicines* 第 11 页的文章）。2006 年，“规划”参加了一项针对 ARV 产品的大型取样/质控检测项目，并参与了一些规模较小的旨在调查与未通过资格预审的药品的安全性和质量问题相关的行动计划。

对 TB 治疗药物开展的资格预审

截至 2004 年年底，共有 8 种 TB 药品通过资格预审。然而，2005 年和 2006 年都没有新的 TB 药品通过资格预审。这是因为生产厂商都一直未能满足资格预审的要求。帮助制药厂商进一步提高，以符合“规划”相关要求的工作策略依然有效。相关策略包括改进与制药厂商的信息沟通（如解释资格预审的好处）以及针对其产品的质量迅速提供反馈。尤其是要向制药厂商提供与生物等效性和效能/安全性相关的科学建议。该建议的内容包括如何开展临床研究设计、如何选择对比药品以及对提交材料的审阅意见等。

虽然 2006 年没有 TB 药品通过资格预审，但 TB 药品生产厂商对于药品资格预审的兴趣有增无减。这种兴趣表现在 2006 年完成的评估报告数增长了 50%：共有 78 份评估报告，涉及 70 种 TB 药品（相比之下，2005 年共完成 50 份评估报告，涉及 50 种药品）。

对药品申报资料的专门评估仍然由“资格预审规划”进行，这也是该“规划”向全球抗结核药品管理中心（GDF）³ 提供的一项服务。这些评估活动花费了大量资源（主要是评估人员和资金投入）。鉴于 GDF 倡议仅仅部分实现了其目标，这些专门评估活动的成效将在 2007 年进行复核。其中部分问题的产生可归咎于现有的药品质量相对较差。

药品质量控制实验室 (QCLs) 的资格预审也参照类似的程序。QCLs 必须填写“意向申请书”(EOI) 并提交实验室信息文件档案接受评估。如该文件档案获得批准, 就要对其进行检查, 以核实其开展的质控工作足以监督药品质量。

除了对 QCLs 进行检查外, 同时也通过提供个别的技术指导和协助 (以清单审核的形式) 来帮助各 QCLs 改进实验室管理和操作规范, 从而使之达到预审要求。

QCLs 对预审产品的质控过程起着至关重要的作用。亦即, QCLs 要检查市场上流通的各种药品的质量。如药品此前已通过资格预审, QCLs 要检查这些已通过预审的药品是否仍然继续符合国际上通行的药物安全性、效能和质量的标准。

“规划”针对 TB 药品共开展了 8 次 GMP 现场检查, 其中包括 2 次 3 年复查和 3 次针对 TB 药品 APIs 生产厂商开展的现场检查。针对 11 项 TB 药物的生物等效性研究, 开展了 5 次 CROs 检查。

3 次针对 API 生产厂商开展的现场检查是由欧洲理事会欧洲药品质量管理局组织、与其“药品适用性证明检查计划”合作进行的。

对疟疾治疗药物开展的资格预审

在哥本哈根举行的 6 次产品申报资料评估会议上, 共完成了 29 份评估报告 (涉及 31 种产品); 相比之下, 2005 年共对 40 种疟疾药品完成了 73 份报告。评估报告数的下降主要归因于新提交报告数的减少。这也反映了自 2005 年以来, 制药厂商对评估过程中发现的问题迟迟找不到解决方案。

WHO 疟疾治疗指南更新后, 一些制药厂商撤回了部分疟疾药品申报资料。撤回这些产品的主要原因是制药厂商考虑到他们的产品没有被 WHO 的新指南 (基于青蒿素的联合疗法) 所收录。⁴

共对疟疾药物进行了 7 次 GMP 现场检查, 包括 1 次 3 年复查和 1 次生产场所的现场检查。针对 2 项疟疾药物的生物等效性研究, 进行了 2 次 CRO 现场检查。

像对 TB 药品的生产厂商一样, “规划”同样向疟疾药品的生产厂商提供了有关生物等效性和效能/安全性的科研建议。该建议包括有关临床研究设计、对比产品的选择和对所提交材料的审阅意见。

申报资料的评估和检查由来自各国药品监督管理部门的、合格的外部专家完成。其中，多数专家来自“药品检查合作计划”（PIC/S）成员国。这些专家为 WHO 总部的一个核心小组提供评估和检查方面的支持。（另见 PIC/S 的参考文件，第 3 页）。

