

行业指南

高旷工率影响的预见以确保医疗必需产品的可获得性

美国卫生和人类服务部
食品和药品管理局
药物评价和研究中心（CDER）

2011 年 3 月

规程

OMB 控制编号. 0910-0675

失效日期 01/31/2014

见本指导原则第 V 节中的附加 PRA 声明。

含不具有约束效力的建议

行业指南

高旷工率影响的预见以确保医疗必需产品的可获得性

更多副本可取自：

通信办公室

药物信息部，WO51，2201 室

药物评价和研究中心

食品和药品管理局

10903 New Hampshire Ave.

Silver Spring, MD 20993

电话：301-796-3400； 传真：301-847-8714

druginfo@fda.hhs.gov

<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>

美国卫生和人类服务部

食品和药品管理局

药物评价和研究中心（CDER）

2011 年 3 月

规程

目录表

I.	前言	4
II.	背景	5
III.	制定应急计划	5
A.	一般考量	6
B.	基于医疗必需性的优先产品	6
C.	在高旷工率时期之前采取措​​施的建议	7
D.	在高旷工率时期内执行计划的考量	7
1.	制定启动计划的标准	7
2.	开展质量风险评价	8
E.	恢复正常经营	9
F.	通知 CDER.....	9
G.	记录紧急活动	10
IV.	优化和准备就绪	11
V.	1995 年文书削减法案	12

行业指南¹

高旷工率影响的预见以确保医疗必需产品的可获得性

本指导原则代表了食品和药品管理局（FDA）目前对该课题的看法。这并不构成或赋予任何权利，对 FDA 或公众并无约束力。您可以采用替代方法，如果该方法符合适用法律和法规的要求。如果您想探讨替代方法，请与相应的 FDA 人员联系。如果您无法分辨适当的 FDA 人员，请拨打本指导原则标题页中列举的电话号码。

I. 前言

本指南旨在鼓励医疗必需药品（MNP）以及这些药品组成成分的生产商拟定在生产设施高度短缺的紧急情况下采用的应急生产计划。在CDER政策和规程手册（MAPP）6003.1“药物短缺管理”中²，*医疗必需药品*被定义为：

用于治疗或预防严重疾病的药品或医务人员判定目前医疗状况下无其他可充分获得的药品而用作适当替代的药品。

本指南为在危机中 MNP 生产计划的开发和实施提供了启示，包括应纳入计划中的特定要素。本指南还探讨了“药物评价和研究中心（CDER）可采用一些指定方法来协助避免在出现此类紧急状况时会对国家公共安全产生不良影响的药物短缺”。

本指南针对的是 CDER 监管的药品和治疗用生物制品的生产商以及这些产品中使用的原材料和成分的生产商。FDA 强烈建议药品生产商向所有供应商以及 MNP 生产相关的承包商出示本指南，并与他们探讨本指南以鼓励制定计划避免和缓解供给中断。

¹本指南由食品和药品管理局药物评价和研究中心（CDER）拟定。

² 与 CDER 药物短缺计划相关的信息，包括 CDER MAPP 6003.1 的链接见 <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugShortages/default.htm>。

含不具有约束效力的建议

包含本指南的 FDA 指导原则文件并不具有法律强制执行效力。相反，指导原则描述了 FDA 目前对于某个课题的看法，仅应被视作建议，除非引用了特定法律或法规规定。FDA 指导原则中使用词语“应当”指的是建议某件事，而非必须执行。

II. 背景

医疗必需药品及其成分在全球范围内生产。世界某处出现的紧急状况可能影响美国的药品可获得性，由此造成药品短缺。导致员工高旷工率的情况的应急准备是生产药品及其成分的重要目标。例如，在流感大流行时，预测在美国以及世界范围内会广泛地人类疾病的爆发，将会导致广泛地高旷工率，可能妨碍正常的生产活动，导致药品供给、包装材料和药物成分供给短缺。因此，行业在紧急状况发生前做好准备以及拟定确保紧急情况（例如包括流感大流行、自然灾害或人员问题）下操作连续性的计划至关重要，从而可防止大部分劳动力旷工。药物制剂生产商了解其供应商以及承包商对于人员短缺的响应尤其重要，更为重要的是应根据情况与他们合作来确保提供可推动 MNP 生产的高质量材料和服务。

