

白橡树医药咨询有限公司

The WhiteOak Group, LLC.

| 分享 进取 求真 务实

白橡树咨询·专注于中美欧法规注册&合规咨询

药包材GMP对行业挑战和应对

陈起迅

目录

CONTENT

01 药包材GMP起草背景简介

02 公告内容解读

03 挑战和应对

01

药包材GMP起草背景简介

药包材GMP起草背景简介

- 中国医药包装协会团体标准《药包材生产质量管理指南》(T/CNPPA 3005-2019)已于2019年5月8日发布，自2019年5月8日起实施。
- 2019年8月26日，新修订的《中华人民共和国药品管理法》经十三届全国人大常委会第十二次会议表决通过，于2019年12月1日起施行。

第四十六条 直接接触药品的包装材料和容器，应当符合药用要求，符合保障人体健康、安全标准。

对不合格的直接接触药品的包装材料和容器，由药品监督管理部门责令停止使用。
- 2019年9月，国家药品监督管理局食品药品审核查验中心（CFDI）组织省市药监局核查中心、药包材行业代表及专家进行第一次关于药包材GMP的讨论。



药包材GMP起草背景简介

➤ 2020年1月22日，国家市场监督管理总局令第28号公布《药品生产监督管理办法》，自2020年7月1日起施行。

第三条 …经关联审评的辅料、直接接触药品的包装材料和容器的生产企业以及其他从事与药品相关生产活动的单位和个人依法承担相应责任。

第三十三条 经批准或者通过关联审评审批的原料药、辅料、直接接触药品的包装材料和容器的生产企业，应当遵守国家药品监督管理局制定的质量管理规范以及关联审评审批有关要求，确保质量保证体系持续合规，接受药品上市许可持有人的质量审核，接受药品监督管理部门的监督检查或者延伸检查。

第四十九条 …省、自治区、直辖市药品监督管理部门应当对原料、辅料、直接接触药品的包装材料和容器等供应商、生产企业开展日常监督检查，必要时开展延伸检查。

第五十五条…（四）对原料、辅料、直接接触药品的包装材料和容器等供应商、生产企业每年抽取一定比例开展监督检查，五年内对本行政区域内企业全部进行检查。

第七十条 辅料、直接接触药品的包装材料和容器的生产企业及供应商未遵守国家药品监督管理局制定的质量管理规范等相关要求，不能确保质量保证体系持续合规的，由所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门按照《药品管理法》第一百二十六条的规定给予处罚。



药包材GMP起草背景简介

- 2020年-2022年在省市药监局内部以及行业内组织了多次现场及线上讨论。
- 2022年6月，国家药监局综合司公开征求《药包材生产质量管理规范（征求意见稿）》意见。
- 2024年1月，国家药监局监管司组织省市药监局核查中心、药包材行业代表及专家进行现场讨论。
- 2024年7月18日，国家药监局综合司公开征求《关于发布〈药用辅料生产质量管理规范〉、〈药包材生产质量管理规范〉的公告（征求意见稿）》意见

