

## FDA 药品 CGMP 警告信统计分析

韩莹, 胡敬峰 (山东省食品药品监督管理局审评认证中心, 济南 250013)

**摘要** 目的: 了解美国药品生产质量管理法规关注重点, 把握 FDA 药品 CGMP 国际检查趋势, 帮助我国企业在实施 CGMP 过程中进行借鉴和提高。方法: 统计分析 2011–2016 年 FDA 对国外企业发布的 145 封药品 CGMP 警告信, 重点解析 2016 年发布的 43 封警告信缺陷项, 归纳警告信中经常发生的缺陷项目。结果与结论: 2016 年 FDA 对国外企业发布的药品 CGMP 警告信数量显著增加, 印度和中国 (大陆) 企业成为检查重点。实验室控制、质量管理、厂房与设施设备三大系统是检查关注的焦点, 数据可靠性问题突出。制剂与原料药生产企业在生产控制、实验室控制和质量管理方面存在较大差异。

**关键词:** 药品监管; 现行药品生产质量管理规范; 警告信; 缺陷项告知; 信息分析

中图分类号: R954 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2017)09-0969-07

doi:10.16153/j.1002-7777.2017.09.001

### Statistical Analysis of Drug CGMP Warning Letters of FDA

Han Ying, Hu Jingfeng (Center for Evaluation and Certification, SDFDA, Jinan 250013, China)

**Abstract Objective:** To understand the key points of laws and regulations of US pharmaceutical production quality management, to grasp the trends of drug current good manufacturing practice (CGMP) international inspection of FDA and to provide references for improving the quality management level in the implementation of CGMP of enterprises in China. **Methods:** 145 drug CGMP warning letters issued to foreign enterprises by FDA from 2011 to 2016 were analyzed statistically, emphasizing on analyzing the defect items of 43 warning letters issued in 2016 and summarizing the frequent defects in the warning letters. **Results and Conclusion:** The number of drug CGMP warning letters issued to foreign enterprises by FDA increased dramatically in 2016. Enterprises from India and Mainland China became the focuses of the inspection. Three systems including laboratory control system, quality management system and plant and facility system were the focuses of inspection. The problem of reliability of data was serious. There were great differences in the production control, laboratory control and quality management between the preparation and active pharmaceutical ingredient manufacturing enterprises.

**Keywords:** drug regulation; CGMP; warning letter; defective items notification; information analysis

警告信 (Warning Letter) 是美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 的一种监管手段, 用以通知企业在美国 FDA 现场检查中存在严重违规行为, 即通知企业 FDA 认为它的产品、行

为、过程或其他活动违反了美国《联邦食品、药品与化妆品法案》(Federal Food, Drug and Cosmetic Act) 和其他相关法规<sup>[1]</sup>。警告信的内容主要包括检查情况、缺陷项目和整改要求等, 其中缺陷项目

是警告信的主要内容。企业应在收到警告信后的15个工作日内给出书面答复,如果没有根据警告信内容作出充分整改,将会导致产品查封、进口禁令、起诉等严重后果,企业在全局的声誉也将受到影响<sup>[2-3]</sup>。本文统计分析2011-2016年FDA对国外企业发出的药品CGMP(current Good Manufacturing Practice, 药品生产质量管理规范)警告信,重点对2016年警告信内容进行统计分析,归纳警告信中经常发生的缺陷项目,从而了解FDA检查的关注点,以便企业在实施CGMP过程中借鉴和提高。

## 1 数据来源

FDA 官方网站, [http://www.fda.gov/ICECI/](http://www.fda.gov/ICECI/Enforcement Actions/WarningLetters/default.htm)

Enforcement Actions/WarningLetters/default.htm。

## 2 分类统计

### 2.1 年份数量统计

CGMP警告信的数量可作为药品质量波动的信号,也可以反映FDA对药品的监管重点和趋势。2011-2016年FDA发布的国外企业药品CGMP相关警告信共145封,范围涉及药物制剂和原料药。2011-2015年药品CGMP警告信的数量每年稳定在19~22封之间。2016年警告信数量为43封,与往年相比显著增加,说明药品生产质量相关问题集中凸显,FDA的检查力度加强(见图1)。

