

doi:

对我国兽药 GMP 实施现状的分析与思考

陈莎莎, 安洪泽, 高艳春*, 谭克龙, 吴涛

(中国兽医药品监察所, 北京 100081)

[收稿日期] 2016-12-29 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2017) 06-0000-00 [中图分类号] S851.66

[摘要] 回顾了我国实施兽药 GMP 的发展历程, 分析了当前 GMP 工作存在的主要问题, 从完善兽药 GMP 管理机制、修订现行 GMP 规范等方面提出了对策和建议, 以期为新版兽药 GMP 修订工作提供参考。

[关键词] 兽药 GMP; 问题; 建议

Analysis and Reflection on Implementation of Veterinary Drug GMP in China

CHEN Sha-sha, AN Hong-ze, GAO Yan-chun*, TAN Ke-long, WU Tao

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

Corresponding author: GAO Yan-chun, E-mail: gaoyanchun@ivdc.org.cn

Abstract: The development history of veterinary drug GMP implementation in China was reviewed, and the main problems of veterinary drug GMP were analyzed. The corresponding countermeasures were proposed, including improving GMP management mechanism, amending the existing GMP standards, so as to provide reference for the revision of veterinary drug GMP.

Key words: veterinary drug GMP; problems; countermeasures

自《兽药生产质量管理规范》(兽药 GMP)实施以来,我国兽药生产水平大幅提升,产品质量不断提高,对规范兽药生产企业行为,促进兽药行业健康发展发挥了重要的作用。现行的《规范》实施已有十余年,随着行业的发展,其技术标准已不能满足兽药监管工作的需要,2015 年农业部兽医局已启动了兽药 GMP 的修订工作。本文就我国实施兽药 GMP 的基本情况进行了回顾,梳理了当前 GMP 工作存在的主要问题,在认真分析的基础上提出了发展对策,以期为新版兽药 GMP 修订工作提供一些

参考性建议。

1 我国兽药 GMP 实施情况

1989 年,农业部首次颁布了《兽药生产质量管理规范(试行)》^[1],1994 年发布了《兽药生产质量管理规范实施细则(试行)》^[2]。为加快兽药 GMP 实施进程,2001 年农业部成立了“农业部兽药 GMP 工作委员会办公室”,承担兽药 GMP 规范、标准的制修订,负责全国兽药 GMP 检查验收工作。2002 年 3 月,农业部修订并发布了新的《兽药生产质量管理规范》^[3],即现行的兽药 GMP 规范。同年 6 月

作者简介:陈莎莎,硕士,助理研究员,从事兽药 GMP 管理工作。

通讯作者:高艳春。E-mail: gaoyanchun@ivdc.org.cn

又发布了第 202 号公告^[4],规定自 2006 年 1 月 1 日起强制实施兽药 GMP。

1.1 兽药 GMP 的实施体系不断完善

1.1.1 强化属地管理,转变兽药 GMP 管理体制

自 1989 年《兽药生产质量管理规范(试行)》发布以来,兽药 GMP 的管理模式一直是由农业部负责组织 GMP 检查验收并核发 GMP 证书和兽药生产许可证。根据国务院国发[2015]11 号文件要求,"兽药生产许可证核发事项"自 2015 年 2 月 24 日起下放至省级人民政府兽医行政主管部门,由其负责属地内生产企业兽药 GMP 申请资料的审查及检查验收工作。通过审批权下放,强化了属地管理,实现审批和监管的责权统一,提高了地方各级部门兽药 GMP 日常监管的积极性和主动性,对促进兽药产品质量的提高具有重要意义。

