

欧美 GMP 法规检查的现场应对

作者: 刘禹

手机: 13651615863

E-mail: alex.liu.shanghai@gmail.com

摘要

本文讨论制药企业如何做好欧美药管当局法规检查的准备工作,包括如何降低或消除法规检查中的常见风险。

关键词

法规检查, 调查, 裁决, 一致性, 联合检查

Handling of GMP Regulatory Inspection from US and EU Drug Administrative Authorities

Author: Liu Yu

Abstract

Handling of GMP regulatory inspections from US and EU drug administrative authorities are discussed, including how to mitigate or eliminate common risks in the inspections.

Key Words

Regulatory Inspection, Investigation, Adjudications, Consistency, Joint-Inspection

前言

法规当局对制药企业的检查,通常分为药品上市前的批准前检查,和药品上市后的 GMP 符合性检查。法规检查的结果,直接影响药品能否上市,以及已经销售的药品能否继续留在市场上。本文根据作者作为咨询员,多次协助中国制药企业应对欧美国家法规当局检查的经验,总结欧美当局法规检查中的常见风险,阐述企业如何做好检查的准备和现场应对。

对现场检查的理解

现场检查,事实上是行政机关(药管当局)调查取证的过程,即收集 GMP 符合性的证据或者反证。例如, FDA 检查员的英文名称就是 investigator (调查员)。由于调查权和裁决权的分离,检查员不能作出最终的行政裁决;但是检查员的建议和态度,对于药管当局的最终裁决有至关重要的影响。这有点像法庭:检查员提出企业不符合 GMP 的证据(缺陷项),而企业提出 GMP 符合性证据(证明缺陷项不成立;或者提出整改方案,证明整改后符合 GMP);行政机关作为法官,审核双方证据,做出最终的行政裁决。

检查与法规的“符合性”,检查员的核心工作方式是比较,如图 1 所示。

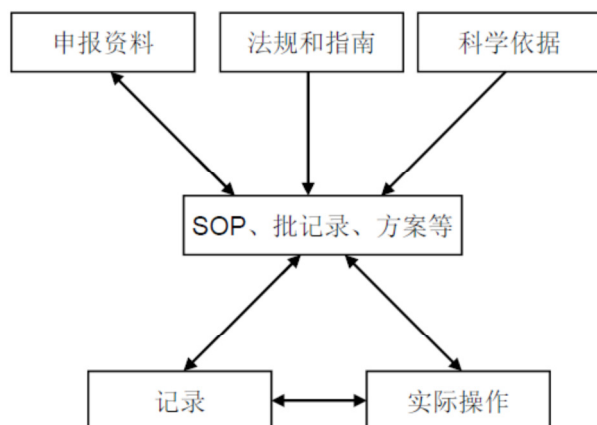


图1 - 检查员的工作方式

FDA 对于 GMP 六大系统（厂房/设备系统、物料系统、实验室系统、生产控制系统、包装系统、质量系统）的检查方式都是“企业应当建立经过批准的 SOP，以及执行 SOP 产生的记录。只要有可能，应当观察企业是否遵从 SOP。…… 如果在本系统发现缺陷，那么可能其它系统也存在缺陷；因此，需要扩展检查范围”。^[1,2]

检查的重点是下面两个一致性。第一，“SOP - 记录 - 实际操作”的一致性；如果企业能够保证这个一致性，那么即使 SOP 存在一定缺陷，药管当局也相信，企业修订 SOP 后，可以达到 GMP 符合性；如果检查员发现假记录，或者广泛存在 SOP 未得到遵守的情况，那么检查员可以用这些不利证据来弹劾整个质量体系，从而否定质量体系生成的所有证据（例如批记录）的有效性^[3]。第二，申报资料与现场和原始数据的一致性；申报资料事实上是企业与药管当局之间签订的一份合同，企业履行按照申报资料进行生产的义务，从而获得进入市场的权利；如果申报资料与现场存在严重不一致的情况，或者申报资料缺乏原始数据支持，那么合同就不能成立，企业失去进入市场的权利。^[4]

