

化学药品注册批准前检查常见问题及思考

贾娜, 王璐, 王晓, 李妮, 邹雨, 魏晶, 赵红菊 (辽宁省检验检测认证中心, 沈阳 110036)

摘要 目的: 对化学药品批准前检查过程中发现的问题进行汇总, 为药品审评审批制度改革新形势下生产企业提供参考。方法: 结合当前法律法规以及药品注册检查要求, 对药品注册生产现场检查过程中发现的问题进行归类分析, 从人员、厂房与设施、设备、物料、文件、生产和质量管理七部分进行阐述。结果与结论: 通过认证的药品生产企业在现场检查过程中出现各类问题, 应在检查前做好充分工作, 同时严格按照 GMP 要求进行管理, 以期生产出高质量的药品。

关键词: 化学药品; 注册; 批准前检查; 问题; 思考

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2019)03-0246-04

doi:10.16153/j.1002-7777.2019.03.002

Problems and Reflections on Pre-approval Inspection of Chemical Drug Registration

Jia Na, Wang Lu, Wang Xiao, Li Ni, Zou Yu, Wei Jing, Zhao Hongju (Liaoning Inspection, Examination & Certification Center, Shenyang 110036, China)

Abstract Objective: To summarize the problems found in pre-approval inspection of chemical drugs so as to provide references for pharmaceutical manufacturers under the new situation of the reform of the drug review and approval system. **Methods:** Combined with the current laws and regulations as well as the requirements of drug registration inspection, the problems found during the on-site inspection of production process for drug registration were classified and analyzed. Seven parts including personnel, plants and facilities, equipment, materials, documents, production and quality management were discussed. **Results and Conclusion:** Certified pharmaceutical manufacturers still had all kinds of problems in the process of on-site inspection. Full preparations should be made before the inspection, and management should be carried out in strict accordance with GMP requirements in order to produce drugs with high quality.

Keywords: chemical drugs; registration; pre-approval inspection; problems; reflection

1 引言

药品注册批准前检查, 在我国普遍称为药品注册生产现场检查, 是指药品监督管理部门对所受理药品注册申请批准上市前的样品批量生产过程等进行实地检查, 确认其是否与核定的或申报的生产工艺相符合的过程^[1]。

一般情况下, 对于经审评拟批准的新药均进行药品注册生产现场检查^[2]。此类检查按照《药品注册管理办法》(局令第28号)^[3]的要求由国家药品监督管理部门负责组织, 目前为国家药品监督管理局食品药品审核查验中心组织^[4]。检查过程中, 更注重生产过程的真实性和一致性, 即申报品种处

方和生产工艺与国家食品药品监督管理局药品审评中心(以下简称“药审中心”)下发告知书(以下简称“告知书”)的一致性,注重是否具备与新增品种相应的人员、厂房设施、设备(包括检验仪器和设备),注重申报批量与实际生产设备的匹配性,注重是否给原有品种带来交叉污染的风险,注重生产过程中对于《药品生产质量管理规范》(2010年修订)^[5](以下简称“GMP”)的符合性等,要求检查前必须完成商业批量的工艺验证,以证明大生产的可行性。

2 药品注册管理及批准前检查的基本情况

目前,我国部分省份已经开展了上市许可持有人制度的试点工作,北京、天津、河北、上海、江苏、浙江、福建、山东、广东、四川共10省(市)作为药品上市许可持有人制度试点^[6],将来可能要在全国范围内开展。上市许可持有人制度放宽了新药申报人的要求,可以是药品生产企业,也可以是研究单位或个人。若为研究单位或个人,现场检查时需委托生产单位生产药品并事先做好相关验证工作。

对于一个全新品种的生产和检验,部分生产单位/委托单位可能未做好充分准备,在厂房设施、文件制订、生产过程等方面暂未满足新品种的要求,例如仓库面积偏小不能容纳较多的新品种生产所需的原辅料、未针对新增品种的工艺特点制定岗位操作规程、岗位操作人员对于生产操作过程不熟练等。以下对原料药和化学药品生产企业批准前注册生产现场检查发现的常见问题进行汇总,按照《关于印发药品注册现场核查管理规定的通知》(国食药监注[2008]255号)^[1]附件1(药品注册现场核查要点及判定原则)的内容和要求进行归类。

