



美国FDA的 CGMP现场检查

How to Prepare
for US FDA CGMP
Inspections

主编 蒋婉 屈毅



中国医药科技出版社

美国FDA的 CGMP现场检查

主编 蒋婉 屈毅



中国医药科技出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

美国 FDA 的 CGMP 现场检查/蒋婉主编. —北京: 中国医药科技出版社, 2007.1

ISBN 978 - 7 - 5067 - 3585 - 8

I. 美... II. 蒋... III. 药品管理: 质量管理—研究—美国 IV. R954

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2006) 第 158339 号

策 划 张海齐 张维民

美术编辑 陈君杞

责任校对 张学军

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号

邮编 100082

电话 010 - 62244206

网址 www.cspyp.cn www.mpsky.com.cn

规格 A4

印张 16 1/2

字数 435 千字

印数 1—4000

版次 2007 年 1 月第 1 版

印次 2007 年 1 月第 1 次印刷

印刷 北京市朝阳区小红门印刷厂印刷

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978 - 7 - 5067 - 3585 - 8/R·2956

定价 76.00 元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换



主编简介

蒋婉 毕业于华中师范大学化学系。1982年赴美留学，1987年获得美国爱荷华州理工大学有机化学博士。曾在美国南加州大学洛克化学研究所和加拿大多伦多大学化学系从事博士后的研究工作。1990年进入制药行业，先后在不同的制药公司里担任过药品研发科学家、分析实验室领管、综合实验室经理、药物分析部主管等职，现工作于加拿大最大的仿制药生产企业艾柏泰克 < Apotex > 制药集团，担任分析研发部主管。现为美国医药学会会员和加拿大药物科技协会会员，曾任《美国医药和生物药理学》杂志评委，现任加中生物医药科技发展协会 < Canadian Chinese Biotechnology and Pharmaceutical Association > 副会长。

蒋博士拥有丰富的仿制药生产企业的工作经验，对仿制药企业的工作流程，从产品开发至药物申报到产品商业化生产的过程和规范都十分熟悉。对制作原料药档案（DMF）和仿制药申请（ANDA）的内容拥有全面的第一手经验。蒋博士不仅熟悉美国食品药品监督管理局（FDA）的现行药品生产质量管理规范（CGMP），而且多次陪同FDA检查官进行CGMP现场检查，十分熟悉FDA检查官进行CGMP现场检查的常规程序，非常了解陪同FDA检查官应注意的事项及技巧。当中国制药企业在走向国际化市场之际，面对与国际生产管理规范接轨之时，蒋婉博士很愿意将自己在十数年里积聚的宝贵经验贡献给中国的制药企业，为促进中国制药企业的迅速发展，赢得国际制药业界的普遍认同，为促进中国与海外在药物研发方面的深入合作，一尽绵薄之力。

内 容 提 要

现行药品生产质量管理规范（CGMP）不仅是北美制药企业保证药物产品质量的科学制度和先进技术，更重要的还是北美制药企业先进的管理理念和管理方法。中国制药企业如何建立与完善 CGMP 制度和怎样通过美国食品药品监督管理局（FDA）的现场检查是走进国际药物市场的重要前提。本书从北美制药企业生产流程的角度上详细地论述了现行药品生产质量管理规范在企业各个职能部门中的具体要求和实施细节，并通过实例将企业在日常工作中如何遵守 CGMP 的具体操作规程与 FDA 现场检查的要求结合起来进行讨论。本书中的大量实例不仅为中国原料药和药品生产企业在实施和完善 CGMP 的过程中提供了丰富的第一手资料，而且还为制药企业详细介绍了美国食品药品监督管理局 CGMP 现场检查的常规程序和重点范围，其中包括 FDA 进行常规年检的范围和要求及企业如何执行常规年检的方针和策略，使中国制药企业对 FDA 的现场检查过程有一个全面的了解，并对其 CGMP 全面实施有更进一步的深刻理解。此外，本书十一个章节的内容，引用的各种文献资料和列举的实例均可作为制药企业对员工进行 CGMP 培训的良好教材和参考资料。

本书编写成员

主编：蒋婉 博士 (Dr. Wan Jiang):

Director, Analytical Operations, Apotex Inc. Toronto, Ontario, Canada.

副主编：屈毅 博士 (Dr. Anthony Qu):

Vice President, Product Development Liquid Dose, Apotex Inc. Toronto, Ontario, Canada.

撰稿人:

刘心人 教授级高级工程师，北京康利华咨询服务有限公司，中美合资康诺斯国际科技（北京）有限公司 董事兼监事。

夏羽 硕士 (Denis Xia):

Manager, Analytical Development, Cardiome Pharma Corp. Vancouver, British Columbia, Canada.

张学明 博士 (Dr. Xueming Zhang):

Manager, Formulation Research, Apotex Inc. Toronto, Ontario, Canada.