是否接受检查？

由于地理距离，欧美药管当局通常无法对中国企业突击检查，一般提前发出检查通知。收到通知后，企业首先需要弄清楚检查范围，是待批准的产品，还是已经上市的产品。需要注意的是，检查员有根据现场需要而调整检查范围的权力，因此，企业出口到对方国家的所有药品，都有可能受到检查。

弄清楚检查范围后，企业可以有三个选择：接受检查，要求检查改期，或者要求取消检查。

要求检查改期应有正当理由，例如检查日期有假期（如国庆），或者工厂硬件改造。要求取消检查通常是特殊情况，例如药管当局发错通知（我就遇到几次），或者企业还没有做好上市准备，或者企业准备暂停或者撤回申报文件。如果企业没有正当理由，但是仍然拒绝检查，那么可能导致退市的严重后果^[5]。

如果企业内部存在关键缺陷，例如现场与申报文件严重不符，或者质量体系有严重问题，那么永远不要排除取消检查的可能性；取消检查可能对销售造成重大影响，但是接受检查的后果和影响可能更加严重。作为咨询员，我曾经三次给企业做出取消检查的建议；但企业往往

想闯一闯这刀山火海,并且要求咨询员尽一切努力,用一切手段获得检查通过。咨询员在这里的角色就像律师:企业不管犯过什么过错,咨询员一旦决定接受委托,就有责任在法律和职业道德允许的范围内,为企业争取最有利的结果;咨询员应当帮助企业做出正确的决策,但是不能教企业做违法的事情。根据我的迎检经验,如果过去存在关键缺陷,药管当局通常都会给企业一定的警告和惩罚,其程度取决于问题的严重性、企业已经进行的整改的充分性、相关团体(例如客户)是否得到通知、以及企业目前质量体系的可靠性。

检查前的内审和整改

收到检查通知后,企业应当立即进行一次内审,并制定整改方案。内审应当模拟来检查的药管当局的检查习惯;如果企业缺乏经验,最好聘请外部咨询员。

下面列出一些被检查员发现的缺陷项,说明这个内审需要深入到什么程度:

- (1) 天平校验,需要称量 10 次标准砝码,企业的 10 个记录值全部相同。检查员现场要求 10 次称量同一砝码,发现称量值有变动范围。
- (2) 检查员将一种原料的多批 IR 检测图谱放在一起,发现完全相同,这在实际上是不可能的。
- (3) 申报文件中批次质量报告值,与企业内部的原始记录不一致;
- (4) 样品称量管理,不符合 USP<41>的要求;
- (5) 仓库清洁 SOP 没有得到遵守,现场较脏,也没有清洁记录。

对于过去存在的缺陷、或者检查前无法整改完成的缺陷,企业不能存在侥幸心理。企业应该正视这些缺陷,并且决定,如果检查员发现该缺陷,企业如何应对。企业没有将缺陷主动告诉检查员的义务,但是对于某些肯定会被发现的缺陷,是企业主动说出来,还是等检查员自己发现?哪种方式会带来最有利的结果?不论如何选择,最关键是要给检查员一个印象:企业自己发现了问题,企业没有刻意隐藏这些缺陷,而是已经将缺陷记录下来,正在进行整改,按照 GMP 在做事情。

现场检查中的常见风险及其应对

风险 1: 无法给检查员提供及时而准确的信息。

这种风险非常普遍,主要问题是:(1)检查员要的文件,很长时间找不到;(2)回答问题的人员不是该领域的负责人,例如质量人员回答工程问题;(3)翻译不准确。如果出现上述情况,检查员会非常沮丧,因为这会妨碍检查工作的完成;由于检查员只能根据现场得到的信息做出判断,因此,检查员可能根据错误的信息提出缺陷项,甚至将原本符合 GMP 要求的企业判定为不符合 GMP 要求。

针对问题 1,企业可以在检查前,将检查通常需要审核的文件,暂时存放在会议室临近的房间内,配备文件管理员。质量负责人陪同检查员,记录文件需求;由信息传递员,专门负责找人或者传递文件需求。

