

浅析美国药品监督管理机构合规办公室

何 辉,杨 兰,王 淼,赵 明

(国家药品监督管理局药品审评中心,北京 100061)

[摘要] 美国 FDA 作为美国药品监管的主要机构,有着较为完备的药品监管法规体系及工作机制。在药品上市审批的监管过程中,美国 FDA 下属的药品审评和研究中心(CDER)和监管事务办公室(ORA)分别负责新药上市申请的资料审评和相应研发及生产现场的核查检查工作,从而达到对企业研发和注册行为的有效监管。另外,为最大限度管理药品注册申请人(包括相关研发生产主体)的合规性及审评与检查工作的高效衔接运转,CDER 内部专门设置了合规办公室(OC)。本文首先对美国 FDA 以及其直属机构 CDER 和 ORA 的基本情况进行了介绍,并通过分析 CDER 和 ORA 对新药注册上市的审评审批和现场核查流程,重点阐述 CDER 下设的 OC 如何发挥其作用,最后结合自身实际工作提出几点经验总结和建议。

[关键词] 合规办公室;药品审评和研究中心;监管事务办公室

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2022)22-2231-06

An introduction to the Office of Compliance of the American drug regulatory agency

HE Hui, YANG Lan, WANG Miao, ZHAO Ming

(Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100061, China)

[Abstract] The FDA, as the main body of US drug regulation, has a relatively complete drug regulation system and working mechanism. In the regulatory process of drug listing approval, the Drug Evaluation and Research Center (CDER) and the Office of Regulatory Affairs (ORA) under FDA are respectively responsible for the review of data of new drug application and the inspection of corresponding R&D and production sites, so as to achieve effective supervision of enterprise R&D and registration. In addition, in order to manage the compliance of drug registration applicants (including relevant R&D and production entities) to the greatest extent, CDER has set up the Office of Compliance (OC) to be responsible for this work. This paper first introduced the basic situation of FDA and its direct subordinate institutions CDER and ORA, then analyzed the review, approval and on-site verification process of CDER and ORA on the registration and listing of new drugs, focusing on how the OC under CDER plays its role, and finally put forward some experience summary and suggestions combined with our actual work.

[Key words] Office of Compliance; Drug Evaluation and Research Center; Office of Regulatory Affairs

药品作为一种特殊的商品,其质量安全直接关系到公众的生命健康,相对于其他商品,药品的研发、注册上市以及上市后经营均需要有严格的管控,尽可能保证其安全、有效且质量可控。美国 FDA 是

全球范围内具有较高权威性的药品监管机构,具有较为完备的药品监管法规体系框架和工作体制机制。美国在 FDA 所辖职责工作的众多板块中,其药品注册上市阶段的药品技术审评和现场检查工作模式和机制,一直以来也是各国药监机构最为关注的重要模块。本文希望通过对其内设的合规办公室(Office of Compliance, OC)进行介绍,侧面了解美国 FDA 药品审评机构和检查机构之间的沟通协作方

[作者简介] 何辉,男,主管药师,主要从事药品合规审查、监管政策研究工作。E-mail:heh@cde.org.cn。

[通讯作者] 赵明,男,主任药师,主要从事药品监管政策与法规研究。联系电话:(010)85242569,E-mail:zhaom@cde.org.cn。

式,为我国药品注册上市监管提供参考。

1 美国 FDA 介绍

美国 FDA 隶属于美国卫生与公共服务部,其是在联邦政府层面行使监管权的机构,主要负责监管药品、生物制品(包括血液、疫苗和用于移植的组织)、医疗器械、兽药和饲料的安全、有效;负责监管美国 78% 的食品供应安全,包括除肉类、禽类和某些蛋类产品之外所有食品的安全^[1]。

美国 FDA 的最高领导局长由总统直接提名任命,经国会参议院同意后宣誓就职。在美国 FDA 官网最新公布的 2022 财年预算案中,拟议的预算金额为 65 亿美元,包括 36 亿美元的预算授权和 29 亿美元的使用者付费收入,总额比 2021 财年预算总额增加 4.77 亿美元,增幅约 7.9%,人员编制预计超过 18 000 人^[2]。

