

中美药品 GMP 比较研究

作者: 刘禹

手机: 13651615863

E-mail: alex.liu.shanghai@gmail.com

摘要

比较中美两国 GMP 立法的差异,即中美两国 GMP 在法律和文化上的不同。中国制药企业要达到美国 FDA cGMP 符合性,应加强建立程序和证据。

Abstract

This article compares the legal and cultural difference between Chinese GMP and US FDA cGMP. Chinese pharmaceutical manufacturer should have more control on procedure and evidence to reach FDA cGMP compliance.

关键词

FDA cGMP, 法律差异, 文化差异, 程序, 证据

Key Words

FDA cGMP, Legal difference, Cultural difference, Procedure, Evidence.

前言

国内多个制剂生产企业已经或计划开展申请美国 FDA cGMP 认证的项目,希望进入这个世界上最大的药品市场,获取高额利润。¹ 美国、欧洲等国家的药品市场一般被称为“规范市场”,法规监管严格,药品利润也较高。

中国原料药(API)生产企业早就已经实现了对规范市场的出口,其中原因,主要是各国药管当局实际上把人用药物管理的重点放在制剂企业上,很大程度上是通过制剂企业来约束原料药生产企业。制剂生产企业选定 API 生产商后,相应地要进行供应商审计、工艺验证、稳定性试验和注册申报。如果 API 生产商有问题,制剂企业本身将承受药品退市的巨大损失。因此,API 出口的关键是与下游制剂生产企业的合作。近年来欧美等国家对环境污染的管制日益严格,节约环保成本的驱动,使很多制剂生产企业将 API 生产转移到环境保护相对薄弱的中国境内。

笔者与多位美国专家一起审计了国内多家制剂生产企业,发现中美实施 GMP 之间的差距,主要在法律意识和文化观念上。中国制药企业与美国合作伙伴刚开始合作时,往往双方都有挫折感。中方认为 GMP 的关键是硬件(技术和设备),美方认为 GMP 关键是软件(程序和管理);中方期待美方专家是来指导工作的,但美方带来的却是原则和建议;美方最初的评价

价结果往往是中方连最基础的管理工作都没有做好。一位美国专家在完成多次审计之后对笔者说：“他们不懂 GMP”。这里的“不懂”，不是指不了解法律条文，而是不理解如何执行这些法律条文。

这种情况的出现，一方面固然有中美 GMP 水平的差异，另一方面则更主要是一种文化冲突。文化冲突并非不可调和，在良好处理的情况下反而有可能成为一种管理资源。² 下面本文就从中美两国 GMP 认证的比较研究，探讨中国制药企业如何执行 GMP 以达到 FDA 的要求。

关于药品的审批

药品的三大特性是安全性、有效性和质量可控。药管当局对药品的审批，也是基于申报材料与此三大特性的符合性。³

安全性的意义包括两方面，一是药品必须在 GMP 条件下生产；二是必须限制药品对人体的副作用。药品对人体的副作用，可能是药品设计不当引起的，也可能是生产过程中使用的助剂等残留造成的。因此药管当局对安全性的审批包括四部分内容，一是审核临床数据及临床前数据中的安全性评价；二是审核申报材料中化学和检测部分，确认生产过程没有使用对人体有较大危害的物质，并且有关物质含量得到控制；三是审核稳定性数据，确认有效期内药品未发生超出控制范围的不利变化；四是现场 GMP 检查，工艺验证更是其中的重点。

有效性的意义是药品确实能治疗疾病。药管当局对有效性的审查主要针对临床数据和临床前数据。临床试验的关键在于终点的设定。以癌症治疗药物为例，目前美国 FDA 的趋势是正常申请的药物应设定综合性的试验终点，包括存活期（OS）、反应率（RR）、无恶化生存期（PFS）、无复发存活期（RFS）、患者报告资料（PRO）、生活质量（QoL）等指标的不同组合；仅使用替代终点（如 RR）的情况一般只适用于加速申请（AA）的新药。^{4, 5}

