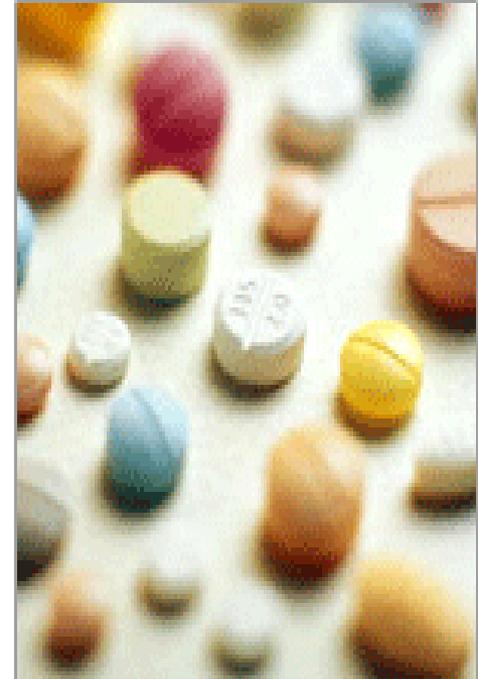


CCD



新版GMP的主要变化与对策

2013/7/29

药品认证管理中心

内容

- ❖ 第一部分：药品**GMP**的新版的发展方向
- ❖ 第二部分：新版**GMP**的主要变化
- ❖ 第三部分：新版**GMP**实施的对策

第一部分 新版 药品GMP的主要内容

新版药品GMP的实施的必要性

一、现行药品GMP标准存在着不足，不能反应当代药品生产科学技术水平，不能适应公众对药品安全的更高要求。

1、现行药品GMP标准从1998年到现在已经落后于国际标准

与WHO和其他先进国家GMP对药品生产质量管理的先进理念相比有差距。

2、条款内容过于原则，指导性和可操作性不强。

3、对软件管理方面要求不够全面，不够具体。

4、缺乏完整的质量管理体系要求。

对质量风险管理、变更控制、偏差处理、纠正和预防措施、超标结果调查、供应商审计和批准缺乏具体要求；对产品质量回顾分析、持续稳定性考察计划等缺乏明确要求。

第一部分新版 药品GMP的主要内容

5、实施过程中，重硬件、轻软件。

6、与药品注册管理、药品不良反应监测、药品稽查等相关监管工作关联不够，难以在日常监管工作中形成合力。

二、GMP标准与国际接轨肯定是一种趋势，是国内制药产业升级的需要，也是制剂走出国门必须要跨过的“槛”。

★我国的制药行业整体水平与国外同行相比还有很大差距，最能说明问题的事实是我国药品出口的现状：我国出口的药品绝大多数是低价的原料药，高附加值的制剂出口仅为一些口服剂，而无菌药品的出口量几乎为零。

第一部分新版 药品GMP的主要内容

指导思想

- 1、以科学发展观为指导，认真总结实施药品GMP经验，以保证药品安全有效为目的。
- 2、借鉴国际标准，进一步完善和提高药品GMP标准，切实提高我国药品生产质量保证水平。
- 3、制定出既符合我国国情，又与药品GMP国际化发展需要相适应的药品GMP，适应我国药品生产质量管理的需要。
- 4、提升药品生产企业的国际竞争力，推动我国制药工业持续健康发展。

