

中图分类号: R95 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)04-0001-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.04.001



PIC / S GMP 指南与我国药品法规物料取样要求差异对比

游小杰,樊卫[△],邓婷,叶静,李青,董玲

(重庆市药品技术审评查验中心,重庆 401120)

摘要:目的 为完善我国药品法规提供参考。方法 分析药品检查合作计划(PIC / S)药品生产质量管理规范(GMP)正文及附录8起始物料和包装材料取样(以下简称附录8)与我国GMP正文及附录9(取样)、2020年版《中国药典》及国家标准的中物料取样要求的差异,针对关键差异问题开展分析和调研,并提出改进建议。结果 两种GMP均重视物料取样,但PIC / S GMP人员培训要求更细致,取样方法的设计要求基于风险因素宏观描述;我国GMP对人员培训进行宏观要求,取样方法的设计分门别类,并在其他技术文件(如《中国药典》)中进行详细阐述。共发放调研问卷439份,均有效回收,包含生物制品(含疫苗)、化学注射剂、中药注射剂、普通化学药制剂、原料药、中药饮片等439家生产企业;58家(13.21%)每包取样检测,其余生产企业均完成抽样检验,409家(93.17%)对于“确保起始物料每包标识正确的程序”不知如何验证或认为验证成本高、难度大,358家(81.55%)认为应结合供应商审计建立物料取样计划。分别在四川、云南、江苏、重庆地开展实地调研,涉及中药(含注射剂)、化学药制剂、原料药、生物制品(含疫苗)等共14家生产企业;7家(50.00%)注射剂原料每包取样检测,中药(含注射剂)生产企业认为起始物料无法每包取样检测,8家(57.14%)认为基于供应商审计及物料风险评估建立取样计划可行。结论 建议增加注射剂原料及应对无法追溯到生产商的物料进行每包取样检测的要求,中药材及饮片仍遵循原有取样统计学要求抽取部分样品检测,生产企业做好药材供应链管理;增加根据物料的性质、对供应商的资质确认情况以及物料本身的均一性进行风险评估,结合批准的取样规程建立物料取样计划要求。

关键词:药品检查合作计划;药品生产质量管理规范;物料取样;差异分析

Comparative Analysis of Material Sampling Requirements in PIC / S GMP Guidelines and China's Drug Regulations

YOU Xiaojie, FAN Wei, DENG Ting, YE Jing, LI Qing, DONG Ling

(Chongqing Center for Drug Evaluation and Inspection, Chongqing, China 401120)

Abstract: **Objective** To provide a reference for improving China's drug regulations. **Methods** The differences of the material sampling requirements of the main text and Appendix 8 (starting material and packaging material sampling, hereinafter referred to as Appendix 8) in the *Good Manufacturing Practice (GMP)* of Pharmaceutical Inspection Co - Operation Scheme (PIC / S) with those in the China's GMP main text and Appendix 9 (sampling), the *Chinese Pharmacopoeia* (2020 Edition) and national standards were analyzed. Key differences were discussed and researched, and improvement suggestions were proposed. **Results** Material sampling was attached great importance in both GMPs, but PIC/S GMP had more detailed requirements for personnel training, and the design requirement descriptions for sampling methods were macroscopic based on risk factors; while China's GMP had macroscopic requirements for personnel training, the design requirements for sampling methods were classified, and more details were provided in other technical documents such as the *Chinese Pharmacopoeia*. A total of 439 survey questionnaires were distributed and effectively collected, involving 439 manufacturing enterprises related to biological products (including vaccines), chemical drug injections, traditional Chinese medicine (TCM) injections, ordinary chemical drug preparations, active pharmaceutical ingredients (APIs) and TCM decoction pieces; 58 enterprises (13.21%) conducted sampling and testing per package, while the rest conducted sampling and testing; 409 enterprises (93.17%) did not know how to verify or thought the verification was costly and difficult for "ensuring the correct labeling of each package of starting materials"; 358 enterprises (81.55%) thought that a material sampling plan should be established based on supplier audits. Field research was conducted in Sichuan, Yunnan, Jiangsu and Chongqing, involving 14 manufacturing enterprises related to TCM (including injections), chemical drug preparations, APIs, and biological products (including vaccines); seven enterprises (50.00%) conducted sampling and testing per package for injection raw materials; TCM (including injections) manufacturing enterprises thought that starting materials cannot be sampled and tested per package; eight enterprises (57.14%) thought that establishing a sampling plan based on supplier audits and material risk assessments was feasible. **Conclusion** It is recommended to increase the requirements for sampling and testing per package for injection raw materials and materials that cannot be traced back to the manufacturers; some samples should be extracted for testing following the original sampling statistical requirements for Chinese medicinal materials and decoction pieces, and relevant manufacturer enterprises

