

合规性和产品质量

幻灯片 1

本演示文稿将对合规性和产品质量加以讨论，是关于演示文稿“CBER 监管产品的检查”的后续话题，将介绍检查之后发生的情况。

幻灯片 2

在本演示文稿中，将讨论监管措施、召回和产品偏差报告。

幻灯片 3

在完成检查之后，FDA 期望企业自愿采取措施达到合规；也就是说，期望该企业自愿纠正检查过程中发现的问题。FDA 将与企业合作执行所需的纠正措施。如果自愿合规行不通，则 FDA 将采取措施以确保合规性。如果存在对健康的直接危害，则 FDA 将立即采取措施保护公众健康。

幻灯片 4

如果在检查场所发现任何问题，则可以在检查时向企业签发 FDA483 表。检查结束后，FDA 的首要任务是编写企业检查报告 (EIR)，其中将包括 483 表所包含的每个观察项相关的说明。此过程可能需要一些时间。检查小组负责人的职责之一是获取并核对检查小组所有检查员各自分配的最终报告部分。由于每位检查员负责的日常工作非常繁多，因此及时完成上述任务可能会变得复杂，这可能会分散小组成员处理各自企业检查报告的精力，因此由小组负责人确保将所有任务汇总在一起。除了对 483 表的每个观察项做出说明之外，企业检查报告还应包括一切证据，以作为支持检查结果的证明。一旦检查小组完成了企业检查报告的初稿，合规人员便会进行证据审查。如果该企业自检查之日起就已对 483 表观察项做出了答复，则也可以在企业检查报告中参考这些答复。对于 CBER 监管的产品，企业检查报告通常先由 FDA 监管事务办公室 (ORA) 进行审查，然后再由 CBER 进行审查。

对于国外检查，因为 CBER 是海外地区检查的主要负责部门，因此海外地区的企业检查报告直接由 CBER 进行分析。

幻灯片 5

对于 FDA 来说，业界对 483 表的答复是否深思熟虑是极其重要的。此外，答复必须完整，应解决所有潜在的产品影响问题，包括对受观察结果影响的其他批次产品的审查，以及已经采取或将要采取纠正措施的实施日期。答复还应扩大 483 表观察结果的范围，以涵盖所有制造的产品或制造的其他步骤，这样可以受益于更全面的纠正措施和产品影响的审查。企业需要研究观察项对其其余业务的影响。答复通常包括立即采取的纠正措施，并提出长期整改措施以防止再次发生问题。尽管 FDA 希望及时得到答复，但应权衡答复的快速性与彻底性。

幻灯片 6

FDA 根据检查结果而采取的监管措施在《监管程序手册》(RPM) 中有明确规定，该手册可在线进行查看。FDA 可以选择与企业举行监管会议，作为建议性措施发布信函或采取强制性措施。强制性措施分为两类-行政措施或法律措施。

幻灯片 7

至于监管会议，FDA 可以致电一家企业，并要求召开会议。会议过程中 FDA 通常会向企业提出需要解决的问题。召开监管会议反映了 FDA 存在疑虑，并希望给予该企业解决疑虑的机会。在召集此类会议时，企业应认真地对待。

幻灯片 8

建议性措施有几种类型，主要采取非正式的劝诫信形式。第一种此类劝诫信是警告信。在采取强制性措施之前，FDA 没有发出警告的法律责任，但是发出此类信函可以允许 FDA 在无需采取进一步行动的情况下陈述其立场。同样，警告信是为了引起企业的注意，并希望促使其自愿遵守。

幻灯片 9

警告信要求企业在收到警告信后的 15 个工作日内给予答复。此类信函是次日送达，也会传真至该企业。其他政府机构也会收到此类通知，因此，如果签发了此类信函，其他政府机构也会了解情况。这一措施促进企业合规性。此类信函会公布于 FDA 的网站。如果企业要求，也可以公布企业对警告信的答复。警告信中还会说明针对 483 表答复中的一切不足之处。警告信的第一部分通常会涉及检查发现的非常严重的问题，其次会列出 FDA 关于 483 表答复的所有疑虑。警告信应视为 FDA 在采取进一步强制性措施之前对自愿遵守做出的最后尝试。

幻灯片 10

劝诫信的另一种形式是无标题信函。无标题信函所反映的疑虑与警告信关注的程度不同。无标题信函的内容是针对确实存在的问题，而 FDA 希望受检公司就这些问题进行沟通。此类信函要求给予答复。

FDA 不会通知其他联邦机构此类信函的发布，并且此类信函不包括警告声明，因此称为“无标题信函”。在起草警告信和无标题信函时，FDA 对其进行程序性审查的方式相同。

幻灯片 11

此幻灯片展示了 2004 年到 2009 年财政年度针对生物药品和医疗器械发行的两类信函（警告信和无标题信函）的数量图表。数量呈上下波动，均无明显上升或下降趋势。

