

[中药监管科学]

我国中药成方制剂与加拿大天然健康产品 GMP 比较

林 林¹, 朱诗宇², 谭 勇¹, 温 博¹, 魏嘉茵², 冯小玉¹, 夏玉文¹, 王湘鹏³, 谭佳妮⁴, 杨龙会^{1*}

(1. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京 100700; 2. 北京中医药大学管理学院, 北京 100029; 3. 北京中医药大学中药学院, 北京 100029; 4. 湘潭大学文学与新闻学院, 湖南 湘潭 411105)

摘要: **目的** 探究我国与加拿大在生产质量管理规范体系中对中药质量的把控情况, 并探索两国中药药品生产质量管理规范 (GMP) 的差异。**方法** 对我国中药制剂 GMP 文件与加拿大天然健康产品 GMP 指导文件进行比较研究, 主要从指导文件的框架、方向和文件细则等方面进行对比, 分析我国中成药 GMP 质量管理体系与加拿大天然健康产品质量规范各自的特点。**结果** 我国 GMP 文件和加拿大 GMP 文件在中药产品的管理结构、机构和人员的设置、中药原材料及产品等方面均存在区别。**结论** 我国 GMP 文件与加拿大 GMP 文件存在差异, 可为我国中药 GMP 管理体系的进一步合理应用提供参考。

关键词: 中药成方制剂; 天然健康产品; 药品生产质量管理规范 (GMP); 中国; 加拿大

中图分类号: R288 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2024)01-0346-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.01.062

自 21 世纪以来, 中医药逐渐走出国门, 并在国际上取得了一定影响力。加拿大作为积极引进针灸、中药等中医药技术和产品的国家, 将中药纳入天然健康产品的范畴中, 使得中药在当地发挥治疗与保健的作用^[1]。然而, 因中药存在药味数量多、炮制复杂、成分多样等特点^[2], 使得中药在生产、加工及应用等流程都应当有专门的规定, 以保证中药的质量和疗效。基于此, 我国与加拿大均对中药在生产、加工及应用方面制定了相应的规定, 具体规定分别是我国的《药品生产质量管理规范 (2010 年修订)》中药制剂附录 (以下简称《附录》)^[3] 和加拿大《天然健康产品 GMP (Good Manufacturing Practice) 指导文件》^[4]。本文将以上 2 份规定从中药管理规范、框架和具体内容进行比较分析, 以各部分的异同点来显示两国 GMP 中对中药管理的特点, 以期能对我国中药 GMP 管理体系提供参考与建议。

1 两国中药产品管理法概观

目前我国《附录》是由原国家食品药品监督管理局于 2011 年 3 月 1 日颁布施行。在文件中, 中药制剂附录将中成药与普通药品进行区分, 对中药材、中药提取物以及中成药的生产质量管理做出了细致要求, 在满足 GMP 主体文件的条件下进一步强调按照中药材及中成药的特点对产品进行约束, 能够有效地进行中成药质量控制^[5]。

加拿大卫生部则将中药及相关制剂纳入天然健康产品范围进行管理。该范畴主要包括 2020 年 9 月 28 日最新修订的《天然健康产品规范》(Natural Health Product Regulation) 第三部分, 同时卫生部还发布了这部分对应的

解读文件《天然健康产品 GMP 指导文件》(以下简称《指导文件》)^[6], 由这 2 份文件共同对天然健康产品的质量进行规范管理。由于加拿大当地对天然健康产品进行了专门的定义, 并规定其管理贴近非处方药但是不作为药物来对待, 因此对于中药产品的生产质量管理方面与普通药品的 GMP 作出了区分^[7]。

2 两国中药产品管理结构比较

我国《附录》共计十四章三百一十三条法规, 包括范围、原则、机构与人员等部分, 主要特点是划分中药产品的类型, 如中药原材、中药提取以及中药制剂, 针对不同类型的中药产品规定了从该类型产品生产过程中的各组成要素出发, 分析这些要素在生产阶段的重要程度以及所发挥的作用^[8], 进而得出该类型中药产品在生产全阶段中应当注意的环节和可能存在的问题。