1.1.2 完善法规和技术标准,构建兽药 GMP 监管体系

现行的各项兽药 GMP 管理法规依照《兽药管理条例》^[5]有关要求制订并组织实施。《兽药生产质量管理规范检查验收办法》^[6-8]先后 3 次修订,保障了现场检查验收工作的科学公正。发布实施《农业部公告第 1708 号》,提高了兽用粉剂、散剂、预混剂生产线和转瓶培养生产线的准入门槛,有效遏制了生产企业的低水平重复建设,优化了产业结构。《农业部兽药 GMP 飞行检查程序》^[9]的出台,为开展质量监督检查工作提供了法律保障。近几年陆续发布实施的《兽药 GMP 检查验收评定标准补充要求》^[10]、《兽药 GMP 检查验收评定标准》^[11]和《兽药 GMP 检查验收评定标准指南》^[12]等一系列技术标准,也为统一检查验收标准提供了制度保障与技术支持。

1.1.3 提高素质能力,造就一支精干的检查员队伍

自实施兽药 GMP 以来,农业部先后 4 次在全国遴选 GMP 检查员进入专家库管理,新一届农业部兽药 GMP 检查员共有 523 人,各省(直辖市)均按照要求组建了自己的检查员队伍。为加强兽药 GMP 检查员管理,规范检查行为,农业部发布了《兽药 GMP 检查员管理办法》^[13]。兽药 GMP 办公室定期组织开展检查员培训工作,积极拓展国际交

流合作,培养锻炼出一支高素质的检查员队伍,为公平公正开展兽药 GMP 工作提供了人力保障。

1.2 兽药 GMP 的实施有力地提升了行业发展水平

自 2006 年强制实施《兽药生产质量管理规范》以来,兽药产业得到快速发展并形成一定规模,生产企业由过去手工作坊式生产逐步向现代化、标准化的规模生产转变,硬件设施、管理水平、从业人员素质不断增强,行业整体水平有了较大幅度提升。兽药生产企业数量持续增加,截至 2016 年 11 月底生产企业达 1842 家,其中中化药类 1741 家,生物制品类 101 家。生产规模不断扩大,逐步从以小型企业(年销售额 50 万-500 万)为主转变为以中型企业(年销售额 500 万-2 亿)为中坚力量的产业构成,其中生物制品企业呈现出以中型、大型企业(年销售额 2 亿元以上)为主的良好态势。生产线类型和产品种类不断增多,产品质量不断提高。截至目前,全国共有兽药生产线 10572 条,其中中化药生产线 10074 条,生物制品生产线 498 条。兽药产品抽检合格率不断提高,从 2005 年的 72.6% 稳步提升到 2015 年的 95.1%。

1.3 兽药 GMP 的实施确保了行业健康发展

多年来,在部兽医局的领导和各地方药政管理部门的共同努力下,我国兽药 GMP 工作取得了较好的成绩,顺利度过 3 轮验收高峰,2006-2016 年间累计验收企业超过 5000 家次。同时不断加大飞行检查和各类监督检查工作力度,为促进兽药行业的健康发展保驾护航。

1.3.1 通过飞行检查与日常监管相结合,强化了对生产企业尤其是兽用中化药企业的监管

多年来,兽药 GMP 办公室按照农业部兽医局安排,明确飞行检查重点,以举报涉嫌造假企业、重点监控企业、抽检不合格企业等作为主要检查对象,有针对性开展飞行检查工作。2006 年以来,农业部累计对 971 家次兽用中化药生产企业进行了飞行检查。近年来,随着农业部关于从重处罚兽药违法行为公告(农业部公告第 2071 号)^[14]的发布实施,各省兽医行政主管部门认真落实属地监管职责,加大了对违规、违法兽药企业的查处力度,对发现问题的企

业及时进行了行政处罚。飞行检查与日常监督相结合,给涉嫌制售假劣兽药企业有力的震慑和打击,为稳步提高兽药产品质量发挥了积极作用。

1.3.2 通过日常监管与实施集中监督检查相结合,强化了对兽用生物制品生产企业尤其是重大动物疫病疫苗生产企业的监管。近年来,根据农业部要求并结合疫苗生产供应的实际情况,兽药 GMP 办公室每年及时组织开展春、秋两次重大动物疫病疫苗定点生产企业集中监督检查,实现了对重大动物疫病疫苗生产企业全覆盖,同时实现了对所有兽用生物制品生产企业 3 年内监督检查全覆盖。自 2006 年起,农业部已完成对 722 家次兽用生物制品企业的飞行检查工作。针对企业在生产中存在的突出问题,每年还有计划地开展一些专项检查和调查摸底,督促企业进一步规范兽用生物制品的研制、生产和检验行为,强调质量意识和生物安全意识,促进企业持续改进和提高 GMP 管理水平,为重大动物疫病的防控提供有力支持。