桂自其 博士 (Dr. Ziqi Gui):

Associate Director, Analytical Research & Development, Watson Pharmaceuticals Inc. Corona, California, USA.

郭军安 博士 (Dr. Junan Guo):

Director, Product Development Services, Patheon Inc. Toronto, Ontario, Canada.

陈贵发 博士 (Dr. Jack Chen):

Supervisor, Analytical Development Laboratory, Patheon Inc. Toronto, Ontario, Canada.

尹娅 博士 (Dr. Yin Ya):

Manager, Analytical Research and Development, Novopharm Ltd. Toronto, Ontario, Canada.

杨慈华 硕士 (Cihua Yang):

Manager, Formulation Development, Apotex Inc. Toronto, Ontario, Canada

冯敏华 博士 (Dr. Mark Feng):

Principal Scientist, R&D Product Development, Watson Pharmaceuticals Inc. Corona, California, USA.

卢金乔 博士 (Dr. Jason Lu):

Scientific Leader, Analytical Development, Apotex Inc. Toronto, Ontario, Canada.

序

蓬勃发展的中国原料药和药品市场已引起国际同行的关注。截至目前，中国原料药在美国 FDA 获得 DMF (II) 文件号 213 项，涉及产品约 150 种，DMF 文件所有者超过 100 家。(转载自《医药经济报》) 中国已成为世界最大的原料药出口国，但随着中国原料药企业越来越多的接触和进入美国市场，许多企业发现由质量和技术要求所带来的种种问题已变成中国众多原料药企业走出国门不可逾越的障碍。按照美国联邦法规 (Code of Federal Regulation) 第 210 及第 211 条中的有关规定，任何进入美国市场的药品 (包括原料药品) 都需要首先获得 FDA 的批准，而且所有有关药物的生产加工、包装均应严格符合美国 CGMP 的要求。什么是 CGMP 的核心思想，如何正确理解 FDA 对药物生产质量的要求，如何实施产品生产和物流全过程的验证，如何让中国医药企业的 CGMP 实施水平达到国际化的标准是本书策划的主要目的。

美国 CGMP 强调是现行的 GMP，对时间性和动态性都有严格的要求。完整的，真实的和准确的记录是优良 CGMP 的基础，也是医药企业能生产出安全有效的药物产品的前提。美国 FDA 官员的现场检查既是全面的又是有重点的，他们通常对工艺过程中的一些关键步骤的操作条件、方法及设备进行验证 (Validation) 的结果非常重视。FDA 认为生产工艺的验证是保证药品质量的基本条件，凡未经验证的工艺，原则上不能进行商品化产品的正式生产。因而更加系统和更加全面地理解原料药生产过程中的质量控制及设施和设备的验证对中国原料药企业来说具有更重要的现实意义，这是确保通过 FDA 的现场检查的关键。鉴于药物产品的特殊性与专业性，“如何准备美国 FDA 的 CGMP 现场检查”一书作者从 FDA 的 CGMP 现场检查的角度出发将丰富的工作经验和个人经历，包括许多在日常实际工作中逐渐积累起来的细节问题和这些问题的解决方法融入到全书的章节中，并结合中国目前的国情对可能面临的问题进行了充分细致的论述，他们的独特见解将推动中国医药企业成功地进军美国市场的进程。

越来越多的中国制药企业已经意识到产品进入国际市场的重要现实意义，开始为产品进入国际市场做大量的准备工作，并且有一些企业生产的产品在国际市场上已经形成一定程度的核心竞争，许多成功的原料药生产企业的经验也证明，国内和国际市场的双向发展是企业走向成功的关键。美国是世界上最大的原料药进口国。中国的医药原料药要进军美国市场，就必须通过 FDA 的 CGMP 现场检查和认证。CGMP 的主要目的是为了保证生产符合 FDA 要求的质量产品，药品质量就是 CGMP 的核心。只要中国制药企业严格遵守 CGMP，做好 FDA 现场检查前的准备工作，则完全可以成功地通过 FDA 认证。笔者相信通过本书的出版，中国制药企业不仅可以加快熟悉和正确执行美国现行药物生产质量管理规范，全面领悟 FDA 的 CGMP 申请和通过现场检查的步骤与技巧；而且还可以让美国 FDA 的现场检查更有效率，从而最大限度地把握获取 FDA 成功认证的几率。成长中的中国医药企业代表着中国工业发展的未来，未来的世纪是充满机遇的世纪，是创造财富的世纪。让我们携起双手，共创新世纪的明天。

