

中国医药企业出口美国的必经之路——FDA的cGMP工厂审核

阿兰·舒瓦茨

近期，我们在河北省石家庄市参加了由河北制药协会举办的一场有关FDA法规的专题报告会。该会议由中国贸促会产品检测认证代理中心协办，与会者大概有50家企业，70多位参会代表和相关人员。会议内容主要为如何应对FDA GMP审核以及符合cGMPs法规需要的条件和措施。

28年期间，我们一直致力于医疗器械和制药方面的FDA法规研究以及咨询服务，帮助国内外数家企业认识和了解并符合FDA GMP法规。

MDI的首次成功案例是帮助国外企业了解FDA新颁布的一项有关医用手套的法规，该法规不仅强制执行cGMP，而且严格要求510(k)申报。因为艾滋和肝炎流行的严峻形势，美国国会为了确保医用手套的安全使用，对适用该产品的法规标准作了更新和更严格的规范。1986年，台湾的出口产品被美国拒之门外。对于台湾手套协会的400多家会员企业，申请和达到FDA法规标准成为一个重大难题。这些企业中有百分之九十要么始终攻不下这个难题，要么干脆放弃出口美国的销售计划。

另外百分之十的企业却能够成功保证合格的质量体系和生产一致符合性，顺利完成FDA审查。这对他们保持和增长美国市场分额起到很大的积极作用。

再举个例子。90年代初，从巴基斯坦锡亚尔科特进口到美国的一次性使用的外科手术手部医疗器械引起了FDA的注意。该进口产品加贴了“不锈钢”的标识，实际上并没有达到所要求的标准。FDA随同该不锈钢的供应商，造访了锡亚尔科特市的几家企业。根据FDA规定，这种产品虽不需要进行510(k)申报，但一定要符合GMP规定。经审核后，FDA发表公告，声明所有巴基斯坦出产的这种器械必须经过GMP批准，才可以进入美国市场。GMP必须由FDA认可的专业机构认证。如同台湾的手套产业一样，大批的不了解和没有执行FDA政策法规的产业都被淘汰出局。但是，也有很多企业通过我们的专业指导和帮助(MDI是FDA认可的GMP认证机构之一)，成功将产品销往美国。

对于有关手套的例子，我需要声明一下美国国会和FDA的最终目的并不是要阻止那些企业的出口，而是在于要确保在美国市场上销售的医疗器械和药品完全符合他们规定的标准和要求，并且生产运作和流程体系完按照GMP法规来执行。

这两个案例都表明，掌握GMP法规并按照其法规进行生产的企业在商业领域内会更具竞争优势。这些企业一直不遗余力地学习FDA政策法规，努力达到其要求和标准，事实也证明他们获得了良好的经济回报。

但是在这两个例子中，台湾的手套制造协会和锡亚尔科特手部外科医疗器械协会不谋而合地在寻找一种去符合标准的“捷径”。那么什么是捷径？顾名思义，即解决难题的一种最简单有效的方法或高招。我们遇到的所有人都认为一定会有有一种简单的途径通向那些法规标准，和它们零距离接触。其中很多企业一开始便会要求得到“质量手册”和GMP证书以重新出口产品。他们不懂得GMP审核是一个系统化的过程。绝不是用一根魔棍就让企业能够如愿所偿那样戏剧化。

在锡亚尔科特，我们需要用一个月的时间，帮助那些企业建立和完善他们的质量体系，为他们的员工组织培训，接下来，我们要审核所有的文件资料，以确定他们是否能符合GMP标准。如果没有这些程序，那么FDA将审查他们的首批出口货物，如果审核结果不合格，将会提出严重警告，并禁止再出口这些商品。不了解和不重视GMPs的企业都会遇到上述情况。

台湾的手套出口企业也是如此。不过现在，经过十多年的努力，很多企业都能够顺利将在GMP法规严格控制下生产的产品出口到美国市场。现在我们正在为另一个国家的一个产业领域内的企业提供指导，他们也同样不可避免地希望找到一个捷径，通过FDA批准。目前，中国的药业很看好美国市场。我了解到中国的整个西药产业接近20亿美金，具有巨大的市场潜在资源，但一个重要屏障就是FDA和cGMP。

很惊喜地看到 FDA 和 GMP 受到更大程度的关注。这次石家庄报告会上,我们很高兴能为所有与会者解答他们提出的各种问题,并且有幸参观访问了几家大型药厂,就他们关注的问题作了研讨。

我们所拜访的这几家药厂均生产中药和西药。他们的大多数生产设备很新,使用期还不到5年。我们得知,这些企业正计划生产活性药物成分(英文简称 API),销往美国(该成分要求具备药物控制记录,英文简称 DMF),或者出口普通药剂产品(要求 ANDA 申请)和一些特种药物(要求 NDA 申请)。每家企业都十分清楚这些药品的申请批准都必须先经过 FDA 的工厂审查。

