

GMP 合规与监管科学的动力学模型

鲍乙乙^{1,2}, Nicholas Buhay², 郑强^{1,2,3}

1 北京大学工学院工业工程与管理系

2 北京大学工学院工业工程与管理系知识工程与监管科学实验室

3 北京大学全球健康发展研究院

原版文章 "A Dynamic Model for GMP Compliance and Regulatory Science", 2024 年 3 月 21 日被国际期刊 Journal of Pharmaceutical Innovation 接受发表, DOI: 10.1007/s12247-024-09825-x

摘要

目的 提出一个动力学模型, 旨在研究监管科学的基本原则并评估药品 GMP 监管的有效性。

方法 使用广义 Ornstein-Uhlenbeck 方程建立了药品生产企业合规状态的动力学模型。该模型基于对相称性、透明度和一致性原则, 以及通过效率、成本和质量来衡量的监管有效性的定量刻画。该动力学模型通过数值模拟求解。

结果 该动力学模型能够刻画各种合规行为和监管行动, 包括合规警惕性的松懈和提高, 以及监管行动的频率和并发数量的安排。在相称性、透明度和一致性原则, 与效率、成本和质量作为监管有效性的基本量度之间建立了定量关系。

结论 合规行为和监管行动可以通过动力学模型进行定量刻画, 进而表明在监管科学中相称性、透明度和一致性可以作为基本概念, 效率、成本和质量可以作为基本量度。

关键词 GMP 合规, 动力学模型, 监管科学、监管有效性

引言

药品生产必须遵守美国食品药品监督管理局 (FDA) 的良好生产规范法规 (GMP)^[1]。不遵守 GMP 的制药企业面临生产无效或不安全产品的风险, 并可能面临监管行动。制药企业对成本敏感, 但也规避风险, 以避免伤害患者和惩罚性的监管行动^[2]。这造成了企业在控制成本、与控制产品和监管风险两种驱动力相互作用下的合规动力学。

药品监管, 作为政府为保护公众健康而对自由商业进行的干预, 增加了运营成本。监管还必须促进公众健康, 帮助维持制药行业的活力, 确保创新和优质产品的稳定供应。有效的监管是在强制和激励之间的平衡^[3]。

根据 FDA 的说法, 监管科学是开发新工具、新标准和新方法来评估产品安全性、有效性和性能的科学^[4]。研究监管科学是为了让监管更有效。然而, 并不是所有提高监管有效性的科学方法都属于监管科学。事实上, 迄今为止大多数的监管科学方法都是医学、决策科学、制药科学、生命科学或制造科学的应用^[5]。

监管科学要成为一门独立的科学学科^[6], 需要研究其基本概念、原则及其相互关系。为了使监管科学对保障药品质量和防止药品短缺产生作用, 应该以学术严谨且具有日常运行指导意义的方式来刻画这些关系。例如, 监管科学能否帮助解决以下问题: 该行业目前的生产质量状态如何, 是在改善还是在恶化, 以及如何改进^[7]?

目前工作的目标是通过确定监管科学的基本概念及其关系来探索监管科学的基本原则。关系将被定

量刻画，以便通过解决以下问题来评估监管有效性。如何定义、衡量和提高监管有效性？如何定义单个企业和整个行业的生产质量状态，以及状态如何随时间而演变？目前工作的重点是 FDA 的 GMP 合规监管，但其方法和结果适用于其他国家的 GMP 监管。

对监管的理解

目标是建立一个动力学模型，捕捉典型的药监机构监管行动和行业合规行为，并对监管有效性进行定量刻画。该模型依赖于监管的基本原则和概念。首先，为了引入数学模型，以下是对监管和合规的高层次叙事。

监管与法律

法律（包括监管）要发挥作用，正义必须得到伸张，而且必须以人们看得见的方式得到伸张^[8]。对违法行为的惩罚必须是一致的，并且与犯罪程度相匹配。换言之，相称性、透明度和一致性是法律的基本原则^[9]。

GMP 是包含在 21 CFR 210 和 211 中的法规^[1]，是法律的延伸，所有制药企业都必须遵守。严重违反 GMP 的企业必须受到惩罚，惩罚必须与违规行为相匹配^[10]。为了评估匹配程度，监管必须具体且明确，惩罚必须相应且一致，并向社会公开。从这个角度来看，相称性、透明度和一致性也是监管的基本原则。

FDA 的 GMP 监管有两个主要组成部分。一是书面规定本身，以及相关的指导方针和政策文件，这是一套丰富的注意事项并附理由^[11]。另一个便是执法，包括现场检查 and 针对 GMP 违规行为的监管行动^[12]。第一个部分让企业了解与违规行为相关的监管风险，第二个部分通过惩罚将风险变为现实。

监管与合规

企业希望将成本降至最低，但又不想危害产品质量和安全。FDA 通过要求企业遵守 GMP 来确保产品质量。满足 GMP 要求会产生额外的生产成本。如果不遵守 GMP，企业将面临可能扰乱其业务的监管行动。因此，企业的 GMP 合规是削减成本和降低监管风险俩愿望的折衷^[2]。这种妥协导致了接近 GMP 要求的合规状态，就好像有一个约束力阻止企业偏离。

为了确定一家企业是否符合 GMP，FDA 进行定期检查^[13]。如果检查发现 GMP 违规行为，检查员会在 483 表格将其写下来，通知企业^[14]。如果违规行为被认为具有较高的产品安全风险，FDA 将向该企业发出警告信，这可能会对该企业造成重大的经济损失^[15-17]。

在两次检查之间和没有监管行动的情况下，企业往往对合规变得不那么警惕，这要么是由于削减成本的商业压力，要么是由于自满的人性^[18,19]。企业仍然感到合规风险，只是没有检查或受到监管行动时那么严重。并非所有的企业都这样表现，但很多企业都如此。

FDA 监管着全球数千家药企。定期检查所有企业很耗费时间和资源。为使每次检查对整个行业而言更加有效，FDA 提供了一些检查结果，其他检查结果可通过《信息自由法》获取^[20]，并公开了所有警告信^[21]。这种监管透明度也使监管机构自身的行为受到公众监督，有助于限制监管行动的不一致。

严格来说，质量风险与合规风险并不相同，尽管它们是相关的。为了简单起见，除非另有说明，否则在当前工作中，它们被视为是相同的，并且此后仅考虑合规风险。此外，GMP 检查或 483 表格，并不像警告信那样是官方的监管行动。同样，为了简单起见，目前的工作没有做出区分，监管行动这一词汇在下文中指的可能是其中的任何一种行动。

监管与工业工程

工业工程是一门科学学科，涉及复杂过程、系统或组织在效率、成本和质量方面的优化^[22]。GMP 监管是产业规模的，影响数千家生产企业和供应商，以及数亿患者。因此，对于行业和 FDA 而言，监管尽可能有效很重要。

本工作选择效率、成本和质量来衡量药品监管的有效性。效率是衡量监管行动是否能产生更多、更快影响的指标；成本是监管行动所需的资源；质量是衡量监管行动影响一致性的指标。这三个概念绝不构成刻画监管有效性的完整表征^[23]，但确实提供了对典型监管行动和合规行为的定量刻画，如本工作所示。

FDA 与行业的共同努力

FDA 不仅惩罚合规性差的企业，还鼓励和帮助企业提高合规水平。许多企业自愿超越 GMP，以确保产品质量并最大程度地降低 GMP 合规风险。在这方面，FDA 和行业在确保患者获得安全产品的共同目标上是一致的。不幸的是，药品质量问题确实时有发生，来自于创新药企业和仿制药企业、大企业和小企业、国内企业和国外企业。虽然此类企业只占行业的少数，但它们是 FDA 的 GMP 合规监管的重点，也是本工作的重点。提高合规监管的有效性就是尽早识别这些企业并针对性地采取监管行动。

方法 - 理论模型

目标是建立一个动力学模型，以捕捉监管行动和合规行为的典型特征，并对监管有效性进行定量刻画。该模型仅依赖于监管的基本原则和概念。目前的工作借用了物理学中的术语和方法，为原本复杂的监管合规问题提供了有用的抽象表示。

单个企业的动力学

物理学中的一个基本理解是，日常生活中任何可观察到的事物都代表一种稳定状态，这又表明存在使状态保持稳定的约束力。GMP 由许多技术和管理要求组成，使用这样的单个变量来描述企业的合规状态似乎过于简化。例如，一家企业可能拥有最先进的设施，但其微生物控制系统可能并不稳健。事实上，如何用一个或几个指标来刻画合规状态的复杂本质是质量量度和质量管理成熟度研究的主题^[24-27]。尽管如此，监管机构在评估企业是否符合 GMP 时采取了“合规”或“不合规”的二元方法。因此，使用单个变量来刻画合规状态是合理的。

