



变革中的中国制药行业格局： 制药公司如何利用云技术满足 两项关键法规要求



变革中的中国制药行业格局：

制药公司如何利用云技术满足两项关键法规要求

全球第二大医药市场已经在中国国家市场监督管理总局 (SAMR) 的监管范围之内, SAMR 的官员已明确表示, 计划积极推动国际药品加速进入中国市场, 并相应地扩大中国药品在全球市场的供应。他们的目标还包括将中国打造成一个重要的药品创新国家。这与前身为中国国家食品药品监督管理局 (CFDA) 局长毕井泉曾经承认的“起步晚、基础薄弱”的行业相去甚远。ⁱ

中国目前是增长最快的医药市场, 专家们相信, 在未来 7 至 10 年内ⁱⁱ, 中国将成为最大的处方药市场。最近的监管举措表明, 中国正将自己定位为全球卓越的超级制药大国。

中国国家药品监督管理局 (NMPA) 是 SAMR (原 CFDA) 的分支机构, 负责管理和制定生命科学产品的标准。该机构将继承 CFDA 的使命, 使其针对制药行业的法规政策与国际上的药品生产质量管理规范 (GMP) 要求更加一致。这些不断演变的监管指导原则, 正深刻影响着密切关注中国市场的生命科学公司在生产运营过程中建立和使用计算机化系统的方式。最近宣布的一项溯源计划也将对中国生命科学领域产生重大影响, 该计划将正式要求企业使用电子系统来管理和跟踪药品信息和产品序列号。

本白皮书概述了 NMPA 最近所发布监管指导原则的一些基本信息, 目的是为在中国的生命科学市场开展业务的企业提供有关使用电子系统进行质量管理、溯源和产品编序的咨询。本白皮书还将为公司如何利用云技术高效地满足这些监管预期提供建议, 同时也为提高其所管理和维护数据的完整性以及药品供应提供建议。

用于药品生产质量管理的计算机化系统 GMP 指导原则

中国曾在 2017 年加入国际人用药品注册技术要求国际协调会 (ICH) 之际承诺其监管机构、行业和研究机构将向着全面实施联盟标准和指导原则的方向发展。ⁱⁱⁱ 为了帮助公司实现这些与规范一致的目标, NMPA 发布了多份声明和文件, 其中就包括“药品生产质量管理规范 (2010 年修订版) 指南”的附录。^{iv} 该附录与 Article 310 中建立和使用计算机化质量管理体系 (QMS) 有关。

根据计算机化系统使用准则,任何用于取代人工操作的电子系统,都不得对产品质量、流程控制或整体风险造成任何不利影响。为了确保这些质量标准能够得到满足,同时确保数据完整可控,指导原则要求各公司根据风险评估结果,针对这些计算机化系统制定和维护质量风险管理计划。这种基于风险的方法与由美国食品和药品管理局(FDA)支持,并得到全球认可的21 CFR Part 11法规等其他国际性合规建议一样,都强制要求软件验证必须集中于“合理且记录在案的风险评估,并确定系统对产品质量、安全以及记录完整性的潜在影响。”⁴由于风险评估允许公司使用编译自质量事件的数据在运行环境中来测量风险级别,因此公司是否能够可靠地管理风险,完全依赖于其维护质量数据完整性的能力。

除了高度重视风险管理和数据完整性之外,更新后的准则还为自动化的QMS确定了其他几个关键的合规标准:

