

国际药品检查 动态研究

GLOBAL DRUG INSPECTION
TREND STUDY



第5卷 第4期 (总第25期)

2020年10月



国家药品监督管理局食品药品审核查验中心
CENTER FOR FOOD AND DRUG INSPECTION OF NMPA

国家疫苗检查中心
NATIONAL CENTER FOR VACCINE INSPECTION

为了及时了解发达国家和地区药品监管热点和动态，深入研究国际监管机构或组织的与食品药品监督检查相关的法规和经验，促进国际先进的监督检查理念、理论和经验在我国医药行业的借鉴、转化和吸收，国家药品监督管理局食品药品审核查验中心特创办电子期刊《国际药品检查动态研究》，供同行及业界参考。

《国际药品检查动态研究》双月发行，主要设立以下版块：

- 监管理念聚焦：重点介绍国外监管机构或相关组织的重要管理理念和观点。
- 监管动态速递：及时反映国际监管机构或组织的相关动态，例如新的监管法规、指导原则的发布、监管举措的出台、监管重点的变化等消息。
- 国际热点解读：对国际监管热点问题例如数据可靠性、基于风险的质量管理、质量源于设计等进行分析、解读。
- 法规指南推介：每期全文刊出1到2篇国外监管机构或国际组织近期发布的监管法规、指导原则或指南性文件的参考译文。
- 检查案例分析：对国际食品药品医疗器械合规性检查方面的典型案例进行分析解读。

欢迎各级监管机构、行业协会和业界的领导与专家为期刊提供稿件或相关线索。

为了相关信息能够及时传递，在期刊每期发行期间，“CFDI检查核查之窗”微信公众号同步推送。

《国际药品检查动态研究》发行期间，免费阅读。期刊内容版权归国家局食品药品审核查验中心所有，欢迎转载但务请注明出处。

《国际药品检查动态研究》编辑部

国际药品检查动态研究

2020年10月第5卷第4期（总第25期）

主编：
王小刚

副主编：
董江萍、李见明、石磊

责任主编：
董江萍

编委（以姓氏笔划为序）：
王元、王爱君、王佳楠、田少雷、陈燕、陈慧萍、郭准、钱雪、曹轶、康红梅、臧克承、樊晓东

责任编辑：
王佳楠

美编：
侯梦佳（实习）

主管：
国家药品监督管理局

主办：
国家药品监督管理局食品药品审核查验中心

编辑部地址：
北京市西城区文兴街一号院3号楼北矿金融大厦6层
食品药品审核查验中心检查一处

邮箱：
dongtai@cfdi.org.cn

电话：
010-68441652

传真：
010-68442000

本期技术支持：
北京大学药物信息与工程研究中心
沈阳药科大学亦弘商学院
中国质量保证论坛
深圳市市场监督管理局
湖北省药品监督管理局
上海药品审评核查中心
河北省药品审评中心
江苏省药品监督管理局认证审评中心
广东省药品监督管理局审评认证中心

内部资料，仅供参考

CONTENTS · 目录

监管理念聚焦 ADVANCED STANDPOINT FOCUS

HMA-EMA联合发布大数据工作指导组2020-2021年工作计划	1
-----------------------------------	---

监管动态速递 REGULATORY DYNAMIC COURIER

FDA技术现代化行动计划 (TMAP) 年度报告要点	4
FDA 在COVID-19疫情大流行期间加快仿制药上市后变更审批	6
FDA药品远程检查工作进展情况	7
美国众议院通过法案建立国家连续制造卓越中心	7
EMA因印度Panexcell实验室数据可靠性严重缺陷暂停34个仿制药上市	9
共线生产中交叉污染控制的常见问题与PIC/S指南要求	9
MHRA关于GMDP体系中根本原因调查的常见问题总结与建议	11

国际热点解读 GLOBAL HOTSPOT INTERPRETATION

EMA发布罕见病用药和儿科用药法规的全面评估报告	15
FDA固体口服制剂单位剂量分包装产品有效期指南介绍	17
2019年英国MHRA GMP 检查缺陷分析	19
FDA 发布新冠肺炎疫情期间制药企业复工复产指南	23
2020年上半年13款医疗器械首次获得FDA批准	25

法规指南推介 NEW REGULATIONS OR GUIDELINES

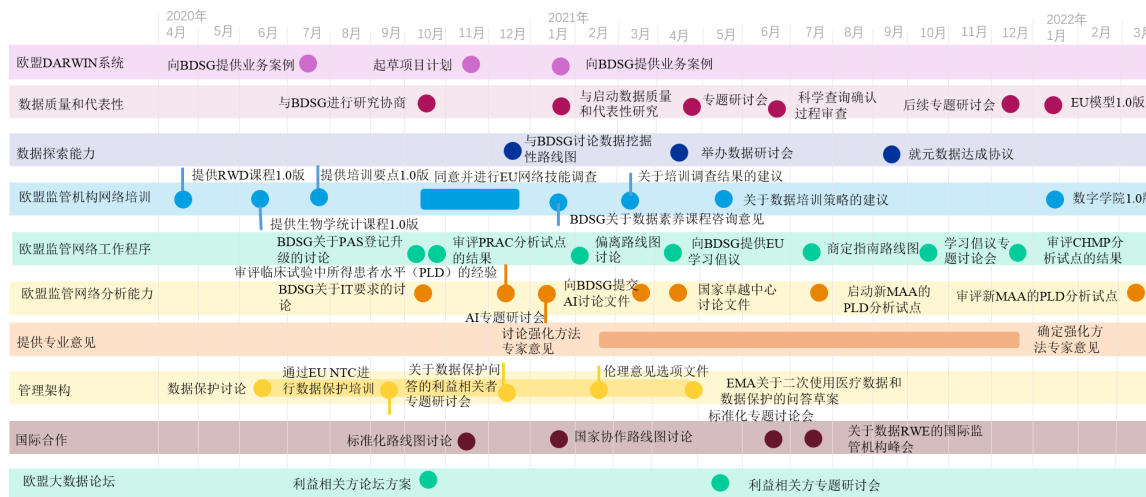
FDA发布人用药品中亚硝胺杂质的控制指南	29
FDA新版批准上市前现场检查指南手册 (二)	35

CONTENTS · 目录

国际组织专栏	INTERNATIONAL ORGANIZATIONS COLUMN
ICH 质量讨论组发布指南修订计划	42
欧盟消费者安全科学委员会 (SCCS) 召开第13次全体会议	44
检查案例分析	INSPECTION CASE ANALYSIS
FDA对印度Vega Life Sciences Private Limited的警告信	46

本文收录欧盟监管网络大数据工作组2020-2021年的战略规划和工作步骤，以期完善我国基于大数据的监管科学决策体系。

2020年9月，BDSG发布了“2020-2021 年工作计划”，提出通过智能工作（smart working）、与相关方充分协作和远程专家研讨会的方式，实现数据驱动的监管方式的变革。工作计划中明确了任务、产出和时间表，涵盖了从数据质量、研究方法到评估和决策等一系列主题，如下图所示：



建立数据分析和真实世界数据查询网络是大数据工作的首要基础。目前BDSG正在完善业务案例、制定工作方案和申请经费。

2.数据质量和代表性

制定数据质量框架强调与相关方合作和对第三方研究成果的充分利用，通过委托研究分析现有的数据质量，得到初步结论，并与相关方广泛讨论达成共识。预计2022年初完成第一版数据质量框架。

3.数据挖掘能力

欧盟监管网络对元数据（metadata）用于大数据集的描述和识别的协议也和数据质量密切相关。计划于2021年举办元数据研讨会，或与数据质量研讨会合并举办。

数据探索能力路线图的主要目标是通过使用各方确定的元数据，开发可共享的大数据分类工具，以支持关联数据库的识别和解释。

4.欧盟监管机构网络培训

欧盟网络培训中心（EU Network Training Centre）提供的相关培训课程，有效提升了欧盟的监管技能。课程开发和培训服务将持续开展。2020年第四季度将启动大数据相关的欧盟网络技能调查，进一步完善培训工作。

5.欧盟监管机构网络工作程序

1）探讨加强临床试验备案登记（包括欧盟上市许可后临床试验备案登记），提高观察性临床试验的透明度。

2）对监管网络提出一系列现代化的专业建议。初期工作包括制定数据特征识别、数据分析、研究方法、方案和结果报告等指南的工作路线图。

3）2020年，EMA的药物安全风险评估委员会（PRAC）已经开始试行快速分析实地数据以支持审评决策，2021年由人用药品委员会（CHMP）也将启动试点工作。试点工作的结果将用于完善监管程序，以有效实地数据。

4）为制定工作程序和行业指南，提供数据驱动的监管决策，需系统性地学习大数据的具体应用。2021年将举办“学习行动（learnings initiative）”专题研讨会。

6.欧盟监管网络的分析能力

BDSG和欧盟监管网络远程信息管理部门（EU Network Telematics Governance），将探讨建立数据分析的技术手段。

启动临床试验受试者数据分析（PLD）试点工作，基于证据来制定政策、工作程序和技术要求。探讨完善人工智能工作。研究各国卓越中心利用现有经验进行数据分析的指南。

7.提供专业意见

加强大数据方面的专家指导。预计到2021年底，解决大数据专家意见采纳方面的

工作差距，强化专家对工作的指导作用。

8. 管理架构

2020年，BDSG与EMA开展了“患者和消费者团体”、“医疗保健专业人员团体”以及一系列的线下讨论和线上研讨会，探讨数据管理工作。为了指导相关方符合法规，确保公共卫生研究可支持药品监管，BDSG计划在2021年第二季度公布《医疗数据二次使用中数据保护的问答集》。

加强大数据伦理审查的指导工作，计划在2021年讨论指导性文件。

9. 国际合作

数据标准化对于充分挖掘大数据的潜力，推动监管决策至关重要。HMA-EMA计划于2021年中举行标准化路线图专题讨论会。此外，将在2021年举办国际监管机构峰会，探讨制定大数据国际合作路线图。

10. 欧盟大数据论坛

计划于2020年底前举办大数据网络论坛，此后至少每年举办一次。

（来源：<https://www.ema.europa.eu/en/news/making-best-use-big-data-public-health-publication-big-data-steering-group-workplan-2020-21> 编译：侯梦佳，王佳楠 审校：重庆市药品技术审评认证中心 吴彤）

监管动态速递

FDA技术现代化行动计划（TMAP）年度报告要点

2020年10月19日，美国FDA发布了《促进和增强“以人为本”的公众健康发展路径的现代化技术行动计划（FDA’s Technology Modernization Action Plan Accelerates the Path to Enhancing and Promoting “People First” Public Health）》年度报告，总结了2020年工作成绩，并介绍了下一步的工作计划。

TMAP包括三个部分，加强FDA科技基础设施建设，促进技术创新应用和深化交流合作推进科技进步。

一、FDA技术基础设施现代化

强化FDA技术基础是TMAP的首要任务，这包括确保FDA拥有强大的技术基础设施、云计算服务、外部数据接口以及对网络安全的关注。工作重点包括：

1. 加快使用软件定义网络（Software Defined Network, SDN）和其他设计方案，更快速、轻松、安全地过渡到云技术。
2. 强调用户体验和各类设备（包括移动终端）的适用性。
3. 运用现代化的团队协作技术手段，加强内部和外部协作。
4. 采用轻量级方法和集成安全程序，如DevSecOps，鼓励软件开发的共享、重复使用和快速交付。

新冠肺炎疫情期间，FDA信息管理和技术办公室（OIMT）提供了远程办公的技术保障。FDA正在制定现代化移动设备管理方案（MDM），提高远程办公效率，提升网络设备的安全抵御能力，减少数据占位，并将数据迁移到云端。

二、提高技术创新应用能力

TMAP的另一个重点工作是撰写创新应用，通过更好地利用数据和技术带来监管创新。FDA最近实施的海鲜进口筛查试点工作（Import Screening Pilot）就应用了人工智能（AI）技术。AI技术将给FDA的预测分析能力带来突破性变革，帮助FDA更好地

挖掘数据，预测和降低食源性疾病的风险。

FDA正在和研究人员合作，利用新的研发方法和技术来改进FDA工作人员的体验。例如，通过光学字符识别技术，减少现场检查时检查员的数据录入工作量，提高检查效率。

三、深化交流合作，推动科技进步

通过与公众的沟通与合作，推动互相协作、有价值的技术进步是TMAP的关键部分。作为交流工作的一部分，FDA于2020年6月30日举行了“FDA数据战略现代化线上会议”，来自政府、工业界和学术界的专家讨论了数据共享、数据交换、数据使用、数据管理和数据隐私等议题。

2020年4月，FDA宣布参加“新冠肺炎治疗加速器”（EA），该项目由里根基金会和“癌症研究之友组织”共同发起。EA是使用真实世界数据，加快新冠肺炎研究，提高研发透明度的合作机制。该合作机制当前有治疗和诊断这两个工作组，将来还会有疫苗工作组。

TMAP提出了FDA完善科技信息体系（硬件、软件、数据、分析、新技术工作和其他）需要完成的主要工作，以切实保障公众健康。然而，科技现代化的目的是有益于人员和工作流程，而不是技术本身。人员技能和新的工作流程对于未来的组织机构建设至关重要，新的合作关系和人才战略也是改革的重要推手，因此数字化转型和组织机构转型必须同时进行。FDA将更有效地利用数据，并在下一步推出“FDA数据现代化行动计划”。

TMAP提出了FDA完善技术信息体系（硬件、软件、数据、分析、新技术工作和其他）需要完成的主要工作，以切实保障公众健康。然而，技术现代化的目的是有益于人员和工作流程，而不是技术本身。人员技能和新的工作流程对于未来的组织机构建设至关重要，新的合作关系和人才战略也是改革的重要推手，因此数字化转型和组织机构转型必须同时进行。FDA将更有效地利用数据，并在下一步推出“FDA数据现代化行动计划”。

机构转型必须同时进行。FDA将更有效地利用数据，并在下一步推出“FDA数据现代化行动计划”。

（来源：<https://www.fda.gov/news-events/fda-voices/fdas-technology-modernization-action-plan-accelerates-path-enhancing-and-promoting-people-first> 编译：侯梦佳 审校：王佳楠）

