

中美两国药品 GMP 合规检查信息及相关数据库的比较研究[△]

申琦*, 李年苏, 梁毅[#](中国药科大学国际医药商学院, 南京 211198)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)22-3035-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.22.03

摘要 目的:为进一步完善我国药品生产管理规范(GMP)合规检查信息及相关数据库的建设提供参考。方法:汇总中美两国药品监管部门相关网站上关于药品GMP合规检查的相关信息,从检查报告格式及内容、年度报告和数据库建设等方面进行比较分析,对我国药品检查信息及相关数据库的完善提出建议。结果与结论:我国国家药品监督管理局的合规检查信息及数据库功能与美国FDA相比存在较大差距。对于药品GMP合规检查信息,美国FDA建有比较专门的数据库,并具有高级检索功能,便于公众使用检索信息;而目前我国数据库专栏并不完善,只能按序浏览,几乎不具备检索功能,并非真正意义上的信息数据库。美国FDA在药品GMP合规检查信息内容中,对缺陷的阐述、给企业提供的建议或帮助及关键数据的保密等措施都较为科学和人性化,且公布较为及时;而我国食品药品审核查验中心发布的与药品GMP合规检查相关的飞行/跟踪检查通报内容详细程度略差,缺陷归类划分不明晰,从检查结束到通报发布的周期较长。建议我国药品GMP合规检查信息及数据库功能应从扩大药品GMP检查信息收录种类及范围、完善检索功能、提供数据库配套使用说明书、细化报告内容等方面进行完善。

关键词 药品生产管理规范;合规检查;信息;数据库;中国;美国;比较

Comparison Study of Drug GMP Compliance Inspection Information and Its Database between China and America

SHEN Qi, LI Niansu, LIANG Yi (School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for further improving China's Good Manufacturing Practice (GMP) compliance inspection information and the construction of related database. METHODS: The relevant information on drug GMP compliance inspections from the websites of drug administration departments in China and America were collected, compared and analyzed from the aspects of the format and content of inspection report, annual report and database construction. The suggestions were put forward for the improvement of China's drug inspection information and related databases. RESULTS & CONCLUSIONS: There was a large gap in the compliance inspection information and database functions between China NMPA and US FDA. For the drug GMP compliance inspection information, US FDA had established a special database to facilitate the public to use the search information, and had advanced search capabilities. At present, the database in China was not perfect and not a true meaningful database. It can only be browsed in order, and had almost no search function. In the content of drug GMP compliance inspection information, US FDA had made scientific and humanized measures for the description of defects, the advice or assistance provided to enterprises, and the confidentiality of key data, and the publication was timely. The details of the flight/tracking inspection notifications related to drug GMP compliance inspection issued by China CFDI were slightly poorer, and the classification of defects was not clear. The period from the end of the inspection to the release of the notification was longer. It is suggested that China's drug GMP compliance inspection information and database functions should be improved from expanding the types and scope of GMP inspection information, improving the search function, and providing database instruction manual and refining the report content.

KEYWORDS Good Manufacturing Practice; Compliance inspection; Information; Database; China; America; Comparison

目前,我国《药品生产质量管理规范》(Good Manufacturing Practice, GMP)合规检查信息主要由国家药品监督

[△] 基金项目:江苏省研究生培养创新工程研究生教育教学改革立项课题(No.JGZZ18_019)

* 硕士研究生。研究方向:国内外药品注册、药品质量认证。电话:025-86185183。E-mail:shenqi199531@163.com

[#] 通信作者:教授,硕士生导师。研究方向:国内外药品注册、药品质量认证。电话:025-86185183。E-mail:ly606@sohu.com

管理局(National Medical Products Administration, NMPA)食品药品审核查验中心(Center for Food and Drug Inspection of NMPA, CFDI)予以公示^[1]。但是该网站公示信息仅起到告知作用,公众无法深入地对其信息进行获取并进一步研究。而美国在GMP合规检查信息公布以及数据库建设和使用方面的经验较为丰富,故笔者通过查询中美两国药品监管部门发布的相关检查信息及

