

2023年8月

药政法规更新摘要

目錄

法规要闻	2
✦ CDE 发布《2 型糖尿病口服药物复方制剂研发指导原则》	2
✦ CDE 完成搬迁并启用新办公地址	2
✦ NMPA 发布《药品监管信息化标准体系》	2
✦ 中生协发布《体细胞临床研究工作指引（试行）》	2
✦ NMPA 发布 ICH Q12 适用公告	2
✦ WHO 发布药品质量控制实验室规范草案	3
✦ 征求意见稿	3
缺陷分析	4
参考资料	14

Canny

康利华咨询

A Tigermed Company

法规要闻

✦ CDE 发布《2 型糖尿病口服药物复方制剂研发指导原则》

8 月 2 日，国家药监局药审中心发布《2 型糖尿病口服药物复方制剂研发指导原则》（2023 年第 45 号），自发布之日起施行。

✦ CDE 完成搬迁并启用新办公地址

8 月 10 日，国家药监局药审中心发布《关于国家药监局药审中心启用新办公地址有关事宜的通知》，于 2023 年 8 月 10 日正式恢复对外办公。

一、新办公地址：北京市经济技术开发区广德大街 22 号院二区 1—5 号楼，邮编：100076，联系电话：010-68585566。

二、网站已于 2023 年 8 月 10 日 00:00 正式恢复运行。相关业务系统及国家药监局网上办事大厅相应服务也已同步恢复使用。

✦ NMPA 发布《药品监管信息化标准体系》

8 月 17 日，国家药监局发布了“关于发布《药品监管信息化标准体系》的公告（2023 年第 97 号）”，自发布之日起实施。原国家食品药品监督管理总局 CFDAB/T 0101-2014《食品药品监管信息化标准体系》同时废止。

《药品监管信息化标准体系》是国家药监局根据《药品监管网络安全与信息化建设“十四五”规划》要求制定，其目的在于贯彻落实《药品管理法》《疫苗管理法》《医疗器械监督管理条例》《化妆品监督管理条例》，加强药品、医疗器械和化妆品监管信息化标准的统筹规划和体系建设，提升药品监管数字化水平和监管数据共享效能。

✦ 中生协发布《体细胞临床研究工作指引（试行）》

8 月 18 日，中国医药生物技术协会受国家卫生健康委科教司委托发布《体细胞临床研究工作指引（试行）》，并将承担体细胞临床研究审核和日常管理工作。

备注：根据《医疗机构开展研究者发起的临床研究管理办法（试行）》和相关要求，体细胞临床研究参照《干细胞临床研究管理办法（试行）》管理的要求，国家卫生健康委科教司组织起草了《体细胞临床研究工作指引（试行）》并于 2023.05.09 征求意见。

✦ NMPA 发布 ICH Q12 适用公告

8 月 25 日，国家药监局发布了“关于适用《Q12:药品生命周期管理的技术和监管考虑》国际人用药品注册技术协调会指导原则的公告（2023 年第 108 号）”，自 2023 年 8 月 25 日起 24 个月为 Q12 实施的过渡期。

Canny

康利华咨询

A Tigermed Company

过渡期内的药品注册申请，如申请人采用 Q12 进行变更管理，参照《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》（国家药品监督管理局药品审评中心通告 2020 年第 48 号）相关要求，在提交药品注册申请前与国家药品监督管理局药品审评中心进行沟通交流。在 24 个月过渡期结束前，将根据过渡期实施情况，确定是否延长过渡期。

✦ WHO 发布药品质量控制实验室规范草案

世界卫生组织于本月末发布了编号为 Working document QAS/21.882 的新版 WHO good practices for pharmaceutical quality control laboratories 草案（现行版收录于 TRS 957），该文件适用于任何药品质量控制实验室，包括国家质量控制实验室、商业质量控制实验室、第三方合同质量控制实验室和药品生产企业的质量控制实验室，但不包括生物药检验实验室（例如疫苗和血液制品）以及微生物实验室（微生物实验室规范尚未发布草案，现行版收录于 TRS 961 中）。

该草案对各章节进行了技术性修订，其中“4 Planning and strategic management”为新增章节，4.3、4.4、4.5、4.6 和 6.7（Performance evaluation, Risk management, Crisis management, Communication management and Measurement Uncertainty）将在本文件发布后给予适应期，以允许实验室正确实施这些新要求。