3 检查过程中的常见问题

新药批准前的注册生产现场检查,均在通过GMP认证的车间进行,企业一般对GMP的执行情况较好,只是对于拟增加的新品种尚未完全按照目前的GMP管理,再加上意识理念和管理水平的差异,仍然会出现各类针对新增品种方面的问题。

3.1 人员或岗位培训不健全

1)未对新增品种的生产工艺进行培训;2)未对操作技能效果进行考核;3)部分人员对生产设备清洁操作不熟悉;4)检验人员对申报品种部分检验项目操作不熟练。

3.2 厂房与设施等公共系统设置不合理

1)固体化工原料库无有效通风设施,阴凉库缺少温度调控设施;2)空调净化系统初效过滤器与中效过滤器之间漏风;3)空调系统再确认方案未对洁净区内胶囊填充机的辅机房进行监测;4)车间配料称量间没有安装温湿度记录仪,没有对称量时的温湿度进行记录;5)内包间功能混杂,布局拥挤,除包装机外还有三维混合机、喷雾干燥机的出料口及天平,存在交叉污染的风险;6)某无菌产品(非最终灭菌)灌装工序在无菌连接期间进行了在线粒子监测,未进行微生物动态监测。

3.3 新增设备的确认和验证过程不规范

1)用于生产原料药的搪瓷反应釜设备确认报告中缺少对搅拌速度的确认;2)300 L、500 L搪瓷反应釜无温度自动监控设施,不能对生产过程中的温度进行连续、不间断监测;3)喷雾干燥机组设备性能确认中进风温度为180~230℃,出风温度为80~120℃,但该颗粒工艺规程规定喷雾干燥工序的进风温度为180±10℃,出风温度为80±10℃,设备确认的参数范围未涵盖工艺参数范围;4)湿法混合制粒机清洁标准操作规程未规定生产结束到清洁的间隔时限。

3.4 物料管理欠缺

1)企业规定按品种从仓库领取原辅料,不能有效地贯彻“先进先出”的管理规定;2)存放间存放3批明胶空心胶囊,物料台账未分批记录每批数量,只记录总量;3)企业研发部门领用物料未在台账上登记,导致账、物不符;4)原料药稳定性留样所用的包装材料与市售包装不同:留样用的小铝桶为100 mL,所用胶塞为注射液用卤化丁基橡胶塞(溴化),生产厂家为河北某公司;拟市售包装为15 L大铝桶,使用原料药用氯化丁基橡胶密封圈,生产厂家为宁波某公司。

3.5 文件管理不到位或记录过程不规范

1)缺少有机溶剂(生产过程中使用乙醇)相关的管理规程。企业对于废液的处理建立了三废管理程序,但未建立详细的处理记录;2)工艺规程制定不细致、不科学:①灌装工序,工艺规程未对批记录中“每30分钟抽取测装量样品4支”的中间产品取样频率进行规定;②工艺规程规定的工艺参数未依据设备性能确认结果制定,如胶囊填充机设备确认时转速为1800转/分,而工艺验证时该工艺

参数为1600转/分；3)称量配料岗位称量的原始数据记录在另外纸上，经计算后将最终称样量填写在称量记录上，称量记录数据不原始；4)记录设计不完善：①工艺规程规定洗瓶岗位注射用水的温度为40~60℃，但批生产记录中未对注射用水的温度进行记录；②某片剂批生产记录中未记录包衣前基片预热温度以及包装材料的物料平衡；③灌装工序中间体检查未对工艺规程要求的封口及外观检查项进行记录；④成品检验记录中微生物限度检查未记录细菌、霉菌实际培养温度；5)现场发现《检验结果异常处理管理规程》有两个运行版本，文件编号分别为SMP-QC-021-03和SMP-QC-021-02(SMP-QC-021-03为现行版本)。