约束力是两种力的相互作用。一个是最大限度地降低生产成本，另一个是最大限度地降低违反大量 GMP 要求的合规风险。为了便于说明，假设约束力是约束势的导数。事实上，并不是所有的力都是导出的，也不是所有的势都可导。虽然目前工作不需要这样的假设，但有了该假设，约束力可以方便地用图 1 中的三个势（曲线）来可视化展示，其中横轴表示企业合规状态的衡量。制造成本的势迫使合规状态向左移动，合规风险的势迫使合规状态向右移动。净效应是将合规状态保持在组合约束势的最小值附近。

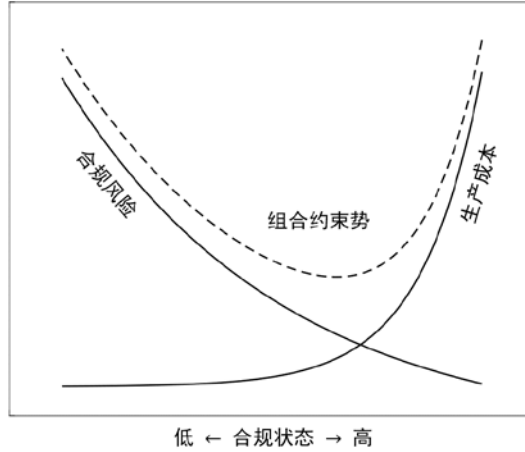


图 1 图解制造成本的势，合规风险的势与组合势

除了本质上确定的约束力外，合规状态还受到其他因素的影响^[2]。例如，虽然生产企业可能有一个健全的合规管理系统，但该系统未必在日常中得到运用。为了表示这些因素的影响，引入了一个随机项，其中随机意味着此部分的细节超出了本工作的范围。

企业合规状态的动力学被提出遵循以下公式：

$$\frac{dx(t)}{dt} = f(x, t) + \xi(t) \quad (1)$$

其中， $x(t)$ 表示与时间相关的合规状态， $f(x, t)$ 表示约束力， $\xi(t)$ 为噪声。这是一个最简单的随机动态微分方程，具有确定项和噪声项。

$f(x, t)$ 最简单的形式是线性函数，它将 $x(t)$ 约束到完全合规状态 x_{fc} ，同时是势的导出力：

$$f(x, t) = -k(t)(x - x_{fc}) = -\frac{dU(x)}{dx}, \quad \text{其中 } U(x, t) = \frac{1}{2}k(t)(x - x_{fc})^2 \quad (2)$$

其中 $k(t)$ 不依赖于 x ， $U(x, t)$ 是具有时间相关系数的二次函数。这里的一个隐含假设是，降低制造成本的驱动力与降低合规风险的约束力相同，因为 $U(x, t)$ 关于 x_{fc} 对称。现实比这更复杂一些，但公式(2)中的二次型形式，即使当两种约束力改变其相对强度时，也仍然是符合的。 $U(x, t)$ 的对称性实际上是由力的线性决定的，而不是它们的相对强度，正如本工作的数值模拟部分所讨论的那样。

结合公式(2)，公式(1)可以重写为：

$$\frac{dx(t)}{dt} = -k(t)(x - x_{fc}) + \xi(t) \quad (3)$$

约束力 $f(x, t)$ 与离 x_{fc} 的偏差成线性比例。此处对称性的数学刻画是当前工作的一个关键假设。公式(3)所描述的动力学是一个广义的 Ornstein-Uhlenbeck 方程（其线性项的系数通常是常数），在物理、化学、生物学、工程学、金融学和社会研究中有广泛的应用^[28,29]。

公式(3)是一个随机微分方程，因此其解最好用概率分布 $p(x, t)$ 来表示。对于一般形式的 $k(t)$ ， $p(x, t)$ 的解析解不存在。为了深入了解该动态方程的实质，先进一步的简化。

如果 $k(t) = k_0$ 是常数， $\xi(t)$ 是白噪声满足 $\langle \xi(t)\xi(t') \rangle = \sigma_0^2 \delta(t - t')$ ，其中 σ_0 是常数，那么 $p(x, t)$ 基于 $p(x, t = 0) = \delta(x - x_0)$ 初始值的解析解如下：

$$p(x, t) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2(t)}} e^{-(x-\bar{x}(t))^2/2\sigma^2(t)} \quad (4)$$

其中，均值 $\bar{x}(t) = x_0 e^{-k_0 t} + x_{fc}(1 - e^{-k_0 t})$ ，以及 $\bar{x}(t \rightarrow \infty) = x_{fc}$ ；

方差 $\sigma^2(t) = \frac{\sigma_0^2}{2k_0}(1 - e^{-2k_0 t})$ ，以及 $\sigma^2(t \rightarrow \infty) = \frac{\sigma_0^2}{2k_0}$ ^[28,29]。

公式(4)表明, 随着时间的推移, $\bar{x}(t)$ 趋近 x_{fc} , 与初始状态 x_0 无关。其概率函数是高斯分布, 以 x_{fc} 为均值。 k_0 越大, 表示约束力越强, 势曲线越陡, 高斯分布越窄。 σ_0 是噪声大小的衡量, σ_0 越大导致更宽的高斯峰。只要 $k(t)$ 为正, $U(x, t)$ 的总体形状定性上类似于图 1 中的虚线, $p(x, t \rightarrow \infty)$ 仍然是钟形的, 并且 $x(t)$ 在很大程度上被约束至 x_{fc} 。

松懈-觉醒周期

在缺乏监管行动的情况下, 企业往往会对合规变得不那么警惕^[17,18]。这种行为使用随时间衰减的 $k(t)$ 建模。 $k(t)$ 越小代表约束力越弱, 意味着企业更有可能偏离 x_{fc} 。监管行动的影响通过 $k(t)$ 的突然提高进行建模, 导致公司提高警惕。一段时间后, 公司再次松懈, 开始新一轮的松懈-觉醒周期。企业合规警惕性的松懈-觉醒周期在制药行业很典型, 也是 GMP 监管存在的主要原因。该周期的动力学细节可以通过使用各种形式的 $k(t)$ 来方便地建模, 如本工作的数值模拟部分所示。例如, 监管行动的一致性可以通过监管行为的不一致进行建模, 通过向 $k(t)$ 引入随机扰动。请注意, 监管行动直接作用于 $k(t)$, 而不是 $x(t)$ 。这是有道理的, 因为监管行动不会在一夜之间改变企业的合规状态, 但确实会重置其合规警惕性。随着时间的推移, 提高的合规警惕性将提高合规状态, 因为 $x(t)$ 本质上是 $k(t)$ 的时间积分。

多个企业的动力学

对于有 N 个企业的行业, 每个企业的合规状态 $x(t)$ 遵循公式(3)的动力学方程。原则上, 每个企业的力系数可以依赖于所有其他企业。对于这样复杂情况的一般解决方案超出了本工作的范围。本工作采取了以下切实可行的方法。

FDA 没有资源随时检查所有企业。因此, 最大限度地发挥每一个监管行动对整个行业的影响很重要。假设一家企业受到监管行动, 感受到了痛苦, 并对合规风险更加警惕。如果 FDA 对这些信息保密, 所有其他企业就会不知情、合规警惕性照样衰退。如果信息公开, 其他企业的警惕性可以因此而提高, 但程度低于受到监管行动的企业^[30]。因为其他企业不能直接感知监管行动带来的痛苦, 也不知道所有违规细节。监管行动, 如警告信, 通常只列出检查期间发现的部分违规行为。企业往往会对这部分违反合规要求的行为更加警惕。在现实世界中, 没有不透风的墙。例如, 若企业的质量负责人是受到监管行动企业的质量负责人的朋友, 往往对违规细节了解更多, 并可能比其他企业更加警惕。在目前的工作中, 只考虑监管行动对受到该监管行动的企业直接影响及其朋友圈的影响。朋友对朋友的二阶和更高阶影响有待进一步研究。

本工作采用朋友圈来研究透明度的影响。若监管行动的细节对没有朋友的企业严格保密, 就相当于完全缺乏透明度。如果监管行动公布包含有关违规行为大量而详细的信息, 以及企业和 FDA 对违规行为看法和建议的补救措施, 所有企业都将受益, 这与完全公开透明的情况相对应。通过将朋友圈的大小从 0 逐渐增加到 $N-1$, 可以系统地研究透明度的影响。

监管有效性的刻画

行业的平均合规状态 $\bar{x}(t)$ 被定义为在 t 时刻所有企业 $x(t)$ 的平均值。总体合规状态 \bar{x} 被定义为模拟运行时间内 $\bar{x}(t)$ 的平均值, 同时计算 \bar{x} 的标准差 σ 。

合规监管的最终目标是保持总体合规状态 \bar{x} 高于底线合规状态 x_{mc} , 接近完全合规状态 x_{fc} 。因此, 监管行动的有效性可以通过其对 \bar{x} 的影响来定量刻画:

- 效率: 如果监管行动导致 \bar{x} 的更高增长, 则监管被认为更有效。
- 成本: 如果需要较少的监管行动来实现 \bar{x} 同样地增长, 则该监管被认为更具成本效益。
- 质量: 如果监管行动导致较小的 σ , 则该监管被认为具有较高的质量。

小结

提出的动力学模型具有三个层次。

- 第 1 级是企业的合规状态 $x(t)$ 。
- 第 2 级是决定 $x(t)$ 动力学的约束力，其中力系数 $k(t)$ 是对企业合规警惕性的刻画。
- 第 3 级是约束势 $U(x, t)$ ，它刻画企业在合规警惕性较低时可能遇到的麻烦。

监管的三个基本原则，即相称性、透明度和一致性被视为动力学模型的输入，如下所示。

- 相称性内置于线性力 $k(t)(x - x_{fc})$ 中。
- 透明度通过朋友圈的概念引入。
- 一致性通过带有随机扰动的 $k(t)$ 引入。

监管有效性的刻画，即效率、成本和质量，被视为动力学模型的输出，可以根据 \bar{x} 和 σ 进行定量计算。目前的工作表明该动力学模型可以以定量可预测的方式将输入和输出联系起来，以生成具有学术和监管日常工作意义的结果。

方法 - 数值模拟

单个企业的动力学

公式(3)中的约束力系数 $k(t)$ 定义为： $k(t) = k_{compl}(t) + k_{cost}$ ， $0 \leq x \leq x_{max}$ 。其中 x_{max} 表示胜过该合规状态不会受到合规惩罚。毕竟，GMP 是良好的实践，而不是完美的实践。 $k_{compl}(t)$ 是图 2 中合规风险黑色直线斜率的绝对值，是刻画企业合规警惕性的指标。 k_{cost} 为常数，是制造成本黑色直线斜率的绝对值。模拟中 $x(t)$ 的有效范围在 0 和 x_{max} 之间。在此范围内，约束力与 x 呈线性关系，如黑色虚直线所示，其势为二次型，如图 2 中的黑色虚曲线所示。黑色虚直线与 x 轴相交于 x_{fc} ，即约束势的最小处。

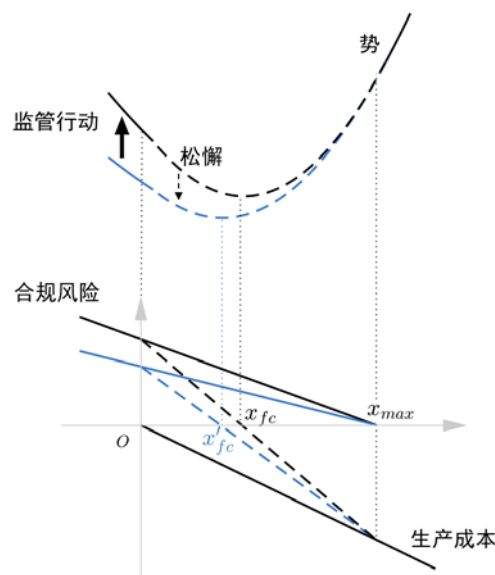


图 2 图解合规风险和制造成本的约束势及其导出力。黑色直线和曲线对应于完全合规。蓝色直线和曲线对应于合规松懈。虚曲线和虚直线对应于组合约束势和其导出力。各虚直线与 x 轴的交点标记为 x_{fc} 和 x'_{fc} 。有效模拟范围在 0 和 x_{max} 之间。

直线一直是二次型势的导出力，两条直线的叠加仍然是直线，无论它们的斜率如何。这就是为何，只要合规风险的力和成本的力对 x 是线性的，它们的组合约束力对 x 仍保持线性，其对应的势仍保持二次型。然而，在 k_{cost} 为常数的情况下， $k_{compl}(t)$ 的减小将导致蓝色虚直线的斜率变小，驱使 x_{fc} 向左移至 x'_{fc} 。这意味着更小的合规风险力会将企业推向合规更差的状态。

在一个松懈-觉醒周期中，当企业的合规警惕性降低时， $k_{compl}(t)$ 变小， x'_{fc} 变小，

$$x'_{fc} = k_{compl}(t) \cdot x_{max} / (k_{compl}(t) + k_{cost}) \quad (5)$$

并且 $U(x, t)$ 变得更平坦，如图 2 中的蓝色虚曲线所示。一旦受到监管行动， $k_{compl}(t)$ 恢复，随时间将驱动 x'_{fc} 返回到 x_{fc} 。因此，松懈-觉醒周期的动力学可以有效地用 $k_{compl}(t)$ 的动力学来刻画。

松懈-觉醒周期的模拟

一家企业的松懈-觉醒周期使用如下三阶段来模拟。

阶段 1 松懈：

$$k_{compl}(t) = (k_{compl-f} - k_{compl-m}) \cdot e^{-(t/\tau)} + k_{compl-m} \quad (6)$$

其中， $k_{compl-f}$ 表示企业完全警惕， $k_{compl-m} = k_{compl}(t \rightarrow \infty)$ 表示企业的合规警惕性处于底线， τ 为松懈时间。

阶段 2 觉醒：一旦企业受到监管行动，它的 $k_{compl}(t)$ 恢复为 $k_{compl-f}$ ，随着时间的推移，它将 $x(t)$ 推向完全合规状态 x_{fc} 。

阶段 3 保持：在时间 $t_{elevated}$ 内，即在下一轮松懈开始之前， $k_{compl}(t)$ 将保持在 $k_{compl-f}$ 处。

$t_{elevated}$ 的引入与传统观点一致，即企业在收到警告信后，将在一段时间内保持高度警惕，以确保合规，因为关闭警告信需要时间。

监管行动不一致的模拟

一致性与不一致性相反，不一致性更容易通过引入随机扰动来建模。如果监管行动的结果取决于一致性，那么也取决于不一致性，只是方向相反。出于此原因，在目前的工作中，一致性通过不一致性来建模。

通过修改 $k_{compl}(t)$ 的恢复引入了监管行动的不一致。理想情况下，监管行动将 $k_{compl}(t)$ 恢复为 $k_{compl-f}$ 。事实上，监管行动可能比需要的更重或更轻，这可以在受到监管行动时建模（ $t = 0$ ）：

$$k_{compl}(0) = k_{compl-f} + U[-\alpha, \alpha] \cdot (k_{compl-f} - k_{compl-m}) \quad (7)$$

其中， $U[-\alpha, \alpha]$ 是一个随机函数，以相等的概率返回 $[-\alpha, \alpha]$ 之间的某个值， $0 \leq \alpha \leq 1$ 。一个极端的情况是，当 $U[-1, 1]$ 返回 1 时， $k_{compl}(0) = 2k_{compl-f} - k_{compl-m} > k_{compl-f}$ ，表示企业的合规警惕性高于监管要求。另一个极端情况是，当 $U[-1, 1]$ 返回-1 时， $k_{compl}(0) = k_{compl-m}$ ，表示企业的合规警惕性处于底线，就好像没有受到过监管行动一样。其实实际情况更为复杂。在受到监管行动时，若 $k_{compl}(t)$ 还未松懈到 $k_{compl-m}$ ，但 $U[-1, 1] = -1$ 使得 $k_{compl}(t) = k_{compl-m}$ 。此时，企业被轻微的监管惩罚“鼓励”从而变得更加不警惕。

为了刻画这种影响，公式(6)被修改为如下，

$$k_{compl}(t) = (k_{compl}(0) - k_{compl-m}) \cdot e^{-(t/\tau)} + k_{compl-m} \quad (8)$$

单一监管行动后多个企业的动力学

考虑有 N 家企业，每个企业独立地遵循公式(6-8)。为了简单起见，假设所有企业共享同样的 $k_{compl-f}$, $k_{compl-m}$, τ 和 $t_{elevated}$ 。一旦一家企业在时刻 t 受到监管行动，其对其他企业的影响建模如下：

自己：按照公式(7)， $k_{compl}(t)$ 设置为 $k_{compl}(0)$ 。

朋友： $k_{compl}(t)$ 设置为 $\max(\lambda \cdot k_{compl}(0), k_{compl-m})$ ，以确保监管行动不会使企业的合规警惕性低于合规底线。

其他： $k_{compl}(t)$ 不受影响。

企业拥有的朋友数量用 $\mu(N-1)$ 表示（四舍五入到整数），其中 $0 \leq \mu \leq 1$ ，表示朋友占有所有企业的比例。 λ 是衡量一家企业对其朋友影响力的指标。其他企业则不受监管行动的影响。通过改变 μ 和 λ 的值，可以系统地研究透明度对监管行动的影响。

