

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2024.03.04

关于兽药生产企业执行 GMP 过程中 质量管理薄弱环节的几点思考

张秀英, 顾进华, 陈莎莎, 赵 晖, 杨秀玉, 陈先国 *

(中国兽医药品监察所(农业农村部兽药评审中心), 北京 100081)

[收稿日期] 2023-11-17 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2024) 03-0024-06 [中图分类号] S851.66

[摘 要] 本文从质量管理理念的发展与新版兽药 GMP 要求出发, 剖析了目前兽药生产企业在质量管理理念、质量管理和质量控制力量及水平、GMP 管理文件的执行、风险意识等方面的问题, 提出了兽药生产企业应从强化质量管理理念、重视发挥 QA 和 QC 的作用、针对新版 GMP 要点和难点切实开展工作和真正建立风险管理机制方面切实采取措施, 希望能借此帮助兽药生产企业完善质量管理, 保证兽药 GMP 要求落实到位, 推动兽药行业的高质量发展。

[关键词] 兽药; 质量管理; 薄弱环节; 措施

Weakness Analysis of Quality Management on the Implementation of GMP by Veterinary Drug Manufactures

ZHANG Xiu - ying, GU Jin - hua, CHEN Sha - sha, ZHAO Hui,

YANG Xiu - yu, CHEN Xian - guo *

(China Institute of Veterinary Drug Control, Beijing 100081, China)

Corresponding author: CHEN Xian - guo, E - mail: xguo_ch@aliyun.com

Abstract: Based on the quality management concept and requirements of the new version veterinary drug GMP, this article analyzed and identified problems on awareness of quality management, competency of quality management and quality control, implementation of the GMP files and risk perception, it is proposed that the manufactures should strengthen the quality management, further enhance QA and QC roles, take the effective measures according to the key and challenging points of the new version GMP, and set up the risk management mechanism. It is expected to support the industry to improve quality management, ensure the implementation of veterinary drug GMP requirements, and promote the high - quality development of the veterinary drug industry.

Key words: veterinary drug; quality management; weakness; measures

基金项目: 国家重点研发计划(2022YFD1802100; 2022YFD1802105)

作者简介: 张秀英, 研究员, 从事兽药质量控制、标准制修订和标准物质研制。

通讯作者: 陈先国。E - mail: xguo_ch@aliyun.com

兽药是用于预防、治疗、诊断动物疾病或者有目的地调节动物生理机能的物质^[1-2],它不同于一般商品,是一种比较特殊的商品,本身具有明显不同于其他商品的特点,要求其具有安全、有效、质量可控的属性。兽药产品质量高低不仅与企业自身的技术水平有关,更与企业的质量管理水平密切相关^[3],《兽药管理条例》要求从事兽药生产的企业应当执行兽药生产质量管理规范(Good Manufacturing Practice,简称“GMP”)。实施兽药 GMP 对于保证兽药质量,完善企业质量体系,提高企业信誉,保证动物用药的安全有效以及提高兽药的市场竞争力,都具有巨大的推动作用^[4]。

1 正确理解新版兽药 GMP 质量管理理念

近年来,国际上药品质量管理的理念从起初的“质量源于检验”(QbT)到“质量源于生产”(QbP),进而发展到“质量源于设计”(QbD)^[5],到 21 世纪,美国提出了药品质量风险管理的理念。这就意味着药品要从研发源头设计最终产品的质量,即需确定目标药物的质量概况,明确原料药和辅料的关键质量属性以及选择合适的生产工艺,结合控制策略来完善药物研发方案,在此基础上针对药品质量进行风险管理。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration,简称“FDA”)提出需要在药品质量管理的全过程做好风险管理,药品生产企业应当建立风险评价系统。到目前为止,药品风险管理的基本方法主要有两种,一是将风险管理这一理念贯彻落实到药品生产企业的质量管理过程中,及时对药品进行风险评估排查;二是能够从药品和工艺出发,进行检查,排除风险隐患,合理分配资源^[6]。2005 年 11 月,国际人用药品注册技术协调会(The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH)在美国芝加哥举行专家工作组会议,正式发布质量风险管理指南 Q9^[7],这是第一个专门针对制药行业解决质量风险管理(Quality Risk Management, QRM)问题,并得到国际认可的指南^[8]。

