结合 PIC/S GMP 探讨国内原料药生产质量管理策略

Exploring Quality Management Strategies for Active Pharmaceutical Ingredient Production in the Context of PIC/S GMP in China

张浩楠，耿革霞，李丽平，王瑶瑶，李晓鹏*

（河北省药品职业化检查员总队（南片区），河北石家庄 050090）

ZHANG Haonan, GENG Gexia, LI Liping, WANG Yaoyao, LI Xiaopeng*

(*Hebei Province Pharmaceutical Professional Inspector Corps, Shijiazhung 050090*)

摘要：为进一步推进我国药品检查标准和质量管理体系与国际接轨，文章从整体差异和内容差异 2 个维度，详细对比了 PIC/S GMP 指南第二部分与我国现行 GMP 的异同，深入分析了 PIC/S GMP 指南第二部分的监管理念与核心要求。通过结合我国当前监管实践，进一步探讨了双方在章节分布、适用范围 2 个关键方面和人员管理、厂房与设施、变更管理、产品上市后监测、生产过程控制 5 个重点环节的差距，并提出了具体的管理优化策略。期望该文为我国原料药生产企业提升质量管理水平、优化生产质量管理体系、适应未来监管环境的发展趋势提供一定的思路。

关键词：GMP；PIC/S；原料药；生产现场；质量管理

中图分类号：R95　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2025)11-1480-06

引用：张浩楠，耿革霞，李丽平，等．结合 PIC/S GMP 探讨国内原料药生产质量管理策略［J］．中国医药工业杂志，2025, **56**(11)：1480-1485．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.11.017

1995 年，国际药品检查合作计划（The Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme，PIC/S）成立，是欧洲国家为促进药品贸易自由化所建立的药品检查合作机制。截至 2023 年 6 月，PIC/S 由来自全球（欧洲、非洲、美洲、亚洲和大洋洲）的 56 个药品监管机构组成[1—2]，是国际药品生产 GMP 领域的权威机构。2023 年 11 月，PIC/S 致函我国国家药品监督管理局，确认国家药品监督管理局的正式申请者身份。目前，我国已成为全球最大的原料药生产基地和原料药出口国[3]，如果成为 PIC/S 成员，将推动我国 GMP 标准和相关技术指南的更新和完善[4]，加快药品生产管理的国际化。

2023 年 8 月，PIC/S 在官网（https://picscheme.org/）正式发布了最新 GMP 和相关附录[5]。我国《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》于 2011 年 3 月 1 日起施行；其原料药附录于 2011 年 2 月 24 日发布，2011 年 3 月 1 日起施行。在此之后，我国未发布原料药方面的 GMP 更新版本。由于我国与 PIC/S 体系在产业基础、监管文化和法律框架上存在不同，且双方发布规范的时间间隔较长，在内容描述、监管重点等方面存在一定的差异。

本文从章节分布、适用范围、规范内容等方面，对比我国《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》及其原料药附录[6—7]，与《PIC/S GMP 指南（PE 009-17）第二部分》[PIC/S GMP Guide（PE 009-17）Part Ⅱ][8]（以下简称“PIC/S GMP Part Ⅱ”）的差异，并结合差异内容对原料药企业质量管理体系提出优化建议，以期提升原料药的企业管理能力，保证企业质量管理体系有效运行。

1　整体差异

1.1　章节分布

PIC/S GMP Part Ⅱ包含“总则”“质量管理”“人员”“建筑物和设施”“工艺设备”“文件和记录”“物料管理”“生产和过程控制”“原料药和中间体的包装和贴标”“储存和分发”“实验室控制”“验证”“变更控制”“物料的拒绝放行和再使用”“投诉和召

收稿日期：2025-05-07

作者简介：张浩楠，工程师，从事化学制剂、疫苗等药品质量管理的研究。

通信作者：李晓鹏，正高级工程师，从事药品质量管理、药品 GMP 检查体系的研究。

回”“受托生产商（含实验室）”“代理商、中间商、贸易商、经销商、分包装商和重新贴签方”“细胞培养 / 发酵生产原料药专用指南”“临床试验用原料药”“术语”，共 20 个章节。