✦ 征求意见稿

8 月 1 日，国家药监局药审中心公开征求《基于药代动力学方法支持用于肿瘤治疗的抗 PD-1/PD-L1 抗体可替换给药方案的技术指导原则（征求意见稿）》意见，征求意见时限为自发布之日起一个月。

8 月 22 日，国家药监局药审中心公开征求硫唑嘌呤片、巯嘌呤片、瑞戈非尼片、注射用醋酸奥曲肽微球、奥美拉唑碳酸氢钠胶囊、奥美拉唑碳酸氢钠干混悬剂等 6 个品种的生物等效性研究指导原则（征求意见稿）意见，征求意见时限为自发布之日起一个月。

8 月 25 日，国家药监局综合司公开征求《药品附条件批准上市申请审评审批工作程序（试行）（修订稿征求意见稿）》及有关政策解读、《国家药监局钨标记及正电子类放射性药品检验机构评定程序（征求意见稿）》、《地区性民间习用药材管理办法（修订草案征求意见稿）》意见，征求意见时限为 2023 年 9 月 25 日。

8 月 28 日，国家药监局药审中心再次公开征求《临床试验期间生物制品药学变更和研究技术指导原则》和《已上市疫苗药学变更研究技术指导原则》（原公开征求意见时名称为《疫苗上市后生产工艺变更研究技术指导原则》，2019 年 9 月 2 日）意见，征求意见时限为自发布之日起一个月。

Canny

康利华咨询

A Tigermed Company

缺陷分析

Warning letter #	320-23-20
企业名称	Intas Pharmaceuticals Limited
FEI	3004011473
检查日期	November 22 to December 02, 2022
发布日期	2023.08.01

这封警告信中出现了比较典型的数据完整性/可靠性缺陷，节选如下。

注：对面向美国市场的情况而言，关于数据完整性的要求可重点参考 **21 CFR Part 11、FDA Data Integrity and Compliance With Drug CGMP Questions and Answers Guidance for Industry**，2018 年。

#1. Your firm's quality control unit failed to exercise its responsibility to ensure drug products manufactured are in compliance with CGMP, and meet established specifications for identity, strength, quality, and purity (21 CFR 211.22).

#1. 贵公司的质量控制部门未能履行其职责，以确保生产的药品符合 CGMP，并符合既定的特性、规格、质量和纯度标准 (21 CFR 211.22)。

You failed to ensure reliability of data relating to the quality of medicines produced at your facility. Our inspection revealed serious deviations, including but not limited to, inadequate oversight of original CGMP documents, deficient controls over computerized systems, insufficient laboratory investigations, and aborted chromatographic sequences.

您未能确保与所生产的药品质量相关的数据的可靠性。我们的检查发现了严重的偏差，包括但不限于对原始 CGMP 文件的监督不足，对计算机化系统的控制不足，实验室调查不足以及中断色谱序列。

Senior facility managers failed to exercise their authority and responsibility to ensure reliable data, leading to severe data integrity deficiencies in your production and laboratory departments. These findings also indicate that your quality assurance function is not exercising its responsibilities, including but not limited to, oversight and control over the adequacy and reliability of CGMP data used throughout your operation.

高级工厂经理未能行使其权力和责任来确保可靠的数据，导致生产和实验室部门存在严重的数据完整性缺陷。这些发现还表明，您的质量保证职能部门没有履行其职责，包括但不限于监督和控制整个运营过程中使用的 CGMP 数据的充分性和可靠性。

此处定性为高层管理人员与质量部门没有履行职责，导致了数据完整性缺失。

从企业产生的各种数据来看，数据完整性最容易出现缺陷的地方在于各部门的电子版数据、电子记录方面，管理基础较差的企业也会在纸质版文件和记录方面出现各种缺陷，包括随意修改、删除、撕毁甚至造假行为。

数据完整性的管理从目前的官方指南和非官方权威机构指南中均指向了企业的质量文化建设，数据完整性不能仅仅依靠质量管理部门的监督来保证，需要企业从上到下按照法律法规的要求、按照既定 SOP 来实施管理，形成良好的操作习惯和意识，进而建立起符合企业实际的质量文化。

A. You failed to assure integrity of analytical testing data. Some examples include:

您未能确保分析测试数据的完整性。例如：

1. Our investigators observed plastic bags filled with torn and discarded original CGMP documents in your quality control (QC) scrap area under a stairwell, in your general parenteral scrap room, and on a truck outside your facility. Among these CGMP documents were engineering checklists associated with the Environmental Monitoring System (EMS), torn Karl Fischer (KF) analytical test reports, auto titration curves, and analytical balance weight slips for finished drug products.