棘手的部分是，对于给定的 μ ，为每个企业找到有且只有 $\mu(N-1)$ 个朋友。一般来说，这样完美的解决方案可能并不存在。一个不太完美的解决方案是，大多数企业或多或少有 $\mu(N-1)$ 个朋友。目前的工作使用一种算法，该算法随机生成一个对称的 N 乘 N 矩阵（对角元素设置为 0，意味着企业自己不是自己的朋友），其上元素为 0 或 1，概率分别为 $1-\mu$ 和 μ ^[31]。如果元素 (i,j) 为 1，则企业 i 和 j 是朋友。这样，第 i 行或第 j 列的总和给出了企业 i 和 j 的朋友数。例如，对于 $N=100$ ， $\mu=0.1$ ， $\mu(N-1)$ 四舍五入为 10。使用该算法，找到每个企业正好有 10 个朋友的完美解决方案的概率小于 10^{-88} 。运行算法 1000 次后，拥有最少的朋友数量为 5，最多为 15，即 10 ± 5 。为了找到更好的解决方案，还需更多的运行次数。若得到 10 ± 4 至少需要 10^6 次运行， 10 ± 3 至少需要 10^{12} 次运行，甚至不知道这样完美的朋友圈是否存在。所以请注意，朋友圈的概念是近似的，而非准确的，因为每家企业的朋友数量不太可能完全相同。朋友圈的大小应该被理解为所有企业朋友圈的平均大小。这意味着有些的朋友比其他企业多或少，在 $\mu(N-1) \pm \Delta_{\pm}$ 的范围内， $\mu(N-1)$ 是平均值， Δ_{\pm} 是正负两侧的范围。表 1 列出了本工作中用于模拟的朋友圈大小，其中 $[\mu \cdot 99]$ 表示四舍五入后的整数。

表 1 模拟中使用的朋友圈的大小和范围

μ	$[\mu \cdot 99]$	Δ_-	Δ_+
0.00	0	0	0
0.03	3	3	3
0.05	5	4	4
0.10	10	5	5
0.25	25	8	7
0.50	50	9	9
0.75	74	7	7
1.00	99	0	0

并发监管行动后多个企业的动力学

考虑这样一种情况，即同时对多家企业执行监管行动，但没有一家企业同时受到多个监管行动。每个企业都有自己的朋友圈，而且所有朋友圈的规模一样。如果一家企业与同时受到监管行动的多家企业都是朋友，那么它的动力学就像它只有一个朋友一样，这意味着多个朋友不会产生累加效应。

模拟伪代码

模拟使用的伪代码如下。

1. 设置模拟时长 T 等参数、变量；模拟时刻 $t=0$
2. 朋友圈网络设置
3. 初始化各企业合规状态
4. While ($t < T$)
5. $t = t + 1$
6. If t 为执行监管行动的时刻, then
 - 6.1 随机选择一家企业执行监管行动
 - 6.2 更新该企业及其朋友圈的 $k_{compt}(t)$
 - 6.3 维持更新后的 $k_{compt}(t)$ 一段时间 $t_{elevated}$
7. End If
- 运行各企业的合规动力学
8. End While
9. 输出各企业的合规状态, 供进一步分析

除非另有说明, 否则以下模拟结果中每组参数的模拟都重复运行 20 次。20 次运行后计算 \bar{x} 和 σ 的平均值, 作为总体合规状态及其标准差, 以供进一步分析。对于每次模拟, 所有企业的初始合规状态在 0 和 x_{max} 之间随机均匀分布, 初始约束力设置为 $k_{compt-f} + k_{cost}$ 。对于每一次监管行动, 每家企业都以相同的概率被抽中。

所有模拟都在 ThinkPad T14 Gen 1, Intel Core i5 上用 MATLAB R2022b 编程实现。一组典型的在 10000 个时间步长内对 100 家企业重复 20 次运行模拟, 耗时约 10 秒。

模拟中的参数和变量

表 2 中列出了该模型中使用的参数和变量, 及其对应取值。

表 2 模拟中参数和变量的设置

参数	符号	取值
企业数量	N	100
生产成本的力系数	k_{cost}	0.1
合规风险的力系数, 完全合规时	$k_{compt-f}$	0.1
合规风险的力系数, 底线合规时	$k_{compt-m}$	0.025
随机噪声的强度	σ_0	0.5
合规状态的最大值	x_{max}	100
对朋友圈的影响系数	λ	0.7
松懈时间	τ	10
畏惧保持时间	$t_{elevated}$	60
变量	符号	取值
模拟时长	T	200, 1000, 10000
监管行动的执行周期	$t_{interval}$	[1, 10000]
监管行动的并发数量	n	[1, 100]
朋友比例	μ	[0,1]
监管不一致的程度	α	[0,1]

模拟结果

松懈-觉醒周期

为了可视化三阶段的松懈-觉醒周期，图解如下模拟。 $T = 200$, $n = 1$, $\mu = 0.5$, $\alpha = 0$, 其他参数和变量如表 2 所示。监管行动针对企业 1 执行。在模拟时长内，所有企业的 $x(t)$ 轨迹如图 3 所示。

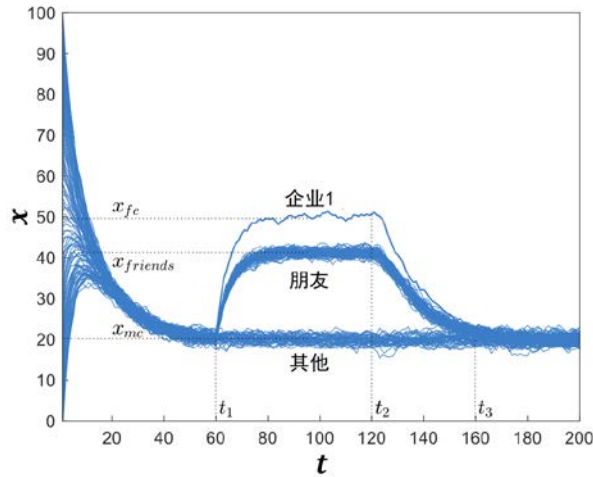


图 3 在一个松懈-觉醒周期中 100 家企业的合规状态轨迹图，企业 1 在 t_1 时刻受到监管行动

阶段 1：在 0 和 t_1 时刻之间，所有企业的 $k(t)$ 动力学遵循公式(6)松懈到底线 $k_{compl-m} + k_{cost}$ ，所有 $x(t)$ 松懈到底线合规状态 $x_{mc} = 20$ 。

阶段 2：在 t_1 时刻，企业 1 的 $k_{compl}(t_1)$ 恢复为 $k_{compl-f}$ ，其 50 个朋友的 $k_{compl}(t_1)$ 恢复为 $\lambda \cdot k_{compl-f}$ 。其他企业的 $k_{compl}(t_1)$ 保持不变。

阶段 3：对于企业 1， $k_{compl}(t)$ 仍保持在 $k_{compl-f}$ 直到 t_2 时刻，并且 $k_{compl-f} + k_{cost}$ 驱使 $x(t)$ 达到完全合规状态 $x_{fc} = 50$ 。对于企业 1 的 50 个朋友而言，约束力保持在 $\lambda \cdot k_{compl-f} + k_{cost}$ 直到 t_2 时刻，并驱使 $x(t)$ 达到次完全合规状态 $x_{friends} = 41$ 。此由公式(5)决定，其中 $k_{compl}(t)$ 被 $\lambda \cdot k_{compl-f}$ 取代，并且保持至 t_2 时刻。 t_1 和 t_2 之间的时间间隔为 $t_{elevated} = 60$ 。其他 49 家企业处在底线合规 $k(t) \approx k_{compl-m} + k_{cost}$ ，且 $x(t) \approx x_{mc} = 20$ 。

t_2 时刻之后， $x(t)$ 的动力学基本上重复阶段 1。由于公式(3)中的噪声项， $x(t)$ 的轨迹显示出一定程度的随机性。到 t_3 时刻，几乎所有的企业都回到了底线合规状态 $x_{mc} = 20$ 。图 3 表示单次的监管行动会在一段时间内提高一家企业的合规状态，其朋友合规程度提高的程度略低一些，对其他企业则没有影响。

透明度对监管有效性的影响

需要解决的基本问题是透明度如何影响监管有效性。需要解决的现实问题是：若要达到行业总体合规状态的某个目标水平，采取监管行动的频率和范围应该如何，以及该答案如何取决于透明度。