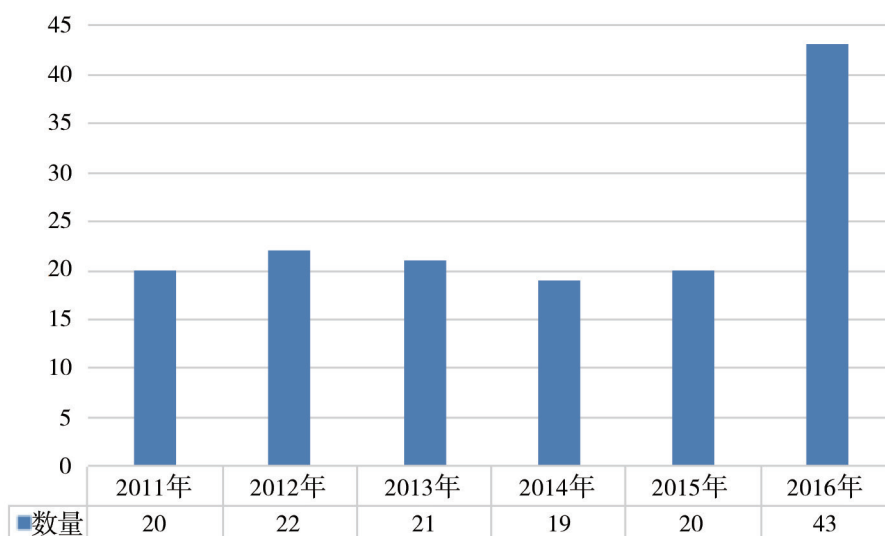


图1 2011-2016年FDA药品cGMP警告信数量统计

需要注意的是,从现场检查结束到警告信发布时间间隔一般在6~13个月,甚至更长时间。2016年发布的警告信距现场检查结束时间在97~484天之间,平均间隔时间为307天。在43封警告信中,2家为2014年现场检查,27家为2015年现场检查,14家为2016年现场检查,这说明在2016年警告信所集中反映的数据可靠性等问题从2014年就已经开始逐步出现。

### 2.2 地区分布统计

2011-2016年FDA发出的145封警告信涉及26个国家和地区。2011-2015年警告信分别涉及10、

12、9、7、10个国家和地区;2016年警告信涉及14个国家和地区,药品CGMP国际检查覆盖范围更加广泛。

2011-2016年收到警告信数量最多的国家和地区依次是印度(43件)、中国(大陆)(29件)、德国(10件)、西班牙(6件)、墨西哥(6件),其它国家和地区均未超过5件(见表1)。印度和中国(大陆)占有警告信的49.7%,警告信数量一方面与对美国药品出口规模有关,另一个方面也反映了国家和地区间药品生产质量管理水平的差异。

表1 药品CGMP警告信地区分布统计表

国家及地区	年 份						合计
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	
欧洲	8	8	3	2	3	9	33
德国	4	2	1	1	1	1	10
西班牙	1	2	1			2	6
英国	1	1				1	3
意大利				1	1	1	3
瑞士	1					1	2
波兰	1	1					2
捷克					1	1	2
荷兰						1	1
丹麦		1					1
奥地利			1				1
塞尔维亚		1					1
匈牙利						1	1
美洲	2	7	4	0	2	4	19
加拿大	1	2	4		2	1	10
墨西哥	1	5					6
巴西						3	3
亚洲	10	7	12	16	14	30	89
印度	5	1	8	9	10	10	43
中国大陆	4	3		5	2	15	29
中国台湾		2				3	5
中国香港			2	1	1		4
日本			2			2	4
以色列	1			1			2
泰国					1		1
阿联酋		1					1
大洋洲	0	0	1	1	1	0	3
澳大利亚			1	1			2
新西兰					1		1
非洲	0	0	1	0	0	0	1
牙买加			1				1
各大洲总计	20	22	21	19	20	43	145