第一作者:游小杰,女,大学本科,工程师,研究方向为药品监管检查与药品监管机构体系建设,(电子信箱)xyou07@qq.com。

[△]通信作者:樊卫,女,硕士,研究方向为药事管理,(电子信箱)754343941@qq.com。

should pay attention to the supply chain management of medicinal materials; the requirements should be added to conduct risk assessments based on the material properties, supplier qualification confirmation, and the uniformity of the materials themselves, and establish a material sampling plan based on approved sampling procedures.

Key words: Pharmaceutical Inspection Co - Operation Scheme; Good Manufacturing Practice; material sampling; differential analysis

物料取样是制药领域质量控制和质量保证的重要操作^[1],每次取样是从每批来料中取出一小部分物料用以分析判断物料是否满足质量标准,样品若无代表性,则无法根据样品检验的结果得出正确结论,尤其是药品生产用的原辅料若出现差错或质量不合格,将直接导致药品质量问题。2011年1月17日,我国更新《药品生产质量管理规范》(GMP)^[2],后续发布附录^[3]对各种类型的物料取样操作做了规定。2021年9月,国家药品监督管理局(简称国家药监局)启动预加入药品检查合作计划(PIC/S)^[4]申请(2023年11月8日PIC/S正式确认其正式申请者身份),GMP法规一致性和实施水平为申请加入PIC/S“极其重要”的评估指标^[5-6],我国现行的GMP与国际主要监管机构(国际药品检查合作组织、欧盟委员会等)颁布的GMP在较多内容和管理要求上接近,但仍存在一定差异^[7]。本研究中重点分析PIC/S GMP正文及附录8“起始物料和包装材料的取样”^[8](简称附录8)与我国法规的差异,针对关键差异问题开展分析和调研,并提出改进建议。现报道如下。

1 规定简介与对比

1.1 PIC/S GMP

法规结构及正文取样内容:PIC/S GMP在正文^[9-10]和附录8^[8]中均有对物料取样相关要求,其中正文6.11—6.14节介绍了对取样操作的规范要求,包括:应制定取样规程并记录;取样应具有代表性,制定取样计划并基于风险管理方法进行论证;标签应规范,并符合样品储存条件。

附录取样要求:附录8是对正文取样要求的补充说明,将起始物料与包装材料(内包材和印刷包装材料)进行详细规定,共分为6个小节,分别为阐述起始物料取样的重要性,强调对取样人员的要求,要求制定取样计划并描述了起始物料鉴别项取样的要求,描述允许开展鉴别测试取样计划代表性验证的条件、验证应包含的要素等,对起始物料质量评价的取样方式,包装材料取样计划的制定要求。

综上,PIC/S GMP正文规定了所有物料取样通用要求,附录8则详细规定起始物料和包装材料的取样应遵循的要点,特别是对起始物料的取样计划分别进行了鉴别项、质量评价项的描述,符合检验项目重要性的逻辑顺序,同时对取样所采取的统计学方法进行原则性规定,未明确要求应遵循的统计学方法,为企业设计

取样策略留足空间。

1.2 我国药品法规

法规结构分布及正文相关内容简介:我国GMP对物料的要求同样包含正文和专门的取样附录,部分详细的取样要求列入2020年版《中国药典》(三部和四部)和国家标准^[11]。GMP正文第六章中对物料取样作出规定,其余章节对取样和供应商管理进行补充,更详细的要求位于后续发布的GMP附录9(取样)中正文第三章第二十七条(要求人员应当“有相关法规、相应岗位的职责、技能的培训,并定期评估培训的实际效果”);正文第六章“物料与产品”(总体描述了原辅料、与产品直接接触的包装材料和印字包材的管理要求),其中第一百零六条、第一百一十条、第一百一十一条提出了物料验收的要求,即“物料应按批取样检验放行、应当采取核对或检验的方式确认每包内原辅料正确无误”;正文第十章第七节“供应商的评估和批准”阐述了物料供应商筛选和管理要求,其中第二百五十五条、第二百五十八条明确要求应对所有生产用物料的供应商进行质量评估,对主要物料供应商(尤其是生产商)的质量体系进行现场质量审计,主要物料的确定应综合生产的药品质量风险、物料用量以及物料对药品质量的影响程度等因素,同时明确了现场审计应当核实的具体内容,至少包括机构人员、厂房设施和设备、生产工艺流程、物料管理和生产管理、质量控制、文件系统等,应形成审计报告;正文第十章第一节“质量控制实验室管理”的第二百二十二条规定,取样应建立规程,并提出该规程制定应包含的内容;2020年版《中国药典(三部)》通则明确了生物制品物料质量控制和供应商管理相关要求。