加拿大《指导文件》全文包括概述、天然健康产品 GMP 规范条例及其意图与要求、参考文献、术语表与附录, 同时《指导文件》有较多介绍说明条目, 提出要求详细明确, 部分以具体参数与限制条件作为证据示例, 对于生产企业来说具有很强的参考性。《指导文件》核心内容是第二部分, 它对一般天然健康产品 GMP 规范条例, 包括场所、人员、过程、产品 4 个章节, 与我国《附录》相比逻辑与结构不协调。此外, 《指导文件》附录 1 对由多种有毒原料构成的顺势疗法药物 GMP 进行补充, 规定顺势疗法药物除了满足第二部分 GMP 的要求以外, 还需要满足附

收稿日期: 2023-02-17

基金项目: 面向 ‘一带一路’ 国家的中医药国际合作示范研究项目 (Z-0575-1)

作者简介: 林 林 (1996—), 女, 博士生, 研究方向为中药国际注册。Tel: 18800185690, E-mail: linjiaruo08@163.com

* 通信作者: 杨龙会, 男, 研究员, 研究方向为中医药国际化战略。E-mail: yanglh@caems.cn

录 1 中的规定^[9]。

3 两国 GMP 内容的比较

3.1 机构和人员的比较 在机构和人员方面，我国 GMP 在总体层面上要求生产企业应当建立与药品生产相适应的管理机构并有相应的组织机构图，企业可以根据自身需要设立不同的质量管理部门，一般包括质量保证和质量控制

部门^[10]。在具体人员职责设立上，各部门都应当配备相应资质和数量的管理和操作人员，同时明确规定各部门和各岗位的职责，文件中具体将生产活动中的关键人员分为企业负责人、生产管理负责人、质量管理负责人和质量授权人，各类人员具体的资质要求与重要职责见表 1^[11]。

表 1 我国企业药品生产关键人员的职责与资质要求

人员类型	重要职责	资质要求
企业负责人	药品质量的主要责任人保证质量管理部门独立履行其职责	无
生产管理负责人	确保生产过程严格执行操作规程;生产记录完整、厂房与设备状态良好;确保生产人员的岗前培训与继续培训	1.至少具有药学或相关专业本科学历(或中级专业技术职称或执业药师资格); 2.具有至少 3 年从事药品生产和质量管理的实践经验,其中至少有 1 年的药品生产管理经验,接受过与所生产产品相关的专业知识培训
质量管理负责人	1.确保原材料及各阶段物料符合质量标准;完成产品放行前的记录审核; 2.批准生产中的取样、检验等质量管理操作规程;确保产品后续的质量回顾、自检、重大变更等事项的确认与验证工作	1.至少具有药学或相关专业本科学历(或中级专业技术职称或执业药师资格); 2.具有至少 5 年从事药品生产和质量管理的实践经验,其中至少 1 年的药品质量管理经验,接受过与所生产产品相关的专业知识培训
质量授权人	1.参与企业质量体系建立、内部自检、外部质量审计、验证以及药品不良反应报告、产品召回等质量管理活动; 2.确保每批已放行产品的生产、检验均符合相关法规、药品注册要求和质量标准	1.至少具有药学或相关专业本科学历(或中级专业技术职称或执业药师资格); 2.具有至少 5 年从事药品生产和质量管理的实践经验,从事过药品生产过程控制和质量检验工作

在满足以上人员要求的基础上,《附录》中还针对中药材和中药饮片的质量管理人员提出要求^[12],首先要求企业

的质量管理部门有专人来负责中药材和中药饮片的质量管理,具体的人员职责与资质要求见表 2。

表 2 我国企业中药材和中药饮片质量管理人员的职责与资质要求

人员类型	重要职责	资质要求
中药材和中药饮片质量管理负责人	取样、鉴别、质量评价与放行、标本收集与制作	1.具有中药学、生药学或相关专业大专以上学历,并至少有 3 年从事中药生产、质量管理的实际工作经验; 2.具有专职从事中药材和中药饮片鉴别工作 8 年以上的实际工作经验; 3.具备鉴别中药材和中药饮片真伪优劣以及质量控制的能力;根据所生产品种的需要,熟悉相关毒性中药材和中药饮片的管理与处理要求

