

· 国外药事 ·

基于警告信对美国FDA远程监管评估的探讨分析

陆德¹, 裴宇盛², 臧克承^{3*}, 肖妍^{2*} (1. 国家药品监督管理局药品审评检查长三角分中心, 上海 201210; 2. 中国食品药品检定研究院, 北京 100050; 3. 国家药品监督管理局特殊药品检查中心, 石家庄 050000)

摘要 目的: 介绍FDA发布的远程监管评估相关指南, 并结合基于远程监管评估发布的警告信进行分析, 为行业提供参考。方法: 介绍FDA发布的远程监管评估指南及远程交互评估指南, 并基于远程监管评估发布的警告信, 从缺陷情况以及发布警告信的时间方面进行分析, 提出参考建议。结果: FDA基于远程监管评估发布的警告信与现场检查发布的警告信相比, 其缺陷条款以及发布时间上均有特点。结论: 远程监管评估作为一种新的监管工具, 有其独特的优势和不足之处, 给监管部门以及药品生产企业均带来新的挑战。

关键词: 远程监管评估; 远程交互评估; 警告信; 药品生产质量管理规范; 质量管理体系

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2024)08-0961-008

doi:10.16153/j.1002-7777.20240307

Analysis of FDA's Remote Regulatory Assessments based on Warning Letters

Lu De¹, Pei Yusheng², Zang Kecheng^{3*}, Xiao Yan^{2*} (1. Yangtze River Delta Center for Drug Evaluation and Inspection of NMPA, Shanghai 201210, China; 2. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China; 3. Center for Controlled Drug Inspection of NMPA, Shijiazhuang 050000, China)

Abstract Objective: To introduce the relevant guidelines for remote regulatory assessments issued by FDA and analyze the warning letters issued based on remote regulatory assessments to provide references for the industry. **Methods:** This paper introduced the remote interactive evaluations guidelines and remote regulatory assessments guidelines issued by FDA, and analyzed the warning letters issued based on remote regulatory assessments from the aspects of defects and the time of issuing warning letters, and put forward reference opinions. **Results:** Warning letters issued by the FDA based on remote regulatory assessments have unique characteristics in terms of defect terms and timing compared to warning letters issued by inspections. **Conclusion:** As a new regulatory tool, remote regulatory assessments has its unique advantages and disadvantages, and it also brings new challenges to both regulatory authorities and pharmaceutical manufacturers.

Keywords: remote regulatory assessments; remote interactive evaluations; warning letters; good manufacturing practice for drugs; quality management system

作者简介: 陆德 E-mail: lud@ydedei.org.cn

通信作者: 臧克承 E-mail: keyz2012@163.com

肖妍 E-mail: xiaoyan@nifdc.org.cn

美国国会制定的《联邦食品、药品和化妆品法》[The Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act)], 以下简称FD&C法案]授予了美国FDA确保美国药品安全性、有效性和质量可控性的权力。FD&C法案第704章节对检查进行了专门规定和要求, 赋予了检查员进入企业进行检查的权力, 同时FD&C法案第704(a)(4)条也允许FDA“在合理的时间范围内, 在合理的限度内, 以合理的方式, 以电子或实体形式, 以从制药商那里索要某些记录和其他信息的方式来代替检查, 或在检查之前进行该操作”^[1]。基于此, 在2019年国际突发公共卫生事件期间, FDA使用了远程记录审核、视频连线直播等替代工具代替现场检查^[2], 其中包括远程监管评估(Remote Regulatory Assessments, RRA)。

FDA于2022年7月发布了《远程监管评估问答指南》(Conducting Remote Regulatory Assessments Questions and Answers Guidance for Industry), 并于2024年1月对此指南进行了更新, 《远程监管评估问答指南》明确了RRA包括强制性RRA和自愿性RRA, 其中强制性RRA基于FD&C法案第704(a)(4)条的要求提交记录或其他信息, 自愿性RRA包括远程请求记录和/或远程交互式评估(Remote Interactive Evaluations, RIE)^[3]。FDA于2023年10月发布的《药品生产和生物研究监测设施的远程交互式评估》(Remote Interactive Evaluations of Drug Manufacturing and Bioresearch Monitoring Facilities Guidance for Industry), 对于自愿性RRA中远程交互式评估进行了程序规定^[4]。