- **可审计性:** 企业不仅必须指定一名员工对所有已安装的计算机软件进行审计,以确认其满足用户需求和法规要求,而且系统还必须提供记录了输入或确认关键数据者身份的数据审计跟踪。电子签名,只要符合有关法律、法规的要求,就可以用来确认签名者,并表明签名者已经同意。电子签名和审计跟踪增强了文档的准确性和可靠性,并确保存储的数据客观、真实。
- **验证:** 为了使其电子QMS成为一个真正以法规指导原则为依据进行验证的系统,公司必须对能够核实基础设施的应用程序并确认使用状态的系统记录加以维护。验证的范围应该以指导原则所称的“科学的”风险评估为依据,必须在整个系统的生命周期中保持验证状态。此外,如果电子系统是由第三方软件供应商提供,则使用该系统的公司必须能够提供充分的有关该产品(以及任何相关服务,如安装或集成)的文档,以及一份已签署的正式协议,以明确双方的责任。
- **可访问性与安全性:** 考虑到生命科学领域数据完整性和安全性的重要性,该指导原则规定,只有授权人员才能访问和使用电子QMS,并且公司应采取适当措施,以避免发生未经授权的访问。必须针对该系统的访问和使用管理制定书面操作程序。必须有描述系统安全措施(及其功能、目的和应用范围)的详细文档,以表明该公司为避免数据受到意外和/或故意损坏提供了保护。指导原则还要求,如果对系统进行了更改或进行了操作维护,那么必须对所存储数据的可访问性和完整性进行评估。

- **备份和恢复:** 为了满足指导原则的要求, 针对备份和恢复存储于电子 QMS 中的数据, 公司还必须制定操作程序。虽然没有指定确切的备份时间表, 但该指导原则明确要求“定期”安排备份, 以便为可能进行的监管审查或其他原因保存数据。备份数据应在一个单独且安全的位置保存一段时间, 以满足适用法规的记录保留要求。
- **生命周期管理:** 从最初开始使用到最终停止使用, 计算机系统可能会经历一个漫长而又复杂的生命周期, 这一生命周期通常包括计算机系统的设计、标准的制定、程序设计、测试、安装、验证、运行、维护以及其他各种活动。所有这些活动都要求相关职能部门进行合作, 以实现共同的质量目标。更新后的准则指出, 使用和管理自动化 QMS 的所有职责和授权都必须明确规定并形成文档, 用户应该提供相关的培训并验收。

建立药品信息溯源系统

2018 年 11 月 1 日, NMPA 针对“国家食品药品监管总局关于建立药品信息追溯系统的意见”指导草案发布更新, 正式宣布将在中国建立药品端到端追溯系统。

^{vi}该计划的主要目标是确保药品从制造商制造到最终购买者购买的整个过程实现全面可追溯, 同时防止假冒伪劣药品进入合法渠道。劣质药物、非法合成药物和假药长期以来一直是困扰全球的难题, 中国受到这一问题的困扰尤其严重, 因为中国历来对庞大化工行业的监管力度都不是很大。

国家标准化溯源系统的计划完成时间是 2020 年, 预计法规将按产品类别分阶段实施, 直到 2022 年整个系统全面落实到位。主要药物类别(即疫苗、麻醉品、血液制品、精神类药物和药品类易制毒化学品)将受到优先考虑, 并将更快地落实该系统。作为该计划的一部分, 所有药品都将分配唯一的药品溯源码(DTC)标识符, 该标识符将由至少 10 个字母、数字和符号组成, 并包含关键的产品信息(例如制造商名称、剂型、生产日期和有效期)。^{vii}

新系统将取代中国在 2016 年放弃的首个国家溯源系统。最初建立可跟踪结构的尝试被证明无法维持, 因为该计划的代码不符合国际公认规范(主要是 GS1 标准系统), 而且数据必须手动上传到一个只能在中国境内访问的平台上。

新的协作平台将主要由药品上市许可人(MAH)实现, 而与 MAH 是自建系统还是外包给解决方案提供商无关。虽然 MAH 对该系统负有最终责任, 但其目的是与 MAH 的关联企业和相关第三方自产品从制造商生产出来到消费者购买全线展开合作。

中国国家药品监督管理局正准备建立一个合作平台，将全国所有各自为政的药品溯源系统联系起来。该局还将建立一个国家监控系统，追踪和收集有关数据并进行汇总分析。中国的每个省份将负责建立自己的监督体系，在各自的范围内收集溯源信息。