除拟定书面应急计划外，生产商还可通过防范和风险缓解，从应急准备中受益（例如大流行病）。这些预防措施包括人员准备等步骤，例如：

- 就下述课题，对雇员展开培训，例如大流行病、个人卫生（洗手以及咳嗽和打喷嚏的礼仪）、社交距离以及适当地利用病假
- 如果合理，通过提供当地疫苗服务信息或提供现场疫苗注射服务，鼓励雇员接受适当的免疫。
- 提供信息并且鼓励雇员制定家庭应急计划
- 审查关于适当的清洁操作以及患病雇员限制进入生产区的 CGMP 法规（见 21 CFR 211.28）

III. 制定应急计划

当危机发生时，可能并无充分的时间和管理资源来拟定适当的行动计划。因此，CDER 强烈建议生产商在实际发生紧急情况前提前拟定计划以解决可能影响 MNP 生产的突出人员短缺问题。

含不具有约束效力的建议

尽管激活生产商应急计划（计划），但是紧急状况可能导致 MNP 生产不符合所有法律和法规规定。只要产品仍然安全和有效，CDER 在这种情况下可准备适当行使执法自由裁量权以满足国家公共医疗需要。我们的目标是确保医疗必需药品在紧急情况下仍可获得，以及此类产品安全且有效，并且具有充分的特性、规格、质量和纯度。

在下述章节中，我们提出在导致高旷工率的紧急情况下为维持充足的 MNP 供给而制定计划时应考虑的重点。

A. 总则

公司已经落实计划以便在紧急情况下维持经营的连续性。CDER 认识到不应指派质量部门来审查或批准在执行计划时遇到的并不影响产品质量的偶发事件。然而，依照 21 CFR 211.22、211.100（a）和 211.160（a）中的规定，应由质量部门在变更执行前审查和批准可能影响产品质量的计划变更；计划执行应依照 21 CFR 211.100（b）中描述的规定记录。

计划应具有充分的特异性，以解决执行该计划的每个地点面临的独特问题。针对同一组织中多个地点的更宽泛计划在特定情况下可能也是适用的。该方法考虑到了各机构的特殊性以及一个生产场所相对于其他场所在值班运行、资源或人员方面的灵活性。

CDER 建议计划确定有权启动计划、解除计划以及在紧急情况下做出决定的人员或职务。计划应考虑到某个或多个人员或计划中认定的职务有可能不在。

B. 基于医疗必需性的优先产品

FDA 鼓励公司应提前预见高旷工率，当规划生产以及拟定人员再分配或交叉培训计划时应将医疗必需药品放在首要位置。应特别关注唯一来源于某生产公司或占据美国市场巨大份额的医疗必需药品以及因某个给定时间药物制剂在供应链中保持低水平而易于短缺的药品。生产商也应考虑特殊紧急状况是否会影响某些药品被认定为医疗必需品（例如流感大流行期间的抗病毒药）。重要的是注意在紧急情况下的医疗必需性不仅局限于直接与特定紧急状况相关的药品，还包括维持依赖性人群用药所必需的药品（即用于治疗诸如糖尿病、高血压、充血性心力衰竭、哮喘和癌症等疾病的药品）。CDER 认识到在紧急状况下不大可能咨询 CDER 来判定一种药品是否应被视作医疗必需药品。在这些情况下，各公司应采用其最佳判断来判定某种药品在其生产组合中的相对优先性。

含不具有约束效力的建议

公司可以从在单一生产设施中以及在多个生产设施组或整个生产运营中排定其产品的优先次序（基于医疗必需性）中受益，包括经批准的承包商。这种分层方法为如何更好地管理和调动资源以满足大多数关键药品的公共医疗需求提供了有用的视角。如果公司发现无法维持所有产品的生产，则暂停非医疗必需药品的生产以释放资源来协助生产 MNP。

C. 在高旷工率时期之前采取措施的建议

如果可以预见一种紧急状况会导致旷工率极高进而影响 MNP 生产，CDER 建议生产商根据情况考虑下述一项或多项措施：

- 增加 MNP 库存量
- 增加生产 MNP 所需成分或其他材料的库存量
- 开展交叉培训以确保重新分配至 MNP 生产中的或在 MNP 生产中被分配不同职务的人员胜任
- 定期开展维护、校准和其他活动，并未计划在计划启动期间开展这些活动
- 为在备用地点使用可获得的充分资源做准备，包括承包商（例如经认证的实验室）
- 为使用替代物品或服务供应商做准备，包括销售商，以降低供应链中断风险

D. 在高旷工率时期内执行计划的考量

CDER 承认第 III.C 节中讨论的措施并非在所有情况下均可行或充分。因此，CDER 建议生产商应制定详细计划，以便在生产人员高旷工率时期内维持充分的 MNP 供给。

