



企业如何做好准备应对美国食品药品监督管理局（FDA）审查



Life & Health



企业如何做好准备 应对美国食品药品监督管理局（FDA）检查，

作者：Ellen Leinfuss, 生命科学应用领导者,
Noreen Muscat, Sr. 咨询服务



美国食品和药物管理局（FDA）持续增加对制药、生物和医疗设备等产品的检验规模和检验深度，尤其针对美国本土以外产品。自2009年以来，FDA针对外国药品审查的规模在稳步增加，而2015年计划对外国药品实施的审查将占到总检查规模40% (约1000起左右)。同样值得重视的是FDA已将审查对象重点锁定在一些高风险设施和公司，且将重点关注产品质量的合格性。

FDA检查的严肃性

FDA对企业生产设施的审查是严肃认真的，一旦未通过FDA的相关审查将会给企业带来巨大的损失。在过去的一年中，从印度、爱尔兰，到加拿大和美国等国家均有未通过FDA审查而导致召回或受警告的药品。FDA审查发现的一些不符合项将导致该制造商生产的产品遭禁，失去信誉甚至是面临罚款。FDA审查十分关注引起较大起质量事件的产品不合格项，而产品不合格将导致对已经所取得的一些必要的证件、许可的撤销或者对已装船货物扣押。企业也应该重视并及时发现一些小的产品不合格项，因为这也将引发同样严重的后果，往往还会引起检查员对企业其他设施潜在问题的注意。

FDA的审查全面打开了企业运营、人员及合规性的大门。在2013年，FDA发布了其指导草案。《FDA 行业指导》草案中主要包括了一些对保证进入美国市场医药产品质量FDA不能容忍的一些行为如：拖延、隐瞒、限制、拒绝FDA的审查等

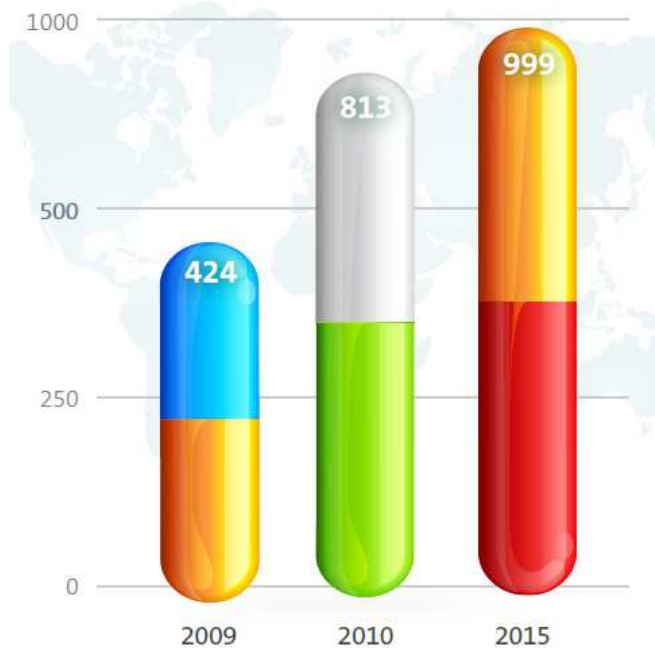
FDA将不会无所作为，他们将采取多种措施惩罚违反其指导规定的行为。其中包括不配合安排审查的时间，阻止调查人员进入工厂区域，甚至限制参观工厂设施或生产过程，限制摄影，限制复制相关记录以及阻止样本的收集等等。



显然,拒绝FDA审查人员进入调查将为企业带来麻烦。FDA认为拒绝审查行为还包括一些消极配合,如不接听调查员电话,阻止调查员进入工厂或设施特定区域内等。

至关重要的是,所有员工、分包商、代理商和第三方机构都需要理解FDA检查的严肃性,以及如何准备应对检查,如何在检查中表现。

FDA 重点关注外国药品审查



自2009年起, FDA 开始加强其审查和执法力度。FDA扩招了众多的审查人员,审查对象也转移至向美国提供药品的外国公司。对外国公司审查的数字变化也反应出了其基于风险的管理方法。