目前,美国 FDA 的组成部门可通过职能分工大致分为 3 类:① 局长办公室:局长办公室负责领导该局的科学活动、沟通、立法联络、政策和规划、女性和少数民族卫生项目、机构运行等工作。② 围绕局长办公室运行的 7 个综合性办公室,包括临床政策和项目办公室、外部事务办公室、少数民族健康和健康平等办公室、运营办公室、政策立法和国际事务办公室、首席科学家办公室、妇女健康办公室。③ 业务管理中心 9 个,包括药品审评和研究中心(Center for Drug Evaluation and Research, CDER)、生物制品审评和研究中心(Center for Biologics Evaluation and Research, CBER)、医疗器械和放射健康中心、国家毒理学研究中心、食品安全和应用营养中心、烟草产品中心、兽药中心、监管事务办公室(Office of Regulatory Affairs, ORA)和肿瘤卓越中心。

在药品监管方面,美国 FDA 具体负责新药仿制药的上市前审评,并对已上市的 2 万多种处方药、300 多种的生物制品、6 500 多种产品类别的医疗器械、1 600 多种动物药产品进行监管。此外,美国 FDA 还负责引导业界创新,使医疗产品更有效且安全,并让公众获得准确且科学的医疗产品信息,从而促进公共卫生^[1]。美国 FDA 的主要法律依据是《食品药品和化妆品法》和《公共卫生服务法》中有关生物制品的内容。

2 美国药品上市前审批监管介绍

在药品上市前审批监管工作机制中,美国 FDA

会对企业申报的拟上市产品的实验室数据、临床数据以及生产场地进行审核,以决定该产品是否符合安全、有效和质量等上市要求。为此,美国 FDA 一方面制定了详细的审评审批法规和大量的指南文件,为企业开展工作提供了较强操作性的指引;另一方面,通过上市前的技术审评保证全国范围内产品质量和标准的一致,派出地方分支机构对企业监督检查保证监管工作的及时与高效。具体来说, FDA 下属各个产品审评中心具体负责相应产品的上市前审评审批,监管事务办公室(ORA)派出的各地分支机构则具体负责拟上市产品的批准前现场检查和日常监督检查。

2.1 CDER 介绍

CDER 是美国负责药品上市前审评的最主要机构,也是美国 FDA 下属最大的一个产品中心。该中心对所有拟上市的新药仿制药进行审评,并监控已上市药品的质量,监督电视、平台和平面媒体的药品广告,保障处方药和非处方药的安全^[3]。2021 财年, CDER 预算确定的人员编制为 5 700 人,2022 财年拟定的预算人员编制为 5 765 人^[2]。

CDER 下辖 13 个办公室,分别是:中心主任办公室、新药办公室、药品质量办公室、仿制药办公室、监管政策办公室、管理办公室、沟通交流办公室、合规办公室、医药政策办公室、转化科学办公室、项目执行办公室、战略项目办公室、监测和流行病学办公室^[4]。其中,有四大业务办公室,围绕审评和研究各自担负不同的职责,具体如下:① 新药办公室负责所有新药的审批工作,按照不同适应证分成不同部门。② 仿制药办公室负责对仿制药实施审评和监管工作,管理仿制药的各种临床、科研和管理事务,确保仿制药安全、有效、高质量,为患者提供安全、有效、高质量的仿制药品。③ 转化科学办公室研究并应用统计数学建模与仿真技术促进新型药品发展,通过 CDER 的生物统计处、临床药理学处和其他部门以及 FDA 下设各中心的协作定量评估药品的疗效、安全性和剂量。④ 药品质量办公室主要调整 CDER 的所有药物质量职能,包括审查、检查和研究,创建质量标准并改进对药品整个使用周期的质量监督,从而确保公众用药质量可靠。