针对问题 2,企业应当划分领域(例如,偏差,变更,标准品,等等),每个领域任命一名专题专家,负责在检查员问到本领域内问题的时候,回答问题。例如偏差处理的专家,需要

非常熟悉公司偏差处理的流程,以及过去的偏差案例。专题专家就像电脑硬盘,必须能够迅速准确地提供信息,不多也不少。每个领域由谁负责,需要在检查之前确定好;专题专家在检查前,应当把相关 SOP 和记录都看一遍。

确定专题专家的时候,有一个重要的考虑,就是该人员是否能在极大压力下回答问题。检查现场压力很大,有些检查员的问题也很尖锐,有时候不允许其他人提示和交谈;无法在这种环境下调整好自己的情绪和思路的人员,并不是专题专家的理想人选。

企业人员回答问题的时候,需要记住以下原则:

(1) 在回答问题前,确保已经清楚地理解了问题;如果不理解问题,应要求检查员对问题进行澄清。

(2) 提供简洁准确的答案,不要乱扯话题,不要猜测,不要提供自己不确定的答案。可以说“让我查查”。

(3) 一定要诚实,不要试图愚弄检查员。检查员受过专门培训,也见过各种情况,直觉往往很敏锐,对人的身体语言也很敏感。

对于问题 3,欧美国家检查员大部分不懂中文,信息传递都是通过翻译人员传递(部分药管当局自己有翻译,否则需要企业提供翻译);从沟通角度看,翻译是整个检查中最关键的角色。如果检查员需要依赖企业翻译,那么这可能是企业的最大优势,一定要任命或者聘请有迎检经验的翻译。由于企业翻译对内部情况熟悉,企业人员面对自己的翻译也没有太大压力,更容易提供准确的信息;另外,企业翻译可以将中国式回答,转化成检查员容易理解的方式。对于企业翻译,检查员往往进行“确认”,即翻译传递过来的每一条信息,都要求看原始文件或记录;如果翻译能够通过“确认”,检查员会将其作为加快检查进程和获取准确信息的工作伙伴。

综上所述,现场和文件,只决定是否会有缺陷项;而企业人员给检查员的印象,会决定检查员对企业采取何种态度;而检查员的态度,对于药管当局的最终决定,有至关重要的影响。对上述风险的控制,就是控制与检查员的沟通,从而控制企业给检查员造成的印象。

风险 2: 现场出现一些低级错误。

这种风险也非常普遍,例如跑冒滴漏、抽屉内有旧记录、部分物料没有标签,等等。这些都不是重要缺陷,但是多的话,可能造成缺陷合并后升级。

下面这个检查表,是我根据迎检经验编制的。检查前 3 天和检查期间每天早上,部门主管和 QA,按照下面清单检查各个区域的现场准备。

- 现场干净整洁;
- 所有设备和仪器处于正常维护和校验状态,没有跑冒滴漏和异常声响;
- 物料可能暴露的区域,没有明显的外源异物污染风险,例如生锈的设备表面、车间内脱落的墙壁、更衣室里面有饭盒、洁净室里面的虫子、包装现场随意摆放的绑带,等等;
- 厂房没有明显的漏水痕迹;
- 所有生产设备和 QC 仪器都应当有标识和状态标志;
- 所有已清洁设备的内部,应当目视清洁,也没有污染风险;

- 所有房间内的所有物料（包括废料），都应当有标识；
- QA、QC、生产和仓库的所有抽屉，都没有散落的记录；
- 地面和墙角没有旧记录或标签；
- SOP 在现场；
- 记录在现场，没有提前写记录或者延期补写记录的情况；
- QC 样品，应当有明确的标识；
- 生产现场使用的软管，应当专用、有标识、不用时离地保存；
- QC 的取样器具干净，无污染和锈迹；
- QC 的玻璃仪器，是否清洁应当有明确标识。

风险 3：对检查员在现场发现的缺陷，纠缠辩解，或者急于整改，造成更大问题。

所有检查发现，不论企业是否在现场整改，都会进入检查报告。如果缺陷确实存在，企业应当理解检查员的主要担忧，并且承诺整改。可以现场整改的小缺陷，其整改过程都应当按照公司 SOP 执行和记录，例如厂房维护 SOP；千万不要急于整改，出现“整改行动未遵守变更控制 SOP”的更大缺陷。