我国 GMP 原料药附录包含范围、厂房与设施、设备、物料、验证、文件、生产管理、不合格中间产品或原料药的处理、质量管理、采用传统发酵工艺生产原料药的特殊要求、术语，共 11 个章节。

对比 PIC/S GMP Part Ⅱ与我国 GMP 附录的章节分布情况可观察到，我国 GMP 附录中未涉及“第 16 章：受托生产商（含实验室）”和“第 17 章：代理商、中间商、贸易商、经销商、分包装商和重新贴签方”这 2 章节内容。我国 GMP 附录主要针对药品生产企业，监管重点在于生产环节的直接责任主体（生产企业）；中间商、经销商等流通环节的管理多由《中华人民共和国药品管理法》《药品经营质量管理规范》等法规覆盖。在委托生产方面，《药品生产监督管理办法》[9] 第四十二条中已明确规定，“经批准或者通过关联审评审批的原料药应当自行生产，不得再行委托他人生产。”

因此，建议原料药生产企业在经营流通方面参考 PIC/S GMP Part Ⅱ第 17 章相关内容，同时继续按照我国现行法律法规要求，通过合同约束、定期审核和风险控制等手段，强化供应链透明度，从而确保能够持续满足 PIC/S 及我国 GMP 的要求。

1.2 适用范围

PIC/S GMP Part Ⅱ中 1.2 项规定，“本指南适用于人用和兽用药品所需的原料药的生产；适用于非无菌原料药生产，无菌原料药生产中非无菌生产工序的操作；无菌原料药灭菌过程和无菌生产过程需参照成员所颁布的 GMP 原则和指南执行”。此外，1.2 项中还规定，“以血液或血浆为原料所生产的原料药，GMP 指南附录中不适用的所有其他活性起始物料，临床研究用药品中所需原料药的生产，中间体生产的各步骤操作”等情形，同样适用。

我国 GMP 原料药附录的适用范围为，“非无菌原料药生产及无菌原料药生产中非无菌生产工序的操作，且原料药生产的起点及工序应当与注册批准的要求一致”。同时，无菌药品附录的适用范围为“无菌制剂生产全过程以及无菌原料药的灭菌和无菌生产过程”。经对比，除因行政职能划分原因，我国 GMP 未涵盖兽用药品原料药和中间体生产所用原料药，其他适用范围基本一致。

PIC/S GMP Part Ⅱ对化学合成、动物来源、植物提取、植物药提取、经粉碎或磨粉后的植物药组成的原料药、生物技术（发酵 / 细胞培养）、“传统”发酵工艺原料药，这 7 种生产类型的适用步骤进行了规定，适用范围如表 1 所示。我国 GMP 则要求原料药生产企业依据获批的注册标准，执行原料药生产过程控制步骤。

目前，我国国家药品监督管理局药品审评中心依据科学性、风险控制、合规性、一致性的审评审批原则，通过对合成路线、起始物料理化性质、杂质控制情况等进行综合评估分析，审批原料药注册

表 1 PIC/S GMP Part Ⅱ在原料药生产中的适用范围

Tab.1 PIC/S GMP Part Ⅱ Application Scope across API Manufacturing Processes

生产类型	PIC/S GMP Part Ⅱ指南的适用环节（阴影部分）				
化学合成	原料药起始物料的生产	原料药起始物料引入工艺的过程	中间体生产	分离和纯化	物理加工和包装
动物来源	器官、液体或组织的采集	切制、混合和 / 或初步加工	原料药起始物料引入工艺的过程	分离和纯化	物理加工和包装
植物提取	植物的采集	切制和初步提取	原料药起始物料引入工艺的过程	分离和纯化	物理加工和包装
植物药提取	植物的采集	切制和初步提取	/	进一步提取	物理加工和包装
经粉碎或磨粉后的植物药组成的原料药	植物的采集和 / 或培养和收割	切制 / 粉碎	/	/	物理加工和包装
生物技术（发酵 / 细胞培养）	主细胞库和工作细胞库的建立	工作细胞库的维护	细胞培养和 / 或发酵	分离和纯化	物理加工和包装
“传统”发酵工艺原料药	细胞库的建立	细胞库的维护	接种和发酵	分离和纯化	物理加工和包装