以新药上市申请(new drug application, NDA)为例,图 1 展示了 CDER 药品注册审评工作程序。

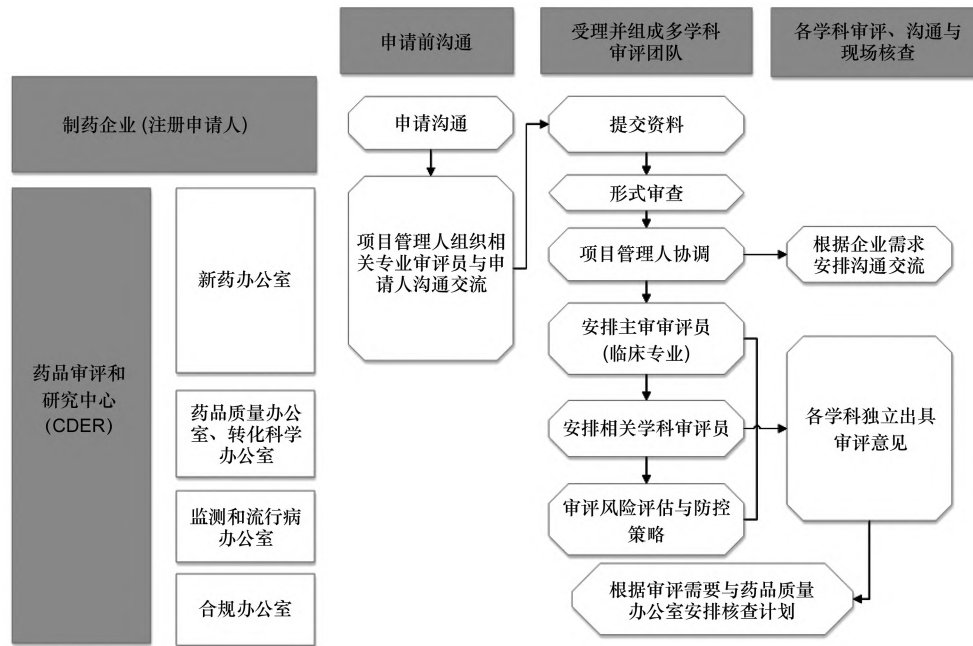


图1 CDER的NDA审评流程示意图

从上述CDER的NDA审评流程示意图可以看出,CDER各部门通过相互协作共同完成审评工作。需要说明的是,CDER主要负责审评《食品药品和化妆品法》中大多数人用药品,FDA另外还设有生物制品审评和研究中心负责审评用于预防和治疗生物制品,如疫苗和血液制品等,本文对该中心不进行详述。

2.2 ORA介绍

在药品注册上市阶段,除CDER需对药品注册申报资料进行技术审评外,美国FDA还专门设立了ORA负责相应现场核查检查等工作,对企业研发和注册行为进行监管,避免注册申请人研究数据造假等不合规行为的产生,并对不合规行为进行处罚,从而保障消费者或患者及时获得安全且优质的产品(食品、兽药、人用药品和烟草)^[5]。

ORA及其分布在全国各地的分支机构负责对受美国FDA监管的产品和生产商进行检查,对产品进行抽样和实验室分析,对进入美国的受FDA监管的进口产品在边境和口岸进行检查。在行政级别上,ORA与CDER相当,下设9个办公室,包括:管理办公室、犯罪调查办公室、交流和项目管理办公室、人用和动物食品运营办公室、监管科学办公室、医疗和烟草产品运营办公室、合作伙伴与运行政策办公室、执法和进口运行办公室及培训、教育和发展办公室。

2021财年,ORA预算确定的人员编制为4901人,2022财年拟定的预算人员编制为5017人。由于COVID-19疫情的影响,2020以及2021年ORA的大部分时间都暂停了检查计划。据了解,ORA在2020财年进行了1398次人用药品检查,比2019财年的2834次显著下降,而2021财年更是仅有190次人用药品检查。在美国FDA的2022财年预算案中,预计将会为ORA在检查项目上增加约1880万美元的预算以及65名编制人员,以增加对生产基本药物、医疗对策和关键原料的受监管设施的现场检查和突击检查次数,预计2022财年人用药项目检查总数为3055次,将基本回归疫情前的水平^[2]。

3 OC相关情况介绍

在NDA审评流程中,FDA既要对其注册申请人的申报资料进行技术审评,又要对其研发和注册资料真实性、合规性进行监管,上文提到在FDA此两部分工作分别由CDER和ORA负责,而CDER内部需要对核查计划进行合理安排,协调相关工作顺利衔接开展,从而高效地管理药品注册申请人(包括相关研发生产主体)的合规性,相关工作的负责部门即OC。

3.1 合规概念及其在药品注册监管中的应用

“合规”这一概念最早来源于19世纪末的美国和英国一些企业内部规定的“合规计划”,是指公司及其员工的经营管理行为符合所适用的法律法规、

监管规定、行业准则和企业章程、规章制度以及国际条约、规则等要求,从字面上理解即为符合规定,相对应的不符合规定就是违规^[6]。广义上来讲,合规主要指的是特定主体的行为需要遵守法律、法规、监管规则或标准,强调的是主体内部合规。