本文介绍了强制性RRA及自愿性RRA中RIE内容, 并针对FDA基于远程监管评估发布的警告信, 从缺陷情况以及发布警告信的时间两个方面进行分析, 探讨FDA远程监管评估的优势与不足, 以及远程监管对行业带来的挑战。

1 远程监管评估(RRA)

1.1 基本情况

RRA是一种完全以远程方式进行的对FDA监管对象及其记录的审查, 用以评估其合规性。当因公共卫生紧急情况、自然灾害或其他旅行不可行的情况导致无法进行现场检查时, 或者FDA认为RRA有助于进行监管或支持监管决策时, 就会启动RRA。同时FDA会根据企业位置、检查历史、产品和工艺的复杂性以及旅行限制等因素, 基于风险启动

RRA。在指南中FDA也明确了RRA不是检查, 也不会同时进行RRA和现场检查。

强制性RRA是在法律授权下进行的, 其依据除上文提及的FD&C法案第704(a)(4)条以外, 还依据《联邦法规汇编》(Code of Federal Regulations, CFR)的第21篇(简称21 CFR)中21 CFR 1.510(b)(3)和1.512(b)(5)(ii)(C)条款“如果FDA提出书面要求, 必须以电子方式或通过其他方式将记录发送给FDA, 而不是在企业地点提供记录以供审查。”^[5]

启动RRA的主要目的: (1)支持FDA对上市申请的评估; (2)确定企业或产品是否符合FD&C法案或公共健康服务法案(Public Health Service Act, PHS)的要求; (3)评估缺陷是否需要后续检查; (4)支持监管会议、警告信、进口、召回等行动; (5)确定现场检查企业的优先级, 特别是监督检查。RRA过程中收集的证据可能会用于支持后续的监管行动或决策。

RRA的技术要求取决于RRA的类型和范围。某些RRA若涉及记录的审查, 则可以通过电子方式或其他方式提交, 有些RRA可能需要额外的技术能力, 例如使用实时直播等。在进行RRA的过程中FDA会要求企业提供相关记录, 提交信息和记录的时限要求: (1)对于强制性RRA, FDA将要求企业在相关法律授权的时限内提交记录和其他信息; (2)对于自愿性RRA, FDA可能会提出建议提交的时间, 以确保RRA在合理的时间内完成, FDA会根据企业的规模、可用资源和能力、所要求的记录和信息类型、记录的复杂性和数量、请求的原因(例如申请行动目标日期、截止日期或其他时间原因)以及需要翻译的情况等方面对回复时限进行综合评估。

RRA完成后, FDA会与企业召开末次会, 并在会议上公布并讨论RRA期间发现的缺陷问题。FDA在指南中明确RRA不会发出FDA 483表格, 但FDA会准备一份由叙述性文件和支持性文件组成的报告, 其中传达了所审查的信息、发现缺陷时的场景描述以及缺陷问题情况, 并在RRA关闭后将该报告提供给企业。FDA希望企业在会议期间做出回复, 或在RRA结束后的15个工作日内提供对于缺陷问题的书面回复。

1.2 强制性RRA

强制性RRA主要针对受FD&C法案第704(a)(4)

条约束的企业以及受第805(d)条约束的食品企业。FDA将根据相关法律授权向企业提出RRA请求,在进行RRA期间可能会要求提供的记录:(1)特定生产批次的记录以及产品特定信息,例如产品回顾、产品质量报告、设备记录、工艺验证记录和报告、检测结果等;(2)某些记录的汇总信息,例如生产批次的总结报告,或生产和检验相关的偏差调查的总结;(3)对于企业电子数据库的只读访问权限,数据库中的信息以及数据的汇总报告;(4)标准操作规程和记录等。

对于FD&C法案第704(a)(4)条规定的RRA,被请求人必须在合理的时限内以合理的方式提供所要求的记录或其他信息。如果企业对于FDA的RRA请求未做出回应、不同意参与或者拒绝提供FDA要求的记录信息,FDA均会视为企业拒绝FDA的强制性RRA,会被视为违反FD&C法案。

1.3 自愿性RRA:远程交互式评估(RIE)

RIE是自愿性RRA的一种形式,《药品生产和生物研究监测设施的远程交互式评估》对其进行了详细的介绍^[4],值得注意的是,该评估方式虽然作为FDA远程监管替代工具中的一种,但其适用范围较其他替代工具更加宽泛^[2]。

