

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.13.001

欧盟生产质量管理规范监管制度对我国药品生产企业的启示*

靳玉瑶¹, 赵利斌^{1△}, 王娟²

(1. 北京振东光明药物研究院有限公司, 北京 100085; 2. 山西中医药大学研究生院, 山西 晋中 030619)

摘要:目的 提高我国药品生产企业(简称药企)欧盟生产质量管理规范(GMP)认证的合格率。方法 通过检索 Eudra GMP 数据库,分析中印两国药企接受欧盟 GMP 认证的现状,以及我国不合格药企存在的缺陷,从而提出对我国药企的启示。结果 截至2019年12月31日,我国药企共接受欧盟 GMP 检查516次,不合格率为8.33%;印度药企共接受欧盟 GMP 检查783次,不合格率为4.98%。我国接受欧盟 GMP 检查的药企多为原料药生产企业,其中收到不合格声明的药企也多为这类企业,存在的缺陷主要集中于质量管理、污染、记录、设施设备等。结论 我国药企应重视车间硬件设施建设、文件记录、产品风险评估及生产全过程质量控制,并大力推进制剂生产企业的国际化进程。

关键词: 欧盟;生产质量管理规范;药品生产企业;缺陷分析;启示

中图分类号:R95

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)13-0001-04

Revelation of EU GMP Regulatory System to Pharmaceutical Manufacturers in China

JIN Yuyao¹, ZHAO Libin¹, WANG Juan²

(1. Beijing Zhendong Guangming Pharmaceutical Institute Co., Ltd., Beijing, China 100085; 2. Graduate School, Shanxi University of Chinese Medicine, Jinzhong, Shanxi, China 030619)

Abstract: Objective To improve the qualification rate of European Union(EU) Good Manufacturing Practices(GMP) certification of Chinese pharmaceutical manufacturers. **Methods** By searching Eudra GMP database, the status of Chinese and Indian pharmaceutical manufacturers accepting the EU GMP certification was statistically analyzed, and the defects of China's unqualified pharmaceutical manufacturers were analyzed, so as to provide a revelation for Chinese pharmaceutical manufacturers. **Results** As of December 31st, 2019, Chinese pharmaceutical manufacturers had accepted 516 times of EU GMP inspections, and the unqualified rate was 8.33%. Indian pharmaceutical manufacturers had accepted 783 times of EU GMP inspections, and the unqualified rate was 4.98%. Most of the pharmaceutical enterprises in China accepted the EU GMP inspection were active pharmaceutical ingredient(API) manufacturers, and most of the pharmaceutical manufacturers that received unqualified declarations were also API manufacturers. The defects were mainly concentrated in quality management, pollution, records, facilities and equipment, etc. **Conclusion** Chinese pharmaceutical manufacturers should pay attention to the construction of workshop hardware facilities, documentation, product risk assessment and quality control in the whole process of production, and should vigorously promote the internationalization of preparation manufacturers.

Key words: European Union; Good Manufacturing Practices; pharmaceutical manufacturers; deficiencies analysis; revelation

2011年,我国新版药品《生产质量管理规范》(GMP)实施以来,执行标准与欧盟 GMP 不断接轨,我国制药企业生产质量也随之不断提升。近年来,我国通过欧盟 GMP 认证的企业数量也越来越多,但多为原料药生产企业,制剂生产企业较少。可见,我国制剂生产企业还应不断与国际标准接轨,加速国际化进程。为此,综述了欧盟 GMP 体系的现状,分析我国药品生产企业(简称药企)欧盟 GMP 认证的现状,并提出了改进措施。

1 欧盟 GMP 体系

1.1 监管体系

欧盟作为欧洲国家的政治经济联合体,对医药产品采取了统一的管理措施,所有成员国均具有相同的法规

及 GMP。欧盟要求所有医药产品的生产及进口必须通过许可,授权持有人必须遵守 GMP 的原则和要求,并使用符合欧盟 GMP 的车间生产药品。对于 GMP 检查,欧盟各国具有相同的质量控制要求,且欧盟内部时常组织多个国家联合审计,确保检查监管水平的一致性。欧洲药品管理局(EMA)与欧洲药品质量理事会(EDQM)是欧盟 2 个不同的药品监督管理机构。EMA 受理制剂产品的注册和 GMP 监管。EDQM 是欧洲药典(EP)及标准品的发布机构,并负责原料药的欧洲药典适用性证书(CEP)申请注册及 GMP 检查。