FDA 在COVID-19疫情大流行期间加快仿制药上市变更审批

在2020年7月21日召开的仿制药使用者付费计划（GDUFA）重新授权启动会议上，FDA讨论了COVID-19疫情大流行期间如何加快 ANDA 生产变更审批的问题。为了满足药品供应链的稳定性，FDA加快了仿制药上市后的生产变更审批，将需审批的补充申请（PAS）降级为提交变更30天后生效或变更即刻生效补充申请（CBE-30/CBE-0）补充申请。

FDA 将结合COVID-19疫情大流行引起的药品短缺情况，评价变更对产品质量的影响。如果满足以下条件，FDA 将允许变更审批降级并对补充申请简化审评：

- 满足COVID-19 患者临床急需；
- 申请人具备足够的能力来充分实施变更；
- 拟实施的变更对产品质量的影响不大。

常见的变更涉及生产场地、生产工艺调整、批量大小、容器密封系统、分析方法、原料药、辅料的供应商以及质量标准等。

- 拟实施的变更对产品质量的影响不大。

常见的变更涉及生产场地、生产工艺调整、批量大小、容器密封系统、分析方法、原料药、辅料的供应商以及质量标准等。

目前已有 341件 ANDA 补充申请被优先审评，这些药物是治疗COVID-19的关键药物。但是，并非所有生产变更都是由于疫情引起，部分变更是由于申请人的技术改进而提交的常规变更申请。针对COVID-19疫情大流行引起的生产变更可分为两类：第一类是由于疫情大流行影响了常规生产操作，申请人被迫进行场地变更或者设施变更等；第二类变更是为了提高产能，例如增加生产线以确保供应链的稳定性。除了生产线和设施变更外，还存在一些将技术从国外转移到国内，或者反向转移的变更案例。

药品质量办公室（OPQ）主任 Michael Kopcha 在会上表示，COVID-19疫情带来的诸多问题，例如供应链的复杂性、药物短缺和基于不断变化的科学和风险的决策，正是FDA多年来亟待解决的主要问题。但国家卫生研究中心主席 Diana Zuckerman更加关注仿制药的安全，强调不能一味追求审评审批速度加快。在变更生效后，FDA还应当密切关注仿制药上市后监管以及其它安全措施。

（来源：<https://www.fda.gov/media/141309/download>，编译：识林 审校：曹轶）

FDA药品远程检查工作进展情况

2020年9月，FDA副局长Elizabeth Miller 在PDA/FDA 联合会议上表示，新冠肺炎疫情期间，药品审批工作不会受现场检查的影响而延迟，FDA 监管事务办公室（ORA）已对数百个企业的生产设施进行了远程检查。

截至2020年8月31日，FDA 已向化药生产企业发出 424 份资料提交通知书，其中 229 份是国外企业，195份是国内企业。根据企业提交的资料，已建议批准77个药品注册上市申请或补充申请，不批准15个。同期，FDA向生物制品生产企业发出123份资料提交通知书，其中 15份是国外企业，108 份是国内企业。企业对资料提交的回复率为95%。如企业拒绝提供资料，FDA 可根据相关法律发起检查或采取其它行动，如扣留进口产品。截止2020年9月，已有2个资料提交不充分的企业被列入进口禁令清单。

企业认为FDA的远程检查结论不明确。对现场检查，FDA会在检查结束后通知企业检查合格（NAI）或发出483表。但对远程检查，FDA 在资料审查后，只会告知企业已完成资料接收和审核，无进一步要求。FDA表示正在完善和统一化药、生物制品、研制环节（BIMO）检查的远程检查工作程序，规范检查用表格，明确远程检查结论，更新后的工作程序将于2020年10月生效。

（来源：<https://pink.pharmaintelligence.informa.com/PS142938/US-FDA-Assesses-Over-500-Biopharma-Plants-Remotely-Via-Records-Review-Refines-Process> 编译：侯梦佳 审校：王佳楠）

美国众议院通过法案建立国家连续制造卓越中心

2020年9月21日，美国众议院通过法案预计自2021年起建立国家连续药物制造卓越中心（National Centers of Excellence in Continuous Pharmaceutical Manufacturing）。法案规定，从2021年到2025年每一财年，卫生部需向国家连续药物制造卓越中心拨款8千万美元，用于研究连续制造实施框架以及相关的技术要求等工作。

众议院能源和商业委员会主席 Frank Pallone 于 2019 年 10 月提出该法案，他表示，只有通过提高国内制造水平，并使制药商能够更快地适应需求变化，才能有效防止供应链中断。尤其是在 COVID-19 大流行期间，利用连续制造确保药品供应链不必过分依赖其他国家十分重要。

1.评价标准

法案将建立卓越中心申请流程，该流程需获得卫生部长批准，从法案颁布之日起一年内开始实施。同时，该法案还设定了卓越中心的评价标准，从研究能力、连续制

造知识建立和转移的追溯记录，以及在该领域培训未来员工的潜力等方面评价遴选高等教育机构。具体而言，包括以下6个方面：

- 1) 自身条件和技术水平是否适用于连续生产的研究和发展；
- 2) 与其他高等教育机构、药品制造商、非专利和非处方药制造商，委托方等是否建立知识共享网络；
- 3) 是否能够证明创新治疗技术的安全有效性和制造连续性；
- 4) 能够创造和转移有关连续制造知识的跟踪记录；
- 5) 能够培训新员工、制定员工职业发展路线图，从而研究和实施先进制造和连续制造；
- 6) 和高等教育机构、药品制造商、委托书等共同参与研究药品连续制造的经验。

2.工作内容

法案要求，凡被认定为NCE的高等教育机构应当与卫生部签订协议，承担以下工作内容：

- 与FDA直接合作，发布连续制造研究进展
- 与FDA共享关于最佳实践案例和相关研究成果
- 与指定制药行业合作，制定连续制造路线图
- 与指定制药行业合作，加强与其他机构的合作关系并建立新的合作
- 向FDA提供年度工作报告，包括如何继续满足并按照法案中列出的标准进行工作的说明。

一旦NCE不能满足上述标准，FDA根据本法案将终止高等教育机构作为连续制造卓越中心。另外，NCE还必须向国会说明 FDA 在对连续制造中的支持，例如在执行监管计划和公众反馈方面起到的作用。

（来源：<https://www.congress.gov/116/bills/hr4866/BILLS-116hr4866ch.pdf> 编译：侯梦佳 审校：广东省药品监督管理局审评认证中心 毕军）

EMA因印度Panexcell实验室数据可靠性严重缺陷暂停34个仿制药上市

2020年7月，欧洲药品管理局（EMA）人用药品委员会（CHMP）根据奥地利和德国监管部门对印度孟买Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd公司的生物等效性试验GCP检查结果，建议在欧盟范围内暂停该实验室自成立以来相关的34个仿制药的上市许可。

现场检查发现的严重缺陷如下：

1. 多个受试者的药代动力学（PK）数据异常雷同。现场检查时经确认排除了样本被偶然混淆的可能性。研究人员无法合理解释如此大范围的数据雷同，严重怀疑这些受试者的检测数据并非真实源自对应血样。此外，生物等效性试验的接受标准为85-125%，如果按前32名受试者的数据统计，可信限范围超过125%，不符合接受标准，而在加入上述可疑受试者的异常数据合并统计后，结果呈下降趋势，勉强未超出可接受标准上限。

2. 检查期间，研究人员故意记录错误的温度数据以掩饰样本处理室温度超标的情况，温度记录不真实。

上述问题的严重性和广泛程度引起了EMA对该CRO公司实验室质量管理体系和数据可靠性的严重担忧。受影响的仿制药中，已上市药品需提供生物等效性的替代数据，审评中的药品将不予批准。

（来源：<https://www.ema.europa.eu/en/news/panexcell-clinical-laboratories-suspension-medicines-over-flawed-studies>，编译：侯梦佳 审校：王佳楠 上海市药品审评核查中心 王方敏）

共线生产中交叉污染控制的常见问题与PIC/S指南要求

2020年8月18日，英国药品与医疗保健产品监管机构（MHRA）发布官方博客文章，分析了在近期远程检查中发现的交叉污染控制方面的缺陷问题。文中重点讨论了健康暴露限（Health Based Exposure Limit, HBEL）在共线生产风险评估中的应用和清洁限度的计算问题，尤其关注那些HBEL值较低的产品与设施。这些问题在PIC/S《交叉污染风险防控实施问答与“健康暴露限在共线生产风险识别中的应用指南”》中有较全面的介绍。本文围绕MHRA提出的三个问题进行进一步分析，旨在提供一些交叉污染的控制策略方面的思考。

常见缺陷1：所有产品未由经验丰富的毒理学家制定HBEL

检查发现一些企业通常选择缺乏足够经验的人员制定HBEL。检查员在检查和评判企业所做的评估时，会重点查看企业制定HBEL的人员资质和经验，这些人员应当由具有毒理学知识和经验的人员来做。PIC/S 问答指南在这方面进行了说明：

PIC/S 问答指南 - 问4：开发基于健康的暴露限（HBEL）的人员应具备哪些能力？

答：基于健康的暴露限应由在毒理学/药理学方面具备足够的专业知识和经验、熟悉药物、并且在确定基于健康的暴露限（例如，职业暴露水平（OEL）或允许的日暴露量（PDE））方面具有经验的人员来确定。

当聘请专业人员来确定HBEL时，应在工作开始之前根据第7章要求签订合同协议。生产商在未对供应商（包括某具体的技术专家）作为合格外包方的适用性进行评估并记录的情况下“购买”HBEL评估的行为是不被接受的。

常见缺陷2：部分生产企业仅利用HBEL 制定清洁验证的可接受限度，而未依据HBEL的数值和危害程度来开展质量风险管理（QRM）研究

根据 PIC/S 问答指南第 3 问中所述，质量风险管理（QRM）研究应当采用HBEL数据来制定组织方法和技术控制措施，或对现有控制进行评估。QRM成员都应熟悉整个批次产品和单位剂量水平上需要控制的残留物限度。HBEL 可利用图形化表示，通过控制设计和减少人为失误来确保药品的安全性。QRM应建立关键控制点，包括要拆卸的设备的部件、污染物的残留点，主要控制/防护系统等。QRM 成员的风险认知和接受水平可能存在固有差异，因此应在文件中明确对风险评估和控制的预期效果。

PIC/S 问答指南 - 问3：生产企业如何利用HBELs？

答：HBELs在确定清洁限度中的作用在Q&A 6中进行说明。然而，HBELs的目的不仅限于论证清洁限度。

一旦完成基于健康的评价并确定了HBEL，应通过质量风险管理程序利用这些数据来确定需要采取哪些控制措施并评估现有的组织和技术控制措施是否充分或者是否需要补充这些措施。在新设备/设施的情况下，应前瞻性地开展质量风险管理程序以确定需要哪些控制措施。

对于会给患者/动物带来更高潜在危害的产品，可能需要更详尽的组织和技术控制措施。运用结构化的质量风险管理程序时，生产商在依据HBEL设定水平时应考虑交叉污染的风险。在QRM研究过程中，生产商应考虑在不经检测的情况下，批水平和单位剂量水平上这样一个数量的污染发生的难易程度。

QRM程序的详细程度应与HBEL所指示的潜在危害以及实际的和基于科学的证据支持的控制措施的适用性相匹配。

生产企业应注意，以前采取的交叉污染控制措施可能不足以确保控制HBEL方法下的交叉污染风险。可能需要额外观察工作实践，调查并分析。

当控制措施不足以确保潜在污染始终被控制在HBEL所示水平以下时，或者毒理学评估的科学数据不能支持可控的风险（例如，来自高致敏物质，如β-内酰胺的致敏性）时，相关产品应在专用设施中生产。

常见缺陷3：部分生产企业在完成必要的清洁验证后，在更换产品时取消分析检验，仅进行目检

目检清洁程度是清洁验证的最基本标准，被视为确认清洁的最低要求。然而，在一些情况下，满足 HBEL 的允许残留限量通过目检无法看出是否在污染限度内。尤其是在一些需要使用手动清洁的地方，生产企业仅采用目检方法判断是不合理的。PIC/S 问答文件的第 7 问和第 8 问说明了哪些情况可以仅进行目检。

PIC/S 问答指南 - 问7：共用设施内设备清洁验证完成后，产品转换时是否要求分析检测？

答：每次产品转换都要进行分析检测，除非通过一个稳健的、经记录的质量风险管理（QRM）程序来证明无需检测。QRM程序应至少考虑以下每一项：

- 清洁过程（通常手动清洁会比自动清洁难以重复）的可重复性；
- 产品造成的危害；
- 是否可依靠目检来确定设备的洁净度符合经HBEL论证的残留限度。

PIC/S 问答指南 - 问8：进行Q&A 7所述的目检有哪些要求？

答：当利用目检来确定设备的洁净度时，生产商应设定一个产品作为残留物很容易被观察到的阈值。还应考虑目视检查设备的能力，例如，在现场的照明条件和观察距离。

目检应包括所有可能被污染的产品接触表面，包括需要拆卸设备以便检查的区域和/或借助工具（例如镜子，光源，内孔表面检测仪）检查的不可见区域。目检应包括可能会保留产品转移到下一批的非产品接触表面。

应准备好具体说明所有需要目检的区域的书面指令，记录应清晰确认所有检查已完成。

执行目检的操作员需要接受目检过程的具体培训，包括定期视力检查。应通过实际评估证明其能力。

MHRA 在文章最后指出，去年有多个场地因交叉污染控制失败而需要采取监管措施，并提醒生产商重新评估自己的控制措施。

（来源：<https://mhrainspectorate.blog.gov.uk/2020/08/18/cross-contamination-control-in-shared-facilities-and-equipment-reflection-on-common-deficiencies-and-expectations-as-seen-in-recent-pic-s-guidance/> 编译：侯梦佳 审校：曹轶 广东省食品药品监督管理局审评认证中心 吴生齐）

MHRA关于GMDP体系中根本原因调查的常见问题总结与建议

问题调查是任何制药商或批发商运营中不可避免的方面，尽管每个公司都建立完善的系统和流程，但仍无法预测每种可能的失败模式并预防事件发生。英国药品与健康产品管理局（MHRA）检查机构最近发布一篇博客文章，介绍了检查员在各类生产经营企业中看到的一些常见问题，并提出了规范化建议。

