

# 生化药品 GMP 附录实施情况的分析与探讨

颛孙燕, 朱佳娴, 施绿燕\* (上海药品审评核查中心, 上海 201203)

**摘要** 目的:《药品生产质量管理规范》(2010 年修订)生化药品附录的颁布和实施,对生化药品生产企业提出了新要求。本文对生化药品 GMP 附录的实施情况进行了分析,对如何进一步推进生化药附录的实施提出了建议。方法:通过对附录实施前后国内生化药品检查情况汇总分析,阐述部分生化药品生产企业还存在一些薄弱环节,建议从生化药品生产企业贯彻落实 GMP 附录和进一步加强生化药品生产监管工作两方面加以推进。结果与结论:生化药品生产企业的质量管理与生化药品附录的要求存在一定差距,尤其是在供应链管理方面。在药品监督检查中,必要时进行延伸检查,从源头进行监管。

**关键词:** 生化药品; GMP 附录; 检查结果; 分析评价

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2018)07-0893-04

doi:10.16153/j.1002-7777.2018.07.008

## Analysis and Discussion of Implementation of GMP Annex for Biochemical Drugs

Zhuansun Yan, Zhu Jiaxian, Shi Lvyan\* (Shanghai Center for Drug Evaluation and Inspection, Shanghai 201203, China)

**Abstract Objective:** The new annex of *Good Manufacturing Practice* (2010 Revision), which is for biochemical drugs, has put forward many new requirements for biochemical drug manufacturing companies. This paper analyzed the implementation of the new annex for biochemical drugs and put forward suggestions on how to further promote the implementation of the new annex for biochemical drugs. **Methods:** Inspection results of domestic biochemical drugs before and after the implementation of the new annex were analyzed, which brought forward the conclusion that there were still some gaps between the expectation of the annex and the current situation. It is suggested that the biochemical drug production enterprises should implement the annex as soon as possible, and the drug supervision and administration organizations should further strengthen the supervision. **Results and Conclusion:** There is still a certain gap between the quality management of biochemical drug manufacturing companies and the requirements of the new annex for biochemical drugs, especially in the aspect of supply chain management. Therefore, additional inspection should be carried out in drug supervision and inspection when necessary and supervision should be conducted from the source.

**Keywords:** biochemical drugs; GMP annex; inspection results; analysis and evaluation

生化药品具有针对性强、毒副作用低、易为人体吸收等特点,尤其对很多严重危害人类健康和

生命的疾病有独特的治疗效果。如来源于猪小肠黏膜的抗凝血药肝素,治疗心脑血管病使用的蛇毒来

源的降纤酶、血凝酶,以及人尿来源的尿激酶,糖尿病使用的胰岛素等,在临床上应用广泛。我国生化药品生产是从计划经济年代开始,以商业部所属肉联厂的生化车间为起点<sup>[1]</sup>,虽然起步比国外晚,但是,借助我国是畜牧和饲养业大国的优势,生化药品生产企业发展很快,品种数量不断增长,产值不断增加,生产工艺也逐步从传统的生物提取向现代生物技术迈进<sup>[2]</sup>。《中国药典》(2015版)收录的生化药品共涉及222个标准、84个品种;《国家基本药物目录》(2012年)收录的317个化学药品和生物制品中,共有28种生化药品,涉及18个临床药理学分类,占有25个分类的72%<sup>[3]</sup>;表明生化药品是我国临床用药不可缺少的一部分。本文通过对国内生化药品近期检查情况进行汇总分析,为生化药品生产企业完善质量管理及生化药品GMP监督检查提供参考。

## 1 我国生化药品GMP法规情况

### 1.1 生化药品GMP法规历程

我国目前现行的《药品生产质量管理规范》(2010年修订,以下简称2010版GMP),于2010年10月19日经卫生部审议通过予以发布,并自2011年3月1日起施行<sup>[4]</sup>。与规范同时颁布施行的还有包括无菌药品、原料药、生物制品等在内的5个附录。2010版GMP及相关附录对规范生化药品的生产质量管理起到了积极作用,但是,相当部分生化药品企业的原辅料供应链问题、起始原料的质量控制等问题仍然频现。