欧盟为了解决欧洲自由贸易联盟国家之间的药品贸易问题,并促进会员国之间的药品贸易,于 1970 年加

*基金项目:国家科技重大专项(民口)课题[2018ZX09737-019]。

第一作者:靳玉瑶,女,硕士,中级工程师,研究方向为国际新药研发,(电子信箱)jinyuyao@zajt.com。

△通信作者:赵利斌,男,博士,中级工程师,研究方向为国际新药研发,(电子信箱)zhaolibin@zajt.com。

入国际药品认证合作组织(PICS)。截至2017年3月,美国食品药品监督管理局(FDA)完成了对28个欧盟成员国药品检查机构能力的评估,与欧盟已达成互认协议。自2017年11月1日起,欧盟成员国与FDA均不会重复检查对方已执行的检查,包括已上市的各种人用药物制剂(如片剂、胶囊剂、软膏剂、注射剂等)、已上市的生物制品、中间体、活性药物成分及原料药、兽药。预计到2022年,人用疫苗、血浆衍生物也将被纳入其中。

欧盟对GMP的管理非常严谨,1972年颁布了《药品生产质量管理规范总则》,用于指导欧洲共同体(简称欧共体)国家的药品生产,1983年进行了大幅修改。1989年,第1版欧盟GMP出版,收载于欧盟药物管理规则和规章EudraLex – Volume 4^[1],并不断进行补充和修订。详见表1。

欧盟GMP的现场检查由欧盟各成员国的专职检查员承担^[2-3],制剂制造商或进口商必须获得授权才能制造或进口产品,且必须经过GMP检查,检查频率一般为2~3年1次。原料药的GMP检查基于风险评估,无风险或风险非常小的原料药无需进行GMP检查,若产品有风险(如无菌原料药),或历史上检查有重大缺陷,或产品有过投诉、召回、大量退货等,会被重点检查。

1.2 独特的授权人制度

欧盟自1975年开始实施授权人制度,这种制度能有效保证企业各级人员履行质量职责,保障药品质量,现已成为欧盟GMP体系的核心。授权人是独立于生产、质量管理体系之外的第三方监控体系,主要对企业的质量管理体系进行审计及监控。授权人由欧盟指令及成员

国法律授权,对药品质量承担最终责任,法律地位非常高,可由独立于生产部门、质量控制部门以外的企业全职人员或外聘专职授权人担任。欧盟2001/83/EC指令对授权人管理作出了全面、原则性要求^[4];第41条规定,药品生产许可的申请人至少必须有1名授权人为其服务;第48条规定,各成员国应采取各种有效措施,以确保生产许可持有人长期、持续地拥有至少1名授权人的服务;第51条明确规定,授权人要对每批药品生产的合法性及产品质量负责。授权人需要负责审核药品生产相关的所有重要质量标准、工艺规程、验证方案和报告、检验方法等,保证生产的产品符合欧盟标准,并与申报资料保持一致,且会定期对药厂进行检查。在GMP指南附录16^[1]中,也对授权人确认及批放行作了详细规定:授权人要对每批产品生产的合法性、合规性进行确认,并对生产管理过程、质量管理过程及该批产品质量有关的其他一切因素进行监管^[5]。对于不能完成职责的授权人,成员国可通过行政管理或惩戒手段对该名授权人进行暂时停职处理^[3]。

2 我国与欧盟GMP制度的差异

欧盟注重动静结合的控制,不仅对车间体系等静态管理要求严格,对生产过程的每个步骤都严格要求,我国则更注重静态控制;欧盟对无菌产品的要求较高,所采用的一些专业技术,如隔离操作和吹灌封技术我国还未涉及;欧盟在GMP认证时通常分为体系认证和产品认证,我国强制进行GMP体系认证,但药品认证方面也有所欠缺;欧盟审计工作更注重防患于未然,要求对所有可能发生的隐患要做出预案,且对质量风险管理具有