第一部分新版 药品GMP的主要内容

新版 药品GMP的主要内容的指导原则

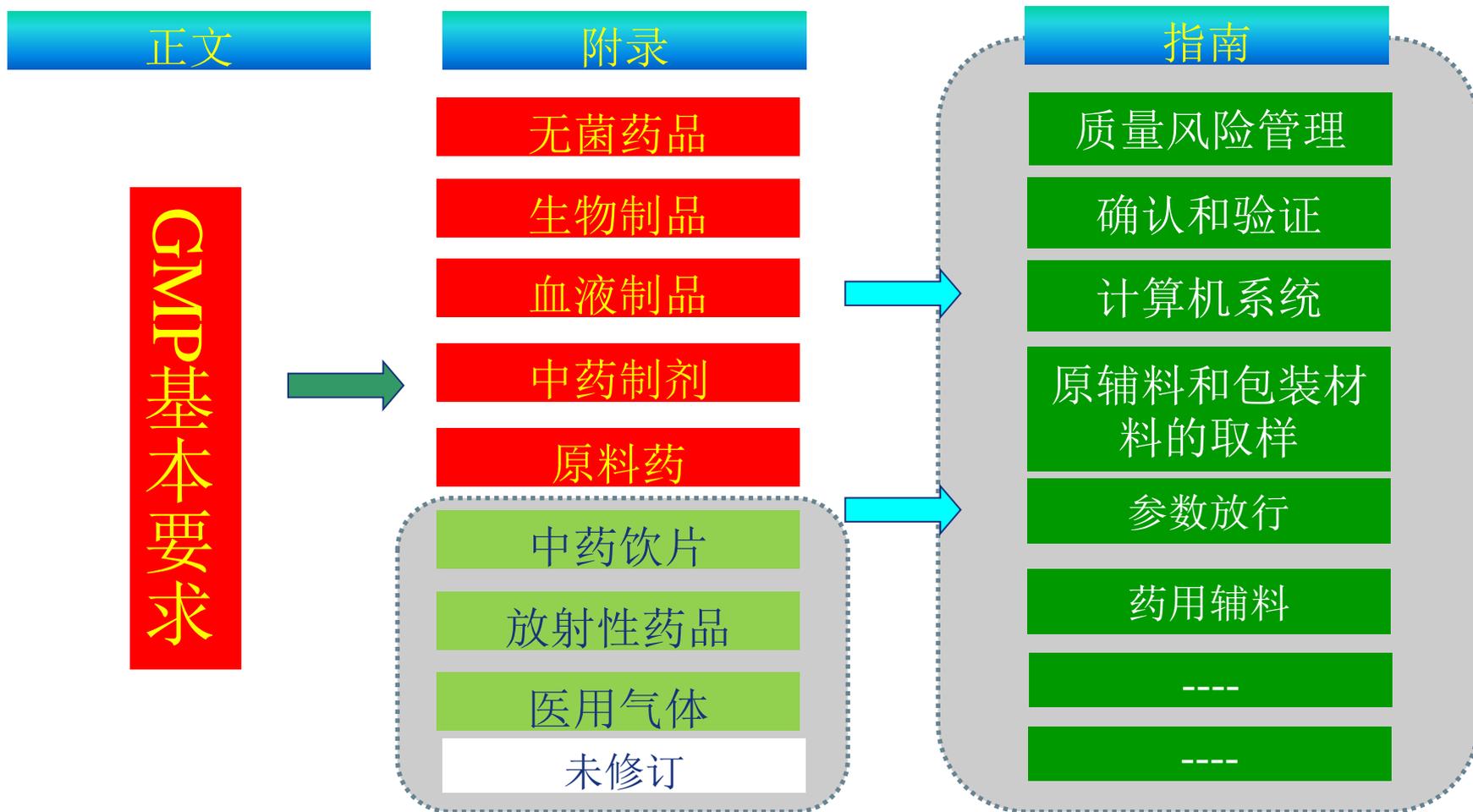
- 1、满足我国药品生产质量管理的现实需要，适应国家药品发展战略，确保公众用药质量安全；
- 2、充分探讨与WHO、欧盟等药品生产质量管理规范标准水平相当；
- 3、力求结构严谨，概念清晰，语言平实易懂；
- 4、注重科学性，实用性和可操作性。

第一部分新版 药品GMP的主要内容

修订的过程

- 1、**修订准备**：2005年组织开展了国内外GMP对比调研工作。
- 2、**组织起草**：2006年组织12位专家正式启动GMP修订工作。
- 3、**调研评估**：2009年3月27日经局务会研究，决定对修订的药品GMP适应性进行评估。
- 4、**征求意见**：2009年9月23日开始上网公开征求意见。
- 5、**修改上报**：对意见整理后，分别于2009年11月和12月召开两次研讨会，会议期间对收集到的意见进行讨论、研究并形成送审稿。
- 6、**《药品生产质量管理规范（2010年修订）》（卫生部令第79号）**已经卫生部发布，自**2011年3月1日**起施行

