

药品 GMP 认证回顾与思考

宣安平(浙江省金华市药品监督管理局,浙江 金华 321000)

认证是依据标准和相应要求,经认证机构确认并通过颁发认证证书和标志,以证明某一产品符合相应标准和要求的

活动。产品质量认证包括合格认证和安全认证。认证所依据的标准是国家标准或行业标准,国家标准、行业标准分为

强制性标准和推荐性标准,而药品标准属于强制性标准。

依据《中华人民共和国标准化法》第十五条规定,认证部门是指国务院标准化行政主管部门或国务院标准化行政主管部门授权的部门。认证工作由国务院标准化行政主管部门组织或国务院标准化行政主管部门授权的部门建立的行业认证机构实施。1991年5月2日发布的《中华人民共和国产品质量认证条例》对产品质量认证管理的各个方面做出了具体规定。产品质量认证的种类按质量认证的责任不同,可分为自我认证、使用方认证、第三方认证。按认证性质的不同,可分为强制性认证和自愿性认证。按认证内容不同,可分为1、质量认证,2、安全认证,3、既进行质量认证又进行安全认证等三大类。药品关系人命安危,因此药品认证属于第三类认证,是一种强制性认证。

药品认证分企业(质量体系)认证、车间(剂型)认证和药品品种认证三种。认证的标准依据是药品生产质量管理规范(简称GMP)。GMP第二条规定:本规范是药品生产和质量管理的基本准则。药品生产企业要生存要发展,必须实施GMP。而药品实施GMP认证制度是国家对药品生产企业监督检查的一种行政手段,是药品监督管理工作的重要内容,也是保证药品质量的一种先进的管理方法。

1 药品 GMP 认证制度

对药品生产企业实行GMP认证是《药品管理法》的明确要求,它不仅是政府的重要行政行为,也是企业自身发展的需要。为促进药品生产企业实施GMP,保证药品质量,完善企业质量体系,提高企业信誉,确保人体用药安全、有效和保护消费者利益,提高药品市场竞争能力,我国自1995年开始对药品实施GMP认证制度。卫生部1995年7月11日以卫药发[1995]第53号文件下达了《关于开展药品认证工作的通知》,原国家医药管理局于1995年8月8日也发出了《关于医药行业组织实施GMP认证工作有关问题的通知》。中国药品认证委员会(简称CCCD)是由国家技术监督局授权卫生部负责牵头组建的,代表国家对药品独立地进行公正评价的GMP认证机构,其代码为C12。1998年国家药品监督管理局(简称SDA)成立后,由SDA负责全国药品GMP认证工作;负责对药品GMP检查员的培训、考核和聘任;负责国际药品贸易中药品GMP互认工作。

1998年8月,SDA发布“关于实施《药品生产质量管理规范》有关规定的通知”,明确了国家采用分剂型、分品种有步骤地组织实施GMP认证工作,并且将实施GMP认证工作与换发《药品生产企业许可证》工作结合进行,在规定期限内,未取得“药品GMP证书”的企业,将不予换证。1998年前血液制品强制实施GMP认证,大容量注射剂、粉针剂(含冻干粉针)和基因工程产品2000年底前符合GMP要求,通过GMP认证;小容量注射剂生产应在2002年底前符合GMP要求,通过GMP认证。自1999年5月1日起,SDA颁发第三、四、五类新药证书后,其生产企业必须取得相应剂型或车间的“GMP证明书”,方可按有关规定办理其生产批准文号;已通过GMP认证和达标的企业,应根据GMP(1998

版)进行自查,经重审符合要求后,SDA颁发“药品GMP证书”。

1999年4月21日,SDA印发了《药品GMP认证管理办法》和《药品GMP认证工作程序》(国药管安[1999]105号),要求各级药品监督管理部门认真组织好本辖区药品生产企业GMP认证工作。与此同时,SDA发出通知重新修订药品GMP,于1999年6月18日颁布了1998年版GMP,1999年8月1日起施行。98版GMP既注意从中国的实际情况出发,又兼顾与国际上有关GMP要求接轨,能更好地促进我国制药企业实施GMP工作。