此外，一份有关临床前青蒿素毒性（即通过动物实验研究和细胞培养获得的结果）的文件公布在“资格预审规划”的网站上，可供制药厂商在编撰其青蒿素产品的申报资料时参考。相应地，对《含青蒿素药品意向申请书的注意事项：生物等效性，或安全性和效能问题》（*Note to Applicants Expressing Interest in Supplying Artemisinin Containing Drug Products: Bioequivalence, or Safety and Efficacy Issues*）作了修订。

目前，在已通过资格预审的药品清单中收录了 5 种抗疟疾药物。

生殖卫生产品的资格预审

首份供生殖卫生产品生产厂商使用的“意向申请书”已于 2006 年 10 月在“规划”网站上公布。该资格预审网站也提供了有关生产厂商如何针对生殖卫生产品编撰申报资料的其他建议，如，如何选择对比产品。

QCLs 的资格预审

QCLs 的资格预审始于 2005 年，当时共有 3 个 QCLs 通过审查——2 个在南非，是依托于大学的 QCLs；另外 1 个是阿尔及利亚的国家级药物 QCL。这 3 个 QCLs 均已列入资格预审网站。

表 5: 资格预审规划工作小结及通过资格预审的产品（2005 年和 2006 年）

资格预审规划工作小结及通过资格预审的产品	2005 年 数量	2006 年 数量	增长 (%)
申报资料评估			
在哥本哈根举行的评估会议次数	9	6	-33.3
评估天数	45	42	-6.6
评估报告总数	342	496	+45
对 HIV/AIDS 相关产品的报告份数	222	389	+75
对 TB 相关产品的报告份数	50	78	+56
对疟疾相关产品的报告份数	70	29	-59.6
现场检查	52	49	-5.7
成品生产厂商生产场所的现场检查	20	17	-15
活性药物成分生产场所的现场检查	10	10	无变化
合同研究组织的现场检查	14	15	+7.1
国家级药物质量控制实验室（QCLs）的现场检查	8	7	-12.5
通过资格预审的产品和实验室			
通过资格预审的产品总数	32	44	+38
通过资格预审的 HIV/AIDS 药品总数	29	42	+44.8
通过资格预审的 TB 药品总数	0	0	无变化
通过资格预审的疟疾药品总数	1	2	+100
通过资格预审的 QCLs 总数	3	0	-100

“WHO 药品资格预审规划”积极寻求资源不足地区（非洲、亚洲、拉丁美洲以及中欧和东欧国家）的国家药品监督管理机构（National Medicines Regulatory Agencies, NMRAs）的工作人员参与对申报资料的评估和检查。这种参与是一种极其有用的“在职”培训。另外，还为各国药品监督管理工作者（包括 QCL 工作人员）和制药厂商组织举办各种研讨会，提请他们注意在生产和开发用于治疗 HIV/AIDS、TB 和疟疾的各类仿制药时会遇到的一些常见问题。通过这些方法，有效地传播了有关药品质量、效能和安全性问题的宝贵知识，使制药厂商生产优质仿制药的能力以及 NMRAs 和 QCLs 监督药品质量的能力不断提高。

有关药品资格预审程序和已通过资格预审的药物的详细信息请参见：<http://www.who.int/prequal/>。

截至 2006 年年底，共有 18 个实验室表达了要求获得批准的意向，其中 15 个已提交了“实验室信息文件档案”，这也是整个审批过程的第一步。已对 5 个国家级药物 QCLs⁵（均在非洲）进行了审核前检查，这也是为进一步改进实验室规范和管理而提供指导的一种方法。

为更多 QCLs 进行资格预审的进程一直比较缓慢。2005 年通过资格预审的实验室的运行都已达到资格预审所要求的或与之相接近的水平。不过，已经明确的是，目前寻求资格预审的实验室大多有待于从“规划”获得大量的技术咨询，而且必须承诺他们在操作方面会作出显著改进。“规划”已经向部分国家级 QCLs（如埃塞俄比亚和坦桑尼亚）提供了技术协助。