如果与检查员有不同意见，应充分进行沟通，理解检查员的主要担忧，也要让检查员理解企业的立场和看法。如果沟通仍然无法消除检查员的担忧，那么不要争论，承诺在书面回复中对检查员的担忧进行针对性的回复，以便药管当局作出最终裁决。

企业人员可以阅读药管当局的检查员行为指南^[6, 7]，了解检查员在现场的行为标准，从而在现场采取合适的应对态度。

检查之后，对缺陷项的书面回复

对缺陷项的回复，应当符合“原因分析 - 影响评估 - 纠正预防措施”的逻辑。应给药管当局一个印象：缺陷的原因已经查明，已经得到系统性的整改（不仅检查员发现的问题得到整改，其它领域的类似缺陷也得到整改）。

检查员在现场提出的缺陷项，还只是个人意见；如果企业有充分理由，完全可以在回复中挑战检查员提出的缺陷项，包括关键缺陷。在欧美文化中，以证据和逻辑为基础的辩论，是专业性的表现，也是法律的必要程序，会得到充分尊重。

法规检查的新趋势

我在 2013 年经历过一次 EDQM-FDA 联合检查，5 个检查员同时来到一个企业检查。虽然联合检查已经有指南^[8]，但是还没有成熟的模式；由于不同药管当局的检查员习惯和标准不一致，联合检查速度奇慢；后来两个检查队伍还是分开了，各干各的。联合检查中，风险 1（无法及时准确地提供信息）肯定会出现，而且非常明显；检查员也坦言，对于小企业，联合检查是不现实的。因此，如果小企业接到联合检查的通知，可以尝试申请分开检查；在接受联合检查时，任何信息需求都应当以书面形式传递，避免遗漏。

过去 FDA 通常提前几个月发检查通知，企业有几个月的时间准备；再找厂房维修等理由推

迟检查的话,一年的准备时间都是有可能的。现在 FDA 已经在国内设立办公室,并且配备了一定数量的检查员,提前一周发检查通知、甚至突击检查,已经具备现实条件。企业最好做好迎检预案,并且定期演练。

检查对于企业的意义

我曾经问一个 FDA 检查员,“你这次发现的缺陷项,有几个是能够帮助企业真正改善产品质量的”?他想了想,告诉我“没有一个”。那么检查的意义何在?

我认为,一方面,不少企业对质量管理的投入不足,往往牺牲质量来换取成本和进度;法规检查迫使企业维持一个高水平的质量体系,防微杜渐,防止小问题累积成大问题。

另一方面,GMP 不断在变化,如何把握 GMP 的“度”,做到既满足要求,又不浪费资源,往往是企业内部争议的焦点,让很多企业家无法决策。合格的检查员,是这个“度”的有效传播者,能够影响企业家的决策方向。

因此,严格而公正的检查,对于企业改善质量管理,有不可估量的影响。质量管理做得好的企业,往往就是那些经常接受检查的企业。

【参考文献】

- [1] FDA, Compliance Program Guidance Manual Program 7356.002, Drug Manufacturing Inspections, 2002.
- [2] FDA, Compliance Program Guidance Manual Program 7356.002F, Active Pharmaceutical Ingredient (API) Process Inspection, 2006.
- [3] 刘禹, GMP 环境下的记录管理方法, 医药工程设计, 2012, 33 (3): 22-27。
- [4] FDA, Compliance Program Guidance Manual Program 7346.832, Pre-Approval Inspection, 2012.
- [5] FDA, Guidance for Industry: Refusal of Inspection or Access to HACCP Records Pertaining to the Safe and Sanitary Processing of Fish and Fishery Products, 2001.
- [6] FDA, Investigation Operation Manual, 2013.
- [7] EMA, EMA/385898/2013 Rev 16, Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information, 2013.
- [8] EMA/TGA/FDA/EDQM, EMA/INS/GMP/129953/2012, Programme to Rationalise International GMP Inspections of active pharmaceutical ingredients/active substances manufacturers, 2012.