1. 我们的调查人员观察到，在您的质量控制（QC）废料区楼梯间、注射剂废料室以及厂外的卡车上，塑料袋中装满了撕毁和丢弃的原始 CGMP 文件。这些 CGMP 文件包括与环境监测系统（EMS）相关的工程检查表、撕掉的卡尔费休（KF）分析测试报告、自动滴定曲线以及分析天平称量打印条。

过期的文件和记录的销毁需要根据 GMP 中的有关要求来进行，例如通常情况下，大多数记录被要求保存至有效期后一年，欧盟还要求了放行后 5 年（选择较长时间作为保存期限）。对于写错或污损的记录，企业应当建立规程规定在这种情况下记录如何进行申领、补发和后续的处理措施，而不是仅仅进行撕毁或丢弃。

2. An analyst destroyed CGMP records by pouring acetic acid in a trash bin containing analytical balance slips for testing the standardization of (b)(4). A QC employee stated he observed the same analyst destroy KF titration curves and balance printouts. The employee reported the incident to QC laboratory management on November 22, 2022. An investigation into the destruction of the torn CGMP documents and the impact to your drug product quality was not initiated until November 28, 2022.

2. 一位分析人员将醋酸倒入装有用 (b)(4) 标定的分析天平打印条的垃圾桶中，从而销毁了 CGMP 记录。一名 QC 员工表示，他观察到同一位分析人员毁掉了卡尔费休滴定曲线和天平打印输出结果。该员工于 2022 年 11 月 22 日向 QC 实验室管理层报告了这一事件。直到 2022 年 11 月 28 日才开始调查 CGMP 文件被销毁及其对药品质量的影响。

3. An analyst weighed out the same samples of amitriptyline hydrochloride tablets USP 100 mg batches multiple times for (b)(4) by (b)(4) test. The analyst stated to our investigator that he did not report all the test results, further stating that in some instances balance printouts were discarded in the trash. In addition, the time stamp on each of the analytical balance and (b)(4) printouts did not match your Laboratory Information Management System (LIMS) records.

3. 分析人员多次称量相同的盐酸阿米替林片 USP 100 mg 批次样品，进行 (b)(4) 次 (b)(4) 测试。分析人员向我们的调查员表示，他没有报告所有测试结果，并进一步指出在某些情况下，天平打印输出结果被丢弃在垃圾箱中。此外，每个分析天平 (b)(4) 打印输出上的时间戳与您的实验室信息管理系统（LIMS）记录不匹配。

重复检验直到得到合格结果是不可以接受的操作。为了避免留下证据，操作人员可能会采取销毁之前得到的结果的行为，这是违反 GMP 原则的。对不遵守 SOP 的行为，管理人员尽管得到了员工的报告，但没有引起重视并采取行动，这说明在这个实验室中，同类行为已经是常规操作，管理人员和大多数员工均不认为它是错误操作。

目前大多数企业的实验室都会考虑配备电子系统，例如 LIMS、ELN 等，但需要注意的是，这些系统的配置、使用与维护需要与公司的质量体系水平配合，体系管理水平的不足会导致系统的使用达不到预期目的，甚至反复出现不一致的现象。

B. Your department failed to exercise appropriate controls over computerized systems. For example:

B. 部门未能对计算机化系统进行适当的控制。例如：

1. Your electronic batch records allowed changes to be made to manual entries prior to saving. Our inspector observed a production employee manually alter the reported time that an operation was performed. QA did not review audit trails as part of their batch record review to identify discrepancies and compare the reported date and time against that which was originally logged.

1. 您的电子批记录允许在保存之前对手动输入进行更改。我们的检查员观察到一名生产员工手动更改了执行操作的报告时间。QA 没有在批记录审查中审查审计跟踪，以识别差异并将报告的日期和时间与最初记录的时间进行比较。

系统应当有权限控制，以防止未经授权或批准的修改及删除。对系统产生的数据，包括抓取的数据以及参数、时间等，不应当放开高级权限给操作人员，以防发生有意的篡改，或由于误操作导致发生错误。

审计追踪是电子记录的组成部分，无论是电子批记录系统还是精密仪器的工作站的审计追踪均应打开，QA 应当在审核记录的时候进行审核。

关于权限与审计追踪的基本原则要求可参见 Part 11 的有关规定。

2. Analysts manually reprocessed chromatograms by adding integration events that were not approved by QC management. In addition, you lacked appropriate procedures describing when the analyst can manually input integration events, how these events should be used, or how they should be reviewed.