1.3.1 适用范围及启动考虑因素

1.3.1.1 批准前和许可前检查

批准前和许可前检查[Preapproval Inspections (PAIs) and Preliminary Inspections (PLIs)]为确认申请产品上市的药品生产企业是否符合现行药品生产质量管理规范(cGMP)的要求以及申报资料中提交数据的准确性和真实性。当FDA评估企业过往检查历史中不存在数据完整性问题或FDA确定需要检查的其他问题时考虑启动RRA。

1.3.1.2 批准后检查

批准后检查[Postapproval Inspections (PoAIs)]是药品申请被批准后进行的,检查的重点是工艺验证、变更管理、申报资料中的承诺等。FDA会从以下两个方面考虑是否启动RIE:(1)生产企业有可接受的检查历史,没有数据完整性或FDA确定需要检查的其他问题;(2)通过远程交互式评估能够充分评估批准后检查重点关注的内容和cGMP生产风险。

1.3.1.3 监督检查

监督检查(Surveillance Inspections)为评估生

产操作的cGMP合规性。在对实施远程交互式评估的国内和国外生产企业进行优先排序时,FDA目前采取与现场监督检查相同的风险方法来进行排序。同时FDA可能会通过使用远程交互式评估收集的信息来确定未来实施监督检查的范围、深度和时间。

1.3.1.4 跟进检查和合规检查

跟进检查和合规检查(Follow-Up and Compliance Inspections)是为解决引起FDA注意的特定的药品质量问题或生产企业问题,包括(1)由缺陷报告引起的产品安全性、有效性或质量问题;(2)举报人提供的有关生产企业的信息;(3)在对一个生产企业进行检查期间发现涉及另一生产企业的违规活动;(4)FDA在采取监管措施后,如发布警告信或召开监管会议等,企业是否已采取纠正预防措施。FDA会依据生产企业的性质和任务的起因,包括检查历史和数据完整性情况,综合考虑启动RRA。

1.3.1.5 生物研究监测检查

生物研究监测检查[Bioresearch Monitoring (BIMO) Inspections]主要是核实提交给FDA的临床和非临床试验数据的准确性、可靠性和完整性;并评估是否符合FDA管理临床和非临床试验实施的法规。当企业过往检查情况中不存在数据完整性问题或FDA确定需要检查的其他问题时,可能会启动RRA。

1.3.2 通知设施

FDA会通过电子通信或电话通知生产企业和申请人,确认参与远程交互式评估的意愿和能力,包括使用电话会议、直播视频以及数据和文件的屏幕共享的请求。该请求将说明待评估生产企业的名称和地址、使用远程交互式评估的原因,以及FDA参与者的姓名。在可行的情况下,FDA通常需要生产企业的书面同意。

1.3.3 远程交互式评估的准备

当生产企业确认参与远程交互式评估,FDA将安排一次简短的虚拟会议,讨论包括远程交互式评估的目标和范围、FDA远程交互式评估团队以及负责人、生产企业和其他参与者的情况(例如申办方或合同研究组织、监查员、远程辅助操作者)、虚拟互动的时间表和远程交互式评估的预期持续时间、FDA在直播期间的期望、时区差异和翻译服务、共享信息的方法(包括共享文件和使用视

频技术)。

1.3.4 远程交互式评估的实施

在实施远程交互式评估过程中, FDA可能会索要并审核文件及记录, 访问电子系统信息, 使用直播或录制的视频来检查设备、操作以及数据, 以线上会议以及口头形式更新发现的问题以及需要进一步解决的问题。如果生产企业不能支持视频或其他虚拟互动, 或者FDA确定远程互动评估期间的视频或其他虚拟互动不能够进行充分评估时, FDA可能会终止远程交互式评估, 而不是改为执行现场检查或使用其他可用工具。

1.3.4.1 技术要求

远程连接的质量(例如连接能力、图像质量、使用的相机)应足以使FDA能够远程观察和评估所请求的信息。在实际可行的情况下, 所采用的技术还应允许在必要时能够清晰、稳定地查看和评估相关操作(例如无菌操作、设备清洁和设置、物料称量和分配、仪器设置、取样、检测)。出于安全原因, FDA将使用其官方的信息技术平台和设备在远程交互式评估期间主持虚拟互动(例如视频会议、设施的直播视频)。FDA目前使用以下会议平台: FDA Microsoft Teams、FDA Zoom for Government、FDA Adobe Connect。