幻灯片 12

警告信中反复出现对一些条款的引用。在此张幻灯片上可以看到针对药品生产的五个最常引用的条款。这些条款与《美国联邦法规》(CFR) 第 211 部分详述的有关药品制造的具体监管要求进行了相互参照。引用次数最多的是第 211.192 部分，即未能彻底调查任何原因不明的缺陷或某批或其任何组件未能符合其规格的情况，这始终是一个严重的问题。引用次数第二多的是第 211.22 部分，即具体针对质量管理部门及其缺陷。

警告信描述了此类缺陷，并反映出质量部门并未履行其职责。其次引用的是第 211.160 部分，即未能建立科学合理适当的规范文件，并且未能确保质量管理部门审查并批准了此类规格文件。再次引用的是第 211.100 部分，即企业未能建立并遵循书面程序，或未能证明未遵守这些程序的理由。最后引用的是第 211.113b 部分，即企业未能建立并遵循旨在防止微生物污染的适当程序，由于 CBER 的大多数产品都需经过无菌处理，因此这是一个非常重要的问题。

幻灯片 13

尽管《美国联邦法规》规定中的第 211 部分可适用于药品，但 FDA 仍然关注生产过程的上游部分。如果 FDA 在上游加工过程中发现问题，则可以援引《美国联邦法规》中针对涉及产品生产和过程控制的药物中间体和物质的具体条款。此外，还可引用针对故障调查、建筑物和设施缺陷、清洁或维护问题、实验室管理，以及与药品一样普遍存在的质量部门缺陷的条款。

幻灯片 14

对于生物设备，警告信最常引用的五个条款与针对药品的五个条款实际上非常相似。尽管规定有所不同，但其条款内容与药品的条款内容非常相似，例如，未能建立和维护说明过程控制的控制程序。

幻灯片 15

现在我们来讨论强制性措施。那么，决定采取强制性措施时会考虑哪些因素？需要考虑的因素很多。首先，是企业的合规历史，其当前的违规行为是否与之前的违规相似或重复？有时在多次检查中会看到相同的违规情况。企业是否未能履行其做出的承诺或维持其承诺？当前的违规行为是否是蓄意的或公然违规？是否存在任何违规行为有可能造成伤害或死亡？除违规行为可能造成伤害或死亡外，没有任何单一的考虑因素可以作为决定性因素。

幻灯片 16

现在让我们来讨论行政措施。此类行政措施实际上被认为是强制性措施。

CBER 的行政措施分为两类，即针对许可产品的行政措施，以及针对人体细胞、组织以及基于细胞和组织的产品（HCT/Ps）的行政措施。对于许可产品，如果其对健康有直接危害，则会暂停其许可。对于持续违反许可要求和现行药品生产质量管理规范（CGMP）的情况，则会撤销其许可。通常，在撤销许可之前，FDA 会发送撤销意向通知，此通知会告知接收者，由于其持续的违规行为，FDA 打算撤销该企业的许可证。此信函通常会引起企业的注意。对于人体细胞、组织以及基于细胞和组织的产品，如果严重违反人体细胞、组织以及基于细胞和组织的产品规定，则会签发扣留、召回和/或销毁产品的命令。如果存在重大违规行为并危害健康，则会签发停止制造人体细胞、组织以及基于细胞和组织产品的命令。

幻灯片 17

以下是一些示例。对于人体组织生产商而言，2006 年是繁忙的一年。生物学组织服务部（BTS）已于 2006 年 1 月 31 日被责令停止进行生产。供体转介服务部（DRS）也已于 2006 年 8 月 18 日被责令停止进行生产。虽然已销售的存在问题的人体组织已被召回，但是 FDA 认定该企业的严重违规行为对健康产生了危害，因此导致了此类前所未有的措施。

幻灯片 18

对于生物学组织服务部下达的停产命令是因为该企业没有对供体有关传染病危险因素进行充分筛查。FDA 发现了无数的死亡证明与从州卫生部门获得的死亡证明不一致的情况，包括死因、死亡地点、死亡时间和近亲身份。

幻灯片 19

在生物学组织服务部案例中，众多个人被定罪，并被不同当局起诉。罪名包括盗窃尸体、伪造文件、严重盗窃罪和企业腐败，刑期从 6 年半至 58 年不等。在此类起诉中 FDA 与联邦、州和地方当局都进行了合作。

幻灯片 20

对供体转介服务部下达的命令其原因与生物学组织服务部非常相似。FDA 发现了许多供体转介服务部提供的信息与 FDA 从死亡地点所在州获得的死亡证明不一致的情况。例如，死因、死亡地点或死亡时间与州死亡证明不符。此案例也导致了一些个人被起诉。

幻灯片 21

针对这些命令，FDA 与已经收到命令中涉及的人体细胞、组织以及基于细胞和组织的产品国家/地区的国外监管部门进行了联系，并提供了可用的更新信息。大约有 25000 件生物学组织服务部的产品被出口至国外地区，数量非常庞大。而供体转介服务部出口至国外的产品则相对较少。

幻灯片 22

现在我们开始讨论法律措施。FDA 可以采取的法律措施包括扣押、禁制令、同意令和诉讼。

幻灯片 23

扣押本质上是指对财产的扣留，因此 FDA 可以扣押企业财产，相关命令由美国联邦法院的法官或裁判官发布。FDA 会提供宣誓证词和其他证据，以为其确定该企业违反《食品、药品与化妆品法》提供合理根据。该企业不会收到关于将要进行扣押的任何通知，CBER 的目标是在收到现场建议后的三日内发起扣押。