欢迎各位读者对本书提出宝贵的建议，并通过电子邮箱同我们联络。我们的电子邮箱是 anselcanada@yahoo.com

加拿大拓源生物医药技术发展有限公司

张海齐

01/10/2006

前 言

美国是世界上最大的原料药和药品市场。随着中国加入世界贸易组织,中国的原料药和药品生产企业如何加快走进美国和国际市场的步伐,关键在于中国制药企业是否能够通过美国食品药品监督管理局(FDA)现行药品生产质量管理规范(CGMP)的现场检查。据统计,中国现有4000多家原料药生产企业,目前仅有90多家企业通过了美国食品药品监督管理局的现行药品生产质量管理规范的现场检查,并已将其企业生产的原料药销售到美国和北美地区的制药企业。但是,这些已经通过了美国食品药品监督管理局CGMP现场检查的制药企业仅占中国原料药生产企业总数的2.3%。而且,这些企业大多数都是外资和中外合资的制药企业。中国还有近98%的原料药生产企业尚未进入美国市场和国际市场,从而限制了这些企业的发展。

形成这种现象最主要原因是中国大多数的原料药企业和制药企业,对美国食品药品监督管理局CGMP现场检查的范围以及常规程序的理解还存在误区。大部分企业主观的认为让自己的企业通过美国食品药品监督管理局CGMP的现场检查是一个难以实现的目标,从而导致信心不足。对此,一方面是望而却步,放弃努力;另一方面,又有许多的中国制药企业将原料药的中间体以低成本出售给国外的那些已通过了或是准备通过美国食品药品监督管理局CGMP现场检查的制药企业,比如在印度、在欧洲和在北美地区的一些原料药生产企业。而这些外国的企业,在购得由中国企业生产的中间体之后,只需做原料药的最后一步合成工作就能以数倍的价格将其原料药在美国和其他国际市场上销售,获得巨额利润。这些外国企业能获得如此丰厚的商业利润是因为这些企业已是美国FDA认证的CGMP制药企业。因此,中国的原料药生产企业和药品生产企业应当认识到,随着世界贸易的发展,制药企业已经走向国际化和集团体制化。如何应对外国制药企业正在进入中国这一庞大的药品市场?如何拓展企业的国际竞争力?在某种意义上说,已经变成影响中国制药企业的生存与发展的关键问题。

中国的制药企业必须做好走向国际市场的准备工作,增强其企业在药品市场上的竞争能力,才能使其企业在全球化的经济发展中获取未来发展的最佳商机。美国食品药品监督管理局所制定的现行药品生产质量管理体系是被公认为确保药品质量的最为规范的科学管理制度。因此早日在其企业中实施现行药品生产质量管理规范,不仅可以为制药企业奠定通过美国食品药品监督管理局CGMP现场检查的基础,而且还为其制药企业打开进入美国和国际原料药与药品市场的大门,使企业具有更加广阔的发展前景。

美国食品药品监督管理局对制药企业进行CGMP的现场检查,其目的是亲临生产企业实地检查企业所申报的原料药档案(DMF)或是仿制药申请(ANDA)中资料 and 数据的准确性,同时检查该企业在生产的全部过程中是否遵守现行药品生产质量管理规范。美国食品药品监督管理局是在1990年才正式实施这一对制药企业进行现场检查的制度。而在这之前,美国食品药品监督管理局是依靠“充分信用制度”(Honor system)来审批各制药企业的药品申请。由于1989年发生的轰动美国的“仿制药丑闻”事件,美国国务院废除了“充分信用制度”,而启用现场检查的制度。美国食品药品监督管理局进行现行药品生产质量管理规范的现场检查分为两种:一种是全面的检查GMP,主要针对企业各个部门的基本操作细节和程序;另一种是产品审批前的检查PAI,主要检查及验证所申报的产品档案中具体的生产过程,试验记录和数据结果。两种检查的要求是相同的,而且对已经通过了首次产品审批前检查的企业而言,两者的检查有时是同时进行。因此

本书将这两种现行药品生产质量管理规范的现场检查进行综合论述。

现行药品生产质量管理规范是一系列为确保产品质量而专为制药企业而建立的科学管理制度。对一个制药企业来说,在生产的某一个环节中遵守现行药品生产质量管理规范并不是一件难事,但要在整个企业的各个部门和日常生产的每一个步骤中执行 CGMP 则具有很大的挑战性。尤其是当某些制药企业对什么是现行药品生产质量管理规范都还不甚理解的情形下,要在企业的日常生产中执行 CGMP 并不是一件轻而易举的任务。本书的目的是通过论述如何准备美国食品药品监督管理局对制药企业进行的现行药品生产质量管理规范的现场检查,详细地介绍 CGMP 在制药企业各个职能部门中的实施细节, FDA 现场检查的重点和范围,以及陪同美国食品药品监督管理局检查官应注意的礼节和技巧。

