

美国 FDA 警告信对我国高校药学实验室建设的启示

朱狄峰, 杨晓春, 平 丽, 陈 超

(浙江大学 药学院 药物安全评价研究中心, 浙江 杭州 310058)

摘 要: 高校药学实验室是药物源头创新的重要场所, 也是国家科技创新基地的建设重点。实验室标准化建设直接关系到高水平人才队伍建设和产学研融合建设。该文综述了美国食品药品监督管理局 (FDA) 近 5 年来对在美国从事药品销售的研发和生产企业核查警告信, 归纳并分析警告信中发现的问题, 以期厘清权威监管机构的关注重点和核查趋势。通过分析问题产生的原因, 并结合高校 GLP 建设, 提出加快建设全过程监管的质量监督和质量控制管理体系、持续进行常态化人员培训、积极改善设施设备条件、加强信息化建设、建立回顾性审查机制等对策, 以期促进高校实验室认证国际化, 提高实验室质量管理水平和人才队伍建设水平。

关键词: 实验室建设; 警告信; 药学实验室; 质量管理

中图分类号: G647; G642.0 文献标识码: A 文章编号: 1002-4956(2021)06-0030-06

Enlightenment from FDA warning letter to construction of pharmaceutical laboratories in Chinese universities

ZHU Difeng, YANG Xiaochun, PING Li, CHEN Chao

(Center for Drug Safety Evaluation and Research, College of Pharmaceutical Sciences,
Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

Abstract: Pharmaceutical laboratory in colleges and universities is an important place for drug source innovation, and also the focus of the construction of national scientific and technological innovation base. The construction of laboratory standardization is directly related to the construction of a high-level talents team and the construction of industry-university-research integration. In this paper, the U.S. Food and Drug Administration's (FDA) verification warning letters for drug R&D and manufacturing enterprises engaged in drug sales in the United States in the past five years are reviewed, and the problems found in the warning letters are summarized and analyzed, so as to clarify the focus and verification trends of authoritative regulatory agencies. Through analyzing the causes of the problems and combining with the construction of GLP (good laboratory practice), this paper puts forward some countermeasures, such as accelerating the construction of quality supervision and quality control management system for the whole process of supervision, continuing to carry out normalized personnel training, actively improving facilities and equipment conditions, strengthening information construction, and establishing retrospective review mechanism, so as to promote the internationalization of university laboratory certification and improve the laboratory quality management level and talent team building level.

Key words: laboratory construction; warning letter; pharmaceutical laboratory; quality management

高等学校药学实验室作为培养我国药学创新型科研人才的基地和场所, 已经逐渐成为新时代开展药学基础研究和应用研究的中坚力量^[1]。药学实验室建设核心在质量体系的标准化和规范化。质量体系建设作

为国家强国战略, 直接关系到技术创新和标准制订^[2]。高校药学实验室在设施设备的建设、人员队伍建设、制度建设上, 与药品生产企业和临床机构相较还有较大差距^[3]。目前, 高校通过国家药品监督管理局药

收稿日期: 2020-10-19 修改日期: 2020-11-25

作者简介: 朱狄峰 (1978—), 男, 浙江绍兴, 博士, 助理研究员, 主要研究方向为 GLP 管理、安全性评价和职业健康与安全, zhudf@zju.edu.cn。

引文格式: 朱狄峰, 杨晓春, 平丽, 等. 美国 FDA 警告信对我国高校药学实验室建设的启示[J]. 实验技术与管理, 2021, 38(6): 30-35.

Cite this article: ZHU D F, YANG X C, PING L, et al. Enlightenment from FDA warning letter to construction of pharmaceutical laboratories in Chinese universities[J]. Experimental Technology and Management, 2021, 38(6): 30-35. (in Chinese)

物非临床研究质量管理规范 (good laboratory practice, GLP) 认证体系的仅有 10 余家, 表明高校药学实验室在标准化建设方面任重而道远。药学实验室承担了药学人才培养、基础研究、新药研发、药物检测、临床转化等工作, 这些工作涉及质量控制、设施设备管理、人员管理、操作记录、异常情况处理等多方面。如何构建一套标准的实验室管理体系, 提高教学质量, 规范实验研究, 促进新药研发, 是药学实验室建设中关键的环节^[4]。