(a) 序列性监管行动

通过缩短监管行动的执行间隔，或等效地提高监管行动的执行频率，都可以使得 $\bar{x}(t)$ 和 \bar{x} 提高。为了可视化，类似于图 3 设置了一个演示性的模拟结果，只是监管行动的执行周期 $t_{interval} = 70$ ，以及模拟时长 $T = 1000$ 。所有 100 家企业的合规状态轨迹如图 4 所示，其中 $\bar{x}(t)$ 由黑色实线表示， \bar{x} 由黄色虚线表示。顶部突出的单个蓝色轨迹代表那时受到监管行动的企业企业的 $x(t)$ ，不同执行周期中的企业不同，因为每次受到监管行动的企业都随机选择。这些轨迹大体上都靠近 $x_{fc} = 50$ ，因为 $t_{interval} = 70$ 只比 $t_{elevated} = 60$ 长一点，意味着企业提高的 $k_{compl}(t)$ 仍靠近完全合规处，另一家企业（可以相同）在下一轮中受到监管行动。类似的轨迹也可从其朋友的轨迹中看出。同样，从表 1 中定义的意义来说，涉及到的朋友圈大小可能在前后两个周期中有所不同，但他们总是围绕均值 50。在任何给定时刻，根据公式(5)，在大多数情况下，有一家企业接近 $x_{fc} = 50$ ，50 家企业接近 $x_{friends} = 41$ ，49 家企业接近 $x_{mc} = 20$ ，平均值 $\bar{x}(t) \approx \bar{x} = 31$ 。随着监管行动执行周期间隔的增加，会有更多企业的合规状态接近 20 而不是 50，导致更低水平的 $\bar{x}(t)$ 和 \bar{x} 。这一观察结果与传统观点一致，即不太频繁的监管行动往往会导致总体合规性降低。例如，在新冠肺炎大流行期间，FDA 进行的海外检查明显减少，而这导致海外企业的 GMP 合规状态较低^[32]。

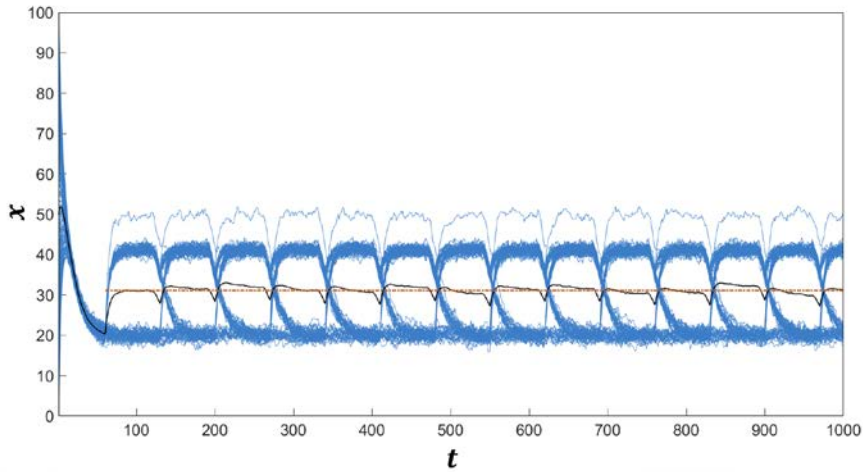


图 4 执行多次监管行动，100 家企业松懈-觉醒周期的合规状态轨迹图

设置模拟的变量取值： $T = 10000$ ， $n = 1$ ， $\alpha = 0$ ，其余参数和变量如表 2 所示。监管行动执行间隔和透明度对总体合规状态的影响如图 5 所示。

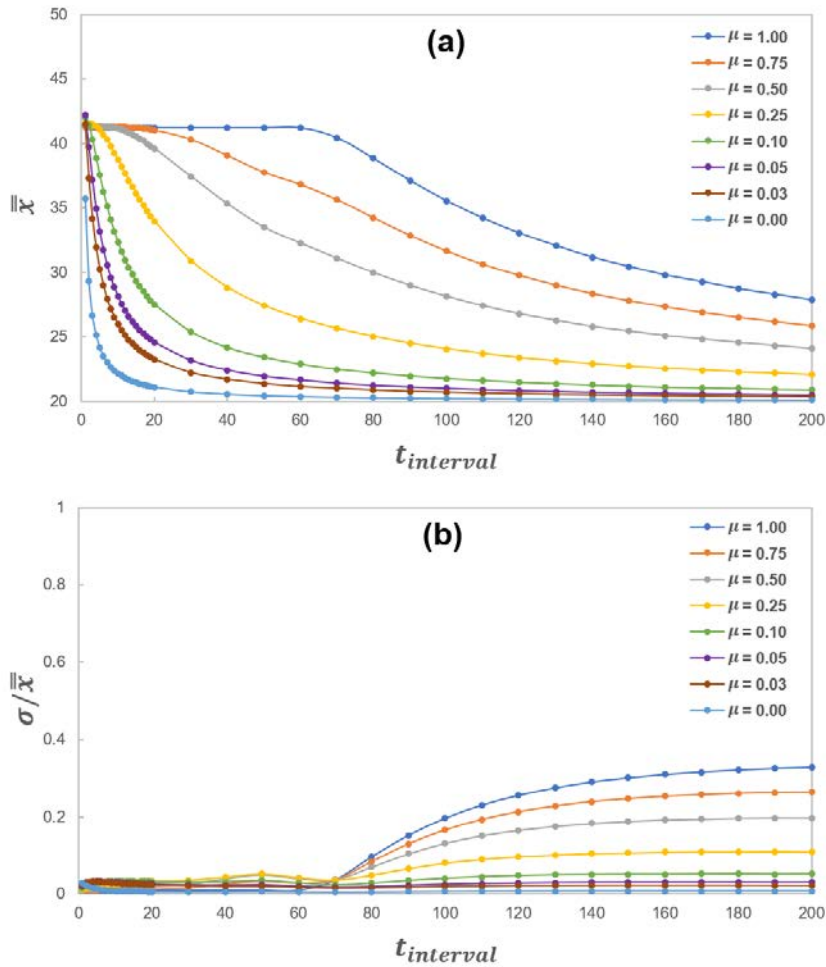


图 5 (a) 监管行动执行周期 $t_{interval}$ 和透明度 μ 对总体合规状态 \bar{x} 的影响 (b) 监管行动执行周期 $t_{interval}$ 和透明度 μ 对总体合规状态的噪声信号比 σ/\bar{x} 的影响

监管行动执行周期的一个内在衡量标准是畏惧保持时间 $t_{elevated} = 60$ ，在此期间，受到监管行动的企业大多保持在 x_{fc} ，其朋友保持在 $x_{friends}$ 。若执行周期短于 $t_{elevated}$ ，监管行动基本上将受到监管行动的企业及其朋友的合规状态保持在完全合规状态 $x_{fc} = 50$ 和次合规状态 $x_{friends} = 41$ 处。如图 5(a)所示，对于比 $t_{elevated}$ 更长的间隔，受到监管行动的企业及其朋友会趋近于 $x_{mc} = 20$ ，从而降低 $\bar{x}(t)$ 和 \bar{x} 。 μ 越大，意味着处于 $x_{friends}$ 的企业越多，因此 \bar{x} 越高。最显著的转变发生在当 $\mu = 1.0$ ，执行周期为 60 时，这对应于完全公开透明。在这种情况下，所有企业都会同步改变合规状态。

此转变在图 5(b)中更加显著，其展示了 $t_{elevated}$ 和 μ 对 σ 的影响。要使 \bar{x} 有意义， σ 相对于 \bar{x} 必须很小。这确实适用于短的执行间隔。例如，当 $\mu = 1.0$ ， $t_{interval} = 20$ 时， $\sigma/\bar{x} \approx 0.6\%$ 。对于长的执行间隔，如 $t_{interval} = 200$ ，该比值可高达 33%，但仍然显示出比噪声更多的信号，这表明 \bar{x} 的刻画是可靠的。

透明度对监管效率的影响如下分析。在图 5(a)中，一般趋势是，对于给定的 $t_{interval}$ ， μ 越大， \bar{x} 越大。对于 $t_{interval} = 100$ ，如图 6(a)所示。当 μ 从 0.25 增加到 0.75，总体合规状态增加了约 32%。这一结果表明，提高透明度对提高监管效率是有效的。

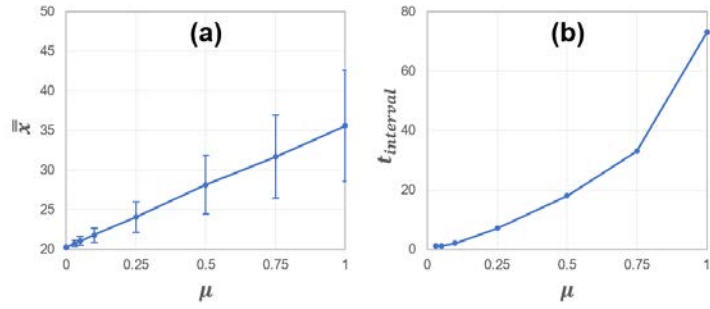


图 6 (a) 透明度 μ 对总体合规状态 \bar{x} 的影响 (b) 透明度 μ 对监管行动执行周期 $t_{interval}$ 的影响

透明度对监管成本的影响如下分析。在图 5(a)中，一般趋势是，对于一个给定的目标合规状态 \bar{x} ， μ 越大， $t_{interval}$ 越大。对于 $\bar{x} = 40$ ，如图 6(b)所示，当 μ 从 0.25 增加到 0.75，监管行动执行周期增加了约 370%。如果每一次监管行动的成本相同，这意味着成本降低了 79%。这一结果表明，提高透明度可以有效地节省监管成本。