加拿大《指导文件》对机构没有提出要求,人员设定与我国有区别,仅划分为工作人员(生产、包装、贴标、储存)与质量保证人员,突出了质量控制与保证在生产质量管理中的重要作用^[13]。其中文件规定各岗位的工作人员要有满足岗位的教育、培训和经验等条件,应当提供符合岗位描述的个人履历或学历、员工培训计划或出勤情况、完工证书等材料来证明。质量保证人员与我国 GMP 中所提到的质量授权人相似,即把控各阶段产品质量以及批准产品放行、撤回或转售的重要质量控制人员,主要职责包括建立各项流程应当遵守的规范书面程序,同时确保每项程序都符合规范要求后再放行^[14]。

比较发现,我国与加拿大均强调了对人员资质和工作职责的规定,对各类人员的工作职责与应具备的专业技能都做出了要求,但我国《附录》在中药相关专业人员资质方面明确说明了相应的学历与工作经验要求,加拿大《指导文件》则未明确说明。在对生产过程进行质量控制的方面,我国对于与中药有关的生产质量管理人员的分类比加拿大更加具体且详细,同时还有针对中药材和中药饮片方面的专业人才的要求,对中药产品的生产、质量管理以及

质量控制都要求有专门的工作人员来完成。

3.2 原材料与产品的比较 我国 GMP 根据产品加工进度将原材料或产品分为原辅料、中间产品和待包装产品、包装材料、成品及特殊管理的原材料和产品等多个方面,并对其作出贮存、标识、后续操作等具体的要求。对于不合格的产品有明确规定,要求置放在固定且有明确标志的隔离区,且有相关质量管理人员批准处理的记录^[15]。同时我国在中药材的种植、采集、炮制等方面有丰富的经验,规定中有详细的说明,如我国《附录》中第五章“物料”对中药材、中药饮片以及中药提取物的接收、储存、养护、运输都有严格的要求^[16-17]。

加拿大《指导文件》中没有对中药材提出特殊要求,但同样根据加工进度将生产对象分为样品、成品以及待包装或待贴标包括标的半成品,均在《指导文件》GMP 内容的第四章“产品”中阐述。可以看出《指导文件》对这一章节的描述更偏向于对产品质量控制上的规定,文件中提到产品稳定性、纯度检测等产品质量控制检测规范应当参考《天然健康产品质量指南》来进行,确保企业有准确的测量规范体系来确保产品合格^[18]。

对比发现,我国对中药材管理涵盖的内容全面,包括中药原材料、中药饮片以及中药提取物,并且对每种类型的中药都制定了相应的管理流程;加拿大《指导文件》中还未有像我国这样明确划分中药的类型,而仅是将中药作为一种天然健康产品从而制定了产品在不同阶段相应的质量管理规范。

3.3 文件管理及内容的比较 我国《附录》将文件管理的内容放在文中的第六章进行统一阐述,要求在产品生产质量的控制过程中,要对生产工艺规程及相关标准、生产过程及质量管理情况都有相关的记录文件。

加拿大《指导文件》中也有关于文件记录的相关要求,但是并没有同我国《附录》中以独立章节单独列出,而是在场所、人员、过程、产品每个部分的规范或者规范解读指南中相应提出。例如在对场所的 GMP 要求证据示例中,“通风过滤器更换记录”“每日温度、相对湿度和光照(根据需要)控制记录”“与房屋维护相关的相关标准操作程

序(SOPs)和相关空白记录模板”等都是对文件管理的具体体现^[19-20]。

比较发现,我国《附录》强调了中药产品在生产过程中核对生产标准,并要对生产过程中的操作资料进行记录,避免出现因生产失误而导致的药品安全问题,而加拿大《指导文件》中除了对生产操作、产品记录有所要求,有关场所、设备的条件约束也在规范或要求证据示例中有所阐述。