申报，确保原料药的生产质量可控。

但原料药申报阶段，缺少相关文件明确国内外对原料药的不同控制步骤。针对这一差异，建议原料药企业在研发原料药合成路线时，依据 ICH Q7 和 Q11 指导原则，参照 PIC/S GMP 与我国 GMP 要求，对合成路线、起始物料物理化学性质、工艺控制能力、杂质残留等进行充分评估[10]，选择合适的原料药合成路线，保证生产工艺能够满足现行环境下国内外监管要求。

2　内容差异

PIC/S GMP Part Ⅱ与我国现行 GMP 均秉承质量源于设计的药品监管理念。但因生产情形、监管尺度、适用范围上存在不同，除“第 14 章：物料的拒绝放行和再使用”“第 16 章：受托生产商（包括实验室）”“第 17 章：代理商、中间商、贸易商、经销商、分包装商和重新贴签方”“术语”章节外，其余章节内容均存在差异。

分析表明，PIC/S GMP Part Ⅱ主要在人员管理、厂房与设施、上市后监管、生产过程控制、变更控制等 5 个方面的内容与我国 GMP 有较大差异，具体如下。

2.1　人员管理

PIC/S GMP Part Ⅱ对提供咨询服务的顾问的教育背景、培训经历和实践经验等方面提出了详细的要求。例如：3.30 项下阐述，“为中间体或原料药生产和控制提供咨询服务的顾问，应当具备足够的教育背景、培训经历和实践经验，或咨询顾问能同时满足上述要求，确保能够在受聘领域提供咨询”；3.31 项下阐述，“应当记录顾问的姓名、地址、资质和提供的服务类型”。因原料药注册、GMP 监管理念升级、提升人员素质、优化管理体系等多方面需求，企业聘用行业顾问为新产品注册及质量管理提供帮助的现象日益明显。

建议原料药生产企业在人员管理过程中参照国内外的法规与技术指南[11]，采取以下 3 项措施完善人员管理体系。

①建立顾问管理制度或文件，指导企业对顾问的聘用、解聘、续聘工作；同时对顾问的资质进行书面确认，并以书面形式对顾问提供的服务、责任、权利和义务进行约定。

②所聘用的个人或组织应具备足够的注册、生产或质量管理实践经验。

③企业应与顾问签订聘用协议，通过协议对顾问的服务内容、责任及授予权限、劳务支付、聘用期限、保密要求、争议调解、合同的解除和终止等内容进行约定。

原料药生产企业可委托顾问解决具体事务，但最终仍需由原料药生产企业对产品质量负最终责任。

2.2　厂房与设施

PIC/S GMP Part Ⅱ对车间盥洗设施、空调回风质量控制等方面提出了高要求，强调车间、公共设施在设计和建造时，应考虑最大限度地降低污染和交叉污染的风险，突出质量源于设计的理念[12]。

“第 4 章：厂房与设施”中明确要求。4.20 项下描述，“应当对所有可能影响产品质量的公用设施（如蒸汽、气体、压缩空气，加热、通风和空调系统）进行确认，并适当监测，超出限度时应当采取相应措施。应当保存这些公用设施的图纸”；4.21 项下阐述，“应当根据情况提供足够的通风、空气过滤和排气系统。该类系统在设计和建造时应当考虑最大限度地降低污染和交叉污染的风险，并配备设备来控制与生产阶段相适宜的空气压力、微生物（如适用）、粉尘、湿度和温度。应当特别关注原料药生产暴露区域”。

建议原料药生产企业采取以下 3 点措施，加强对原料药生产过程的环境控制。

①对新安装通风、空气净化及排气系统的设计合理性、生产适用性进行确认，系统的用户需求说明（user requirement specification，URS）中应包含新建系统基于风险的空间划分情况，基于生产工艺的空气最大需求量、微生物控制能力、洁净度要求、温度和湿度控制范围等内容。