新版GMP的基本框架



第二部分 新版GMP的主要变化

基本要求

第一章 总则

第三章 机构与人员

第五章 设备

第七章 确认与验证

第九章 生产管理

第十一章 委托生产与委托检验

第十二章 产品发运与召回

第十三章 自检

第二章 质量管理

第四章 厂房与设施

第六章 物料与产品

第八章 文件管理

第十章 质量控制与质量保证

第十四章 术语

第二部分 新版GMP的主要变化

主要变化：质量管理

- 1、新增章节
- 2、阐述质量保证、GMP、QC的内在关系、基本要求
- 3、提出质量风险管理的管理理念

第二部分 新版GMP的主要变化

主要变化：机构与人员

- 1、要求企业应建立管理机构，并有组织机构图。
- 2、明确提出质量管理机构应独立于其它机构。
- 3、设置药品生产企业中的关键人员，强调关键人员为企业全职人员。
至少包括：企业负责人、生产管理负责人、质量管理负责人、质量受权人
- 4、列出关键人员的资质和职责。
- 5、整合了98版GMP卫生章节中有关人员的卫生管理要求。

第二部分 新版GMP的主要变化

主要变化：厂房与设施

- 1、增加厂房与设施的总的原则，防止污染、交叉污染、混淆和差错的发生；强调应保存厂房、公用设施、固定管道建造或改造后的竣工图纸。
- 2、根据不同区域需求规定基本要求：列出生产区、仓储区、质量控制区和辅助区具体的设计、布局的要求。
- 3、增加药品与非药用产品的生产厂房共用限制要求。
- 4、关键的洁净设施的设计原则的变化：
 - 洁净等级的变化，采用ISO 14644标准
 - 没有具体的洁净区域温湿度的数值的要求
 - 洁净区与非洁净区之间、不同级别洁净区之间的压差不低于10帕斯卡

第二部分 新版GMP的主要变化

主要变化：设备

- 1、列出设备设计和安装、维护和维修、使用、清洁及状态标识、校准等几个方面具体的管理要求。
- 2、强化了生产和检验使用的关键衡器、量具、仪表、记录和控制设备以及仪器校准管理的要求
 - 校准的概念提出
 - 失效、失准的计量器具、仪器、设备的控制
- 3、制药用水的设计、安装与运行控制和监测措施进行了具体要求
 - 注射水贮存方式的变化
 - 水系统的日常监测与趋势分析

第二部分 新版GMP的主要变化

主要变化：物料与产品

- 1、物料管理系统的范畴：物料和产品的正确接收、贮存、发放、使用和发运。
- 2、增加了改变物料供应商的要求。
- 3、增加了物料接受的要求。
- 4、增加了采用计算机化仓储管理的要求。
- 5、分别列出了原辅料、中间产品及待包装品、包装材料、成品、特殊管理的物料和产品、不合格物料和产品的管理要求。
- 6、增加了物料与产品的返工、重新加工、回收处理的控制要求，强调制剂产品不得进行重新加工。

第二部分 新版GMP的主要变化

主要变化：验证与确认

- 1、明确和强化确认、持续的验证状态、验证总计划的概念
- 2、验证寿命周期的控制
DQ-IQ-OQ-PQ
- 3、验证技术要求的提出
设备验证、工艺验证、清洁验证
- 4、明确了根据验证的结果确认工艺规程和操作规程的要求。