### 2.3 我国企业收到警告信情况

从中国（大陆）收到的警告信情况看，2016年以前每年收到的警告信未超过5件，但2016年警

告信高达15封（见图2）。在15家收到警告信的企业中，11家为2015年现场检查，4家为2016年现场检查，近半数（7家）存在数据可靠性问题。

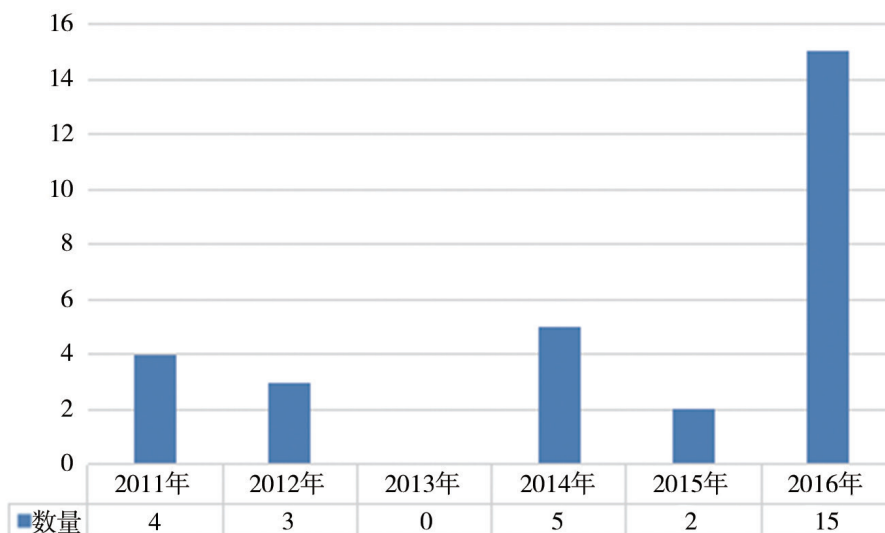


图2 2011-2016年中国（大陆）收到警告信数量统计

## 3 2016年警告信解析

### 3.1 警告信缺陷项统计

2016年FDA对国外药品生产企业共发出43封警告信，其中19家制剂企业，21家原料药企业，3家企业同时涉及药物制剂和原料药。在43家企业中，3家存在拒绝或妨碍现场检查的情况。

FDA的检查是基于质量管理体系、厂房与设

施设备系统、物料系统、生产系统、包装和贴签系统以及实验室控制系统等六大系统进行的<sup>[4-5]</sup>。对2016年发出的43封警告信共154项缺陷进行分类统计，缺陷占比最高的分别是实验室控制系统（31%）、质量管理体系（30%）、厂房和设施设备系统（21%），这三大系统占总缺陷数的82%（见表2）。

表2 2016年药品CGMP警告信缺陷项统计

系统	剂型		缺陷合计 / 项	占总缺陷比例 / %
	药物制剂缺陷数 / 项	原料药缺陷数 / 项		
质量管理体系	21	25	46	30
厂房与设施设备系统	20	12	32	21
物料系统	7	2	9	6
生产系统	16	1	17	11
包装和贴签系统	3	0	3	2
实验室控制系统	19	28	47	31
合计	86	68	154	100

实验室控制系统方面,数据可靠性、分析方法验证、稳定性测试、物料检验和放行等在警告信中均有体现。数据可靠性问题最为突出,21封警告信列有相关缺陷,占警告信总数(43封)的49%。数据可靠性的主要缺陷:公司未能维护测试中产生的完整数据;未能对计算机化系统进行充分的控制;未能防止未经授权的进入或更改数据;未能提供充分控制来防止对数据的篡改和删除等。

质量管理体系方面,书面规程、偏差调查和质量部职责是FDA关注的重点。书面规程是质量管理和具体操作的依据,FDA非常注重程序和记录等文件的完善程度<sup>[6]</sup>,19封警告信列有相关缺陷,占警告信总数的44%;主要缺陷:公司未建立充分的生产和工艺控制的书面程序;未能为生产、加工、包装或存贮药品的设备建立并遵守书面的清洁和维护程序;未能遵守足够的书面程序,制订规程和记录文件,用以保证批间的一致性。偏差和OOS应经过彻底调查并采取有效的纠正和预防措施,确保药品的质量和体系的有效性,13封警告信列有相关缺陷,占警告信总数的30%;主要缺陷内容:公司未能建立和遵守变更管理系统;质量部门未能充分调查关键偏差和OOS结果;未能确保所有关键偏差都被解决,并实施纠正和预防措施。质量部职责缺失或职责不明都会被看作严重问题,8封警告信列有相关缺陷,占警告信总数的19%;主要缺陷内容:公司未建立独立的或足够的质量控制部门;质

