

The Ideal “Pharmaceutical Quality” Formula

Yuan Di

Beijing Tianheng Pharmaceutical Research Institute Co., Ltd., Beijing, 102402, China

Abstract

The paper compares the draft version of the data management specification issued by the State Administration of Drug Administration for comments, and consults with the quality management personnel of different working years on the fourth edition of the Drug Records and Data Management Specification. Through the comparative study of the world’s pharmaceutical data reliability supervision regulations and the reference opinions on the reliability of China’s pharmaceutical data, the composition and significance of the ideal pharmaceutical quality formula are researched and proposed.

Keywords

quality management; pharmaceutical; drug regulation

理想中的“药品质量”公式

狄媛

北京天衡药物研究院有限公司，中国·北京 102402

摘要

论文比较了国家药品监督管理局发布的历次版本的数据管理规范征求意见稿，并咨询了不同从业年限的质量管理人士关于第四版《药品记录与数据管理规范》的观点。通过世界上药品数据可靠性监管法规的比较研究及对中国药品数据可靠性的借鉴意见，研究并提出了关于理想中的药品质量公式的构成及意义。

关键词

质量管理；制药；药品监管

1 不同版本《药品数据管理规范》的对比

表 1 不同版本《数据管理规范（征求意见稿）》关键点对比

版本及时间	文件名称	基本构成	备注关键点对比
第一版 2016.9.30	《药品数据管理规范》 (征求意见稿)	共 六章 合计 56 条	第一版：时间较早，不过多赘述，与之后版本比较的亮点：共出现五药品“质量风险管理”的要求。
第二版 2017.8.25	《药品数据管理规范》 (征求意见稿)	共 六章 合计 44 条	第二、三版：两个版本有十几处微小的差别。 亮点：整体看第三版比较符合行业的期待，如能将第四版增加的记录和数据等内容与第三版整合，应该能形成一份更加理想的《药品记录与数据管理规范》。
第三版 2018.1.5	《药品数据管理规范》 (征求意见稿)	共 六章 合计 43 条	
第四版 2020.2.28	《药品记录与数据管理规范》 (征求意见稿)	共 六章 合计 29 条 约 3200 字	在第四版，在第三版本上大幅删减： 亮点 1：明确适用范围为药品研制、生产、经营和使用中产生的依法需要向药品监督管理部门提供的记录与数据，删除上一版“产品生命周期全部活动的数据管理”要求。 这一点需要特别关注。 亮点 2：增加记录的定义、类型与载体、管理责任； 亮点 3：增加了数据的定义和类型等要求。

2 医药同仁关于第四版《药品记录与数据管理规范》的看法和观点

(1) 质量管理 5 年经验：相比之前版本的高大上，这个版本更接地气，写的很清晰、很人性化，通俗易懂，便于企业理解和实施^[1,2]。

(2) 质量管理 10 年经验：以前的数据管理主要说 ALCOA，新的版本将记录管理单独提出来，企业需要明确新增相应记录管理的文件，以前数据管理规范没明确哪些文件必须有，尤其没有提到还要建相应的管理制度。

(3) 质量管理 20 年经验：如果以 GXP 这个级别来出的话，上一版更合适。估计是考虑 GSP、GCP、GLP 和研发的人不太懂怎么落地，本来 GXP 这个级别的答案应该是问答题，结果成了选择题，而且是单选题。也就是说，你从你老家来北京，本来可以选择坐飞机、坐火车、骑马等方式，现在规定，你只能骑马，哪怕有高铁也不行。

(4) 制药行业 30 年经验: 行业发展改革期, 规范很多还不完善, 这都是必然要经历的。所以, 会出现很多合法不合理、合理不合法的现象。制药行业有很多奇怪的现象: 以前写的很复杂, 说不符合国情, 盲目照抄翻译欧盟; 现在写简单了, 又说退步不够高大上。其实, 根据现在行业内实验记录书写规范的程度, 如果能按照这个第四版的规范做, 其实非常好。

3 国际上药品数据可靠性监管法规的比较研究及对中国药品数据可靠性的借鉴意义

2018 年 11 月, 由中国药科大学国际医药商学院药事管理系发表了一篇关于中国的《国内外药品数据可靠性监管法规的比较研究》^[1]: 通过对美国 FDA、世界卫生组织 (WHO)、英国药品和医疗保健用品管理局 (MHRA) 以及国际药品监管公约 / 药品监管合作计划 (PIC/S) 的药品数据可靠性监管法规, 并与中国食品药品监督管理局 (CFDA) 相关法规进行对比研究, 结果如下:

首先, 美国 FDA、WHO、英国 MHRA、PIC/S 和 CFDA 都强调了应对系统设置访问权限, 任何进入系统的人员都经过授权, 从而确保数据的保密性和可靠性。