针对资格预审问题举办的培训讲习班

资格预审小组充分认识到通过培训和现场实践而开展能力建设的重要性，因此，在 2006 年组织了数次资格预审培训讲习班。这些讲习班针对一般的或专门的技术问题，为更多的学员小组提供了进修机会，学员有的来自于 NMRAs 和 QCLs，也有的来自于制药厂商或其他私营企业。（所有培训班的材料都可从“资格预审规划”的网站获得（<http://www.who.int/prequal/>）。

此类讲习班包括带有任务/工作的小组会议。资格预审小组采取了种种措施，力求制药厂商和与会者（后者本身也是参与资格预审工作的评估人员或检查人员）之间进行开诚布公的、同事般的沟通。总体目标是促进双方对质量和效能/安全性问题的相互理解。迄今为止与会者对讲习班的反馈是相当积极的：与会者普遍认为这些讲习班对于提高学员保障药品质量的能力起到了很好的促进作用。2006 年共举办 4 次培训讲习班，简述如下：

讲习班 1：中国桂林

1 月（共 5 天）

主题：药物质量、GMP 和生物等效性，以青蒿素为重点。

谁是药品资格预审工作的受益者？

可能和 / 或已经患 HIV/AIDS、TB 和 / 或疟疾的人群：对于 HIV/AIDS 患者来说，进一步拓宽获取优质药品的渠道尤其有助于他们极大地改善生活质量。药品资格预审也有助于减少因购买不合格药品所造成的资金浪费，无论这种购买行为是在家庭层面（患者及其家属购药）、国家层面（中央药品储备）还是全球层面（全球治疗计划）。换言之，将使更多的患者获得最佳治疗。

讲习班 2：越南河内

1月（共3天）

主题：药物质量和生物等效性。

讲习班 3：法国巴黎

3月（共2天）

主题：GCP 学术讲座，针对的是参与 WHO 资格预审工作的现场检查人员。

讲习班 4：达累斯萨拉姆，坦桑尼亚

8月（共5天）

主题：药物质量、药品生产质量管理规范和生物等效性，以青蒿素为重点。

药品质量的透明度问题

“规划”十分关注如何加大仿制药质量的透明度。在评估和现场检查过程中收集的信息和获得的结果在符合保密原则的前提下，通过 WHO 资格预审网页和出版的报告予以公布。

《WHO 评估和现场检查公告》是信息沟通的主要渠道。（2004 年，世界卫生大会责成 WHO 的资格预审活动必须以更透明的形式进行，包括公布评估报告和现场检查报告）。已采用一种标准化的格式来生成《WHO 评估公告》（WHO Public Assessment Reports, WHOPARs）。WHOPARs 公布于资格预审网站（优先关注的是固定剂量的复合产品）。该网站向制药厂商提供了有关这些报告的指导意见，还说明了这些报告的编撰方式。（制药厂商在提交产品申报资料供“规划”评估时，必须附上针对其待审产品的 WHOPAR 拟收录的文件）。《WHO 现场检查公告》（WHO Public Inspection Reports, WHOPIRs）也已采用了标准化的格式，并公布于资格预审网站。

2006 年，WHO 资格预审规划共完成 11 份 WHOPARs（针对特定产品）和 24 份 WHOPIRs，覆盖了各种类型的检查。

NMRAs: 药品资格预审特别有助于来自资源有限的国家和地区的药品监督管理人员提高专业技术能力，以监督和确保药品（尤其是用于治疗 HIV/AIDS、TB 和疟疾的药品）的质量。这包括对以下工作更进一步的理解：新仿制药申报资料的评估；遵守药品生产质量管理规范（GMP）和 GMP 检查；以及如何克服药品生产质量管理不佳所导致的问题。对于来自发达国家 NMRA 的工作人员来说，主要收益是可以更深入地了解资源匮乏地区的药品监督管理问题以及在工作人员管辖范围以外制药厂商所遇到的一些问题。

QCLs: 对于能正常发挥功能的发展中国家的 QCLs 来说，参与药品资格预审所能获得的收益包括进一步加强其评估药品样品质量的能力，从而不仅掌握对用于 HIV/AIDS、TB 和疟疾的药物的评估能力，也掌握对普通药品的评估能力。

