

福建省药品上市许可持有人委托生产中共线生产的存在问题分析

陈航, 姚炜凯, 吴声杨, 何沁雪, 林红*, 吴春敏 (福建省药品审核查验中心, 福州 350003)

摘要 目的: 旨在推进福建省药品上市许可持有人落实主体责任, 提高持有人和生产企业共线生产质量管理能力, 有效控制污染的风险, 保障药品质量和用药安全。方法: 归纳国外药品共线生产相关法规指南, 分析福建省药品上市许可持有人委托生产检查过程中发现的共线生产问题和风险。结果: 通过对缺陷问题的梳理分析, 发现主要存在共线生产风险评估不充分、风险控制措施不到位、清洁验证相关缺陷和设备及文件控制方面等问题并提出相关建议。结论: 本文为进一步规范福建省药品上市许可持有人、药品生产企业对药品共线生产的科学管理, 为有效降低药品共线生产过程中污染、交叉污染风险提供技术支撑。

关键词: 药品上市许可持有人; 委托生产; 共线生产; 问题分析; 建议

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2023)10-1115-005

doi:10.16153/j.1002-7777.2023.10.003

Problem Analysis on Drug Share-line Production of Fujian Province Marketing Authorization Holder's Commissioned Production

Chen Hang, Yao Weikai, Wu Shengyang, He Qinxue, Lin Hong*, Wu Chunmin (Fujian Center for Drug Inspection, Fuzhou 350003, China)

Abstract Objective: To urge the drug marketing authorization holder in Fujian Province to implement the main responsibility, improve the holder and the manufacturer's share-line production quality management ability, effectively control the risks of contamination and to ensure the quality and safety of medicines. **Methods:** The requirements of relevant foreign laws and regulations on drug share-line production were summarized. The problems and risks of Fujian province MAH's share-line production found in the inspection process were analyzed. **Results:** By combing and analyzing the inspection defects, it was found that the main problems included inadequate risk assessment of share-line production, inadequate risk control measures, defects related to cleaning and verification, equipment and document control. This article proposes relevant suggestions to address the above issues. **Conclusion:** This article provides technical support for further standardizing the scientific management of drug share-line production by drug marketing authorization holders and drug manufacturers, and effectively reducing the risks of contamination in the process of drug share-line production in Fujian province.

基金项目: 福建省药品监督管理局科技项目“MAH制度下本省药品生产企业委托生产的质量风险分析”(编号 2022002)

作者简介: 陈航 Tel: 18050314536; E-mail: 11073322@qq.com

通信作者: 林红 Tel: 18661351788; E-mail: 11073322@qq.com

Keywords: marketing authorization holder; commissioned production; drug share-line production; problem analysis; suggestion

药品上市许可持有人 (Marketing Authorization Holder, MAH) 制度是《药品管理法》的基本和核心制度^[1]。药品生产企业为了合理利用资源, 节约成本, 将产品引入合适的生产线进行共线生产。产品共线生产在一定程度上可节约企业运行成本, 鼓励先进技术和设备的使用。由于药品自身特性、用途和工艺等因素, 共线生产的实际情况十分复杂, 而且交叉污染评估的风险很大^[2-3]。最新发布的《药品共线生产质量管理指南》为国内企业的共线生产的管理和风险评估提供了指导, 避免企业共线生产评估的空洞化、缺乏有效的控制措施, 提出相对系统的评估策略和方法, 使用科学数据来进行分析、评估和判断共线生产的科学性, 减少使用主观判断, 采用基于健康的暴露限度 (Health Based Exposure Limits, HBEL) 的方法来判断共线生产的风险严重程度, 设计共线生产策略和清洁验证时考虑药品生命周期原则^[4]。本研究通过分析2021-2022年在药品检查中发现的持有人委托生产中共线生产问题, 为降低药品生产过程中污染、交叉污染以及混淆、差错等风险, 保障用药安全提供借鉴。