3.6 生产方面还需加强管理

1)工艺验证批量与注册申报批量不一致。如某无菌粉针剂验证批量为5000支，企业申报的批量为30000支；2)实际生产工艺与告知书中工艺存在差异：如颗粒剂生产过程中，因制粒形态不完整，便加入纯化水调节软材湿度，制粒效果仍不佳，后未按工艺规程要求便将颗粒放入沸腾干燥制粒机中干燥；3)压片过程中压片机出现故障，更换冲头、冲模，未作为偏差进行记录和调查；4)工艺规程中规定颗粒中间体存放时间不超过7天，基片存放时间不超过15天，未进行相关的稳定性试验考察；5)某原料药，工艺规程规定了尾料的混合工序，但未对其进行验证；6)企业规定某原料药的收率为不少于90%，动态批次产品的收率为85.3%，未进行相关的偏差调查。

3.7 检验方法转移不完全，实验室管理不规范

1)未在QC实验室进行含量测定(高效液相色谱法)方法的系统适用性试验；2)对于新增品种有关物质(高效液相色谱法)的测定过程进行了手动积分，但无相关的规程对其进行规定；3)光照试验箱无设备编号及合格证；SPX型智能生化培养箱无校验合格证；4)申报品种的检验在研发实验室，而未在企业产品放行实验室；5)于2017年8月26日查看细菌培养箱中培养皿的培养情况：23日取样培养的2#送水口样品及2#回水口样品微生物限度检查的液体培养基干裂，未达到药典要求的培养时间就不能满足细菌生长的条件，不能保证试验结果的准确性；同时，阴性培养皿显示已有菌落生长，但未被及时发现也未开展调查。

4 讨论及思考

药品批准前检查主要关注企业现有的资源或条件能否批量生产出合格的产品。在注册生产现场检查时仍然出现上述种种问题，究其原因可能因为企业接受注册生产现场检查次数较少，对于国家药品注册生产现场检查的要求不了解，未考虑新增品种应按GMP要求额外采取一系列的措施。

4.1 硬件方面的准备

人员方面：应建立药品生产和质量管理组织机构，确保参与样品批量生产的各级人员，包括物料、样品生产、质量检验、质量保证等人员具备履行其职责的能力，并进行与新增品种生产和检验相关的培训。

厂房与设施方面：应具备与新增品种生产规模或生产批量相适应的厂房与设施^[7]，包括仓储条件。如因新增品种发生的空调系统、制水系统、压缩空气系统等变更的，还应进行相应的验证工作；同时还应防止新增品种和原生产线品种之间产生交叉污染。

设备方面：应具备符合申报品种生产工艺要求的生产设备并与生产批量匹配，新增的生产设备(包括按计算机化系统管理的设备)还应在批量生产前完成相应的确认或验证工作，与其他品种共线生产的还应完成共用设备或生产线的清洁验证工作并符合相关要求。

物料管理方面：注册生产现场检查尽量采用注册申报时的物料供应商并具有合法来源，建立原辅料和包装材料的购入、储存、发放、使用等管理制度并严格执行，对于新的原辅料或包装材料应按制度要求进行相应的供应商审计并建立供应商档案。

文件管理方面：应建立与新增品种生产和检验相适应的制度文件，包括工艺规程、生产岗位操作规程、检验操作规程及相关记录等，记录能切实体现整个生产或检验操作过程。空白记录的保管和分发也应建立记录，确保数量可控。

生产管理方面：是最核心的部分。在进行注册生产现场检查前，应对申报的生产工艺按申报批量进行验证，证明现有的生产条件和工艺参数能够生产出符合要求的产品。生产现场操作人员应按照工艺规程、岗位操作规程的要求进行操作，批生产记录应真实、完整、及时。已生产批次产品处方中