了解美国原料药市场的竞争趋势、理解及完成美国 FDA 对原料药生产的管制与认证,是中国原料药企业进入美国市场的重要前提。本书的撰稿人都是在美国和加拿大的制药企业中工作数十年的高层管理人员和专家。他们不仅十分熟悉现行药品生产质量管理规范在制药企业各个部门中的实际程序和各种细节,而且都有过多次陪同美国食品药品监督管理局检查官进行 CGMP 现场检查的亲身经历,对如何应对美国食品药品监督管理局检查官的 CGMP 现场检查拥有丰富的经验。作者们真诚地希望中国制药企业能更加系统、更加全面地理解美国 FDA 的相关法规,积极参与原料药和药品市场的国际化竞争,并能进一步拓展国际市场。为此,作者们特将多年积累的专业知识和实用经验及个人体会撰写出来,以供中国的制药企业参考。如果这本书的内容能对中国的制药企业在建立现行药品生产质量管理规范的过程中有所帮助,能为中国的制药企业在准备美国食品药品监督管理局的 CGMP 现场检查中起到指点作用,那将是对作者们辛苦撰写与真诚奉献的最大安慰。

蒋 皖

2006 年 9 月

目 录

前言	(1)
第一章 美国食品药品监督管理局 CGMP 现场检查	(1)
第一节 FDA CGMP 检查的目的	(1)
第二节 FDA 对原料药企业现场检查的法规依据	(2)
第三节 FDA 进行 CGMP 现场检查的方式	(3)
第四节 CGMP 现场检查的重点部门及关键环节	(4)
第五节 通过 FDA 的 CGMP 现场检查与否将带给企业的利益和损失	(16)
第二章 制药企业应如何准备 FDA 的 CGMP 现场检查	(21)
第一节 成立准备 CGMP 检查行动委员会	(21)
第二节 进行模拟 FDA 的 CGMP 现场检查	(24)
第三节 制定企业 CGMP 检查的常备性计划	(26)
第四节 开展常规性 CGMP 检查	(28)
第三章 准备 FDA 对制药企业文件的现场审查	(35)
第一节 FDA 对制药企业文件的要求	(35)
第二节 如何按照 CGMP 的规范制作与修订文件	(40)
第三节 如何准备 FDA 对文件的现场审查	(49)
第四节 正确制作文件的重要性	(52)
第四章 如何准备企业高层次管理资料	(53)
第一节 企业高层次管理设置	(53)
第二节 法规事务部	(53)
第三节 质量事务部	(54)
第四节 研发部	(58)
第五节 生产部	(59)
第五章 如何准备分析实验室的 CGMP 现场检查	(63)
第一节 分析实验室所需要的标准操作规程	(63)
第二节 原始实验数据的记录和管理	(69)
第三节 分析仪器的校准和文件备案	(75)
第四节 产品标样的要求和管理	(76)
第五节 电子记录和电子签名	(79)
第六章 原料药和制剂生产的 CGMP 现场检查	(84)
第一节 FDA 对原料药和制剂生产的检查方式和范围	(84)
第二节 生产工艺规程和工艺规程的控制	(85)
第三节 生产工艺验证和生产设备鉴定	(90)
第四节 FDA 对生产的原始记录与规范化的要求	(95)
第五节 商业化生产流程文件的程序和要求	(96)
第六节 首次批量生产的程序及要求	(99)

第七节 生产过程中偏离程序化操作的程序·····	(102)
第八节 通过 CGMP 现场检查后应注意的事项·····	(106)
第七章 药物研发至商业化生产过程中的 CGMP 要求 ·····	(107)
第一节 生产工艺技术开发从小试到扩大生产程序的前期工作·····	(108)
第二节 药物产品研发过程中 CGMP 的要求·····	(111)
第三节 扩大生产的程序和要求·····	(120)
第四节 临床试验的要求·····	(121)
第五节 FDA 对药物研发报告的要求·····	(126)
第八章 药物稳定性试验的 CGMP 现场检查 ·····	(131)
第一节 药物稳定性试验的重要性·····	(131)
第二节 药物稳定性试验的实施·····	(132)
第三节 建立药物稳定性数据档案·····	(139)
第四节 药物稳定性试验中常见的问题及对策·····	(142)
第九章 如何保障制药企业通过 FDA 常规年检 ·····	(146)
第一节 FDA 年度审查的制度和要求·····	(146)
第二节 保证通过年度检查的常规性条件·····	(153)
第三节 介绍 FDA 常规年审的有关案例 ·····	(158)
第十章 制药企业在职员工的 CGMP 培训 ·····	(162)
第一节 企业员工定期培训的必要性·····	(162)
第二节 按照 FDA 的要求制定培训计划 ·····	(163)
第三节 培训材料和培训方法·····	(171)
第四节 培训记录的管理·····	(174)
第十一章 陪同 FDA 检查官进行现场检查的程序和技巧 ·····	(178)
第一节 FDA 进行 CGMP 现场检查的常规程序·····	(179)
第二节 成立陪同检查官现场检查工作组·····	(181)
第三节 陪同检查官进行现场检查的技巧和注意事项·····	(184)
第四节 介绍缺陷报告 (483) 和回复 (483) 的技巧 ·····	(199)
第五节 介绍 FDA 的确定检查报告 (EIR) ·····	(203)
第六节 FDA 的警告信·····	(204)
附录一: 美国食品药品监督管理局简介 ·····	(225)
附录二: 原料药生产企业 CGMP 的指南 ·····	(229)
附录三: 成品药生产企业 CGMP 的指南 ·····	(239)
附录四: 新药的研发和申报综合概述图 ·····	(243)
关键词英中文对照 ·····	(246)

