



FDA的GMP检查

CDER

Uduak M. Inokon, Pharm.D., M.A.,R.Ph.

1



概述

- 批准前检查 (Pre-Approval Inspection , PAI)
- 基于风险的GMP检查
 - 日常检查
 - 批准后检查
 - 检查趋势
- 产品召回

2

21世纪倡议的药品质量监管框架

指导原则：

- 强有力地保护公众健康
- 基于风险的定位
- 基于科学的政策和标准
- 整合质量体系目标
- 开展国际合作

3

理想状态：行业、社会以及监管部门的共同目标

制药行业达到最大限度高效、敏捷、灵活的状态，能够可靠地生产高质量的药品，而无需广泛监管。

——Janet Woodcock, M.D.

4



批准前检查计划

《联邦食品药品化妆品法案》规定，只有药品生产、加工、包装和检测所使用的方法，以及用于药品生产、加工、包装和检测的设施和控制措施足以确保药品的特性、规格、质量和纯度的情况下，FDA才能批准NDA或ANDA。

参见FD&CA法案第505(d)条、第505(j)(4)(A)条 (21 U.S.C. § 355(d)(3)、355(j)(4)(A))

5



PAI的执行：优先检查的标准

下列情况下将执行检查：

1. 在向FDA提交的申请中首次出现的生产场地，包括从未接受过检查的生产场地和仅接受过非申请内药物检查的生产企业；
2. 申请人首次提交的产品上市申请（包括最终制剂的生产和检测）；
3. 已批准药品的首个ANDA申请（包括最终制剂的生产和检测）。

6

PAI的执行：优先检查的标准

4. 最终产品含有新分子实体（NME）（不适用于补充申请（supplements））；
5. 最终产品的含量测定范围狭窄（例如，狭窄治疗指数药物的含量测定范围为标签规格的95-105%），或该药品应使用滴定法准确测量给药剂量（不适用于补充申请）；
6. 最终产品或原料药的生产工艺或剂型与此前该生产场地使用的生产工艺或剂型有明显不同；

7

PAI的执行：优先检查的标准

7. API的来源具有高风险（例如，API来源于动物组织）或预期用途显著改变（例如，之前用于非无菌产品，现在用于无菌产品）；
8. 提交多个申请以及场地/工艺/产品变更预计将对生产设施或生产工艺的控制状态构成重大挑战
9. 原始申请或批准前重大CMC变更补充申请，在近两年内（控制实验室为3年，包装和标签为4年）制剂或API场地检查的类别分级（profile class）状态为“不可接受”或未更新（即未检查）。

8

分级代码	定义	解释
CFN	Non-sterile API by fermentation	经发酵的无菌原料药
CFS	sterile API by fermentation	经发酵的非无菌原料药
CHG	Capsules, prompt-release	迅速释放胶囊
CSG	Capsules, soft-gelatin	软明胶胶囊
CTR	Capsules, modified-release	缓释胶囊
TCM	Tablets, prompt-release	迅速释放片剂
TTR	Tablets, extended-release	缓释片剂



PAI目标
(Sections
3.3 – 3.4
CPGM)

PAI暂停建议 (withhold recommendation) 的主要原因

- 未决执法行动/之前的偏差仍然存在
- 企业未准备好接受检查/药品不在该生产场地生产/生产企业登记取消 (facility withdrawn)
- 研发数据/生产/工艺控制不充分
- 实验室控制不充分
- 质量保证职责不充分

*数据来源：生产场地评估系统，暂停建议

10

基于风险的方法

11

以风险为基础的优先生产场地的GMP检查



12

以风险为基础的GMP检查

- 确保有效利用FDA资源，以有效解决最重大的公共卫生风险。
- 药品质量风险
 - 取决于药品质量缺失相关的潜在危害

13

ICH Q9/Q10

- 质量：产品、质量体系或工艺等的固有特性满足要求的程度
- 要求（**requirement**）：通常是患者或其代理人（*surrogates*）（例如医护人员、监管人员和立法人员）希望或必须得到满足的需求或期望