其次, 对于审计追踪功能, 美国 FDA、英国 MHRA、WHO 和 CFDA 都作了明确要求。

最后, 在记录的形式方面, 美国 FDA 和英国 MHRA 均强调了纸质记录和电子记录之间的等效性, WHO 则要求手写原始数据必须录入计算机化系统, 使得数据可追溯, CFDA 则表示两者均可接受; 国际药监机构都很重视风险管理工具的使用。中国第一版《药品数据管理规范》(2016.10.10), 对于进入计算机化系统人员授权的唯一性、保证纸质数据和电子数据之间的等效性等问题的规定仍有欠缺。

表 2 《国内外药品数据可靠性监管法规的比较研究》

参考文献列表

1	张铁军, 韩文涛, 韩静. 数据可靠性对中国制药企业 GMP 检查的影响分析 [J]. 中国新药杂志, 2017, 26 (09).
2	FDA. Warning letters; 2016 (2018-01-30).
3	FDA. Guidance for industry Part 11, Electronic records; electronic signatures: scope and application. (2018-02-20)
4	FDA. Data integrity and compliance with CGMP guidance for industry. (2016-04)
5	WHO. Good practices for pharmaceutical quality control laboratories (GPCL). (2010)

6	项新华, 张河战, 于欣, 等. 初论药品质量控制实验室质量管理规范的基本框架 [J]. 中国药事, 2013, 27 (06):584-591.
7	WHO. Guidance on good data and record management practices. (2016-09-24)
8	MHRA. GMP data integrity definitions and guidance for industry march 2015. (2015-03)
9	冯功, 梁毅. 对完善药品生产企业数据可靠性的思考 [J]. 中国药房, 2017, 28 (13):1732-1735.
10	PIC/S. Good practices for data management and integrity in regulated GMP/GDP environments. (2016-08-10)
11	国家食品药品监督管理总局食品药品审核查验中心. PIC/S 发布的数据可靠性指南与其他机构发布的类似指南的对比. (2017-03-06)
12	国家食品药品监督管理总局. 药品数据管理规范: 征求意见稿. (2016-10-10) (截稿: 2016.09.30)
13	丁静. 制药企业 GMP 文件生命周期管理调查 [J]. 中国药房, 2014, 25 (05):391-394.

个人解读: 根据该文章的参考文献可知, 作者当时收稿时比较研究的国际上的数据可靠性监管法规, 中国的是第一版《数据管理规范》。比较的结果特别指出美国 FDA 和英国 MHRA 均强调了纸质记录和电子记录之间的等效性。在中国第四版《药品记录与数据管理规范》中 (参见第七条), 明确了当电子记录和纸质记录并存时, 应该明确基准记录的形式。

结合作者观点及个人理解: 药品生产企业是药品生产的主体单位, 而实验室是控制药品质量并为药品放行提供可靠数据来源的关键场所, 因此有必要探索合适的方法来保证药品生产企业实验室数据的可靠性, 如建立电子文件流转跟踪登录管理, 限制对电子文件的操作权限, 确保不出现任意篡改或者未经授权进入等情况。只有通过监管方和企业方的共同努力, 才能不断提升企业自身的质量控制体系, 为人民群众提供安全有效、质量可控的药品。

4 个人对于药品质量的再认识

4.1 药品质量初认识

2015 年, 个人作为药品研发从业者第一次系统认识到药品质量的组成。该药品质量认识来源于北京大学国家药物工程管理 (IPEM) 2015 届顾孝诚讲座《药品质量从我做起》, 内容大致如下:

(1) 什么是 GMP——做你所说的, 说你所做的, 并用文件记录下来。

GMP 最简单的说法就是 “Do what you say, say what you do, document what you do”。

GMP 关注 6P, 人员 (People)、厂房 (Plant)、工艺 (Processes)、产品 (Products)、规程 (Procedures)、效益

(Profits)。GMP既不是魔术，也不是尖端科技，只是关于质量规范的法条而已。

(2) 药品质量宫殿——药品质量组成

①坚实地基：生命周期的数据完整性。

②中流砥柱：质量管理规范 GXP、质量源于设计 QbD、质量风险管理 QRM、质量管理体系 QMS、质量标准。

③质量度量手段：质量量度。



图1 药品质量宫殿的示意图

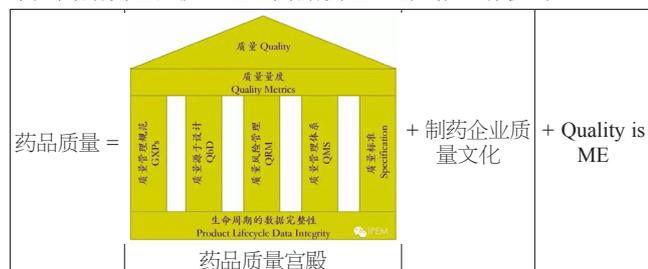
对药品质量的期望，做到质量最低的要求是安全有效，满足预定用途。质量的安全有效必须源于设计，质量不能仅依赖于对最终产品的检验。每一个工艺步骤都应该被控制来最大可能地确保最终产品符合预定的质量标准要求。