第一章 美国食品药品监督管理局 CGMP 现场检查

第一节 FDA CGMP 检查的目的

中国需要综合各方面的资源,发展具有国际竞争力的医药企业。希望在继续巩固和提升传统化学原料药和普药生产优势基础上,加速创新药物和具有特色的非专利药的研制,大力开发和生产特色原料药及创新药物,努力开拓原料药和药物制剂的国际市场。因此充分了解美国原料药和药物市场的竞争趋势,认识理解 FDA 对外国制药企业的管理操作规范并完成美国 FDA 对制药企业的管制与认证,是中国制药企业进入美国和国际市场的重要前提。

一、FDA 对外国制药企业现场检查的目的

FDA 对外国制药企业 CGMP 现场检查的目的可概括为以下三点:

1. 查明企业是否存在违反 CGMP 现象;
2. 查明所有申报文件和现场文件记录中的数据是否相符、准确、完整和可靠;
3. 查明企业是否遵循申请文件中的承诺。

过去美国对从国外进口的药物仅进行选择性的取样检查。从 20 世纪 50 年代中期起,为了保证从国外进口的原料药质量充分符合美国药典 USP 的要求,保证药物的安全性,美国政府规定凡向美国出口药物产品的外国生产商,除了要对该产品的样品进行质量检查之外,还要对其制造企业的相关设施等按 CGMP 的标准进行检查后才能做出批准与否的决定。

二、FDA 对外国制药企业检查的概况

FDA 从 1955 年开始进行首次国外检查(抗生素类);

1961 年国外检查达 13 次,以后继续增加;

1971 年成倍增加达 80 次;此后在整个 70 年代里每年不断增加;

到了 20 世纪 80 年代及至 90 年代初,每年检查的企业达 160 次之多;

1993 年 FDA 计划要进行 340 次检查;

在 2000 年进行的 48 次检查中,获得批准的 28 项;在不批准的项目中,有 14 个是问题很大的;共发出了 11 封警告信(2001 年发出 9 封);

从 2002 年到 2005 年期间,FDA 每年都派检查官来中国检查一些制药企业。

自从 20 世纪 80 年代初,中国的原料药企业开始向美国 FDA 提出申请,并接受 FDA 官员的检查,迄今已有一些企业的生产原料药的设施通过检查,得到 FDA 的认可;已有所谓可观的多种原料药(如四环素、土霉素、庆大霉素、链霉素、金霉素、洁霉素、氯洁霉素、依维菌素、硫链丝菌素等抗生素、甲硝唑、扑热息痛等合成药)进入美国市场,占有了一定的份额。

自从八十年代初以来,时至今日,中国企业取得 FDA 批准出口美国的原料药主要还是非无菌级的原料药。

在对美国境外的其它国家原料药生产企业的检查上,FDA 国外检查涉及的面较广,主要有

西欧的意大利、荷兰、德国；东欧的俄罗斯、波兰、匈牙利等国；亚洲的中国、日本及印度等国。

FDA 近年来发布了一些有关国外检查的情况：外国接受检查的制药企业有六分之一不符合 CGMP 要求。FDA 向一些检查结果不能令人满意的制药企业发出了警告函；不合格的企业的医药产品被禁止进入美国。而在欧洲拥有最好的符合 CGMP 要求记录的是意大利的企业。日本是接受 FDA 检查的制药企业中最多的国家，占总数的 16%；并有良好的符合要求的记录。美国制药企业使用的原料药，有 70% 来自国外。接受 FDA 检查的企业，有 2/3 是生产原料药的。有 17% 的原料药制药企业，在接受检查后收到 FDA 发给的不符合 CGMP 要求的通知书。另外有 11% 的生产固体剂型和无菌产品制剂的制药企业，在接受检查后收到了 FDA 发给的不符合 CGMP 要求的通知书。以上这些信息资料都可以引以为戒，并有助于中国企业为取得 FDA 的认证和批准所进行的一切努力。

第二节 FDA 对原料药企业现场检查的法规依据

一、凡药物包括原料药和制剂药均要接受 CGMP 的管制

具体地说，就是要接受 FDCA [美国食品，药物及化妆品法规，第 501 款 (a) (2) (b)] 的管制。即所有药物的制造、加工、包装，均要严格符合 CGMP 的要求。