数据库,从检查报告格式及内容、年度报告和数据库建设等3个方面进行比较分析,旨在为完善我国药品GMP合规检查信息及数据库建设提供借鉴。

1 美国药品GMP合规检查信息及数据库

美国药品GMP合规检查主要由FDA的法律事务办公室(Office of Regulatory Affairs, ORA)负责^[2],信息的公布通常会联合药品评审和研究中心(Center for Drug Evaluation and Research, CDER)或生物制品评审和研究中心(Center for Biologics Evaluation and Research, CBER)。美国《信息自由化法案》(*Freedom of information Act*)中要求FDA相关部门网站的“电子阅览室(Electronic reading rooms)”栏目必须向公众开放并定期回复相关信息,同时应具备电子搜索和索引功能^[3-5]。FDA的药品GMP合规检查相关信息即收录于CDER、CBER和ORA的“电子阅览室”栏目中,其中最重要的检查信息是现场观察/缺陷报告(483 inspectional observations from FDA,以下简称“483报告”)和警告信(Warning letter)。

1.1 483报告

483报告是FDA在对食品、药品、医疗器械和兽药等生产企业进行现场检查时,依据相应规程把不符合GMP要求的内容按FDA文件中第483号表格的形式给出的报告^[6]。由于483报告涉及领域较广,本研究只选择ORA“电子阅览室”中与药品相关的483报告进行检索和示例分析。

1.1.1 483报告数据库介绍及近年美国483报告数量统计 ORA的“电子阅览室”仅提供关键词检索和记录类型检索,检索结果以表格的形式予以呈现^[4](如图1所示)。该表格包含记录日期、FDA标识(FDA establishment identifier, FEI)号、公司名称、记录类型、状态、企业类型和发布日期等7项内容,并可实现正序、倒序或同类排序功能,其中“记录类型”一栏可以点击查看该条记录下的详细报告内容;此外,页面还可显示筛选功能的自动计数结果。尽管ORA的“电子阅览室”具备高级检索功能,但此功能尚不够全面,例如无法实现对某一固定时间段信息的筛选。

经检索,2012—2018年,ORA“电子阅览室”栏目共收录了483报告807条,其中与人用药品或原料药生产相关的记录共507条,占62.83%。2012—2018年ORA“电子阅览室”栏目中483报告数量统计见图2。由图2可以看出,无论是483报告总数还是人用药品或原料药生产相关报告的数量,均基本呈逐年上升趋势。

1.1.2 483报告格式及内容 483表格主要分为3个部分,即检查基础信息、报告内容相关说明和具体观察内容^[7](如图3所示)。第1项内容是检查基础信息,一般在

Filter by Keywords: Filter by Record Type: 483

Showing 1 to 1,279 of 1,279 entries (filtered from 1,821 total entries)

Show All entries

Record Date	FEI Number	Firm Name	Record Type	State	Establishment Type	Date Posted
03/05/2019	30110087152	Downing Labs, LLC	483	TX	Producer of Sterile Drug Products	03/06/2019
03/05/2019	3003434972	Leiter's Enterprises, Inc.	483	CA	Outsourcing Facility	03/06/2019
03/05/2019	3011430551	Brookfield Medical/Surgical Supply, Inc.	483	CT	Outsourcing Facility	03/06/2019
03/05/2019	3011888866	Barclay, Luke, Pillal Specialty Pharmacy, PLLC	483	NV		03/05/2019
02/21/2019	3014857565	Lifetime Value Pharmacy III Inc.	483	CA		03/11/2019
02/14/2019	3003531601	Michigan Medicine	483	MI	Producer of Sterile Drug Products	03/05/2019
02/14/2019	3006372310	Intralhalal Compounding Specialist, LLC	483	LA		03/11/2019
01/29/2019	3002946837	Pharmacy Resources Incorporated	483	CO	Producer of Sterile Drug Products	03/11/2019

图1 ORA的“电子阅览室”栏目检索结果示例
Fig 1 Example for retrieval results of ORA “electronic reading room” column

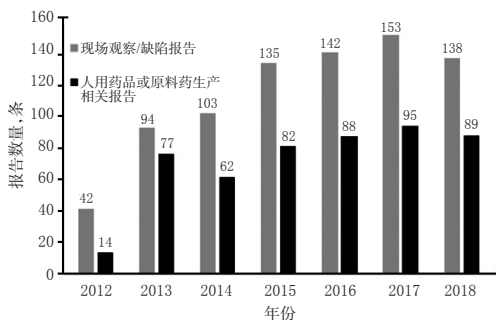


图2 2012—2018年ORA“电子阅览室”栏目中483报告数量统计

Fig 2 The number of 483 inspectional observations reports in the ORA “electronic reading room” column during 2012-2018