我国GMP附录9相关规定:其第十二条、第十三条、第十四条明确要求,“取样人员应经过相应的取样操作培训,并充分掌握所取物料与产品的知识,对于无菌物料及产品的取样人员应进行无菌知识和操作要求的培训”,规定应做好防护措施,并及时记录异常情形;第二十条规定了物料取样应通常遵循的统计学公式;第二十一至二十四条分别阐述了一般原辅料、无菌物料、血浆、中药材和中药饮片的取样要求,其中无菌物料、血浆^[12]及中药材和中药饮片^[13]分别遵循《中国药典》相关内容的规定;第二十六条、第二十七则对内包材和印字包材的取样进行规定,取样件数应参考GB/T 2828.1—2012标准(《计数抽样检验程序

第 1 部分》)相关要求^[11];第三十二条规定对样品进行外观检查,必要时鉴别检测,同时对样品合并进行了规定,第三十三条要求样品数量满足检验和留样的需求。

综上,我国药品法规结合相关技术文件要求,在正文中规定了所有物料的取样通用要求,在取样附录中对物料的取样要求进行了操作性强的细致规定,明确了各类物料取样件数应遵循的统计学公式,规定应当建立取样规程,提出供应商管理按照风险研判的原则,详细描述了现场审计的要求。

1.3 差异分析

以 PIC / S GMP 正文及附录 8 为基准,结合《中国药典》、我国 GMP 正文及附录 9 等我国药品生产企业应遵循的技术文件的要求,逐条对比法规差异。详见表 1。

基本一致内容:1)PIC / S GMP 正文适用范围为药品生产相关的物料取样,附录 8 则针对起始物料和包装材料取样进行规定,涵盖了药品生产过程的所有物料取样要求;我国 GMP 正文及取样附录的适用范围均为整个药品生产周期所涉及的物料和产品的取样操作,法规整体适用范围一致。2)我国 GMP 未在附录中详细规定人员培训的内容,仅要求取样岗位人员应经过相应培训,但根据对标结果,PIC / S GMP 中对人员培训的详细要求可在我国 GMP 取样附录的取样要求中对标,且我国 GMP 正文对人员培训的要求能够覆盖相关内容。3)二者均要求根据物料的性质和所生产的产品进行风险评估管理物料的取样。

差异内容:1)PIC / S GMP 按检验项目区分不同的取样规定,要求起始物料按照鉴别项和质量评价项目建立取样计划。其规定起始物料取样应每包取样鉴别的情形,而我国虽也要求对起始物料确认无误,但未对确认无误采取的方法作进一步阐述,仅在血浆取样要求中描述应每包取样检验,其余物料取样仅规定建立物料取样规程。2)PIC / S GMP 详细规定了确保是否可以抽样鉴别的程序验证前提条件和验证应包含的内容。此处“验证”根据后续内容描述应理解为对供应商选择和审计遵循的原则,其审计要求与我国 GMP 及 2020 年版《中国药典(三部)》生物制品通则要求的供应商根据物料及产品风险管理原则和审计基本一致,但我国未明确供应商选择的前提要求。3)PIC / S GMP 对起始物料和包装材料质量评估的取样均要求由生产企业结合供应商审计评估设计具有统计学意义的取样计划,我国 GMP 则直接提供各类物料取样应使用的统计学公式,规定更细致,具有可操作性,但未要求设计取样策略时应结合物料供应商审计及产品物料的风险评估结果。

2 我国 GMP 关于关键物料取样实施情况调研

2.1 问卷调查

根据 PIC / S 及我国 GMP 差异对比分析结果通过问卷星平台制作调研问卷,内容主要包括当前企业物料取样是否按物料种类建立取样计划,供应商审计状况与物料取样程序建立是否关联、是否针对“确认每包起始物料标识准确”的程序进行验证;对注射剂起始物料