1.3.4.2 文件和记录要求

FDA通常会在远程交互式评估之前索要并审查文件和其他信息, 以确保直播互动尽可能高效。但

是, 在远程交互式评估期间, FDA还可能会随时要求提供额外的文件, 所有文件均应当以电子格式提供, 或在实时交互期间通过屏幕共享访问, 以便有效地进行评估, FDA将提供一种安全的连接方式。同时对于电子数据应确保FDA可以访问加密和受密码保护的文件。当某些设备的电子系统不能够线上直接查看时, 应考虑采取措施使FDA能够远程查看文件、程序和电子系统, 同时对于以纸质形式保存的文件应尽可能扫描为文档格式(PDF)文件。

1.3.5 回复时限

FDA鼓励企业在15个工作日内以书面形式对RIE期间的观察结果提供回复。同时FDA也指出, 如果RIE是作为检查计划的补充形式, 则RIE期间的观察结果将与检查的观察结果合并在一起, 在FDA 483表“检查观察项”中发布。

2 FDA远程监管评估实践

2.1 FDA基于RRA发布的警告信

FDA在全球突发公共安全事件期间, 基于FD & C法案第704(a)(4)条规定的FDA权限以远程审查记录的方式来替代检查并发布警告信。2021年1月22日, FDA向宁波余姚市益佳日化公司签发了首封基于远程记录审查的警告信^[6]。经查阅FDA 2021年发布的警告信, 其中9封是基于RRA方式发放的警告信, 见表1。该类警告信中会明确指出“FDA已经审查提交的记录, 以响应基于FD&C 第704(a)(4)条提交记录和其他信息的要求。”

表1 FDA基于远程监管评估发布的警告信

企业名称	警告信内容	对应违反CFR 211的条款
宁波余姚市益佳日化公司 ^[6]	(1) 未能对成品进行全面的检验便放行	CFR 211.165(a)
	(2) 未能对生产药品的入场原料进行鉴别检查	CFR 211.84(d)(1)
	(3) 未能提供充分的稳定性数据来证明药品的化学性质在标示的有效期内可保持稳定	CFR 211.166(a)
	(4) 企业缺少适当的质量部门	CFR 211.22(d)
佛山拜澳生物科技 ^[7]	(1) 放行前未对产品执行充分的检验鉴别和规格检验	CFR 211.165(a)
	(2) 未进行清洁验证研究, 企业无法证明非专用生产设备的清洁程序能够防止交叉污染	CFR 211.67(b)
	(3) 未能提供充分的稳定性数据来证明药品的化学性质在标示的有效期内可保持稳定	CFR 211.166(a)

续表 1

企业名称	警告信内容	对应违反 CFR 211 的条款
Dibar Nutricional ^[8]	(1) 未对进场物料执行充分的鉴别检验	CFR 211.84(d)(1)
	(2) 未对制剂成品进行充分的放行检验	CFR 211.165(a)
	(3) 未能提供充分的稳定性数据来证明药品的化学性质在标示的有效期内可保持稳定	CFR 211.166(a)
	(4) 缺少生产设备的确认和验证文件	CFR 211.63
Proquimes SA Productos Quimicos Especializados SA ^[9]	(1) 无法证明其生产工艺能够持续地生产出符合预定质量属性的原料药	/
	(2) 企业未能充分对关键设备和辅助系统执行确认	
	(3) 未能充分清洁验证	
	(4) 未能对每批进场物料进行鉴别	
Biotek India ^[10]	(1) 放行前没有进行活性成分的鉴别和剂量的检验	CFR 211.165(a)
	(2) 企业未进行至少一项检验以确认药品每种原辅料的成分	CFR 211.84(d)(1)
	(3) 未能建立并遵守书面检验程序来评估药品的稳定性特征, 并使用稳定性试验结果来支持适当的贮存条件和有效期	CFR 211.166(a)
Gulsah Uretim Kozmetik Sanayi Anonim Sirketi ^[11]	(1) 放行前没有进行活性成分的鉴别和剂量的检验	CFR 211.165(a)
	(2) 企业未进行至少一项检验以确认药品中每种原辅料的成分	CFR 211.84(d)(1)
	(3) 未能建立并遵守书面检验程序来评估药品的稳定性特征, 并使用稳定性试验结果来支持适当的贮存条件和有效期	CFR 211.166(a)
	(4) 质量体系不完善	/
Natural Beauty Care Pty Ltd ^[12]	(1) 放行前没有进行活性成分的鉴别和剂量的检验	CFR 211.165(a)
	(2) 企业未进行至少一项检验以确认药品中每种原辅料的成分	CFR 211.84(d)(1)
	(3) 未能建立并遵守书面检验程序来评估药品的稳定性特征, 并使用稳定性试验结果来支持适当的贮存条件和有效期	CFR 211.166(a)
	(4) 工艺控制及质量体系均不充分	/
Furley Bioextracts SDN BHD ^[13]	(1) 放行前没有进行活性成分的鉴别和剂量的检验	CFR 211.165(a)
	(2) 企业未进行至少一项检验以确认药品中每种原辅料的成分	CFR 211.84(d)(1)
	(3) 未能确保该药品有适当的稳定性研究支持其有效期	CFR 211.137(a)
	(4) 使用了不符合预定用途的标签	/
Laboratorio Pharma International SRL ^[14]	(1) 未能制定合理且适当的质量标准、取样方案和检测程序的实验室控制规程	CFR 211.160(b)
	(2) 企业未能建立并遵守旨在评估药品稳定性特征的书面检验程序, 并使用稳定性试验结果支持适当的贮存条件和有效期	CFR 211.166(a)
	(3) 未能对每一原辅料进行取样检验, 以确定其符合质量标准	CFR 211.84(d)(2)
	(4) 使用了不符合预定用途的标签	/
	(5) β -内酰胺类产品未与其他产品生产区严格分开	/