3.4 生产与卫生管理的比较 我国 GMP 对于生产过程及卫生的管理体现在多个方面,分章节对人员卫生的要求、对厂房的清洁以及对设备的调试维护等进行阐述,均以最大限度地避免污染的原则做出了相应的规范,除了在我国 GMP 正文中提出的对生产操作过程及工艺的控制以外^[21],我国《附录》根据中药材的特点在第七章“生产管理”中提出了细致的要求,包括中药材的拣选、整理、炮制等,同时要求中药制剂在生产过程中要采取一系列措施来防止微生物的污染^[22],具体内容见表 3。

表 3 我国与加拿大 GMP 相关文件对生产与卫生要求对比

管理内容	我国《附录》要点	加拿大《指导文件》要点
人员	1.接受卫生培训,建立卫生操作规程; 2.须有健康档案,直接接触产品的人员应当接受卫生检查,不应存在伤口、传染病等情况	有关工作人员的健康、行为及服装等要符合一定卫生条件
运营场所	1.厂房选址、设计、布局、建造、改造和维护必须符合药品生产要求; 2.厂房分为生产区、仓储区、质量控制区、辅助区; 3.各区域应当保持清洁,设定适当的照明、温度、湿度和通风等条件; 4.中药材和中药饮片应当有与生产工艺相适应的厂房或区域	总体规定:运营场所需要满足一定的卫生条件,保证产品的质量和安全 部分证据示例:设备预防性维护计划;设备清洁和维护日志;设备使用日志;重要设备的校准记录;相关标准操作程序和相关空白记录模板
设备	1.设备的设计和安装、维修与维护、使用和清洁、校准等操作不得影响药品生产活动; 2.设备的使用、清洁、维护、维修、采购、安装、确认等应有文件和记录	总体规定:制造、包装、贴标和储存的相应的设备应按要求进行设计、建造、维护、操作、布置,保证设备的清洁且使其按照预期用途运行
操作	中药材和中药饮片应当有与生产工艺相适应的设备,如控制粉尘扩散、避免交叉污染等	建立储存产品的批准成品规范;成品规格变更控制日志;原材料放行记录等
卫生方案	中药制剂在生产过程中要采取一系列措施来防止微生物的污染	设施清洁计划和清洁完成日志;微生物表面拭子试验结果;人员卫生培训日志;与卫生相关标准操作程序和相关空白记录模板等

加拿大《指导文件》中 GMP 部分第一章对生产场所及设备提出要求,第三章从“过程”卫生操作的角度集中对卫生方案与操作提出了要求,并建立可供问题产品迅速且完全地召回的控制系统,见表 3。

两者比较发现,我国 GMP 及《附录》对中成药产品的生产及卫生要求可以落实到生产的各个方面,从生产要素作为分类依据对人员、厂房、设备分别提出操作过程与卫生方面的要求,加拿大《指导文件》则是将卫生方案单独作为一个部分详细说明,同时《指导文件》更加强调对程序或记录的标准化,反复提及某步骤或程序需要相应的空白记录模板或运行计划,一定程度上可以对生产进行事前控制,确保产品的质量与安全。

3.5 两国风险管理内容的比较 对于中药产品的风险管理,我国《附录》提出“应当根据科学知识及经验对质量风险进行评估,以保证产品质量”“管理过程所采用的方法、措施、形式及形成的文件应当与存在风险的级别相适

应”^[23],此外并未有更多详细介绍。加拿大《指导文件》作了分类概述,见图 1。

该文件以具体的风险管理分类协助产品的质量管理工
作,通过风险等级直观显示产品生产质量合规程度,可作为产品场地许可证评估检查或审计的依据,也能够为企业提供参考。《指导文件》涉及的场地、人员、过程、产品会影响产品质量风险分类,见图 2,按照偏离 GMP 要求的性质以及偏离发生的次数与程度将风险分为三等。同时根据风险等级对产品的场地许可作出合规性评级,进而决定这一产品是否取得场地许可证。