药物监管部门对注册申请的药品研发现场以及药品上市后的生产现场须进行定期检查。国家药品监督管理局每年公布对进口药品研发生产企业的境外检查情况。同样, 美国《FDA 安全和创新法案》也要求在美国销售或销往美国的外国工厂须接受美国食品药品监督管理局 (U.S. Food and Drug Administration, FDA) 的核查。FDA 是美国药品审评和质量核查的权威监管机构^[5], 现场核查工作主要由下属药物评价和研究中心 (Center for Drug Evaluation and Research, CDER) 负责^[6]。其执法行动包括非公开信函、警告信、没收、扣留、取消进口许可、黑名单禁令等^[7]。近年来, 美国 FDA 在药品核查过程中发现的问题, 特别是就警告信所体现的内容, 引起了国内外药品研究机构和实验室的广泛关注。本文通过对 FDA 官网公布的 2015 年至今近 5 年来对在美国注册申请药品的研发和生产企业核查发放的警告信进行统计分析, 并结合我校药物安全评价研究中心 (以下简称“中心”) GLP 认证的体会, 详细分析药学研发中存在的问题, 并提出药学实验室规范化和科学化建设方法, 希望对高校药学标准化实验室建设有一定参考意义。

1 数据来源及现状

FDA 药品核查结果按照问题严重程度分为无需整改 (no action indicated, NAI)、自愿整改 (voluntary action indicated, VAI) 和强制整改 (official action indicated, OAI) 三种。其中, OAI 尽管占比非常低 (约占 5%)^[8], 但因其对企业和研究机构影响较大, 因此非常受人关注。从 OAI 处理方式可发现, 警告信是最常见的执法行动, 也是 FDA 对药品风险共享的主要方式之一。

本研究采用的警告信数据均来源于 FDA 官网^[9], 并分析了历年来警告信数据库中由 CDER 发出所有警告信。2015 年至 2020 年, 共有 515 条在网数据, 图 1 为 FDA 警告信年度分布及研发生产中占比情况, 图 2 为 FDA 警告信核查地区分布情况。从图 1 和图 2 中可以发现, 警告信总体趋势是增长的。但是, 在所有警告信中与研发生产相关的警告信在 2018 年后却呈

现下降趋势, 这很可能与 2018 年末发生的缬沙坦事件有关。多个药品监管部门发现降压药缬沙坦中存在可疑致癌物 N-亚硝基二甲胺和 N-亚硝基二乙胺^[10], 随后 FDA 对涉事企业发出了警告信并对药品进行了大规模召回。该事件直接促使各国药物生产和研发机构重新审查各自的质量管理体系以确保药品安全。

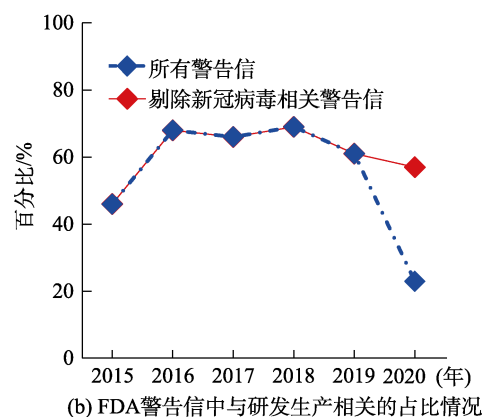
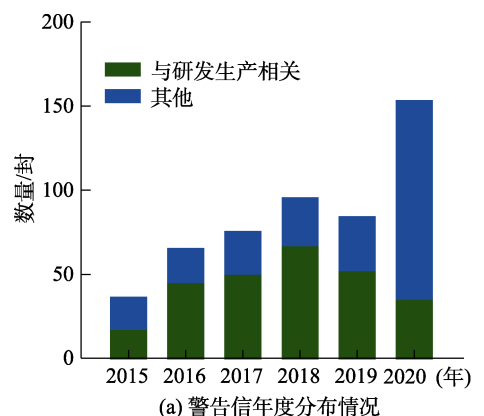