②基于风险评估结果来制定环境监测计划[12]，风险评估应涵盖系统运行参数、过滤性能、温度和湿度控制能力等方面，并考虑系统运行能力对环境监测计划的影响。

③对原料药暴露操作（如出料、磨粉、分装等工序）所在区域进行重点监测，并通过风险评估方式，定期评估监测项目、取样方法、监测频率，以及行动限、警戒限等内容。

2.3 变更管理

PIC/S GMP Part Ⅱ中的 13.17 项提出，“当原料药企业发起生产工艺和过程控制参数变更后，应当将质量影响情况及变更内容告知下游制剂企业”。因此，应关注原料药生产企业与制剂生产企业的沟通情况，以保证制剂产品质量稳定、可靠。

我国《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》中对原料药生产过程涉及的变更情形、变更程度、验证工作等内容已有详细描述，同时 GMP 正文中也对变更发起、处理流程进行了规定，原料药生产企业需按照指导原则的规定开展变更活动，并完善变更流程。

建议原料药生产企业和下游客户签署质量协议，并按照协议内容及行业要求来确定沟通情形。通常，改变理化性质、影响原料药或制剂质量的变更应主动通知下游客户，具体有以下 2 点。①原料药企业应将工艺变更情况告知制剂企业作为变更过程的一部分；②原料药生产企业与制剂生产企业的沟通方式及流程应形成文件，便于后续记录追溯与留存。

2.4 产品上市后监测

PIC/S GMP Part Ⅱ中要求企业关注原料药质量体系中召回及投诉处理的实施情况，并确保处置程序的有效性。例如，“第 15 章：投诉和召回”详细规定了投诉处理过程中应记录的内容。结合我国大部分原料药销售渠道较为单一且集中，对原料药召回及投诉情况关注度不高的现状，原料药生产企业一般关注是否建立处置程序，未对处置程序的有效性进行确认[13]。

建议原料药生产企业进一步完善异常事件处置程序，具体有以下 4 点。①建立投诉处理程序，对于书面或口头的投诉均需进行调查；②配备具有合适资质的人员或部门对投诉进行管理，并在公司内部明确职责；③注重企业内部沟通以及与制剂企业沟通的重要性；④对可能受影响的其他批次产品进行延伸调查。

2.5 生产过程控制

PIC/S GMP Part Ⅱ非常关注原料药生产过程中计算机化系统的验证情况，以确保生产过程控制的稳定性以及工艺参数监测的准确性。

“第 5 章：工艺设备”中规定，“对已确认的商业化计算机软件不需要开展同等程度的测试。若现有系统在安装时未经验证，如有足够的证据，可对其进行回顾性验证”。“第 8 章：生产和过程控制”中规定，“应当在主要设备单元上标明工作状态，或以文件形式、计算机控制形式或其他方式标明以上信息”。

建议原料药生产企业充分利用风险管理方法，对计算机化系统进行全生命周期的确认与验证。对安装较早或未经安装验证的计算机系统，在运行数据充足的情况下，可进行回顾性验证以代替设备确认。建议原料药生产企业在生产过程中关注计算机化系统验证情况，完善计算机化系统验证程序。具体有以下 3 点。

①现行原料药在进行新建计算机化系统验证时，可依据 PIC/S 发布的《GxP 监管环境下的计算机化系统规范（Good Practices for Computerized Systems in Regulated “GxP” Environments）》开展评估工作；并参照《制药机械（设备）计算机化系统验证指南：GB/Z 4234—2023》，制定系统验证方案，开展计算机化系统验证工作。

②关注原料药生产企业的计算机化系统是否能够实现全生命周期管理。对于未经过安装确认的计算化系统，通过运行数据分析汇总、系统影响性评估、风险分析等方式，确认合理的回顾性验证内容及周期。

③对计算机化系统采取权限控制和密码管理等措施，以保证数据完整性。例如，避免发生未授权人员获得或篡改数据的情况。此外，企业需按照质量管理要求对计算机化系统进行管理，并制定电子数据的保护措施。

2.6 其他

除上述 5 个方面外，PIC/S GMP Part Ⅱ在部分

条款也有详细描述，具体有以下 3 点，建议原料药生产企业予以关注。

①“第 4 章：厂房和设施”规定，“非无菌原料药进一步用于生产无菌药品时，最终分离和精制阶段的工艺用水应监控微生物总数、控制菌和内毒素”。在我国，非无菌原料药精制阶段的工艺用水应至少符合纯化水的质量标准。对于非无菌原料药进一步用于生产无菌药品的情况，建议参照 PIC/S 内容，对最终分离和精制阶段工艺用水的微生物总数、控制菌和内毒素进行监测，防止工艺用水对产品质量产生影响。