(b) 并行性监管行动

监管行动可以序列、并发或两者结合进行。到目前为止，讨论主要是关于序列操作。设 $n(n \leq N)$ 表示一次发生监管行动的数量。模拟参数设置类似于图 5，不同之处在于 $t_{interval} = 60$ 。并发数量 n 和透明度 μ 对总体合规状态的影响如图 7(a)所示。

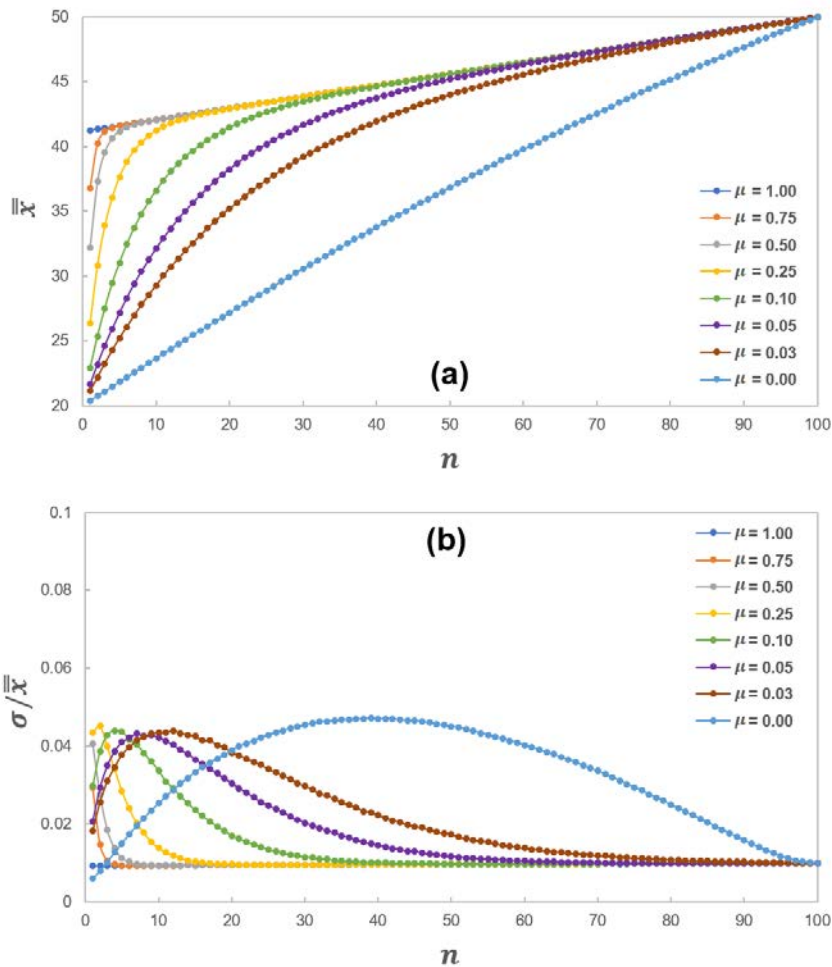


图 7 (a) 并发数量 n 和透明度 μ 对总体合规状态 \bar{x} 的影响 (b) 并发数量 n 和透明度 μ 对总体合规状态的噪声信号比 σ/\bar{x} 的影响

正如传统观点所预期的那样，更多并发的监管行动或更大的透明度会导致更高的总体合规状态。两条直线对应的情况分别是，没有一家企业有任何朋友即完全缺乏透明度，即每个企业都孤立地对监管行动做出反应；或者所有企业都是彼此的朋友即完全透明，所有企业都同步改变合规状态。如图 7(b)所示，使用 \bar{x} 来表示总体合规状态是有意义的，因为 n 在从 1 到 100 的整个范围内，其噪声信号比低，小于 5%。

透明度对效率的影响如下分析。在图 7(a)中取 $n = 2$ 时， μ 对 \bar{x} 的正向作用如图 8(a)所示。例如， μ 从 0.25 增加到 0.75，导致 \bar{x} 增加了约 33%。这一结果进一步表明，提高透明度对提高监管效率有效。

透明度对成本的影响如下分析。对于图 7(a)中为满足 $\bar{x} = 40$ ， μ 对 n 的负向作用如图 8(b)所示。例如， μ 从 0.25 增加到 0.75，导致并发数量 n 从 6 减少到 2，大约减少了 67%。如果每一次监管行动的成本相同，这意味着成本降低了 67%。结果进一步表明，提高透明度在节省监管成本方面是有效的。

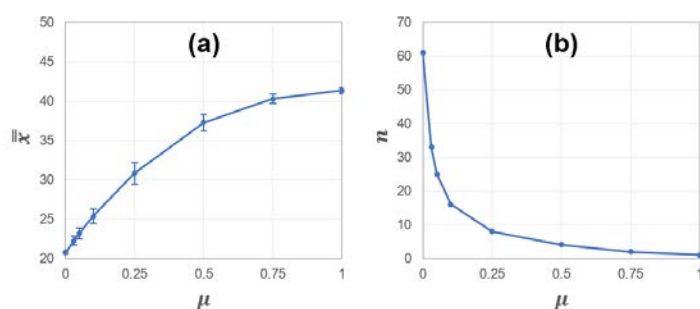


图 8 (a) 透明度 μ 对总体合规状态 \bar{x} 的影响 (b) 透明度 μ 对监管行动并发数量 n 的影响

(c) 序列与并发的比较

如图 5 和图 7 所示，更多的监管行动会导致更高的总体合规状态，但也会带来更高的监管成本。增加监管行动的数量可以通过提高监管行动的执行频率，提高并发监管行动的数量，或是两者的组合。如果每一次监管行动的成本相同，总成本与监管行动的数量 $n_{actions}$ 成比例。设 n_{times} 表示在模拟运行时间 T 期间内执行监管行动的次数，可以得到 $n_{actions} = n \times n_{times}$ 。

由此引出一个自然的问题：对于给定的 T 和 $n_{actions}$ ，哪种策略产生更高的总体合规状态，增加 n 并减少 n_{times} ，还是减少 n 并增加 n_{times} ？实际上，这相当于：对于固定的监管预算和时间，提高执行频率和一次执行多家企业哪个更高效？答案是提高执行频率，如图 9 所示。该模拟的变量设置为 $\mu = 0.5$ ， $\alpha = 0.0$ ，其他参数详见表 2。

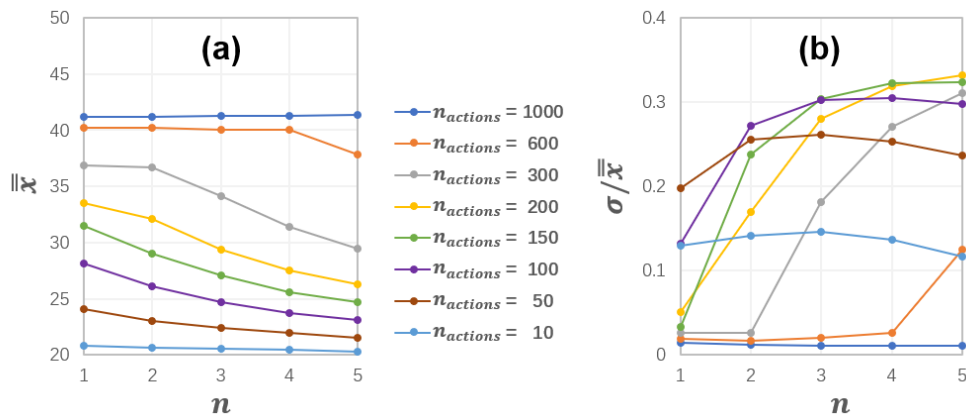


图 9 (a) 监管行动并发数量 n 对总体合规状态 \bar{x} 的影响 (b) 监管行动并发数量 n 对总体合规状态的噪声信号比 σ/\bar{x} 的影响

对于给定的预算 $n_{actions}$ ，随着并发数量 n 的增加，总体合规状态 \bar{x} 会降低，如图 9(a)所示。例如，对于 $n_{actions} = 300$ ，当 n 从 1 增加到 5 时， \bar{x} 从 37 减少到 29，下降了近 22%。此结论适用于中等预算。对于最高预算 $n_{actions} = 1000$ 的情况， $n = 5$ ， $n_{times} = 200$ ， $t_{interval} = 50$ 小于 $t_{elevated} = 60$ 。五家企业在不到一个松懈-觉醒周期内受到监管行动，几乎所有企业处于 $\bar{x} \approx 41$ 。对于最低预算 $n_{actions} = 10$ 的情况， $n = 5$ ， $n_{times} = 2$ ， $t_{interval} = 5000$ 远长于 $t_{elevated} = 60$ 。这相当于约每 83 个松懈-觉醒周期才有 5 家企业受到监管行动，也就是几乎所有企业都长期处于底线合规状态 $\bar{x} = 20$ 。使用 \bar{x} 来表示总体合规状态是有意义的，因为其噪声信号比通常较低，小于 33%，如图 9(b)所示。对于中等预算情况 $n_{actions} = 100$ 到 300， n 越大，噪声信号比越大。对于 $n_{actions} = 10$ 和 1000 这两种极端情况，噪声信号比不仅很低，分别小于 15%和 2%，而且几乎不依赖于 n 。