物料的使用量、库存量与总量应对应,成品实际产量与使用量、库存量应对应。

质量管理方面:应具备与新增品种原辅料及成品检验相适应的人员、仪器、设备、标准物质^[8],仪器、设备在使用前应经过检定或校准。注册生产现场检查前应根据《中华人民共和国药典》(2015年版四部)的要求完成相关的方法学验证和转移工作^[9],用于检验的计算机化系统也应完成相关的验证工作。

4.2 软件方面的准备

企业还应实时关注新的政策法规的发布,及时进行培训学习,掌握国家最新要求。2015年,原国家食品药品监督管理总局发布的《计算机化系统附录》^[10]为保证生产和检验过程中产生数据的可靠性和可追溯性,规范企业使用计算机的行为,提出了如权限设置、数据备份、审计追踪、计算机化系统验证等,适用于在药品生产质量管理过程中应用的计算机化系统。药品批准前检查关注生产和检验过程的真实性,主要通过企业计算机化系统体现出来。2018年7月31日,国家药品监督管理局又发布《除菌过滤技术及应用指南》《无菌工艺模拟试验指南(无菌原料药)》《无菌工艺模拟试验指南(无菌制剂)》^[11],规定自2018年10月1日起施行,对于无菌原料药及制剂等产品在无菌保证方面提出新的要求,为无菌生产降低风险。

另外,国家药品监督管理部门越来越重视对产品整个生命周期的监管,包括对批量生产前样品研制过程GMP的符合性要求。2018年6月13日,国家药品监督管理局食品药品审核查验中心发布的《2017年度药品检查报告》^[12](2018年第32号公告)显示,现场检查过程中存在“部分企业目前的样品试制过程未纳入企业质量管理体系”“研发部门实施工艺验证未完全遵循药品GMP规定”等问题。因此,企业还应在前期样品研发阶段,在试制和检验方面严格按照药品GMP要求管理^[13],迎接注册检查前应充分了解申报品种的生产工艺,按申报的工艺制定相关的文件并按其实施,在符合注册生产现场检查要求的同时加强生产各个环节的过程控制,不断加强相关法规政策的理解和学习并付诸实

践,从而更好地保证所生产药品的质量。

参考文献:

- [1] 国家食品药品监督管理总局. 国食药监注[2008]255号. 关于印发药品注册现场核查管理规定的通知[S]. 2008.
- [2] 王方敏,朱娟,周坛树,等. 药品批准前生产现场检查的国内外比较研究与思考[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(5): 509-512.
- [3] 国家食品药品监督管理总局. 局令第28号 药品注册管理办法[S]. 2007.
- [4] 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, 2: 102.
- [5] 中华人民共和国卫生部. 国家卫生部令第79号 药品生产质量管理规范(2010年修订)[S]. 2010.
- [6] 国务院办公厅. 国办发〔2016〕41号 国务院办公厅关于印发药品上市许可持有人制度试点方案的通知[S]. 2016.
- [7] 贾娜,曹轶,李乐. 中药新药注册生产现场检查案例分析及建议[J]. 中国新药杂志, 2017, 16(2): 121-125.
- [8] 国家食品药品监督管理总局. 国食药监办[2012]212号 国家食品药品监督管理总局关于印发加强药用辅料监督管理有关规定的通知[S]. 2012.
- [9] 田光彩. 药品注册现场核查常见问题的分析及建议[J]. 中国医药指南, 2014, 12(35): 398.
- [10] 国家食品药品监督管理总局. 2015年第54号 国家食品药品监督管理总局关于发布《药品生产质量管理规范(2010年修订)》计算机化系统和确认与验证两个附录的公告[S]. 2015.
- [11] 国家药品监督管理局. 2018年第85号 国家药品监督管理局关于发布除菌过滤技术及应用指南等3个指南的通告[S]. 2018.
- [12] 国家药品监督管理局. 2018年第32号 国家药品监督管理局关于发布《2017年度药品检查报告》的公告[S]. 2018.
- [13] 吴艳玲. 药品注册生产现场检查存在的问题及相关措施分析[J]. 北方药学, 2014, 11(11): 131-132.

(收稿日期 2018年11月2日 编辑 郑丽娥)