自2010年以来，问题调查的有效性和深度一直是一个持续挑战。2018年发布的数

据集显示，检查缺陷中大约 10% 可直接归因于调查不力，同时这还可能是其它缺陷的根本原因。

值得注意的是，一些与问题调查相关的缺陷被检查员归为“严重”缺陷。如果企业没有按计划开展活动或质量体系无法达到预期效果，则无法保持质量受控状态，产品的质量、疗效或安全性出现问题的风险也会增加。如果此类产品进入市场则可能对公众健康产生重大影响。

一、检查中发现的问题

在质量系统方面

GMP 重要的原则是在受控状态下运行。具备良好生产质量体系（PQS）是企业实现受控状态的必要条件。在检查过程中，MHRA 寻找证据证明企业的问题调查和纠正预防措施（CAPA）系统是否处于受控状态。不符合受控的现象包括：

- 事件发生后较长时间才启动问题调查、调查时长不合理
- 将根本原因分析作为 CAPA 之一提出，过早关闭偏差
- 大部分 CAPA 过期或被延期
- 人为差错经常作为根本原因被列出。

从持续改进和执行恰当的根本原因分析的要求角度，有规律地重复发生问题是质量系统处于非控制状态的重要指征。

在问题调查方面

专业人员具有丰富的经验和知识，但可能意味着其会基于先前的经验从理论上得出根本原因的结论，尤其是在调查人员没有被充分授权对所有相关过程和系统实施挑战性研究的情况下，导致调查结论是基于假设而不是基于证据得出。

常见的表现是，企业认为长期规程和方法已经能充分解决问题且无需改进，将事件相关的错误归因于个人未能准确遵循指令。当相同或相关的问题在不同的人员身上多次发生时，才表明人为差错未必是根本原因。

只有在排除所有与系统和过程相关的其它变量时，才应将人为差错作为根本原因。如果人为差错是潜在根本原因，那么真正的根本原因可能是培训系统中的缺陷，规程过于复杂或难以遵循等其它因素，例如不适当的多任务处理和注意力分散。在这种情况下，“提醒/重新培训操作员”几乎不可能成为有效的 CAPA。

从一开始就使用风险评估来证明采取或不采取某些行动的理由通常不合理，意味着评估仅包括证明调查者已得出结论的信息和论据，风险评估并不能反映真实世界情况。

在出现问题的地方正确使用风险评估至关重要，必须准确了解问题对质量和疗效的影响以及对患者整体安全的影响。应将所有可用证据同时使用，以确定所有潜在失

效模式以及事件发生可能性、可检测性等因素，将其综合考虑才能做出适当决策。

二、好的问题调查该是怎样的

有效的问题调查

有效的问题调查应是从一开始就以查明真正的根本原因为目标来开展，并确定适当的 CAPA。这不仅保护患者安全，也可以提高组织运行效率。

调查人员应考虑超出事件最初的可能根本原因，并确认或排除其它可能的潜在根本原因。这应包括与参与该事件的相关同事交谈以及查访相关领域，同时回顾先前事件是否是该领域、特定设备或工艺流程中重复出现的问题。

风险评估

应适当考虑对产品批次、活动和先前活动进行风险评估。ICH Q9 提供了有关风险评估方法的指南。评估应以证据为依据，以涵盖所有合理风险，通过推动有关批处理和/或召回决策，而不是收集案例来支持已做出的决策。

应考虑问题的严重程度和对其它批次的影响，有可能问题已经存在了一段时间但未被发现。

考虑患者安全

患者的安全性和有效性风险是所有调查的重点，应将其记录在相关文件中。另外，检查员应考虑到其它风险以及风险存在的潜在原因。

根本原因分析

根本原因分析的方法较为广泛，例如鱼骨图，5个“为什么”等，但是在检查中发现企业几乎不总是使用。应进行深层次的思考并考虑将 PQS 趋势数据和任何潜在联系起来。

例如，生产设备的密封故障是漏油和设备卡死的直接原因，但根本原因可能是：

- 在计划的维护期间安装了错误的密封件
- 供应商更改规格
- 密封件已磨损，表明维护计划执行失败，可能由于设备利用率增加所致。

有针对性的 CAPA

有效的根本原因分析有助于确定适当的CAPA。这些 CAPA 应该：

- 被明确界定
- 直接解决根本原因
- 具有实际的和基于风险的目标日期
- 处于监控状态时得出的结论

过于乐观的目标日期可能会影响 PQS实施效果，企业应考虑采用强制分配的完成

时间，尤其是在应紧急实施 CAPA 或确定在下一批次生产之前实施 CAPA 的情况下。

良好的质量管理体系

对于支持调查活动和结果输出的质量系统应进行趋势监测，以获得有意义的信息，推动日常改进并确保满足已批准的时间表。这包括在管理评审期间进行调查，并确保系统始终保持受控状态而不断升级，以及在出现问题时有效保护患者。

（来源：<https://mhrainspectorate.blog.gov.uk/2020/09/14/a-fresh-look-at-an-old-topic-investigations-in-the-gmdp-environment/> 编译：识林：审校：上海药品审评核查中心 梅妮）



国际热点解读

EMA发布罕见病用药和儿科用药法规的全面评估报告

2020年8月11日，欧盟委员会于发布了罕见病和儿科用药立法的评估报告，这是欧盟《罕见病药条例》（Regulation (EC) No 141/2000 on orphan medicinal products）和《儿科药品监管法》（Regulation (EC) No 1901/2006 on medicinal products for paediatric use）分别于1999年和2006年颁布以来的首次全面评估。评估结果将为欧盟后续的立法框架提供指导，同时还将为欧盟制药战略（EU's pharmaceutical strategy）提供相关信息，保障罕见病用药和儿科用药的安全性、有效性和可及性。

1. 法规评估背景

在进行正式评估之前，欧盟委员会（EC）从公共卫生和社会经济角度对罕见病药和儿科用药法规功能进行实证分析，列举了2000年至2017年罕见病药和2007年至2017年儿科用药法规的优缺点。许多儿童患有罕见病，同时大多儿童疾病也满足罕见病的基本条件，即患病率低于万分之五，因此EC将两项法规同时评估。

该评估启用了三项独立的调查研究，其一是儿科法规的经济影响研究，包括酬金和激励（Study on the economic impact of the Paediatric Regulation, including its rewards and incentives），其二是罕见病研究报告（2019年），其三是欧洲补充保护证书、药品奖励和奖励的经济影响研究（2018年）（Study on the economic impact of supplementary protection certificates, pharmaceutical incentives and rewards in Europe）。除此之外，还采纳了EC和EMA的报告，以及通过研讨会、公开征询利益相关者意见等举措收集相关信息，提供有力的证据支撑。

然而，在基准情形和成本效益方面提供的证据较少。

2. 评估结果

通过EC对两项法规的评估，得出以下结果：

1) 优点：这两项法规均通过激励、强制和奖励等措施促进了罕见病患者和儿童药物的开发和供应，解决了一些临床尚未满足的医疗需求。罕见病患者和儿童用药数量

有所增加，为罕见病患者提供药物速度也逐渐加快。同样，由于《儿童用药法规》中规定所有新药申请必须提交儿童临床研究计划（paediatric investigation plan, PIP），因此儿科药品数量呈现增长趋势。

2) 缺点：

这两项条例均没有充分支持开发治疗临床急需的治疗药物，一些生产企业往往朝着更有利可图的方向研发药物，而这些疾病往往已有大量同类的对症治疗药物。《儿童用药条例》中仅要求生产企业对儿童进行临床试验，但是并没有提供专门的工具用于指导新药开发，儿童新药的开发仍然以成人治疗需求为驱动，因而未必真正满足儿童治疗用药的需求。除此之外，这两项条例还面临以下挑战：

- **罕见病的判断标准单一：**目前，患病率低于万分之五是判定某种疾病是否为罕见病的标准尺度。然而，是否需要根据不同的疾病采用不同的患病率为判定，或者是否可以采用另外的判定标准是本次评估提出的重点问题。随着科学的进步，一些个性化精准医疗和生物标记物的使用可能会增加日常监管的复杂性，但是对于治疗罕见病有着显著的临床价值，因此，监管机构需要综合考量如何定义孤儿药。
- **罕见病用药市场独占期较长：**评估发现，激励措施对于鼓励开发治疗罕见疾病的药物仍然具有重要意义。然而，对于一些罕见疾病，市场上已具备大量治疗药物。在这种情况下，10年市场独占期过长，不利于促进市场竞争。
- **SPC未能充分发挥促进儿童药物研发的作用：**创新药或新增适应症药品上市后将获得欧盟医药产品补充保护证书（supplementary protection certificate, SPC），拥有额外的专利延长保护期。但是由于申请过程较复杂，并且需要向欧盟各个成员国的专利局分别申请，因此这种奖励并没有有效刺激儿童用药的开发。

（来源：https://ec.europa.eu/health/human-use/paediatric-medicines/evaluation_en编译：侯梦佳 审校：上海药品审评核查中心 梅妮）

FDA固体口服制剂单位剂量分包装产品有效期指南介绍

随着固体口服制剂分装成单位剂量（UD）包装产品需求的增加，美国 FDA 于 2020 年 7 月 29 日发布了《固体口服制剂单位剂量分包装产品有效期指南》。该指南明确指出，药品生产企业在多数情况下无需进行额外稳定性研究，可将原始包装的固体口服制剂重新分装为单位剂量包装的产品。

该指南不涉及液体制剂等其他制剂、根据 FD&C 法案第 503B 条规定由州监管机构许可的药房，以及外包工厂进行的产品分包装。

一、分包装产品有效期的设定

该指南要求，对方药和非处方固体口服制剂进行单位剂量分包装，药品分包装商必须根据《联邦食品、药品和化妆品法案》（FD&C 法案）第 510 条向 FDA 注册，并遵守 21 CFR 第 210 和 211 部分有关现行药品生产质量管理规范（cGMP）要求。

FDA 制剂 cGMP 法规要求：每种药品均有经适当稳定性试验确定的有效期。有效期日期必须与标签所述的储存条件相对应，该储存条件是由稳定性试验确定的。用于稳定性试验的样品必须与上市药品的包装容器系统相同，以确保药品在其既定的货架期内安全、有效。

美国药典（USP）通则 <1178>《分包装质量管理规范规定》对于单位剂量分包装的产品有效期规定，以分包装之日起计算，不得超过下列有效期时间，且以较短者为准：（1）分包装之日起计算的 6 个月；（2）药品生产企业的有效期；（3）分包装日期与待分包装药品散装容器上标示的有效期之差 25%。

二、免除额外稳定性研究的条件

FDA 在该指南中明确，基于风险考虑，单位剂量分包装产品如果符合以下条件，通常不要求对分包装产品开展特定的额外稳定性试验：

（一）单位剂量包装容器符合 USP 通则 <671> 包装容器性能测试所述的“固体口服制剂单位剂量容器和单位剂量容器包装系统分类”中 A 类或 B 类标准；

（二）其中，药品分包装企业使用符合 B 类标准的包装容器系统应符合以下条件：

- B 类材料部分通透性和药品引湿性数据可用；
- 对此类数据的风险评估获得了较高的置信度，可证明使用此类包装容器材料在储存运输时整个有效期内不会影响药品质量。

（三）如果药品对光敏感（例如：药品生产企业标签上注明“避光”），单位剂量分

包装容器密封系统提供的光保护性能应当等同于或优于药品的原始包装容器系统。

（四）药品原始包装容器之前应未开启。且一个包装容器中的所有药品，应当在一次操作中全部分包装完成；

（五）分包装和储存的环境应当与原始包装药品的标签所述条件一致。如原始标签中对温度和湿度未作规定，则分包装过程中（包括储存），药品应参见USP<659>包装和储存要求中“受控室温”和“干燥处”的存放条件。

（六）药品标签未标示分包装注意事项。

三、分包装产品延长有效期的条件

指南中明确了允许分包装产品有效期可以超出上述限定的前提条件：

（一）符合前述所有条件（即单位剂量分包装的产品有效期和无需进行额外稳定性研究有关规定）；

（二）药品分包装企业使用足够数量样品进行适当的相关研究。支持性数据可证明用于分包装的包装容器密封系统对药品的保护程度至少与原始包装容器性能等同。相关研究必须以可靠的科学为基础，并基于风险评估，确保药品质量在有效期内保持不变。

（三）分包装产品的有效期不超过药品生产企业规定的原包装产品有效期。

（来源：<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/expiration-dating-unit-dose-repackaged-solid-oral-dosage-form-drug-products> 编译：识林 审校：湖北省药品监督管理局 李亚武）



2019年英国MHRA GMP 检查缺陷分析

本文对英国药品健康产品管理局（MHRA）公布的2019 年度GMP 检查缺陷报告，结合2015年度和2016年度和2018年度报告（2017年度报告未公布）中的相关数据进行分析，主要内容如下：

1.检查总体情况

MHRA 在 2019 年对英国境内和境外共执行了 258 次 GMP 检查。其中，英国本土检查 228 次，境外检查 30 次。但是没有提供针对境外特定国家/地区的数据。表1 列出了 MHRA 在 2015 年、2016 年、2018 年和 2019 年的检查数量对比。可以看出，与往年一样，几乎大部分检查都在英国境内，且近年来在英国执行的检查百分比持续增加，境外检查的比例持续下降。

表1 MHRA进行的药品检查数量统计

国家	2015年 次数/占比	2016年 次数/占比	2018年 次数/占比	2019年 次数/占比
总计	303	324	286	258
境内检查	224/74%	242/75%	228/80%	228/88%
境外检查	79/26%	82/25%	58/20%	30/12%
印度	——	——	44/15%	——
中国			5/2%	
美国			5/2%	
孟加拉			1/0.3%	
韩国			1/0.3%	
新加坡			1/0.3%	

2.缺陷内容分类

对检查缺陷内容按照EU GMP章节和附录进行分类统计，表 2 显示了 2015年、2016年、2018年和 2019 年排名前10的药品检查缺陷分类情况。质量体系缺陷问题连续四年均排名第一。与前三年相比，2019年检查缺陷的显著变化体现在：人员（第二章）在 2019 年不再位列前10名中。

