2016 至 2020 年美国 FDA 对中国、印度制药企业所发警告信的综合分析

Comprehensive Analysis of Warning Letters Issued by FDA to Chinese and Indian Pharmaceutical Enterprises: from 2016 to 2020

陈钊锃，夏逸凡，李　慧*
（浙江大学药学院，药物安全评价研究中心，浙江杭州 310058）

CHEN Zhaozeng, XIA Yifan, LI Hui*
（*Center for Drug Safety Evaluation, School of Pharmacy, Zhejiang University, Hangzhou 310058*）

摘要：2016 至 2020 年，美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）向中国制药企业共发出 40 封警告信，向印度制药企业共发出 51 封警告信。研究发现，中国、印度制药企业警告信出现的缺陷条目、违规行为，主要集中在文件管理，生产工艺，质量控制 3 个方面，其中质量控制方面的缺陷最为突出。进一步总结这 3 方面在检查时存在的常见问题，对缺陷进行归纳整理和分析，并另外单独讨论罕见缺陷，对中国制药企业生产管理能力的提升具有一定的借鉴与参考价值。

关键词：制药企业；警告信；质量管理

中图分类号：R95　　**文献标志码**：C　　**文章编号**：1001-8255(2023)09-1391-05

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.09.017

美国医药市场在世界医药市场中占据重要地位。2020 年，美国的医药费用支出为 5 278 亿美元，占世界医药费用总支出（12 652 亿美元）的 41.72%，位居发达国家医药市场规模第一[1]。美国 FDA 是世界公认的药品监管权威机构，其监管标准得到绝大数国家的认可。药品在通过 FDA 审查并获准上市后，更易获得其他国家或地区的准入许可。因此，通过 FDA 审查对制药企业进入国际医药市场至关重要。

目前中国已拥有超过 4 000 家制药企业，是全球第二大医药市场。同时，中国也是全球最大的原料药出口国[2]。2018 年，中国医药市场规模为 1 350 亿美元，其中注册药品 90%以上为仿制药，其销售额为 850 亿美元，占医药市场份额的 63%[3]。在原料药生产供应方面，中国以低成本、高产量的优势闻名。印度与中国的制药行业有诸多相似之处。印度拥有约 3 000 家制药企业和约 10 500 家生产企业，药品产量排名全球第三，占全球仿制药市场总量的 20%[4]，是全球最大的仿制药供应国，有“世界药房”之称[5]。因此，印度是中国在国际仿制药与原料药市场上最大的竞争对手。

国外企业向美国 FDA 提出药品准入申请的流程如下：①企业向 FDA 提交申请，并向中央机构和地方机构提供详尽的数据资料；② FDA 对资料进行预审，并对制药企业的生产设备、药品生产质量体系、资料数据准确性等进行实地检查；若现场检查结果符合要求，则可进入后续流程[6]；③若检查中发现较严重的违规行为，FDA 的现场检查员将向企业开具“483 表格”，汇总检查发现项；④企业需在 15 日内针对“483 表格”中的发现项，予以说明或提出详细整改措施[7—8]。

若企业在规定期限内无法对违规行为做出合理回复，FDA 则会以警告信的形式通知企业[7—9]。FDA 的警告信分为 3 类：一般警告信、烟草零售警告信和药品销售推广警告信[9]。警告信通常包含一些普适性的问题，鉴于印度与中国的制药产业具有相似性，印度制药企业收到的警告信是具有参考意

收稿日期：2022-07-08

作者简介：陈钊锃(1999—)，男，硕士研究生，专业方向：药物毒理学。

通信作者：李　慧(1984—)，女，博士，研究员，从事药物毒理学、监管毒理学的研究。

Email：hui_li@zju.edu.cn

义的。

文章对 2016 至 2020 年中国与印度制药企业收到的 FDA 警告信进行归纳整理，旨在分析比较中印两国企业在药物审查过程中遇到的问题，探讨 FDA 现场检查的思路，总结 FDA 的监管重点，从而为中国制药企业有针对性地准备 FDA 检查提供参考，提高中国制药企业进入美国乃至国际医药市场的成功率。

