

中國新版藥品 GMP 加速大陸製藥產業升級

董淑玲、蔡佩珊 整理
中華民國製藥發展協會

大陸國家食品藥品監督管理局於2011年2月12日正式公佈《藥品生產質量管理規範（2010年修訂）》（簡稱新版藥品GMP），並於3月1日起正式施行。歷經5年修訂、兩次公開徵求意見的新版藥品GMP，這份參照歐盟標準制定的新版GMP，將是中國大陸最嚴格的GMP規範。由於涉及範圍廣，新版GMP給予企業最長5年的緩衝期。自2011年3月1日起，凡新建藥品生產企業、新建（改、擴建）廠房均應符合新版GMP；現有無菌藥品生產企業，應在2013年12月31日前達到要求，其他類別藥品均應在2015年12月31日前達到要求。

中國大陸舊版藥品 GMP 於 1999 年公佈，與國際先進的藥品 GMP 相比，在條款內容上過於原則，指導性和可操作性不強；偏重於對生產硬體的要求，軟體管理方面的規定不夠全面、具體，缺乏完整的品質管理體系要求等，需要與時俱進，以適應國際藥品 GMP 發展趨勢。依據大陸國家食品藥品監督管理局 2004 年底的統計數據顯示，全國 5,071 個藥品生產企業中，未通過認證的 1,340 家企業全部停產。

新版藥品 GMP 四大特點

此次新版 GMP 比 1998 年版的標準已大幅提高要求，進一步提升製藥行業門檻，體現出與國際接軌，主要有 4 個特點：

1. 加強藥品生產品質管制體系建設，大幅提高對企業品質管軟體方面的要求。
2. 全面強化從業人員的素質要求：增加對從事藥品生產品質管制人員素質要求的條款和內容，並進一步明確職責。
3. 細化操作規程、生產記錄等文件管理規定，以增加其指導性和可操作性。
4. 進一步完善藥品安全保障措施。

新版 GMP 與舊版 GMP 的主要差別是無菌製劑在硬體上有了很大提高，更強調生產過程無菌、淨化要求；在軟體管理上，人員管理、偏差處理、品質回顧等有很大提高（見表一）。根據整體藥品市場評估，能通過新版藥品 GMP 的廠商很少，除前幾大藥商外，中小廠商幾乎沒有能力度過難關。新政策嚴格規範廠商自原料採購、生產環節、操作中的偏差處理、發現問題的調查、上市前的測試，以及上市後監控等各方面流程。其中對於五類藥品的影響最大，包含無菌制劑、生物製品、寫抑制品、中藥及原料藥。

新版藥品 GMP 與國際標準接軌

從新版 GMP 體系來看，其標準逐步向國際水準邁進，新版 GMP 基本框架與內容採用歐盟 GMP 文本，附錄中原料藥標準等同採用 ICHGMP(ICH Q7A)版本。對於大陸國內製藥企業品質管制體系與產品品質為國際所認可，將發揮非常重要的作用。

在新版 GMP 品質標準下，引入了許多先進管理理念，更加重視軟體管理，增加了風險管理、品質源於設計、產品品質回顧、偏差管理等內容，有助於大陸國產藥獲得 WHO 及歐美等國家認可，有利於大陸國產製劑出口，並且對於大陸原料藥生產企業拓展國際市場，增強中國製藥產業國際競爭力，具有一定積極意義。

加速醫藥行業併購風潮

新版 GMP 主要衝擊的是地方小廠，預計每家企業平均需要投入的技術改造費用約在 300 億元-500 億元，平均每個企業花費約為 1,500 萬元以上。目前大陸製藥企業約 5,000 家左右，營業收入不足 5,000 萬元的中小型企業占到 70% 以上。如果此次 GMP 技術改造投入在 1,500 萬元，幾乎相當於這些企業 2 年-3 年的淨利潤。依大陸國家食品藥品監督管理局預估，此次新版 GMP 改造也將整合 500 家，甚至是 1,000 家生產企業。

新版 GMP 將有助解決製藥業多小散亂的現狀，促進行業規範性發展，有利行業集中度提升。對於不合規範的小型藥廠，結局可能是停產淘汰，或是由大型藥企收購改造。整體產業發展將朝向集中化、規模化的大型企業集團為主，長期來看有利整個製藥行業。未來數年小藥企重組及部分中小藥企甚至大型藥企併購是行業趨勢，併購和重組將成為中國大陸醫藥行業一道亮麗的風景。