表2 前十大整体缺陷趋势对比

排名	2015	2016	2018	2019
1	质量体系	质量体系	质量体系	质量体系
2	投诉和召回	无菌保证	文件管理	文件管理
3	文件管理	生产管理	生产管理	生产管理
4	质量控制	投诉和召回	确认/验证	确认/验证
5	计算机化系统	确认/验证	厂房设施/设备	厂房设施/设备
6	生产	厂房设施/设备	无菌保证	无菌保证
7	厂房设施/设备	计算机化系统	质量控制	投诉和召回
8	验证	人员	投诉和召回	质量控制
9	人员	文件管理	外包活动	计算机化系统
10	物料管理	质量控制	人员	外包活动

图1和图2 分别显示了根据所引 GMP 章节或附录的缺陷总数。第一章“质量体系”一直以来都是缺陷引用数量最多的章节，被引用缺陷数约 1300 次；其次是“文件管理”章节，被引用缺陷数量约700次；第五章“生产管理”，被引用了593 次。

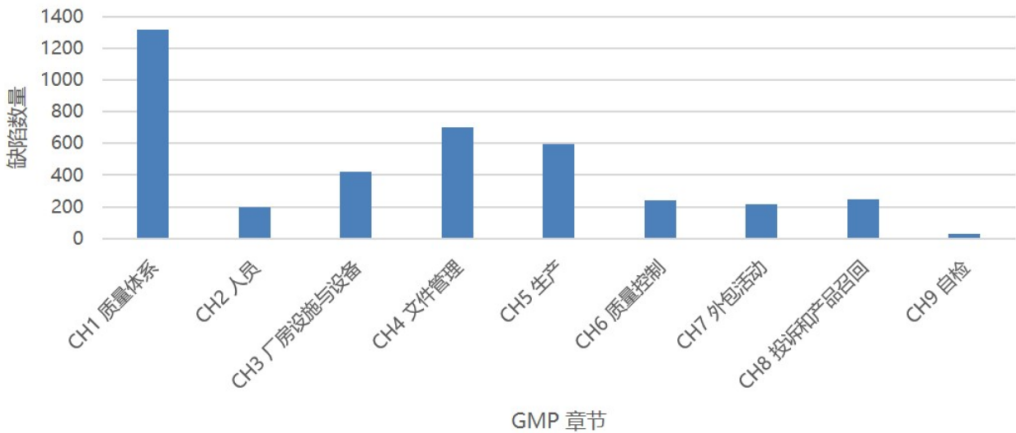


图 1按章节划分的缺陷数量

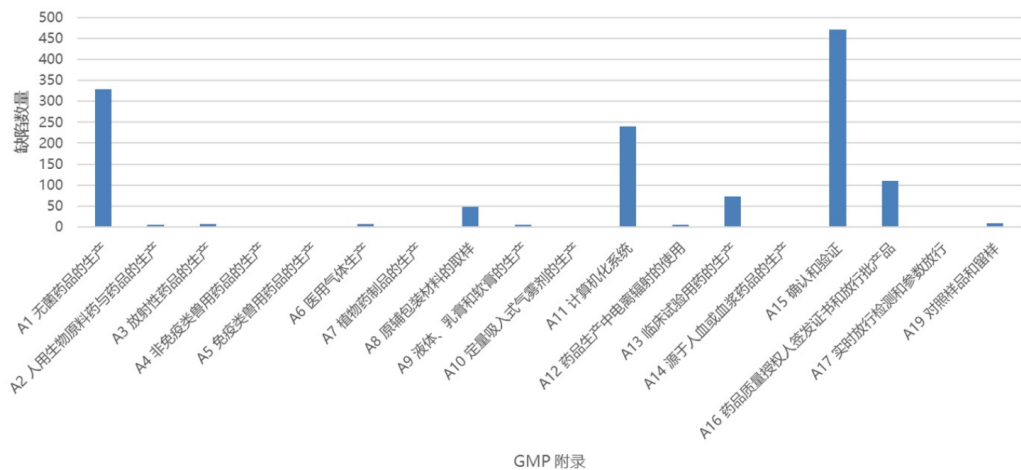


图 2按附录划分的缺陷数量

与 2018 年相同，附录 15“确认和验证”与附录 1“无菌保证”位列第一和第二，分别被引用 472 次和 329 次。紧随其后的是附录 11“计算机化系统”和附录 16“药品质量授权人签发证书和放行批产品”。

图 3 显示了将 GMP 附录和章节合并在一起时位列前十的类别。

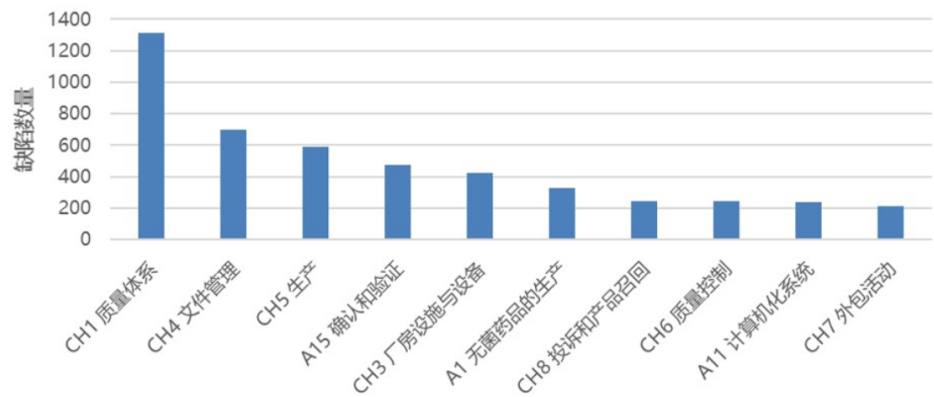


图3 2019年缺陷数量最多的前十大章节和附录

3.缺陷严重性分类

表3 列出了 2019 年按缺陷严重程度分类的情况。严重缺陷占总数的 2%，主要缺陷占 58%，一般缺陷占 60%。

表3 2019年检查缺陷分类

缺陷分类	数量	占总数的百分比
严重缺陷	137	2
主要缺陷	1999	38
一般缺陷	3156	60

图 4 显示了严重缺陷所在章节或附录及其数量。在严重缺陷中 34% 与“质量体系”有关，23% 与附录1“无菌保证”有关。

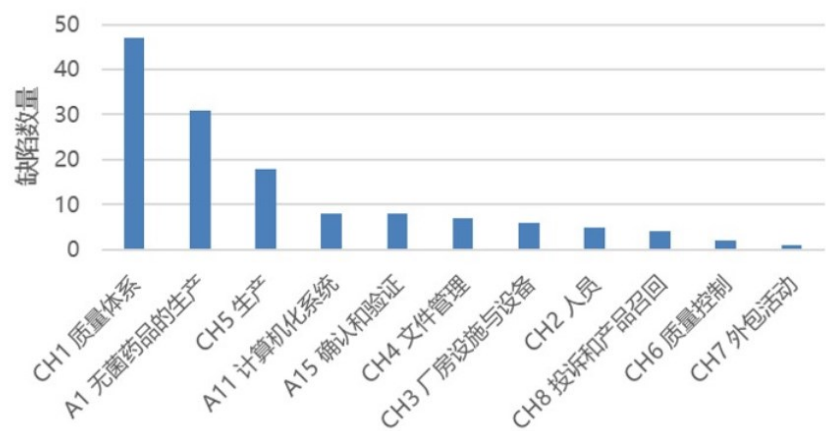


图4 严重缺陷引用的章节/附录

图5显示了与主要缺陷引用章节和附录的情况。无论是一般缺陷、严重缺陷或是主要缺陷，质量体系章节缺陷引用数量都位列第一。2018年也是如此，表明了 MHRA 对完善的质量体系的重视。

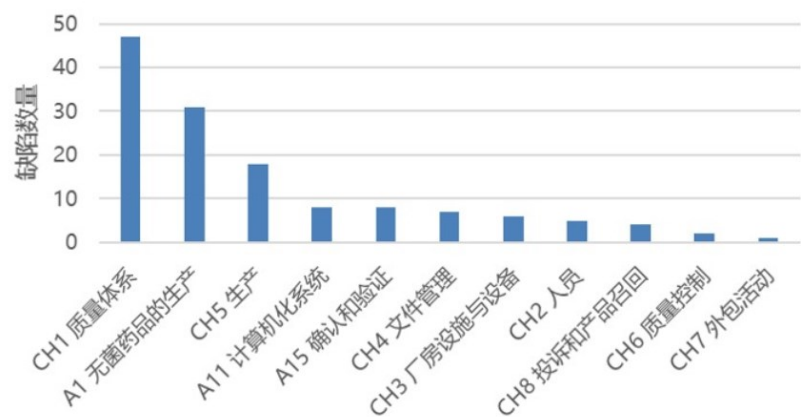


图5 主要缺陷引用的章节/附录

（来源：<https://www.gov.uk/government/statistics/good-manufacturing-practice-inspection-deficiencies> 编译：侯梦佳）

FDA 发布新冠肺炎疫情期间制药企业复工复产指南

FDA 于2020年9月10日发布《新冠肺炎疫情期间制药企业复工复产指南》（Resuming Normal Drug and Biologics Manufacturing Operations During the COVID-19 Public Health Emergency），旨在解决如何恢复常规的药品生产，缓解药品短缺并完成隔离批次的质量保证工作。

一、背景

在新冠肺炎疫情期间，制药企业面临各类挑战，如员工患病缺勤、出行限制、工厂关闭和供应链中断等，正常的药品生产和GMP活动也受到了影响。为避免救命药品和新冠肺炎治疗用药等关键药品短缺，企业可能需要进一步减少、延迟或改变某些生产和质量保证活动。

2011年3月，FDA发布了《高缺勤率对医疗必需产品可及性的影响规划指南》（简称《高缺勤率指南》）。指南建议修改与具体批次无关的 GMP 活动。在必要情况下可变更非关键批次的具体活动，只要制药企业证明其合理性或风险评估表明建议的变更不会降低可接受的产品质量保证。与《高旷工率指南》不同，《新冠肺炎疫情期间制药企业复工复产指南》提供了更详细的建议，使制药企业在使用质量风险管理方法恢复正常经营时，优先安排产品和补救活动，例如有短缺风险的药品的生产活动。因新冠肺炎疫情而中断生产的制药企业，应制定并遵守恢复计划，并对于到什么时候可以维持正常运行给出合理预期。

二、建议

制药企业如果受新冠肺炎疫情影响，偏离了GMP要求，FDA提出3个建议：

1. 解决已发生的GMP偏差

对于受新冠肺炎疫情影响而延迟、中断或降低频率的生产和GMP活动，可能需要采取补救措施，包括修改某项操作规程、制定新活动规程或全面变更生产计划等，以缓解因偏离正常生产而产生的药品质量问题风险。

制药企业应在关键 GMP 活动被延迟、中断或减少频率的时候隔离批次，直到企业可以检测关键质量属性，调查关键偏差并评估关键操作或物料未经批准的变更。这包括从供应商和承包商那里获取有关他们在疫情期间可能对服务和物料进行的变更的信息。

1) 如果由于与疫情有关的问题而未解决对非关键药品的偏差调查，FDA 在指南中提出应考虑是否扩大调查范围，以弥补在工作人员缺勤时丢失的信息，或者是否在延

误期间问题变得更加严重了。另外还需要考虑以下问题：疫情导致的短期运营变化是否可能增加了产品质量风险，以及由于疫情导致的调查程序是否需要更新。

2) 对于延迟、减少或可能不太准确的非批次检测，FDA 建议考虑对药品质量的可能影响以及是否需要进行额外检测，例如对不太关键区域的环境监测或通常非常稳定产品的常规稳定性检测。

3) 关于运营或供应链中断,企业应考虑是否在企业的变更管理计划内处理了变更,企业是否需要调查相关批次是否适合放行, 以及是否可能进行额外的稳定性检测以防止任何潜在的风险。在疫情期间, API、辅料、原始物料(例如起始物料、试剂或溶剂)或其它物料(例如中间体、工艺辅剂以及包装和标签材料)可能会出现供应链问题。制剂生产企业应注意其供应链中的任何运行或物料变化,尤其是在需求增加可能为经济动因的掺杂创造机会或驱使供应商提供纯度较低的替代物料的情况下。密封件破损或包装出现不同可能是警示信号,运输过程中的温度或湿度漂移也可能是警示信号。如果企业由于疫情期间旅行限制无法对供应商进行现场审计,则企业应考虑是否可以远程审计、再评价或修订质量协议,执行更多检测,甚至更新企业的供应商资质认证程序。

4) 与设施和设备或其维护计划变更有关的问题,例如公用系统中断是否可能增加污染风险;是否增加了屏障以保护设备操作员不受病毒侵害,但屏障措施并没有经过确认;以及清洁和消毒程序是否发生了变化。此外,建议研究对于现场设备维修的替代方法,以及预防性维护延误的影响。

2. 恢复计划中的风险管理和其他重要内容

企业应该已经制定恢复计划,并将其作为紧急计划或业务连续性计划的一部分。如果没有,企业将必须同时计划和执行运营恢复,FDA 将这一工作称为次优但又必要的准备,以应对之后的疫情。企业应将任何必要的补救措施纳入计划,同时要记住重新启动批生产和生产短缺药品的优先事项。企业应有一个实施时间表;变更应得到质量部门的批准;应有产品缺陷的常规报告;应根据需要召回产品;并应告知 FDA 任何产品停产或中断。

3. 确定恢复活动的优先次序

制药企业应利用风险管理方法得出的调查结果和结论来制定复工计划,安排优先顺序,优先生产短缺或有短缺风险的药品。

一些活动必须在恢复生产之前安排,例如偏差解决,确认有充足的原料药供应;其他活动可同时开展,如不同产品的恢复生产。恢复生产是一个动态过程。当生产优先级发生变化或获得新信息时,制药企业应修订恢复计划,酌情重新安排各项工作的优先顺序。

(来源: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/resuming-normal-drug-and-biologics-manufacturing-operations-during-covid-19-public-health-emergency> 编译: 侯梦佳 审校: 王佳楠)