1　分析对象

数据来源为 FDA 官方网站发布的警告信数据库（https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/compliance-actions-and-activities/warning-letters）及 FDA 官方档案（wayback.archive-it.org/7993/20170110233145/http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/EnforcementActivitiesbyFDA/WarningLettersandNoticeofViolationLetterstoPharmaceuticalCompanies/default.htm）。分析对象为 2016 至 2020 年 FDA 针对药品向中国和印度的制药企业发布的警告信。针对食品、饲料、消毒卫生产品（包括洗手液、湿巾等）、烟草产品、化妆品和护理产品、医疗器械、违反洲际运输卫生法规以及网上药店违反法规等的警告信不在文章讨论范围内。

2　2016 至 2020 年美国 FDA 发出的警告信概况

2016 至 2020 年 FDA 针对药品向中国和印度制药企业发布的警告信数量情况如图 1 所示。中国制药企业共收到 40 封警告信，年均收到 8 封；印度制药企业共收到 51 封警告信，年均收到 10 封。

3　2016 至 2020 年美国 FDA 发给中国和印度制药企业的警告信分类

FDA 主要依据《联邦食品、药品和化妆品法案》（FD&C Act）以及《美国联邦法规》第 21 篇 210、211 部分（21 CFR 210、211），对制药企业进行审查；对于生产 API 的企业，则主要依据 FD&C Act 以及 ICH 指南文件中的部分进行审查。

针对 2016 至 2020 年中国和印度制药企业收到的警告信中出现的缺陷条目、违规行为进行频次汇总（图 2），可见缺陷主要集中在文件管理、生产工艺、质量控制 3 个方面，其中质量控制方面的缺陷较为突出。除了以上 3 类常见缺陷，其他如未经批准销售新药、标注错误产品、拒绝检查、未向 FDA 报告高于阈值的杂质及收到投诉后未在 3 个工作日内处理等相关缺陷因出现频次较低，被归类为罕见缺陷。本研究将从文件管理、生产工艺、质量控制 3 个方面整理并归纳讨论常见缺陷条目，并另外单独讨论罕见缺陷。

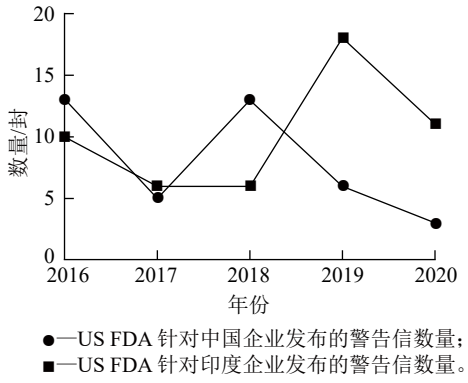


图 1　2016 至 2020 年 FDA 针对药品向中国和印度制药企业发布的警告信数量

Fig.1　The Number of Warning Letters Issued by FDA to Chinese and Indian Pharmaceutical Enterprises for Drugs from 2016 to 2020

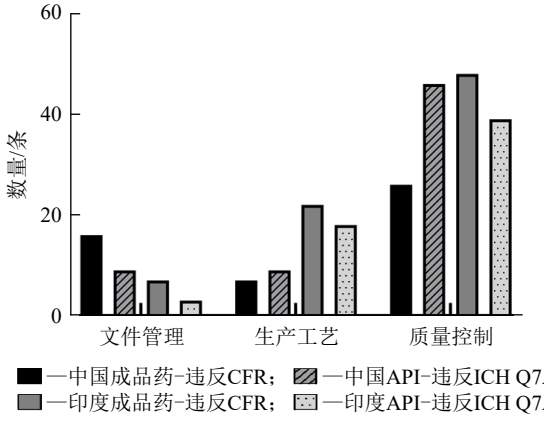


图 2　2016 至 2020 年 FDA 向中国和印度制药企业发出的警告信中 3 类常见缺陷出现的频次

Fig.2　The Frequency of Three Categories of Common Defects in Warning Letters Issued by FDA to Chinese and Indian Pharmaceutical Enterprises from 2016 to 2020