图 1 2015 年至今 FDA 警告信年度分布及研发生产中占比情况

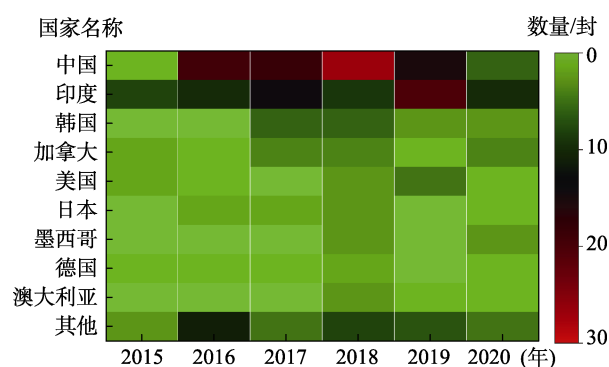


图 2 2015 年至今 FDA 警告信核查地区分布情况

2015 年至 2020 年, FDA 涉及药物生产研发相关的警告信合计 266 封, 共涉及 35 个国家与地区, 表明了 FDA 对药品核查关注的地域范围非常广泛 (见图 2)。从图 2 中我们能够看到中国在 2018 年后出口美国药品的生产与研发质量已经大幅改善, 收到的警告信数量连年下降, 2020 年 FDA 仅发出 6 封。值得指出

的是,2019年7月FDA对欧盟所有成员国药品审查部门全部通过了认证评估,双方监管机构实行互认。今后FDA核查重心将集中在亚太地区的药品进口申请企业。因此,我们应尽快针对警告信涉及的生产研发质量管理中存在的不足之处进行整改,以期促进质量管理体系建设,提高我国药物质量管理水平。

通过对上述FDA发出的警告信所体现的问题进行分类统计,发现核查结果共涉及物料和包装标识系统、试验与生产系统、设备管理系统、质量控制(quality control, QC)系统、无菌操作系统、异常情况(out of specification, OOS)处理系统、原始记录系统、投诉

处理系统、项目分包管理系统、质量保证(quality assurance, QA)系统、核查应对系统等13个大类及70种重点问题(见表1)。其中,警告信中最突出的问题是物料和包装标识系统、试验与生产系统、质量控制系统、计算机与数据管理系统和质量保证系统不规范,共出现了675次,约占66%。特别的是在应对FDA核查时,个别企业存在不合规的干扰或拒绝检查的情况,这不得不引起约药物生产和研究机构的深思。在分析警告信的问题时,还发现较多的删除电子数据、删除稽查轨迹、伪造记录、篡改或隐瞒信息、提供虚假材料等事例^[11],这种行为将严重影响制药行业的健康发展。

表1 2015—2020年FDA发出的266封警告信中发现的问题分类统计情况

序号	类型	发现的问题	所有警告信	
			出现次数/次	占比/%
1	物料和包装标识系统	1.1 包装标识不符 1.2 药物中存在污染物 1.3 药物成分未作分析或部分批次未进行检测 1.4 原料未提供供应商证明或非法定供应商 1.5 原料理化性质不明确或未进行稳定性测试 1.6 药物未进行有效验证确保均匀稳定等	177	17.2
2	试验与生产系统	2.1 无标准的实验操作规程 2.2 试验前无详细的计划 2.3 方法未进行验证 2.4 试验过程不可溯源 2.5 不同试验的批次不一致 2.6 试验人员未进行培训或考核 2.7 方案或报告缺少信息 2.8 方法准确性,敏感性,特异性和可重复性存疑	156	15.2
3	场地设施与环境管理系统	3.1 制造、加工、包装或保存设施设计不合理 3.2 位置存放不规范 3.3 缺乏维护和清洁流程 3.4 现场存在跑冒滴漏现象 3.5 无设施风险评估及应对措施	60	5.9
4	设备管理系统	4.1 缺乏维护和清洁流程及验证程序 4.2 设备存在受污染的可能 4.3 设备使用人员未进行有效培训 4.4 现场存在未清洁设备和用具 4.5 设备未进行校准或验证	61	6.0
5	质量控制系统	5.1 未明确质量控制人员的职责分工 5.2 未建立质量控制的标准运行程序 5.3 质量控制程序不合理 5.4 未进行抽样测试 5.5 质量控制人员无检查权限	155	15.1
6	无菌操作系统	6.1 无菌操作不够充分 6.2 无菌操作程序缺失 6.3 无菌处理操作意识差 6.4 用于无菌处理的使用工具不可溯源 6.5 无菌处理风险评估不充分	45	4.4
7	异常情况处理系统	7.1 缺乏对设备故障的充分调查 7.2 实验中异常情况未进行偏差报告 7.3 异常处理过程不合理或不充分 7.4 对异常情况处理无纠正和预防措施 7.5 数据剔除或拒绝未进行合理讨论或分析	75	7.3