2020年上半年13款医疗器械首次获得FDA批准

根据美国FDA官网公布，2020年1月至6月，共通过上市前批准（PMA）途径批准了27款医疗器械，其中首次批准13款，变更批准（主要为增加适用范围等）14款。此期间无通过人道主义豁免（HDE）途径批准的医疗器械。

从主要用途看，用于癌症基因突变检测试剂7款，手术治疗动脉瘤3款，乙肝检测试剂2款，HPV检测2款，体外除颤2款，另有用于尿失禁、血管修补、慢性腰痛、近视、睡眠呼吸暂停、人工耳蜗、髂股静脉狭窄、椎间盘置换、美容皮肤填充物、帕金森病、房颤等各1款。从类别看，IVD产品最多，占比接近50%。

同比2019年上半年（26款）、2018年上半年（29款）基本持平，新冠疫情对医疗器械研发及审批的影响尚未呈现。

表1首次获得FDA批准的13款医疗器械

序号	批准日期	制造商	产品名称	主要用途	产品介绍
1	01/02/20	DiaSorin Inc	乙肝核心抗原检测试剂	乙肝检测	用于LIAISON XL分析仪，定性检测成人和儿童血清和血浆中的乙型肝炎核心抗原HBC的IgG和总IgM抗体。
2	01/22/20	Micro Vention	血液回流内腔支架系统	动脉瘤	用于治疗脑动脉瘤。该装置的紧密丝网支架旨在通过在动脉瘤部位分流血液来减少或阻止血液流入动脉瘤，以阻止动脉瘤增大。
3	02/14/20	Contura International A/S	Bulkamid Urethral Bulking System	尿失禁	用于治疗女性由于盆底肌肉薄弱而导致的尿失禁。
4	03/10/20	Ventana Medical Systems	CINtec PLUS Cytology	HPV检测	判断患者是否需要进行活检来检测癌前病变或宫颈癌。
5	03/18/20	DiaSorin	LIAISON® XL MUREX Anti-HBs, LIAISON® XL MUREX Control Anti-HBs, LIAISON® XL MUREX Anti-HBs Verifiers	乙肝检测	是一种实验室检测试剂，需要与LIAISON XL分析仪一起使用，用于判断受试者是否感染了HBV或者接种了HBV疫苗。
6	04/03/20	Roche Molecular Systems	The cobas HPV for use on the cobas 6800/8800 Systems	HPV检测	产品包括三部分：cobas 6800/8800系统、cobas HPV分析软件和用于宫颈样本制备和化学分析的化学物质（试剂），且三者必须联合使用。

(续上表)

8	04/15/20	QIAGEN GmbH	The theascreen® BRAF V600E RGQ PCR Kit	癌症基因突变检测	用于检测转移性结直肠癌患者肿瘤组织中BRAF基因是否存在V600E突变，帮助医生确定转移性结直肠癌患者是否应该采用BRAFTOVI® (encorafenib)+西妥昔单抗 (cetuximab) 治疗。
9	05/04/20	Bolton Medical	TREO® Abdominal Stent-Graft System	动脉瘤	产品由管状植入物（镍钛合金、聚酯和铂铱合金）和输送导管组成。TREO®腹腔支架移植系统适用于肾动脉下方有腹主动脉瘤的患者。
10	05/11/20	Philips Medical Systems	FR3自动体外除颤器	体外除颤	产品使用多功能除颤电极（传感器），放置在患者的胸部，以获取患者的心脏电活动（心电图）。
11	05/11/20	Philips Medical Systems	FRx自动体外除颤器	体外除颤	产品使用除颤电极（传感器），放置在患者的胸部，以获取患者的心脏电活动（心电图）。
12	06/16/20	Mainstay Medical Limited	Reactiv8 Implantable Neurostimulation System	慢性腰痛	ReActiv8植入式神经刺激系统包括一个植入式脉冲发生器(IPG)、两个刺激引线、一块磁铁和一个无线遥控器。IPG向这些神经传递电刺激脉冲，可以改
13	06/18/20	Roche Molecular Systems	cobas® EZH2 Mutation Test	癌症基因突变检测	用于实验室检测滤泡性淋巴瘤患者肿瘤组织中EZH2基因的特异性突变，从而帮助医生识别需考虑使用TAZVERIK™ (tazemetostat) 治疗的患者。

表2 FDA变更批准的14款医疗器械

序号	批准日期	企业	产品名称	主要用途	产品介绍
1	01/20/20	Abbott Medical	DBS神经刺激系统	帕金森病	此次批准为药物不能充分控制的晚期左旋多巴反应性帕金森氏病以及和成人特发性上肢震颤的患者增加了在脑部植入治疗的选择，以减少震颤和无
2	02/26/20	Alcon Laboratories, Inc.	AcrySof™ IQ Vivity™ Extended Vision Intraocular	近视	该产品是一种人工晶状体，此次批准扩大了适用范围，以提高患者近距离用眼时的视力。
3	03/13/20	Endologix, Inc.	Alto™ Abdominal Stent Graft System	动脉瘤	本次批准补充包括对植入物和输送系统设计的改变。

(续上表)

4	03/17/20	Cochlear Americas	Nucleus 24 Cochlear Implant System	耳聋	之前被批准用于年龄在12个月及以上患者, 本次批准扩大了设备使用适应症, 包括9到12个月大的双耳重度感音神经性听力损失(SNHL)的儿童。
5	03/17/20	Boston Scientific Corporation	VENOUS WALLSTEN	血管支架	用于治疗骨盆上部到腹股沟区域的狭窄静脉(髂股静脉), 以前被批准用于增加中央静脉狭窄部分的宽度, 本次批准扩大了静脉壁支架用于增加髂股静脉狭窄部分宽度的适应症。
6	04/10/20	Centinel Spine, LLC	The prodisc® L Total Disc Replacement	椎间盘置换	用于替换患者下背部(腰椎)受损的椎间盘, 本次批准扩大了适应症, 包括治疗L3-S1连续两个腰椎节段。
7	04/14/20	Inspire Medical Systems, Inc.	Upper Airway Stimulation	睡眠呼吸暂停	是一种植入式神经刺激器, 用于治疗中度至重度阻塞性睡眠呼吸暂停。本次批准扩大了该系统在18-21岁中度至重度OSA患者使用适应症。
8	04/17/20	Foundation Medicine, Inc.	FoundationOne CDx	癌症基因突变检测	本次批准扩大了F1CDx试验的适应症, 包括FGFR2基因发生变异的胆管癌患者。识别FGFR2的基因变异将有助于使用PEMAZYRE®(pemigatinib)的胆管癌患者获得个性化治疗。
9	05/06/20	Foundation Medicine, Inc.	FoundationOne CDx	癌症基因突变检测	本次批准扩大了使用适应症, 包括肿瘤组织中MET基因有特定基因突变的肺癌患者, 这些患者可能从TABRECTA®(capmatinib)治疗中受益。识别这些变化将有助于肺癌患者使用TABRECTA®(capmatinib)进行个性化治疗。
10	05/19/20	Foundation Medicine, Inc.	FoundationOne CDx	癌症基因突变检测	本次批准扩大了F1CDx检测的使用适应症, 包括HRR基因中某些基因突变的前列腺癌患者。有助于决定患者是否接受Lynparza个性化治疗。
11	06/08/20	Dako North America, Inc.	PD-L1 IHC 28-8 pharmDx	癌症基因突变检测	先前批准用于识别非鳞状肺、尿路上皮和头颈部鳞状细胞癌患者的PD-L1蛋白, 并使用OPDIVO®进行治疗, 此次批准扩大了该试验用于确定非小细胞肺癌患者是否应使用OPDIVO®和YERVOY®治疗的适应症。

(续上表)

12	06/12/20	Allergan	JUVÉDERM® VOLUMA™ XC	皮肤填充物	该产品曾被批准注射到面部组织中，暂时恢复面部中部丰满度，此批准扩大了产品使用范围。
13	06/16/20	Foundation Medicine, Inc.	FoundationOne®CDx	癌症基因突变检测	此批准扩大了F1CDx试验的适应症，包括高肿瘤突变负担的实体肿瘤患者，帮助实体肿瘤患者使用KEYTRUDA®进行
14	06/23/20	Medtronic Inc.	The Arctic Front Advance™ and Arctic Front Advance Pro™ and The Freezor Max™ Cardiac Cryoablation Cath-	持续性房颤	此前批准此产品用于治疗突发性房颤发作后自行停止或在7天内进行治疗的患者。这项批准扩大了用于治疗持续时间超过7天但少于6个月的房颤患者适应症。

(来源：<https://www.fda.gov/medical-devices/recently-approved-devices/2020-device-approvals> 编译：深圳市市场监管局 叶仲明.审核：郭准)



法规指南推介

FDA发布人用药品中亚硝胺杂质的控制指南

美国 FDA 于 9 月 1 日发布《人用药中亚硝胺杂质的控制指南》，介绍了药品生产中可能引入亚硝胺杂质的情况，建议 API 和制剂生产商应对其已批准和上市药品及在审药品进行风险评估，采取适当措施，防止药品中亚硝胺杂质含量超出可接受水平。FDA 表示，虽然仅在某些药品中发现了亚硝胺杂质，并且已召回了杂质含量高于可接受水平的相应批次，但由于使用了易受影响的工艺和可能产生亚硝胺杂质的物料，其它 API 和制剂中也可能存在亚硝胺杂质。因此，指南中的建议适用于所有化学合成 API，以及包含化学合成 API 的制剂。

一、可能引入亚硝胺杂质的根本原因

A. API 中出现亚硝胺杂质的常见根本原因

1. 导致亚硝胺形成的常见条件

一般来说，在有胺（仲胺、叔胺或季胺）出现时使用亚硝酸盐的工艺都有产生亚硝胺杂质的风险：仲胺、叔胺或季胺和亚硝酸盐在酸反应条件下，可能形成亚硝胺。即使进行精制纯化操作，但亚硝酸盐仍有可能带入到后续步骤中，并与胺反应生成亚硝胺杂质。因此，无论何时使用亚硝酸盐，都不能排除其可能残留到后续步骤中。

2. 可能形成亚硝胺的仲胺、叔胺和季胺来源

胺可能因多种原因出现在生产工艺中。API（或 API 降解产物）、中间体或起始物料有可能含有仲胺或叔胺基团，叔胺和季胺可作为试剂或催化剂，酰胺类溶剂在特定反应条件下易于降解是仲胺的来源。

3. 供应商原材料污染

来自供应商的受污染的原辅料中可能存在亚硝酸盐和胺杂质，因此有必要了解整个原辅料供应链。例如，API 生产商可能并不了解其从供应商采购的原料或起始物料中的亚硝胺污染情况，自己的生产工艺一般不易形成亚硝胺的生产商可能意识不到其外购的原料可能会在生产或运输过程中已被杂质污染。

4. 回收溶剂、催化剂和试剂作为污染来源

使用回收的溶剂、催化剂和试剂 可能会因为有残留胺（例如，三甲胺或二异丙基

乙胺)而具有亚硝胺杂质风险,因此有些使用“低”风险工艺生产(即被认为通常对亚硝胺形成不敏感的过程)的 API 的药品被发现受到污染。指南详细介绍了回收溶剂、催化剂和试剂可能成为污染源的各种情况。这些杂质在批次之间可能差异很大,或者可能在贮存过程中增加。

5. 淬灭工艺

如果直接在反应液中执行淬灭操作(即,将亚硝酸加入反应液降解残留叠氮化合物),亚硝酸与生产工艺中所用原料中的残留胺直接接触,会有形成亚硝胺的风险。如果没有足够的清除或精制操作,则亚硝胺杂质可能会被带入后续步骤,污染整个下游工艺。

6. 缺少工艺优化和控制

亚硝胺杂质的另一个可能来源是反应条件(如温度、pH 值或加入试剂、中间体或溶剂的顺序)控制不当时缺少对 API 生产工艺的优化。FDA 发现不同批次间反应条件差异较大,有时甚至同一 API 在同一生产场地不同工艺设备上反应条件变化都非常大。

FDA 指出,上述多个亚硝胺污染的原因均可能会在同一 API 工艺中发生。因此,有必要采用多种策略识别出所有潜在的污染来源。API 纯度、鉴别和已知杂质的典型常规检测(例如 HPLC)不可能检出存在的亚硝胺杂质。另外,每种失效模式均可能导致同一生产商同一工艺的 API 在不同批次中产生不同数量的不同种类亚硝胺,因此会在有些批次中但不是全部批次中检出污染情况。

B. 制剂中出现亚硝胺杂质的常见根本原因

除因 API 污染带入的亚硝胺杂质外,辅料可能含有亚硝酸盐和亚硝胺杂质,另外有些药品还可能在存贮过程中降解形成亚硝胺杂质。指南中还提到,“制剂生产商还应意识到饮用水中可能存在亚硝酸盐和亚硝胺杂质。”

二、建议

由于亚硝胺是人类致癌物质,FDA 建议生产商考虑本指南中描述的亚硝胺形成的潜在原因以及发现到的任何其他途径,并评估API和制剂中亚硝胺污染或形成的风险。生产商应根据每日最大剂量、治疗持续时间、治疗适应症和接受治疗的患者人数等因素,优先评估API和制剂。随着新信息的获得和FDA对药物中亚硝胺不断了解,FDA 可能建议对某些制剂优先进行风险评估。

生产商应参考 ICH Q9 质量风险管理(2006年6月)中质量风险识别、分析和管理的详细信息,采取适当措施,防止其产品中亚硝胺杂质超过可接受水平。

A. 可接受的摄入量限值

FDA建议的亚硝胺杂质NDMA, NDEA, NMBA, NMPA, NIPEA 和 NDIPA的可接受摄入量限度(AI) 如下(表1)。建议生产商在设定API和制剂中亚硝胺杂质含量限值时, 应使用这些可接受摄入量 (AI)。