2. 分析人员通过添加未经 QC 管理层批准的积分事件来手动重新处理色谱图。此外，您缺乏描述分析人员何时可以手动输入积分事件、应如何使用这些事件或应如何查看这些事件的适当程序。

手动积分在法规上没有明确禁止，但手动积分的使用应当有 SOP 规定启用的条件、申请和审批，以及手动积分过程的记录、典型的手动积分类型图谱示例等，手动积分只有在得到负责人的书面批准才能进行，不应由分析人员自行决定。手动积分次数应当有限制，任何修改积分参数的行为应该进行申请，批准后方可修改。

手动积分通常在以下情况下可以考虑申请：

1. 低分离度或低响应；
2. 基线紊乱；
3. 运行过程中出现异常峰；
4. 自动积分的局限性，如由于参数阈值的设置导致峰起点和终点间出现肩峰等；
5. 裂峰、肩峰、基线噪音、负峰、严重拖尾等导致自动积分不正确。

手动积分还要注意：

1. 手动积分不能通过减少峰面积、增加峰面积、改变峰高等使数据符合要求；
2. 同一次检验的所有标准品/对照品、样品等必须使用同一方法进行手动积分；
3. 手动积分结束后，打印自动积分图谱和手动积分图谱附于手动积分的申请表之后，提交 QC 负责人审核；
4. 自动积分的图谱不得删除或被覆盖，打印的自动积分图谱和手动积分图谱应分别标注并由操作人员签名，随同手动积分的申请表附于检验原始记录后以供审核。

手动积分的一些内容可参考 PDA TR80 Data Integrity Management System for Pharmaceutical Laboratories。

3. Destroyed KF raw data paper printouts associated with drug products were discovered by our inspection team in a trash bag. The KF instrument used for water content testing and assay testing is capable of storing electronic data; however, this capacity was not utilized, and you did not save this data electronically.

3. 销毁的 KF 原始数据纸打印件被我们的检查小组在垃圾袋中发现与药品相关的打印输出。用于水含量测试和化验测试的卡尔费休仪器能够存储电子数据;但是，此功能未使用，并且您未以电子方式保存此数据。

根据 211.180(c)的要求，所有记录及其复制件，包括来源计算机系统的记录均应便于查找并能在保存期内对所有生产活动进行复核检查。

根据中国 GMP 第一百六十条要求应当尽可能采用生产和检验设备自动打印的记录、图谱和曲线图等，并标明产品或样品的名称、批号和记录设备的信息，操作人应当签注姓名和日期。

中国 GMP 附录计算机化系统的第十八条要求对于电子数据和纸质打印文稿同时存在的情况，应当有文件明确规定以电子数据为主数据还是以纸质打印文稿为主数据。但国际 GMP 中没有类似以何种数据为主的描述。所以对具备电子数据管理功能的各类设备系统和仪器，不应因可以打印数据而不对电子数据进行储存、备份等操作。

4. Your 2018 Process Equipment Assessment Report identified numerous gaps and deficiencies for electronic manufacturing equipment needing upgrades in access controls, audit trails, saving electronic data and preventing clock alterations. You had not documented closures of these corrective action and preventive action (CAPA) measures to support data integrity in your computerized systems. Your QA department had not performed a similar assessment in your QC laboratories.

4. 您的 2018 年工艺设备评估报告指出了电子制造设备在访问控制、审计跟踪、保存电子数据和防止时钟更改方面需要升级的众多差距和缺陷。您没有记录这些纠正措施和预防措施（CAPA）措施的关闭，以支持计算机化系统中的数据完整性。您的 QA 部门没有在您的 QC 实验室中进行过类似的评估。

Canny

康利华咨询

A Tigermed Company

主动发起的差距评估可以作为自检或内部审计来进行管理，在这个管理流程中，发现的差距或缺陷应当与 CAPA 流程关联，通过评估来确定风险等级以及制定明确的可操作的执行计划和措施进行整改与跟踪。

对数据完整性的评估可以根据不同的业务流程分模块进行，确定产生数据的节点以及对应节点产生数据的类型（纸质或电子）。针对这些环节和产生的数据进行评估，采取相应的管理措施。

C. You failed to have adequate oversight of laboratory investigations and to implement a systemic CAPA to address the high number of aborted chromatographic sequences. For example:

C.您未能对实验室调查进行充分的监督，也未能实施系统性 CAPA 来解决大量中断的色谱序列。例如：

1. You invalidated multiple out-of-specification (OOS) results for (b)(4) USP without adequate scientific justification. You then prepared new samples and reported passing results. You concluded the OOS results may be due to (b)(4) contamination during initial sample preparation. However, the laboratory investigation, which was approved by QA, did not discuss why other samples in the same analysis of lots, from the same material, prepared by the same analyst, under the same test conditions, were not affected by such contamination.