续表

序号	类型	发现的问题	所有警告信	
			出现次数/次	占比/%
8	原始记录系统	8.1 试验操作未进行及时记录	67	6.5
		8.2 原始记录未进行有效培训		
		8.3 伪造或删除记录		
		8.4 不如实记录试验数据和过程		
9	投诉处理系统	9.1 投诉程序不充分	14	1.4
		9.2 未建立委托方或第三方的投诉流程		
		9.3 对投诉未进行合理调查		
10	计算机与数据管理系统	10.1 试验数据不完整	95	9.3
		10.2 数据未进行科学审计追踪		
		10.3 试验数据不支持解释试验过程		
		10.4 数据系统或计算机系统未进行验证		
		10.5 对数据缺失或不完整性风险未进行有效防范		
		10.6 对不准确的数据缺少完整性调查		
		10.7 缺乏数据完整性的回顾性评估		
		10.8 缺少确保数据可靠性和完整性纠正预防措施		
		10.9 数据管理系统权限为合理分配或不规范		
11	项目分包管理系统	11.1 对分包单位完成的测试未进行说明	13	1.3
		11.2 分包单位未具备合规的资质		
		11.3 分包单位测试结果存在异常情况		
12	质量保证系统	12.1 未明确质量保证部门人员的职责分工	92	9.0
		12.2 未建立质量体系的标准运行程序		
		12.3 质量体系运行不合理		
		12.4 未进行年度检查和回顾性核查		
		12.5 质量保证部门未能有效行使职责		
		12.6 质量体系不能确保数据准确性和完整性		
		12.7 未能对异常偏差进行调查		
13	核查应对系统	13.1 干扰检查	14	1.4
		13.2 拖延检查		
		13.3 拒绝检查		
		13.4 提供虚假材料		
		13.5 不提供检查所需材料		
合计			1024	100

2 存在问题分析

2.1 对药事法规和核查趋势的理解不够深入

FDA 对药品生产现场检查主要参照 21CFR 第 211 部的药品生产质量管理规范 (current good manufacturing practices, CGMP)，其早期的核查重点集中在数据完整性，OOS 和偏差调查，成品检验和原料抽检方面。而很多药企在该方面的法规基本知识相对欠缺，特别是部分企业本身不在制药行业，造成了很多企业在收到 FDA 警告信之后直接停止了美国市场的药品出口^[12]。近年来，随着核查范围的扩大，药品风险事件频发，特别是缬沙坦事件后，其核查范围更倾向于药企质量管理体系建设，包括计算机化系统、QA 系统、QC 系统和风险纠正预防 (corrective action & preventive action, CAPA) 管理等。我国向境外注册申请的药企应主动

学习，了解核查趋势，合理制定药品研发决策。

2.2 质量控制和质量监督体系建设进展缓慢

质量控制和质量保证是质量管理的核心组成部分^[13]。从表 1 中可以看出，两者在所有警告信中占比达 24.1%，其他很多警告信息也是由质量管理缺失间接造成的。这不但反映了药物研发机构对质量控制和质量保证体系建设认识的淡薄，也说明部分企业仍然抱有侥幸心理，对质量管理要求的人员、设施、操作、数据管理、记录管理等规范性和真实性重视程度不够。药物研发是一个综合性的系统工程，涉及的专业、领域较多，需要高效的合规制度对科研质量进行全面管理，质量保证人员和质量控制人员需要经过长期的专业培训和学习，满足技术评定和质量监督的需要。

2.3 缺乏对药物研发管理的科学指导

国内制药机构研发主要集中于生产过程管理。

GMP 管理规范的实施,基本保障了药品生产的科学性和规范性。尽管国家药监系统已经出台了临床前安全性评价研究的 GLP 管理规范,但其他有关药效学、药代学、药物质量等研究仍然缺少顶层管理的法规性指导,我国药物研发管理体系总体尚在基础阶段,近几年来质量管理体系建设不断完善,2017 年加入 ICH 标志着中国真正融入了国际药品研发监管体系^[14]。不断提升企业质量管理建设水平,将有助于改善国内仿制药及创新药的研发质量。