4 文件管理有关的缺陷条目

4.1 书面规程文件

书面规程是所有 GXP 体系中的核心要件，目前仍有较多制药企业忽视其重要性，需引起重视并完善相关规程。

2016 至 2020 年，中国制药企业因缺乏或未验证生产、清洁等操作的书面规程而出现了 18 起违规，因未遵守书面规程出现了 2 起违规。印度制药企业收到的警告信中有 9 封可归属于书面规程的缺陷。

4.2 生产控制记录

为确保批间一致性，企业对生产的每批药品应当依据工艺规程制定批生产记录，记录中应包括每批药品实际生产和质控相关的完整信息。2016 至 2020 年，中国制药企业有 5 次因无批生产记录或未保留导致的违规，而印度制药企业因批生产记录签名问题仅出现了 1 次违规。

5 生产工艺有关的缺陷条目

5.1 生产设施、设备生产工艺

良好的生产设施、设备条件是生产质量合格药品的基础。这需要企业保持设备的清洁，并对设备、设施进行定期维护。因此，FDA 对制药企业生产进行审查时，生产设备、设施的清洁及维护是重点关注部分[10]。

2016 至 2020 年共计有 8 封给中国企业的警告信、18 封给印度企业的警告信，是指出生产设备生锈、有缺口、存在残留物、接触面损坏等问题的。此外，印度制药企业收到的 3 封警告信中指出其设备的设计、尺寸、位置存在缺陷。因设施缺乏维护，中国及印度制药企业分别收到了 3 和 5 封警告信。针对原料储藏室类别的建筑物及设施，中国和印度均仅有 1 家制药企业分别因无温湿度控制系统和昆虫污染问题而收到警告信。

5.2 微生物控制

制药企业必须在生产工艺中制定并遵守相关流程，保证原料、中间体、产品不会受到微生物的污染。2016 至 2020 年，6 家印度制药企业因为缺乏充分的烟雾试验，以及未评估试验中出现的湍流而收到警告信。1 家中国制药企业以及 3 家印度制药企业因缺乏无菌加工区的环境监测系统而违规。

此外，在对微生物控制要求严格的药品生产过程中，制药企业须对生产用水进行微生物测试及其他相关测试，以保证其质量符合需求。有 3 家印度制药企业因未对生产用水进行检测、未验证生产用水是否符合指标而违规。

5.3 包装与标签

药品生产后需要进行包装与标签说明，这方面易被企业忽视，引起不规范操作。已有 3 家中国制药企业在这一环节出现违规。

6 质量控制有关的缺陷条目

6.1 质量管理部门的规模和职责

为保证药品生产的质量及安全性，FDA 要求制药企业必须设置足够规模的质量管理部门进行监督，且保证有书面文件明确质量管理部门的职责与程序。质量管理部门如果未能充分履行其职责，则被 FDA 视为未履行职责，并做出警告。

2016 至 2020 年，中国制药企业因为违反 21 CFR 211.22 而收到了 7 封警告信，其内容主要是质量管理部门在药品生产过程中缺乏监督；其中 4 封警告信指出制药企业违反了 21 CFR 211.22(a) 条款，主要违规行为包括缺乏足够的生产和实验室记录、使用的 API 与声称的不一致、批次测试结果不合格但仍报告通过。印度制药企业因违反 21 CFR 211.22 条款也收到了 7 封警告信，违规行为包括在产品放行前未进行微生物分析、未验证生产区域是否满足条件并监督清洁和消毒、将新纸粘贴在原始值上的违规行为、未同时记录测试结果、样品标识未登记以及伪造文件等。此外，1 家中国制药企业因未设置质量管理部门收到了警告信。

6.2 产品年度审核

产品年度审核（Annual Product Review，APR）是制药企业每年对产品质量偏差、变更控制、市场投诉进行回顾并加以改进的质量管理制度。2017 年，1 家印度制药企业的质量管理部门因未充分执行 APR 收到警告信。

6.3 原材料检验

企业如果打算接受并使用供应商分析报告（Certificate of Analysis，COA），不检测每批次成分的质量和纯度，必须提供科学合理的验证方法，通

过初始验证和定期再验证来确保 COA 的可靠性。2016 至 2020 年，中国和印度制药企业分别收到 7 和 3 封与这一方面相关的违规警告信。

6.4 COA 缺失信息

对于 API 生产企业，需要保证提交给客户的产品具有完整的 COA 信息。2016 至 2020 年，中国和印度制药企业因 COA 信息不全，分别收到了 3 和 1 封警告信。