2 存在的主要问题

兽药 GMP 的贯彻实施,对规范生产行为,指导兽药行业健康发展发挥了重要的作用。随着兽药生产技术、工艺、设施设备的改进创新,现行的兽药 GMP 中有些制度存在缺失,有些规定过于宽泛,在执行过程中逐渐显现出一些与当前工作形势不适应的问题,主要表现在以下几方面。

2.1 兽药生产企业准入门槛过低,现有企业产能过剩。经过多年的发展兽药产业已形成一定规模,但生产企业数量多、规模小、效益低的局面未得到根本改变。截至目前,全国共有 106 种类型生产线 10572 条,其中粉剂、散剂、预混剂等 3 种类型共计 4053 条,占中化药生产线总数的 40.24%,低水平重复建设造成产能严重过剩,产业集中度和产能利用率偏低。产品结构也不尽合理,以氟苯尼考粉为例,目前获得产品批准文号的企业就有 1260 家。产品同质化现象严重,恶性竞争的情况时有发生,产品质量得不到有效保障。农业部自 2012 年起发布《新建兽用粉剂、散剂、预混剂 GMP 检查验收细则》之后,对新建企业盲目上马,重复建设起到了很

好的抑制作用,但对老企业复验和扩建仍执行老标准,新旧两套标准并行,不利于企业生产及管理水平的提高。

2.2 现有兽药 GMP 检查验收方式存在隐患。目前对生产企业的兽药 GMP 检查验收方式,基本上采取按生产线类型而不是针对产品品种来进行验收,验收时每条生产线试生产 1~2 个产品,通过验收后认定该生产线具备生产某种类型/剂型的所有产品的生产条件。此种验收方式对于具有特殊生产工艺的产品无法进行工艺审查和质量关键点控制把关,不够科学合理,存在一定的漏洞,也是造成目前兽药产品同质化问题严重的原因之一。

2.3 厂房洁净生产环境的监测标准偏低不能满足实际需要。目前兽药生产洁净室(区)的空气洁净度划分为四个级别:30万级、10万级、万级和万级条件下的局部百级,且仅为生产环境的静态监测标准。与此相比,WHO、欧盟和我国新版药品 GMP 洁净度分类方法采取 A、B、C、D 级的分级方式,并同时具备静态和动态标准,要求对生产环境实行动态监测。兽药厂房洁净生产环境的监测要求偏低,已不能满足目前兽药 GMP 企业规模化生产的实际需要。

2.4 对重大动物疫病和人畜共患病疫苗生产企业的生物安全要求有待完善。现行兽用生物制品 GMP 对重大动物疫病和人畜共患病疫苗生产企业的生产车间、质检室、动物房、污水处理站等硬件设施的建设都有相应规定,但对相应场所的空气净化及压力控制、压差设置、高效滤器性能、空调回排风、原位消毒、污水处理等涉及生物安全风险的关键环节仅有原则性要求,有的规定不够系统具体,有的没有明确的参数规定,各企业在执行中尺度不一,在生物安全防控上存在一定风险。

2.5 对计算机化系统的管理要求和设备细化分类有待明确。目前兽用中化药类产品有 70 种生产线类型,兽用生物制品有 36 种生产线类型,所涉及的设备种类繁多,随着自动化设备、一体化设备的出现,以及计算机化系统在兽药生产质量管理过程中的逐步应用,实际 GMP 工作中遇到如电子记录的有效性、计算机性能验证等内容,在《规范》中没有