《兽药生产质量管理规范(2020 年修订)》(以下简称“新版兽药 GMP”)明确要求企业应当建立

符合兽药质量管理要求的质量目标,将兽药有关安全、有效和质量可控的所有要求,系统地贯彻到兽药生产、控制及产品放行、贮存、销售的全过程中,确保所生产的兽药符合注册要求。在硬件设施要求上,生产企业既考虑所生产产品的全过程控制,确保产品药效与注册产品一致性,同时也充分考虑产品生产过程安全风险、生产产品的质量安全风险、引发的食品安全风险和环境安全风险。兽药 GMP 明确“企业质量风险管理是在整个产品生产周期中采用前瞻或回顾的方式,对质量风险进行识别、评估、控制、沟通、审核的系统过程”。也就意味着兽药生产企业质量责任从原来的每批产品质量保证扩展到从开始研发、上市直至退市的所有阶段均应对其所生产的兽药质量负责。

新版兽药 GMP 的实施过程,也是企业不断优化质量管理水平,在市场竞争中加强自身实力的过程。如今社会,兽药生产企业机遇与挑战并存,行业间的竞争不再是拼成本了,而拼的是企业的研发水平、生产产品的质量水平。真正按要求执行 GMP,可以很大程度上提高企业的质量管理水平,生产出高质量的产品,有助于企业不断做强做大。

2 兽药 GMP 执行过程中质量管理薄弱环节

从施行新版兽药 GMP 后,各企业在质量管理方面水平都有了大幅提高,对兽药质量管理的理念得到了进一步提升,管理体系进一步完善,在质量管理方面的硬件、人力和时间等方面投入都有所增加,质量有了进一步保证。可以说,新版兽药 GMP 实施后,兽药企业的硬件设施和软件管理均有了一定质的飞跃。但由于新版兽药 GMP 与前一版相比,对企业的质量保证、质量控制等的相关管理要求和标准有了较大提高,新旧版兽药 GMP 质量管理和质量控制主要不同点见表 1,企业在理解和执行过程中还需要一个逐步提高和转化的过程,一些企业对新的质量管理要求的理解还只是停留在纸面上,并未真正落实执行,因此在此后一段时间内会存在一定问题,影响着企业管理理念的发展。

表 1 新旧版兽药 GMP 质量管理和质量控制主要不同点

Tab 1 The main differences on Quality Management and quality control between the new and old version veterinary drug GMP

内容	旧版兽药 GMP	新版兽药 GMP
质量目标的建立	无要求	要求建立符合兽药质量管理要求的质量目标
质量保证系统的建立	无要求	应当建立质量保证系统,同时建立完整的文件体系
质量风险管理	无要求	应对质量风险进行识别、评估和控制
留样与持续稳定性考察	留样下有稳定性考察要求	与留样分开,单列持续稳定性考察要求,两者要求不同
变更控制	无要求	应当建立变更控制系统
偏差处理	无要求	应当建立偏差处理的操作规程
纠正措施和预防措施	无要求	应当建立纠正措施和预防措施系统
产品质量回顾分析	无要求	应当建立产品质量回顾分析操作规程

2.1 生产企业尚未完全掌握质量管理理念 部分生产企业管理理念未完全提升至质量源于设计和风险管理的层次上,与要求尚有一定差距。生产企业对新版兽药 GMP 质量管理和质量控制中的新增内容尚未完全掌握实质内涵,各 GMP 企业虽制定了相关文件,但内容并不都合理,操作性尚不强。兽药生产企业多把关注重点放在公司的发展方向、产品的销售目标上,针对质量目标的内容不足,生产的想法还停留在检验合格上,缺乏质量保证策略。企业在通过 GMP 检查后,未结合生产实际情况完善相关要求,存在执行与规定两层皮的情况。如洁净级别的动态监测是目前企业比较薄弱的环节,企业已经习惯了接受原来的有资质洁净检测机构出具检测报告,在企业按新版兽药 GMP 要求对洁净级别动态监测时,对于布点位置、布点数量、监测频率和监测要求掌握不够,动态监测理念未真正建立,不能真正保证生产时直接影响产品的微生物负荷水平。

2.2 质量管理力量和水平尚不能满足需要 新版兽药 GMP 增加了质量管理方面内容,强化了质量控制与质量保证的要求。GMP 要求中对质量专职人员的要求有别于其他制造业,质量专职人员为履行好职责,需要具备工艺、设备、计量、检验、法规等方面的知识。目前一些生产企业负责人还停留在老思路,在质量管理的执行上流于形式,未增加质量保证和质量控制的人员数量,不能通过充分有

