

过去两年 FDA 发出 API 警告信分析: No.1 的缺陷出处是<ICH Q7 第 5 章第 5.4 节 - 计算机化系统管理>

The API warning letters of the last 21 months - facts and trends

过去 21 个月 API 警告信----事实与趋势分析

在过去 3 年中，对原料药生产商签发的警告信数量大幅增加。在 2016 年签发了 22 封，这是前一年度数量的 2 倍还要多，而其中有 10 家原料药生产商收到此令人沮丧的 FDA 信函。

给药品生产商的警告信是基于联邦法典 21CFR 第 211 部分的，在 API 警告信中的引用则是来自 ICH Q7 指南。与 21CFR211 章节相反，在药品警告信中，这些写的并不是很清楚，但原料药警告信中主要缺陷的用词（通常是黑体显示）大多数时候反映的就是 ICH Q7 指南的对应段落。因此，在大多数案例中可以清楚锁定对应条款。这也有助于对频繁出现缺陷进行频次分布统计评估，并对指定时间段内的趋势进行分析。

下面列出了 2016 财年（10 月 15 日至 9 月 16 日）以及 2017 财年 9 个月（10 月 16 日至 7 月 17 日）签发给原料药生产商的警告信的一些情况。

Inspected Sites 受检地区

印度和中国生产场所拿到的警告信在所统计时间段时占了很高比例。

地区	Land	Number of WLs in FY 2016 2016 财年数量	Number of WLs in FY 2017 (9 months) 2017 财年（9 个月）数量
中国	China	10	9
印度	India	6	8
美国	USA	2	1
英国	United Kingdom	1	1
加拿大	Canada	1	0
意大利	Italy	1	0
德国	Germany	1	0
西班牙	Spain	0	1
日本	Japan	0	1

Frequency distribution of quotes 所引用的缺陷条款分布频次

在 2016 财年缺陷中领跑者是 ICH Q7 的第 5 章，工艺设备第 5.4 节计算机化系统，第 5.43 段。此段要求如下：

计算机化系统应具备足够的控制以防止未经授权进入或修改数据。应有控制防止数据遗漏（例如，系统关闭时未捕获到数据）。应记录所有对数据所做的修改，记录之前录入的内容、由何人做的修改以及何时做的修改。

警告信中总计有 12 次引用了“未经授权进入原始电子数据”。大部分案例描述了数据造假，例如，在选择了一个合格结果之后删除“不好的”分析（HPLC）、捏造审计追踪中元数据、修改分析日期等。这些缺陷出现在 6 家印度生产商、5 家中国生产商和 1 家德国生产商警告信中。

排在第二位的是质量管理，与 ICH Q7 第 2 章质量管理有关。尤其多的是对“质量相关活动进行及时记录的要求”违规情况有 6 次，该段落内容如下：所有与质量有关的活动应在执行时即行记录。

这里，FDA 检查人员发现填写不完整的批记录，以及频繁地在操作完成之后将所测得值从备忘本中写入正式方案中（有一部分甚至是“凭借记忆”，也就是说没有备忘单）。这一条在中国生产商警告信中出现 4 次，印度生产商中出现 2 次。

2017 年财年的缺陷分布看起来有点不太一样。总计有 11 次引用了第 5 章工艺设备的 GMP 违规，在此领域来说是相对比较高的。所引用的条款直接指向第 5.4 节计算机化系统第 5.43 段“未经授权的数据进入”，但数量已明显下降至 5 次（2 家印度，2 家中国，1 家日本生产商）。还有 5 个缺陷引用的是 5.2 节“设备维护和清洁”中 5.21 条款，其中要求如下：

应为原料药和中间体生产所用设备建立清洁和清洁后放行使用程序。清洁程序应包括有足够的详细内容使得操作人员可以能重复的有效方式对每类设备进行清洁.....

有该类缺陷的警告信是签发给 3 家印度、1 家美国以及 1 家西班牙生产商的。签发给西班牙生产商的警告信还描述了与生产设备不适当有关的 GMP 违规情况，引用的是 5.1“设计和构造”第 5.11 段（设备构造应使其与原料、中间体和原料药接触的表面不会改变中间体和原料药的质量，使其超出官方或其它既定标准之外）。

2017 财年的缺陷中真正最频繁的缺陷是与第 2 章“质量管理”有关。总体来说，警告信描述了 12 个 GMP 违规情况是违反“质量保证原则和质量部门职责相关”（2.1 原则，2.2 质量部门职责和 2.3 生产活动职责），是 2016 财年的 2 倍。具体情形从完全没有质量部门（例如，你公司没有质量部门.....你们的销售人员在 COA 中“QC 主管”下签名。在没有实施检测的情况下，你们销售部门人员还在“检测人”下面签名）到缺乏基本的 GMP 文件（例如，你公司没有书面的供应商确认、重新标签和重新包装操作、取样、生产放行、稳定性和文件保存程序.....）。

还有 12 个 GMP 缺陷是关于 QC 和化验室的。尤其引起 FDA 检查人员申斥的是对 OOS 结果的原因所进行的调查不完整，或完全没有进行调查。在质量管理和化验室控制这方面 GMP 违规的警告信接收者---除了 1 家美国公司外-----无一例外都是印度和中国的 API 生产商。

看看警告信里的这些幽怨的用词，“对电子数据及其修改权限没有制订制度”到“质量部门未尽到其职责以及 QC 化验室的错误”，显示出有点偏出 GMP 违规的趋势了。而数据完整性违规情况貌似仍是目前最大的问题，对于远东生产场所来说尤其如此。让我们拭目以待 2017 财年结束时的警告信分析，看看是否会不幸言中。