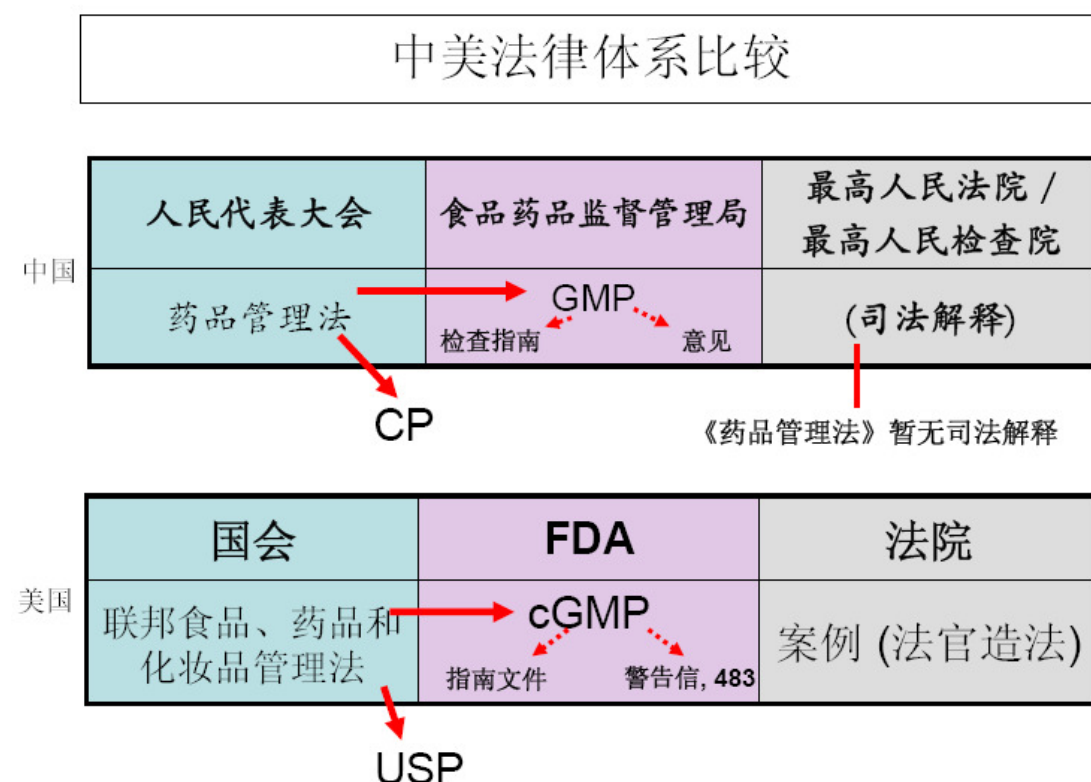
质量可控是指药品的一致性，即药品在有效期内必须保持质量一致，不同批的产品必须保持质量一致。对此药管当局主要审核稳定性数据以及现场 GMP 检查。制药企业要保持产品的质量一致，基本方法是保持生产过程的输入一致并且在控制范围内。生产过程的输入包括原料、人员、工艺、设备、环境（百级、万级和十万级）和检测方法，因此制药企业必须进行供应商审计、人员培训/确认/再培训、工艺验证、设备校验/确认/预防性维护、环境验证和检测方法验证，以保证生产过程的一致性。

药品特性	要点	证明资料
安全性	符合 GMP 要求的生产	✓ 现场 GMP 检查
	限制药品对人体的副作用	✓ 临床数据及临床前数据 ✓ 申报材料中化学和检测部分 ✓ 稳定性数据
有效性	药品确实能治疗疾病	✓ 临床数据和临床前数据
质量可控	药品在有效期内保持质量一致	✓ 稳定性数据
	不同批的产品保持质量一致	✓ 稳定性数据 ✓ 现场 GMP 检查

上面部分是药品审批的基本定义,中国和美国药管当局的基本立场是一致的。但笔者在审计过程中发现很多企业实际上并未了解其中意义。在此赘述。

中美 GMP 立法的差异

在中国, GMP 的法律地位在《中华人民共和国药品管理法》内确立;在美国, GMP 的法律地位在《联邦食品、药品和化妆品管理法》(FD&C Act)中规定。同时,两国都在法律上确定了药典的法律地位。中国药监局发布 GMP 后,还发布了 GMP 检查条款、《验证指南》以及各种通知和意见。美国 FDA 则是不断更新各种指南文件,指导企业如何达到 GMP 符合性。如下图。