虽然全新溯源计划的许多细节尚待新程序的管理人员确定，但是最终完成的系统一定会带来更多有益的结果。政府官员和制药企业都希望该计划会对多个质量与合规性方面的情况产生深远的积极影响，具体来说：

- **产品质量：**随着中国不断向国际质量标准迈进，中国医药产品的质量也一直在不断提高，但从历史上看，迫切需要切实提高中国药品的质量。现代化溯源程序的一个主要“工作目标”是提高制造商的质量管理水平，从而提高中国药品的整体质量。NMPA 溯源指令要求药品监督管理部门创新各级药品质量监督方法。药品质量的最终责任由 MAH 和所有相关的业务使用单位共同承担。溯源计划可能会在最初的开发和实现阶段增加这些公司的短期监管负担，但是一旦系统部署就位，从长远来看，有望全面提高产品质量，增强消费者信心。
- **数据全面互联：**全新的 NMPA 溯源指令特别要求全面实现与药品生产、流通和使用过程相关的数据之间的互联。该要求还规定，制药公司或 MAH 实施的任何可追溯系统必须能够向监管部门提供相关产品数据。为了使该系统真正发挥作用，必须在生产和销售环节之间的各个层面系统地将所有相关的药物数据联系起来。如果最终确定的溯源程序能够达到有关机构所希望的范围和效果，更强大的数据链接能力将极大地提高溯源信息的价值，并可能为迅速出现的产品问题（如质量故障和召回）制定早期预警机制。
- **透明度：**新指导原则要求制药公司建立用于存储、交换溯源信息以及实现溯源信息互联互通的系统，并向公众提供这些信息。与许多法规一样，起初可能看起来只是增加了企业的负担，但实际上这可能是简化业务操作的机制。增强可追溯性尤其会对供应链透明度产生积极影响。在整个供应链上，产品从生产到交付的每个环节，特别是在第三方供应商、合作伙伴和供应商之间，对药品进行认证和准确跟踪，对于尽可能减少供应链的漏洞至关重要。对监管官员和制药公司本身来说，更强大的溯源计划可以极大地提高供应链效率的可视性。更强大的溯源系统不仅将为应对严重的质量事件或召回提供强大的设备，还可为制药公司了解上下游供应链的问题（如供应商倒闭和材料/部件短缺）提供更全面的深入见解。

- **监控:** 如上所述, 新的国产化平台将协同互联所有独立的药品溯源系统, 同时将打造一个共同的监测系统来跟踪和收集相关数据。但是, 通过提高中国各制药公司自身的药品监管实践效率, 促使其开展创新, 现代化的溯源项目也会提高制药公司的监控能力。公司将能够更加全面有效地跟踪和调查药品流通过程。预计这一举措还将加强支付监控流程。
- **安全性:** 找出并跟踪产品的历史、分布、位置和使用的能力是国际公认的 GS1 标准的基础, 因为检测和确认是保护消费者的根本。将中国的药品溯源标准与全球通用标准更紧密相融, 将显著提高中国国内和任何其他销售中国药品的地区消费者的安全。如果中国的制药企业能够满足新指导原则中有关确保记录真实、准确、完整、防篡改且可追溯的要求, 它们将向世界证明其产品安全可靠、值得信赖且质量出众。毫无疑问, 这将增强中国作为制药行业领导者的信誉, 并打开此前对其持怀疑态度的市场的大门。

利用云解决方案维护数据完整性, 并遵守中国最新的法规

任何 QMS 解决方案的主要功能都应该是将法规遵从性转化为业务优势。以下简要概述了一些经过验证的基于云计算的 QMS 软件解决方案, 这些解决方案可以使生命科学公司有效地应对中国最近更新的监管指导原则中提到的数据完整性问题和其他质量问题, 并最终提高制药公司对这些问题的最低要求。