表1 1965年至2017年欧盟GMP相关法规准则

Tab.1 List of EU GMP relevant regulations and guidelines from 1965 to 2017

颁布时间	版本	法规准则内容
1965年	65/65/EEC	医药产品相关法律法规
1971年	GMP总则	英国药品生产准则
1972年	GMP总则	欧共体国家药品生产准则
1983年	GMP总则	对1972年版进行较大修订
1989年	GMP总则	欧盟GMP第1版正式颁布,包括1个无菌药品生产附录
1991年	91/356/EEC	人用药品GMP原则和准则
1991年	91/412/EEC	兽用药品GMP原则和准则
1992年	GMP总则	欧盟GMP第2版正式颁布,融入91/356/EEC及91/412/EUNECE
1998年	GMP总则	欧盟GMP第3版正式颁布,增加14个附录
2003年	2003/94/EC	规定了人用药品及临床试验药品GMP原则及准则,取代91/356/UNECE
2008年	GMP总则	修订GMP质量管理部分
2013年	GMP总则	GMP中制药质量体系修订生效
2017年	2017/1569	补充人用临床试验用药品GMP及检查安排
2017年	2017/1572	补充人用药品GMP原则及准则

注:EEC为欧洲经济委员会,EC为欧盟委员会。

Note:EEC is European Economic Community,EC is European Commission.

表2 2005年至2019年中国和印度药企接受欧盟GMP检查情况

Tab. 2 Statistics of Chinese and Indian pharmaceutical manufactures accepting the EU GMP inspection from 2005 to 2019

年份	检查次数(次)		原料药(个)		制剂(个)		其他(个)		不合格(个)	
	中国	印度	中国	印度	中国	印度	中国	印度	中国	印度
2005	0	2	0	1	0	1	0	0	0	0
2006	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0
2007	5	10	4	6	1	4	0	0	0	0
2008	5	4	3	3	2	1	0	0	0	0
2009	11	5	10	1	0	3	0	0	1	1
2010	14	23	10	11	2	10	0	0	2	2
2011	39	38	30	30	3	7	1	0	5	1
2012	26	24	13	11	5	6	2	0	6	7
2013	33	53	20	28	6	19	1	0	6	6
2014	39	80	24	41	11	35	0	0	4	4
2015	58	50	39	28	10	19	1	0	8	3
2016	61	76	32	42	28	31	0	0	1	3
2017	64	120	41	51	21	66	0	0	2	3
2018	92	131	54	31	34	96	0	0	4	4
2019	67	165	37	51	26	109	0	0	4	5
合计	516	783	319	337	149	407	5	0	43	39

注:数据来源于 Eudra GMP 数据库。

Note: data are from Eudra GMP website.

前瞻性和回顾性,我国还不够完善,仍需改善^[6-9]。

3 我国与印度药企的欧盟GMP认证现状分析

3.1 接受欧盟GMP检查情况比较

截至2019年12月31日,我国药企共接受欧盟GMP检查516次(按检查结束日查询),获得欧盟GMP认证合格证书473个,不合格声明43个,不合格率为8.33%。2010年后,我国药企获得欧盟GMP证书的数量持续增加,2018年接受检查次数最多(92次),表明欧洲市场对中国生产原料药及制剂产品的需求在不断增加;2016年起,我国药监部门开始实施“双随机”突击检查及不告知飞行检查政策,且力度不断加大,国内药企GMP管理体系的完善程度和实施水平明显改善,通过国际高端GMP认证的能力显著提高,我国收到欧盟GMP检查不合格声明的比例也大幅下降。印度药企接受欧盟GMP检查共783次,获得GMP认证合格证书744个,不合格声明39个,不合格率为4.98%。2005年至2019年接受检查的次数逐年上升。详见表2。可见,印度接受检查的次数及获得GMP证书的数量均远超我国,且不合格率较我国低。我国接受欧盟GMP检查的药企以原料药生产企业为主,制剂生产企业数量在近几年有所增加。印度接受检查的制剂生产企业总数已超过原料药生产企业,尤其是从2017年开始,接受欧盟GMP检查的制剂生产企业数量迅速增加。中印两国均为人口