6.5 实验室测试

为了评估药品的质量并使每批药品在放行前符合要求，适当的实验室测试是必要的。这要求制药企业制定科学合理的抽样、测试程序。2016 至 2020 年，中国制药企业共收到 15 封相关的警告信，而印度制药企业则收到 14 封。其中，有 2 家中国制药企业因采用《中华人民共和国药典》标准方法而不是《美国药典》标准方法而违规。FDA 指出，若使用其他测试方法，必须证明其等效于或优于美国药典方法。

6.6 质量管理部门审查

21 CFR 211.192 的条款中规定，所有药品的生产和控制记录，包括包装和标签的记录，均应由质量管理部门审查和批准。有 2 家中国制药企业因其质量管理部门未对批生产记录进行充分审查而收到警告信。

企业的质量管理部门对于任何无法解释的偏离（OOS，包括超出既定理论范围）或设备故障情况都应进行彻底调查，且调查应扩展到任何可能受到影响的批次。在 10 封给中国制药企业、23 封给印度制药企业的警告信中，均提到了质量管理部门对于 OOS 结果、差异、偏差、故障的调查不充分。发生这类违规问题通常是因为质量管理部门在发现问题后展开的调查不够充分，未扩大调查的范围，未确定根本原因或在缺乏足够证据支撑的情况下便结束调查。

另外，21 CFR 211.198 规定质量管理部门还需对任何可能涉及药品不符合质量标准的投诉文件进行审查，且需保留书面记录。有 2 家中国制药企业因对投诉调查不充分或未保留每项投诉的书面记录而收到警告信。印度制药企业则因投诉处理不当而收到了 4 封警告信。

6.7 数据可靠性管理

FDA 将数据可靠性分为数据的完整性、一致性和准确性 3 个方面。目前仍有许多企业无法保证数据的可靠性。

2016 至 2020 年，中国制药企业共收到了 23 封关于实验室数据可靠性缺陷的警告信，占中国制药企业收到的总警告信数量的 57.5%；印度制药企业共收到了 32 封数据可靠性相关缺陷的警告信，占印度制药企业收到的总警告信数量的 62.7%。主要违规行为包括：①仪器未校准；②仪器审计追踪未开启；③分析员共享同一用户名与密码，缺乏数据可追溯性；④企业人员具有计算机系统访问、修改、删除文件的权限；⑤记录不一致等。

6.8 工艺变更

工艺变更后，质量管理部门应对其进行重新评估，并向 FDA 提交补充报告。2 封给中国制药企业和 1 封给印度制药企业的警告信中，均指出企业的质量管理部门在工艺变更时未进行充分的变更控制，因而违规。

6.9 人员培训

为了保证药品能被顺利生产，质量管理部门需遵循相应的操作规程组织工作人员的培训，并保留培训记录。仅 1 家印度企业在处理员工的 cGMP 培训记录方面存在缺陷。

7 罕见缺陷条目

7.1 未注册 / 未批准

2016 至 2020 年，中国制药企业收到 4 封、印度制药企业收到 2 封有关未经批准销售药物的警告信。其中，有 1 封针对中国企业、2 封针对印度企业的警告信是 FDA 检查网上销售渠道后发出的，由此推测，美国 FDA 正在加大对于药物网络销售的审查力度。

7.2 错误标注产品

中国和印度制药企业分别收到了 4 和 3 封有关错误标注的警告信。值得注意的是，有 3 封警告信是因为标注误导性描述（“可缓解、预防、诊断或治疗新冠肺炎”）、但实际未有充足证据显示具有这些疗效而发出的。对于此类误导性描述，FDA 不