量控制部门不能充分履行拒收或放行物料和产品的职责。

厂房、设施与设备系统方面,清洁问题最为集中,12封警告信列有相关缺陷,占警告信总数的28%;主要缺陷:公司未能维护药品生产、加工、包装和存贮所用的建筑物的清洁卫生,保持其不受啮齿动物、鸟儿、昆虫和其它害虫的侵入;未能适当维护用于药品生产设备,使其处于清洁状态;未能根据药品的特性要求按适当的时间间隔清洁、维护、消毒或灭菌设备和工器具,以防止发生故障或污染等。

### 3.2 制剂与原料药企业警告信对比分析

#### 3.2.1 制剂企业警告信统计

对2016年22封涉及药物制剂企业的警告信缺陷项目,根据21 CFR 211章节进行分类统计<sup>[7]</sup>,实验室控制、生产和加工控制、设备、记录和报告四个章节缺陷比例最高,占总缺陷的70%(见表3)。从21 CFR 211具体条款看,涉及数量最多的条款依次是书面规程和偏差(211.100),质量控制部门的职责(211.22),销售前的检验与放行(211.165),设备清洁与维护(211.67),成分、药品容器和封口物品的试验、批准或拒收(211.84),这5项条款占总缺陷条款的48%,说明CGMP检查缺陷相对集中,企业间的问题具有普遍性。

表3 2016年药物制剂企业CGMP警告信缺陷项统计

21 CFR 211 章节	B 组织与人员	C 厂房和设施	D 设备	E 成分、药品容器和密封件的控制	F 生产和加工控制	G 包装和标签控制	I 实验室控制	J 记录和报告	合计
缺陷数	9	7	13	7	16	3	19	12	86
缺陷比例/%	10	8	15	8	19	3	22	14	100

注:警告信中无涉及21 CFR 211中A总则、H贮存和销售、K退回的药品和回收处理三个章节的缺陷。

#### 3.2.2 原料药企业警告信统计

对2016年24封涉及原料药企业的警告信缺陷项目根据ICH Q7A章节进行分类统计<sup>[8]</sup>,实验室

控制、质量管理、文件和记录、工艺设备四个章节缺陷比例最高,占总缺陷的87%(见表4)。

表4 2016年原料药企业CGMP警告信缺陷项统计

ICH Q7A 章节	质量管理	人员	厂房和设施	工艺设备	文件和记录	物料管理	生产和过程 控制	实验室控制	变更控制	合计
缺陷数	14	1	4	8	9	2	1	28	1	68
缺陷占比/%	21	1	6	12	13	3	1	41	1	100

注：警告信中无涉及ICH Q7A中原料药和中间体的包装和贴签、储存和分发、验证、拒收和物料的再利用四个章节的缺陷。

### 3.2.3 制剂与原料药企业警告信对比分析

在厂房和设施、设备、记录等方面，制剂与原料药企业缺陷比例相近，问题具有普遍性。但在生产控制、实验室控制、质量管理等方面，制剂与原料药企业的缺陷存在差异。

在生产控制方面，制剂企业缺陷占19%，原料药企业仅占1%，这可能与药物制剂特别是无菌药品对生产环境要求较高、工艺控制过程较为复杂有关。在实验室控制方面，制剂企业缺陷占22%，原料药企业高达41%，说明原料药企业实验室管理环节更为薄弱。在质量管理方面，在21 CFR 211中组织与人员章节与ICH Q7A中质量管理、人员章节相对应，制剂企业相关缺陷占10%，原料药企业占22%，说明原料药企业在质量部门职责、人员培训等方面问题更为突出。

## 4 讨论

药品CGMP警告信具有严肃性、权威性，通过警告信可以反映FDA对药品的监管重点、意图和现场检查思路，发现国际制药工业质量控制的发展趋势和普遍存在的问题，找到企业在质量管理方面的改进途径和方法<sup>[9]</sup>。通过对警告信的分析，笔者建议企业从以下几个方面提升CGMP符合性。