第二部分 新版GMP的主要变化

主要变化：文件管理

- 1、 阐述文件管理的范围：质量标准、工艺规程、操作规程、记录、报告等
- 2、 强调了文件的内容应与药品生产许可、药品注册批准的相关要求一致
- 3、 明确主要文件（如质量标准、生产工艺规程、批生产和批包装记录）编写的具体要求
- 4、 提出了文件保存期限规定。
- 5、 增加对批生产和批包装记录的复制、发放的具体要求
- 6、 增加对电子记录的要求
- 7、 强调质量部对GMP文件管理的责任

第二部分 新版GMP的主要变化

主要变化：生产管理

- 1、强调了药品的生产和包装符合药品生产许可和药品注册批准的要求。
- 2、整合了98版GMP卫生章节中的相关管理要求。
- 3、针对生产过程的质量风险提出控制要求
 - 污染与交叉污染的预防
 - 差错的预防
- 4、提出生产过程控制的要求

第二部分 新版GMP的主要变化

主要变化：质量控制与质量保证

- 1、强化质量控制实验室管理
 - 规范实验室的流程
 - 强调对实验室关键环节的控制
- 2、增加了产品质量回顾分析、变更控制、偏差处理等相关内容



第二部分 新版GMP的主要变化

主要变化：委托生产与委托检验

- 1、新增章节。
- 2、在GMP规定了委托方、受托方的责任。
- 3、规范了委托生产、委托检验合同的内容。

第二部分 新版GMP的主要变化

主要变化：产品发运与召回

细化了药品召回的具体要求

- ◆ 药品生产企业负责执行产品的召回
- ◆ 对召回的产品数量进行平衡
- ◆ 召回过程中企业的职责

第二部分 新版GMP的主要变化

主要变化：自检

自检的方式

- ◆ 企业指定人员进行独立、细致地自检
- ◆ 可请外部人员或专家进行独立的质量审计

第二部分 新版GMP的主要变化

主要变化：无菌药品附录

- 1、洁净级别的划分与国际标准一致
- 2、增设了“隔离操作及吹-灌-封技术”二节
- 3、强化了无菌生产的全过程监控
- 4、培养基灌装取国际统一的标准
- 5、明确无菌生产轧盖要求

第二部分 新版GMP的主要变化

主要变化：生物制品附录

- 1、强调了对生产工艺和中间过程严格控制以及防止污染和交叉污染的一系列要求
- 2、强化了生产管理
 - 对种子批、细胞库系统的管理要求
 - 生产操作及原辅料的具体要求

第二部分 新版GMP的主要变化

主要变化：血液制品附录

- 1、新增附录
- 2、重点是确保原料血浆、中间产品和血液制品成品的安全性
- 3、提出了各环节有关确保原料血浆、中间产品和成品安全性的具体要求

第二部分 新版GMP的主要变化

主要变化：中药制剂附录

- 1、强化了中药材和中药饮片质量控制、提取工艺控制、提取物贮存的管理
- 2、提出了对中药材及中药制剂的质量控制项
- 3、提出了提取中的回收溶媒的控制

第二部分 新版GMP的主要变化

主要变化：原料药附录

- 1、主要依据ICH的Q7修订，同时删除了Q7中与基本要求重复的内容，保留了针对原料药的特殊要求
- 2、强化了软件要求
- 3、增加了采用发酵工艺生产原料药的特殊要求
- 4、明确了原料药回收、返工和重新加工的具体要求

第三部分 实施的对策

新版GMP实施的困难

- 标准的实施在提高质量的同时也将提高产品成本，需要政府支持
- 大部分非最终灭菌产品的企业面临新一轮的厂房改造和设备更新
- 质量保证技术知识普及性不够
 - 质量风险管理
 - CAPA
- 国内缺乏某些无菌药品生产必备的检测仪器
 - D值测定仪
- 企业的微生物实验室能力薄弱
 - 缺乏专业人员
 - 缺乏菌种分离鉴别的条件和能力