现有合作关系的最新状况

哥本哈根 HIV 计划

WHO 药品资格预审规划与哥本哈根 HIV 计划 (CHIP, 设立于丹麦希维杜尔大学医院) 的合作始自 2005 年，2006 年这种合作关系继续存在。相关活动集中于审核与 ARV 药品相关的安全性和效能信息，并以 WHOPARs 的形式公布。有关 APIs 和 API 联合产品的安全性和效能的标准化文本已制订、公布，并结合 WHOPAR，可用于已通过资格预审的产品。这种合作关系有助于促进 ARV 产品相关临床信息的一致性，也可减少提供可接受的和有用的产品性能总结时所需的时间。

美国 FDA 和其他监督管理机构

许多经美国 FDA 批准或暂时批准的 HIV 药品已被添加至通过 WHO 资格审批的药品清单。主要的依据是由美国 FDA 开展的科学性评估和现场检查。美国 FDA 和 WHO 之间进行的信息交流严格遵守双方于 2005 年达成的保密协议。

WHO 还将进一步推进与欧洲委员会和欧洲药品评价局的合作（特别是在共享和交流现场检查相关的信息方面）。



照片 © WHO/P. Viroc

发展中国家的制药厂商：发展中国家的制药厂商之间差别很大，他们生产有质量、效能和安全性保证的药品能力正在不断得到加强，这反过来也减少了对进口的依赖，增加了出口机会。WHO 药品资格预审规划一直在协助这些制药厂商改进其提交的申报资料的质量。现在越来越多的仿制药生产厂商能够常规提交具有完备的安全性、效能和质量等方面的证据的申报资料。总而言之，WHO 药品资格预审规划为制药厂商提供了一个极好的获得免费技术指导的机会，而且这种技术指导的质量是最高的，在其他地方可能是难以得到的。

出版物和信息

题为“Ongoing monitoring of antiretroviral products as part of WHO's Prequalification Project on post-approval monitoring of prequalified products”的文章（作者：T.G. Dekker, A.J. van Zyl, O. Gross, I. Tasevska I, M. Stahl, M.L. Rabouhans and L. Rågo）已发表于 *Journal of Generic Medicines* (Vol. 3(2):69–105, January 2006)。

WHO 药品资格预审网站 (<http://www.who.int/prequal/>) 在 2006 年经常更新。新通过资格预审的药品以及 QCLs 会议有关资格预审要求的细节都在该网站上发布，此外还包括新增或修订后的指导文件、WHOPIRs、WHOPARs 和讲习班的培训材料。

2006 年 11 月“规划”启用了新的、用户界面更加友好的资格预审网站。

指导意见

关于接受资格预审的申报资料变更（“改动”）的新版指导意见已被 WHO 药物制剂标准专家委员会采纳。该指导意见的规定之一是，如制药厂商向资格预审规划提请对某一产品的申报资料作出改动或变更（符合指导意见规定的某种特定情况），在 3 个月内未得到“规划”的答复，则该制药厂商可继续开展下一步工作并实施这些变更。

供生殖卫生产品使用的“意向申请书”（Expression of Interest, EOI）已公布在资格预审规划的网站上；在该网站上同时还发布了一份 WHO 推荐的生殖卫生领域对比产品的列表。

此外，资格预审规划还在不断修订和更新 WHO 推荐的 HIV/AIDS、TB 和疟疾对比产品列表。

以下文件已于 2006 年 10 月被 WHO 药物制剂标准专家委员会批准：《评估联合国机构所购药物产品可接受性的程序原则》（*Procedure for Assessing the Acceptability, in Principle, of Pharmaceutical Products for Purchase by United Nations Agencies*）（附录 4）和《评估联合国机构所用质量控制实验室可接受性的程序原则》（*Procedure for Assessing the Acceptability, in Principle, of Quality Control Laboratories for Use by United Nations Agencies*）（附录 5）。第一份文件是对目前药品资格预审所采用的常规程序的一次更新，第二份文件则描述了 QCLs 资格预审中采用的常规程序。也就是说，这两份文件构成了资格预审的总的原则。

国家疾病控制规划和全球健康计划：药品资格预审不仅减少了购买劣质、无效或假冒药品的风险，也扩大了优质药品供货商的范围。由于目前治疗工作已经扩展而达到前所未有的范围，这点就更重要了。根据 2005 年八国集团作出的承诺，到 2010 年抗逆转录病毒（ARV）治疗的药物供应量要扩大 10 倍，而目前对基于青蒿素的联合疗法治疗疟疾所作的资助承诺正在使其供应量出现 100 倍的增长。如果没有质量合格的药品供应，要实现这种增长是不可能的。