SDA于2001年10月21日以国药监安(2001)448号文件发出通知,要求2004年6月30日前,所有药品制剂和原料药的生产必须符合GMP要求,并取得“药品GMP证书”;生产血液制品、粉针剂和大容量注射剂、小容量注射剂企业,若在规定的期限内仍未取得该剂型或类别“药品GMP证书”的,一律不得生产该剂型或类别药品。生产其它类别药品的企业,自2004年7月1日起,凡未取得相应剂型或类别“药品GMP证书”的,一律停止其生产,并吊销《药品生产许可证》以及相应的药品生产批准文号,由药品监督管理部门依法处理;凡申请药品GMP认证的生产企业,应在2003年12月底前完成申报工作,并将相关材料报送有关部门;自2003年1月1日起,药品生产企业若有未取得“药品GMP证书”的药品类别或剂型(包括生产线),并准备申请药品GMP认证的,应一次性同时申报,SDA将不受理同一企业多次GMP认证申请。SDA根据国际GMP发展趋势,结合国情,制定了“以监督为中心,监、帮、促相结合”的药监工作方针,建立起一系列的激励政策,进一步加大了药品GMP实施力度。

SDA明确规定:(一)自1999年5月1日起由SDA受理申请的仿制药品,根据仿制药品审批办法第三条规定“生产企业必须取得相应剂型或车间的药品GMP证书方可按有关规定获得生产批准文号”办理。(二)关于药品的异地生产和委托加工:被委托企业必须持有相应剂型生产企业或车间的药品GMP证书。(三)取得药品GMP证书的企业和车间所生产的药品在价格上有上浮优惠政策。(四)取得药品GMP证书的企业和车间所生产的药品,医疗机构优先采购使用。(五)取得药品GMP证书的企业方能获准新技术转让和新药生产。(六)取得药品GMP证书的企业和车间方能申请进口药品的分装审批。(七)取得药品GMP证书的企业和车间方能获得药品出口GMP证明文件。总之,SDA对药品生产企业实施GMP监督检查并认证的制度与过去实行的由企业自愿申请GMP认证有本质的不同,新版GMP的颁布实施和相关配套政策的推出,使我国药品GMP实施工作进入了一个新的阶段。

2 金华市药品 GMP 认证水平分析

自1995年10月1日CCCD开始受理药品GMP认证申请以后,1996年5月4日实施了全国第一家药品GMP认证现场检查,同年8月28日颁发第一张药品GMP认证证书。金华市浦江邦而康药业公司1997年12月成为浙江省第二

家药品 GMP 认证现场检查单位。1998 年浙江汉生制药公司生物制品生产线通过 GMP 认证,1999 年兰溪康恩贝制药公司小容量注射剂、浙江大德制药公司口服固体和液体制剂、浙江康裕制药公司片剂和胶囊剂分别通过现场检查。目前,全市 19 家制药企业 121 个剂型已有 17 个企业、80 个剂型通过药品 GMP 认证,企业和剂型的认证比率分别为 89.4%和 66.1%,远远高于全省 62.5%和 35%的平均水平,居全省领先水平。(全国 28.5%的药厂通过 GMP 认证。)

1999 年以来,SDA 药品 GMP 认证中心先后派出 23 次 GMP 现场检查小组对金华市医药企业进行现场考核认证、

表 1 药品 GMP 认证缺陷项目分布表

名称	机构人员	厂房设施	生产布局	设备	生产管理	卫生验证	文件	质量管理	自检	合计
分类	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10
总条款数	16	27	36	29	29	22	12	48	6	225
缺陷条数	6	15	6	13	15	8	8	17	5	93
占总数%	27.5	55.6	16.7	44.8	51.7	36.4	66.7	35.4	83.3	41.7