(3) 药品质量的参与者—Quality is ME

在讲座讨论环节 IPEM 07 级一名学员提出 $Q=MC^2$ ，其中 Q 代表质量 (Quality)，M= 质量量度 (Quality Metrics)，C= 质量控制 (Quality Control)，而另外一个 C= 中国 (China)，有中国特色的质量管理，引发与会师生热烈讨论。最后主讲者以“Quality is ME”为总结，即药品质量掌握在我们每个从业者的手中。这也引发了现场每一个人的深入思考：作为药品行业从业者，肩上的药品质量责任和为深远意义。

4.2 药品质量再认识

近年来，尤其是 2018 年发生的“长春长生疫苗事件”，越来越感觉到制药企业质量文化对于药品质量的重要作用，个人药品质量再认识之“药品质量”公式，组成如下：



“药品质量”公式释义：

(1) 药品质量宫殿：生命周期的数据完整性、质量管理规范 GXP、质量源于设计 QbD、质量风险管理 QRM、质量管理体系 QMS、质量标准、质量量度等，均来自于监管方和制药企业共同构建的影响药品质量的法律、法规、指导原则、行业规范等的集合。

(2) 制药企业的质量文化：只有在正向积极、能有效落实的药品质量文化的引领下，药品企业和行业从业者才会找到适合“药品企业发展及药品职业发展”的肥沃土壤。

企业与员工达成了关于药品质量的共识，企业就具备了自发实现药品质量、自我纠偏的质量管理机制，才能使企业与员工、员工与企业，达成关于药品质量的高度共识，进而有效指导药品研发、生产、经营和使用环节，才能源源不断得为药品使用者提供安全有效、质量可控的药品。不再流于形式，不再纠结于事务和末节，而是真正将有限的精力放到更重要的影响药品质量的实现要素中去！

那么问题来了，制药企业自身如何将本企业及员工达成的质量共识有效落地呢？答案已经不言而喻了，就是每个企业对“质量管理体系”进行建设和持续改进。笔者想行业同仁已经很熟悉中国 GMP2010 指南中的质量管理体系了^[4]，再次整理出来供行业同仁参考。

中国 GMP 关于质量管理的规定也在不断发展和完善。中国 GMP (1998 版) 关于质量管理的规定仅局限于对质量管理部门的主要职责描述 (参见中国 GMP (1998 版) 第十章 质量管理)，更多关注于具体质量要素及其过程，中国 GMP (2010 版) 较以前更加向国际性管理规范靠拢，提出了质量管理体系的概念，而且将药品质量管理体系的建立提到了新的高度。

本指南在紧密结合这些 GMP 的要求，并与国际权威指南的质量管理体系基本理念保持一致的基础上提供实施指导。指南的基本架构以及各组成部分之间的关系如下图 2 所示：通过质量管理体系概述简要介绍其发展和演变过程、明确相关的基本概念和它们之间的相互关系、阐述企业所建立的质量管理体系应具备的基本职能；全面介绍贯穿产品质量实现全过程的质量管理要素、各要素相关的质量活动及其管理程序；详细介绍确保质量管理有效实施的质量保证要素、明确各要素的管理流程；强调了质量风险管理方法在药品生产质量管理中的运用；具体归纳了质量管理体系的文件表现形式。

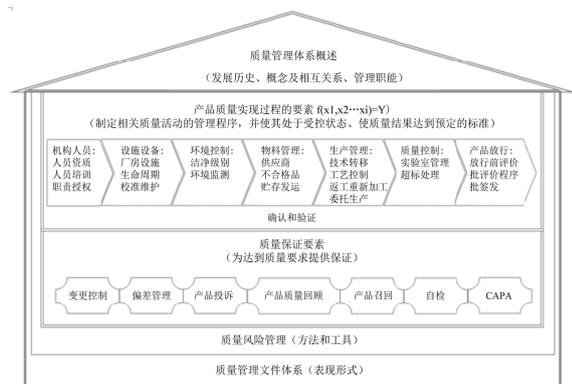


图2 中国 GMP (2010 版) 质量管理体系模型图

(3) Quality is ME: 当每一位药品从业者都具备了实现药品质量的初心和决心, 即认识到药品质量掌握在我们每个

从业者的手中。中国制药真正走向世界, 达到与境外原研药品相同的质量水平就指日可待了。

参考文献

- [1] 《药品数据管理规范》再次向社会征求意见 [J]. 中国医院院长, 2018(02):14.
- [2] 陈曦. 国家食品药品监管总局食品药品审核查验中心公开征求《药品数据管理规范》的意见 [J]. 化工与医药工程, 2016(05):29.
- [3] 雕钰惟, 孙红, 梁毅. 国内外药品数据可靠性监管法规的比较研究 [J]. 中国药房, 2018(22):3042-3045.
- [4] 高蓉. 基于医药经营企业质量管理体系的分析 [J]. 智慧健康, 2019(21):22-23.