1. 制定启动计划的标准

计划的一个关键要素是确认标准以及启用计划的阈值。通过医疗必需药品的优先次序而获取的知识可有助于确定常规用于医疗必需产品生产的资源百分率来开发这些标准。当尝试判定何时启动计划时，可以考虑以下几点：

- 基于与 MNP 生产直接相关的因素（例如关键生产中的雇员出席率或某个时间的实验室职务缺席率）考量标准

含不具有约束效力的建议

- 确认每个生产地点以及整个公司的标准。
 - 标准应基于专用于生产 MNP 的相对资源量。计划启用应仅限于因关键生产职务缺席率增加（包括实验室职务）而预测会出现 MNP 短缺的时期。
 - 标准需要基于随时提供给责任人的数据。

2. 开展质量风险评估

CDER 建议每名生产商在拟定解决高旷工率的计划时应开展前瞻性风险评估，确保适当的风险控制措施由相关决策制定人确认和批准，并且用于开发计划，目的是满足 MNP 的要求，同时继续高水平的保障“生产商遵守 CGMP，并且产品符合质量标准”。CDER 确认当旷工率极高时，前述章节中建议的主要措施可能不足以解决所有 MNP 的生产问题。作为第二措施，CDER 建议生产商采用质量风险评估来鉴别频率降低、延误或被适当替代取代的活动。CDER 建议在采取此类措施前，生产商应基于其工艺和产品知识以及质量风险评估，得出有充分支持的结论“为解决高旷工率而预期采取的措施不会过分降低产品质量保证度”。

CDER 建议生产商在评价那些频率可能降低、延误或被适当替代所取代的活动时，首先识别和考虑通过 CGMP 法规提供控制与生产特定批次并不相关的活动。示例包括：

- 生产设备常规维护
- 公用系统性能检查和维护（例如空气温度、光照、压缩空气）
- 设施的环境监测，例如细胞培养、收集和生产过程中的净化室
- 特定药物制剂和成分的稳定性试验
- 定期检查数据和保留样本

如果上述措施无法满足 MNP 的要求，生产商可以考虑减少与生产某个批次或产品验收/拒收决策更直接相关的活动，前提是他们掌握有详细记录的依据或曾开展风险评估证明了拟定的变更不会过分地降低产品质量保证度。

示例包括：

- 不需要第二个人来核实次要关键步骤的活动（我们建议开展工作自查）
- 减少劳动密集型实验室试验的样本数

含不具有约束效力的建议

- 放弃确保混合充分性的过程中检验，尤其是当生产连续批次时，就药物安全性和疗效而言，风险被判定为较低
- 微小事件偏离研究推迟完成

CDER 建议在采取此类措施时，公司计划仔细监测产品质量的指标以便留意在计划执行中出现的不利趋势或变化。CDER 还建议如果检验因缺少资源而削减或遗漏，公司可保留样本，以供在后续时间检验。

E. 恢复正常经营

应急计划的一个关键部分是详细描述何时以及如何恢复为紧急状况前或正常经营的规程。一旦计划启动，将一直生效直至可合理预判正常经营能够长时间维持。计划应考虑：

- 哪些因素可指明恢复正常经营或解除计划的时间
- 完成被推迟的活动需要哪些资源
- 哪些活动能够成功恢复正常经营

下述问题可激发一些有用的建议，可供考虑并纳入计划：

- 哪些信息应用于指示可恢复正常经营（例如关键生产和/或实验室职务缺席率就连续天数 Y 值而言是否一直低于 X）？
- 如何重启在紧急情况下暂停的被视作优先的工艺？
- 哪种方法是解决延误活动（例如样本分析和仪器校准）的最有效的方法？
- 执行计划中出现的问题（例如超出标准检测结果、偏离、异常投诉）如何向 CDER 报告？
- 何种机制最适合于在计划启用过程中审查和总结所采取的行动？

CDER 鼓励公司积极了解尽可能多的当地、国家和全球性紧急状况。这种了解有助于公司预判可能影响其继续正常经营或继续依照计划运营决策的未来潜在问题或迫在眉睫的风险。CDER 还建议公司对执行结果进行正式的执行后评估，并且根据情况更新计划。

F. 通知 CDER

很可能，虽然尽全力避免短缺，但是紧急事件的性质可能或极易使得药品短缺。为促进公司与CDER间的联络以及保护国家公共健康，我们鼓励生产商将“计

含不具有约束效力的建议

划启动以及恢复正常经营时通知CDER”的程序纳入其计划中。这些联络旨在协助CDER了解任何潜在短缺情形，并且据此采取行动以避免或缓解短缺。在生产商遭遇高旷工率的时期，CDER可能遇到人员短缺。在这种情况下，CDER确认接收或后续活动的的能力可能延误。我们建议该类性质的通知应包括下述信息，并且发送至CDERStaffingNotice@FDA.HHS.GOV：