表1. 药品中 NDMA, NDEA, NMBA, NMPA, NIPEA 和 NDIPA 的 AI 限值

亚硝胺	AI限值(ng/天) ^{1,2}
NDMA	96
NDEA	26.5
NMBA	96
NMPA	26.5
NIPEA	26.5
NDIPA	26.5

¹AI限值是每天暴露在一种化合物中, 比如 NDMA, NDEA, NMBA, NMPA, NIPEA, 或 NDIPA, 在暴露70年后, 患癌症的风险大约为1:100,000。附录B 包含了 NDMA 的 AI 推导的描述, 这是 FDA 如何应用 ICH M7(R1)来设置限值的一个例子。

²AI限值转换为ppm单位因产品不同而不同, 可根据药物标签上所反映的每日最大剂量 (MDD)计算($\text{ppm} = \text{AI (ng)}/\text{MDD (mg)}$)。

这些限值只适用于药品中含有单一亚硝胺的情况。如发现表1所列的一种以上亚硝胺杂质, FDA介绍了相应的可以接受限值以及检测的定量限 (LOQ) 和检测限 (LOD) 的建议。

如果在药品中发现未公布 AI 限值的亚硝胺, 生产商应使用 ICH M7(R1)中概述的方法来确定与亚硝胺有关的风险, 并就任何拟设限值的可接受性与FDA联系。

API和制剂生产商应采取以下措施, 以减少其产品中的亚硝胺杂质:

1.评估API、市售产品和已批准和待批准申请的产品中亚硝胺杂质的风险。

风险评估应根据药品的优先次序及时进行, 生产商不需要向FDA提交风险评估文件, 但应保留这些文件, 以便需要时可以提供。

2.当有亚硝胺杂质存在的风险时, 应进行确认性检测。由于亚硝胺的理化性质(低分子量、某些挥发性和高毒性), 亚硝胺的分析方法需要具有专一性、良好的色谱分离性和高灵敏度的检测能力。

3.向 FDA 报告为防止或减少API和制剂中的亚硝胺杂质而实施的变更。

B.对API生产商的建议

API 生产商应审核其 API 生产工艺并进行风险评估, 识别是否有可能存在亚硝胺杂质。如果风险评估认为不存在亚硝胺杂质风险, 则无需采取进一步措施。如果发现存

在风险，则应采用经验证的灵敏方法进行确认性检测。若检出亚硝酸胺杂质，API 生产商应调查其根本原因，对其生产工艺实施变更，从而降低或防止亚硝酸胺杂质。

1.减少API中出现亚硝酸胺杂质

FDA 建议 API 生产商采取以下步骤：

在合成路线（ROS）开发过程中优化 API 生产工艺设计，尽可能降低或防止形成亚硝酸胺杂质。API 生产商应参考 ICH M7（R1）和 ICH Q7（API GMP 2016 年 9 月）以及 Q11（API 开发和生产，2012 年 11 月）中在这些方面的建议。在工艺开发过程中应考虑以下因素：

- 在合成路线（ROS）开发过程中优化 API 生产工艺设计，尽可能降低或防止形成亚硝酸胺杂质。API 生产商应参考 ICH M7（R1）和 ICH Q7（API GMP 2016 年 9 月）以及 Q11（API 开发和生产，2012 年 11 月）中在这些方面的建议。在工艺开发过程中应考虑以下因素：
 - ◇ 尽可能避免可能产生亚硝酸胺杂质的反应条件；如果不能避免，要通过对去向和清除充分的研究以证明对工艺有足够的控制，可以持续降低亚硝酸胺杂质。
 - ◇ 如果 ROS 的条件可能形成亚硝酸胺时，尽可能使用非伯胺、叔胺或季胺的其它碱
 - ◇ 谨慎使用 ROS 酰胺类溶剂（例如，N,N-二甲基甲酰胺，N,N-二甲基乙酰胺和 N-甲基吡咯烷酮）
 - ◇ 在叠氮分解工艺中采用其它淬灭试剂替代亚硝酸盐
 - ◇ 优化并持续控制反应顺序、工艺和反应条件（例如，pH 值，温度和反应时间）。
 - ◇ 设计生产工艺以促进在后续工艺步骤中清除亚硝酸胺杂质。
- 考虑从主要反应混合物中去掉淬灭步骤（如果有形成亚硝酸胺的风险，例如，使用亚硝酸分解残留叠氮），以降低亚硝酸胺形成的风险。将使用叠氮盐反应生成的 API 或中间体可以先从母液中分离出来到有机相中。从有机相中分离出来的水相废液再用亚硝酸进行淬灭，不需要接触 API、中间体或待回收溶剂。
- 对供应链进行审计，监控是否有任何存在风险的原料、起始物料和中间体。应保存记录，包括原料生产商及其供应商 的名称、该原料实际生产商，以及在 API 生产之前处理这些原料的再包装商和分销商。必要时，应建立风险原料的控制措施，并考虑建立附加质量标准，从而防止亚硝酸胺污染。
- 为避免在生产工艺中使用回收物料（如溶剂、试剂和催化剂）时产生交叉污染，只应在同一工艺同一步骤或更早步骤中回收物料（如有足够的精制）。回收物料在重复使用前应符合适当的标准。如果物料的回收外包给了第三方，则 API 生产商应审计受托方的清洁方法验证。API 生产商还应对其供应商进行核查，确定所购买用于工艺生产的原料是否回收。

- 对水中的亚硝酸盐和亚硝胺水平进行分析，并使用纯化水清除不可接受的杂质。
- 对API 批次进行返工或再加工，从而控制亚硝胺杂质。

2.API中亚硝胺杂质的控制

如果检出一种亚硝胺杂质超出 LOQ，则 API 生产商应制订策略确保亚硝胺水平保持在 AI 限度以下。考虑到亚硝胺杂质的存在有不确定性，放行时应应对每个批次进行检测。替代方法（例如，对中间体进行上游检测）需要有对工艺的足够了解和充分的统计学控制证据作为支持，并应在实施之前作为增补文件提交给 FDA。

未得到 FDA 认可该 API 需要用于防止或缓解药品短缺的预先同意时，API 生产商不得放行销售任何检出亚硝胺杂质高于建议 AI 水平的 API 批次。

C.对制剂生产商的建议

制剂生产商应进行风险评估，以确定药品中出现亚硝胺杂质的可能性。风险评估应涉及到与 API 生产商的合作，协助识别出可能将药品置于亚硝胺杂质风险下的 API ROS 或 API 生产的其它工艺条件。风险评估还应包括对药品生产和存贮过程中所有可能引入亚硝胺的途径（包括降解）的评估。如果风险评估发现没有可能存在亚硝胺杂质，则不需要采取进一步措施。

如果发现药品中存在亚硝胺风险，则应采用经验证的灵敏的方法进行确认性检测。若检出亚硝胺杂质，则应调查根本原因，并对生产工艺进行变更以减少或降低亚硝胺杂质。

制剂生产商必须按 21 CFR 211.84 的要求对所有进厂原辅料在使用前取样检测，包括有风险的 API 批次。应持续检测 API 批次，直到能够确定 API 供应商可持续生产出不含有不可接受水平亚硝胺杂质的 API。

制剂生产商在设计其控制策略时，应评估在使用有风险 API 时生产工艺中是否会出现亚硝酸盐。生产商还应评估在药品有效期内是否会形成亚硝胺。如果药品中的亚硝胺是通过可避免的外部来源引入，则生产商应消除污染源。

如果检出的亚硝胺杂质高于 LOQ，则应制订策略确保亚硝胺水平保持在AI 限度内。控制策略应包括所识别的亚硝胺的质量标准限度。如果亚硝胺的引入是由于 API 结构、ROS、API 或制剂的生产工艺，亦建议采取此种控制策略。考虑到亚硝胺的不确定性及其在药品中出现的不确定性，对每个批次应进行放行检测。替代方法需要有对工艺的足够了解和充分的统计学控制证据作为支持，并应在实施之前作为增补文件提交给 FDA。

如果已销售的药品批次中存在不可接受水平的亚硝胺杂质，则药品生产商应联系 FDA，决定是否需要采取强制措施。所有检出亚硝胺杂质水平等于或高于建议 AI 限度

的药品批次均不应放行销售。生产商如果启动召回应联系 FDA。

（来源：<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/control-nitrosamine-impurities-human-drugs> 编译：侯梦佳 审校：河北省药品审评中心 赵立新）



【编者按】2019年8月13日，FDA发布了新版《批准前检查手册》（CPGM 7346.832），CPGM系列合规项目指南手册为FDA人员评估企业合规性活动时提供指导，是FDA指导检查员的工作手册，其中包含了对FDA检查员执行检查的细致考虑和要求。对比2010年版本，新版手册有三点突出变化：一是不再覆盖生物制品的批准前检查，二是突出FDA项目整合和机构改革变化，三是强调基于风险的监管理念。

本刊将继续对该指南进行连载，以全面了解FDA针对检查员的要求，以期为我国PAI检查提供参考与借鉴。

FDA新版批准上市前现场检查指南手册（二）

(2) 目标2：与申报资料的一致性

审核处方、生产或加工方法、分析（或检验）方法和批记录与申请CMC部分的描述一致。这可能包括注册/展示批、生物学试验批次、其它关键临床批次以及拟定的商业规模工艺相关的CMC信息。

为实现这一目标，请开展以下活动：

- 直接观察所有规模和类型生产线，单元操作（包括无菌或者灭菌工艺），以及实验室分析方法，然后与申请资料（或药物主文件，Drug Master File, DMF）CMC部分中提交的描述和/或批记录进行对比。
- 检查详细的生产记录并确认其与申请资料中描述的工艺方法一致。审核生物学试验批（和其他临床关键批）的记录并与商业规模工艺进行比对。将实际生产记录（例如关键临床批次、生物学试验批次、注册/展示批次）与申请中描述的生产方法进行比较，如果发现显著差异，需联系OPF。同样重要的是确保在有效期内（或复验期）稳定性研究的批次代表拟上市产品。
- 审核生物学试验批、注册/展示批、和稳定性考察批的批量与CMC部分中上报的批量是一致的。对于生物学试验批或者关键临床批，FDA可能不会总是访问其生产场地。但尽一切努力评估这些批次的相关记录并了解其生产环境非常重要。生物学试验批。申报资料中分析方法验证的检查范围应包含原辅料、中间产品以及成品检测的分析方法。将提交的方法与企业使用的方法进行比较。审核每种检测方法的验证数据和报告，以确保与已提交的方法和质量标准没有明显差异。
- 在PAI过程中，对方法的实际性能进行检查，包括实验室偏差，趋势分析，以及是否存在其他迹象表明方法可靠性缺失。PAI检查过程中不需要涵盖所有分析方法，被检测产品特有的检验分析方法，或者是技术复杂的方法，或者是测定高

风险CQA的方法应被涵盖。与IQA团队进行交流可能有助于确定此类方法。

- 如果被检查企业将样品送到FDA进行分析（如下文和本合规项目第IV部分所述），审核与样品相关的所有记录。
- 如果怀疑生物学试验批的真实性，或者怀疑提供给FDA的生物学试验批样品并非来自实际申请中标明的生物学试验批（即CMC部分所述的批次），应及时报告。生物学试验批被认为是良好审核对象的记录包括：发货记录，设备使用日志，库存记录，分析检测结果，以及相关研发/工艺放大批记录。
- 检查原始数据和检测记录，并将其与申报资料中生物学试验批使用的原辅料相关数据以及生物学试验批生产相关记录进行比较。生物学试验批生物学试验批在检查前与CDER审评员进行沟通，对了解关键的原辅料属性、成品质量标准 and 工艺方法对确定生物学试验批工艺与拟定商业化工艺的对比性至关重要。
- 检查实验室方法并审核研发记录。检查API以及其他物料的库存记录或收货记录，是核实与评估申报资料数据可靠性的一种方法。生物学试验批。
- 核实API生产商与CMC部分报告的生产商的一致，确认没有其他记录表明API生产商或质量与申请中描述的不同。如果申请的提交对象是主要供应商以外的API生产商，应审核数据，以证明新API生产商与原来的生产商之间的对比性（例如杂质谱、物理特性、质量）。

本目标与申报的符合性可能与目标3（数据可靠性审计）有关，通常涉及对申报数据真实性完整性及支持性信息逻辑性的核实。

成品制剂相关法规：21 CFR 314.50(d)(1)(ii)(b)涉及生物学试验批和稳定性批信息以及成品检验结果的申报；相关CGMP法规见21 CFR 211.165, 211.166和 211.188。原辅料质量见21 CFR 211.80 和 211.84；生产和工艺控制记录的创建与处理应符合 21 CFR 211.188；21 CFR 211.180要求，尤其（a）和（b）；21 CFR 211.160–211.167要求方法科学合理并经过验证。

API的相关指南：有关API的检验结果，批记录和稳定性监测，请参考ICH Q7XII.A节一般控制、XII.B节 中间体和API的检验，XII.E节 API的稳定性监测和XII.F节 批生产记录。原辅料质量参见ICH Q7 VI.C 节原料，中间体，API标签和包装材料的记录；记录维护见ICH Q7 VI.A 节文件系统和质量标准；科学合理并经过验证的分析方法的需要见ICH Q7 XII.H节 分析方法验证和XII.A节 一般控制。

(3) 目标3：数据可靠性审计

审核与产品相关的原始数据。除其他方面外，此信息还有助于确认在CMC章节中提交的数据是否相关、准确和完整，有助于CDER的评估可靠。

审计企业报告的产品数据的准确性和完整性。并非审核每个CMC数据摘要才能实现此目标，可以从药物开发中（如，工艺验证阶段1，处方开发）选择关键数据集或者随机选择申请中提交的数据。通常，成品稳定性，溶出度，含量均一性，API杂质的数

据很适合进行此审核。

除了汇总表外，申请人通常都会提交成品特性和理化属性的附加检验。在检查过程中，要将原始数据（硬盘拷贝或电子数据）（例如，色谱图，光谱图，实验室分析人员记录本和实验室其它信息）与CMC部分中提交的数据汇总进行对比。原始数据文件应支持该场地报告的数据/信息是完整和准确的结论。数据可靠性问题的示例包括，未能科学说明未报告相关数据的理由，例如异常检验结果或提交的色谱序列缺失。