做好审查准备

做好万无一失的准备是接受任何审查的关键,当然也包括内部的审计。

- 选派直接与FDA接口的工作团队, 包括一个主要联络人、助理联络人、公司后台联络人, 和一些文职人员。
- 为审查人员准备会议或者面谈的场所
- 根据审查文件和面谈内容的要求准备一个操作场所
- 准备公司的审查开始陈述, 陈述中的主要内容包括:
 - 公司概况包括组织机构图;
 - 接受此次审查的行政管理和高级员工的简介;
 - 产品类型,产量,和设施计划;
 - 产品推广、销售宣传册和材料;
 - 工作时间(人员是否实倒班行制)
 - 审查日程安排
- 确保合规性
 - 最新的公司设备清单和相关登记文件
 - 在质量管理体系认证要求范围内运营
 - 完成对以往检查出现问题的整改与预防
 - 确保当前产品投诉、不良事件、召回等文档完整
 - 做好电子签名、软件验证等记录
 - 准确检查授权代表协议是否适用
 - 确定出任何可能接受审查的主要供应商
 - 确保所有培训和资格认证工作依照前标作业程式或政策进行

就如何应对FDA审计对员工、供应商、和代理商等进行培训



培训内容要点

绝大多数受到监管的公司都在致力生产质量合格的产品并且遵守相关的管理要求。遵守管理要求就需要向检查人员提供所需的相关信息以备他们将公司的合规性记录在案。在大多数的时候，这些信息将被以书面的形式进行记录，如标准作业程式（SOP）、培训记录以及向监管部门提交的报告等。在FDA审查的过程中，FDA可能要求提供此类信息，且一经要求必须提供。另外一类信息则通过提问员工来获得。审计有效地给予了审计人员全面打开企业大门的机会，对企业的运营，人员管理，和合规性等一览无余。使每一位员工认识到审查的严肃性，知道什么样的行为是错误的，并且知道相应的后果是什么，对企业而言将非常的重要。

大多数时候，培训则是教会相关人员在审查中如何表现，企业需要将此类特殊的培训不仅视为次课程一次，而更应以一种审核临近的态度强化培训。

重新审视近期受到的FDA 警告和认真学习FDA483指南将帮助你辨识自身的问题，了解FDA审查趋势，并有助于您对审查的关键问题做好准备，例如：

- **纠正和预防(CAPA):** 在审查中将会被问及公司现行的纠正行动方案，如果在最后一次审计之后未建立CAPA方案，审计人员将要求公司给予严肃认真的回复。
- **内部审计:** FDA对于公司的内部审计较为注重，如公司纠正与预防方案，及内部审计确定的需要整改的事项
- **质量记录:**妥善管理质量记录和文档将是FDA审查的基本要求，如若没有相关的记录或者文档将招致FDA给予警告。请妥善保管当前记录的完整,准确性。
- **不良事件、医疗器械报告、产品召回:** 此类将被格外仔细审查的方面，有效的文档管理尤为重要。
- **控制措施:** 检查员将仔细检查公司执行的控制措施，包括生产和工艺控制、文档控制和设计控制。



以下几点需要员工加强注意：

- ✓ 不要试图隐瞒检查员的提问，但也无需提供检查员提问以外的更多信息。适当沉默，即在检查员进入下一个问题之前，请保持适当的沉默。
- ✓ 如果不知道检查员问题的准确答案，可以请其他知道的人代为回答，切忌即兴发挥。
- ✓ 每一位审计员喜好都是不同的。有些喜欢在准备好的场所要求提供必要的材料，并进行个人的采访调查。在此情况下，需要指派专人准备好所需材料和寻找合适采访对象。还有一些审计员喜欢在整个厂区走走停停，观察员工的工作情景，并随即向车间内的员工发问。审查员将有权参观整个企业。
- ✓ 保持专业性。FDA审查员并不是到访的工厂的亲朋好友。所有的员工，包括高级经理和管理人员都应该牢记FDA审查员都是有经验而又专业的，他们是在完成一项工作。
- ✓ 确保每个人都能快速知道如何使用标准操作规程和熟知其他公司政策。哪里应该有SOP并不重要，重要的是要清楚每一项SOP是应用于什么到地方。确保员工能够将每项SOP归位，并且知道这些SOP的作用和目的。在越来越多的FDA审查中，底层员工都被要求解释SOP和其重要性。



审查结束

FDA的审查结束时，企业将有机会与企业共同完成FDA审查员任何观察结果及未经确认的问题。认真听取审计报告。也许此时您已经解决了部分在整个审计过程中确定的需要解决问题，或者正为需要弥补的不足在进行的整改行动的策划。当你已经确定得到了审计结果的所有相关信息，并已经同意了整行动方案 and 期限，然后护送审计员离开。