2.2 基于RRA发布警告信的分析

2.2.1 RRA与现场检查缺陷条款的对比分析

在警告信涉及的条款方面，FDA基于RRA发布的警告信涉及的问题基本集中在检验方面，主要涉及成品检验放行[CFR 211.165(a)]、原辅料入场检验[CFR 211.84(d)(1)]、稳定性考察[CFR211.166(a)]这三个方面。与同年FDA发布的现场检查的警告信中条款相比，现场检查涉及的问题主要涉及条款为生产和工艺控制的书面操作规程[CFR 211.100(a)]、质量管理部门审查和批准生产记录及偏差调查[CFR 211.192]、质量管理部门职责[21 CFR 211.22]、稳定性试验考察[21 CFR 211.166(a)]。FDA现场检查与基于RRA发布的警告信涉及条款的侧重并不相同，基于记录的审核主要侧重于检验方面，特别是成品和原辅料的检验，而现场检查则侧重于生产记录的审核、偏差调查以及质量管理部分的履职问题；同时经查阅2016至2020年美国FDA对中国、印度制药企业所发警告信的综合分析^[15]以及FDA历年检查情况分析^[16]，质量管理部门在药品生产过程中缺乏监督[21 CFR 211.22]、生产记录缺乏质量管理部门审查和批准[CFR 211.192]是历年检查较高频次的缺陷条款。说明FDA在现场检查过程中的重点关注比较稳定，而基于远程的RRA记录审查受条件等的限制，发现的情况与现场检查存在一定的差距，对于质量管理部门的履职等情况涉及较少或较难发现问题。同时现场检查与远程监管评估又涉及相同的条款，即稳定性考察方面，表明稳定性考察不论何种监管方式均是FDA关注的重点内容。

对RRA检验方面发现的问题进行梳理，在成品检验放行方面[CFR 211.165(a)]存在以下几种情况，仅提供成品检验报告但未提供检验方法，未对成品进行全项的标准检验。在原辅料入场检验方面[CFR 211.84(d)(1)]存在以下几种情况，使用供应商的检验报告替代自身的检验，未对每种原辅料的每一批次进行检验，缺少原辅料的鉴别检验。在稳定性考察方面[CFR211.166(a)]存在以下几种情况，加速或长期稳定性数据不包括活性成分的检验或杂质的检验，稳定性样品没有在与该药品市售包装相同的容器密封系统中存放及检验，未进行稳定性试验。除此之外，还存在设施设备清洁和确认验证、工艺控制以及质量体系方面的问题。