1. 您在没有充分科学依据的情况下使 (b)(4) USP 的多个不合格（OOS）结果无效。然后，您准备了新样品并报告了通过结果。您得出结论，OOS 结果可能是由于初始样品制备过程中的 (b)(4) 污染造成的。然而，由 QA 批准的实验室调查没有讨论为什么同一分析人员在相同测试条件下制备的相同批次中来自相同材料的其他样品不受这种污染的影响。

2. You aborted hundreds of chromatographic sequences in your QC laboratories between January 2020 to November 2022. Each of the incidents were investigated by the quality control laboratory; however, you lacked adequate trending and CAPA systems to evaluate and identify recurring issues that should be targeted for laboratory improvements.

2. 您在 2020 年 1 月至 2022 年 11 月期间在 QC 实验室中止了数百个色谱序列。质量控制实验室对每起事件都进行了调查；但是，您缺乏足够的趋势分析和 CAPA 系统来评估和识别应针对实验室改进的反复出现的问题。

质量管理体系运行中，偏差、变更、OOS、CAPA 等方面经常会出现被提出缺陷的情况。判定初始 OOS 结果无效应当有充分的证据，某些情况下的根本原因确实很难找到，但应考虑产生不合格结果的潜在原因，不应将 OOS 原因全部归因于人员培训、操作因素。在完成实验室调查后应根据实际的调查结果考虑扩展至对生产环节的调查，而不应当将产生不合格结果的原因全部消化在实验室检验阶段，以避免无法发现真正的原因，除非有充分的证据证明事件的确是实验室导致的，例如确定的仪器故障、计算错误、溶液/标准溶液/流动相问题。

Canny

康利华咨询

A Tigermed Company

In response to this letter, provide:

在回复这封信时，请提供：

以下的内容提出了非常明确的整改措施和要求，这也是近几年 FDA 颁布警告信的风格。

- A comprehensive assessment and remediation plan to ensure your QA department is given the authority and resources to effectively function. The assessment should also include, but not be limited to:

全面的评估和补救计划，以确保您的 QA 部门获得有效运作的权力和资源。评估还应包括但不限于：

- ♦ A determination of whether procedures used by your firm are robust and appropriate.

确定贵公司使用的程序是否稳健和适当

- ♦ Provisions for QA oversight throughout your operations to evaluate adherence to appropriate practices.

在整个运营过程中进行质量保证监督的规定，以评估对适当做法的遵守情况

- ♦ A complete and final review of each batch and its related information before the QA disposition decision.

在做出 QA 处置决定之前，对每批产品及其相关信息进行全面和最终审查。

- ♦ Oversight and approval of investigations and discharging of all other QA duties to ensure identity, strength, quality, and purity of all products.

监督和批准调查并履行所有其他质量保证职责，以确保所有产品的特性、规格、质量和纯度。

- ♦ Also describe how top management supports quality assurance and reliable operations, including but not limited to timely provision of resources to proactively address emerging manufacturing/quality issues and to assure a continuing state of control.

还要描述最高管理层如何支持质量保证和可靠运营，包括但不限于及时提供资源以主动解决新出现的生产/质量问题并确保持续的控制状态。

- A retrospective, independent review of all invalidated OOS (including in-process and release/stability testing) results for U.S. products irrespective of whether the batch was ultimately distributed in the United States for the last three years from the initial date of inspection and a report summarizing the findings of the analysis, including the following for each OOS:

对美国产品的所有无效 OOS（包括过程中和放行/稳定性测试）结果进行回顾性独立审查，无论该批次是否最终在最初检查之日起的过去三年内在美国分销，以及总结分析结果的报告，包括每个 OOS 的以下内容：

- ♦ Determine whether the scientific justification and evidence relating to the invalidated OOS result conclusively or inconclusively demonstrates causative laboratory error.

确定与无效的 OOS 结果相关的科学理由和证据是否最终或不确定地证明了源自实验室错误。

- ♦ For investigations that conclusively establish laboratory root cause, provide rationale and ensure that all other laboratory methods vulnerable to the same or similar root cause are identified for remediation.