大国,也是药品出口大国,我国应加快制剂生产企业国际认证的速度,为我国制剂产品的出口提供保障。

3.2 主要缺陷分析

EudraLex – Volume 4 规定了 EC 指令 2003/94/EC 和 91/412/UNECE 中规定用于人类和兽用药品生产管理规范的原则和底线。各成员国根据此卷规定对药企进行检查,对不符合欧盟 GMP 要求的药企发布不合格声明^[10]。截至2019年12月31日,我国共收到43个不合格声明报告,去除1个重复报告,共有42份有效报告。其中包括原料药生产企业39个,制剂生产企业1个,其他企业2个。经分析发现,企业存在1项重大缺陷,或者4项以上主要缺陷,则会被认定为不符合欧盟GMP标准。

原料药生产企业:共收到不合格声明39份,占原料药生产企业总数的11.93%,其中24份声明中包括重大缺陷,占声明总数的61.54%。重大缺陷最多的方面为质量管理,包括质量保证系统缺陷、质量控制系统缺陷、供应链质保监管不佳、储存环境控制不当、药品稳定性不佳等;其次为污染方面,包括交叉污染、清洁不当导致的杂质污染、微生物污染、对污染的管理措施不足等;记录方面,包括重要数据缺失、数据伪造、数据无追溯性、无偏差记录等;设施设备方面,包括不足以支持药品生产、损坏、设计缺陷、维护与清洁不当。主要缺陷涉及广泛,除重大缺陷中包括的质量管理缺陷、污染缺陷、记录缺陷、设施设备缺陷外,还包括仪器校正、标准品管理、工艺验证、偏差管理、供应商资质、变更控制、对投诉的管理、纯化水系统、物料管理、关键人员资质、标签标识不准确或缺失、电子原始数据保存不当、混批不规范等方面。可见,质量管理是原料药生产中最重要的一部分,也是最容易出现重大缺陷的部分;其次为生产记录,应保证数据的真实性、完整性和可追溯性,禁止数据造假;此外,厂房设施设备、上游供应商资质、工艺等也为重要检查部分。

制剂生产企业:共得到不合格声明1份,占总制剂生产企业的0.67%。重大缺陷体现在产品货架期质量不稳定,出现变色现象,且未对质量不稳定原因进行调查;此外,也未进行市场剩余产品的风险评估。因此,在产品生产中,不仅要重视车间的体系建设,还应重视产品的质量。

4 对我国药企的启示

4.1 重视车间硬件设施建设

欧盟认为,高标准的硬件可避免人员操作的随意性^[11]。车间建设时需选择国内领先技术水平、满足欧盟标准的设备,且需通过相关技术人员对设备型号、材质等严格把关。车间应严格按欧盟GMP要求进行建设与改造,如空调系统、空压系统、水系统等,不仅要做好工

艺布局的审核,还要做好施工质量的检查验收,并做好相关记录^[12]。

4.2 重视文件记录

欧盟官方对药企进行 GMP 现场检查的时间仅有 4 d,但需要检查整个 GMP 体系文件。故企业要满足 GMP 要求,需要进行硬件与软件改造,充分做好前期准备工作,完善质量管理体系的建设及文件整理。检查中最重要的部分即为文件记录,记录缺失、伪造等都会给企业的 GMP 体系建设、信誉度及其他药品的国内外销售造成严重不利影响,且短时间内不易消除^[13]。因此,企业应高度重视文件记录的完整性、真实性、及时性和可追溯性。

4.3 重视产品风险评估

欧盟 GMP 检查注重防患于未然与风险评估。只要数据与文件规定及生产条件不符,都一律视为偏差,所有偏差都应调查清楚,并启动纠正与预防措施程序,在确认对产品质量没有影响后才可放行^[14]。质量保证人员应对偏差情况进行汇总和分析,并将其作为培训的主要内容,从中吸取教训,积累经验,避免相同偏差再次发生。