1 国内外对共线生产的法规要求

2019年12月1日, 新版《药品管理法》的实施标志着药品上市许可持有人制度试点工作的阶段性成功, 随着持有人制度的实施, 产生大量的药品委托生产和药品共线生产^[5-6]。国内外对药品共线生产都制定了相应的法规和指南, 具体见表1。《药品生产质量管理规范》(GMP) 对于共线生产的要求旨在最大限度降低药品生产过程中污染、交叉污染以及混淆、差错等风险。生产中由于人员的往返、工具的运输、物料的传递、空气的流动、设备的清洗消毒及岗位清场等各种途径, 会导致不同药品的成分干扰或混入而导致污染^[7]。2020年发布的《药品委托生产质量协议指南》在总体要求和持有人要求的章节中明确规定, 持有人依法对药品生产全过程中药品的安全性、有效性、质量可控性负责, 明确了持有人的主体责任^[5]。质量协议和双方质量管理体系文件应当明确为防止混淆、差错、污染和交叉污染而采取的防护措施。持有人应提供与清洁验证有关的产品毒性数据资料。共线风险评估

报告需经持有人审核批准^[8-9]。为保证药品安全、有效和质量可控, 确保人民群众用药安全, 2023年3月6日我国发布了《药品共线生产质量风险管理指南》, 对药品共线生产管理起到指导和规范作用。

国际药品认证合作组织 (Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, PIC/S)、国际制药工程协会 (International Society for Pharmaceutical Engineering, ISPE) 和欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 等国际机构或组织的GMP指南或指导原则中对共线生产交叉污染都有相应的规定^[10]。ICH (The international council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) 指南Q3C (R2) 附录3把允许暴露量 (Permitted Daily Exposure, PDE) 定义为药理学上可接受的溶剂摄入量, 评估了部分残留溶剂的限度, 同时在附录中给出了PDE的算法, 而EMA指南对其进行了扩展, 用于基于健康的暴露程度设定。确定基于健康的暴露限度所需数据的来源包括官方公开的药理毒理数据和其他公开信息, 例如世界卫生组织、美国职业安全与卫生管理局等权威部门发布的职业暴露限度 (Occupational Exposure Limit, OELs)。EMA发布的指南中对单个活性物质的药理毒理学数据进行审查和评估, 用来识别风险或证明残留的合理性, 确定清洁验证中使用的限度 (PDE值)。美国材料与试验协会 (American Society for Testing and Materials, ASTM) 中确定HBEL的程序, 是基于EMA指南中所述的建立PDE的方法、ISPE所述的可接受暴露量 (Acceptable Daily Exposure, ADE) 值, 以及科学文献中的概述。PIC/S直接采纳了EMA发布的关于在生产中实施基于风险的交叉污染预防措施, 以及关于设定基于健康的暴露限度以识别多产品共用设施风险的指南的问答。国际上对HBEL、ADE和PDE值的算法也在不断的更新修正^[11]。

我国《药品共线生产质量风险管理指南》中PDE的计算方法和评估方法参照了ICH指南Q3C。药品中含有DNA反应性 (致突变) 杂质和在早期毒

理试验中发现有潜在发育或生殖障碍毒性的抗肿瘤药的可接受限度参照了ICH指南M7(R1)。对于β-内酰胺结构类药品的共线生产,参考结合ICH

指南Q7《原料药的药品生产质量管理规范指南》第4.4章节和《ICH Q7问答部分》4.1部分。

表1 国内外药品共线生产法规指南

国家或组织	法规指南
中国	GMP、《药品委托生产质量协议指南》《药品共线生产质量风险管理指南》
WHO	《TRS 1019 清洁验证指南》; 清洁验证 HBEL 考虑点
ICH	Q9 质量风险管理; Q3C 杂质: 残留溶剂的指导原则
EMA	GMP 第三章厂房与设备、第五章生产过程中交叉污染的预防及附录 1; GMP 附录 15《确认与验证》; 基于风险防止药品生产中交叉污染以及“在共用设施中生产不同药品时识别风险所用基于健康的暴露限设定指南”; 《多产品共线生产风险识别中基于健康的接触限度的设置指南》
ISPE	清洁验证生命周期应用、方法和控制; 基于风险的药品生产第二版
PIC/S	PI038-2 质量风险管理实施的评估; PI043-1 共用设施的交叉污染; PI-53-1 基于风险预防生产中交叉污染实施以及“在共用设施中生产不同药品时识别风险所用基于健康的暴露限设置指南”问答; PI052-1 基于健康的暴露限(HBEL)评估及其在质量风险管理中的应用的检查备忘录; PI046-1 关于设定基于健康的暴露限值的指南
APIC	《清洁验证指南》
PDA	TR49 生物制品清洁验证考虑要点
ASTM	基于健康的接触限值(HBEL)的推导