对于最终确定实验室根本原因的调查，请提供理由并确保确定所有其他易受相同或类似根本原因影响的实验室方法以进行补救。

Canny

康利华咨询

A Tigermed Company

- ◆ For all OOS results found by the retrospective review to have an inconclusive or no root cause identified in the laboratory, include a thorough review of production (e.g., batch manufacturing records, adequacy of the manufacturing steps, suitability of equipment/facilities, variability of raw materials, process capability, deviation history, complaint history, batch failure history). Provide a summary of potential manufacturing root causes for each investigation, and any manufacturing operation improvements.

对于回顾性审查发现的所有在实验室中没有确定根本原因的 OOS 结果，包括对生产的全面审查（例如，批次制造记录，制造步骤的充分性，设备/设施的适用性，原材料的可变性，工艺能力，偏差历史，投诉历史，批次故障历史）。提供每项调查的潜在制造根本原因的摘要，以及任何制造操作改进。

- A comprehensive, independent assessment and CAPA plan for computer system security and integrity. Include a report that identifies design and control vulnerabilities, and appropriate remediations for each of your laboratory and manufacturing computer systems. This should include but not be limited to:

针对计算机系统安全性和完整性的全面、独立的评估和 CAPA 计划。包括一份报告，用于识别设计和控制漏洞，以及针对每个实验室和制造计算机系统的适当补救措施。这应包括但不限于：

以下这些内容是非常具体的关于计算机化系统的管理要求。可以参考用于完善体系。

- ◆ A list of all hardware that includes all equipment, both standalone and network, in your laboratory and manufacturing.

所有硬件的列表，包括实验室和生产中的所有设备，包括单机版和网络版。

根据目前中国和欧盟 GMP 关于计算机化系统附录的要求，企业应当建立包含药品生产质量管理过程中涉及的所有计算机化系统清单，标明与药品生产质量管理相关的功能。清单应当及时更新。在美国的 21CFR 211.68 中要求此类系统应按照书面规程进行校准、检查与核对。

- ◆ Identification of vulnerabilities in hardware and software, encompassing both networked and non-networked systems (e.g., PLC).

识别硬件和软件中的漏洞，包括联网和非联网系统（例如 PLC）。

漏洞或缺陷的识别至少应包括管理和控制方面，例如权限设计、审计追踪功能的配置等等。

- ◆ A list of all software configurations (both equipment software and LIMS) and versions, details of all user privileges, and oversight responsibilities for your computerized systems. Regarding user privileges, specify user roles and associated user privileges (including the specific permissions allowed for anyone who has administrative rights) for all staff who have access to the laboratory and manufacturing computer systems, and their organizational affiliation and title. Also describe how you will ensure staff are not given administrative rights, or other permissions that compromise data retention or reliability.

所有软件配置（设备软件和 LIMS）和版本的列表、所有用户权限的详细信息以及计算机化系统的监督责任。关于用户权限，详细说明所有有权访问实验室和制造计算机系统的员工的用户角色和关联的用户权限（包括允许具有管理权

限的任何人的特定权限)及其组织隶属关系和头衔。还要描述您将如何确保不向员工授予管理权限或其他影响数据保留或可靠性的权限。

所有软件配置(设备软件和 LIMS)和版本的列表在实际执行过程中可以与计算机化系统清单合并,或在制作清单时按照部门分别进行。

每个系统的用户权限分配需要有详细的列表,包括姓名、岗位、职位、权限级别、授予日期、有效期等信息。系统管理员以及修改、删除参数或设置等高级权限,应当授予非利益相关人员,或者说与这些产生的文件记录无关的人员。

- ◆ System security provisions, including but not limited to whether unique usernames/passwords are always used, and their confidentiality safeguarded. 系统安全规定,包括但不限于是否始终使用唯一的用户名/密码,以及保护其机密性。

应当避免公用账户和密码。以确保数据不会被篡改以及操作的可追溯性。

- ◆ Detailed procedures for robust use and review of audit trail data, and current status of audit trail implementation for each of your systems. 可靠使用和审查审计跟踪数据的详细程序,以及每个系统的审计跟踪实施的当前状态。

审计追踪的审核包括随各种相关记录一起的审核以及定期审核(例如检验结果的变更历史、样品运行序列的变化和关键工艺参数的变化,可根据系统的复杂程度和预期的用途设定日常审计追踪的审核频次)。

关键数据的审计追踪应当由质量管理部门的人员进行审核与批准。

- ◆ Interim control measures and procedural changes for the control, review, and full retention of laboratory data.