2.4 技术与管理人员职责不清、权限不明

核查结果显示了企业内部和实验室内部各部门、岗位的技术与管理人员职责不清,存在权限交叉、模糊的情况。工作中出现的问题无法确认到人,互相推诿。管理者仍存在“以人管人”思维,部分企业的药物研发依赖技术人员的传统经验和自觉性。这种分工不明确、管理不规范、组织混乱的状况已经成为现代企业和标准实验室的沉重桎梏,建立有效的现代组织管理制度将是药物研发部门的重点。

3 高校药学实验室建设的启示

近年来,全球药物研发态势发展迅猛,但仍面临风险加剧、产出不足的困境。随着信息技术和新兴学科在药物研发领域的广泛应用,使中国仿制药和创新药的研发拥有了非常广阔的发展空间。目前,高校已经成为药物研发的重要场所,很多医药领域的前瞻性技术和关键性工艺设计均来自高校药学实验室及其合作研发机构。很多药学实验室在长期的发展过程中已经逐步形成了相对开放的教、学、研、产多维管理模式,相较于药学科的快速度发展,国内外形势的不断变化,以及面对药学科教育和药学科研究的不断深入,药学科实验室的标准化建设仍相对迟缓,改革已经迫在眉睫。FDA 对美国本土企业及进口注册申请的药企进行现场核查所发出的警告信,使公众了解了这些企业在其生产经营活动中存在的问题。对这些问题的分析和探讨有助于提高我国药学科实验室建设质量和水平。适当参考其药物监管的科学理念,对于高校药学科实验室建设具有良好的借鉴意义。

3.1 加快建设全过程监管的质量监督和质量控制管理体系

高校药学科实验室应借鉴现代化企业的 QA 和 QC 管理制度,在基于自身的科研体系基础上,完善质量管理体系。在高校实验室进行全过程监管的质量体系建设,应涵盖所有管理人员、技术人员和辅助人员,确保设施设备运行、实验操作、试剂耗材管理、计算机系统管理、风险管理、需求应对等全过程合法合规。

质量管理体系是实验室标准化建设的核心,在建设过程中还应时刻保持其第三方监管的职责,维护其严肃性和权威性^[15]。同时,也应明确岗位的分工和权限,建立严格的质量手册、程序文件、操作规程、作业指导书和各类质量审查表格。对实验室教学和研究过程中的关键步骤、纠正预防措施、整体设施核查应落到实处,持续改进。

3.2 持续进行常态化人员培训,提高业务水平

高校实验室人员组成相对复杂,除了教师和研究室生,还有实习人员、临时工作人员、进修人员等,不同人员专业程度也千差万别。作为标准化实验室建设的重要目标,应确保教学和科研人员的操作能力和研究技术达到合规化要求。实验人员入岗前应接受岗前培训,对法律、法规和政策性文件进行全面学习^[16],熟悉实验室内部的质量手册、作业指导书、程序文件等,了解实验室的设施、设备、试剂、器具和的安全管理制度,并应根据不同岗位、专业和能力加强业务水平学习。同时,实验室也应定期和不定期进行周期性培训。作为培训的发起者,教师应进行培训需求调查,制定明确的培训计划,掌握不同的培训方法,注重培训效果,使得培训实现持续性、系统性,促使师生能保持良好的实验室行为。

3.3 积极改善设施设备条件,加强信息化建设

药学科实验室建设关系到高素质和创新性药学科人才的培养,也是新药创新的重要场所,其设施设备应能保障药学科教学和研究的顺利开展。在核查警告信中经常会出现设施故障、设备无风险管控等指责,因此,部分不能满足实验室发展或安全的应及时更新替代,相应的维护和使用应由专人负责。在警告信中也能发现 FDA 非常注重无菌操作意识,实验室人员应严格执行无菌操作程序,确保试验过程无交叉污染。实验室应配备隔离消毒、防护应急和卫生监测等设施设备。

包括 ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 人用药品注册技术要求国际协调会)、FDA 和国家药监局在内的多个监管机构在其最新的 GXP (GMP、GLP、GCP、GDP) 管理规范中均指出实验室应建立计算机化系统,试验电子记录应有完善的稽查轨迹^[17]。信息化体系建设不仅可以为实验室节省纸质化重复性的损耗,大幅降低后期运行成本,在数据溯源、风险管控、实验优化和资料合规方面也具有非常明显的优势。药学科实验室应积极布局,并根据实验室特点探索出适合各自的计算机化系统管理体系。