首页中展示,内容包括执行此次检查的行政部门的相关信息(如FDA地方办公室的地址及联系方式),执行检查的起止时间,FEI号,报告签收人及其职务,检查员,发布日期,接受检查企业的名称、地址、所在城市以及接受此次检查的药物或其原料药的剂型或种类。第2项内容是报告内容相关说明,报告一般会就此次检查时的相关问题作出说明,例如“下述观察内容仅仅是FDA检查员在检查时的个人意见,不代表FDA最终合规裁定结果。如企业对观察到的缺陷条款不同意,或者针对缺陷进行了改进或计划改进,在此期间可以与FDA检查员进行沟通或向FDA地方办公室提交材料”。第3项内容是检查中的具体观察内容,也是报告的核心内容,其对于检查中发现的缺陷项的描述,整体上是分级进行的,主要分为3个等级,即关键缺陷、重大缺陷和其他(或次要)缺陷。关键缺陷是指该缺陷已经产生并导致企业生产有很大的风险,如无菌生产企业缺乏灭菌验证;重大缺陷是非关键缺陷,包含严重背离GMP或严重背离生产许可证

的条款、未履行批放行标准程序和授权人未履行法律责任等情形中的一种或多种;其他缺陷则是指该缺陷无法分类为关键或重大缺陷,但是已明确违反GMP要求,例如到期日未校正设备等。部分483报告还会依据《美国联邦法规》21条211部分(*Code of Federal Regulations, Title 21: Parts 211, 21 CFR 211*)动态生产质量管理规范(Current Good Manufacturing Practice, cGMP)相关内容以及其他相关药品生产检查合规文件中对药品生产系统建议的分类,将检查中发现的具体缺陷项归为六大系统,即质量系统、实验室控制系统、生产系统、厂房设施与设备系统、物料系统、包装与贴签系统^[7],并分条阐述具体缺陷内容,必要时根据企业生产实际举例。而在举例阐述时,若涉及企业生产和检验等过程的关键工艺参数和数据等,均采用涂抹方式予以隐藏。此外,企业应在收到该报告后的15个工作日内,进行整改或拟定整改计划并回复FDA。

FIRM NAME Downing Labs, LLC	STREET ADDRESS 4001 McEwen Rd Ste 110
CITY, STATE, ZIP CODE, COUNTRY Dallas, TX 75244-5020	TYPE ESTABLISHMENT INSPECTED Producer of Sterile Drugs
This document lists observations made by the FDA representative(s) during the inspection of your facility. They are inspectional observations, and do not represent a final Agency determination regarding your compliance. If you have an objection regarding an observation, or have implemented, or plan to implement, corrective action in response to an observation, you may discuss the objection or action with the FDA representative(s) during the inspection or submit this information to FDA at the address above. If you have any questions, please contact FDA at the phone number and address above.	
DURING AN INSPECTION OF YOUR FIRM WE OBSERVED: OBSERVATION 1	
Equipment was not disinfected prior to entering the aseptic processing areas.	
Specifically, your firm's pharmacy I.V. support staff and pharmacy technician failed to disinfect:	
1. A (b) (4) beaker containing (b) (4) liquid EDTA Disodium drug product.	
2. A pair of scissors utilized to open packages in the ISO 5 environment.	

图3 美国FDA 483报告格式及内容示例

Fig 3 Example for the format and content of 483 reports of US FDA

1.2 警告信

警告信是FDA用来告知被检查企业或个人存在违反《联邦食品药品和化妆品法案》(*Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, FD & C Act*)情况的信件。FDA中央或地区办公室审核检查员提交企业调查报告(Establishment investigation report, EIR)后,如发现企业有不符合GMP的地方并需要官方采取控制措施时,往往会向企业签发警告信,并在信中提出整改要求,这是FDA采取官方控制措施前的最后沟通途径^[8]。企业应在收到警告信后的15个工作日内,对其中的观察项进行整改或拟定整改计划,并及时向FDA回复;若不采取措施,FDA将会采取没收药品、禁止生产和提起公诉等制裁措施。

1.2.1 警告信数据库介绍及近年美国警告信数量统计

美国FDA的警告信发布在FDA信息自由办公室(Freedom of Information)的网站上。该网站警告信检索的方式分为两种:按时间检索和按关键词检索,同时具有分类检索导出功能^[9]。按时间检索是指按警告信的发布时间(年份)检索,网站会实时更新,以年为单位形成

警告信汇总表。目前该数据库中最早的警告信发布于2005年。按关键词检索除一般以关键词进行的简单检索外,该网页还提供按公司名称、发布时间(或时间段)、发布警告信的部门以及警告信主题等高级检索功能,详见图4。