CGMP 制度在美国联邦法规 (Code of Federal Regulations) 中的第 210 和第 211 条款中有具体规定，并收录在美国药典 USP 中。不过，目前的 CGMP 是专为制剂药生产而制定的。在它的前言中说明：虽然它不是用于原料药，但有许多实例说明对原料药的 CGMP 要求是与第 211 条款中所制定的要求很近似。因此，FDA 历来就采用美国联邦法规第 211 条款作为规范来对原料药企业进行检查。在这点上，FDA 对原料药与制剂药的要求都是一样的严格，并没有区别。

二、国际协调会 ICH CGMP 的要求

在 1997 年 9 月，制药行业公认的“国际协调会” (ICH = International conference of Harmonization) 公布了专为原料药制定的 CGMP 草案，其内容与美国的 CGMP 基本相似，但更切合原料药的实际情况。随着形势的发展，ICH 与 FDA 将制定专为原料药生产所应用的 CGMP，并在全世界实行统一的检查制度：[原料药生产的 CGMP 国际统一指导文件草案] (Draft - Internationally Harmonized Guide for Active Pharmaceutical Ingredients Good Manufacturing Practice) (API Guide) 意图是在全球实行统一的药物检查制度。

三、原料药生产企业 CGMP 的指导文件

2001 年 8 月美国健康人类服务部食品药品监督管理局的药物评价研究中心，生物制品评价研究中心，与国际协调会，三家联合发布了下列指导文件：

[Q7A 用于生产活性药 (原料药) 的 CGMP 指导文件] (Guidance for Industry Q7A - Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients)

(注：Q7A 的含义为：Q = Quality，即“质量”，它是 ICH 指导文件四个主要部分之一；7 = 在质量领域的 7 个主题。它是第一个有关 GMP 的主题，但它是第七个考虑到的主题；A = 在 GMP 主题下的第一个指导文件。)

此后，FDA 即以这个指导文件为根据来对原料药企业进行检查。以上所有相关文件均可在

ICH 或 FDA 网站上查到,企业可自行下载,有必要对这些指导文件进行认真学习和准确理解,以便在准备接受 FDA 的 CGMP 现场检查时心中有数。

四、法规的实施

在美国,每个 FDA 的管辖区都存有一份原料药制造厂家的名单。一般对药物生产企业是每两年进行一次现场检查,由各辖区安排检查计划,包括对那些已通过检查的企业,每两年也要进行一次复查。FDA 检查官是分地区的,美国各地区的检查官也兼当进行国外企业检查的任务。这样就保证了国外的药物生产企业受到与美国国内生产厂家同样要求的检查。

进行批准前的现场检查 (Pre-Approval Inspection, 即我们通常说的“FDA《CGMP》现场检查”)——是对新药和对企业申请登记的某一种药品的生产采取的检查行动。在有投诉、伤亡或导致疾病发生时, FDA 还要进行专门的检查或监督。

五、FDA 检查官的指导文件

1. FDA 公布了各种指导文件,其中有专供 FDA 检查官使用的关于原料药生产的指导文件,即 [原料药生产检查指导文件]:

【The Guide for Inspection of Bulk Pharmaceutical Chemicals】

该文件最初发表于 1984 年 4 月, 1987 年 2 月修订, 其后 1991 年 9 月和 1994 年 5 月两次再印发, 沿用至今。

2. 检查官的准备工作:

* 阅读和了解企业的 DMF 文件, 进行复查时要检查过去现场检查的文档, 以及过去发给企业的 FDA 483 报告;

- * 企业与 FDA 的来往信件;
- * 与 FDA 总部联系办理国外检查事宜;
- * 阅读派遣备忘录;
- * 阅读参考资料;
- * 拟定检查计划等。

第三节 FDA 进行 CGMP 现场检查的方式

一、现场检查的日程安排

FDA 对中国原料药企业进行检查: 以往是派一位检查官到企业进行 2 至 3 天的检查。自 2001 年起, 改为每次派两位检查官 (确切地说, 是一位检查官和一位 FDA 药物评价中心的审查化学家) 到企业进行 4 至 5 天的检查。比过去的检查大为强化。通常的程序为:

- * 预备会议 (见面会) 约半天
- * 现场检查 约一天半或两天
- * 文件检查 约一天至一天半
- * 总结会议 约 1 天

二、见面会

双方相互介绍和预备性会谈。通常是首先由 FDA 官员作自我介绍, 并向中方出示 FDA 检

查官身份证。中方负责人向对方介绍所有出席会议人员，出席人员一般包括：

(1) 主谈人 (1 名)：由公司总经理 (或厂长)，或负责生产技术的副总经理 (或副厂长)，或总工程师担任，根据各企业的具体情况而定。

(2) 出席人员：总工程师，生产技术部门负责人，该申请产品的车间主任，车间工程师，质保 (QA) 及质控 (QC) 负责人，设备管理部门负责人，仓库主任，中方 FDA 申请顾问 (一般都应兼任翻译)，英语翻译 (2 名)。联络员 (1~2 名) 是负责及时提供检查的文件和与接受检查的各部门联系工作。可由生产技术管理部门人员或市场销售部门的外贸工作人员担任，最好熟悉英语。