“合规”概念最早应用于银行业,是商业银行监督管理工作中经常使用的,随着世界经济的发展,已经开始被应用于各行各业^[6]。以金融业为例,合规管理主要是对金融业主体内部合规性问题进行风险控制。银行通过运用合规风险管理机制来有效识别合规风险,主动避免违规事件发生,主动采取各项纠正措施和适当的惩戒措施,持续修订相关制度及详尽描述具体操作的岗位手册^[7]。合规风险管理水平与股东价值高度相关,有效的合规风险管理机制是银行构建全面风险管理体系的基础,是构建有效内控机制的核心,是银行安全运行、稳健发展和持续成长的保证^[8]。

“合规”概念在药品监管中的应用与上述企业内部主体“合规”行为有所不同,在本文中,美国FDA的OC所述的“合规”是其作为监管方对药品注册申请人的合规管理保证药品注册申请人进行药品注册行为时,符合监管方的规定,确保产品的安全、有效和质量可控。

3.2 OC的职能和组织架构

3.2.1 职能 OC隶属于CDER,又名协调办公室,在法律和科学的指导下做出战略性和基于风险的决策,通过合规策略和基于风险的执法行动促进注册

申请人自愿遵守相关规定,保护患者免受劣质、不安全及无效药品的危害。

正如NDA审评流程中提到,合规办公室负责根据审评需要与药品质量办公室安排核查计划,可以看出CDER的合规管理与金融领域强调的合规管理有很大的不同。金融领域所指的合规管理是一个内部风险控制行为,而CDER的合规管理主要是指会同核查部门,根据审评需要,对注册申请人的药物研发和注册申报行为进行监管,避免注册申请人研究数据造假等不合规行为的产生,并对不合规行为进行处罚。CDER合规管理的主要负责部门即合规办公室。

经查询美国FDA官网,在CDER的办公室和分工界面,能够查到合规办公室的职能和组织架构,最新更新日期是2021年3月23日^[9]。OC的主要职能为:①处理造成公共健康风险的违法行为。②制定并监管用于减少消费者遭受不安全和无效药品风险的药品合规性计划。③通过检索、产品测试以及其他上市前后的监督活动监测人用药品质量。④就人用药品的监管和执法问题,向CDER管理层提出建议。⑤确保药品标准的统一解释,制定政策和合规策略,以确保处方药和非处方药为符合药品审批要求的高品质且安全可控的药品。⑥制定政策和标准,通过实施当前的药品生产质量管理规范以保证药品质量。⑦协调药品召回评估及分类,并配合现场办公室执行召回工作。

3.2.2 组织架构 OC组织架构见图2。



图2 OC组织架构图

OC下辖6个处^[9]:①药品安全性及完整性和反馈处。其主要职责为:保证美国上市药品供应链的质量、完整性和安全性;解决日益复杂的全球药品供应链相关问题;通过解决供应链的完整性和安全性(如假药、转移药品、或故意掺假的药品)、药品进出口以及药品召回等问题,减少消费者接触到不合格药品的风险;制定基于风险和科学的政策、监督和执法标准。药品安全性、完整性和反馈处下辖进口、

出口、召回部和供应链管理部2个部门。②生产质量管理处。美国FDA要求生产商必须按照药品生产质量管理规范的要求生产处方药和非处方药。生产质量管理处的主要职责是:根据质量体系检查,实施美国FDA例行检查,从而对过程和设备控制状态进行评估;通过检查和合规性评估,确保药品符合相关规定。③业务与监管运营处。其主要职责为:负责管理符合整个合规办公室关于项目管理、执行

通信、员工发展、药品注册和备案等运营基础设施支持工作;设计并制定内部程序和流程以支持工作质量检查,监督质量体系的实施、监控及完善工作;负责合规办公室与其他机构共同参与的跨职能项目的协调工作;分配、跟踪、并确保及时解决所有办公室的执行通信问题;管理药品注册和备案数据库。业务与监管运营处下辖项目管理和协调职员 I、项目管理和协调职员 II、药品注册及上市部 3 个部门。④ 科学稽查处。其主要职责为:验证注册申请人提交数据的有效性、安全性和完整性;对保护临床试验参与者的权利和福利的标准和法规而进行的检查进行指导,确保实验对象的权利受到保护;确保进行新药临床前研究和临床研究的调查人员、申请人及合同研究组织遵守美国的法律法规。⑤ 不批准药品及说明书合规处。其主要职责为:通过全面的科学战略和行动促进并保护公众健康,告知公众药品的潜在风险并提醒患者尽量不与不安全的、无效或劣质的药物接触。下辖处方药管理部和非处方药及医