中国 1998 年版的 GMP 源自世界卫生组织(WHO) 1997 年发布的 GMP。美国是 GMP 的发源地。如果我们比较这三个版本的 GMP, 会发现绝大部分是相同的。

但我们必须注意到中国和美国法律体系是不一样的。中国法律属于大陆法系, 也称为成文法, 最大特点是法官主要依据成文法律进行判决。美国法律属于英美法系, 也称为案例法, 最大特点是上级法院的判例对下级法院的审判有指导意义。也就是说, 美国的法官在某种程度上有“造法”的功能, 美国法律历史上非常有名的 *Miranda v Arizona* 案例(由此产生了“米兰达宣言”)就是这一特点的鲜明反映。^{6, 7}

法律体系的巨大不同也反映在法规的执行过程中。中国的 GMP 检查员进行现场检查时, 依据的是 GMP、GMP 检查条款、中国药典和药监局发布的各种通知和意见, 有时还参照《药品生产验证指南(2003 版)》。检查员一般按照成文规定进行操作。

美国的 GMP 特意在前面加了一个“c”,即“current”,意指 FDA 的标准在不断地提高。FDA 达到这种不断更新的状态,一方面是通过不断地更新指南文件;另一方面,FDA 检查员的角色,类似于法官的角色,检查员这一次现场检查的结论,会对下一次现场检查有指导意义。不断出现的质量事故和不良反应,也为检查员提高检查标准提供了客观依据。

FDA cGMP 的这种特点,源于其法律和文化根源,往往很难被习惯了成文法的企业接受,也意味着仅仅阅读法规和指南文件很难达到 FDA cGMP 符合性,还需要了解最近 FDA 检查的趋势。对于希望申请 FDA cGMP 认证的企业,首先要做的工作是差距分析。第一,研究 FDA 最近对同样制剂类型企业的检查有没有出现新的要求和趋势;第二,分析企业现状离 FDA 的要求有多大差距,需要多大的投资。旧厂改造一般要预计到 5 年之内的政策趋势,而新建厂则应该预计到 10 年的政策趋势。

中国制药企业达到 FDA cGMP 的主要建议

尽管中美两国的法律体系有巨大不同,但法律的精神和基础是一致的,即 1) 对程序的尊重,和 2) 对证据的尊重。在此基础之上,中国企业完全能够达到 FDA cGMP 符合性。

1) 对程序的尊重

中国制药企业人员和美国审计人员看如何达到 FDA cGMP 符合性往往有不同看法。国内人员总是担心硬件达不到要求,怕机器不够先进;而美国审计人员最受不了的是书面程序和书面证据的贫乏,认为硬件不是主要问题,控制才是最关键的。

在 FDA 眼里,公司内部程序(SOP)就是公司内部的法律。二者之间有非常相似的地方:以确定程序起草和审批;在适用范围内必须得到遵守;如果出现违反情况,必须得到纠正。但在中国制药企业内部经常出现无程序可依的情况。以偏差处理 SOP 为例,这是质量文件体系的一个灵魂文件。很多国内企业的偏差处理 SOP 以原因调查为开始,以交给质量保证(QA)经理决定为终点,之后 QA 经理便无程序可依,每次都“摸着石头过河”。事实上偏差处理对产品或工艺的影响无外乎五种情况:放行、未获得更多数据前不放行、拒绝、变更程序、返工。企业应当在 SOP 中规定每种情况的前提条件和处理程序;如果成立委员会的话,应当规定委员会的组成和规则;并且应当明确规定要调查有无前例,以避免重复性偏差的发生。

中国制药企业在程序上的弱势与中国传统文化中“法治”观念的薄弱有相当联系。事实上中国制药企业都有良好的意愿做好药,但缺乏有力的制度以保证良好的结果,很大程度上还处于一种“人治”的状态。邓小平 1978 年提出的法制改革目标“有法可依,有法必依,执法必严,违法必究”,用在制药企业内部改善 SOP 系统,仍是有相当的指导意义。