相应的规定要求,对计算机系统化管理要求还属空白。另外,《规范》对设备的要求比较笼统,未能对不同类型的设备进行细化、分类,缺少对性能、参数范围的明确要求。

2.6 兽药包装材料尚未建立质量标准,未纳入管理范畴 包装材料对保证兽药产品稳定性起着重要作用,直接影响到产品质量。目前,各类兽药包装材料没有国家或行业发布的质量标准要求,也未将包材供应商资质审查纳入兽药 GMP 管理的范畴。各兽药生产企业在 GMP 执行过程中对包材的要求存在着较大的差异,部分兽药生产企业从控制成本角度出发,选择价格低没有标准的包材,对产品质量的控制存在风险和隐患。

2.7 现行兽药 GMP 缺乏企业质量风险管理的理念 质量风险管理,已是国内外药品管理体系中通行的、行之有效的管理方法,强调事先控制和预防。我国新版药品 GMP 中已引入质量风险管理的理念,对药品生产各个环节可能出现的风险进行管理和控制,有针对性地控制高风险的质量关键点,稳定产品质量。目前兽药 GMP 还未有此方面的要求,处于粗放管理阶段,多依靠经验进行管理,科学管理应用少,易发生质量风险。

3 对策与建议

针对上述存在的种种问题,应在深入研究的基础上,立足当前,谋划长远,进一步完善兽药 GMP 管理机制,科学合理地修订《兽药生产质量管理规范》及指南,引导企业更好地实施兽药 GMP。

3.1 完善兽药 GMP 管理制度 制定国家兽药行业发展规划和产业政策,以投资规模、产品结构和自主创新能力等作为准入条件,防止企业低水平重复建设。对现有生产企业加强质量监管,通过农业部飞行检查和属地 GMP 巡查等方式,探索建立对生产企业的综合评价机制,进一步提高兽药 GMP 监管水平。同时,改变现有的 GMP 验收方式,将产品注册与兽药 GMP 检查有机结合起来,实行按产品进行验收,同时也解决了工艺变更等一系列问题。

3.2 对洁净生产环境的动态监测要求 适度提高兽药空气洁净度要求,同时,增加对悬浮粒子和微

生物的动态监测要求,将有利于评估动态生产条件下的洁净度状况。

3.3 明确涉及生物安全硬件设施的要求 明确高致病性禽流感、口蹄疫等重大动物疫病和人畜共患病疫苗生产车间、质检室、动物房、污物(水)处理设施及防护措施等硬件要求,确保生物安全。

3.4 明确计算机化系统的管理要求,细化设备分类 增加对计算机硬件系统的 GMP 要求,确保数据完整、真实和可追溯性。对不同类型、不同用途设备(包括自动化、一体化设备)的要求分层次管理,可在《规范》附录中明确各类设备/检测仪器的性能、技术参数范围等要求。

3.5 加强对生产检验用原辅料、包装材料的质量控制 加快制定目前缺少质量标准和管理要求的原辅料的相关检验标准和监管规定。考虑将包装材料纳入兽药 GMP 管理范畴,明确包材生产厂家资质要求以及包材质量标准,加强对兽用包材的质量控制。

3.6 增加对质量风险管理的要求 监督企业落实质量主体责任,建立质量风险管理系统。对生产和质量检验各环节开展系统性的日常风险管理工作,及时发现和消除质量风险,保证产品质量稳定。

3.7 制定兽药 GMP 相关技术标准和指南 在完成《规范》改版的基础上,进行新版《兽药 GMP 检查验收办法》、《兽药 GMP 检查验收评定标准》等技术性文件的修订,并编制《兽药 GMP 指南》、《兽药 GMP 检查验收评定标准指南》等一系列指导用书。

4 结语

兽药 GMP 是一项涉及多方面的系统工程,它本身也是动态、发展的。因此,积极探索和改革兽药 GMP 管理机制,加快兽药 GMP 技术标准修订,在借鉴国内外先进经验的基础上,结合我国兽药行业发展实际,逐步提高兽药 GMP 标准的科技含量,将有利于进一步提升我国兽药生产企业管理水平,促进兽药行业健康发展。

参考文献:

- [1] 中华人民共和国农业部.兽药生产质量管理规范(试行)[S].