增強國際競爭

目前中國通過先進國家 GMP 認證的製劑企業只有 20 來家，其中有 4 家企業通過美國 FDA 檢查，但沒有一家企業在發達國家設立製劑生產廠。據海關統計，2009 年中國醫藥保健品出口總額為 329 億美元，其中化學藥製劑僅為 12 億美元，主要出口到非管制市場，即對 GMP 要求不嚴格的發展中國家市場。

“中國現有的原料藥及製劑生產企業在整體上呈現多、小、散、低的格局，創新能力不足。”國家食品藥品監督管理局藥品安全監管司司長孫咸澤表示，從產業長遠健康發展角度看，實施新版 GMP，有利於促進中國醫藥產業結構調整和增強藥品生產企業的國際競爭能力，加快中國醫藥產品進入國際市場。

中國醫藥企業管理協會會長于明德也表示，在實施新版 GMP 的同時，更要鼓勵企業力爭達到海外 cGMP 標準(動態藥品生產品質管制規範)，這個標準更嚴格，但帶來的收益也將更大。

表一 中國大陸新舊版藥品 GMP 條款對照

2010 版 GMP 結構		條文	主要內容及變化	對照：98 版 GMP
總則		1-4 條	宗旨、應用範圍 強調藥品品質安全的重要性，明確要求企業“建議立藥品品質管理體系”	第一章 總則
品質管理	原則	5-7 條	明確目標、責任；與藥品註冊要求相聯系	第十章 品質管理 缺乏對品質管理可操作性的具體規定及對風險管理的內容
	品質保證	8-10 條	品質保證系統	
	品質控制	11-12 條	品質控制的基本要求	
	品質風險管理	13-15 條	★ 對品質風險進行評估、控制、溝通、審核的系統過程	
機	原則	16-19 條	獨立的品質管理部門(QA, QC)，明確職責	第二章 機構與人員

2010 版 GMP 結構		條文	主要內容及變化	對照：98 版 GMP
構 與 人 員	關鍵人員	20-25 條	★ 企業負責人、生產管理負責人、品質管理負責人和品質受權人；對負責人要求提高；本科(中級或執藥)，明確具體職責(獨立、共同)	“生產和品質管理機構”：負責人不得兼任 第六章 衛生
	培訓	26-28 條	指定部門或專人負責培訓管理工作	
	人員衛生	29-37 條	與原有差別不大，順序調整	
廠 房 與 設 施	原則	38-45 條	廠房選址、設計等原則性要求	第三章 廠房與設施
	生產區	46-56 條	藥品生產廠房不得用於生產對藥品品質有不利影響的非藥用產品	
	倉儲區	57-62 條		
	品質控制區	63-67 條		
	輔助區	68-70 條	對休息室、更衣室、換洗室、維修間作出明確規定	
設 備	原則	71-73 條	細化標準，同時強化了設備的清洗和存放要求、計量校驗、文件記錄的重要性	第四章 設備 注射用水的儲存可採用 80℃ 以上保溫、65℃ 以上保溫循環或 4℃ 以下存放
	設計和安裝	74-78 條		
	維護和維修	79-81 條		
	使用和清潔	82-89 條		
	校準	90-95 條		
	製藥用水	96-101 條	對水處理系統進一步細化要求，防止污染 ★ 純化水可採用循環，注射用水可採用 70℃ 以上保溫循環	
物 料 與 產 品	原則	102-109 條	★ 強調對物料供應商的評估和批准	第五章 物料：由原輔料、包裝材擴展到中間產品、成品
	原輔料	110-117 條	對同一批次藥品配料做出規定：集中存放	
	中間產品和待包裝產品	118-119 條	明確規定所需標明內容	
	包裝材料	120-127 條	擴大管理範圍，原：標籤、說明書	
	成品	128-129 條	★ 貯存條件應當符合藥品註冊批准的要求	
	特殊管理的物料和產品	130 條		
	其他	131-137 條	對不合格、召回、退貨產品等要求	
確認與驗證	138-149 條	驗證計劃、驗證方案、記錄等要求 ★ 當影響產品質量的主要因素，如原輔料、與藥品直接接觸的包裝材料、生產設備、生產環境(或廠房)、生產工藝、檢驗方法等發生變更時，應當進行確認或驗證。必要時，還應當經藥品監督管理部門批准。	第七章 驗證	