控制、审查和完全保留实验室数据的临时控制措施和程序变更。

- ◆ In addition to interim data retention measures, also provide more comprehensive and sustainable CAPA for retention of all CGMP data. This includes provisions that address not only the need to retain batch-related data for appropriate periods, but also the long-term retention of all source data from development studies that support design, qualification, validation, and application.

除了临时数据保留措施外,还提供更全面和可持续的 CAPA 来保留所有 CGMP 数据。这包括不仅满足将批次相关数据保留适当期限的需求,而且还涉及长期保留来自支持设计、确认、验证和应用的开发研究的所有源数据的规定。

- ◆ Technological improvements to increase the integration of data generated through electronic systems from standalone equipment (e.g., balances, pH meters, water content testing) into the LIMS network.

技术改进,以增加通过电子系统从独立设备(例如天平、pH 计、含水量测试)生成的数据与 LIMS 网络的集成。

- ◆ A detailed summary of your procedural updates and associated training, including but not limited to system security control to prevent unauthorized access, and ensure appropriate user role assignments, secondary review of all analyses, and other system controls.

程序更新和相关培训的详细摘要,包括但不限于系统安全控制,以防止未经授权

权的访问，并确保适当的用户角色分配、对所有分析的二次审查以及其他系统控制。

- ◆ Your remediated program for ensuring strict ongoing control over electronic and paper-based data to ensure that all additions, deletions, or modifications of information in your records are authorized, and all data is retained. Provide your full CAPA plan and any improvements made to date.

您的补救计划，用于确保对电子和纸质数据的严格持续控制，以确保对记录中信息的所有添加、删除或修改都获得授权，并保留所有数据。提供完整的 CAPA 计划以及迄今为止所做的任何改进。

- ◆ Provisions for oversight from QA managers, executives, and internal auditors with appropriate IT expertise (e.g., understanding of infrastructure, configuration, network requirements, strict segregation of administrative rights).

由具有适当 IT 专业知识（例如，了解基础架构、配置、网络要求、严格划分管理权限）的 QA 经理、高管和内部审计师进行监督的规定。

对涉及计算机化系统审核的人员提出了具备一定 IT 专业知识的要求。

#3. Your firm failed to establish and follow required laboratory control mechanisms (21 CFR 211.160(a)).

#3. 贵公司未能建立和遵循所需的实验室控制机制（21 CFR 211.160（a））。

Your firm failed to have appropriate procedures for the integration of chromatographic peaks and for the review of chromatographic data.

贵公司未能制定适当的色谱峰积分和色谱数据审查程序。

Our inspection team identified examples of your analysts entering manual integration events that yielded passing results without adequate procedural controls or justification.

我们的检测团队确定了您的分析人员输入手动积分事件的示例，这些事件在没有适当的程序控制或理由的情况下产生了通过的结果。

In addition, your chromatographic data integration procedure is inadequate because it does not identify when it is appropriate for an analyst to input manual integration events. Your procedure lacked a requirement for supervisory approval and other controls such as data review and justification to consistently document when and why an analyst manually performs integration events.

此外，您的色谱数据积分程序是不够的，因为它无法确定分析人员何时适合输入手动积分事件。您的程序缺乏对监管批准和其他控制（如数据审查和理由）的要求，以一致地记录分析师手动执行积分事件的时间和原因。

这条缺陷是对手动积分的描述，对手动积分缺陷的分析参见上文。

In response to this letter, provide:

在回复这封信时，请提供：

- A comprehensive independent assessment of your laboratory practices, procedures, methods, equipment, documentation, and analyst competencies. Include an assessment of all test methods and procedures used by your firm to ensure they have appropriate instructions, method suitability criteria, and have been appropriately validated to determine whether they are fit for purpose. Based on this review, provide a detailed plan to remediate and evaluate the effectiveness of your laboratory system.