(3) 企业在美国的代理人及所雇用的 FDA 申请顾问也应出席会议和参与整个检查过程。

三、现场视察范围

现场视察范围包括 (固体和液体) 原材料，包装材料，标签和成品仓库；生产车间，用水供应设施 (主要是纯水制备车间)，质控试验室 (QC)，以及 FDA 检查官员即兴提出要视察的任何地方 (例如，与申报产品有关的企业自行加工的农产品原料车间或无菌区的空气过滤系统等等)。

过去，FDA 检查官一般不要求视察与申请产品生产无关的地方。近年来，有些 FDA 检查官提出要求参观企业的三废处理设施，企业一般都应满足他们的要求。

四、文件检查

DMF (药物主文件) —FDA 检查官在接受检查任务后从 FDA 文件管理办公室领取一份 DMF 文件，事先仔细阅读，熟悉接受检查的制药企业的全面情况。FDA 检查官员到达企业现场后，在整个的检查过程里不断地把 DMF 中所描述的情况和现场的实际情况进行核对。所以，DMF 与现场实际的符合性或一致性是非常重要的。如果发现对不上号的地方太多，或者受检查的企业不能做出令人信服的解释，都将会构成严重的问题。

重点检查的文件—抽查近期的一个批号的全套生产原始记录；有关生产工艺，质量控制，设备清洗，环境卫生，无菌区或洁净区的清洁和消毒等方面的标准操作规程 (SOP)，工艺验证及设备的无菌度或清洁度的验证方案和记录；稳定性试验的方案和记录以及 FDA 检查官提出要查阅的任何文件。

五、会谈与总结

检查结束时与企业各有关负责人员的会谈，向企业发给 FDA 的 483 报告，其中列出企业存在的问题，并限期做出改进和答复。

FDA 检查官向 FDA 总部提交现场检查结果的详细报告，由主管部门批准该企业是否符合 CGMP 的要求。

第四节 CGMP 现场检查的重点部门及关键环节

根据 FDA 印发的关于现场检查的指导手册^[1]，不论各制药企业组织机构是如何为各个部门命名的，FDA 都按照职能业务把企业分为六个职能部门。它们是质量保证部门 (或质量部门)、厂房和设备部门、材料部门、生产部门、包装部门和实验室。这其中最重要的就是质量保证部门。下面分三个部分分别介绍为什么质量保证部门是最重要的职能部门，尤其是从质量

保证部门应当起到的作用，来理解 FDA 对现代质量保证部门的概念和质量保证部门的模式以及其中的关键环节。

一、质量保证部门是最关键的职能部门

FDA 在 2004 年公布了一个指导手册草案^[2]。这个指导手册草案是关于如何建立现代质量保证部门或体系，以达到 CGMP 法规的要求。FDA 公布这个指导手册草案，是基于 1978 年公布的联邦法规 CGMP (21CFR Parts 210 and 211)，从那时到现在生产技术更新了许多，而且 FDA 以及整个制药工业界对质量保证系统或部门的理解也更进了一步，因此许多制药企业都已经采用现代概念的质量保证部门或体系。在 2002 年 8 月，FDA 公布了对 21 世纪制药工业的 CGMP 纲要，并希望以此鼓励制药企业采用 FDA 关于质量保证部门的新概念和理解。这一切所引出最重要的理念是：“质量应该是有机地结合在产品中的，而测试不应该是唯一保证产品质量的手段。”在这个指导手册草案中有一示意图（图 1-1），它非常形象地表达了 FDA 对质量保证部门的重视和要求，以及六个职能部门在整个企业中的位置和相互关联的关系，充分说明质量保证部门既是一切生产行为的核心，又是保证其它每一个部门都能达到和符合 CGMP 要求的监督机构。根据 FDA 的解释，质量保证部门应该参与到每一个部门规章制度的制定和执行之中。可以说质量保证部门是整个企业是否能达到 CGMP 要求的基础和根本。从职能上讲，企业能否达到 CGMP 要求就要看质量保证部门能否适当和有效地发挥它的作用。