图4 美国FDA警告信数据库高级检索页面

Fig 4 Advanced retrieval page of US FDA warning letters database

笔者尝试按年份检索2013—2018年共6年的数据,结果共检索得到3708条信息。其中,CDER、CBER和ORA作为药品审评和检查的主要部门共发布警告信403条,占10.87%;与药品GMP合规检查相关的警告信共计1100条,占29.67%。从CDER单个部门来看,6年中共发布381条信息,其中cGMP合规检查相关的警告信有222条,占CDER所发布警告信总数的58.27%,详见表1。由表1可见,尽管FDA发布的警告信数量总体呈逐年下降趋势,但由CDER发布的数量却逐年增加,且药品cGMP合规检查方面的警告信数量总体亦逐年上升,近年甚至占比过半。

表1 2013—2018年美国FDA发布的警告信数量统计
Tab 1 The number of warning letters issued by US FDA during 2013-2018

年份	FDA发布的警告信 总数,封	CDER发布的警告信		
		总数,封	cGMP相关总数,封	cGMP相关占比,%
2013	682	50	21	42.00
2014	705	43	17	39.53
2015	702	43	20	46.51
2016	654	63	44	69.84
2017	537	88	61	69.31
2018	428	94	59	62.77
合计	3708	381	222	58.27

1.2.2 警告信格式及内容 警告信是以信件的形式向受警告企业签发的,一般会在信件内容开始前注明受警告企业的相关信息(如通信地址、联系人信息等),在正文结束后给出FDA相关部门的联系方式等;而正文内容大致可分为4个部分:检查事实与违法情况的说明、不符合法规要求的具体情况描述、咨询建议、最终结论(如图5所示)。第1部分对检查事实与违法情况的说明包括告知被检查企业地址、时间和其违返的法律、文件的相

关条款。第2部分是对企业不合法规要求的具体情况描述,这也是警告信中最主要的部分,占比最大。与483报告的相关内容类似,警告信分条列举违法事实并进行说明,包括:概述企业违规之处,并告知其不符合21 CFR 210 & 211的具体条款;具体阐述违规事实,必要时举例说明;告知企业先前答复内容不充分,缺少哪些文件或证明材料的支撑,或在回复此警告信时应当再提交哪些文件或证明材料。第3部分建议聘用有资质的顾问或专家来协助受警告的企业,全方面处理和改进缺陷以使其满足cGMP要求。第4部分为最终结论,并提醒企业注意FDA在警告信中指出的缺陷项并非全部不合格信息,建议企业应彻底自检,筛查所有隐患并采取措施;与此同时,企业在纠正所有违规行为或满足cGMP要求前,FDA会对企业采取适当的针对性控制措施,例如拒绝批准该企业所有新的申请或补充申请等。企业应在15个工作日内以书面形式回复,例如说明将采用何种措施纠正及防止问题再次发生;倘若不能完成,需说明原因并给出计划。

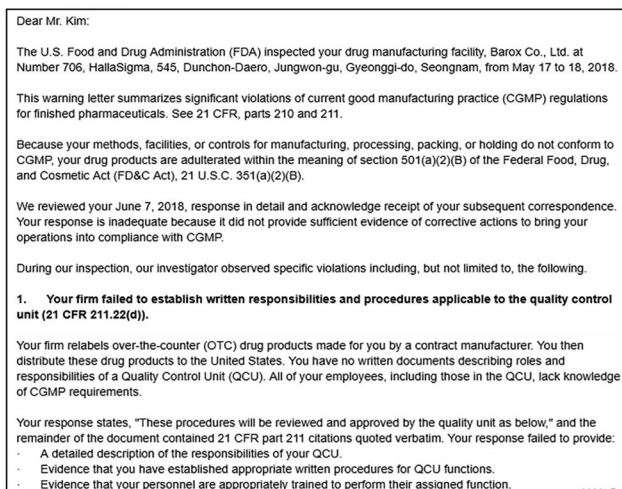


图5 警告信格式及内容示例

Fig 5 Example for the format and content of warning letters

1.3 美国FDA对483报告的内容统计

除日常发布483报告和警告信外,美国FDA还会向调查员或检查员提供相关信息,如一些手册、指南和其他参考内容(包括FDA使用的表格、桔皮书以及监管信息)等来帮助其开展日常检查活动。其中有一项特别值得关注,即FDA对其各财政年(上一年10月1日至下一年9月30日)483报告的统计,主要统计报告内药品、医疗器械等众多领域各类观察项目被提及的频次。笔者尝试检索了2013—2018年共6个FDA财政年(即2012年10月1日—2018年9月30日)人用药品或原料药生产相关的483报告的统计数据,共检索到4 114条信息,占