2 共线生产存在的问题

通过对2021-2022年福建省药品上市许可持有人委托生产检查中关于共线生产的缺陷分析,发现问题主要有共线生产风险评估不充分、风险控制措施不到位、清洁验证相关缺陷和设备及文件控制方面缺陷等。GMP第四十六条明确规定,药品生产企业应当综合考虑药品的特性、生产过程、预定用途、厂房设施与设备等因素,评估多产品共线生产的可行性,并形成共线生产可行性报告。典型的受托生产企业共线生产缺陷有管道内部焊接不光滑;无有效的捕尘设施;不同洁净区的门或传递窗未安装压差监控设备,也未定期进行压差监控;管路长期固定连接较长软管,盘放于地面;未明确规定清洁后的可接受标准。

2.1 持有人对受托方的共线评估报告未进行审核或审核不够全面

《药品委托生产质量协议指南》中要求持有人对受托方的生产条件、质量管理情况进行详细审核。产品共线生产风险评估报告需经持有人审核批

准^[12]。《药品共线生产质量管理指南》在药品上市许可持有人主责原则中明确提出,持有人对持有品种的共线生产可行性和可控性负主体责任,审核批准受托生产企业提供的共线生产风险评估报告,并对受托药品生产企业共线生产风险控制措施进行定期审核,以确保有效控制药品共线生产的污染和交叉污染风险^[13]。

检查中发现:①持有人在委托生产中对受托方的共线生产风险评估报告进行了审核,但审核内容缺少对受托方自产品种的特性如含毒性成分清洁验证效果的审核;②受托方制定的《产品共线生产风险评估报告》已经通过持有人质量负责人批准,但未建立相应的审核记录;③持有人制定的药品召回管理规程、变更控制管理规程、偏差处理管理规程等未及时修订,不能与受托方的质量保证体系文件有效衔接;④持有人对受托方的现场审核报告和记录内容不全、受托生产企业共线生产产品种列表缺失、共线生产风险评估报告内容不全;⑤持有人未对受托方提供的“年度验证计划”中与委托品种相

关的清洁验证情况进行确认。

2.2 对受托方共线生产的风险未进行有效控制

《药品共线生产质量管理指南》风险控制措施与收益整体平衡原则中明确提出,风险控制措施应当与存在的风险级别相适应,尽量避免增加或引入新的风险,或确保引入的新风险能够得到有效控制。

检查中发现:①未对共线特殊产品进行有效评估并提出有效措施。受托方对生产线引进新产品进行了共线生产风险评估,委托方对共线生产风险评估进行了审核确认,但风险评估报告中未明确对特殊生产要求产品(职业暴露等级OEB=4)采用的措施,受托方在进行风险评估报告整改后补充阐述了通过对特殊生产要求产品采用分阶段生产或使用密闭设备进行生产,并通过清洁风险评估方式进行清洁验证;②风险评估报告中共线产品的PDE值出现多次计算错误。例如《产品共线风险评估报告》中“残留物风险分析”评估了共线产品残留物对产品的影响,“已完成的清洁验证或确认单位面积允许残留”数据计算错误,实际产品“已完成的清洁验证或确认单位面积允许残留”与之前评估的结论不符。