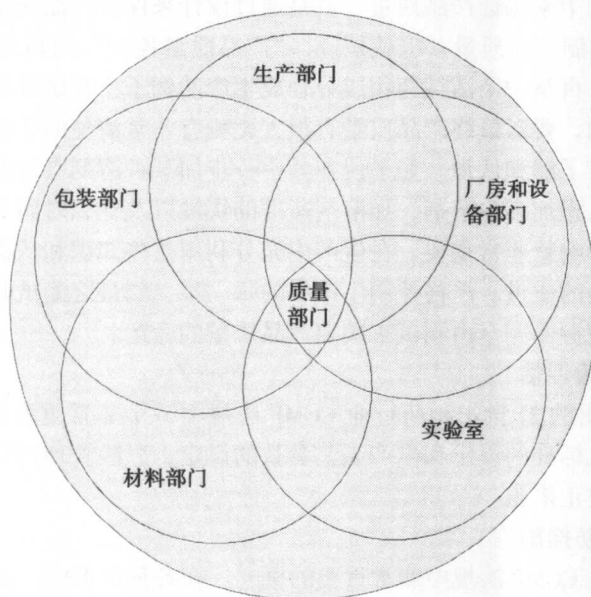


图 1-1 六个职能部门的相互关联

从 FDA 的现场检查范围上讲，质量保证部门也是重中之重。FDA 规定进行全面检查时必须检查六个职能部门中四个或四个以上的职能部门，其中一个必须是质量保证部门；如果进行重点检查时必须检查两个或两个以上的部门，其中之一也必须是质量保证部门。

从现场检查的统计结果亦证明 FDA 对质量保证部门的重视。根据最新的 2004 到 2005 财政年度的关于制药企业在现场检查中 CGMP 未达到标准的统计^[3]，如果从六个职能部门来分，未到达 CGMP 要求的有 46% 是有关质量保证部门，比在第二位的实验室的 19% 高出许多。这当然不能表明在整个制药工业界质量保证部门的问题最多，而只能说明 FDA 对质量保证部门的

重视,因此也检查的最多和最仔细。

二、现代质量保证部门的概念

为了便于读者对 FDA 现代质量保证部门的理解,下面先介绍 FDA 对一些关键词语的定义和解释。

1. 质量

每一种药物产品都应该通过所建立的并控制对这种药品的鉴别、剂量、纯度以及其它质量要求,来保证该产品达到其设计所要求的安全性和有效性。

2. 通过设计和产品开发来保证质量

通过设计来保证产品质量,也就是说在产品研究开发阶段就通过对每一步生产工艺的研究了解和认识,来制定控制手段和控制目标以保证最后的产品质量。

举一个片剂和胶囊生产的例子:当把活性药物成分和其他非活性成分混合在一起时,混合均匀与否是非常关键的。这一步的质量控制就不应该仅仅用测试来控制,而在研发阶段就应该认识清楚每一个参数或条件对最后均匀度的影响。比如说混合时间,并不是时间越长越好,研究开发的目的是要找到一个最佳的混合时间。每一个参数或条件都不是孤立的,它们会相互影响。比如说,混合 10 公斤的粉末和混合 100 公斤的粉末,最佳的混合时间很可能不一样。对这些重要生产环节的认识和这些环节对产品质量影响的认识都是非常关键的,而把这些认识用于对生产环节的控制中来保证产品质量,就是通过设计来保证产品质量。最后的测试只是验证产品的质量而不是控制产品质量,也就是说,“产品质量控制”的概念是在最初的生产工艺设计中就已经体现了。再举一个活性药物成分合成生产的例子:在研发阶段就应该明确合成路线和步骤是非常关键的,要对最终产品质量有很大影响有非常清楚的了解和认识,并且也要对如何控制这几个步骤有了解和认识。如果说在其中一步加某种溶剂会对最后产品的不纯物的含量有影响,那么充分认识加多少溶剂,加溶剂速度的快慢以及什么时间加溶剂,都会对最后不纯物的含量有什么影响就非常重要。在生产中充分利用这些知识和认识来控制产品质量,就是通过设计来保证产品的质量。严格控制生产中的每一步,到最终测试时就已经预料到测试结果,而不是没有一点把握而完全由测试来决定产品质量的命运。

3. 风险管理和风险评估

FDA 在 2002 年提出的 21 世纪制药行业 CGMP 法规中一个非常重要的概念就是风险管理。风险管理可以用于测试标准的设定和生产工艺参数的设定,风险管理同样也可以用于各种调查来决定采取什么样的改正措施。

4. 改正措施和预防措施

改正和预防措施是 CGMP 法规中非常重要的概念。在各种调查中,最后需要决定如何改正出现的问题和采取什么样的预防措施来保证同样的问题不会重复出现。在质量保证部门或体系中涉及改正措施和预防措施时,有以下三个概念。

- (1) 补救性的改正措施;
- (2) 对出现问题的原因进行分析,并找出根本原因防止同样的问题再次出现或发生;
- (3) 有什么样的预防措施可以防止问题从一开始就不出现。

举例说明,如一个产品发现有交叉污染。那补救性的改正措施就是回收同一批号的药品,保证污染的产品不会被患者使用。到第二步就是进行研究并发现根本问题所在,以及防止同样的问题再出现需要采取什么样的措施。如果原因是生产设备没有清洗干净,那么预防性措施可能会是重新检验清洗程序是否足够有效并改进清洗程序。如果原因是操作人员没有根据规定换