②原料药生产过程的中间控制项目及其可接受标准是否基于研发阶段信息或历史数据获取。企业应充分评估工艺参数监控、生产过程检测、中间体检测等操作，以保证全面监控关键参数，制定合理控制标准以及明确中间体取样方法。

③“第 18 章：细胞培养 / 发酵生产原料药专用指南”中规定，“所用原料（如培养基、缓冲组分）可能导致微生物等污染物的生长。企业需要对原料药或中间体的来源、制备方法和预期用途进行评估，必要时，在生产过程中对生物负荷、病毒污染和 / 或内毒素进行控制，并在工艺的适宜阶段进行监测”。因此，建议原料药生产企业关注细胞培养 / 发酵工艺。

此外，针对非典型原料药生产工艺过程中使用动物源材料的情况，原料药生产企业需重点对病毒进行控制，开展动物源材料的潜在污染研究、病毒检测及病毒去除 / 灭活方法验证等工作，以降低产品在病毒污染方面的风险。

3　对我国原料药质量管理的启示

对比结果表明，PIC/S GMP Part Ⅱ更加关注前期设计对产品质量的影响，我国 GMP 则强调原料药生产过程的风险可控。伴随着药品生产控制的完善和监管要求的细化，原料药质量管理理念不断改进[14]，原料药生产过程检查和监管措施不断优化，国内外的原料 GMP 监管理念将趋于统一。

基于我国已申请加入 PIC/S 的事实和下一步申报流程安排，我国正参照 PIC/S GMP 内容，有序开展 GMP 对标文件的更新工作[15—17]。原料药生产企业需深入学习 PIC/S GMP Part Ⅱ，理解其监管理念和指导要求，持续提升生产质量管理理念，优化生产质量管理体系，从而更好地应对未来挑战。

参考文献：

[1] PIC/S．Bulgaria/BDA and Saudi Arabia/SFDA join PIC/S[EB/OL]．(2023-06-12)[2024-05-10]．https://picscheme.org/en/news?dateselect=2023．

[2] 郑永侠，杜　婧，杨　悦，等．国际药品检查组织（PIC/S）申请加入程序及对我国的启示[J]．中国医药工业杂志，2019, **50**(9)：1059．

[3] 白宛松．我国已成为全球第二大医药消费市场[EB/OL]．(2017-07-12)[2024-12-11]．http://www．ce．cn/xwzx/gnsz/gdxw/201707/14/t20170714_24209207．shtml．

[4] 国家药品监督管理局．国家药品监督管理局启动药品检查合作计划（PIC/S）预加入申请工作[EB/OL]．(2021-09-29)[2024-12-11]．https://www．nmpa．gov．cn/yaowen/ypjgyw/ypyw/20210929162552105．html．

[5] 国家药品监督管理局．国家药监局关于发布《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》临床试验用药品附录的公告（2022 年第 43 号）[EB/OL]．(2022-05-27)[2024-12-11]．https://www．nmpa．gov．cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20220527182006196．html．

[6] 国家食品药品监督管理局．药品生产质量管理规范[EB/OL]．(2011-01-17)[2024-12-11]．https://www．samr．gov．cn/zw/zfxxgk/fdzdgknr/bgt/art/2023/art_d5e1dbaa8f284277a5f6c3e2fc840d00．html．

[7] 国家食品药品监督管理局．关于发布《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》无菌药品等 5 个附录的公告[EB/OL]．(2011-02-24)[2024-12-11]．https://www．nmpa．gov．cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20110224164501312．html．

[8] lCH．Guide to good manufacturing practicefor medicinal products part II[EB/OL]．(2023-08-25)[2024-12-11]．https://picscheme．org/en/publications．

[9] 国家市场监督管理总局．药品生产监督管理办法[EB/OL]．(2020-01-22)[2024-12-11]．https://www．samr．gov．cn/zw/zfxxgk/fdzdgknr/fgs/art/2023/art_65070d0ee03a4109ac831ee7b3cee51c．html．