这些结果表明，预算非常充足或极端不足的情况下，提高监管行动的执行频率或并发数量没有什么意义。但在中度预算情况下，提高执行频率比增加并发数量更有效。这个结果与常识一致，即稳定的监管，比大部分时间监管宽松、偶尔搞突击严管的运动式监管要更有效。

一致性对监管有效性的影响

需要解决的基本问题是一致性如何影响监管有效性^[33]。需要解决的实际问题是：一致性如何影响总体合规状态，其答案如何取决于透明度？

为了可视化，使用与图 4 类似的参数设置来示意，除了 $\alpha = 0.5$ 。所有 100 家企业的合规状态轨迹如图 10 所示，其中 $\bar{x}(t)$ 由黑色实线表示， \bar{x} 由黄色虚线表示。顶部的单个蓝色轨迹表示那时受到监管行动的企业企业的 $x(t)$ ，与图 4 不同的是，该轨迹不再停留在 $x_{fc} = 50$ 附近，而是在 50 上下随机振荡。从其朋友的轨迹中可以看到类似的震荡模式。

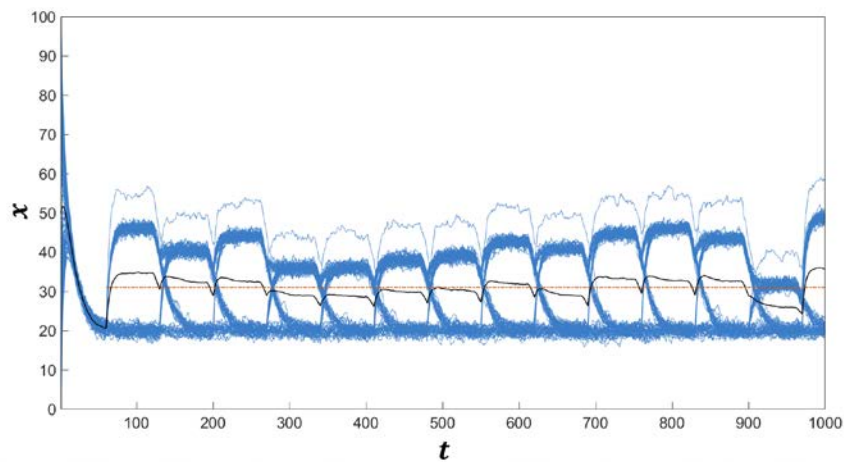


图 10 执行多次监管行动，100 家企业松懈-觉醒周期的合规状态轨迹图，不一致程度 $\alpha = 0.5$

随机振荡的合规状态轨迹是监管行动不一致的结果，在受到监管行动后，企业的 $k_{compl}(t)$ 不再恢复为 $k_{compl-f}$ ，而是恢复为以 $k_{compl-f}$ 为中心的随机值。它的朋友也因此受到影响。振荡的幅度由公式(7)和公式(8)中的 α 控制。

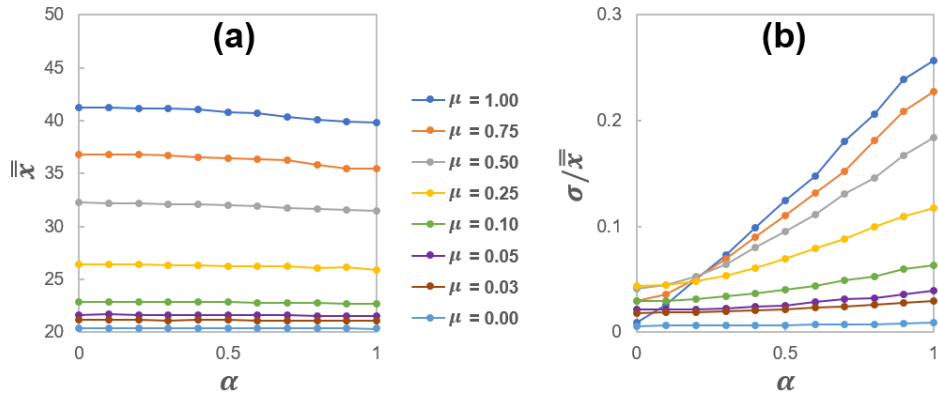


图 11 (a) 不一致程度 α 和透明度 μ 对总体合规状态 \bar{x} 的影响 (b) 不一致程度 α 和透明度 μ 对总体合规状态的噪声信号比 σ/\bar{x} 的影响

不一致程度 α 和透明度 μ 对总体合规状态 \bar{x} 的影响如图 11 所示，其中 $T = 10000$ ， $t_{interval} = 60$ ， $n = 1$ 。如图 11(a)所示，不一致性对总体合规状态的影响很小，但对标准差 σ 的影响很大。对于给定的 α 值， σ/\bar{x} 正向依赖于 μ 。例如，对于 $\alpha = 0.5$ ，当 μ 从 0.25 增加到 0.75 时，噪声信号比 σ/\bar{x} 从 7%升至 11%，增加了 57%。这一结果表明，透明度对不一致性有放大作用，这与传统观点一致，即“广为人知”的随意监管会导致行业合规性不均衡。

更大的 σ/\bar{x} 表示 \bar{x} 不太能代表总体合规状态，因为有时有更多企业的合规状态高于或低于 \bar{x} ，前者是 FDA 接受的，而后者不是 FDA 所希望的。在这方面，监管行动的质量受到不一致性的不利影响。

结果表明，监管一致性对从监管行动中获得高质量的结果很重要，而透明度放大了不一致性的影响。

讨论和结论

监管科学的基础

本文提出相称性、透明度和一致性是监管科学的基本概念，提高监管有效性是监管科学的主要目的，效率、成本和质量是监管有效性的基本量度。通过引入动力学模型并关注 GMP 合规监管，本工作建立了基本概念和基本量度之间的定量关系，及对日常监管运行的作用。

理论模型

合规状态 $x(t)$ 被认为是刻画企业合规状态的一个关键变量。对所有企业的平均值 $\bar{x}(t)$ 代表行业的合规状态。 $\bar{x}(t)$ 随时间的平均值 \bar{x} 代表总体合规状态。“ $x(t) \rightarrow \bar{x}(t) \rightarrow \bar{x}$ ”三元组提供了合规状态的详细刻画。

$x(t)$ 的动力学遵循广义 Ornstein-Uhlenbeck 随机方程，其线性约束力 $-k(t)(x - x_{fc})$ 源自代表无数 GMP 规则的二次势 $U(x, t)$ 。系数 $k(t)$ 是合规警惕性和动力学模型的机制。“ $x(t) \rightarrow k(t) \rightarrow U(x, t)$ ”三元组代表了理论模型的深度。线性是模型内置的相称性特征。

松懈-觉醒周期被认为是 $x(t)$ 和 $k(t)$ 动力学的关键特征。为了简单起见， $k(t)$ 的松懈使用指数衰减函数 $e^{-(t/\tau)}$ 进行经验建模。朋友圈的概念被提出以模拟企业之间的影响力和透明度。监管行动被认为只会影响接收到的企业，而受到监管行动的企业又会影响其朋友。不包括朋友对朋友的影响。而且，所有企业都一视同仁，拥有相同数量的朋友，对朋友的影响力也相同。这些假设预计不会改变当前

工作的主要结论^[34]，因为朋友圈的设置通常并不完美，无论如何都必须使用不同大小朋友圈的混合。

目前工作中的监管行动是一个抽象的概念，涵盖 GMP 检查、483 表、无标题信、进口禁令、警告信和法院起诉。严格来说，检查不属于监管行动，但确实提醒企业对合规保持警惕。

合规和质量相关，但并不相同。同样，合规状态与质量状态相关，但并不相同。此外，虽然当前工作中的合规状态是一个标量，但动力学模型允许扩展到向量，以包括例如质量量度和质量管理成熟度的输出^[24-27]。只要约束力由 $U(\vec{x}, t)$ 的梯度分量和正交分量组成，向量化就不会定性地改变当前工作的发现^[35]。这样的组成可能会丰富模型，但超出了当前工作的范围。

虽然动力学模型基于相称性、透明度和一致性的基本概念，但它本质上是经验性的。它的验证只能来自于它与传统经验的一致性及其对监管日常运行的作用。基本概念和监管有效性的基本量度之间建立的关系以及对监管日常运行的作用可以被视为对模型的部分验证。

数值模拟

建立使每个企业拥有相同数量朋友圈的完美解决方案可能不存在。可以设置一个目标范围，并持续寻找解决方案，或者设置算法的运行时间并在运行过程中选择找到的最佳解决方案。目前的工作使用后一种方法。更好的算法可能会找到更好的解决方案，但预计不会在定性上产生不同的结果。