所有483报告相关信息的14.1%,详见表2。483报告内容统计汇总表的内容包括缺陷项及其详细内容,同时指出该缺陷项的参考依据,并对违背此条款的频数予以统计,并按发生频次降序排列,以便检查员能够清晰地了解到某财政年度内药品生产企业在进行现场检查时最常出现的问题^[9],也为企业自检提供了重点和方向,详见图6。

表2 美国FDA 2013—2018财政年483报告内容统计
Tab 2 The statistics of content of 483 reports issued by US FDA during fiscal year 2013-2018

FDA财政年	483报告相关信息,条	人用药品或原料药生产相关的483报告相关信息,条	占比,%
2013	5 050	690	13.7
2014	4 943	645	13.0
2015	4 751	678	14.3
2016	4 528	691	15.3
2017	5 045	694	13.8
2018	4 910	716	14.6
合计	29 227	4 114	14.1

Cite Id	Reference Number	Short Description	Long Description	Frequency
1105	21 CFR 211.22(d)	Procedures not in writing, fully followed	The responsibilities and procedures applicable to the quality control unit are not [in writing] [fully followed]. Specifically, ***	185
3603	21 CFR 211.160(b)	Scientifically sound laboratory controls	Laboratory controls do not include the establishment of scientifically sound and appropriate [specifications] [standards] [sampling plans] [test procedures] designed to assure that [components] [drug product containers] [closures] [in-process materials] [labeling] [drug products] conform to appropriate standards of identity, strength, quality and purity. Specifically, ***	124
2027	21 CFR 211.192	Investigations of discrepancies, failures	There is a failure to thoroughly review [any unexplained discrepancy] [the failure of a batch or any of its components to meet any of its specifications] whether or not the batch has been already distributed. Specifically, ***	100
1361	21 CFR 211.100(a)	Absence of Written Procedures	There are no written procedures for production and process controls designed to assure that the drug products have the identity, strength, quality, and purity they purport or are represented to possess. Specifically, ***	91

图6 美国FDA 2017财政年的483报告内容统计结果示例

Fig 6 Examples for the statistical results of the content of 483 reports issued by US FDA in fiscal year 2017

2 我国药品GMP合规检查信息及数据库

我国药品、医疗器械和化妆品的安全监督、标准制定、审评审批、质量管理和上市后风险管理等主要由NMPA负责;药品GMP检查主要由其直属单位CFDI承担,内容包括药品GMP认证公告、药品注册现场检查、境外检查和飞行/跟踪检查^[1]。关于药品GMP认证公告,CFDI网站有专门的数据库,提供按企业名称、所属省份、证书编号、认证范围、所属城市和公告号等6类关键词检索,检索结果包含企业及其认证的基本信息,但缺少相关链接,无法查看具体的认证和公告内容,相关示例见图7。关于药品注册现场检查结果,该网站也有专门的数据库,提供按受理编号、企业名称和日期等3类检索,但与药品GMP认证公告一样,也缺少相关链接,无法查看详细的现场检查情况,相关示例见图8。境外检查结果一般为简单通知或公告,不涉及药品GMP

合规检查的相关信息。对飞行/跟踪检查涉及的药品生产、经营、流通等领域,CFDI网站将其设置为专栏,但在专栏中只有一个检索框供公众输入关键词进行检索,检索结果按照时间先后由近及远排序。尽管该专栏没有高级检索功能,但可以点击各条通报从而获取飞行/跟踪检查结果的详细内容。这是我国唯一可以查看详细药品GMP合规检查信息的数据库,但目前也仅公示了不合规信息^[10]。此外,个别省(区、市)也逐渐开始公开本辖区内的药品GMP合规检查信息,如安徽省药品监督管理局发布的《安徽省药化生产和特药经营日常监督检查信息通告》^[11]、江苏省药品监督管理局发布的《药品生产监管检查情况通报》^[12]和北京市市场监督管理局发布的《飞行、专项检查信息通报》等^[13]。

序号	组织机构代码	证书编号	企业名称	法定代表人	质量负责人	生产地址	认证范围	公告日期	有效期至	发证机关	现场检查员	核查中心法定代表人	公告号
1		CN20170004	华三生物工程重庆有限公司	安康	张重敏	重庆市南岸区铜梁大道66号	人免疫球蛋白	2017年7月28日	2022年7月27日	食品药品监督管理局	高仰青、马琳、管利东	丁建华	第90号