3.4 建立回顾性审查机制,制定纠正与预防措施控制程序

回顾性审查是对一个阶段进行的专项内容进行再审查的活动过程。主要目的是发现该阶段中是否有不合理的、异常的数据或信息。研究过程中频繁将 OOS 归因为偶然因素、忽视或淡化第三方核查提出的建议、消极应对监管部门核查结果等,这些警告信中常出现的信息,无不表明实验室缺乏专业的回顾性审查机制。在发生实验室 OOS 时,应对同类实验的所有细节进行彻底审查,并制定纠正和预防措施。应谨慎处理第三方核查结果,及时完善相应的质量管理体系,修复数据完整性和可靠性,并提供良好的沟通渠道。

4 结语

高校药学实验室已经成为创新药物研制的重要场所,也是国家科技创新基地的建设重点。高校实验室的标准化建设将极大推进基础研究向应用研究的转化进程,促进产学研的融合发展^[18]。通过剖析国内外权威监管机构对整个行业的核查趋势,借鉴其良好的药品质量管理规范,将有助于国内高校实验室快速适应国际化认证和审批体系,使实验室整体质量管理水平和人才队伍建设得到快速的发展。

近年来,中心坚持“双一流”建设目标,精准把握药学研发前沿,围绕标准化实验室建设进行了一系列改革,初步建立了一套行之有效的实验室管理体系。但随着实验室建设的不断推进,仍面临很多新的挑战和问题,需要在实验室质量体系建设、人才队伍建设、信息化建设、国际化认证等方面进行更深入的探索,提高药学教育水平和技术研发服务质量,并积极分享领域内的研究成果,以期推动高校实验室建设。

参考文献 (References)

- [1] 余也,马小艳,边贵荣,等.高校药学专业实验室建设的实践与探索[J].实验技术与管理,2018,35(2):234-237.
- [2] 吕雪,顾轶卓,张佐光.高校检测实验室质量控制关键要素与管理体系建设方法[J].科技管理研究,2017(14):128-

134.

- [3] 赵绿英.刍议应用型高校药学实验室管理机制与人才队伍建设[J].科技资讯,2019(23):93-94.
- [4] 方东红,荆晶,张欣,等.新时代一流高校实验室管理体系构建思考与探索[J].实验技术与管理,2019,36(2):1-3,7.
- [5] 毛婷,姜洁.美国食品药品监督管理局食品监管科学研究重点领域梳理及对我国的启示[J].食品安全质量检测学报,2019(9):2808-2814.
- [6] 高敏洁.美国食品和药物管理局对临床试验申办者现场核查情况分析[J].中国新药与临床杂志,2016(3):185-189.
- [7] 厉程,陈桂良.美国FDA警告信中的数据可靠性缺陷分析及对我国药品监管的启示[J].上海医药,2019(21):43-48,61.
- [8] 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(15):1697-1701.
- [9] USFDA. Inspections, compliance, enforcement, and criminal investigations: Warning letters [DB/OL]. (2016-03-12) [2020-09-29]. <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/compliance-actions-and-activities/warning-letters>.
- [10] SNODIN D J, Elder D P. Short commentary on NDMA (N-nitrosodimethylamine) contamination of valsartan products [J]. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2019, 103: 325-329.
- [11] 周清萍,周娜,梁毅.关于数据管理和数据完整性的药品cGMP警告信分析[J].化工与医药工程,2020(1):62-68.
- [12] 聂少勇.2011—2016年美国FDA向中国制药公司发出警告信的综合分析[J].药学进展,2017(9):710-716.
- [13] 李钰,王一昊.第三方实验室档案管理的建立及优化[J].实验室研究与探索,2019,38(2):263-264,277.
- [14] 张明平,李长青.中国加入ICH为全球新药申报与临床研发带来的机遇与挑战[J].药学进展,2019(12):884-891.
- [15] 郑向前,杨映华,李保卫,等.实验室标准化管理的实践和体会[J].科技风,2017(5):280.
- [16] 沈娟,郭月娟,王玮,等.国内外检验检测机构资质认定标准的高校实验人才队伍建设[J].实验室研究与探索,2019,38(11):249-253.
- [17] 张頔,李芊芊,霍桂桃,等.GLP机构中计算机化系统的安全性概述[J].药物评价研究,2020(1):153-156.
- [18] 赵耀东,荆晶,陈黎.高校实验室标准化建设和质量管理探索[J].实验技术与管理,2019,36(2):18-20.