[10] 赵　燕．化学合成原料药国际注册中起始物料选择探讨[J]．有机化工，2024, **50**(1)：19-21．

[11] 高天兵，郑　强．药品生产质量管理规范（GMP）第 2 版

原料药 [M]. 北京 : 中国医药科技出版社 , 2023.
[12] 颜若曦. 药品生产洁净环境监测要点的研究与分析 [J]. 中国医药工业杂志 , 2023, **54**(10): 1510-1516.
[13] 孙 煜 , 吕思伊 , 魏 曼. 湖北省原料药 GMP 认证中发现的主要缺陷及建议 [J]. 中国药事 , 2018, **32**(9): 1264-1270.
[14] 陈 炜 , 杨 凯 , 徐一鸣 , 等. 质量风险管理在原料药生产中的应用研究 [J]. 中国医药工业杂志 , 2022, **53**(3): 399-406.
[15] 唐文燕 , 张 闯 , 颛孙燕. PIC/S GMP 无菌药品附录对我国无菌药品检查的影响 [J]. 中国药事 , 2023, **37**(5): 499-503.
[16] 王 丹 , 杨敬鹏. 结合 PIC/S GMP 无菌药品附录修订探讨国内无菌药品生产现场检查策略 [J]. 中国生物制品学杂志 , 2023, **36**(11): 1403-1408.
[17] 吴 晶 , 王 晗 , 孙 文 , 等. PIC/S GMP 草药药品生产附录与我国 GMP 中药饮片、中药制剂附录及相关法规的对比与思考 [J]. 中国药事 , 2024, **38**(12): 1345-1350.

(上接第 1474 页)

[4] EMA. Azopt: EPAR-scientific discussion [EB/OL]. [2024-08-20]. https://www. ema. europa. eu/en/documents/scientific-discussion/azopt-epar-scientific-discussion_en. pdf.
[5] EMA. Nevanac: EPAR-scientific discussion [EB/OL]. [2024-08-20]. https://www. ema. europa. eu/en/documents/scientific-discussion/nevanac-epar-scientific-discussion_en. pdf.
[6] CHOWHAN M A, GHOSH M, ASGHARIAN B, *et al*. Carboxyvinyl polymer-containing nanoparticle suspensions: US, 20110135743A1 [P]. 2014-06-09.
[7] 李 菁 , 吴卫军 , 辛洪亮 , 等. 硝酸毛果芸香碱眼用液晶纳米粒的研究 [J]. 成都医学院学报 , 2013, **8**(3): 257-261.
[8] 王清清 , 陈明龙 , 胡 霞 , 等. 马来酸噻吗洛尔立方液晶纳米粒眼用制剂的制备和表征 [J]. 药学学报 , 2018, **53**(11): 1894-1900.
[9] EMA. Guideline on the sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container. [2024-09-10]. https://www. ema. europa. eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-sterilisation-medicinal-product-active-substance-excipient-and-primary-container_en. pdf.
[10] 国家药品监督管理局药品审评中心.《化学药品注射剂灭菌和无菌工艺研究及验证指导原则 (试行)》[EB/OL]. (2020-12-31)[2024-08-20]. https://www. cde. org. cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=db5d8a945c63757cf7e4fd35263a5ad3.
[11] 程思绮 , 张 芸 , 王亚敏. 化学药物钴 60 辐射灭菌的药学评价关注点 [J]. 中国新药杂志 , 2024, **33**(12): 1219-1223.
[12] ISO. ISO11137-1 2025 part1: requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices [EB/OL]. https://www. iso. org/standard/81721. html.
[13] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 药品 GMP 指南 : 无菌制剂 (上册)[M]. 2023 年版. 北京 : 中国医药科技出版社 , 2023.
[14] HASANAIN F, GUENTHER K, MULLETT W M, et al. Gamma sterilization of pharmaceuticals--a review of the irradiation of excipients, active pharmaceutical ingredients, and final drug product formulations [J]. PDA J Pharm Sci Technol, 2014, **68**(2): 113-137.