图7 我国CFDI网站药品GMP认证公告检索结果示例

Fig 7 Example for the results of retrieval for CFDI medicine GMP certification announcement in China

序号	受理号	企业名称	药品名称	检查日期	检查员	经办人	受理日期
1	CXHL1401664	四川国利药业有限责任公司	利原注射液	2019-03-08至2019-03-14	刘海青,王闻,陈素娟,曲珍	顾霞	2019-01-31
2	CXSS1200007	新疆德源生物工程有限公司	人免疫球蛋白	2019-03-22至2019-03-24	于文静,代世俊,许丹	马岩松	2018-12-26
3	CXSS1200008	新疆德源生物工程有限公司	人免疫球蛋白	2019-03-22至2019-03-24	于文静,代世俊,许丹	马岩松	2018-12-26
4	CYHR1800015 (CYHS100341)	四川健能制药有限公司	丙戊酸钠口服溶液	2019-03-21至2019-03-23	彭毅,刘爽	王立杰	2019-03-04

图8 我国CFDI药品注册现场生产检查检索结果示例

Fig 8 Example for the results of retrieval for CFDI drug registration field production inspection in China

由于目前可以获取到飞行/跟踪检查这一部分内容比较详细的信息,因此本研究以此为例进行分析。CFDI网站上的首条飞行/跟踪检查记录发布于2016年;截至2018年12月31日,飞行/跟踪检查专栏中共检索到430

条记录,其中与药品GMP检查相关的有83条(2016年16条、2017年27条、2018年40条),呈逐年上升趋势。飞行/跟踪检查结果通报以表格的形式呈现,主要包括飞行/跟踪检查的基本信息、检查中发现问题和处理措施。飞行/跟踪检查的基本信息涵盖了企业名称、生产地址、企业法定代表人、药品生产许可证编号、社会信用代码、企业负责人、生产负责人、质量授权人、质量负责人以及检查单位和事由;检查中发现问题以分级方式进行阐述;而处理措施则是指NMPA依据此次药品GMP合规检查的结果对企业采取的控制措施,通常为责令所在省级药品监管部门收回药品GMP证书、必要时责令召回产品并立案调查或追究有关责任等^[14]。

此外,CFDI每年还会发布药品检查报告,目前只有2015—2017年的3个年度报告。检查报告提供中、英文两种版本,支持在线浏览和下载。以2017年度药品检查报告^[15]为例,该调查报告分为前言、药品注册生产现场检查、药品GMP跟踪检查、药品飞行检查、进口药品境外生产现场检查、药品流通检查和国外机构药品GMP观察检查等7个部分。前言简要对本年度内开展的检查及频次予以汇总,统计2017年开展相关检查的频次等,而药品注册生产现场检查等其余6个部分的检查内容主要分2项进行描述:第1项为检查的基本情况,说明该类别检查共执行的次数、检查通过/未通过的比例或各类检查的占比等信息,同时还会从不同角度与往年的情况进行比较,并以图表形式表示;第2项为检查中发现的主要问题,这在报告中占比最大,主要是对本年度该类检查中所发现的缺陷项进行统计分析,并将出现频数较多的缺陷项进行详细说明,必要时进行示例,以提醒企业加强与药品生产质量相关方面的建设以及自检力度。

3 中美两国药品GMP合规检查相关数据库及检查报告内容比较

3.1 药品GMP合规检查相关数据库比较

ORA的“电子阅览室”作为美国FDA专门的合规信息数据库,提供了包括483报告和警告信在内等众多信息,其在数据库检索方面同时提供简单检索和高级检索。简单检索可按年份或在检索框中输入关键词来检索,该类检索模式适用于模糊检索或大范围检索,针对性较弱;而高级检索提供多个检索关键项,例如企业名称、发布日期、发布机构、主题、回复信是否已公示和警告信是否已关闭等,其中有的为输入框,有的为选择性检索框。近两年,美国警告信数据库中与药品GMP合规检查相关的记录每年大概有60条,检索结果以列表形式呈现并均可链接到详细信息。

我国有关药品GMP合规检查的信息发布则类似于政府通告,公告中仅告知有关部门针对该企业进行了某

种检查,如果检查不合规则禁止其在我国境内销售等。仅有飞行/跟踪检查专栏内容公示可链接检查细节,近两年平均为每年30条左右,并且其数据库仅有一个关键词检索框,要求词汇较为完整、明确,不支持模糊检索,导致检索效率低下,且未对检索进行分类;同时,数据库中的通告以发布日期由近及远排列,并非按列表的形式提取信息的关键内容,因此不具备最简单的正/倒序或同类排列的功能,更不具备针对性检索的功能。