2.3 受托方清洁验证报告内容不够充分

《药品委托生产质量协议指南》中要求质量协议应当规定只有在受托方完成必要的确认和验证(包括厂房设施、设备和公用系统等)并达到预期结果时,才能进行产品的生产工艺验证。《药品共线生产质量管理指南》在共线生产策略中明确提出清洁验证是证明清洁工艺可将活性物质、清洁剂、微生物、内毒素等污染清除至可接受水平的文件化证据,企业应当至少在产品上市放行前完成清洁工艺验证工作。通过风险评估确定影响清洁效果和性能的关键因素制定清洁验证方案。

检查中发现:①受托方共线品种按活性成分水中溶解性和清洁难易程度进行排序,但风险评估报告中未提供活性成分溶解性的依据。受托方《车间生产品种清洁最坏情况评估报告》中在直接接触设备的清洁评估表中引入了清洁难度系数,以系数值最大的化合物作为清洁验证目标化合物,未提供确定系数值的依据;②清洁验证报告填写出现不一致情况。受托方《清洁验证报告》活性物质残留检测结果登记表中,活性药物成分(Active

Pharmaceutical Ingredient, API)测试结果单位与实际擦拭取样面积不符。清洁验证报告中出现与实际委托品种不符的情况;③未对共线设备残留物质限度进行合理评估。《共用设备情况评估》中,仅考察辅料残留对受托方现有产品的影响,未考察受托方现有产品所用辅料残留可能对受托产品的影响。

3 建议与结语

3.1 注重共线生产策略的建立和清洁验证方法的开发

建议企业的药品共线生产质量管理可以借鉴国际GMP的要求,与国际接轨,同时考虑企业的整体水平,结合国内最新的法律法规和指南。各国GMP关注的共同点是一致的,即有效识别多产品共线生产的交叉污染风险,以及必须采取的合适的风险控制和预防措施。在产品研发阶段,清洁工艺设计和开发是清洁验证工作的重点,包括收集积累药品药理学和毒理学数据,采用更具有科学性的基于健康的暴露限度(HBEL)数据,结合每日允许暴露量(PDE)及每日可接受暴露量(ADE),与传统方法得出的结果进行比较后取最低值作为清洁残留限度。对高毒高活药品实行分类分级管理,并对其生产采取科学合理的控制措施,尽可能使用专用设施、专用设备、一次性使用技术或密闭设备进行高毒高活产品的生产。在厂房设施、设备、物料管理、人员管理及生产现场管理等方面采取合理有效的预防措施,避免高毒高活产品对生产环境的影响,使其对其他共线产品的影响降至最低。针对潜在的高毒高活产品,采取与非高毒高活产品共线,分阶段生产的方式,生产后进行清洁确认。清洁工艺应选择共线生产中最难清洁品种和合适的清洗剂,建立清洁剂残留分析方法、清洁操作规程以及相应的可接受标准^[4,14],计算残留物取样回收率和检测数据综合评估清洁效果。

3.2 将质量意识贯穿于产品全生命周期

基于药品特性工艺及设备等进行共线生产可行性风险评估,并在药品研发、技术转移、药品生产及上市后每个阶段持续开展共线生产风险控制措施的监督,改进污染和交叉污染控制措施。持续清洁工艺确认,主要包括开展定期审核和回顾,验证清洁工艺取样和检验方法,清洁后目检和标准,对偏差和变更管理的审核情况。关注生产线引入商业化品种和研发品种、生产工艺处方和设备设施等变

更是否有引入污染和交叉污染的风险。在药品生命周期的各个阶段,持有人均应确保质量管理体系有效运行并实现持续改进。企业从厂房设计阶段评估共线生产的风险,考虑的共线生产风险识别因素包括人、机、料、法、环等方面,根据风险评估的结果决定厂房、设施、设备的设计策略,按照产品的品种和类型设计设备、容器具及部件,并进行清洁验证、确认和清洁监测,保证对质量管理体系的有效控制^[5,15]。企业应加强岗位人员资质培训,熟练掌握共线生产管理制度以满足共线产品生产要求,至少在产品上市放行前应完成清洁工艺验证工作。