02

公告内容解读

加强药包材质量监管有关事项公告

公告主要内容如下：

一、药用辅料、药包材生产企业建立健全质量管理体系

- (一) 落实产品质量主体责任。
- (二) 严格变更质量管理。
- (三) 强化外部沟通协作。
- (四) 强化委托生产管理。

二、药品上市许可持有人加强物料质量管理

- (五) 落实药品质量主体责任。
- (六) 加强供应商审核。
- (七) 加强物料质量把关。
- (八) 加强供应商变更管理。

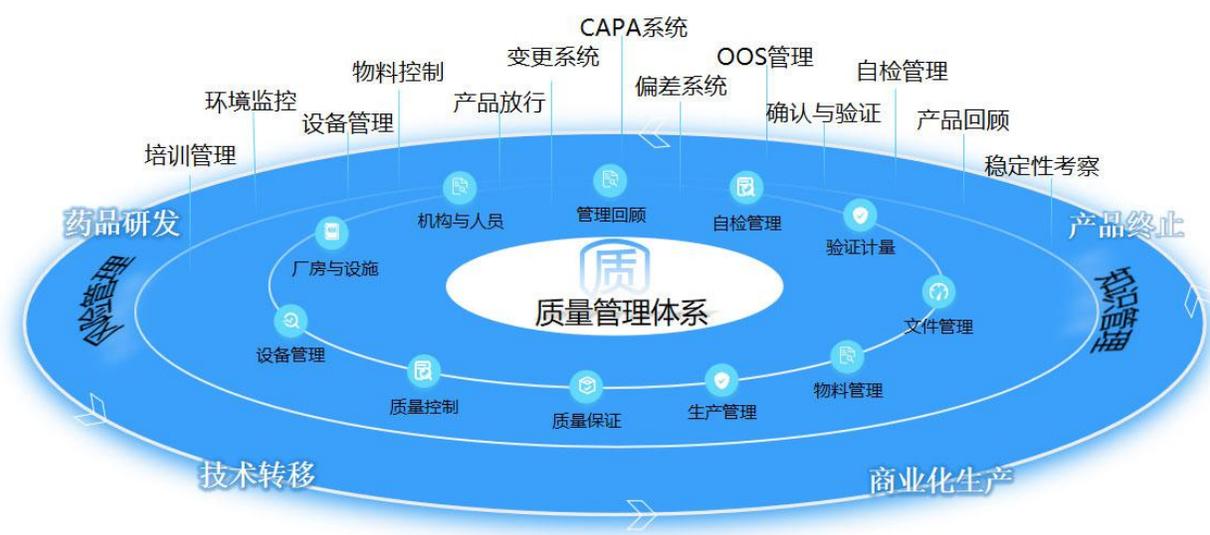
三、药品监管部门加强监督管理

- (九) 强化监督检查。
- (十) 强化风险处置、查处违法行为。
- (十一) 加强信息共享。
- (十二) 其他事项。

药包材生产企业建立健全质量管理体系

(一) 落实产品质量主体责任。

- 药包材生产企业应当对照《药包材生产质量管理规范》要求，建立健全质量管理体系；
- 定期对药包材所用原材料的生产企业进行质量评估；
- 按照通过关联审评的处方工艺组织生产；
- 按照通过关联审评的质量标准对每批产品进行检验，由质量管理部门审核批准后方可放行；
- 生产出口药包材的，产品应当符合进口国（地区）的质量标准要求。



药包材生产企业建立健全质量管理体系

(二) 严格变更质量管理

- 应建立变更管理体系；
- 根据风险确定药包材生产过程中变更的类别，开展相应的研究；
- 由质量管理部门和负责产品注册的部门共同批准后方可实施。



药包材生产企业建立健全质量管理体系

（三）强化外部沟通协作

- 药包材生产企业应当配合药品上市许可持有人开展审核；
- 如发生生产工艺、原材料来源等变更，可能影响药包材质量的，应当主动开展相应的评估，并及时通报药品上市许可持有人。





药包材生产企业建立健全质量管理体系

（四）强化委托生产管理

药包材登记人拟委托生产的，应当严格按照关联审评有关程序申报、明确生产主体，并按照通过关联审评的各项相关要求组织生产。

二、登记资料正文及撰写要求

1 登记人基本信息

1.1 名称、注册地址、生产厂、生产地址

提供登记人的名称、注册地址。

提供生产厂的名称、生产地址（如有多个生产场地，都应提交）。

生产地址应精确至生产车间。

1.2 证明性文件



药品上市许可持有人加强物料质量管理

根据药品上市许可持有人的相关法规要求，再次强调其应加强物料质量管理。

- (五) 落实药品质量主体责任。
- (六) 加强供应商审核。
- (七) 加强物料质量把关。
- (八) 加强供应商变更管理。

药品上市许可持有人也应学习药包材GMP，了解药包材的生产特点、影响药品质量的关键要素和药包材GMP的要求，加强供应商审核，加强物料质量把关，加强供应商变更管理，切确落实药品质量主体责任。