- 在计划启用的 1 天内：
 - 受影响的生产设施
 - 在每个受影响的设施中执行计划的日期
 - 地点责任人的联络信息
 - 触发启用计划的公司认定标准
 - 依照修改后的计划程序生产的产品（包括 NDA、ANDA 和 BLA 编号）
 - 生产暂时延误的产品（包括 NDA、ANDA、BLA 编号）
 - 预期或潜在短缺
 - 对于预测或可能出现短缺的产品，现有制剂数量
- 在计划解除后 1 天内：
 - 受影响的生产设施
 - 在每个受影响的设施中执行计划的日期
 - 每个受影响的设施恢复正常经营的日期
 - 该地点责任人的联系信息

如果，在依照计划放行 MNP 后，公司获得怀疑产品存在缺陷的信息，应依照现行召回报告条例（21 CFR 7.40）或药物应用产品（21 CFR 314.81（b））和受 CDER 监管的治疗用生物制品（21 CFR 600.14）的缺陷报告规定，立即与 CDER 联络。

G. 记录紧急活动

CDER 建议生产商根据计划执行状况，对有待执行的变更进行评价，并且根据 CGMP 规定，管理可能影响产品质量的变更。支持已批准生产工艺变更以及依照计划放行产品的决策的记录应依照 CGMP 规定（见例如 21 CFR 211.180）保存在该中心。FDA 预计可提供的记录包括但不限于：

含不具有约束效力的建议

- 计划的支持文件，包括已批准程序或活动变更（例如延误、替代、或降低经批准程序或活动的频率）的风险评估和管理计划
- 依照计划生产的每种产品的批号和应用编号
- 按未经批准或非标准工艺生产的所有产品的分析数据和相关记录，包括批次放行的已批准工艺或规定的部分延误活动的结果（例如延误的标准检查的结果）
- 已批准用途或标准操作规程的部分延误或取代活动的完成时间表，例如样本分析、仪器校准和结果

如果在检查中审查这些记录，FDA 将考虑当时的情况以及生产商用于论证观察到的差异或相对于生产商标准操作规程和已批准用途的偏离的依据。

IV. 优化和准备就绪

应急计划优化可能是涉及计划拟定、审查、检验和修订的一个迭代过程，可能不止一次。优化涉及从基于简单讨论的“案头”事件发展为更精细的模拟证明计划的能力。为从该流程中获得最大受益，任何测试均应尽可能贴近地模拟预期的紧急状况，并且应在无缺陷环境下开展，目的是改良计划，不把责任归咎于错误或疏忽。

每个公司应决定确保计划实施的最适当的方式。CDER 建议生产商在紧急状况到来前应反复练习，以增加所有级别人员对计划以及计划规定职责的熟悉程度。CDER 建议考虑下述活动，如果可行并实用：

- 练习启用和解除计划，涉及公司内所有级别人员和职务
- 接受完整培训的雇员在练习过程中对接受交叉培训的雇员进行观察，并且提供直接的建设性反馈
- 结合标准程序，开展应急分析程序

这些活动得出的观察结果或结局可用于优化计划，并且将潜在安全性或产品质量问题最小化。这些纠正措施通常在练习后通过正式会议流程进行最佳处理。

V. 1995 年文书削减法案

本指导原则所含的信息收集条款应由美国行政管理和预算局（OMB）依照 1995 年文书削减法案（44 U.S.C. 3501-3520）进行审查。

估计完成该信息收集所需的时间平均为每份答复 72 小时，包括审查说明、检索现有数据来源、采集所需数据、以及完成和审查信息采集的时间。将该负担评估或减轻该负担的建议发送至：

反恐办公室和应急协调办公室，药物评价和研究中心，食品和药品管理局，
10903 New Hampshire Ave. Silver Spring, MD 20993-0002

本指导原则指的是 FDA 法规中先前经批准的信息收集。21 CFR 7.40 中的信息收集已经按 OMB 控制编号.0910-0249 获得批准；21 CFR 第 211 部分中的信息收集已经按 OMB 控制编号.0910-0139 获得批准；21 CFR 314.81(b)(1)中的信息收集已经按 OMB 控制编号.0910-0001 获得批准；21 CFR 600.14 中的信息收集已经按 OMB 控制编号.0910-0458 获得批准。

机构可能不会开展或不要求申办方或人员对信息采集做出回应，除非给出目前有效的 OMB 控制编号。本次信息采集的 OMB 控制编号为 0910-0675（2014 年 1 月 31 日失效）。