第三部分 实施的对策

新版GMP实施的困难

- 缺乏药品注册强有力的支持
 - 原有批准文号的产品无注册批准的处方和工艺
 - 产品研发极其薄弱，产品设计存在缺陷，甚至是严重缺陷
 - 物料的标准设定不完全合理，来源不固定
 - 质量标准上没有无菌检查和微生物限度检查的具体检验方法
 - 产品稳定性考察要求不严
 - 产品的变更无系统性的要求，审批时间长
- 缺乏配套的支持性指南
- 缺乏配套的检查评定标准
- 缺乏专职的、受过良好职业培训的检查员队伍

第三部分 实施的对策

GMP执行成熟程度的三个层次

第一层次：符合性

- 文件体系
- 基本执行

第二层次：有效性

- 质量风险的控制
- 质量体系的持续改进

第三层次：质量战略的树立

- 设计质量
- 质量文化（零缺陷）的建立

第三部分 实施的对策

GMP有效性的提高的途径

- 风险管理
- 验证状态的维护
- 质量保证技术
- GMP的技术的支撑
 - 实验室控制
 - 稳定性试验
 - 计量管理
 - 质量信息统计与回顾
- 质量体系的持续改进机制的建立

GMP(新版) 对制药生产企业的影响

系统	现状	对策
设施	<ul style="list-style-type: none">• 工艺布局• 辅助生产区域的缺陷• 洁净等级	<ul style="list-style-type: none">• 改造与扩建的决策• 概念设计• 提前决策
设备	<ul style="list-style-type: none">• 缺乏SIP和CIP装置• 密闭性设计• 设备可靠性• 验证的深度不够• 计量管理技术缺乏	<ul style="list-style-type: none">• 工艺与物流转运的分析• URS的编制• 验证的组织
人员	<ul style="list-style-type: none">• 风险意识和手段缺乏• 系统意识缺乏	<ul style="list-style-type: none">• 培训• 参观

GMP(新版) 对制药生产企业的影响

系统	现状	对策
清洁技术	<ul style="list-style-type: none"> •清洁技术没有设计 •手段和方法没有验证 •SOP的不严谨性 	<ul style="list-style-type: none"> •QbD的引入 •设备选型 •厂房设计的辅助区域的设计 •适宜的清洁剂和消毒剂、杀孢子剂的使用
工艺和生产	<ul style="list-style-type: none"> •缺乏工艺分析和学习 •没有工艺转移控制 • BPR与工艺验证的不同步，并缺乏深度 •工艺参数的控制与追 	<ul style="list-style-type: none"> •工艺的分析与理解 •关键质量属性指定 •工艺验证策略修订 •设备的选型与工艺参数控制 •BPR 批生产记录修订

GMP(新版) 对制药生产企业的影响

系统	现状	对策
质量保证系统	<ul style="list-style-type: none"> •QA定位不清楚 •没有建立系统的QA工作流程（变更控制、偏差处理） •CAPA机制没有建立 	<ul style="list-style-type: none"> •关键流程的建立 •QA人员的补充与培训 •质量信息数据库的建立
实验室控制	<ul style="list-style-type: none"> •取样管理严谨性不够 •质量标准与方法学验证没有有效实施 •OOS没有有效实施 •稳定性实验管理有效性不够 	<ul style="list-style-type: none"> •实验室控制的关键流程建立 -取样管理 -质量文件管理 -方法学验证 -OOS管理

第三部分 实施的对策

建议

- ◎ 意识与观念的转化
- ◎ 硬件改造的战略分析、评价与决策
 - 法规变化的充分理解与分析
 - 现状的调研
 - 工作策略的制定与计划制定
 - 概念设计或规划设计的先期开展

第三部分 实施的对策

建议

◎质量保证系统的完善

- 风险评估的开展
- QA质量保证工作的重新定位
- 关键流程的完善
 - 变更管理
 - 偏差处理
 - 年度回顾
 - CAPA纠正和预防措施

第三部分 实施的对策

建议

■ 工艺完善

➤ 工艺的分析

- 工艺阶段目标
- 关键参数设定值与目标值的确定

➤ 工艺验证的再验证

- 工艺分品种、批量、工艺不同阶段的取样与评价
- 关键参数的评价与确定
- 批记录的修改



谢谢