鉴于生化药品的独特性、复杂性以及监管的需求,国家食品药品监督管理总局(简称CFDA)专门制定了GMP生化药品附录,该附录是2010版GMP的第12个附录,为中国生化制药工业协会受CFDA委托,组织协会专家和生化药品生产企业起草而成<sup>[5]</sup>。于2017年9月1日起正式实施。

### 1.2 2010版GMP生化药品附录简介

生化药品附录<sup>[6]</sup>共九章四十四条,从范围、原则、人员、厂房设施与设备、病毒去除/灭活及验证、供应链管理、生产管理、质量管理八个方面细化了生化药品的生产质量管理规范,第九章为术语。

附录明确生化药品的范围:“从动物的器官、组织、体液、分泌物中经前处理、提取、分离、纯化等制得的安全、有效、质量可控的药品,还包括来源于人的组织、尿液的产品。”

附录重点强调了生化药品的特殊性:“生化药品的生产涉及器官、组织、体液、分泌物的提取、分离和纯化等过程,原材料本身具有不均一性;生化药品的质量控制通常采用生物分析技术,比理化测定具有更大的可变性;生产过程中的原材料和中间产品是污染微生物生长的良好培养基,原材料中的病原微生物对产品质量和生产环境存在较大风险。”生化药品的特点也是质量控制的风险点,因此,附录重点关注了生化药品的原材料来源、生产的可追溯性、供应链的管理与控制、病毒去除/灭活及其验证活动、冷链运输等关键内容,并提出了相应具体要求<sup>[7]</sup>。

## 2 生化药品生产现场检查汇总和情况分析

### 2.1 生化药品附录发布前相关检查情况

2015年,国家食品药品监督管理总局曾对胸腺肽类产品生产企业进行了跟踪检查,检查结果显示存在胸腺来源不明、供应商管理不足、生产系统病毒灭活工艺验证未针对关键工艺参数、质量控制系统内控标准缺失等问题<sup>[8]</sup>。而在国家食品药品监督管理总局发布的《关于武汉华龙生物制药有限公司违法生产小牛血去蛋白提取物注射液的通告》(2015年第21号)<sup>[9]</sup>中,披露武汉华龙生物制药有限公司用于生产小牛血去蛋白提取物注射液的中间产品小牛血浓缩液,其供应商生产环境恶劣,不符合药品生产的基本要求,无法保证小牛血去蛋白提取物注射液药品质量。

2016年,欧洲药物管理局(EMA)对国内某制药公司发出警告信,该制药公司生产的依诺肝素钠、肝素钠被召回,这是继2008年百特肝素钠污染事件<sup>[10]</sup>后,涉及肝素领域的又一重大事件。从EMA警告信看,主要是因为肝素粗品GMP审计中有重大缺陷和供应链管理存在问题。国家食品药品监督管理总局发布的《2016年度药品检查报告》<sup>[11]</sup>指出,在2016年核查中心全年组织开展的药品GMP飞行检查中,中药和生化药品发现的问题较多,而生化药品检查发现的主要问题如下:(1)2016年检查了4家“单唾液酸四己糖神经节苷酯钠”生产企业,发现其在原料质量和供应商管理方面存在一定的风险;主要问题包括供应商管理有待提高,企业对供应商的管理不能保证有效的追溯性;对原料冷链运输监控的电子数据管理不够。(2)2016年还检查了4家“注射用促肝细胞生长素”生产企业,其中

2家企业被收回药品GMP证书,对另外2家企业发出了告诫信,主要问题:①编造记录文件;②数据可靠性问题;③与注册生产工艺不一致;④无法有效保证肝脏原料的质量。上述对生化药品生产企业现场检查结果显示,生化药品供应链管理是检查发现缺陷的重灾区。

## 2.2 生化药品附录发布后部分省市检查结果汇总

生化药品附录从2017年9月1日起正式实施。2017年10月10日,国家食品药品监督管理总局办公厅发布了关于开展生化药品专项检查的通知<sup>[12]</sup>,各地食品药品监督管理局按照通知要求分别开展了生化药品专项检查。

重庆市食品药品监督管理局对4家生化原料药生产企业进行了生化药品专项检查,发现生化药品附录方面的缺陷:(1)回收溶剂质量控制不完善;(2)生产过程中没有措施防止病毒去除或灭活后产品被污染;(3)原材料供应商档案和内控标准中,没有对原材料动物来源、种属、采集后保存方法及有效期进行明确规定等<sup>[13]</sup>。