对主要缺陷(缺陷频次发生在 4 次以上)情况的 15 个项目进行统计归纳分析(表 2)。

表 2 缺陷统计分析表

NO	GMP 认证条款	缺陷频次	缺陷频率 (%)	主要问题
01	3601	10	58.8	生产设备状态标志不全
02	6501	9	52.9	文件制定不符规定
03	1602	7	41.2	压差装置不全
04	6801	7	41.2	批生产记录欠规范完整
05	1205	5	29.4	贮存区缺少防止差错措施
06	1801	5	29.4	洁净区下水管设置不当
07	4702	5	29.4	标签说明书使用记录不规范
08	5302	5	29.4	洁净区卫生知识培训欠缺
09	0701	4	23.5	各级人员 GMP 培训考核不够
10	0801	4	23.5	厂区道路不够平整
11	1001	4	23.5	厂区“五防”设施不全
12	1504	4	23.5	净化系统定期清洁维修保养记录欠缺
13	2701	4	23.5	称量室缺捕尘设施
14	6001	4	23.5	验证过程数据分析和文件资料欠全
15	7403	4	23.5	个别质量检验项目委托进行

从表中可见缺陷项目发生频率最高是生产设备的状态标志,其次是文件 SOP 制订和压差装置及批生产记录问题。

同时,根据全市药厂 GMP 情况调查统计分析表明,认为开展药品 GMP 认证最关键因素是人,占 43.2%[表 3];GMP 认证最大问题是领导重视程度,占 38.5%[表 4];GMP 认证最好的收获是提高素质,占 52.8%[表 5];大部分企业认为 SDA 规定 2004 年 6 月 30 日作为认证截止时间是可行的,占 44.1%[表 6]。

表 3 GMP 认证关键因素分析表

	人	硬件	软件	政策
投票数	16	11	9	1
百分比(%)	43.2	29.7	24.3	2.7

表 4 GMP 认证障碍问题分析表

	领导重视	员工认识	投资	政策	软件
投票数	15	12	9	2	1

帮助指导企业实施 GMP,理清实施 GMP 思路,完善管理制度,增强 GMP 意识,为金华市深入全面实施 GMP 起到了积极的催化作用。其中按照新修订的 GMP 认证标准[225 条]检查情况统计,共有 16 个药厂 23 次现场检查[包括复查],累计有 55 个剂型,现场检查结论全部符合药品 GMP 认证标准,同时也提出了一些整改意见和建议。

综合现场检查组提出的缺陷项目进行分类统计(表 1),平均缺陷项目发生数占认证标准总数的 41.7%,其中,自检部份缺陷率最高,达 83.3%,文件系统部分缺陷率次之为 66.7%。

	领导重视	员工认识	投资	政策	软件
百分比(%)	38.5	30.8	23.1	5.1	2.6

表 5 GMP 认证收获分析表

	提高素质	加强管理	增加效益	提高文化
投票数	19	13	3	1
百分比(%)	52.8	36.1	8.3	2.8

表 6 GMP 认证时限认识分析表

	可行的	适宜的	过早了	不可行	太迟了
投票数	15	14	2	2	1
百分比(%)	44.1	41.2	5.9	5.9	2.9

3 药品 GMP 认证与 FDA 检查比较分析

我国是化学原料药出口大国,浙江又是医药出口强省,出口量一直占有全国 1/3 份额,以台州地区为中心的浙江医药原料药出口基地已经国家经贸委批准确立。受之辐射影响,金华市原料药出口量占全市医药销售总量约 1/4,位居全省第三,但尚无产品通过美国食品药品监督管理局(简称 FDA)检查,而台州地区已有多家企业 10 多个原料药产品通过 FDA 现场检查,并获 FDA 颁发的 GMP 证明书。