疗欺诈管理部 2 个部门。⑥ 复方药物质量和合规处。其主要职责为:制定并实施合规政策,评估与复方药物相关的事件、合规监管和执法行动,发布复方药物风险警报,确保复方药物的质量保护消费者免受不安全的复方药物的伤害。下辖复方药物一部、复方药物二部、复方药物政策和外联部 3 个部门。

3.3 OC 协调审评与核查工作模式

美国 FDA 的组织架构非常庞大,简单来看,针对药品的监管主要有审评和核查两大核心职能,分别由 CDER 和 ORA 承担,而 CDER 内部下设的 OC 主要负责联系这两大核心职能,做出药品合规行政决策,其作用强调的主要是注册申请人外部合规性的问题。

OC 与监管事务办公室分工明确,既保证美国 FDA 执法团队在药品核查和判罚过程中的职责分离,也保证了执法标准的统一性。以药品审批前 GCP/GMP 检查及药品上市后生产检查为例,OC 的工作模式见图 3 和图 4。

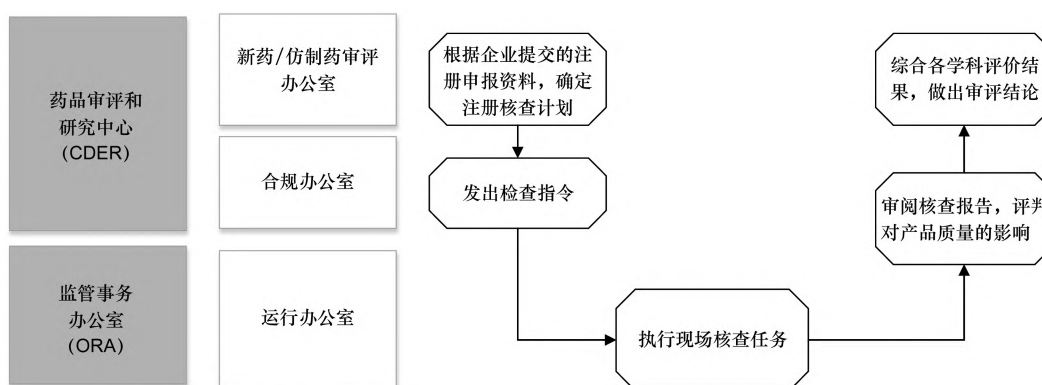


图 3 药品审批前 GCP/GMP 检查流程

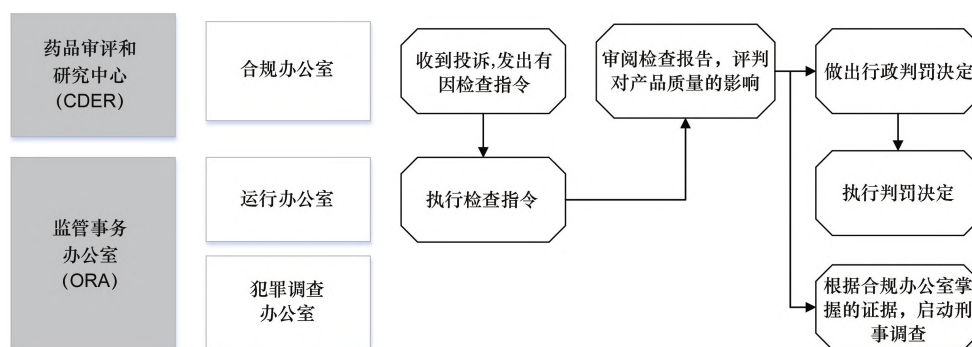


图 4 药品上市后生产检查流程

4 讨论

从上述对美国药品监管机构、OC 的职能、机构

设置以及工作机制的介绍和分析来看,笔者认为有如下经验总结值得大家讨论。

4.1 注重跨部门合作机制建设,形成管控外部风险的合力

从上述美国 FDA 的 OC 的职能与工作模式介绍不难看出,CDER 是药品上市前的监管核心,其下设的合规办公室主要是会同 ORA 针对注册申请人做外部合规管理,是 CDER 下联系审评与核查的一个桥梁,目的为促进不同职能机构间的沟通交流,连接审评工作与核查工作,共同发挥管控外部风险的作用。在我国,药品技术审评与现场核查也分属 2 个中心,分别为药品审评中心与食品药品审核查验中心,药品审评中心下也专门设置了合规处协调核查相关工作,改变了以往仅是靠注册申请人和药品注册申报这一行为连接审评核查工作的机制。与美国不同的是,在我国药品注册上市监管中,除技术审评和现场核查外,还有注册检验环节,充当协调职责的合规处,不仅需保证审评与核查高效衔接运转,还需保证审评与检验有序衔接。为有效管控外部风险,形成工作合力,基于我国具体实际,需进一步深化实化合规部门的协调职能,促进三方跨部门合作机制建设。