当观察到数据差异时，要确定涉及的企业人员。要确定哪些行为或不作为导致了数据可靠性问题，以及是否采取纠正措施。还要确定是否应报但未报的数据。例如：

- 是否存在“合格”（例如在规格范围内的数据或者有利数据）数据代替“不合格”数据（例如OOS数据或不利数据）的情况，且企业未对这种情况进行充分的调查或指定解决措施？

- 错误的判断超标结果无效

以下是数据可靠性问题可能的迹象：

- 原始记录和记录的更改（例如使用修正液）
- 关于失败的生物研究的记录，报告或信息
- 生物研究用样品与留样的差异（例如颜色、形状、压纹等）
- 提交的生产文件（例如，所使用的实际设备的标识）和其它信息的不一致
- 在没有充分理由的情况下，使用同一样品做了多次检测
- 稳定性考察中排除了某些特定批次，其目的是避免上报失败结果
- 返工或者对工艺的修改，未经充分论证或适当报告
- 对描述不清的分析程序进行修改，并篡改相关分析数据以获得“合格”结果
- 回填稳定性检测结果以满足要求
- 未进行实际检测，编造可接受的检测结果
- 使用前批次检测结果代替现批次检测
- 该生产场地实际并不生产申报的药品或者并不是DMF中描述的生产场地

检查员应在EIR中明确指出他们的发现是否会对所提交数据的可靠性产生疑问。应尽可能参考申请中提交的具体数据/信息。ORA部门应立即将数据可靠性问题通知OPF，以立即评估对申请真实性的影响。如果观察到这种情况，应全面记录不可靠的数据（参见III.2.B，企业检查报告的完成）。

如果在PAI期间发现了数据可靠性问题，检查员应将检查覆盖范围扩展至对企业上市产品的监督检查（合规项目7356.002）。如果在扩大检查期间发现了其他产品的数据可靠性问题，这表明该企业所有产品普遍存在数据可靠性问题。若如此，ORA应考虑提出建议，建议CDER启动注册诚信政策（Application Integrity Policy, AIP），或者建

议制定有因检查计划以进一步确定数据可靠性问题涉及的范围。OC的生产质量办公室（OC / OMQ）的联系信息和规程见AIP网站

制剂产品相关法规：21 CFR 314.50(d)要求CMC部分包含“足够详细的数据和信息，以保证FDA可以对是否批准该申请做出明智判断”。多个CGMP法规要求收集和保存实验室数据，包括21 CFR 211.160（一般要求），211.165（检验放行和发运），211.166（稳定性实验），和211.167（特殊检验要求）。

API相关指南：ICH Q7的多个部分要求收集和保存实验室数据，包括XI.A节（一般控制）至XI.E节（API的稳定性监控）。

C.检查员在检查过程中的问题和疑虑

根据ICH指南Q7、Q8、Q9、Q10和Q11中的基本原则，FDA正在实施一种更加综合的方式来准备和执行现场检查。CDER和ORA会协力合作，实现检查资源的有效利用。CDER检查参与者确定的每个缺陷都应与首席检查员讨论，以明确后续活动和责任。在现场检查中发现的问题通常应直接联系指定的OPF生产评估员以及ORAPAM。问题和疑虑可能会与例如设施控制、工艺控制、批放行、质量保证、生产规程、产品开发总结、产品属性或检测方法有关。指定申请的OPF生产评估员在Panorama中列出。

2.NDA/ANDA 检查报告

(1)FDA 483表

检查报告的缺陷项将通过FDA 483表签发给企业，与检查操作手册（Investigations Operations Manual, IOM）中的说明一致。与PAI产品有关的重大CGMP缺陷和重大的申请不符合情况应在FDA 483表中列出。如果CGMP检查和PAI检查同时进行，按照合规项目7356.002以及IOM撰写FDA 483表。以下是可能对产品质量产生潜在影响并应列入FDA 483表发现示例：

- PAI发现实际检查情况与申报资料中CMC部分对生物学试验批、稳定性考察批的工艺描述不一致；拟商业化生产批生产记录不充分不完善，不能证明生产操作的可重现性；或生产过程控制、设备控制规程或指令不充足，不能支持商业化生产操作。PAI发现实际检查情况与已提交的CMC描述的处方、工艺原理，使用的设备不同，或者原辅料的物料平衡存在差异（企业收货、库存或生产中使用的记录存在矛盾）缺失数据或不可靠的数据：
 - ◆ 申报资料中提交的数据或信息不可靠或者具有误导性，以及与这些数据相关的数据或信息
 - ◆ 色谱图或分析序列中未解释的或不合适的缺失
- 一种不恰当的忽视检验结果的模式
 - 对不报告数据/信息的理由不充分或理由缺失

- 分析方法验证不充分、有矛盾或者失败
- 生产商业化API或成品的设施、设备或生产操作不符合CGMP规定
- 其他不符合CGMP规定的情况（例如条件、规范、程序）

(2) 企业检查报告（EIR）的完成

检查组根据IOM中的说明（第5章），撰写一份叙述性的EIR。EIR应完成如下：

- 按照PAI目标撰写EIR的生产/设计操作部分（如本合规项目第II部分所述）
- 简述被检查企业在药品申请中的职责
- 描述生产操作并总结检查的涵盖范围（如本合规项目所述）
- 描述由IQA小组提出的与申请相关的检查问题，具体数据，涉及领域，引用和与管理层的讨论
- 如果同步进行了CGMP监督检查和PAI，应根据CPGM 7356.002撰写EIR。

3.样品收集或样品提交要求

检查员不应在PAI期间采集样品，除非作为CDER检查任务的一部分或基于有因提出抽样要求。检查员只有在获得ORA PAM或主管的批准，并通知OPF和相关的IQA团队评估员后，才能采集样品。OPF与其他项目协调员核实，确认未曾采集样品并可以对其进行分析。

OPQ检验和研究办公室的药品分析部门（OPQ / OTR / DPA）以及ORA实验室对收集的样品进行检验，以进行方法验证或分析³⁵。如果正式样品是在企业收集的，检查员应使用适当的产品/任务代码（PAC）进行方法验证或特征分析。方法验证样品用来对FDA实验室核准的NDA / ANDA方法进行验证。特征样品，之前称为法庭样品或指纹样品，用于支持生物等效性研究的完整性，证明仿制产品与原研产品的等效性，为上市后监测样品提供参照。它们通常是在生产场地采集的留样。

对API生产企业的样品，检查员仅在医疗产品和烟草运营办公室OMPTO（Office of Medical Products and Tobacco Operations）有特殊要求时进行抽样。此要求在程序7356.002F的第IV部分（活性药物成分（API）过程检查）中有描述。

对于来自非美国地区的样品，检查员应向OMPTO发送采集请求，以协调检查时间。对非美国本土企业API的抽样在合规计划7356.002第IV部分中有描述。关于对动物来源物料取样的许可信息，请参阅IOM中3.2.1.6章。对于麻醉药和管制处方药的采集，请参阅IOM中4.2.5.3章。

四、分析检验

对于待批准的NDA和ANDA，可以将药品样品和检测方法收集以：

- 核实企业的检验方法是否适用于监管使以及药品是否符合药典规定或企业的质量标准。

- 核实生物等效性研究的可靠性。
- 对拟申报药品进行确证（例如，新药，仿制药）。
- 为上市后监督提供参考标准。

附录C提供了口服固体制剂产品生产商的样品和记录收集说明示例。

OPQ / OTR / DPA以及ORA实验室对收集的样品进行检测。分析实验室（OPQ / OTR / DPA或ORA / ORS）维护完整的分析工作表。OPQ / OTR / DPA在Panorama中录入NDA或ANDA方法确证样品的检验结果。分析实验室将实验室结果的副本转发给要求或收集样品的CDER或ORA办公室。

分析实验室向以下收件方发送工作表副本邮件，以报告不良发现项：

- 生产商的ORA所属部门，如适用。
- 为申报资料指定的原料药评估员或药品评估员。

若经授权，地区办公室将向CDER OC(HFD-300)建议适当的监管措施。

五、监管/行政策略

1.ORA建议

ORA部门可以对申请中指定的生产场地进行检查，也可以执行文件审查，并提供生产场地是否可接受的建议。根据PAI的结果，ORA PAM使用Panorama做出批准或暂不批准的建議。

A.批准建议书

如果没有重大问题会对企业执行申请中指定职能的能力产生不利影响，ORA PAM会做出批准建议。

B.暂不批准建议

如果存在重大问题会对企业执行申请中指定职能的能力产生不利影响，ORA PAM会暂不批准。例如：

- 1) 严重的数据可靠性问题，包括与申报批相关的不实数据或其它情况
- 2) 生物学试验批或关键临床批，注册/展示批或验证批次的生产存在严重的CGMP问题，例如处方或工艺的变更
- 3) 关键临床批或生物学试验批与申报批所用工艺的存在显著差异
- 4) 主生产记录中缺少完整的生产和控制的指令或缺少用以支持这些指令的数据
- 5) 缺乏生产药品或原料药的能力。（若企业未准备好接受检查，地区办公室应要求企业出具一份信函）
- 6) 无法履行申报承诺（例如，企业未履行申请中列出或描述的职责）
- 7) 在PAI之前试图进行全规模工艺性能确认研究但失败，表明工艺未得到控制，企

业也未进行适当的变更

8) 对于在申请资料中已提供完整商业规模综述信息的产品，企业未证实产品可在商业化规模下持续稳定地生产，并达满足关键质量属性的要求

9) 分析方法验证或确认不完整或不成功

10) 生物学试验批，关键临床批或注册/展示批的记录中没有设备标识或工艺参数

11) 稳定性研究相关的重大失败，引发对产品或API稳定性的质疑

12) 未上报不良发现项或无法合理地解释说明的不合格的检测数据

13) 延迟、抵制、限制或拒绝药品检查

2. 其它注意事项

如果ORA部门基于合规项目7356.002中的检查缺陷和发现而建议暂不批准，该部门会在Panorama中输入官方行动指示（pOAI）警报，并考虑建议告诫或执法行动。合规办公室根据需要进行审核ORA的建议，以采取适当的措施。

当ORA部门建议暂不批准时，OPF会审核PAI结果（EIR，FDA 483表，公司回复，ORA部门对企业回复的评估），并在Panorama中提供建议。OPF会更新eNSpect中的最终决定和相关文件（视情况而定），并与IQA团队共享对EIR、企业的建议以及对监管行动的影响的审核。此外，OPF会更新合规管理系统（Compliance Management System, CMS）中与审评相关的信息。

如果在OPQ申请行动日期之前的合理时间范围内可获得额外的信息（例如公司回复或ORA部门对企业回复的评估），OPF可能会更新其评估和对企业的建议。或者，OPF可将进一步的评估推迟到下一个评估周期。随后批准申请的决策取决于对导致最初暂不批准建议的发现项是否进行了符合要求的整改。OPF和ORA可以通过后续检查确认纠正措施是否符合要求。

当ORA部门建议对企业的PAI暂不批准，而该企业尚未上市销售FDA管理的药品时，警告信通常不是适当的监管行动。然而，如果观察到不良发现并且会影响上市药品，请参考药品生产检查合规项目7356.002。

暂不批准建议的例外情况：ORA部门不会仅因PAI时缺乏完整的商业化规模工艺验证而建议暂不批准NDA和ANDA（参见行业指南工艺验证：Process Validation: General Principles and Practices and CPG Sec. 490.100 Process Validation Requirements for Drug Products and Active Pharmaceutical Ingredients subject to Pre-Market Approval）。尽管在PAI期间，企业可能未能完成充分的工艺验证研究来放行产品，但在产品上市生产前，企业必须充分保证其生产工艺能够始终生产出符合质量属性的产品。

（来源：<https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/drug-compliance-programs> 编译：识林 审校：叶笑 高胜男）

国际组织专栏

ICH 质量讨论组发布指南修订计划

ICH 质量讨论组（Quality Discussion Group, QDG）成立于 2019 年 2 月，主要工作是审查与 ICH 质量监管协调方面的差距并评估新协调工作的需求、与 ICH 质量指南内容和实施相关的培训需求，以及与 ICH 质量思考性文件（reflection paper）和 ICH 质量愿景声明相关的任何更新。QDG 由来自 18 个 ICH 成员方的 37 名代表组成，初始运行期限为 2 年。

QDG 建议对六项 ICH 质量指南进行增补和修订，其中 ICH 管理委员会已经接受其中的四项修订工作，包括：病毒安全性评价、质量风险管理、可萃取物和可浸出物评估，以及通用技术文件质量综述。

1. 成员和观察员

土耳其药品和医疗器械局（TITCK）于 2018 年作为观察员加入 ICH，在本次大会上正式成为监管成员。另外，黎巴嫩公共卫生部（MOPH）成为新观察员。至此，ICH 成员总数已达 17 个，观察员有 32 个。

2. 新主题和技术讨论

ICH MC 的新主题分委会（New Topic Subcommittee）提交了两个新主题的相关工作进展，包括：M4Q(R1) 通用技术文档（CTD）指导原则的修订和结构化产品质量提交（Structured Product Quality Submissions）。预计将在 2020 年底成立非正式工作组开展 M4Q(R2) CTD 工作，并就启动结构化产品质量提交起草计划，该主题与 M4Q(R1) CTD 的工作相协调。

ICH 大会还表示支持建立讨论组，以进一步考虑与以下两个主题统一范围和方法：1) 支持模型引导的药物开发（MIDD）；2) ICH E4：支持药品注册所需的量效关系信息。

3. 指南进展

ICH 更新了现有指南的进度，其中三篇已经进入阶段 4，包括：

- ICH M8 电子通用技术文件（eCTD）v4.0 指南的问答文档 v1.3
- ICH 新的 S11 支持儿科药物开发的非临床安全试验

- ICH S5(R3) 人用药物生殖毒性和发育毒性的检测

ICH关于残留溶剂的Q3C(R8) 杂质指导原则已更新，包括三个新杂质的每日允许暴露量（PDE），该指导原则已在2020年3月进入阶段2。我国药品审评中心也于4月底发布中文翻译并公开征求意见。