表 1 PIC / S GMP 正文及附录 8 与我国法规对标记录

Tab. 1 Comparison of relevant requirements of the PIC / S GMP text and Appendix 8 with China's drug regulations

章节	PIC / S GMP 正文及附录 8	国内法规(GMP、《中国药典》等)条款号
原则	取样是一项重要操作,每次取样只能是每批的一小部分。样品若无代表性,则无法根据样品检验的结果得出正确的结论,因此,正确取样是质量保证的基本要素。注意,在 GMP 正文 6.11—6.14 节介绍了取样操作,本附录是对起始物料与包装材料取样的补充说明	GMP 附录第一条 GMP 附录第二条
人员	取样人员应接受正确取样的初始培训,内容包括:取样计划;书面取样规程;取样技术和取样器具/设备;交叉污染的风险;不稳定和/或无菌起始物料取样应采取的保护措施;对物料、容器和标签等进行外观检查的重要性;对外情况和异常情况做好记录的重要性	GMP 正文第二十七条, GMP 附录 9 第十二条、第十三条、第十四条
起始物料	只有对每个包装容器中的样品鉴别测试后才能确认整批物料准确无误;仅建立了通过验证的规程,确保起始物料每个包装标签无差错时,才允许对部分容器进行取样鉴别	GMP 正文第一百一十条、第一百零六条、第二百二十二条
起始物料	1)验证应至少考虑以下几个方面:生产商和供应商的性质和状态及其对制药行业 GMP 要求的理解;起始物料生产商的质量保证体系;起始物料的生产和控制条件;起始物料的性质以及将使用该物料的药物的性质 2)在此类安排下,对于下列情况,不含对起始物料每个容器进行取样鉴别的验证程序可能被接受:起始物料来自单一产品生产商或工厂;起始物料直接来自生产商,在生产商的密封容器内提供,且该生产商有可靠性历史,采购商(药品生产企业)或经过官方认可的机构已对该物料生产商的质量保证体系进行了定期审计 3)但对于以下情况,验证程序不可接受,应每包取样鉴别:起始物料由中间商(如代理商)提供,其生产来源未知或未经审计;起始物料是用于注射制剂的	GMP 正文第二百五十五条、第二百五十八条, 2020 年版《中国药典(三部)》生物制品通则“生物制品生产用原材料及辅料质量控制” ^[13]
起始物料	可通过抽取有代表性的样品并进行检测来评估一批起始物料的质量;取样作鉴别试验的样品可用于批质量的评估;应按统计学要求确定用于制备代表性样品的取样量,并在取样计划中说明;应考虑起始物料的性质、对供应商了解的程度及混合样品的均一性,从而确定可能混合形成复合样品的单个样品数量	GMP 正文第二百二十二条, GMP 附录 9 第二十条、第二十一条、第二十二、第二十三、第三十二、第三十三、2020 年版《中国药典(四部)》通则 0211 ^[14]
包装材料	包装材料的取样计划至少应考虑接收数量、所需质量、材料性质(如内包装材料和/或印刷包装材料)、生产方法,以及通过审计所获得的包装材料生产商的质量保证体系的相关信息;应按统计学要求确定取样量,并在取样计划中说明	GMP 附录 9 第二十七条、GB / T 2828.1—2012 ^[12]

及无法追溯到生产商的起始物料实施每包鉴别的可行性。以不同生产类别生产企业为调查对象,于2023年8月至10月通过药品检查机构微信群发放问卷。

共发放问卷439份,均有效回收,包含生物制品(含疫苗)、化药注射剂、中药注射剂、普通化药制剂、原料药、中药饮片等439家生产企业,可覆盖当前我国主要上市的品种。其中,58家(13.21%)每包取样检测,主要为生物制品和出口型注射剂生产企业,其余生产企业均完成抽样检验;认为“无法对生产企业实施现场审计的其他物料”每包取样鉴别可接受的129家中无中药类生产企业;93.17%的企业不知如何验证或认为验证的成本高、难度大,22家认为没有必要验证,可能由于企业对此处验证误解为物料检测类验证;认为应当结合供应商审计建立物料取样计划的占81.55%(358家)。详见表2(“是否建立取样计划”至少涉及来料量、来料质量标准、用途、其生产工艺过程介绍、来料生产商质量评估结果、取样件数、取样量;表3同)。