2010 版 GMP 結構		條文	主要內容及變化	對照：98 版 GMP
文件管理	原則	150-163 條	★ 文件的內容應當與藥品生產許可、藥品註冊等相關要求一致 同時提出了對電子數據保存的要求	第八章 文件 新版明確了每一類文件所需包含的具體內容和要求
	品質標準	164-167 條	物料和成品應當有經批准的現行質量標準；必要時，中間產品或待包裝產品也應有質量標準	
	工藝規程	168-170 條	工藝規程的制定應以註冊批准的工藝為依據	
	批生產記錄	171-175 條		
	批包裝記錄	176-180 條		
	操作規程和記錄	181-183 條	基本要求和範圍	
生產管理	原則	184-196 條	確保藥品達到規定的質量標準，並符合藥品生產許可和註冊批准的要求	第九章 生產管理 第六章 衛生
	防止生產過程中的污染和交叉污染	197-198 條	定期檢查防止污染和交叉污染的措施並評估其適用性和有效性	
	生產操作	199-201 條	生產前檢查、中間控制及清場等要求	
	包裝操作	202-216 條	確保無誤，防止產品混淆或污染	
★ 品質控制與品質驗證	品質控制實驗室管理	217-227 條	實驗室的基本要求、文件記錄管理、取樣要求、不同階段檢驗規定、留樣要求、試劑、標準品、對照品等管理	第十章 品質管理 第十二章 投訴與不良反應報告
	物料和產品放行	228-230 條	放行的要求：疫苗類製品、血液製品、用於血源篩查的體外診斷試劑以及國家食品藥品監督管理局規定的其他生物製品放行前還應當取得批簽發合格證明	
	持續穩定性考察	231-239 條	★ 在有效期內監控已上市藥品的品質，對持續穩定型考察的要求，並對不符合品質標準的結果或重要的異常趨勢進行調查	
	變更控制	240-246 條	★ 應建立變更控制系統，對所有影響產品品質的變更進行評估和管理。需要經藥品監督管理部門批准的變更應當在得到批准後方可實施。 與產品品質有關的變更由申請部門提出後，應當經評估、制定實施計畫並明確實施職責，最終由品質管理部門審核批准。	

2010 版 GMP 結構		條文	主要內容及變化	對照：98 版 GMP
	偏差處理	247-251 條	任何偏差都應評估其對產品品質的潛在影響	
	糾正措施和預防措施	252-254 條	建立系統、操作規程和文件記錄	
	供應商的評估和批准	255-265 條	品質部門負責評估，建立品質檔案	
	產品品質回顧分析	266-268 條	回顧分析的情形及報告要求	
	投訴與不良反應報告	269-277 條	★ 設立專門機構並配備專職人員負責管理，主動搜集並按要求上報	
委託生產與委託檢驗	原則	278-279 條	簽訂合同 ★ 委託生產或委託檢驗的所有活動，包括在技術或其他方面擬採取的任何變更，均應當符合藥品生產許可和註冊的有關要求	新增
	委託方	280-283 條	委託方評估、監督、提供資料，確保品質	
	受託方	284-286 條	滿足要求	
	合同	287-292 條	明確責任、程序、記錄等要求 委託生產及檢驗的各項工作必須符合藥品生產許可和藥品註冊的有關要求並經雙方同意。	
產品發運與召回	原則	293-294 條	建立產品召回系統 因品質原因退貨和召回的產品，均應當按照規定監督銷毀	第十一章 產品銷售與收回
	發運	295-297 條	發運記錄、合箱記錄	
	召回	298-305 條	召回操作規程、記錄、評估 ★ 因產品存在安全隱患決定從市場召回的，應當立即向當地藥品監督管理部門報告	
自檢	原則	306 條	質量部門定期組織自檢	第十三章 自檢
	自檢	307-309 條	計劃、記錄。獨立、系統、全面的自檢	
附則		310-313 條	概念定義、頒布時間	第十四章 附則
總計		313		88 條

註：★ 新增內容

資料來源：浙江省藥品認證中心，2011 年學名藥國際法規科學研討會

參考資料

1. 大陸國家食品藥品監督管理局，2011，「藥品生產質量管理規範」
2. 中國證券報(廣州)，2011-02-16，「“史上最嚴”管理規範開啟醫藥行業並購大幕」
3. 國際金融報，2011-02-21，「GMP5 年過渡期：中小藥企能否拿到船票」
4. 漢網-長江日報，2011-03-04，「史上最嚴 GMP 標準：藥企成本漲三成」
5. 大陸國家食品藥品監督管理局，2011-03-03，「總局要求做好新版 GMP 貫徹實施工作」
6. 每日經濟新聞，2011-02-28，「新版 GMP 將執行 制藥設備股乘東風」
7. 經濟日報，2011-02-15，「大陸上千家中小藥廠 恐退市」