在时机成熟时，要对生殖卫生药物和器具用品实行资格预审，这将促成更多的人能够获得计划生育服务，更多患性传播感染而需要接受治疗的人能够得到治疗。

翻译

国际合作研究技术办公室（Technical Office for Studies on International Cooperation，法文 Office Technique d'Etudes de Coopération Internationales⁶ - OTECI）已将 GMP 培训材料翻译成法文。这对于在非洲法语区国家开展的培训讲习班来说大有裨益。

从 2006 年起，在中国卫生部的协助下，WHO 也启动了将资格预审网站的内容翻译成中文的工作。

信息管理

目前“规划”正在开发一个记录和追踪申报资料评估、现场检查和其他工作的数据库。数据库中收录的信息还包括所有与制药厂商的通讯往来以及评估和现场检查报告。该数据库预期于 2007 年全面投入运行。

宣传和认识

2006 年，资格预审小组成员参加了各种会议，以介绍和说明“规划”进行的工作，藉此帮助有关方面进一步认识和了解药品资格预审的必要性和效果。

在此期间，最重要的一次会议是国际药品监督管理机构大会（ICDRA）。自 1980 年起，ICDRAs 每两年召开一次。它为 WHO 成员国的药品监督管理机构提供了一个论坛来讨论各国和国际上在监督管理药品、疫苗、生物制品和草药方面所遇到的优先重点问题。ICDRAs 对于全球协调管理和改进药品的安全性、效能和质量来说是十分重要的。



照片 © WHO/P. Vitor

物有所值

WHO 药品资格预审规划正在帮助确保捐赠者的资金能被用于优质药品，从而发挥其最大的效益。抗击艾滋病、结核病和疟疾全球基金（Global Fund to Fight AIDS, TB and Malaria, GFATM）确实有要求，即动用 GFATM 资金采购的任何单一来源或有限来源的药品都必须通过 WHO 的资格预审。产品的资格预审反过来也对制药厂商形成了一定压力，促使其降低药价，这有利于最大程度地利用捐赠者提供的资源。

2006 年，第 12 届 ICDRA 在韩国首尔举行，近 100 个国家的管理人员与会。大会的一个分会场的主题是“药品的获取：采取新的监督管理途径，满足公共卫生需求”，其演讲题目包括：根据欧盟法律第 58 条获取药品的程序；与“总统艾滋病紧急救援计划（PEPFAR）”有关的美国 FDA 的暂时批准程序；加拿大的药品获取制度以及 WHO 资格预审规划。该分会达成了以下建议：

1. 在评估产品时，尤其是对于那些用于满足公共卫生需求的产品，各国应充分利用由高度发展的监督管理机构提供的新的监督管理途径，避免在这方面的重复投入。这样做有利于优化使用有限的资源。
2. 在与一些资源充沛的监督管理机构合作时，WHO 被要求协助会员国提供培训，以最佳地使用有关在公共领域可获得的产品批准方面的监督管理信息。
3. WHO 将继续加强针对重点疾病（包括 HIV/AIDS、疟疾和 TB）APIs 的资格预审工作。有关已通过预审的产品和被批准的生产场所（厂址）的信息将继续以 WHOPIRS 的形式公布。
4. WHO 将协助国家监督管理机构开发创新性的方法，改进优质、安全、有效的基本药物的获取途径，藉以满足公共卫生需求。

第 12 届 ICDRA 会议论文汇编及所有 Power Point 文件均可从 WHO 药品网站获取：<http://www.who.int/medicines/icdra/en/>。



照片 © L. Gubb

ARV 治疗在非洲的推广提供了充分的例证：药品资格预审规划节约了财政资源，从而带来健康效果。2004 年 6 月至 2005 年 6 月，ARV 治疗在 HIV 感染者中的覆盖面增加了 35 万例，达到 50 万例。其中大多数患者被登记参与 WHO 推荐的某个一线治疗方案。这些治疗药物如购自原创药生产厂商，每人每年的平均治疗费用为 560 美元。如果治疗用药购自那些产品已通过 WHO 药品资格预审并普遍可以获得的仿制药生产厂商（其产品的可获得性可遵循所在国的法律和捐赠者的政策），每人每年的平均治疗费用可降至 190 美元。假定自去年起被登记参与治疗项目的非洲 HIV 感染者中有 80% 开始采用这些治疗方案，通过使用经过资格预审的仿制药而实现的价值可定量为 1 亿美元以上（仿制药费用与原创药费用之差再乘以 280,000 人年）。如果把节约下来的这笔资金再用于治疗 HIV 感染者，则可使另外 56 万人有机会获得为期 1 年的 ARV 治疗。