FDA 对药品监督管理最为严厉,闻名于世,FDA 行政官员对药品检查围绕美国现行 GMP 这个核心进行的,它十分强调符合性要求,即药厂提供的“药物主文件”(简称 DMF)资料与实际操作符合程度。FDA 检查的重点主要有原材料、生产工艺及其验证、设备及设备清洗验证、成品混合验证、纯化水验证、标签的管理、标准操作规程(SOP)及标准管理规程(SMP)、生产记录、生产设备及设施、设备仪器的校正、化学分析室的管理。在有关产品不纯物的状况、工艺过程控制、稳定性试验等尤为重要,需要提供成份的数据和方法。FDA 检查不同于 GMP 认证,GMP 认证有具体检查标准(225 条),它的依据是 SDA 颁布的 GMP,而 FDA 没有具体检查标准,只有 CGMP 一个总体要求。FDA 检查还十分重视 QA 的职能和验证工作。因此,我们应在实施 GMP 基础上,按 CGMP 要求,不断提高质量保证部门的组织协调功能,进一步重视验证工作。

要通过 FDA 检查,就金华市目前各原料药生产厂家的现状而言,不是一件艰难的事。金华医药企业通过近几年 GMP 实施工作,众多企业已基本符合 GMP 要求,培养造就了一批 GMP 技术管理人才,锻炼了一支 GMP 员工队伍,大力地改善药品生产环境条件,提高了制药装备水平,建立了一整套 GMP 软件系统,也为申请 FDA 检查奠定了良好的基础。

申请 FDA 认证需要投入大量的人力、物力和财力,无论在硬件上和软件上都必须得到 FDA 的审查和认可。但通过 FDA 检查所产生的巨大经济效益也是十分诱人的,而且通过 FDA 检查还可以有效提升企业的知名度和美誉度,在国际市场竞争中处于极为有利的地位。况且欧盟与美国之间于 1999 年达成原料药互认协议以后,意味着通过了 FDA 检查,原料药不只是可以进入美国市场,还可以直接进入欧洲市场,甚至于整个国际市场。不仅如此,原料药通过 FDA 检查,准入欧美市场,还为药物制剂产品参与国际竞争,全面与国际接轨奠定良好的基础。

目前,金华市医药原料药出口(包括植物提取物)约 1 亿美元,占全市医药工业总产值的 1/4,已与西班牙、瑞士、台湾、香港等国家和地区合资合作办厂,有 10 多个产品销往欧美、亚太等地区,与外界往来和信息沟通愈来愈频繁,已有 3 家企业正在进一步深化 GMP,组织学习美国的 GMP,加强整改工作,邀请专家专题培训,着手对 5 只原料药进行 DMF 注册前准备工作,预计 2003 年有 3 只产品可以接受 FDA 现场检查。

4 药品 GMP 认证制度的建议

药品 GMP 是法规,是制药企业准入市场的基本要求。GMP 强制限期认证决定了现有企业能否在 2004 年 6 月 30 日“过关”,企业“过关”后,再用认证形式来衡量、评定企业不仅不合理,而且与“认证”含义也相违背。因为:

A、《中华人民共和国产品质量法》规定产品使用认证标志,而药品不准使用 GMP 认证标志;

B、新修订的《药品管理法实施条例》已理顺《药品生产许可证》与 GMP 认证的关系,明确了 GMP 检查合格后发放《许可证》,产品生产后再进行 GMP 认证,发放《GMP 证书》与《许可证》发放相混;

C、2004 年 7 月 1 日后,药品 GMP 认证已完成它的历史使命,新建药品生产车间必须符合 GMP 要求才能准许生产,所有药厂再都发 GMP 证书显得“多余”;

D、认证是一种技术监督行为,不能由行政监督机关人员来完成,而目前药品 GMP 认证大都由药品行政监督管理人员进行的,现行的认证制度与认证队伍要求相悖,行政监督职能与技术监督职能相混淆。

应修正《药品法》及其《实施条例》中的 GMP 认证制度,建议改为实行药品 GMP 检查制度,同时修订药品 GMP 认证管理办法及认证程序。新开办药品生产企业包括新增生产范围在 2004 年 7 月 1 日以后一律实施 GMP 审批检查。如欧美国家的药品 GMP 检查管理模式。

收稿日期:2003-05-30