承认其合法性和有效性，并督促立即停止相应的违法行为。另外，有 2 家中国制药企业因未标明活性成分和非活性成分的含量及比例而收到了警告信。

7.3 拒绝检查

有 6 家中国制药企业曾因拒绝、拖延、限制调查员的检查而被视为“拒绝检查”。相比之下，这方面印度制药企业仅收到了 1 封警告信。

7.4 未报告

此项缺陷较少，仅 2 家印度制药企业违规。其中 1 家企业未及时向 FDA 提交现场警示报告，另外 1 家企业在工艺变更后未向 FDA 报告高于阈值的杂质。

8 结语

2016 至 2020 年，中国收到的警告信数量虽然不多，但违规条目种类十分丰富，涵盖文件管理、生产过程及质量控制等多个常见缺陷，以及药物未批准、产品错误标注等罕见缺陷。中国制药企业在文件管理和质量控制方面的问题尤为突出，共计 97 条缺陷，占缺陷总数的 76%。出现频次较高的缺陷为数据可靠性缺陷（23 条）、书面规程不完善或未遵守（20 条）及实验室测试不足（15 条）。此外，质量管理部门审查不足（14 条）、生产设备设施未维护或清洁（12 条）也是常见的缺陷。

印度制药企业在生产过程及质量管理部门方面存在较多的问题，共计 129 条缺陷，占缺陷总数的 88%。出现频次较高的缺陷为数据可靠性缺陷（32 条）、生产设施设备存在问题（27 条）、质量管理部门审查不足（27 条）。

从中国与印度制药企业的缺陷分布可见，中国制药企业的问题主要集中于书面规程文件不足及质量管理部门未充分发挥其职责，这可能与中国执行的 GMP 和美国执行的 cGMP 之间的差异有关。中国 GMP 对于人员的职责规定以及书面规程要求没有美国 cGMP 详细，企业管理人员仍然按照国内标准执行生产及质量管理，易导致企业在接受 FDA 审查时频频碰壁。而印度制药企业的问题则集中在数据可靠性无法保证、设备及设施的清洁和维护条件差以及质量管理部门对不符合规范的结果、故障、投诉的调查处理不当等方面。

中国制药企业在日常管理和应对 FDA 检查中，应重点关注上述警告信中的缺陷，尤其是出现频次较高的缺陷，进一步规范工艺规程，从根本上真正提升企业生产的管理与运行水平。

致谢：汪晟在数据收集过程中提供帮助。

参考文献：

[1] The IQVIA Institute. Outlook for global medicines through 2025 [EB/OL]. (2021-04) [2021-08-30]. https://www.iqvia.com/zh-cn/insights/the-iqvia-institute/reports/global-medicine-spending-and-usage-trends-outlook-to-2025.

[2] 江 惠, 王丽洁, 郭晓迪. 中国化学仿制药全球注册申报的现状和趋势[J]. 中国医药工业杂志, 2020, **51**(12): 1594-1601.

[3] COTELLIS. China's generic drug industry undergoes an overhaul: Pharmaceutical industry's response to new regulatory reforms and potential strategies for both domestic and MNC firms [EB/OL]. (2020-11) [2021-08-30]. https://clarivate.com/cortellis/wp-content/uploads/sites/4/2020/11/Webinar-Slides_China-In-Depth_October-09_final-presentation.pdf.

[4] India Brand Equity Foundation. Indian pharmaceuticals industry report [EB/OL]. (2021-06) [2021-08-30]. https://www.ibef.org/download/Pharmaceuticals-June-2021.pdf.

[5] 李志明, 韩雅颂, 余东波, 等. 印度制药业发展概况及趋势分析[J]. 全球科技经济瞭望, 2020, **35**(10): 22-30.

[6] 蒋 慧. 关于美国药品市场准入制度的考察与借鉴[J]. 广西社会科学, 2013, (2): 89-93.

[7] FDA. FDA form 483 frequently asked questions [EB/OL]. (2020-01-09) [2021-07-24]. https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/inspection-references/fda-form-483-frequently-asked-questions.

[8] 颜若曦, 曹 轶, 董江萍. FDA对我国药品生产企业检查分析[J]. 中国新药杂志, 2020, **29**(15): 1697-1701.

[9] FDA. About warning and close-out letters [EB/OL]. (2019-04-29) [2021-07-24]. https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/about-warning-and-close-out-letters.

[10] 聂少勇. 2011-2016年美国FDA向中国制药公司发出警告信的综合分析[J]. 药学进展, 2017, **41**(9): 710-716.