3.6 质量保证内容比较 我国《附录》在第二章对质量保证提出 2 条规定,明确质量保证是质量管理体系的一部分,要求企业必须建立质量保证系统。质量保证系统规定药品的设计与研发当体现我国 GMP 要求,从原材料的采购和使用的原辅料以及包装材料均需正确无误。中间产品质量需要有效控制,生产管理和质量控制活动符合我国 GMP 的要

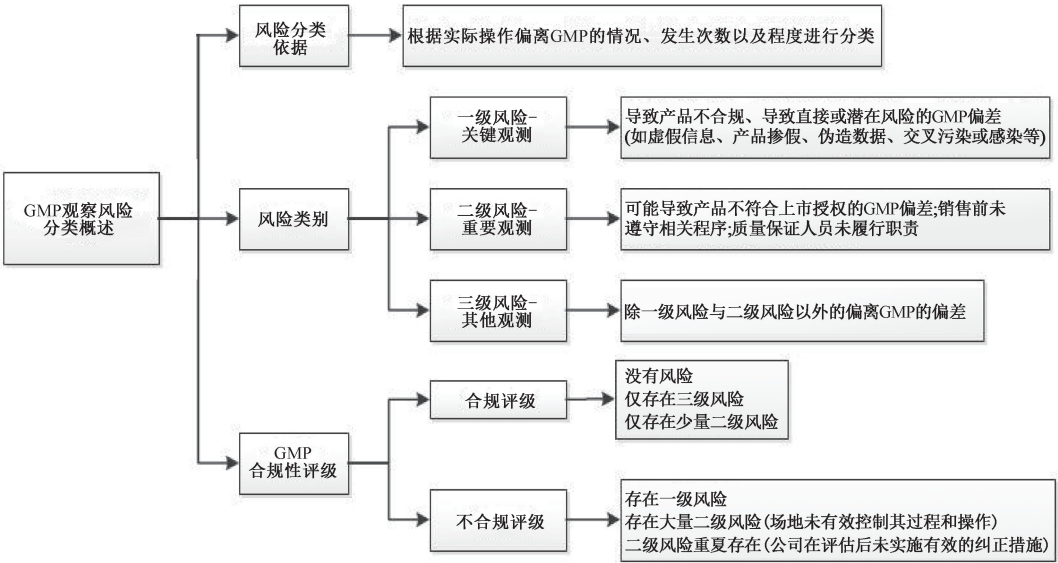


图 1 加拿大 GMP 观察风险分类概述

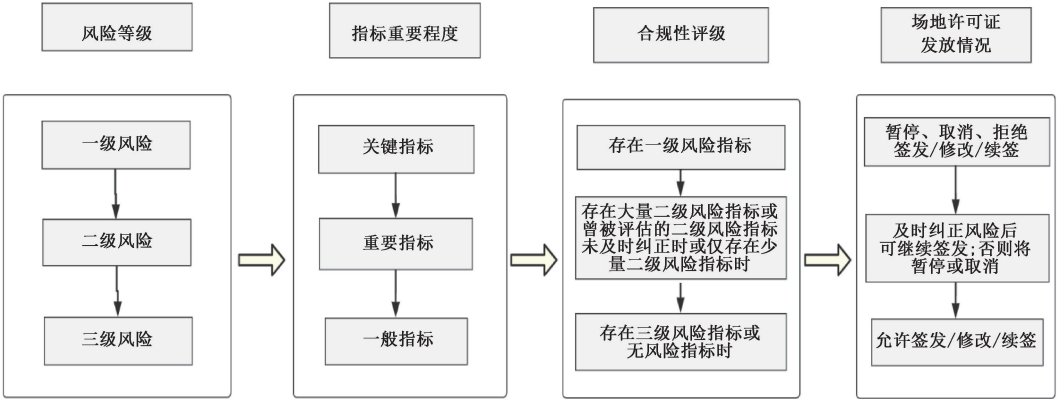


图 2 加拿大 GMP 风险管理评估流程

求，严格按照规程进行生产、检查、检验和复核。生产出的每批产品需经质量受权人批准后方可放行；最后按照自检操作规程，定期检查评估质量保证系统的有效性和适用性。加拿大 GMP 文件中第 51 节规定了质量保证人员的要求和责任。该文件要求制造商、包装商、贴标商、进口商和经销商应有质量保证人员，且需建立书面程序，以确保产品符合规范和法规要求。