2006 年“规划”工作人员还参加了其他会议，包括：

- 第 2 届全国药品政策研讨会，2006 年 4 月在巴西圣保罗举行。
- 基于青蒿素的联合疗法会议，由“被忽略疾病药物研发组织”举办，2006 年 6 月在瑞士日内瓦举行。
- 第 42 届改进质量可靠的 TB 药物获取途径会议，由“无国界医生组织”下设的“基本药物获取计划”组织举办，2006 年 6 月在瑞士日内瓦举行。
- 治疗 HIV/AIDS、TB 和疟疾的儿科用药夏季会议，由法国的非政府组织“药物开发网络”（ReMed）举办，2006 年 7 月在巴黎举行。
- 基本药物政策技术交流会年度会议，2006 年 9 月在日内瓦举行，共有 35 名核心成员与会，分别代表着相关国家的卫生部、药物监督管理部门、专业性药物协会和非政府组织（NGO）。WHO 的现场工作人员也参加了会议。
- 非洲药品监督管理机构大会，2006 年 10 月 / 11 月在埃塞俄比亚首都亚的斯亚贝巴举行。
- 撒哈拉以南非洲法语区国家面临的公共卫生问题（特别是 HIV/AIDS 相关问题）年度会议，由 AFSSAPS 举办，2006 年 11 月在巴黎举行。
- 泛美卫生组织机构间药物协调工作组会议，2006 年 11 月在华盛顿举行。
- 药品问题机构间会议，由 MSF 举办，2006 年 11 月在巴黎举行，与会者是服务于 NGOs 或国际组织的药剂师。
- 世界贸易组织 TRIPS 协议和公共卫生讲习班，2006 年 11 月在日内瓦举行。

千年发展目标

以上描述的每一项影响都有助于实现联合国《千年发展目标》中提出的以下具体目标：

- **具体目标 7:** 到 2015 年，制止并开始扭转 HIV/AIDS 的蔓延。
- **具体目标 8:** 到 2015 年，制止并开始扭转疟疾和其他主要疾病的发病率增长。
- **具体目标 17:** 与制药公司合作，在发展中国家提供价格可负担得起的基本药物。

在稍后阶段，生殖卫生药物和器具用品的资格预审将不仅有助于具体目标 7 和 17 的实现，同时也将促进另外一个具体目标的实现：

- **具体目标 6:** 在 1990 年至 2015 年之间，将产妇死亡率降低四分之三。

此外，“规划”职员多次就药品质量问题接受各国和国际记者的采访，帮助公众进一步认识到：目前在全球范围内，不仅需要增加基本药物的获取途径，还需要提高药品质量。

技术协助

选择独立专家，提供技术援助

“规划”从一开始就致力于加强监督管理部门和制药厂商的能力建设。此外，在 2006 年下半年，“规划”开始协调相关工作，提供有针对性的技术协助，力求解决各 NMRAs、制药厂商或实验室面临的特定技术问题。

能力建设和技术协助之间的区别

对资格预审规划而言，“能力建设”着眼于加强监督管理部门、制药厂商和国家质控实验室（QCLs）遵守相关程序、保证药品质量和安全性的能力。“技术协助”则指向单个的的监督管理部门、制药厂商或实验室提供的有针对性的协助。就制药厂商而言，技术协助将帮助他们处理在优质产品的研发和生产过程中遇到的瓶颈问题。因此，它针对的是特定的产品及其生产过程中遇到的特定问题。同样地，向国家 QCLs 提供的技术协助主要针对的是某个实验室在遵守“规划”所制定的 QCL 资格预审相关规定的过程中必须克服的技术问题。