- Ministry of Agriculture of the People's Republic of China. Good Manufacturing Practice for Veterinary Drugs (tentative standard) [S].
- [2] 中华人民共和国农业部. 兽药生产质量管理规范实施细则(试行)[S].
- Ministry of Agriculture of the People's Republic of China. Rules for the Implementation of Good Manufacturing Practice for Veterinary Drugs (tentative standard) [S].
- [3] 中华人民共和国农业部令第11号. 兽药生产质量管理规范[S].
- Law No.11 of the Ministry of Agriculture of the People's Republic of China. Good Manufacturing Practice for Veterinary Drugs[S].
- [4] 中华人民共和国农业部第 202 号公告. 实施《兽药 GMP 规范》的有关要求[Z].
- Announcement No.202 of the Ministry of Agriculture of the People's Republic of China. The Relevant Requirements for the Implementation of GMP for Veterinary Drugs[Z].
- [5] 中华人民共和国国务院令 第 404 号. 兽药管理条例[Z].
- Decree No. 404 of the State Council of the People's Republic of China. Regulations on Administration of Veterinary Drugs[Z].
- [6] 中华人民共和国农业部公告第 496 号. 兽药生产质量管理规范检查验收办法[Z].
- Announcement No. 496 of the Ministry of Agriculture of the People's Republic of China. Measures on Inspections and Authentication of GMP for Veterinary Drugs[Z].
- [7] 中华人民共和国农业部公告第 1427 号. 兽药生产质量管理规范检查验收办法[Z].
- Announcement No. 1427 of the Ministry of Agriculture of the People's Republic of China. Measures on Inspections and Authentication of GMP for Veterinary Drugs[Z].
- [8] 中华人民共和国农业部公告第 2262 号. 兽药生产质量管理规范检查验收办法[Z].
- Announcement No. 2262 of the Ministry of Agriculture of the People's Republic of China. Measures on Inspections and Authentication of GMP for Veterinary Drugs[Z].
- [9] 中华人民共和国农业部农办医[2006]59 号. 农业部兽药 GMP 飞行检查程序[Z].
- Notification [2006] No.59 of the Office of Bureau of Veterinary Service of the Ministry of Agriculture of the People's Republic of China. Procedures for Instant Inspection of GMP for Veterinary Drugs[Z].
- [10] 中华人民共和国农业部农办医[2013]26 号. 兽药 GMP 检查验收评定标准补充要求[S].
- Notification [2013]No.26 of the Office of Bureau of Veterinary Service of the Ministry of Agriculture of the People's Republic of China. Supplementary Requirements for Criteria of Inspections and Authentication of GMP for Veterinary Drugs[S].
- [11] 中华人民共和国农业部农办医[2010]72 号. 兽药 GMP 检查验收评定标准[S].
- Notification [2010] No.72 of the Office of Bureau of Veterinary Service of the Ministry of Agriculture of the People's Republic of China. Criteria of Inspections and Authentication of GMP for Veterinary Drugs[S].
- [12] 农业部兽药 GMP 工作委员会办公室. 兽药 GMP 检查验收评定标准指南[M]. 北京: 中国农业出版社, 2015.
- Office of the Commission of GMP for Veterinary Drugs, MOA. Guidance of Criteria of Inspections and Authentication of GMP for Veterinary Drugs[M]. Beijing: China Agriculture Press, 2015.
- [13] 中华人民共和国农业部农办医[2007]8 号. 兽药 GMP 检查员管理办法[Z].
- Notification [2007] No.8 of the Office of Bureau of Veterinary Service of the Ministry of Agriculture of the People's Republic of China. Administrative Measures on Inspectors of GMP for Veterinary Drugs [Z].
- [14] 中华人民共和国农业部公告第 2071 号. 兽药严重违法行为从重处罚情形 [Z].
- Announcement No.2071 of the Ministry of Agriculture of the People's Republic of China. Provisions on the Punishment of Serious Violations of Veterinary Drugs[Z].

(编辑:李文平)