质量风险是药品不能满足患者需求/期望的可能性/严重程度。

14

患者的需求和期望/替代指标

- 患者对药品质量的需求和期望是什么？
 - 临床疗效
 - 可及性

15

临床疗效

- 药品疗效与已批准说明书
- 在FDA做出批准决定所依据的临床数据库中，体现药品相关属性
- 作为临床疗效的替代指标的药品属性是什么？

16

临床疗效替代指标

- 产品的临床效果替代指标是指其确定的质量属性，包括：
 - 一致性/效力
 - 纯度
 - 规格
 - 生物等效性/体内释放（例如，溶解度）
 - 标签/包装
 - 物理特性/外观（包括影响药品依从性和可接受性方面的特征）

17

识别质量属性的预测危害/已知危害：风险因素

- 根据对质量属性产生不利影响的**可能性**和**严重程度**，确定药品质量风险
 - 明确地降低不良反应的可能性/严重程度的因素，或有积极影响的因素
 - **发现**综合质量属性的能力有可能降低危害可能性

18

风险分级模型：产品因素

- 产品固有性质（intrinsic properties）（例如质量缺陷）有哪些？如果有，这些固有性质是否相对来说会对公众健康产生更大的不利影响？
 - 无菌
 - 处方药
 - 非医用气体（non-medical gas）
- 召回数据识别出的确定与召回频次和/或召回严重程度相关的产品或剂型

19



检查：如何开展？

20



检查：如何开展？

20

哪些生产设施（facilities）接受检查？

- 制剂
- 原料药（API）
- “生物制品”（例如，单克隆抗体、蛋白质制剂）
- 医用气体处理和转移
- 合同包装商/贴标商
- 合同灭菌商
- 合同实验室
- “仅供出口”的上述任意设施

21

1903年：检查方案

✧检查人员开展检查不得预先通知。

✧检查人员有责任首先打电话给生产场地负责人或企业成员，说明来访目的。

✧被检查场地的所有者应允许检查人员检查所有设施，协助检查人员工作。检查人员应被允许检查房屋、电器、仓库、记录的所有部分，并且如果检查人员要求，应展示在这些设施中的实际操作方法。

✧如果检查人员认为必要时，其有权力在要求该场地的所有者、公司成员和公司雇员宣誓的条件下对其进行询问。

22

批准后检查

- （常规）CGMP监督检查
 - 信号；基于风险的频率
- 有因（合规性）检查
 - 直接检查；通常有非常特定的目的
 - 根据过去的违规行为
 - 根据过去投诉，知情者指控
- “批准后”检查
 - 特定产品获批后检查

24

人用药品CGMP合规计划

- [7356.002](#): 药品生产检查
- [7356.002A](#): 无菌药品工艺检查
- 7356.002B: 药品再包装商&再贴标商
- 7356.002C: 放射性药品
- 7356.002E: 医用气体
- 7356.002F: API工艺检查
- 7356.002M: 已上市生物治疗药品检查
- 7356.002P: 正电子发射断层扫描检查技术（Positron Emission Tomography）
- 7356.843: 批准后检查
- 7346.832: 批准前检查 (ANDA/BLA)

25

常规CGMP检查包括哪些？

26

常规CGMP检查目标：7356.002

- ✓ 确定CGMP的符合性，必要时为采取合规行动提供证据
- ✓ 支持申请批准决定
- ✓ 为企业提供反馈以促进合规；以及
- ✓ 帮助FDA确定CGMP要求、监管政策和指南的充分

27

基于体系进行检查

1. 质量体系
2. 设施和设备体系
3. 原材料体系
4. 生产体系
5. 包装和标签体系
6. 实验室控制体系

28

基于体系进行检查

1. 质量体系
2. 设施和设备体系
3. 原材料体系
4. 生产体系
5. 包装和标签体系
6. 实验室控制体系

28

体系如何符合检查标准？

- 足够详细，通过具体示例确定每个类别分级（profile class）的控制状态
 - 类别分级：不同工艺条件和产品类型的分类（有特定分级代码）
 - 与CGMP要求相关
- 如果体系受控，所有体系内的要素均被视为受控
- 检查人员自行选择的体系中的类别分级进行检查

29

严格检查（Inspection Rigor） 2个基本方法

1. 全面检查
 - 质量体系+不少于3个其他体系
2. 简略检查
 - 质量体系+不超过2个其他体系

30

严格检查

- 下列情况下进行“全面检查”：
 - 首次生产场地检查
 - 根据此前的检查结果认为有必要进行全面检查；有违反CGMP历史
 - 上一次检查后发生重大变更
- 下列情况下允许进行“简略检查”：
 - 历史检查良好
 - 没有重大变更
 - 未出现召回或其他问题