表2 问卷调研结果(n=439)
Tab. 2 Results of questionnaire survey (n = 439)

调研内容	类别	数量[家(%)]
原辅料取样策略现状	每包取样检测	58(13.21)
	按要求建立取样规程抽样检测	381(86.79)
是否建立取样计划	建立(并包含所有要素)	133(30.30)
	建立(但仅包含部分要素)	225(51.25)
	未建立	81(18.45)
可接受每包取样鉴别验收模式的物料	注射剂原辅料(除生物制品外)	175(39.86)
	生物制品生产用原辅料	175(39.86)
	无法对生产企业实施现场审计的其他物料	129(29.38)
确保起始物料每包标识正确的程序	不知如何实施验证	116(26.42)
	按每个品种进行验证成本高、难度大	293(66.74)
	没有验证的必要,已按要求完成供应商审计	22(5.01)
物料按品种建立取样计划可行性	可行	372(84.74)
	不可行	67(15.26)

2.2 实地调研

结合问卷调研结果,并按2.1项下3方面主要内容设计实地调研方案,于2023年12月在四川、云南、江苏、重庆开展。共涉及中药(含注射剂)、化药制剂、原料药、生物制品(含疫苗)等共14家企业。注射剂原料每包取样检测的有7家,其中3家出口型企业、2家疫苗生产企业、1家血液制品企业,1家国内市场企业,中药(含注射剂)生产企业认为无法做到起始物料每包取样检测。详见表3。

3 讨论

本研究结果显示,当前我国生产企业严格实施现行GMP及其附录,能按要求建立物料取样规程,并对人员进行培训。我国GMP对特殊物料如血浆、中药材、内

表3 实地调研结果(n=14)
Tab. 3 Results of field research (n = 14)

调研内容	类别	数量[家(%)]
原辅料取样策略现状	每包取样检测	7(50.00)
	按要求建立取样规程抽样检测	7(50.00)
是否建立取样计划	建立(并包含所有要素)	6(42.86)
	未建立(仅有取样规程)	8(57.14)
可接受每包取样鉴别验收模式的物料	化药注射剂	4(28.57)
	生物制品	3(21.43)
	中药注射剂	0(0)
确保起始物料每包标识正确的程序	不清楚如何验证	14(100.00)
基于供应商审计及物料风险评估建立	可行	8(57.14)
取样计划可行性	不可行	6(42.86)

包材等均有专门的取样件数要求,多数企业未结合产品风险评估物料差错带来的危害程度,缺少高风险产品物料差错的管控措施。原料带来的差错会伴随产品,最终影响患者健康和生命安全,因此,产品本身风险(如给药途径、用途)是重要的判断物料风险的指标。对于“确保起始物料每包标识正确的程序”的验证要求,多数企业不知如何实施验证,此处应是药品生产企业将其误解为某种测试方案,实际应是供应商选择和审计要求,与对标内容相符合;对注射剂起始物料和不能追溯到生产商的物料每包检测鉴别的要求,行业内实施有差异,出口型企业 and 高风险产品企业已经执行,但对于中药(含注射剂)生产企业,其认为通过物料形态鉴别即可初步识别,无须进行每包取样检测。基于供应商审计及物料风险评估建立取样计划接受度较高,且部分企业实践法规时已按此要求实施,但由于我国GMP未明确取样计划如何建立以及建立应包含的要素,因此企业实际做法与其要求有出入,实际效果也有差异。

综合企业提出的改进实施难度和必要性,按照风险管理原则,提出对我国现行GMP的改进建议。1)增加注射剂原料以及无法追溯到生产商的物料应进行每包取样检测的要求。中药(含注射剂)企业通常每包取样检测样本量大,且实际中药材或饮片作为天然产物受产地、气候、采摘时机、预处理方法等影响大,故加强药材源头质量管理,固定药材基原、产地及采收加工等,建立相应的药材生产质量规范、质量追溯系统,减少抽样误差^[14-15]更具可操作性,因此,建议对中药材及饮片仍遵循原有取样统计学要求抽取部分样品检测,做好药材供应链管理。2)增加根据物料的性质、对供应商的资质确认情况以及物料本身的均一性进行风险评估,结合批准的取样规程建立物料取样计划的要求。可按物料来源、最终产品给药途径、物料本身均一性、物料供应商审计结果、是否为单一生产商、发生交叉污染的风险、