审计员离去之后，您的工作更应该加足马力。检查员离开后，您的工作应该进入高潮。高级管理人员小组共同完成审计任务报告，确定动作项目完成每一项任务的具体人员。设定行动组后续会议的时间，检查行动项的进展状况。

正规的纠正与预防方案（CAPA）应该是根据审查结果而编制的。因此需要确保所有的审查不符合项均已纳入CAPA方案，并且需要仔细审视该方案是否能够满足审查人员的时间要求。

起草对FDA的应答信，就审计出的问题给出全面的应答。如果在应答信定稿之前，整改行动全部完成了，则还需要提供客观证明。以下两点是FDA所期待的回应，需要特别注意：

第一、FDA期待看到整改计划中要求的培训内容有效的证据。确保将CAPA要求的培训进行记录并提供给FDA，如果CAPA行动已进展至下一步，则需要提供培训已达到效果的证明。（例如，通过考试或者能力评估）。

第二、FDA希望您等明确和解决造成任何审核不符合项的根源，而不仅仅局限于对于个别的不符合项。在审查员看来，对于一个企业的审查出的不符合项将意味着该企业合规管理体系的问题。



从审查中获取价值

审核员会努力尽可能多的获取您公司、产品、人员以及合规性的信息。然而很多公司却没有对等地从FDA获取广泛的信息，如监管机构开展审查和合规调查的方法，以及一些审核员对您企业观察的结果等具体的信息。这些观察结果应该用来指导您回应审核员可能关心的问题和审核出的不符合项，比如说思考一下审核员关注的潜在问题是否在您的企业也存在。您可以忽略这个问题，但我们只能希望问题不要严重到被审查人员视作不符合项而被记录在案。或者，在每天审查结束的时候，向审核员询问存在的问题，然后立即进行修正，即便是连夜加班。没有比在第二天对审核员这样说更好的了：“您昨天提到的问题我们已经通过努力很快地解决了，这就是我们的所做的。我们的工作方式就是在出现问题时马上解决掉。”

从FDA审查的过程中可以收集到地大量信息，将信息好好地加以利用可以提高您企业产品的质量和合规性。如果SOP无法轻易达到，那么就努力去达到；如果新入职员工不明白正确的操作程序，重新培训他们；如果对生产设施的管理不到位，那么就加强关注；如果相关记录已不是最近的，那么就及时进行更新。在所有情况下，都有必要对出现问题系统进行修复，而不是像如简单地给伤口加上绷带，治标而不治本。FDA检查人员对“点的连接”训练有素，他们知道小问题经常反馈的是大信号，对应是系统性问题。理解这种工作方法的的公司就可以将之与公司自身的质量和合格程序相融合，而这样的公司往往可能在收到警告信，产品召回，甚至是产品被禁之前就能抓住微细的审核不符合项。



关于 UL EduNeering

UL是一家全球知名的独立从事安全科学事业的公司，主要在生命与健康、产品安全、环境、检测服务和企业服务等业务领域为客户提供专业的服务。UL EduNeering隶属UL生命与健康业务部，以提供驱动创新科技的解决方案帮助企业降低风险，并通过专有的、基于云计算平台的ComplianceWire®学习管理系统帮助企业建立资格评定和培训程序来改善企业绩效。UL已在生命科学、医疗保健、能源和工业领域为企业和政府客户服务30余年。我们全球质量和合规管理方案融ComplianceWire学习管理系统、培训内容和咨询服务为一体,更易使企业客户的培训战略与其质量、合规性目标保持一致。

自1999年 UL EduNeering 与美国食品与药品监督管理局（FDA）监管事务办公室（ORA）建立合作关系之后，UL开始为美国食品与药品监督管理局虚拟大学ORA-U提供在线培训、文档跟踪服务及提供根据《联邦法规》21章第11款相关规定进行产品验证的平台。此外，UL还与一些全球领先的监管和行业贸易组织保持着独家的合作关系，其中包括先进医疗技术协会（AdvaMed）、药品信息协会、美国个人护理产品协会、美国杜克临床研究所等。

202 Carnegie Center
Suite 301
Princeton, NJ 08540
609.627.5300



UL and the UL logo are trademarks of UL LLC © 2013.
uleduneering.com

WP/14/060914/L5