“规划”目前共聘请了 20 名专家。这些专家有的是为非营利性组织（如 OTECI）工作，有的则是高度专业化的技术性私人顾问。可邀请这些专家向监督管理部门、制药厂商或实验室提供技术援助和支持。当专家访问某个国家时，国家药品监督管理部门可向其咨询，也可举办综合性的药品质量和安全性问题培训讲习班并邀请该专家出席。

需要指出的是，这些专家的活动完全独立于任何由资格预审规划开展的评估或检查活动。换言之，如果一名专家参与了技术协助活动，他/她将被自动排除于参与任何资格预审评估或现场检查活动。

2006年，“规划”共举办了以下技术协助活动：

向制药厂商和管理部门提供的技术协助

技术协助：坦桑尼亚

10月 / 11月（13天）

主题：国家药物控制实验室的质量管理规范，及分析性方法的验证和确认。

技术协助：埃塞俄比亚

10月（共5天）和11月 / 12月（共10天）

主题：国家药物控制实验室的质量管理规范，及分析性方法的验证和确认。

向制药厂商提供的技术协助和有针对性的培训

培训地：中国

2006年6月（2天）

主题：CROs的审核前现场检查及遵守药物临床试验质量管理规范（Good Clinical Practice, GCP）。⁷

培训地：泰国

2006年8月 / 9月（共5天）

主题：与申报资料中质量部分有关的要求。

培训地：乌克兰

2006年10月（共3天）

主题：与申报资料中质量部分有关的要求。

培训地：中国

2006年10月（共5天）

主题：注射用青蒿琥酯无菌制剂如何遵守GMP。⁸

- 1 药品生产检查相互承认公约和药品检查合作计划（合称 PIC/S）是为促进参与 GMP 领域工作的各国检查人员的合作而设立的一种机制。
- 2 对比药品用于检测首创药和仿制药的质量，以确保接受调查的这两种物质在化学成分上是相同的。
- 3 全球抗结核药品管理中心（GDF）是为增加现有高质量抗 TB 药物的获取途径和可获得性而设立的一种机制，以促进 DOTS（直接督导下的短程化疗）在全球的进一步推广。DOTS 是控制 TB 的一种公共卫生策略，目前仅能为全球 27% 的 TB 患者所获得。
- 4 *Guidelines for the Treatment of Malaria*（世界卫生组织，日内瓦，2006 年出版）。
- 5 审核前检查适用于国家实验室，不适用于商业实验室。
- 6 OTECI 是法国的一个非政府组织。它组织了一批在卫生、农业或纺织品等领域富有经验的已退休专业人员，让他们充分运用自己的专业知识，协助各项开发规划。
- 7 两家 CROs 接受了特定的培训和协助，其中一家主要开展临床研究，另外一家开展生物分析研究。这两家 CROs 共同负责为一种青蒿琥酯和阿莫地啶联合包装用药开展生物等效性研究。它们都接受了如何遵守 GCP 和 GLP 的培训。
- 8 向中国的一家青蒿琥酯粉剂生产厂家就如何遵守 GMP 接受了特定的培训和支持。然而，其后在对该厂进行检验时发现它仍未遵守现行的 GMP 有关无菌生产的要求。此后，一名独立的专家在该厂家工作了一周，以纠正发现的问题。

照片 © WHO/P. Vira

WHO Prequalification Programme web-site: <http://www.who.int/prequal/>
WHO Prequalification Programme email: prequal@who.int

© 世界卫生组织，2007 年

版权所有。世界卫生组织出版物可从 WHO Press, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland (电话: +41 22 791 3264; 传真: +41 22 791 4857; 电子邮件: bookorders@who.int) 获取。
要获得复制或翻译世界卫生组织出版物的许可——无论是为了出售或非商业性分发，应向世界卫生组织出版处提出申请，地址同上 (传真: +41 22 791 4806; 电子邮件: permissions@who.int)。

本出版物采用的名称和陈述的材料并不代表世界卫生组织对任何国家、领地、城市或地区或其当局的合法地位，或关于边界或分界线的规定有任何意见。
地图上的虚线表示可能尚未完全达成一致的大致边界线。

世界卫生组织已采取一切合理的预防措施来核实本出版物中包含的信息。但是，已出版材料的分发无任何明确或含蓄的保证。
解释和使用材料的责任取决于读者。世界卫生组织对于因使用这些材料造成的损失不承担责任。

设计与排版: L'IV Com Sàrl, Morges, 瑞士
瑞士印制