对比发现，我国政策是对企业总体提出质量保证人员要求，侧重点为药品生产质量检测合格与否，而加拿大要求每个制造商、包装商和贴标商等都需要具备质量保证人员，即从药品的生产到上市，到销售均需要具备质量保证人员，并且由质量保证人员建立书面程序。加拿大在质量控制上比我国要求更严格，各个环节的分工更细致。

4 总结与展望

我国《附录》文件整体上对企业指导性不强，仅从宏观层面阐述各阶段要求，而加拿大《指导文件》基于各项管理条例所列出的具体要求或参数、预计的证据示例等都细分到生产管理过程，可为企业提供自检自查参考。

4.1 应提高我国 GMP 规范的可参考性 目前我国暂无解读 GMP 的文件，企业没有参考依据，因此出现违反 GMP

规定的现象。因此提升我国 GMP 文件尝试提供类似加拿大《指导文件》中证据示例的参考列表，供企业进行自检自查，能够提前对可能存在的问题及时纠正，提升监管效率。

4.2 应帮助国外完善中药制剂有关的 GMP 规范 我国对于中药制剂生产质量管理是从中成药的特点出发，对中药材、中药提取物或中药饮片的获得、加工、储存、生产等过程都有专业规定。而国际上大部分国家对中药一系列规定都偏向于当做一般药品的质量控制，未能根据中药特殊性来制定针对性的质量控制举措，难以保证中药在当地的安全性及有效性。因此建议国家有关部门推动且帮助其他国家完善当地中药制剂相关的 GMP 规范，用符合中药特色的方式衡量中药产品的安全性和有效性，确保中成药获得国际认可。

4.3 形成标准化原则以管理药品生产质量 加拿大《指导文件》提出了较多类风险管理体系、产品召回控制系统以及各环节的标准操作程序，如果将这种标准化方式引入我国中药生产质量管理工作中，就能使各环节管理工作形成一定的监管机制与标准程序。如此，一方面企业的生产质量管理工作可以规范开展，互相可以借鉴优秀经验，实现行业内积极联动；另一方面也为相关部门的监管工作提供

便利, 标准化流程使得药品工作环节中存在的问题更容易暴露, 并且能及时与标准流程进行对照, 便于监管主体对管理规范进行修改与完善。

参考文献:

[1] Du H B. Traditional Chinese medicine education in Canada[J]. *Chin J Integr Med*, 2015, 21(3): 173-175.

[2] Zeng P J, Li J, Chen Y L, *et al*. The structures and biological functions of polysaccharides from traditional chinese herbs[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2019, 163: 423-444.

[3] 丛骆骆. 药品生产质量管理规范 (2010 年修订) 检查指南[J]. 首都医药, 2014, 21(23): 54-56.

[4] 魏 锋, 林瑞超. 加拿大天然健康产品管理概况[J]. 中国药事, 2007, 21(3): 214-216.

[5] 国家药品监督管理局. 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]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20110224164501312.html>.

[6] Natural and Non-prescription Health Products Directorate [EB/OL] (2015-12-01). <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/natural-non-prescription/legislation-guidelines/guidance-documents/good-manufacturing-practices.html>.

[7] 彭胡麟玥, 许煜晨, 胡雪凌, 等. 2020 年版《中国药典》收录的含麝香、牛黄中药制剂的质量标准探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(23): 205-213.

[8] 李 乐, 赵红菊, 杨 牧, 等. 中药饮片生产企业实施 GMP 存在的问题[J]. 中国药事, 2017, 31(6): 604-607.

[9] 赵胜楠, 赵士杰, 屠佳峰, 等. 加拿大天然药品上市许可制度的研究与实践[J]. 中国药事, 2021, 35(2): 215-220.