天津市场和质量管理委员会对某生化药品生产企业进行检查,发现了2项主要缺陷和14项一般缺陷,主要缺陷项:(1)冻干粉针生产线培养基模拟灌装验证不完善;(2)企业供应商管理存在不足,企业未对肝素钠的粗品肝素供应商的来源进行追溯并采取控制措施,未按文件规定时限完成尿激酶、肝素钠和眼球等供应商的现场审计。该公司被责令停产整改,并被移交属地监管部门依照相关法规进行处理<sup>[14]</sup>。

海南省食品药品监督管理局对该省3家企业进行了生化药品专项检查,发现的缺陷:(1)没有进行产品年度质量回顾或年度产品年度质量回顾不完善;(2)清洁验证、偏差调查及批记录不规范等;(3)在原材料来源、原料质量控制和供应链管理方面,发现未见猪脑批号或编号划分原则的管理文件;(4)猪脑供应商现场审计计划(报告)未对经销商和屠宰场审计的内容进行区分等<sup>[15]</sup>。

上海市食品药品监督管理局对8家企业进行了生化药品专项检查,共发现71项缺陷。从药品GMP及相关附录执行情况来看,大部分企业的质量体系能够正常运行,但是,在生化药品附录重点关注的原材料来源、生产的可追溯性、供应链的管理与控制、病毒去除/灭活及其验证活动等方面,均发现

了相关缺陷。其中5家企业存在供应商管理方面的缺陷,如供应链的重大变更未及时发起变更控制,对于原材料冷链运输的管理不规范,没有按照规定的频率进行供应商审计和评估等。

## 2.3 检查情况的分析

上述检查情况显示,生化药品附录的实施使生化药品的生产质量管理得到进一步规范,供应链管理方面有较明显改善。但是,由于实施时间较短,生化药品的生产质量管理距离生化药品附录的要求仍有一定差距。以下从质量系统、生产系统、物料系统3个方面进行分析。

1) 质量系统:从药品GMP及相关附录执行情况来看,除个别企业外,大部分企业的质量体系能够正常运行,但也存在一些薄弱环节。质量系统方面存在的主要问题:(1)变更的识别、评估、管理能力较差,如部分工艺变更、设施改造未发起变更控制或者未经过评估批准即开展实施,部分变更对产品质量的影响评估不充分;

(2)风险评估不及时、不充分,如车间改造后未及时进行共线风险评估;冷冻储存物料生产过程中需要在室温下储存一段时间,未对该储存时间作出规定并进行风险评估;生产工艺参数对产品质量影响的风险评估不充分;(3)验证或确认不完善,如未对冷链运输条件、清洁有效期等进行验证或确认,对于验证接受标准、验证条件、验证获得的数据评估不充分;(4)供应商管理不完善,如未按已制定的审计频率进行审计、物料管理部门现场没有合格供应商清单等。

2) 生产系统:生产系统方面存在的主要问题:

(1)病毒灭活、去除前后工序无有效的隔离措施;在生产过程中使用敞口容器,防止交叉污染的措施不充分;(2)未明确或确认部分中间体的储存时间。

3) 物料系统:对物料系统的检查情况表明,部分生产企业在物料进出管理、不合格品管理、冷库物料、冷链运输管理方面存在问题,如:(1)冷库物料堆放拥挤,无法保证达到规定的储存温度;(2)冷链运输的评估和验证不充分。

## 3 进一步推进生化药品附录实施的建议

由于生化药品附录刚刚开始实施,部分生化药品生产企业还存在一些薄弱环节,建议从生化药品生产企业贯彻落实GMP附录和进一步加强生化药品生产监管工作两方面加以推进。

### 3.1 生产企业进一步贯彻落实生化药品附录

1) 建议企业针对生化药品供应链的广泛性和复杂性, 基于质量风险管理原则建立有效的追溯系统和控制措施, 建立文件明确供应链各环节的要求, 加强供应商管理, 明确责任, 如: 对生化药品原材料的来源进行严格控制, 动物来源的原料, 开展定期收集动物来源区域疫情信息, 评估质量风险并明确发现疫情风险时应采取的措施; 根据品种特点建立供应商质量管理档案, 明确原材料的动物来源、种属、年龄、采集部位和方法、采集后的保存方法与有效期等; 原材料有特殊储存温度要求的情况, 冷库及冷链运输设备应经过确认; 应有运输全程的温度监控记录, 且记录完整可追溯, 接收时应进行温度确认; 冷链运输委托第三方进行, 加强对承运商的管理; 应对供应链的各环节质量控制情况重点考察, 包括原材料来源、屠宰场等。