1) 构建质量文化，强化质量意识。良好的质量文化和质量意识是质量管理体系运行的可靠保证，警告信中涉及的拒绝和妨碍现场检查、篡改和删除检测数据、未遵守书面规程等缺陷的存在，反映了部分企业质量文化有瑕疵、CGMP意识不深入。企业在实施CGMP过程中，应自上而下构建良好的质量文化，强化CGMP意识，严格实施，全员参与，提高CGMP的执行力，保证整个体系的有效性<sup>[10-11]</sup>。

2) 关注检查重点，把握检查趋势<sup>[12]</sup>。实验室

控制系统、质量管理体系、厂房与设施设备系统是FDA现场检查重点关注的方面，质量部职责、偏差调查、书面规程和清洁是检查缺陷集中的内容，数据可靠性是近几年检查的热点和问题的突出点，这些方面需要企业给予重点关注，确保CGMP的符合性。

3) 熟悉检查流程，合理应对缺陷。企业应在检查前充分准备，建立外部审计程序，在现场检查时沉着应对、诚信以待，确保整个审计过程有序进行<sup>[13-14]</sup>。面对现场检查发现的问题，应认真分析原因，做好纠正预防措施，而不是想方设法去开脱问题。此外，及时和顺畅的语言沟通对于现场检查的顺利开展是非常必要的。

在FDA药品CGMP现场检查力度加强、发布警告信数量增加的背景下，企业只有建立完善的质量管理体系、构建良好的质量文化、切实提高CGMP的符合性，才能为我国药品走向国际市场打好基础。

### 参考文献：

- [1] 段然. 浅谈美国FDA警告信的作用[J]. 中国药事, 2013, (3): 332-333.
- [2] Wang L, Zheng H, Ren X, et al. Trend Analysis of FDA Warning Letters Issued to Medical Products About Violations to Current Good Manufacturing Practices (CGMP) Between 2007 and 2014[J]. Therapeutic Innovation & Regulatory Science, 2016, 50 (3): 312-318.
- [3] 韩文涛, 张铁军, 王艳稳. FDA国外CGMP检查对中国制药企业的影响分析[J]. 中国药事, 2011, 25 (11): 1140-1142.
- [4] Patel D S. FDA Warning Letter Wnalysis: A Tool for GMP Compliance[J]. International Journal of Pharmaceutical

- Sciences and Research, 2012, 3 (12): 4592-4603.
- [5] 韩亮, 郑强. 美国FDA药品生产质量监管体系[J]. 中国新药杂志, 2012, 21 (18): 2128-2136.
- [6] 梁毅, 王慧敏. FDA医药产品cGMP 相关警告信分析[J]. 中国药房, 2008, 19 (25): 1924-1926.
- [7] US Food and Drug Administration. CFR-code of Federal Regulations Title 21: Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals Part 211 [S]. 2014.
- [8] ICH Q. Guideline: Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients[S]. 2015.
- [9] Kamal K M, Desselle S P, Rane P, et al. Content Analysis of FDA Warning Letters to Manufacturers of Pharmaceuticals and Therapeutic Biologicals for Promotional Violations[J]. Drug Information Journal, 2009, 43 (4): 385-393.
- [10] 韩莹, 柏建学, 许丹, 等. 2015年山东省药品GMP认证检查情况分析[J]. 药学研究, 2016, 35 (7): 427-430.
- [11] 韩莹, 胡敬峰. 山东省无菌药品生产企业色谱系统数据可靠性现状分析[J]. 药学研究, 2017, 36 (2): 121-124.
- [12] 毕军, 陈佩毅, 沈传勇, 等. 通过国际药品GMP认证的药品生产企业调研情况分析[J]. 中国药事, 2014, (9): 954-958.
- [13] 叶有春, 贾伟. FDA 警告信的统计与启示[J]. 医药工程设计, 2009, 30 (3): 21-23.
- [14] 李成平, 张媚, 孙国君, 等. 中美两国GMP认证体制比较研究[J]. 中国药房, 2014, 25 (9): 772-774.

(收稿日期 2017年2月9日 编辑 邹宇玲)