3.3 基于风险的管理原则

风险管理是一个持续不断的过程,包含风险识别、风险评估、风险控制和风险监测。对共线生产的风险评估要充分,例如针对共线生产品种的特性,包括产品的毒性、活性、致敏性、溶解度等因素的评估,评估中药产品共线、化药产品共线、中药化药产品共线、生物制品共线等情况;考虑共线生产品种的工艺是最终灭菌或非最终灭菌生产工艺,共线生产品种的适应症、用药禁忌、配伍禁忌和是否可能发生相互作用等。应综合拟共线品种的厂房、设施的共用情况,对设备种类、材质、清洁难易程度等多方面因素进行全面评估,识别风险关键点,采取适宜的风险控制措施。风险控制措施不但要避免或有效控制引入的风险,还要充分考虑控制措施的可操作性,评估应当有一线操作人员参与,采取适当而不是过度的风险控制措施,使风险与收益达到整体平衡。

风险评估报告的审核是一项长期且科学的工作,持有人应切实落实药品质量安全主体责任,加强委托生产管理,履行药品质量保证义务。持有人和受托生产企业应在国家相关法律法规、指南及技术指导原则的指引下开展变更控制,及时对发生的可能影响受托生产药品质量的变更进行评估,充分利用企业资源,制定科学合理的共线生产管理程序,对共线生产进行充分的风险评估,建立科学合理的共线生产质量管理体系和控制措施。同时,应定期做好共线生产回顾分析等后续研究工作,持续健全质量管理体系,确保药品上市后安全性、有效性和质量可控性,在药品质量安全稳步提升的前提

下,实现企业经济效益和社会效益双赢。

参考文献:

- [1] 邵蓉, 谢金平. 再谈我国国情下药品上市许可持有人制度[J]. 中国医药导刊, 2022, 24(8): 735-739.
- [2] 徐勇, 徐胜, 曹宜力. 药品上市许可持有人(MAH)制度分析及药企管理应对[J]. 科学与财富, 2022(18): 139-141.
- [3] 吴斌, 相婷, 牟娜. 中药共线生产的风险评估和清洁验证[J]. 现代药物与临床, 2023, 38(2): 464-466.
- [4] 王亚蕊. 多产品共线生产清洁验证评估及实施研究[D]. 成都: 西华大学, 2021.
- [5] 周玉柏, 牛志彬. 质量风险管理在药品共线生产中应用的研究进展[J]. 智慧健康, 2019, 5(11): 59-61.
- [6] 邵蓉, 谢金平. 变革中持续探索 探索中立足国情——再谈我国药品上市许可持有人制度[J]. 中国食品药品监管, 2021(6): 78-85.
- [7] 孙京林, 余伯阳. 药品生产质量管理规范检查的历史与展望[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(3): 201-205.
- [8] 闵伟伟. 中国与美国药品委托生产质量协议指南的比较研究[J]. 化工与医药工程, 2020, 41(4): 70-73.
- [9] 吴斌, 相婷, 牟娜. 中药共线生产的风险评估和清洁验证[J]. 现代药物与临床, 2023, 38(2): 464-466.
- [10] 贾晓艳, 李素梅, 陈跃武, 等. 国内外防止交叉污染的药品共线生产质量管理法规和监管模式的比较[J]. 中国食品药品监管, 2023(3): 72-77.
- [11] 邵伟, 杨祥龙, 黄京山. 基于健康的暴露限度(HBELs)的确定方法[J]. 山东化工, 2018, 47(17): 141, 151.
- [12] 国家药品监督管理局. 药品委托生产质量协议指南[EB/OL]. (2020-09-27) [2023-03-06]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20201009174033199.html>.
- [13] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 药品共线生产质量管理指南[EB/OL]. (2021-11-12) [2023-03-06]. <https://www.cfdi.org.cn/resource/news/15187.html>.
- [14] 楼双凤, 曹辉, 张闯. 药品共线生产问题分析及建议[J]. 中国医药工业杂志, 2022, 53(7): 1062-1065.
- [15] 杨军. 药品共线生产的风险及控制[J]. 山东化工, 2018, 47(11): 116-120, 124.

(收稿日期 2023年3月20日 编辑 李亚微)