幻灯片 24

扣押时，标的物通常由美国法警扣押，会在 FDA 代理人或研究人员的陪同下进行。此后，此类物品会受联邦法院的管辖，因此此类物品不会被送至其生产企业或 FDA。

幻灯片 25

禁制令是一项法院命令，命令企业做某事或停止做某事。禁制令必须获得司法部消费者诉讼办公室的批准并由其送交。在送交之前，该企业会收到预先通知。禁制令授权 FDA 检查该企业的设施，关闭运营和处置物品的权力。违反禁制令的条款可能会导致民事或刑事藐视法庭罪。

幻灯片 26

同意令的要求没有禁制令那么严格。同意令是双方均同意的法院命令。同意令可以是永久有效也可以是限期有效，可以很精确也可以很宽泛。重要的是，如果符合某些条件，同意令可以允许制造商继续生产和销售医疗必需品。

有些产品可能不允许销售，但 FDA 可以把那些医疗必需品挑选出来，在某些情况下允许其继续生产和销售。同意令还可以具体列举个人姓名。

幻灯片 27

由于虚假陈述或干扰调查，民事诉讼可能会导致民事处罚。例如，在 FDA 检查期间销毁文件；故意隐瞒问题；妨碍 FDA 调查人员；以及在禁止的情况下提供服务。如果某人被明令禁止提供服务并仍继续提供服务，则将受到民事起诉。

幻灯片 28

刑事诉讼。刑事诉讼前，根据第 305 节的规定，可能会因藐视民事秩序先举行听证会。违反《美国联邦法规》第 18 篇的规定可能会导致刑事诉讼，如侵犯履行其职责的联邦雇员（比如正在检查的检查员）就是此类违规行为，另外，共谋诈骗美国或邮件欺诈也是违反《美国联邦法规》第 18 篇的其他例子。

幻灯片 29

召回。在《美国联邦法规》中，召回被定义为一种自愿措施，代替了 FDA 发起的针对产品清除或修正的法律措施。这是企业自愿履行保护公众健康的责任所采取的措施。

召回主要分为 I 级，II 级或 III 级。I 级召回代表健康危害最为严重。CBER 的绝大多数召回均是自愿的。

幻灯片 30

以下是 2005 年到 2008 年财政年度之间 CBER 产品召回批次的细目分类。尽管这些数字表明，血液产品召回的数量最多，但这在某种程度上具有误导性，因为一个单位的血液产品被认为是一个批次的产品。对于非血液产品，一个批次可以由数百、数千或数万个单位产品组成。因此，这些数字仅能说明部分情况。

幻灯片 31

对于人体细胞、组织以及基于细胞和组织的产品，在 2006 年和 2007 年财政年度，分别有 13 次和 7 次 I 级

召回，绝大多数召回与前述的生物医学组织服务部和供体转介服务部的案件有关。例如，在 2006 年 13 次召回中的 9 次召回以及在 2007 年 7 次召回中的 5 次召回均与生物医学组织服务部或供体转介服务部有关。CBER 在 2008 年财政年度有 4 次 I 级召回，其中 3 次是针对人体细胞、组织以及基于细胞和组织的产品召回。

幻灯片 32

规定要求提交生物制品和人体细胞、组织以及基于细胞和组织产品的偏差报告。对于生物制品和血液产品，此规定于 2001 年已开始实施，要求在发现偏差之日起 45 日内必须提交此类报告。对于人体细胞、组织以及基于细胞和组织的产品，此规定于 2005 年开始年实施。

幻灯片 33

生物制品偏差报告（BPDR）包含哪些内容？具体说来，此报告表明了与动态药品生产质量管理规范、规定、标准或规范的偏差，其可能影响安全性、纯度、效力，或者表明了意外或不可预见的事件，其可能会影响安全性、纯度、效力，并且存在于设施或合同规定的设施之中，并涉及已销售的产品。如果产品尚未脱离制造商的管理并且尚未销售，则不必提交生物制品偏差报告。

幻灯片 34

对于人体细胞、组织以及基于细胞和组织的产品，偏差报告包含哪些内容？第一，与传染病预防、传播或污染的适用规定偏差的事件。第二，可能与传染病传播或潜在传播有关的意料之外和不可预见的事件，或可能导致人体细胞、组织以及基于细胞和组织产品污染的事件。或第三，与核心 CTGPs 和已销售的人体细胞、组织以及基于细胞和组织产品的偏差。同样，企业必须报告发生在其设施或在合同协议或其他安排下为该企业执行制造步骤的设施中发生的偏差事件。在发现偏差之日起 45 日内也需要提交此类报告。

幻灯片 35

FDA 有广泛的执法策略和手段以确保遵守法律，如问题的沟通和司法部的刑事诉讼。

幻灯片 36

关于“合规性和产品质量”的演示文稿到此结束。

在此感谢为其制作做出贡献的人员。谢谢！