4.4 重视生产全过程质量控制

欧盟质量监管重视药品溯源性,药品生产过程中使用到的原料、辅料、药品包装材料等,下游企业均需追溯上游企业,确保药品的最终质量,尤其是我国的中药产品,成分复杂,作用机制不明确,活性物质不确定。欧盟规定,符合要求的传统草药进行欧盟注册时可适当减免临床及非临床试验,但药品质量与传统使用历史无关,需要从药材开始,到生命周期结束,全生产链控制药品质量^[15]。

4.5 加强制剂生产企业国际认证

目前,我国通过欧盟 GMP 认证的制剂生产企业数量仍较少,远不及我国原料药生产企业和印度制剂生产企业。为使我国制剂产品快速走出国门,应加大力度进行制剂生产企业的国际注册^[16]。制剂生产较原料药周期长、过程复杂,应更加重视生产过程的质量管理。另外,还应加强产品货架期管理,保证药品整个生命周期的质量稳定性。

参考文献

[1] EC. EudraLex – Volume 4 – Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines[EB/OL]. (2011-07-02) [2020-05-18]. https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en.

- [2] 王延亮. 中美及欧盟药品批准前生产现场检查工作的对比分析[J]. 首都食品与医药, 2018, 25(4): 102.
- [3] 王含贞, 张秋. 国外药品 GMP 检查员管理体系对我国药品检查员队伍专职化的启示[J]. 中国药事, 2019, 33(4): 375-379.
- [4] EC Directive 2001/83/EC[EB/OL]. (2001-11-06) [2020-05-18]. <https://wipo.lex.wipo.int/en/text/291864>.
- [5] EMA. Guidance for the template for the qualified person's declaration concerning GMP compliance of active substance manufacture "The QP declaration template" [EB/OL]. (2014-05-21) [2020-05-18]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guidance-template-qualified-persons-declaration-concerning-good-manufacturing-practice-gmp_en.pdf.
- [6] 苏嘉洛, 杜成林. 浅谈 GMP 标准化全面质量管理对制药企业的指导[J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(25): 181-183.
- [7] 张春芳, 梁毅. 欧盟药品生产质量管理规范中的确认与验证[J]. 中国药师, 2017, 20(4): 717-719.
- [8] SABET M. 中国新版 GMP 与欧盟 GMP 的对比——针对中国新版 GMP 与欧盟 GMP 区别的详细解读[J]. 现代包装, 2013(6): 66-68.
- [9] 郝赞, 余哲, 王唤雨, 等. 欧盟 GMP 附录 15 确认与验证解读[J]. 机电信息, 2017(11): 1-4.
- [10] 李年苏, 谭顺洪. 美国、欧盟、加拿大和中国发布的药品 GMP 合规检查信息简介及启示[J]. 中南药学, 2019, 17(9): 1583-1587.
- [11] 齐典. 浅谈欧盟 GMP 及其对中国制药企业的影响[J]. 黑龙江医药, 2014, 27(3): 568-569.
- [12] 杨正涛, 胡玉峰, 余庆祝, 等. 欧盟 GMP 认证的蒙脱石散车间管理[J]. 中国食品药品监管, 2020(3): 47-53.
- [13] 张铁军, 韩文涛, 韩静. 数据完整性对中国制药企业 GMP 检查的影响分析[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(9): 985-989.
- [14] EC Directive 2004/24/EC[EB/OL]. (2004-03-31) [2020-05-18]. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2004_24/dir_2004_24_en.pdf.
- [15] 钱利武, 罗京京, 王浩, 等. 药品 GMP 检查中质量控制与质量保证方面存在的主要问题及建议[J]. 中国药事, 2020, 34(1): 17-21.
- [16] 郝晓芳, 李鹏飞. 中国制药企业欧盟 GMP 认证现状分析[J]. 中国药业, 2015, 24(12): 5-7.

(收稿日期: 2020-12-17; 修回日期: 2021-03-08)

中国科技核心期刊 中国科技论文统计源期刊

《中国药业》杂志 欢迎投稿! 欢迎订阅!

邮发代号: 78-130, 各地邮局均可订阅; 补订、破月订可向本刊办理。电话兼传真: (023) 86592565

网上投稿: <http://www.zhongguoyaoye023.com> 或 中国药业官方网站在线投稿系统