不知如何应对 FDA 的审核以及对通过审核缺乏信心,这些因素导致企业延滞他们的商业计划,从而不能在有效的时机内完成或达到他们的市场目标。在访问中,我们深感于他们为了将来能够通过 GMP 审查所做的一切准备工作,无论是方案还是计划细则,但是似乎处处存在有悖于 GMP 基本规定的问题。这让我们感到他们对 GMP 的认识还远远不够。

我们沿着厂房洁净的走廊慢行时,企业的管理者问到我们对所见的生产情况有什么看法以及是否能通过 FDA 审核。可是我们并没有见到任何生产文件和流程,这就如同他们希望我们在看到形色鲜美的中国菜肴时能够告诉他们菜肴的味道如何。对此,我们只能猜测可能性的结果,如果没有实际的程序评估、验证和文件审核,猜测根本就是毫无意义的。我们收到很多问题诸如“我们能否。。。”“。。。这样是不是就可以。。。”“如果我们已经。。。是不是必须要对设备和流程进行验证?”等等。

我们只能做如下回答,“如果您按照 FDA 的要求和法规采取。。。措施,就不会有问题。”

总的来说,我们拜访的这些企业都从事不同类型产品的生产。每一种产品和每一个生产流程都有其关键的和规定性的指标和参数,因此也需要不同级别的审查。

如前所述,不管是中国的企业,还是台湾的,巴基斯坦的或者是美国本土的企业,对任何人来说,是没有通过 cGMP 的捷径的。

以下是我为诸位提供的一些指导步骤和建议:

- 1、企业应当建立一个专门负责该项目的小组
- 2、这个小组成员应当接受 FDA/cGMPs 的培训,并且熟悉 FDA 对他们的产品和生产所制定的相应法规和政策。
- 3、应当对该项目制订一个统一的时间期限。

4、对生产程序和所要出口的产品作合理的评估以及是否要申请 API 的批准。

5、企业应当先开始生产和出口 APIs,然后转向最终配药构成。

6、对于重要的生产环节要制作出明确的流程图。

7、应当有通晓 FDA 法规的专业人员对该项目的工作作出阶段性分析,以确定下一步该如何做,该如何按照 FDA 的现场审查规定做相应的准备。

8、清晰有条理的列出需要采取的一系列正确的措施,并指明:

a.负责人和执行者。b.完成的预计时间。c.实际完成日期 d.校验日期。

9、召开周例会来监督管理该进程及处理一些临时发生的事宜。

10、委派一位负责检验的专业人员协助准备草案和监督验证过程。

11、一旦按照 GMPs 执行的流程完成后,安排一个审核演习,由具有丰富 FDA 的专业人士来进行。

12、保持 FDA 审核前的一切准备工作

13、在 FDA 现场审核期间,请一位熟悉您的生产流程的 GMP 专家,参与现场审核,协助应答 FDA 的提问。

中国的 GMP 和美国的 GMP 十分相似。中国政府非常重视制药企业的质量体系和生产流程。甚至,中国企业要按照时间表来通过 GMPs,否则不能得到国内的认可。我们得知很多中国制药企业因不能符合规定而关门倒闭。

据了解,中国的 GMP 执行近年新兴起来,而美国的 GMP 法规已有 40 多年的历史。cGMP 中的 c 表示“最新最近的”,这说明 FDA 可以根据他们所获知的当前的产业现状来随时调整和更新法规政策。这样的机动性有时也会使美国本土的企业一筹莫展,而对非本土的企业来说,要及时获悉随时可能发生的变化是难上加难,尤其还存在语言差异。

产品的类型可以决定通过 GMP 的时间。比如,完成 API 的 GMP 符合时间要大大短于血管注射剂的时间。而一种固体药剂成分可能会介于两者之间。

根据我们以往的经验,对于 API 或者固体药剂构成产品来说,要使整个生产体系和流程符合 GMP 法规需要 6 到 12 个月的时间,而一种消毒药液则需要更长的时间。当然,时间长短取决于企业生产体系的现状,哪些流程需要审核,企业的积极配合和时效性工作等等。

符合 FDA GMP 法规并通过批准,是项艰巨的

工作。没有任何捷径，却有明亮的引航灯指引你向成功的方向前进。

作者档案：阿兰·舒瓦茨，MDI执行副总裁，曾在FDA担任调查官员，自1978年起，舒瓦茨先

生致力于世界范围内的卫生保健产业的咨询服务，曾在各地就FDA规则应邀发表演讲，发表过多篇著作，是FDA授誉的专家。MDI作为资深的官方咨询认证机构，和CCPIT/CCUS合作已达5年之久。