31

为什么要应用“体系”检查方法？

- 使企业积极合规，质量保证减少对FDA的依赖
- 外推：根据实际检查的体系和产品对所有产品进行判断
- 整体来看，有减少检查时间潜力

32



有因检查包括哪些？

——所有需要进行检查的情况

33



批准后检查包括哪些？

34

批准后检查

- 针对特定产品；申请批准后的短时间内进行
- 被指定/要求；仔细筛选
- 涉及质量的方面。
 1. 在审评期间未做好准备；以及
 2. 对确保质量非常关键
- 包括：
 - 工艺验证
 - 药品组成成分供应商（component supplier）确认
 - 稳定性

35

生产商职责预期：检查前

- 进行设施登记，登记药品
- 与申请有关的
 - DMF，按照申请要求保持更新；
 - 对批准后变更进行确认
- 掌握并遵守质量法规和指南
- 确信员工和生产操作
 - 培养诚实和正直的品质
 - 能够解释做这些是因为什么

36

生产商职责预期：检查期间

- 允许进入生产区域
 - 设施、设备、原材料、记录、人员
- 回答检查人员的问题
 - 不确定的问题不要回答；核对
- 提供所有要求的信息
 - 对不明确的信息加以阐明
 - 提供准备信息需要的时间
 - 可以不提供财务信息

37

生产商职责预期：检查后

- 不发布检查不合规报告
 - 可获得FDA检查报告副本
 - 依据设施情况在2-4年内重新检查
- 发布现场检查报告
 - 483表是发布给生产商的；有疑问应及时询问
 - 任何不正确陈述，应告知检查人员
 - 如果引用法规条款不够科学有效，应解释原因

38

生产商职责预期：检查后（续）

收到483表后？

应...

- 如果认同483表中提出的问题，应尽快纠正
- 评估上市批造成的危害
- 在15天内进行书面回复
 - 非强制回复
 - 晚回复比不回复好
 - 如果及时回复，将在确定检查结果时予以考虑

39

生产商职责预期：检查后（续）

收到483表后？

应...

- 明确具体纠正措施与采取纠正措施的时间
- 回复时附上副本
- 证明其具有管理意识并提供支持，包括对承诺采取纠正措施的财务支持
- 对某项检查结果进行解释，为什么该项检查结果不重要或不正确

40

生产商职责预期：检查后（续）

收到483表后？

应...

- 根据需要获取外部支持
- 分别处理每个缺陷项
- 描述产生缺陷的原因；如果尚未明确原因，解释将如何确定产生缺陷的原因
- 解决影响其他国家的问题

41

生产商职责预期：检查后（续）

收到483表后？

不应...

- 承诺无法做到的事情
- 让问题依然存在而不处理
- 忽视整体
 - 包括未能确保安全性的其他产品、生产操作等基础缺陷问题
- 害怕提出异议

42

质量标准的执行(CGMPs)

1. 检查结果在地区办公室进行审查
 - 违规行为的书面警告
 - 暂停 (withhold) 批准/撤销上市许可
 - 扣押 (seizure) / 禁令/刑事诉讼
2. FDA CDER 的合规办公室对检查给出的建议以及企业对483表的回复进行审查
 - 接受、拒绝或改变执法行动
 - 药品短缺评估 (shortage evaluation)
 - 采取咨询/监管行动 (警告、进口警告、暂停批准)
3. FDA 首席顾问办公室 (Office of the Chief Counsel, OCC) 审查扣押/禁令/刑事诉讼
4. 美国司法部 (DOJ)、首席顾问办公室 (Office of the Chief Counsel, OCC) 进行诉讼

43

案例研究：不充分的工艺验证（2012年10月）

贵公司没有建立能够证明生产工艺可确保产品质量的科学证据；未经质量部门同意变更生产工艺；在没有变更控制措施（例如，通过进一步研究证明变更对产品质量的影响）的情况下添加非活性成分。

44

案例研究：成分控制（Component Controls） (2013年3月)

贵公司未对药品成分中的水进行常规微生物检测，未验证供水系统，以确保药品生产用水质量的一致性，未实施维护或监测生产用水质量的措施。贵公司可根据产品的预期用途和其他因素确定生产用水的检测频率。

45

案例研究：设施维护 (2013年3月)