Canny

康利华咨询

A Tigermed Company

对您的实验室实践、程序、方法、设备、文档和分析能力进行全面的独立评估。包括对贵公司使用的所有测试方法和程序的评估，以确保它们具有适当的说明，方法适用性标准，并经过适当的验证以确定它们是否适合目的。根据此审查，提供详细的计划来补救和评估实验室系统的有效性。

- A comprehensive review and remediation plan for your out-of-specification (OOS) result investigation systems. The corrective action and preventive action (CAPA) should include, but not be limited to, addressing the following:

针对不合格（OOS）结果调查系统的全面审查和补救计划。纠正措施和预防措施（CAPA）应包括但不限于解决以下问题：

- ♦ Quality unit oversight of laboratory investigations
质量部门对实验室调查的监督
- ♦ Identification of adverse laboratory control trends
识别实验室不良控制趋势
- ♦ Resolution of causes of laboratory variation
解决实验室数据变异的原因
- ♦ Initiation of thorough investigations of potential manufacturing causes whenever a laboratory cause cannot be conclusively identified
在无法最终确定实验室原因时，启动对潜在的生产原因进行彻底调查
- ♦ Adequate scoping of each investigation and its CAPA
对每项调查及其 CAPA 进行充分界定
- ♦ Revised OOS investigation procedures with these and other remediations
修订了 OOS 调查程序，包括这些和其他补救措施

备注：

FDA 公开的 Form 483 和警告信中的(b)(4) 取代的部分涉及商业机密信息的保护，例如产品组成；(b)(6) 取代的部分涉及个人隐私信息的保护，例如患者的年龄。这个隐藏保护方式与 Freedom of Information Act (FOIA) Exemptions (5 U.S.C 552(b)) 有关，(b)(4)、(b)(6) 是法案章节的代码。 (5 U.S.C 552(b)(4) trade secrets and commercial or financial information obtained from a person and privileged or confidential)

FDA 的一个网页有如下注释

(<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfmaude/search.cfm>) :

Certain types of report information are protected from public disclosure under the Freedom of Information Act (FOIA). If a report contains trade secret or confidential business information, that text is replaced by "(b)(4)". If a report contains personnel or medical files information, that text is replaced by "(b)(6)". The designations "(b)(4)" and "(b)(6)" refer to the exemptions in the FOIA. For example, "(b)(4)" may be found in place of the product's composition and "(b)(6)" may be found in place of a patient's age.

Canny

康利华咨询

A Tigermed Company

参考资料

1. 关于公开征求《基于药代动力学方法支持用于肿瘤治疗的抗 PD-1/PD-L1 抗体可替换给药方案的技术指导原则 (征求意见稿)》意见的通知
<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/0f423a42723daeda19101716b62f3a96>
2. 国家药监局药审中心关于发布《2 型糖尿病口服药物复方制剂研发指导原则》的通告 (2023 年第 45 号)
<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/dbbae8ab77cddb633acb50dfb5a9ccd9>
3. Warning Letter 320-23-20 Intas Pharmaceuticals Limited
<https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/intas-pharmaceuticals-limited-652067-07282023>
4. 关于发布《体细胞临床研究工作指引 (试行)》的通知
<http://www.cmba.org.cn/admin/index.php?m=content&c=index&a=show&catid=116&id=5756>
5. 关于国家药监局药审中心启用新办公地址有关事宜的通知
<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/3db932bae7ec69be77a02966dbc0e944>
6. 关于公开征求《硫唑嘌呤片生物等效性研究指导原则 (征求意见稿)》等六项技术指导原则意见的通知
<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/49a3bf9fc55d42a81acc2942c53f0c1e>
7. FOIA
<https://www.law.cornell.edu/uscode/text/5/552>
8. 国家药监局综合司公开征求《药品附条件批准上市申请审评审批工作程序 (试行) (修订稿征求意见稿)》意见
<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhqyj/zhqyjyp/20230825104212129.html>
9. 国家药监局综合司公开征求《地区性民间习用药材管理办法 (修订草案征求意见稿)》意见
<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhqyj/zhqyjyp/20230825163707117.html>
10. 国家药监局综合司公开征求《国家药监局镉标记及正电子类放射性药品检验机构评定程序 (征求意见稿)》意见
<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhqyj/zhqyjyp/20230825171109164.html>
11. 国家药监局关于适用《Q12:药品生命周期管理的技术和监管考虑》国际人用药品注册技术协调会指导原则的公告 (2023 年第 108 号)
<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20230825171502197.html>

Canny

康利华咨询

A Tigermed Company

12. 关于再次公开征求《临床试验期间生物制品药学变更和研究技术指导原则》和《已上市疫苗药学变更研究技术指导原则》意见的通知

<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4df52a11c448aef5294d18f53c53d068>

13. DRAFT WORKING DOCUMENT FOR COMMENTS, WHO good practices for pharmaceutical quality control laboratories

https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/current-projects/qas21.882_who-good-practices-for-pharmaceutical-quality-control-laboratories.pdf?sfvrsn=a277b05c_1