2.2.2 基于RRA发布警告信的时间分析

通过分析企业回复RRA的时间点、FDA发布警告信的时间点以及产品列入进口禁令的时间点，可以看出企业在回复FDA的RRA审查后，但尚未发布警告信之前，FDA就已经根据回复以及审查的相关情况开始行动，将认为不符合其要求的产品列入了进口禁令。例如在FDA发给宁波余姚市益佳日化公司的警告信中可以看出，企业于2020年3月31日回复了FDA的远程记录审查要求，后续2020年5月8日FDA又针对部分引起重视的缺失信息进行了进一步的沟通，FDA最终于2021年1月22日发布了警告信，而FDA已于2020年9月23日将企业生产的所有药物和制剂列入进口禁令。再例如佛山拜澳生物科技有限公司，2020年4月3日企业回复FDA的远程记录审查要求，2021年3月10日FDA发布警告信，而于2020年10月22日FDA已将企业生产的药品列入进口禁令。

3 对远程监管评估的思考

3.1 远程监管评估的优势与不足

FDA的经验已经确定了使用RRA的显著益处，例如RRA协助FDA核实针对相关检查所采取的纠正措施，以及在检查不可行时能够继续采取措施进行监管。RRA还使得FDA较方便地获取生产企业对于缺陷问题的整改情况，促使FDA采取监管行动或直接进行现场检查，并为将来的检查计划提供信息。同时RRA用于支持审评并有助于促进FDA监管产品上市申请的及时批准或授权。在满足监管需求的同时，RRA与现场检查相比更具有灵活性。FDA《2023财年药品质量状况报告》中也指出，基于FD&C法案第704(a)(4)索取记录的远程监管评估是一种有效的质量监督工具。在2023财年警告信中，超过四分之一是由于拒绝回应基于FD&C法案第704(a)(4)索取记录的要求或在远程监管评估期间发现问题^[17]。

其不足也较明显，首先从FDA基于RRA发布的警告信可以看出，警告情况多数基于检验的缺失，涉及企业生产以及质量部门履职情况的相对缺少，说明远程记录的审查能够发现的问题比较局限。其次国际监管联盟[International Coalition of Medicines Regulatory Authorities (ICMRA)]在《关于COVID-19大流行期间GCP和GMP的远程监管经验的思考》(Reflections on the Regulatory Experience

of Remote Approaches to GCP and GMP Regulatory Oversight during the COVID-19 Pandemic) 中也总结到, 在无线技术使用受限的生产企业中, 或者在对某些房间(例如装有冷藏箱的金属柜、保存稳定性样品的房间, 或装有大量高效液相色谱设备的仪器室)进行远程评价方面存在挑战^[18]。最后, 远程评估所涉及的准备工作, 使得远程监管评估比现场检查要复杂得多, 这其中包括不同时区对远程监管评估实施时间的影响、语言不同的影响以及企业和监管机构对于新方法的学习过程等, 以上均使得远程监管的效率降低。

3.2 远程监管评估的挑战

一方面远程监管评估对于监管方提出了更高的要求, 例如远程监管评估的法律法规的适用性、监管尺度的一致性以及评估人员如何采用新工具发现企业存在的风险, 同时远程监管是一个不断发展的领域, 监管机构应持续评估其有效性, 并根据经验持续进行改进, 这些都对监管机构提出了挑战。

另一方面远程监管评估对于企业也提出新的挑战, 首先在技术准备上, 除视频会议、直播视频、屏幕共享等技术手段以外, FDA在指南中指出企业数据库的可访问性, FDA可能会要求以只读的权限进入企业数据库进行检查, 这对于企业数据的安全性以及完整性方面带来了挑战。其次在提供信息的时限要求上, FDA指出在进行远程交互的过程中, 会口头向企业提出相关问题, 这就要求企业能够对于FDA发现的问题进行全面的记录和梳理, 尽可能在交互期间对于发现的问题进行及时的回应。同时FDA在指南中明确, 强制性RRA需要“被请求人必须在合理的时限内以合理的方式提供所要求的记录或其他信息”, 可以看出FDA对于记录的回复时限方面没有制定统一的规定, FDA会根据评估人员的判断来确定回复的时限, 因此可能会出现FDA要求企业在相对较短的时间内提供较多的记录信息的情况, 这对于企业在FDA规定的时限内给予准确又全面的回复是较高的要求。最后随着我国成为药品检查合作计划(PIC/S)正式申请者^[19], 我国药品生产企业会有更多机会走向国际市场, 同时我国药品监管与国际药品监管标准不断靠拢是必然趋势, 这就要求我国药品生产企业应主动了解国际先进的质量管理理念, 向国际水平和国际标准靠拢, 不断提升自身质量管理体系建设。