4.2 构建职责明确的权力边际,催生强化事权管理的动力

笔者认为,跨部门合作机制的有效建立除需在工作机制上设立专门的职能部门外,还需构建相关方职责明确的权力边际。特别是针对像我国药品注册上市监管中涉及多个环节工作模式的机制,职责权力边际明晰显得尤为重要。例如:注册核查工作,按照《药品注册管理办法》,其核查任务的发起由药品审评中心基于风险的原则确定,具体程序和要求也由药品审评中心制定;核查任务发出后,药品核查中心则负责核查的具体组织实施,包括核查计划的制定、现场核查实施、核查报告撰写、审核并按时限将核查报告结果反馈给药品审评中心。不难看出,在具体职责设定上,审评方和核查方是有职责边际的,审评方仅基于原则发出任务,具体组织实施和核查结果处理则均在核查方,但在实际工作,这样的职责边际却很难做到这么明晰,需要继续巩固通过审评审批制度改革逐步形成的以审评为主导,核查检验为支持的合规协调工作机制,同时不断探索、不断磨合、不断完善,多方共同协同推进,促进事权管理

内在动力有效催生。

4.3 强化内部业务工作监督,持续为高质量监管蓄力

无论是我国还是美国,针对如何有效监督监管部门是否依法履职和开展业务工作都有很多举措,针对与人民群众生命健康息息相关的药品监管工作,我国药品监管部门更是有着更为严格的自我监督约束的工作机制,而这种监督约束本质上也是自我保护。例如:药品审评工作,除设置纪检监督部门防止廉政风险发生外,我国药品审评机构还有专门设立质量管理部门,注重对自身业务的监督和业务能力提升。对于备受关注的药品审评工作,从保护和促进公众健康和加强自我保护双角度出发,这种针对特定自身业务工作质量的监督都应进一步强化。一方面,需尝试增加对药品审评常规性的质量抽查检查,促进审评标准统一规范,变被动审查为主动内控,突出质量管理的内在属性;另一方面,则需始终强调药品审评既是把关药品质量的一部分,也是药品质量生成的一部分,加大业务工作的质量监督和内部风险的管控,强调内部工作的合规,持续为高质量监管蓄力。

[参 考 文 献]

- [1] FDA. What We Do [EB/OL]. (2018-03-28) [2022-03-24]. <https://www.fda.gov/about-fda/what-we-do#mission>.
- [2] FDA. FDA Fiscal Year 2022 Justification of Estimates for Appropriations Committees [EB/OL]. (2021-08-02) [2022-03-24]. <https://www.fda.gov/media/149616/download>.
- [3] FDA. Center for Drug Evaluation and Research [EB/OL]. (2022-03-02) [2022-03-24]. <https://www.fda.gov/about-fda/fda-organization/center-drug-evaluation-and-research-cder>.
- [4] FDA. Center for Drug Evaluation and Research Organization Chart [EB/OL]. (2021-01-15) [2022-03-24]. <https://www.fda.gov/about-fda/fda-organization-charts/center-drug-evaluation-and-research-organization-chart>.
- [5] FDA. Office of Regulatory Affairs [EB/OL]. (2021-06-11) [2022-03-24]. <https://www.fda.gov/about-fda/fda-organization/office-regulatory-affairs>.
- [6] 李晓明. 合规概念的泛化及新范畴的确立:组织合规[J]. 法治研究, 2022(2):12.
- [7] 苏如飞. 英国金融制裁合规管理研究及启示[J]. 金融会计, 2021(1):69-75.
- [8] 徐辰. 国际银行业的合规元素与反洗钱能力[J]. 中国金融, 2020(17):83-85.
- [9] FDA. Office of Compliance [EB/OL]. (2021-06-25) [2022-03-24]. <https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/office-compliance>.

编辑:王宇梅/接受日期:2022-08-25