二者比较来看,对于药品GMP合规检查信息,美国FDA建有比较专门的数据库,便于公众查看;而目前我国相关数据库专栏十分不完善,只能按序浏览,几乎不具备检索功能,并非真正意义上的信息数据库。

3.2 检查报告内容比较

美国FDA发布的483报告或警告信最明显的特点是详实。例如,警告信主要分检查事实与违法情况的说明、不合法规要求的具体情况描述、咨询建议、最终结论等4个部分。其中,第2部分占比最大,FDA分条目、按层级地对缺陷内容及违法事实进行了详细描述,并注明其所违反的具体条款,还会结合检查时企业现状或现行标准予以举例说明,论证逻辑明晰,论据确凿,信息可读性强;如若涉及到企业关键信息,则予以抹去或覆盖以便保护企业机密。此外,其公布较为及时,多数可在检查后1个月内完成。

而我国CFDI发布的药品GMP合规检查信息中仅有飞行/跟踪检查有具体的信息公示,内容较单一。检查通报信息主要由基本信息、检查中发现的问题、处理措施等3个部分构成,其中第2部分占比最大。虽然这部分也分层级对检查中发现的缺陷进行了简要概述,但是详细程度远不及美国FDA的483报告或警告信,且仅给出了总的违规行为(如GMP),并未细化到单个条款上,使得通报内容显得较为笼统,缺乏严谨性。虽然有时也会举例说明,但特别详细的示例中涉及的企业在生产或检验方面的相关参数未经涂抹,存在泄露企业隐私的风险。另外,从检查到通报发布的周期也较长。

两者比较而言,美国FDA在药品GMP合规检查信息内容中对缺陷的阐述、给企业提供的建议或帮助以及关键数据的保密等措施都较为科学和人性化,且公布较为及时;而我国CFDI公示内容较少,有详细信息的飞行/跟踪检查通报内容的详细程度与美国公示的内容比较,仍然有一定差距;此外,还存在缺陷归类划分不明晰、从检查结束到通报发布的时间跨度太大等问题。

4 对完善我国药品GMP检查信息数据库的建议

4.1 扩大药品GMP检查信息收录种类及范围

美国FDA发布有关药品GMP合规检查信息的数据库还包括了其他领域的检查信息,如药物非临床研究管

理规范(Good Laboratory Practice, GLP)、药品流通质量管理规范(Good Distribution Practice, GDP)等检查信息;而我国NMPA所发布的药品检查信息,尽管分为多个专栏,但只有飞行/跟踪检查结果的信息较为详细,存在种类较为单一的问题。为此,在完善我国药品检查数据库时,可以考虑搭建整体数据库或单一数据库:(1)整体数据库可从不同的分类角度设置检查类别,并将其全部汇总为一个整体。例如按地域设置境内、外检查;按检查种类设置药品注册现场检查、有因检查、计划检查、GMP认证检查等。(2)单一数据库则可从检查的某一方向平行建立若干个子数据库。例如分别建立药物临床试验质量管理规范(Good Clinical Practice, GCP)、GLP、GMP、GDP、药物警戒规范(Good Pharmacovigilance Practices, GPP)等合规检查数据库,各子数据库中再包括检查种类、检查结果等详细信息。

4.2 完善检索功能

美国FDA的警告信数据库支持多种检索条件的高级检索方式,而目前我国NMPA暂不具备高级检索功能。高级检索能够帮助使用者在众多纷杂的信息中快速筛选所需内容,便于对一类或多类数据进行统计分析研究;此外,还可以任意搭配选择项,对不同条件的检查结果信息进行逻辑运算。建议我国药品监管部门在完善药品GMP合规检查数据库时,一方面要增加检索方式:首先设计高级检索功能,对检索选择项进行科学、合理的设置;其次,检索结果尽量采用经逻辑运算完成后的表格呈现,而非未经数据处理的内容罗列。另一方面,考虑到使用者的直观感受,也要有效提高数据库的检索速度和精度。

4.3 提供数据库配套使用说明书

一个完备的数据库应该具有一份配套的使用说明书,其主要作用是告知使用者在该数据库中能获得到哪些信息、数据库检索方式、高级检索各选项的介绍以及如何选择数据库收录数据的起始时间、数据库为动态事实更新还是定期更新等其他更为细致的内容。使用说明书对于第一次或不经常使用该数据库的使用者来说非常重要,尤其是当使用者并非本行业内人士或为国外从业者时,说明书可协助其在短时间内科学高效地掌握数据库的使用方法,提升体验感。此外,数据库还应提供中英文双语互译或中英文两个版本,以便扩大数据库的使用范围、增强公众认可度。