参考文献:

- [1] FDA. FD&C Act Chapter VII: General Authority[EB/OL]. (2018-03-28) [2024-04-17]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/federal-food-drug-and-cosmetic-act-fdc-act/fdc-act-chapter-vii-general-authority>.
- [2] FDA. Alternative Tools: Assessing Drug Manufacturing Facilities Identified in Pending Applications Guidance for Industry[EB/OL]. (2023-09-22) [2024-04-17]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/alternative-tools-assessing-drug-manufacturing-facilities-identified-pending-applications>.
- [3] FDA. Conducting Remote Regulatory Assessments Questions and Answers[EB/OL]. (2024-02-02) [2024-04-17]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/conducting-remote-regulatory-assessments-questions-and-answers>.
- [4] FDA. Remote Interactive Evaluations of Drug Manufacturing and Bioresearch Monitoring Facilities[EB/OL]. (2023-10-25) [2024-04-17]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/remote-interactive-evaluations-drug-manufacturing-and-bioresearch-monitoring-facilities>.
- [5] FDA. The Electronic Code of Federal Regulations[EB/OL]. (2024-05-21) [2024-04-17]. <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-A/part-1>.
- [6] FDA. Yuyao YiJia Daily Chemical Co., Ltd.[EB/OL]. (2021-01-26) [2024-04-17]. <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/yuyao-yijia-daily-chemical-co-ltd-610487-01222021>.
- [7] FDA. Foshan Biours Biosciences Co., Ltd.[EB/OL]. (2021-03-16) [2024-04-17]. <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/foshan-biours-biosciences-co-ltd-611319-03102021>.
- [8] FDA. Dibar Nutricional S. de R.L. de C.V.[EB/OL]. (2021-03-16) [2024-04-17]. <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/dibar-nutricional-s-de-rl-de-cv-610444-03102021>.
- [9] FDA. Proquimes S A Productos Quimicos Especializados S.A. [EB/OL]. (2021-04-13) [2024-04-17]. <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/proquimes-s-a-productos-quimicos-especializados-s-a-610444-03102021>.

- gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/proquimes-s-productos-quimicos-especializados-sa-610069-04052021.
- [10] FDA. Biotek India[EB/OL]. (2021-05-25) [2024-04-17]. <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/biotek-india-613295-05132021>.
- [11] FDA. Gulsah Uretim Kozmetik Sanayi Anonim Sirketi[EB/OL]. (2021-08-31) [2024-04-17]. <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/gulsah-uretim-kozmetik-sanayi-anonim-sirketi-611591-05132021>.
- [12] FDA. Natural Beauty Care Pty Ltd[EB/OL]. (2021-08-24) [2024-04-17]. <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/natural-beauty-care-pty-ltd-611974-06092021>.
- [13] FDA. Furley Bioextracts SDN BHD[EB/OL]. (2021-09-21) [2024-04-17]. <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/furley-bioextracts-sdn-bhd-614592-09132021>.
- [14] FDA. Laboratorio Pharma International SRL[EB/OL]. (2021-09-21) [2024-04-17]. <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/laboratorio-pharma-international-srl-614766-09152021>.
- [15] 陈钊程, 夏逸凡, 李慧. 2016至2020年美国FDA对中国、印度制药企业所发警告信的综合分析[J]. 中国医药工业杂志, 2023, 54(9): 1391-1395.
- [16] ICMRA. Reflections on the Regulatory Experience of Remote Approaches to GCP and GMP Regulatory Oversight during the COVID-19 Pandemic[EB/OL]. (2021-12-10) [2024-04-17]. <https://www.icmra.info/drupal/>.
- [17] FDA. Report on the State of Pharmaceutical Quality: Fiscal Year 2023 Report on the State of Pharmaceutical Quality[EB/OL]. (2023-07-12) [2024-04-17]. <https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/report-state-pharmaceutical-quality>.
- [18] 颜若曦, 曹轶, 董江萍. FDA对我国药品生产企业检查分析[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(15): 1697-1701.
- [19] 国家药品监督管理局. 国家药品监督管理局成为药品检查合作计划正式申请者[EB/OL]. (2023-11-09) [2024-04-06]. https://www.nmpa.gov.cn/y_aowen/ypjgyw/ypyw/20231109101918137.html.

(收稿日期 2024年4月18日 编辑 王雅雯)