考虑到每组模拟的多参数和多变量设置，目前的工作仅探索了所有参数和变量组合的一小部分，选择这些组合是为了说明某些效果，但并未为此进行优化。在这方面，目前的工作应被视为动力学模型能力的说明，而不是对现实世界情况的真实模拟。

对 FDA 的建议

政策建议

- 考虑将 483 表和企业的回复一起发布，甚至要求企业提供经过编辑的 483 表和回复，以提高监管透明度。

运营建议

- 随时间分散检查，而不是在短时间内进行多次检查。尽管有其他考虑，例如为了节省成本，在一次海外旅行期间检查多家企业。

质量管理成熟度

- 将质量管理成熟度与表 2 中的 τ 、 $t_{elevated}$ 、 $k_{compt-f}$ 和 $k_{compt-m}$ 相关联，这些是企业合规警惕性的主要特征，可以从企业过去的合规记录中得出。这样做可以将实际的质量管理成熟度编码到每个企业合规状态的动力学中。
- 通过尝试各种方案，拓展朋友圈的理念和实践。例如，地理邻近性、产品相似性和供应链依赖性可用于构建更实际的朋友圈。
- 设计最佳算法来选择要检查的企业，以便对目标的一组企业的总体合规状态产生最大的影响。
- 将模拟结果与实际检查结果进行比较，作为验证和改进动力学模型的一种方法。
- 构建基于“第一原则”的数据驱动的动力学模型，以跟踪单个企业、企业的任何子部分或整个行业的合规状态并与之交互。

提出的动力学模型允许 FDA 利用其独特且丰富的产品和合规数据来构建全面的决策支持模型，以监控所有企业的合规动力学，并使用持续合规运营生成的新数据进行模型验证和改进^[13]。这样的模型可能有助于解决这样的终极问题：目前制药行业的制造质量状态如何，是在改善还是在恶化，以及如何改善^[7]？

目前工作中用于模型构建和模拟的 MATLAB 程序可应要求免费提供给任何监管机构 (zhengqiang@pku.edu.cn)。

致谢

作者们感谢王国旭、韩亮、Garth Boehm 和 Joseph Famulare 的有助讨论和建议。感谢北大-海正 QbD 实验室、北大-四药无菌 GMP 实验室、北大-海普瑞研究基金、北大-默克研究基金、北大-默沙东研究基金的支持。

参考文献

1. U.S. Food and Drug Administration. Current Good Manufacturing Practice (CGMP) Regulations. <https://www.fda.gov/drugs/pharmaceutical-quality-resources/current-good-manufacturing-practice-cgmp-regulations>. Accessed 07 Feb 2024.
2. Sutinen JG, Kuperan K. A socio-economic theory of regulatory compliance. *Int J Soc Econ*. 1999. <https://doi.org/10.1108/03068299910229569>.
3. U.S. Food and Drug Administration. What We Do. <https://www.fda.gov/about-fda/what-we-do>. Accessed 07 Feb 2024.
4. U.S. Food and Drug Administration. Advancing Regulatory Science. <https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/advancing-regulatory-science>. Accessed 07 Feb 2024.
5. Chiu K, Racz R, Burkhart K, et al. New science, drug regulation, and emergent public health issues: the work of FDA's division of applied regulatory science. *Front Med*. 2023. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1109541>.
6. McBride D, Moghissi AA, Steen T, et al. Regulatory Science: the maturation of an Evolving Scientific Discipline. *J Regul Sci*. 2023. <https://doi.org/10.21423/JRS.REGSCI.111272>.
7. U.S. Food and Drug Administration. Report on the State of Pharmaceutical Quality. <https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/report-state-pharmaceutical-quality>. Accessed 07 Feb 2024.
8. Meyerson D. Why should justice be seen to be done? *CRIMINAL JUSTICE ETHICS*. 2015. <https://doi.org/10.1080/0731129X.2015.1019780>.
9. World Health Organization. Good regulatory practices in the regulation of medical products. 2021. <https://www.who.int/publications/m/item/annex-11-trs-1033>. Accessed 07 Feb 2024.
10. Mascini P. Why was the enforcement pyramid so influential? And what price was paid? *Regulation & Governance*. 2013. <https://doi.org/10.1111/rego.12003>.
11. U.S. Food and Drug Administration. Pharmaceutical Quality Documents. <https://www.fda.gov/drugs/pharmaceutical-quality-resources/search-pharmaceutical-quality-documents>. Accessed 07 Feb 2024.
12. U.S. Food and Drug Administration. Warning Letters and Notice of Violation Letters to Pharmaceutical Companies. <https://www.fda.gov/drugs/enforcement-activities-fda/warning-letters-and-notice-violation-letters-pharmaceutical-companies>. Accessed 07 Feb 2024.
13. U.S. Food and Drug Administration. Understanding CDER's Risk-Based Site Selection Model. <https://www.fda.gov/media/116004/download>. Accessed 07 Feb 2024.
14. U.S. Food and Drug Administration. FDA Form 483. <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/inspection-references/fda-form-483-frequently-asked-questions>. Accessed 07 Feb 2024.
15. U.S. Food and Drug Administration. Regulatory Procedures Manual - Warning Letters. <https://www.fda.gov/media/71878/download>. Accessed 07 Feb 2024.
16. Nyborg K, Telle K. The role of warnings in regulation: keeping control with less punishment. *J Public Econ*. 2004. <https://doi.org/10.1016/j.jpubeco.2004.02.004>.
17. Chesney DL. Warning letter: an Enforcement Tool in need of balance. *FDLI UPDATE*. 2010: 30.
18. Abdurakhmonov M, Bolton JF, Ridge JW. When the cat's away, the mice will play: A model of corporate regulatory compliance. *J Manag Stud*. 2019;7:27.
19. Anand G, Gray J, Siemsen E. Decay, shock, and renewal: operational routines and process entropy in the pharmaceutical industry. *Organ Sci*. 2012. <https://doi.org/10.1287/orsc.1110.0709>.
20. U.S. Food and Drug Administration. ORA FOIA Electronic Reading Room. <https://www.fda.gov/about-fda/office-regulatory-affairs/ora-foia-electronic-reading-room>.

Accessed 07 Feb 2024.

21. US Food and Drug Administration. Warning Letters. <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/compliance-actions-and-activities/warning-letters>. Accessed 07 Feb 2024.
22. Hicks PE. Introduction to Industrial Engineering and Management Science. 1st ed. McGraw-Hill; 1977.
23. Bauschke R. The Effectiveness of European Regulatory Governance: The Case of Pharmaceutical Regulation. 2010.
24. U.S. Food and Drug Administration. CDER Quality Management Maturity. <https://www.fda.gov/drugs/pharmaceutical-quality-resources/cder-quality-management-maturity>. Accessed 07 Feb 2024.
25. Wang G, Wang W, Zheng Q. Quantitative analysis of the QMS for Pharmaceutical Manufacturing. J Pharm Innov. 2021. <https://doi.org/10.1007/s12247-021-09579-w>.
26. Fellows M, Friedli T, Li Y, et al. Benchmarking the quality practices of global pharmaceutical manufacturing to advance supply chain resilience. AAPS J. 2022. <https://doi.org/10.1208/s12248-022-00761-7>.
27. Maguire J, Fisher A, Harouaka D, et al. Lessons from CDER's Quality Management Maturity Pilot Programs. AAPS J.2023. <https://doi.org/10.1208/s12248-022-00777-z>.
28. Uhlenbeck GE, Ornstein LS. On the theory of the Brownian motion. Phys Rev. 1930;36(5):823.
29. Blackwell PG. Ornstein-Uhlenbeck process: Overview. Wiley StatsRef: Statistics Reference Online. 2014. <https://doi.org/10.1002/9781118445112.stat05077>.
30. Thornton D, Gunningham NA, Kagan RA. General deterrence and corporate environmental behavior. LAW POLICY. 2005. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9930.2005.00200.x>.
31. Erdős P, Rényi A. On the evolution of random graphs. PUBLICATION Math Inst Hung Acad Sci. 1960;5(1):17–60.
32. U.S. Government Accountability Office. COVID-19 Complicates Already Challenged FDA Foreign Inspection Program. <https://www.gao.gov/assets/gao-20-626t.pdf>. Accessed 07 Feb 2024.
33. Shiihi S, Okafor UG, Ekeocha Z et al. Improving the outcome of GMP inspections by improving proficiency of inspectors through consistent GMP trainings. BIRS Africa Technical Report Papers. 2021. <https://doi.org/10.5703/1288284317433>.
34. Wu AA, Wang YI. The more monitoring, the better quality? Empirical evidence from the generic drug industry. Empir Evid Generic Drug Ind. 2021. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3596559>.
35. Zheng Q, Hao B. Steady state solutions of the Fokker-Planck equations. Commun Theor Phys. 1987. <https://doi.org/10.1088/0253-6102/8/2/153>.