4.4 细化完善检查报告内容

美国FDA的483报告和警告信在给出每一条观察项时,都配有十分详细的描述和阐释,而我国发布的飞行/跟踪检查通报则较为笼统。建议我国NMPA对发布的检查信息予以完善,增加每项缺陷的违规行为和判定

依据,一方面可以让企业、公众等了解造成该项或该类缺陷的根本原因;另一方面也便于统计分析缺陷,以量化药品 GMP 在各领域的执行情况,同时还为企业的日常检查、整改提供了方向。细化的检查依据、详尽的缺陷说明,可以让发布的合规检查信息更为有理有据,这是完善我国医药信息数据库的前提,更是提高我国医药信息国际影响力的重要基础。

5 结语

随着医药大数据时代的到来,信息可及性备受公众关注。本研究通过对中美药品 GMP 合规检查信息及数据库的对比分析,了解到目前我国相关数据库并不完善,且只能按序浏览,几乎不具备检索功能,并非真正意义上的信息数据库。我国 CFDI 发布的与药品 GMP 合规检查相关的飞行/跟踪检查通报内容详细程度略差,缺陷项归类划分不明晰,从检查结束到通报发布的时间跨度大多在数月以上,周期较长。建议我国药品 GMP 合规检查信息及数据库功能应从内容丰富、检索便捷、配套使用说明、细化报告条目等方面进行完善。

参考文献

- [1] 国家药品监督管理局.国家药品监督管理局主要职责[EB/OL]. [2019-04-06]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2073/>.
- [2] 王延亮.中美及欧盟药品批准前生产现场检查工作的对比分析[J].首都食品与医药,2018(6):104.
- [3] 陈嘉音,杨悦.美国FDA信息公开与保密的研究[J].中国药学杂志,2019,54(1):71-76.
- [4] FDA. *Electronic reading room*[EB/OL]. [2019-03-30]. <https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/FOI/ElectronicReadingRoom/default.htm>.
- [5] FDA. *Freedom of information*[EB/OL]. [2019-03-30]. <https://www.fda.gov/regulatoryinformation/foi/default.htm>.
- [6] FDA. *Downing Labs, LLC, Dallas, TX.483 issued by FDA* [EB/OL]. (2018-11-19)[2019-03-31]. <https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-afda-orgs/documents/document/ucm632758.pdf>.
- [7] 苏丽花. FDA cGMP 483 解析[J].化工与医药工程,2015,36(6):34-39.
- [8] 段然.浅谈美国FDA警告信的作用[J].中国药事,2013,27(3):332-333.
- [9] FDA. *FY 2017 inspectional observation summaries*[EB/OL]. (2019-02-08) [2019-03-31]. <https://www.fda.gov/ICECI/Inspections/ucm589892.htm>.
- [10] 国家药品监督管理局.飞行/跟踪检查专栏[EB/OL]. [2019-04-06]. <https://www.cfdi.org.cn/cfdi/index?module=A001&nty=A13>.
- [11] 安徽省药品监督管理局.安徽省药化生产和特药经营日常监督检查信息通告:2018年9月[EB/OL]. (2018-10-07)[2019-04-06]. <http://mpa.ah.gov.cn/4117966/17712-309.html>
- [12] 江苏省药品监督管理局.药品生产监管检查情况通报:2017年5号[EB/OL]. (2017-12-22)[2019-04-06]. http://da.jiangsu.gov.cn/art/2017/12/22/art_65163_7881408.html.
- [13] 北京市市场监督管理局.飞行、专项检查信息通报[EB/OL]. [2019-04-06]. <http://syj.beijing.gov.cn/eportal/ui?pageId=444043>.
- [14] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心.对江苏七〇七天然制药有限公司跟踪检查通报[EB/OL]. (2018-12-06) [2019-04-06]. <https://www.cfdi.org.cn/resource/news/11039.html>.
- [15] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心.2017年度药品检查报告:中文版[EB/OL]. (2018-06-21)[2019-04-06]. http://www.cfdi.org.cn/resource/news/2017pdf_ch.html.
(收稿日期:2019-05-18 修回日期:2019-10-16)
(编辑:孙冰)

《中国药房》杂志——中文核心期刊,欢迎投稿、订阅