4. MedDRA工作进展

MedDRA秘书处根据MedDRA管理委员会于2020年5月20日至21日举行的会议向ICH大会提交了最新工作进展，部分内容如下：

◇ COVID-19大流行应对

鉴于COVID-19大流行，向大会报告了MedDRA的活动，包括：1）MedDRA 23.0的特殊重新发布，其中约70个新COVID-19术语，旨在确保COVID-19爆发期间及时、适当地捕获、共享和分析任何科学和医学信息；2）开发新的COVID-19标准化MedDRA查询（Standardised MedDRA Query, SMQ）；3）增加了网络培训课程。

◇ 在全球范围内扩大MedDRA的使用

向大会报告了MedDRA用户在全球范围内持续增长的情况，目前MedDRA已拥有约125个国家的6200多家订阅机构，说明MedDRA正逐渐成为保护公共健康领域的全球标准。

◇ 新译本

2020年3月ICH发布了MedDRA的巴西葡萄牙语译本，MedDRA的语种数量增加到14种，并即将开展翻译MedDRA瑞典语译本的相关工作。

◇ 正在进行的活动

向ICH大会报告了MedDRA委员会为支持用户进行的其他活动，例如通过开发与其他术语（如SNOMED）的目标映射，以及在2020年11月前完成由外部顾问对MSSO IT工具数字化转型的持续评估。

（来源：https://admin.ich.org/sites/default/files/2020-07/ICH40Vancouver_Assembly_Report_TC_2020_0716.pdf 编译：侯梦佳 审校：江凡）

欧盟消费者安全科学委员会（SCCS）召开第13次全体会议

2020年6月9日至10日，第13次欧盟消费者安全科学委员会（SCCS）全体会议在卢森堡举行，欧盟消费者安全科学委员会（SCCS）成员、欧盟发展部委员会（DG GROW）成员和欧盟卫生、环境和新兴技术风险科学委员会（SCHEER）成员参加，并讨论了以下内容：

一、已采纳提案的跟进

1. 投票通过关于紫外线滤光剂S87的提案，同时将更新欧盟化妆品法规。

委员会法规草案旨在允许将甲氧基丙基氨基环己烯基乙氧基乙基氰基乙酸酯（S87）用作化妆品中的紫外线过滤剂，其浓度最高为3%。并将它增加到附件VI 准用紫外过滤剂中（1223/2009）。

2. 投票通过关于染发剂的提案，同时将更新欧盟化妆品法规。

该草案提议旨在禁止在染发产品中使用三种物质（1,2,4-三羟基苯、2-[(4-氨基-2-硝基苯基)-氨基]-苯甲酸、4-氨基-3-羟基甲苯），因为它们具有潜在的遗传毒性和诱变性。此外，草案提议在化妆品法规附件III中增加六种（盐酸二甲基哌嗪鎓氨基吡啶并吡啶、甲基咪唑鎓丙基对苯二胺盐酸盐、HC 橙色编号6、酸性橙7、四溴酚蓝和印第安靛蓝）用于染发产品的物质的最大限用浓度和一种用于染睫毛产品的物质的最大浓度。提议的最大浓度是基于SCCS对这些物质的肯定意见。

二、讨论新的提案

1. SCCS已将有关乙酰化香根草油（AVO）喷雾产品吸入毒性的问题转发给了申请人，申请人应准备新的研究，但前提是对研究方向有明确的共识，因为该项研究未经验证。

2. 欧盟委员会正在研究如何实施SCCS先前关于维生素A的意见（SCCS/1576/16），以及2006年关于N-甲基-邻氨基苯甲酸甲酯的意见（SCCP/1068/06），特别是关于光毒性的意见。

3. 附录中可能需要增加关熊果苷的意见。已经与申请人联系以确认何时可准备好安全文件并提交。

三、讨论意见草案

1. 化妆品成分中的纳米材料

- 化妆品中纳米材料的安全性。会议提出了修订草案，并在成员之间分配了新任

务。该草案将在下次工作组会议上进行讨论。

- 羟基磷灰石-提交材料II。给申请人的信已经寄出，答复截止日期为4月30日。
- 纳米铜。给申请人的信已经寄出，答复的截止日期是5月31日。
- 纳米金。给申请人的信已经寄出，答复的截止日期是6月30日。
- 纳米铂金。在上次纳米工作组会议之后，要求说明信已发送给申请人，SCCS正在等待他们的答复，答复截止日期为2020年10月。说明信要求申请人明确他们想要使用的浓度。
- ZnO涂层（纳米）。给申请人的信已经寄出，答复的截止日期是8月31日。一名申请人撤回其申请。

2.原料

针对辛二烯、高硼酸盐、对羟基苯甲酸丙酯、间苯二酚、二苯甲酮-3、C054染发剂等化妆品原料的使用申请进行了讨论，提出相关修订意见草案。

3.研究方法

- 为了准备《SCCS指导说明》的第11版，工作组主席针对研究方法向工作组成员寻求帮助，以更新其特定专业领域的实际案文。成员的反馈将在下一次工作组会议上进一步讨论。
- 原定于5月进行的委员会方法学培训（NGRA和皮肤致敏）可能被推迟并采取视频会议形式进行。
- 下一期《欧盟健康通讯》将每年发布两次关于科学委员会的工作。7月的通讯将重点关注SCCS的工作，特别是2019年2月SCCS发布的关于替代方法的报告。
- 欧盟联合研究中心（JRC）就“用于预测可吸入物质呼吸致敏作用的体外模型（ALIsens）”进行了磋商，与成员分享了SCCS和SCHEER的观点。

此外，会议还就委员会的相关工作安排等事宜交换了意见，确定下次全体会议将在2020年10月27日-28日举行。

（来源：https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs2016_mi_plenary_13_en.pdf 编译：田育苗 审校：田少雷）

检查案例分析

FDA对印度Vega Life Sciences Private Limited的警告信

FDA于2019年11月25日至11月28日检查了印度Vega Life Sciences Private Limited位于Telangana的工厂（FEI 3015658387），FDA已于2020年4月14日将Vega公司列入进口禁令66-40，2020年6月17日发布了该公司的警告信。

Vega公司为美国客户加工回收溶剂，尽管Vega公司向FDA承诺终止在Telangana工厂为美国客户加工回收溶剂，但由于Vega公司对检查期间所发现问题的纠正措施回复不充分，FDA仍发出了警告信，同时FDA在警告信中明确提出如果Vega公司计划继续为美国加工供应回收溶剂，一是建议Vega公司聘请第三方顾问全面审查GMP和数据可靠性补救方案，对全面解决所有缺陷、确保持续的CGMP合规承担主要责任；二是须以书面形式通知FDA。FDA在警告信中列举了Vega公司对原料药（API）溶剂回收的控制和监测、溶剂回收设备清洁、回收溶剂检验数据可靠性等方面存在的问题，值得我们重视和关注，本期我们编译了该警告信，期望提供有益的借鉴和提醒！

1.警告信的缺陷问题

1.1未能对溶剂回收过程进行控制和监测，以确保回收的溶剂在API生产中重新使用前符合适当的标准。

检查发现，你公司为客户API生产进行溶剂回收。你工厂中回收的溶剂包括（b）（4）。

你公司未能建立并遵循相关操作规程，来评估和控制与溶剂回收操作相关的杂质风险。例如：

◆ 对回收的溶剂的检测不充分

你公司未能遵守回收XX的气相色谱（GC）检验方法规程，该规程要求使用一个标准品以确保每批回收溶剂符合GC回收溶剂标准中的鉴别。我们审查了2019年由你公司生产的大约XX批回收XX的分析数据包，发现缺少表明使用标准品的色谱图。此外，你公司声称，2018年和2019年在回收XX的GC分析过程中从未使用过标准品。

在答复中，你公司未对此偏差做出任何解释，也没有承诺调查这一缺陷的范围以确定是否有其它未遵循检验规程的情况。答复还缺少风险评估以确定潜在产品影响。

◆ 未建立回收溶剂杂质谱或未调查色谱图中的多余未知峰

你公司未建立回收溶剂的杂质谱，并对操作进行适当监督以控制未知杂质。2018年至2019年期间，你公司生产的回收XX有超过XX的批次出现了多余未知峰。你公司在没有调查的情况下放行了这些批次，且未通知客户任何潜在的杂质。你公司声称，客户只关注代表回收溶剂的峰，但我们认为这种解释不充分。在回收溶剂的色谱图中观察到的未知峰有可能为影响API质量的杂质，应进行彻底调查。

你公司对此答复不充分，对回收溶剂色谱图中观察到的多余未知峰的评估并不全面，未包括彻底的生产评估以确定溶剂回收操作是否会导致回收的溶剂出现杂质。

在检查期间，你公司提供了一份书面声明，说明公司已终止为客户回收溶剂。但是你公司在答复中表示，所有未来客户的产品都会签质量协议，这表明将来可能会恢复此类操作。你公司没有提供详细信息或规程来证明预测、控制和预防溶剂回收过程中相关杂质或交叉污染的能力。

回复此函时，请提交：

- 对未遵守内部规程（包括检验方法）的情况的全面调查，包括对问题的范围和根本原因的详细描述，并列出所有相关的纠正措施以及完成时间表。
- 说明将如何实施溶剂回收操作监测控制的有效性的持续评估计划，以确保溶剂回收稳定生产并防止非预期杂质。
- 要求对所有溶剂回收操作进行杂质谱分析和风险评估的规程，该规程的范围应包括供内部和外部使用的回收溶剂。
- 关于处理色谱图中未知峰的最新操作规程。

1.2对回收溶剂的非专用生产设备清洁不充分

你公司未能确保清洁规程足以防止回收溶剂的非专用设备的残留或污染。此外，你公司表示没有关于回收溶剂的非专用设备的清洁记录，包括产品变更的清洁。

在答复中，你公司提供了设备清洁记录的案例，但没有对为什么在检查期间告诉FDA检查员这些文件不存在进行解释或说明。

回复此函时，请提交以下内容：

- 基于回顾性评估的纠正与预防措施（CAPA）计划，其中包括对清洁工艺和操作的适当整改以及完成的时间表。设备清洁生命周期管理流程中缺陷的详细总结，说明清洁计划的改进，包括提高清洁有效性；所有产品和设备正确执行清洁的持续性核查改进；以及所有其他必要的整改措施。
- 对清洁计划的适当改进，尤其是纳入药品生产操作中被认定为最差条件下的清

洁计划。此外，请说明在引入新生产设备或新生产操作之前必须在变更管理系统中实施的步骤。

- 已更新的SOP的总结，确保已具备关于产品、工艺和设备清洁程序的适当计划。
- 对你公司CGMP文件记录做法的全面调查。包括对文件记录问题的范围和根本原因的详细描述，并列出了所有相关的纠正措施以及完成时间表。

1.3未能对计算机系统实施充分控制，以阻止未经授权的访问或修改数据，未能提供适当的控制以阻止数据的删除

你公司未能采取适当的控制措施来确保所产生的数据的可靠性，包括：

- 在连接到GC仪器的操作系统的本地硬盘驱动器上的文件夹中，发现回收溶剂检测相关的原始数据文件缺失。你公司表示这些文件已被删除。
- 质量控制分析员在GC的每台工作站和分析软件中共用同一用户名和密码。
- GC的单机版计算机化系统上的回收溶剂数据没有按照已批准规程的要求进行备份。
- 你公司没有关于管理审计追踪或审计追踪保存的规程。在检查期间，GC分析软件设置为仅保留XX的审计追踪。

未提供关于评估你公司操作规程的全面、系统性的计划，以确保各方面数据可靠性控制。此外，未能进行风险评估，以解决数据可靠性控制不足对产品的潜在影响。

数据可靠性整改

你公司的质量体系不能充分确保数据的准确性和完整性，无法支持所生产药品的安全性、有效性和质量。FDA建议如果你公司聘请有资质的顾问来协助数据可靠性整改。回复此函请提供以下文件：

- 对数据记录和报告不准确程度全面调查，包括对分销至美国市场的药物数据审核的结果。并附上一份对数据可靠性问题的范围和根本原因的详细说明。
- 对药品质量潜在影响进行的风险评价。评估应包括放行受数据可靠性问题影响的药品所导致的患者风险分析，以及持续运行所带来的风险分析。

你公司的管理策略，包括纠正和预防措施（CAPA）计划详细情况。详细的纠正措施计划应说明如何确保产生的所有数据的可靠性和完整性，包括微生物和分析数据、生产记录以及所有提交给FDA的数据。

2.缺陷分析及启示

我们在本刊第4卷第5期（总第20期）“FDA对Mylan Laboratories Limited的警告信解读”中提出了回收溶剂的管理建议。使用回收溶剂在原料药生产中是比较常见的，生产企业或溶剂回收合同商需评估回收溶剂的使用风险，基于风险评估结果进行回收

溶剂的控制和监测，以确保回收的溶剂符合与其预期用途相适应的质量标准。在回收溶剂质量标准的制定上，我们建议大家关注以下几点：

2.1 评估回收溶剂对产品杂质的影响

从待回收溶剂的来源及杂质、回收溶剂的回收工艺及用途、可回收的次数及使用量等几方面进行评估。对同品种与非同品种、同品种同一工艺步骤与同品种不同工艺步骤的回收溶剂使用，其控制和监测要求应有所不同。通常，在同品种同一生产步骤中使用的回收溶剂，其检测项目可以少于同品种不同生产步骤中使用的回收溶剂的检测项目。回收溶剂如果用于不同品种，需要进行充分研究和验证。否则，不能在不同品种间使用。

2.2 对回收溶剂进行持续监控

- (1) 对回收溶剂的检测结果进行分析，与新鲜溶剂的检测结果进行对比分析；
- (2) 对回收溶剂的杂质谱出现异常，应及时进行调查并采取措施；
- (3) 对使用回收溶剂的产品进行质量回顾分析，与使用新鲜溶剂的产品进行对比。

根据上述对比、分析情况对回收溶剂质量标准进行修订。如质量标准不能很好反映回收溶剂的质量控制情况，应严格回收溶剂的使用。

(来源：<https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/vega-life-sciences-private-limited-604469-06172020> 编译：侯梦佳 审校：江苏省药品监督管理局认证审评中心 王立新)





**国家药品监督管理局食品药品审核查验中心
国家疫苗检查中心**

地址：北京市西城区文兴街一号院3号楼北矿金融大厦6层

邮编：100044

邮箱：dongtai@cfdi.org.cn

电话：010-6844 1652