检查人员发现固定在生产区域上方天花板上的水桶有冷凝水泄露现象，生产区域的地板、墙壁和支撑梁有油漆脱落。

46



FDA 483表数据

检查趋势

47



2013年FDA483表的发布数量



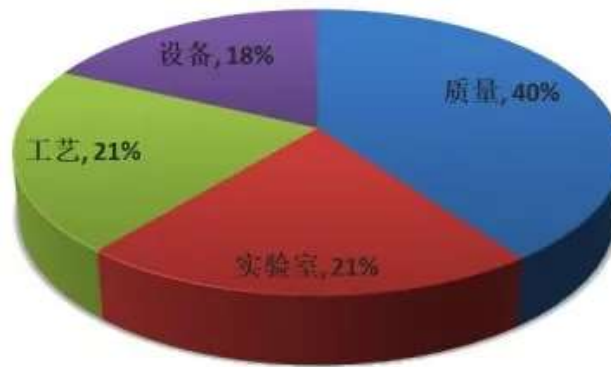
- <http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/ucm381526.htm#drugs>

48

检查结果解读

过去4年半最常引用条款

“体系”类别



49

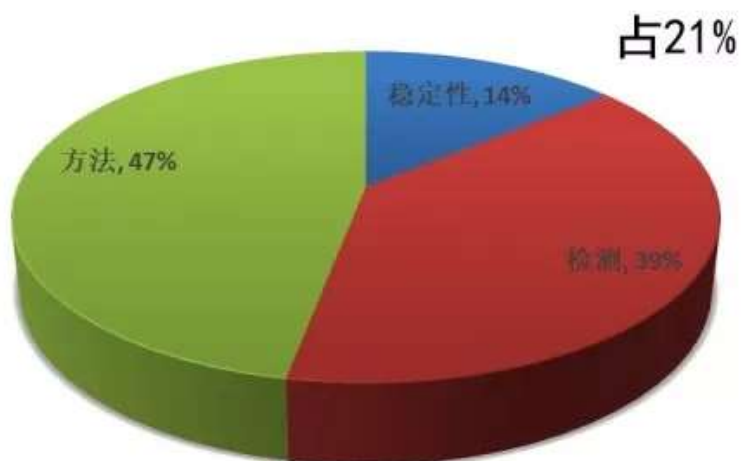
质量问题

占40%



50

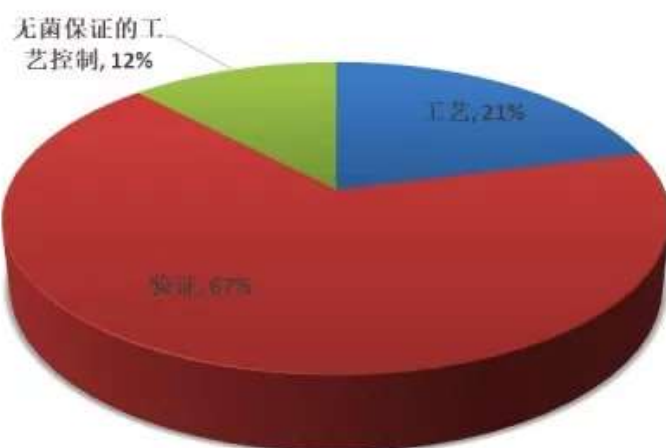
实验室问题



51

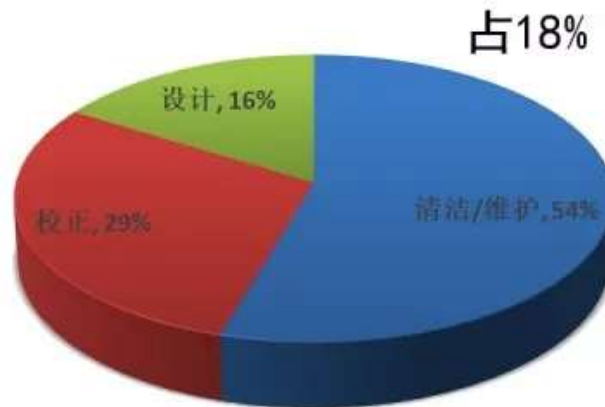
工艺问题

占21%



52

设备问题



53

CGMP质量问题 Top 5

〈大多数与监管行动有关〉

1. 调查、纠正偏差或缺陷 (211.192)
2. 对无菌和非无菌药品微生物控制 (211.113)
3. 稳定性研究计划 (211.166(a))
4. 工艺设计&确认 (验证) (211.100(a))
5. 建立并遵守良好检验和抽样计划 (211.160)