2) 建议企业改进传统生产工艺, 完善中间控制, 进而持续稳定地生产出安全有效的生化药品。

3) 建议企业进一步采取措施, 尽量降低生产过程中的污染和交叉污染, 如: (1) 改造厂房设施设备, 防止病毒去除或灭活操作后可能的病毒污染; (2) 明确中间产品、原料(原液)的储存时间并经验证; (3) 原材料、中间产品、原料(原液)不应反复冻融, 必要时经验证, 以确保产品质量不受影响, 企业应在自身的生产质量管理中以及对原材料和中间产品供应商明确该要求。

### 3.2 进一步加强生化药品生产监管检查

建议对生化药品生产企业和GMP检查员进行生化药品附录的强化培训, 使之熟练掌握生化药品附录的相关要求, 更好地推进相关工作的开展。

目前的生化药品检查存在一定的局限性, 缺乏对原材料源头的监管检查。建议在今后的监管中注重原材料源头的监管, 必要时开展延伸检查, 以进一步加强生化药品供应链的监督管理。

## 4 结语

生化药品附录对于生化药品质量管理提出了许多新的和更高的要求, 是供给侧改革的必然。部分生化药品生产企业的质量管理与生化药品附录的要求存在一定差距。生化药品生产企业应根据该附录的内容进行体系内的差距分析, 制定相应的行动计划并按计划推进。在药品监督检查中, 必要时, 应进行延伸检查, 从源头进行监管, 加强对生化药

品供应链的监督。

### 参考文献:

- [1] 马辉, 孙亮. 浅谈动物源性生化药品的来源控制[J]. 中国药师, 2017, 20(3): 541-542.
- [2] 张天民, 姚世文, 唐永业. 中国生化制药工业协会关于生化药物的定义和范围的建议[J]. 中国生化药物杂志, 1995, (5): 43-44.
- [3] 任丽萍, 范慧红. 我国生化药品的质量现状与展望[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 10(36): 1-4.
- [4] 卫生部. 卫生部令第79号 药品生产质量管理规范(2010年修订)[EB/OL]. [2018-04-20]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL1031/58500.html>.
- [5] 许健. 浅析新版GMP生化附录对生化制药企业的影响及对策[J]. 现代医学与健康研究, 2017, (6): 148.
- [6] 国家食品药品监督管理总局. 生化药品附录[S]. 2017.
- [7] 贾晓艳. 我国GMP附录《生化药品》简析[J]. 机电信息, 2018, (8): 1-3.
- [8] 广东省食品药品监督管理局审评认证中心. 生化药企业洗牌加速[EB/OL]. [2018-04-20]. <http://www.gdda.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/gddec/splzckxx/201710/344105.htm>.
- [9] 国家食品药品监督管理总局关于武汉华龙生物制药有限公司违法生产小牛血去蛋白提取物注射液的通告(2015年第21号)[EB/OL]. [2018-04-20]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0087/121863.html>.
- [10] 警鹏. 百特公司两种肝素钠误用发生医疗事故[J]. 中华医学信息导报, 2007, (5): 3-3.
- [11] 国家食品药品监督管理总局. 2016年度药品检查报告[S]. 2017.
- [12] 国家食品药品监督管理总局. 总局办公厅关于开展生化药品专项检查的通知(2017第135号)[EB/OL]. [2017-10-10]. [http://www.gov.cn/xinwen/2017-10/10/content\\_5230810.htm](http://www.gov.cn/xinwen/2017-10/10/content_5230810.htm)
- [13] 重庆市食品药品监督管理局. 2017年生化药品专项检查情况公示[S]. 2017.
- [14] 天津市场和质量技术监督委员会. 关于2017年药品生产企业GMP跟踪检查暨京津冀联合检查情况的通告[EB/OL]. [2018-04-20]. <http://www.tjmqa.gov.cn/xwzx/gs/ypGMPPrz/20242.html>.
- [15] 海南省食品药品监督管理局. 2017年11月药品生产监督检查情况通报[S]. 2017.

(收稿日期 2018年5月4日 编辑 范玉明)