效的培训保证配置的人员具备相应的能力,使质量专职人员能结合专业知识,充分运用质量风险管理工具,保证产品质量符合法规要求^[9]。在检查中常发现生产企业检测设备校准后未进行确认、检验未溯源至法定标准物质、检测方法未进行验证与确认、留样与持续性考察样品混淆、未按要求进行持续稳定性考察、未对产品进行质量回顾分析、对生产过程中产生的各种偏差没有记录等各种问题。一个新时代的有良好发展的生产企业,必然是走向生产自动化程度越来越高,企业生产人员减少,质量专职人员增加的发展方向。试想如果一个无菌兽药生产企业,并无微生物知识的质量专职人员,对洁净度监测的菌种培养、培养基质量控制、污染菌的鉴定等缺少基本常识,那这个企业无菌产品的质量也就可想而知了。

2.3 GMP 管理文件执行不到位 新版兽药 GMP 自 2020 年 6 月 1 日起施行,要求所有兽药生产企业均应在 2022 年 6 月 1 日前达到新版兽药 GMP 要求^[10]。这就要求所有兽药生产企业必须在两年内完成生产车间重建或改造、管理文件的建立、以及试运行过程。部分企业在完成车间硬件投入后,在文件的制订和执行上应付较多,在 GMP 检查过程中可以看到很多抄袭痕迹,甚至连文件中规定的部门和人员都与企业现行组织机构对应不上,咨询机构存在其中的印迹很深。一些生产企业负责人也仍存在着重硬件轻软件的老观念,常以投入硬件设

施为衡量企业水平的指标,在完成 GMP 检查后,将 GMP 文件随处丢弃、或尘封在档案室中,操作人员并不能看到生产操作工艺、清洁规程等,实际操作并不对照执行,诸多操作流程达不到 GMP 生产要求^[11]。当实际操作与文件无法对应时,企业也并不组织相关部门和人员进行及时修订更新,GMP 要求的“写我所做,做我所写,记我所做”成为空谈。在飞行检查、监督抽检时,检查人员找不到想要的文件也是常态。

2.4 风险管理意识还比较缺失 质量风险管理是在整个产品生命周期中采用前瞻或回顾的方式,对质量风险进行识别、评估、控制、沟通、审核的系统过程。兽药 GMP 管理中应当根据科学知识及经验对质量风险进行评估,以保证产品质量^[12]。王元等调研发现 ICH Q9 在我国人用疫苗生产企业适用性较好,但个别执行环节存在偏差,个别企业质量风险管理尚未 100% 覆盖疫苗全生命周期中的药品研发、技术转移和产品终止阶段^[13],这是药品生产企业经过 10 多年 GMP 贯彻实施后的结果。而兽药生产企业新版 GMP 实施较晚,理念认识尚不足,风险管理的要求认识不够,对风险因素的研判程度、风险工具如何选择、在产品生命周期不同阶段如何更好实施风险管理等方面存在困惑。在按新版兽药 GMP 要求检查时,风险评估报告也多是按模板复制,对从研发、生产、贮存和流通各环节的全面风险评估较差,风险评估的报告往往流于形式上的打分,而无具体数据回顾分析等实质性内容。在监督抽检中查到企业不合格的产品时,一般企业往往仅根据自检合格而判定产品质量没有问题,企业对产品质量的认识依然停留在检验论,并没有全过程质量控制和风险分析的理念;在监督抽检中,也常会出现由于清洁不彻底或交叉污染而导致检验机构对产品判定非法添加的情况,由此可见企业的风险评估报告和风险管理存在着较大的缺位。

3 加强质量管理,扎实推进 GMP 工作

为切实保证新版兽药 GMP 的质量管理要求落实到位,针对目前存在的问题,企业可以从下面四个方面进一步采取措施。

3.1 确定质量目标,提升质量管理理念 兽药生产企业提高产品质量就必须依法依规规范兽药生产环节,将生产质量管理理念贯彻到每一个环节中,真正从产品设计的研发入手,贯彻生产、验收、入库、储存、使用等各方面,将质量目标体现在每一个生产环节中,切实适用于具体产品和质量活动,量化完成质量目标的工作指标。生产企业更要加强对产品设计端的重视,从研发开始就必须有严谨的质量意识,不盲目改变处方和生产工艺,做到成本、质量和效果兼顾。生产企业建立合理的质量目标后,可通过质量回顾来检查质量目标的达成情况,同时提出兽药生产管理和质量管理的改进措施^[14]。