54

定义：召回

- 21 CFR第7.3(g)条
- 企业对FDA上市药品的撤回（removal）或纠正（correction），FDA认为该药品违反法律，并将采取法律行动（例如，扣押）。

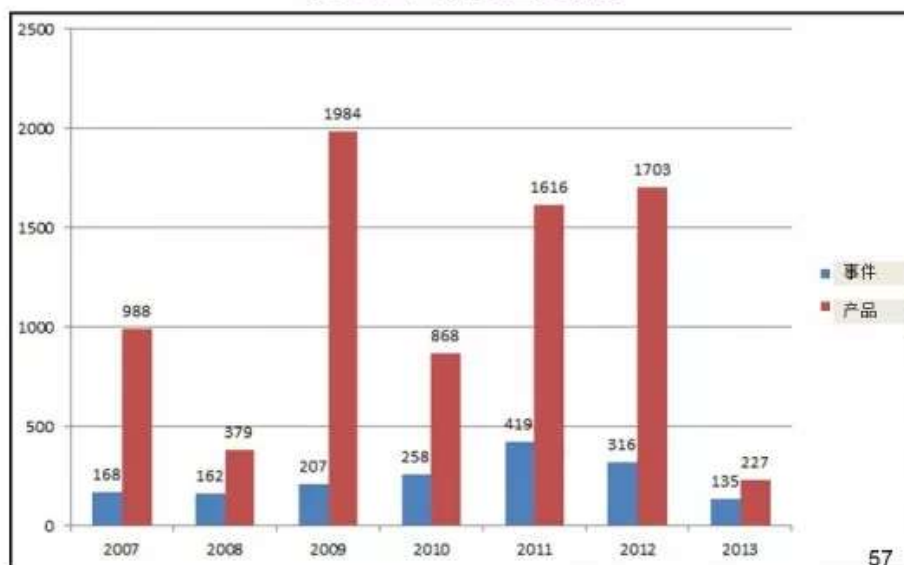
55

召回分级

- I级——使用或接触有问题的药品，有合理的理由认为会导致严重健康问题或死亡
- II级——使用或接触有问题的药品会引起暂时的、可逆的不良健康后果，或所导致严重不良反应后果的概率较小
- III级——使用或接触有问题的药品不太可能产生不良的健康后果

56

2007-2013年召回产品和召回事件数量 (2013年4月1日更新)



召回数据（续）

- 2007年：168 次召回事件，988个召回产品。一个合同包装场地由于包装混淆导致了约670个产品被召回。
- 2008年：162 次召回事件，379个召回产品

召回数据（续）

- 2009年：207次召回事件，1984个召回产品。其中，一家合同生产商召回1335个产品，在检查期间发现各种CGMP违规行为。另外，一家片剂生产商召回了190个处方药产品。
- 2010年：258次召回事件，868个召回产品
- 2011年：419次召回事件，1616个召回产品。由于青霉素交叉污染，一家公司召回800多个产品。此外，由于非无菌产品的微生物污染，另一家公司召回114个产品。

59

召回数据（续）

- 2012年：316 次召回事件，1703个召回产品 。两家公司共有850多个产品发生青霉素交叉污染和酒精棉片细菌污染。
- 2013年*：135 次召回事件，227个召回产品（仅包括第二季度数据）

60



2013年召回事件和产品 (更新至2013年6月1日)

类型	1级	2级	3级	总数
召回事件 ★	29	106	64	199
召回产品	43	362	93	498

61



CDER召回原因（按事件数量排序）

原因	召回事件数量
缺少无菌保证措施	21
未获得NDA/ANDA批准即上市	16
有杂质/降解物	15
药效差（单一成分药品）	13
存在异物	12

62



医课汇
公众号
专业医疗器械资讯平台
WECHAT OF
HLONGMED



hlongmed.com
医疗器械咨询服务
MEDICAL DEVICE
CONSULTING
SERVICES



医课培训平台
医疗器械任职培训
WEB TRAINING
CENTER



医械宝
医疗器械知识平台
KNOWLEDG
ECENTEROF
MEDICAL DEVICE



MDCPP.COM
医械云专业平台
KNOWLEDG
ECENTEROF MEDICAL
DEVICE