另外中国制药企业在改善 SOP 系统时经常碰到的一个问题是 FDA 期待一个什么样的文件系统。事实上 FD&C Act 已经回答了这个问题。企业内部的 SOP 系统是继承 FD&C Act、FDA cGMP 和各种指南文件的要求、结合企业内部的具体实践而产生的规范文件。FD&C Act 本身的表述方式就是 FDA,即美国人,可以接受的官方交流语言。基本要求是明确的责任和详细的指引。简陋的 SOP 是 FDA 所不能接受的。另外,实际操作必须与 SOP 相符合,FDA 检查员会在现场观察操作人员是否按照 SOP 操作;换句话说,SOP 也必须是实际可行的。

2) 对证据的尊重

这是目前中国制药企业忽视的另一个关键方面, 主要体现为记录简陋、缺失和随意处理。FDA 对于验证的定义摘录如下: “Establishing documented evidence ... that a specific process will consistently produce a product... (提供书面证据...证明工艺能够一致地生产产品)”。⁸ 在这里, “证据” 是一个非常严肃的法律术语。证据的特征是客观性、特异性、直接相关性, 并且被法律和司法部门承认, 不违反“利益冲突”的原则。^{9、10} 按照美国的证据法律, 企业内部的商业记录是企业赖以做出决定的依据, 是法律承认的证据。⁹ 制药企业生产活动的所有记录, 包括生产记录、检测记录、培训记录、验证记录、校验记录等等, 是其最终放行产品的依据, 应当严肃地作为证据对待。FDA 对药品审批和现场检查, 同样是建立在审核证据的基础之上。

中国制药企业往往忽视证据, 主要表现为记录简陋、缺失和随意处理。或者没有记录, 或者记录不够具体, 或者记录随意涂改, 或者记录保存疏忽、混乱。关键活动均应留存记录; 应当让所有人员明白记录上签名的法律意义; 重要的记录应当双人复核、QA 检查; 应当建立良好的记录保存程序; 记录的内容应与活动直接相关, 避免出现重复而无意义的记录。

后记

中国制剂生产企业经常问的一个问题是: “为什么印度的药企可以进入美国, 中国就那么难?” 印度很长时间都是英联邦国家, 语言、观念和行为习惯上和美国相互接受的障碍比较少。中国制药企业要进入美国市场, 应该更多地访问美国, 更多地使用英语, 了解管理、文化和法律上的异同。文化冲突的存在是正常的, 从另一个角度看, 还为公司学习经验、改善管理、提高国际化水平提供了新的机会。目前进入国际市场的众多医药企业, 不仅仅获得了经济利益, 而且在管理水平和研发水平上, 都有很大提高。

目前中国制药企业进入美国市场更多地是出于对市场利益的追求, 我更希望有一天, 中国也成为世界公认的药品“规范市场”; 那时候十三亿人的巨大市场, 才是中国制药企业的最终归宿。

参考文献

1. 王进,《制剂出口: 先回答八道命题》。医药经济报, 2007 年 3 月 14 日, 第 8 版。
2. Nigel J. Holden 著, 康青等译,《跨文化管理》, 中国人民大学出版社, 2006。
3. 国家食品药品监督管理局令 28 号,《药品注册管理办法》, 2007。
4. FDA, Meeting Summary - Ovarian Cancer Endpoints Workshop, 2006 年 4 月 26 日。
http://www.fda.gov/cder/drug/cancer_endpoints/ovarian_summary.pdf
5. FDA/AACR/ASCO, Meeting Summary – Public Workshop on Brain Tumor Clinical Trial Endpoints, 2006 年 1 月 20 日。
http://www.fda.gov/cder/drug/cancer_endpoints/brain_summary.pdf
6. 美国宪法在线, <http://www.usconstitution.net/miranda.html>
7. 百度知道, <http://zhidao.baidu.com/question/18036944.html?fr=ql3>
8. FDA, GUIDELINE ON GENERAL PRINCIPLES OF PROCESS VALIDATION, 1987 年 5

月。

9. 美国国会众议院司法委员会, *Federal Rules of Evidence*, 2004 年 12 月 31 日。
10. 何家弘,《论证据的基本范畴》。法学杂志, 2007 (28): 28-33。