药品监管部门加强监督管理

- (九) 强化监督检查。
- (十) 强化风险处置、查处违法行为。
- (十一) 加强信息共享。
- (十二) 其他事项。

- 明确药监部门的监管范围及执法合理性；
- 处罚的依据及办法；《药品管理法》第一百二十六条的规定给予处罚

第一百二十六条 除本法另有规定的情形外，药品上市许可持有人、药品生产企业、药品经营企业、药物非临床安全性评价研究机构、药物临床试验机构等未遵守药品生产质量管理规范、药品经营质量管理规范、药物非临床研究质量管理规范、药物临床试验质量管理规范等的，责令限期改正，给予警告；逾期不改正的，处十万元以上五十万元以下的罚款；情节严重的，处五十万元以上二百万元以下的罚款，责令停产停业整顿直至吊销药品批准证明文件、药品生产许可证、药品经营许可证等，药物非临床安全性评价研究机构、药物临床试验机构等五年内不得开展药物非临床安全性评价研究、药物临床试验，对法定代表人、主要负责人、直接负责的主管人员和其他责任人员，没收违法行为发生期间自本单位所获收入，并处所获收入百分之十以上百分之五十以下的罚款，十年直至终身禁止从事药品生产经营活动。

03

挑战和应对



挑战与应对

ISO15378、ISO9001等 Vs. 药包材GMP

协会指南《药包材生产质量管理指南》(T/CNPPA 3005-2019)是基于ISO15378的要求，采用GMP的语言描述相关条款，使药包材企业和制药企业均能充分理解本指南的要求，并能正确的实施。

药包材GMP是基于《药包材生产质量管理指南》(T/CNPPA 3005-2019)进行规范化的描述。

理解和执行好《药包材生产质量管理指南》(T/CNPPA 3005-2019)有助于药包材GMP的执行。

挑战与应对

企业目前的质量管理体系与药包材GMP的差距分析，根据差距分析结果采取相应的措施，如修订文件等。

药包材GMP章节	内容	企业内部的文件规定	差距	可能的纠正预防措施	部门/人员	预计完成时间	状态
...
第四十六条【批次管理】	企业应当建立划分产品生产批次的操作规程，生产批次的划分应当能够确保产品的可追溯性和质量均一性。每批产品均应当编制唯一的批号。一般生产批次以采用同一配方、相同工艺、同一规格在一定时间内连续生产的产品为一个批次。	SOP-PR-XXX《批号管理规程》7.2章节中规定：批次以采用同一配方、相同工艺、同一规格在一定时间内连续生产的产品为一个批次。	目前公司不同的产品均以生产日期的2位年+2位月+3位流水号进行批号的编制，如2403001这个批号可用于不同类型的玻璃瓶产品中。未确保产品批号的唯一性	重新定义批号的编制原则，使用2位年+2位月+3位流水号的编制原则对所有产品进行流水号编制，确保批号的唯一性。并对SOP-PR-XXX《批号管理规程》相关内容进行修订更新。	生产部/张三	2024.09.01	正在进行中
...

几个关注条款的解读

第十九条【厂房与设施要求】…（五）企业应当根据药包材特性、生产操作要求及外部环境状况等配置空气净化系统，使生产区有效通风，并有温度、湿度控制，保证药包材的生产环境符合要求；

洁净区与非洁净区之间、不同洁净度级别之间应当有压差梯度。必要时，相同洁净度级别的不同区域（操作间）之间也应当保持适当的压差梯度。洁净区应当根据药品生产质量管理规范无菌药品附录项下洁净度级别及监测要求开展监测；…

问题：按洁净度级别来设计厂房？

完全按照无菌药品附录项下洁净度级别来定义不同的区域且严格执行？
客户要求？包材的特殊性？

几个关注条款的解读

表 1 洁净度级别示例

洁净度级别	生产操作示例
B级下的 A 级	非最终灭菌滴眼剂塑料容器的挤吹、成型和封口
C级下的 A 级送风	内包出料区(胶塞)
B 级	非最终灭菌滴眼剂塑料容器的内包装、缓冲间
C 级	内包非出料区(胶塞);最终灭菌产品的生产过程,如输液膜、塑料输液瓶、铝塑组合盖、气雾剂阀门等生产
D 级	非高风险药包材的生产过程;如清洗(胶塞),印刷(药用铝箔)、涂布(药用铝箔)、分切(药用铝箔)、复合(药用复合膜)、熟化(药用复合膜)、制袋(药用复合袋)
CNC(控制无级别)	配料(胶塞)、炼胶(胶塞)、预成型(胶塞)、硫化(胶塞),冲边(胶塞),成品的外包(铝箔)、PVC 硬片混炼