[10] 李年苏, 谭顺洪. 美国、欧盟、加拿大和中国发布的药品 GMP 合规检查信息简介及启示[J]. 中南药学, 2019, 17

(9): 1583-1587.

[11] 范琳琳, 梁 毅. 药品生产企业 GMP 组织结构合理化问题的探讨[J]. 中国食品药品监管, 2020(4): 50-53.

[12] 徐丽敏. 基于新版 GMP 要求的制药企业设备管理研究[D]. 石家庄: 河北科技大学, 2014.

[13] 樊小花. “加拿大天然健康产品许可证申请指导文件” 的翻译报告[D]. 兰州: 西北师范大学, 2014.

[14] 田 明, 赵静波, 张孜仪. 加拿大天然健康产品管理的模式及启示[J]. 食品工业科技, 2019, 40(10): 355-359; 368.

[15] 陈 岩, 张 婧, 付艳红. 中药制剂质量控制管理影响因素的研究[J]. 中国卫生产业, 2017, 14(13): 153-154.

[16] 陈杨明, 傅荣权, 黄江红. 中药饮片质量与调剂误差问题的分析与对策[J]. 中医药管理杂志, 2022, 30(6): 158-160.

[17] 徐红琴. 中药饮片处方质量监控在提高临床用药安全性中的作用[J]. 中医药管理杂志, 2022, 30(2): 155-156.

[18] 樊小花. “加拿大天然健康产品许可证申请指导文件” 的翻译报告[D]. 兰州: 西北师范大学, 2014.

[19] 赵胜楠, 赵士杰, 屠佳峰, 等. 加拿大天然药品上市许可制度的研究与实践[J]. 中国药事, 2021, 35(2): 215-220.

[20] 何 毅, 赵利斌, 叶正良, 等. 欧盟、美国和加拿大植物药管理异同剖析[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(19): 2747-2750.

[21] 胡慧敏, 杨龙会, 谭 勇, 等. 中药在加拿大注册天然健康产品流程介绍与分析[J]. 国际中医中药杂志, 2022, 44(3): 246-250.

[22] 翟铁伟, 丁恩峰, 高海燕. 加拿大 GMP 检查缺陷评价体系介绍[J]. 医药工程设计, 2013, 34(3): 25-32.

[23] 申 琦, 李年苏, 梁 毅. 中美两国药品 GMP 合规检查信息及相关数据库的比较研究[J]. 中国药房, 2019, 30(22): 3035-3041.

药事管理暨中药科学监管栏目征稿公告

国家药监局发布的《关于促进中药传承创新发展的实施意见》提出, 鼓励运用现代科学技术和传统中医药研究方法, 深入开展中药监管科学研究。根据国家中药科学监管大会精神的新要求, 进一步加强药品监管和政策法规的研究。《中成药》期刊即日起, 增设药事管理栏目, 以满足相关领域读者阅读学习和作者撰稿交流的需要, 特发布征稿公告。

(一) 征稿稿件的内容:

- (1) 与药事管理暨中药监管科学相关的政策与法规, 如药监政策法规、卫生政策法规、医疗保险政策、医药产业政策等的研究与解读。
- (2) 药事管理法规在药品研制、生产、流通、使用等领域应用的理论探讨和实践经验总结。
- (3) 药事管理技术方法的介绍与效果评价。
- (4) 中药科学监管工作发展的展望及其他相关内容等。

(二) 征稿要求:

- (1) 文稿主题明确、内容精练、文字通顺。
 - (2) 文稿内容应具备思想性、科学性、新颖性、逻辑性、实用性、伦理性。
 - (3) 文稿书写格式请参阅国家有关科技论文的标准, 一般不要超过 6000 字。
- 投稿: 请登陆 <http://www.zcyjjournal.com> 或 <http://zeya.cbpt.cnki.net> 进行线上投稿。
- 联系地址: 上海市黄浦区福州路 107 号 206 室《中成药》编辑部
- 邮编: 200002
- 电话: (021) 63213275
- E-mail: zcy.med@foxmail.com
- QQ: 1242130380