3.2 增强和提高质量管理能力 质量人员承担着质量保证和质量控制的双重责任,兽药生产企业中常设置质量管理(QA)和质量控制(QC)两个角色,在传统的 GMP 管理中,QC 的职责是很明确的,承担着产品的检验职责,随着新版兽药 GMP 的实施,QC 不仅要担负起原辅料、包装材料、中间产品、成品和工艺用水等的检验任务,还需负责方法的验证与确认、设备的检定校准和确认、仪器和标准物质的期间核查、产品的持续稳定性考察和洁净级别的动态监测等工作。新版兽药 GMP 中新增的质量管理内容,如风险管理、偏差处理、变更控制、纠正措施与预防措施、产品质量回顾分析等离不开 QA 的组织和参与。企业必须增强质量管理部门人员力量,聘用具备这方面能力的专职人员,加大质量管理方面的投入,加强新版兽药 GMP 的质量管理方面的培训,切实做好质量管理。

3.3 保证文件的可执行性和可操作性 从目前兽药生产企业的 GMP 执行情况看,文件的制定与执行常出现偏差,尤其在新增内容方面与法规的差距较大。如在偏差管理上要求任何偏离生产工艺、物料平衡限度、质量标准、检验方法、操作规程的情况,均应作为偏差处理。出现偏差对于任何企业来说都是不可避免的,但企业常常意识不到偏差的出现,有了偏差不报告、不记录、不启动偏差处理程序。苏凯^[3]经对 QL 制药公司偏差原因分析,发现偏差发生多为人员因素,对人员惯性操作、人员疏

忽或人员错误操作没有进行深入彻底调查,只是以人员因素为原因结束调查,没有找到偏差产生的根本原因,导致人员原因产生的偏差数量不但没有减少,反而均是历年最高。从该例子可看出,企业在质量管理中对偏差处理、变更管理、纠正措施与预防措施等等这些 GMP 理念需要仔细审视,理清弱项,真正在新版兽药 GMP 的执行中领会和融入质量管理要点,充分展现新版兽药 GMP 的质量管理核心,通过在实际中的不断回顾,检查原文件存在的问题,不断根据实际情况完善文件,保证执行文件的实时动态修订,真正做到写与做的统一。同时加强质量管理人員的管理,保证 GMP 行之有效。

3.4 真正建立风险管理机制 产品质量风险无处不在,企业需加强人员培训,提高大家风险管理的理念,真正理解风险管理的必要性,将质量风险管理标准操作规程切实贯穿兽药生产的全过程,充分运用好风险管理工具,做好各方面的质量风险评估。卢衍明对化学原料药生产中的质量风险管理进行了研究,分析了化学原料药生产过程中的常见风险问题,也提出了在对原料药生产过程中的风险控制方面,尚处在起草阶段,缺少一套科学、完整的实施模式^[15]。基于此,在进行质量风险管理过程中,应以兽药生产过程为切入点,生产企业应归纳出与兽药生产质量有关的问题,选取合适管理方式对其管理效果进行评价。在此过程中,可以运用到诸如故障树分析、危害分析、关键控制点、预先危害分析等相关的风险控制方法。《兽药生产质量管理规范(2020 年修订)指南》中列出了一些实例,可供学习借鉴。

随着新版兽药 GMP 的实施,相关质量控制和保障等关键问题会不断引起行业的关注和重视。兽药企业在硬件提升的基础上,还需进一步领会新版兽药 GMP 理念的真谛,在实践中不断提升自身质量管理 and 质量控制能力。本着促进兽药行业高质量发展,进一步贯彻落实兽药新版 GMP 的目的,对兽药新版 GMP 的实施提出的几点思考,希望有助于兽药生产企业的发展,切实提升兽药产品质量。

参考文献:

- [1] 邹向阳,何秋月. 药品生产企业质量管理理念发展. 中国社区医师,2020,36(30):190-191.
Zou XY, He QY. Development of quality management concept in pharmaceutical manufacturing enterprises. Chinese Community Doctors, 2020, 36(30):190-191.
- [2] 国务院. 兽药管理条例[S]. 中华人民共和国国务院令[2004] 第 404 号. 2004-04-09.
State Department. Administration of veterinary drugs[S]. Order of State Council of the People's Republic of China[2004] No. 404. 2004-04-09.
- [3] 苏凯. QL 制药公司药品质量管理优化研究. 山东师范大学硕士学位论文[C].
Su K. Optimization of drug quality management in QL pharmaceutical companies. Master of Shandong Normal University degree thesis[C].
- [4] 农业农村部畜牧兽医局,中国兽药协会. 兽药生产质量管理规范(2020 年修订)指南[S]. 2021.
Animal Husbandry and Veterinary Medical Bureau, Ministry of Agriculture and rural areas, China Veterinary Drug Association. Guidelines for Quality Management of veterinary drug production (revised in 2020)[S]. 2021.
- [5] 陈丹,符伟良,陈勇等. 过程分析技术在中药生产中的应用. 中国药品标准,2023,24(4):356-367.
Chen D, Fu WL, Chen Y, et al. Application of process analytical technology in the production of traditional Chinese medicine. Drug Standards of China, 2023, 24(4):356-367.
- [6] 赵欣. 医药公司的全面质量管理研究[D]. 昆明:昆明理工大学,2015.
Zhao X. Quality Management Research for pharmaceutical companies[D]. Kunming: Kunming University of Science and Technology, 2015.
- [7] ICH Expert Working Group. Quality Risk Management Q9[EB/OL]. (2005-11-09)[2021-09-29]. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q9%20Guideline.pdf>.
- [8] 陈昕朦. 从 ICH Q9 透视质量风险管理[N]. 医药经济报, 2018-08-27, 第 F03 版.
Chen XM. Quality risk management from ICH Q9 perspective [N]. Journal of Medical Economics, 2018-08-27, Version F03.
- [9] 朱凤梅. 基于风险管理在质量专职人员培训中的应用[J]. 化工管理,2022 年 05 月:1-3.
Zhu FM. Application of Risk-based Management in Quality Professional Training[J]. Chemical management, 2022, 5:1-3.

[10] 中华人民共和国农业农村部公告第 293 号. 关于《兽药生产质量管理规范(2020 年修订)》实施工作安排的公告[EB/OL]. (2020-05-06)[2023-08-31]. <https://www.htxnmn.com/hydt/hyfg/2020-05-07/304.html>.
Notice No. 293 of the Ministry of rural Agriculture in China. Announcement on the implementation arrangement of the“Standards for quality management of veterinary drug production (revised in 2020)”[EB/OL]. (2020-05-06)[2023-08-31]. <https://www.htxnmn.com/hydt/hyfg/2020-05-07/304.html>.

[11] 王校生. 无菌药品 GMP 认证后生产现场质量管理探讨[J]. 当代化工研究,2021. 10:170-171.
Wang XS. Discussion on the Quality Management of Sterile Drugs After GMP Certification.

[12] 中华人民共和国农业农村部令 2020 年第 3 号. 兽药生产质量管理规范(2020 年修订)[S]. 2020-04-21.
Notice No. 293 of the Ministry of rural Agriculture in China. Standards for quality management of veterinary drug production (revised in 2020)[S]. 2020-04-21.

[13] 王元,李武超,江映珠等. 我国疫苗生产企业质量风险管理实施情况问卷调查及结果分析[J]. 中国药事 2022,36(10):1122-1133.
Wang Y,Ling W C,Jiang Y Z, *et al.* The questionnaire investigation and result analysis of quality risk management implementation of vaccine manufacturing enterprises in our country[J]. Chinese medicine2022,36(10):1122-1133.

[14] 吉仙枝,曹江华,孟泉科. 从质量目标到质量回顾,构建完善的质量管理体系[J]. 山东化工 2014,43(4):174-178.
Ji X Z,Cao J H,Meng Q K. From the quality target to the quality review, constructs the consummation quality management system [J]. Shandong chemical industry 2014,43(4):174-178.

[15] 卢衍明. 化学原料药生产过程中质量风险管理研究[J]. 医药化工,2023,49(8):198-200.
Lu Y M. Study on Quality Risk Management in the Production Process of Chemical API [J]. Pharmaceutical and Chemical, 2023,49(8):198-200.

(编辑:陈希)