几个关注条款的解读

第二十二條【生产设备和检验仪器要求】 …（三）应当采取措施避免设备运行所需的润滑剂或冷却剂与原材料、包装材料、中间体或成品直接接触，不可避免时，所用润滑剂或冷却剂至少应当符合食用要求, …

设备运行所需的润滑剂或冷却剂无法进行研究，包括成分及剂量对药包材的影响。

有些包材用到的试剂，如玻璃瓶的脱模剂，铝箔可能用到的化学试剂。

处方相对固定

药包材相容研究

几个关注条款的解读

第二十五条【计算机化系统要求】*使用计算机化系统或其它复杂设备时*，应当符合下列要求：

- (一) 系统与规程能证明设备及软件性能达到设定要求；
- (二) 应当建立并遵循定期检查、校准设备的规程；
- (三) 有保留程序和记录的备份系统；
- (四) 确保只有被授权人员才能修改控制程序；程序的修改应当通过验证并有记录；
- (五) 应当对计算机化系统进行适当程度的验证。

问题：这个范围如何界定？比如生产设备的自动控制，生产设备自带的检测装置，成套的自动检测设备，检测仪器等？

常见的系统：QC的LIMS系统，QA的DMS, TMS, 生产用的MES, EMS等等。

可参考 ISPE GAMP 5 《良好自动化生产实践指南——遵从GxP计算机化系统监管的风险管理方法》

几个关注条款的解读

第三十五条【确认和验证的范围】 确认和验证的范围和程度应当根据风险管理原则确定。厂房、设施、关键生产设备、关键计算机化系统和关键检验仪器应当经过确认…

问题：有的设备同型号，同用途的有很多，如何验证？

建立确认和验证策略，对同型号，同用途的设备进行统计、分析和评估，根据评估结果可减少确认和验证的频次，甚至可以选取有代表性的设备进行确认和验证。

几个关注条款的解读

第五十四条【质量控制】 质量控制实验室应当包括相应的组织机构、文件系统以及取样、检验等设施设备，确保物料在放行前完成必要的检验以及成品在放行前完成全项检验，确认其质量符合要求。

公告：一、药用辅料、药包材生产企业建立健全质量管理体系

（一）…按照通过**关联审评的质量标准**对每批产品进行检验，由质量管理部门审核批准后方可放行。…

看法：1、检测项目和频率由企业基于药包材的风险评估形成产品的检验和放行标准？

2、按照通过关联审评的质量标准**中必要的检验项目**，对**每批**产品进行检验，由质量管理部门审核批准后方可放行。

关键词：**关联审评的质量标准**



总结

药包材GMP是药包材生产企业建立药包材质量管理体系的重要依据；
是药包材生产管理和质量控制的基本要求；
旨在最大限度地降低药包材生产过程中污染、交叉污染、混淆和差错的风险；
确保持续稳定地供应符合药用要求和预定用途的药包材。
药包材企业积极应对，做好差距分析并执行药包材GMP，落实好相关的工作要求。

感谢观看

Shared Ambition, Real Solutions

白橡树咨询 · 专注于中美欧法规注册

联系我们

美国·华盛顿特区

1629 K St. NW, STE300
Washington, DC 20006

北京·国贸

北京市朝阳区东三环路10号
艾维克大厦10号楼12层

杭州·钱塘

杭州市钱塘区下沙街道金沙大道
837号湖畔中心A幢11楼

上海·静安

上海市静安区南京西路1266号
恒隆广场二幢15楼1593室



官网: www.thewogroup.com

邮箱: info@thewogroup.com

微信公众号: 白橡树咨询