提高产品质量、数据完整性和消费者安全

电子 QMS 解决方案允许公司在一个联网的存储库中安全地维护所有关键产品的数据和文档, 并实现其文档和变更管理流程的自动化集成。联网的数字系统可帮助公司快速发现造成质量问题的原因, 同时还可以预测和检测质量缺陷趋势。

基于云的 QMS 解决方案可以确保产品信息管理只在一处进行, 从而打破产品数据通常保存在不同的业务部门或不同地理位置的信息孤岛局面。动态 QMS 应该能够对实现相关质量目标所需的所有流程和文档进行集成, 并使其正式化, 同时将公司的所有活动集中于满足监管机构要求和消费者期望上。最重要的是, QMS 必须能够在不牺牲数据完整性的情况下执行这些操作。

随着行业规则的收紧, 合适的 QMS 可以帮助企业掌握数字信息管理实践, 提高数据的安全性和准确性, 并更好地控制所有质量活动和生产运营。包含数字生产记录功能的 QMS 将帮助企业满足监管机构的溯源要求, 同时弥合卓越运营和智能制造之间的差距。并且, 考虑到中国监管机构措施所强调的重点落在风险上, 制药公司就必须确保 QMS 解决方案可以跨越产品线, 对风险情况有一个完整且准确的了解, 业务流程和业务部门也可以提供计划报告和搜索功能, 因此可以从风险评估活动以及缓和风险活动获得深入见解。

数据完整性保证：系统可访问性和安全性

一个可靠的 QMS 软件解决方案应该无缝地连接所有质量和供应商管理流程，包括内部跨职能团队和外部第三方，如监管机构和供应商。只有授权人员才能访问和使用公司的 QMS，可靠的解决方案可以确保自动采取适当的措施，以防止任何未经授权的访问。

由于制药公司数据的完整性是首要考虑的问题，因此必须秉承 QMS 的安全措施并加以记录，以表明该组织正在保护数据免受意外和/或故意破坏。最新的法规还要求，对系统进行更改或执行操作维护后，需要针对可访问性和数据完整性问题对存储的数据进行评估。由于更新和维护可以由软件提供商来发起，因此使用基于云的系统来跟踪和评估这些更改可以得到极大的简化。

虽然制药公司是最近才意识到迁移至云端的好处远远大于风险，但云技术已经在制药行业牢牢站稳脚跟，这得益于像亚马逊、谷歌和阿里巴巴这样的科技巨头向专注于生命科学业务的公司所提供的功能强大、安全可靠的云服务。制药行业一直以来都注意到，越来越多的公司将敏感的产品数据部署到云中，但没有发现任何在法规遵从性和安全性方面所产生的负面影响。随着云提供商数量的激增和规模的不断扩大，计算和数据存储的成本将会降低，这将使规模较小的公司能够在不牺牲数据安全性或完整性的情况下，以实惠的价格享受云技术带来的业务效率。

全面的数据链接

流程、系统、任务和人员之间的联系越紧密，在关键数据协作和执行相关任务方面就越轻松。基于云的 QMS 将企业中的所有部门、产品生命周期和质量流程都联系起来，而无需考虑实际所处位置。QMS 技术确保产品信息和文档在产品从创建到批准、分发、检索和最终淘汰的整个生命周期中保持联系。

通过将所有产品信息集中在一个存储库中，基于云的 QMS 可以确保数据的完整性，并保证关键的产品和流程信息能够从世界任何地方在正确的时间提供给正确的人。

透明度和监测

一个基于云的强大 QMS 内置报告和分析功能,可以确保将质量与合规性数据提供给公司内合适的人员、获得授权的外部用户(如供应商和合作伙伴)以及监管机构。联网的 QMS 解决方案具备内置数字化协作框架,使制药公司可以与不断变化的市场实现同步,同时市场对供应链的要求也越来越多。供应链中可供选择的供应商数量、服务提供的灵活性以及供应商网络的规模每一天都在大幅增长,而数字 QMS 技术可以帮助公司跟上竞争的步伐。有了合适的 QMS,公司就可以在整个供应链中扩展其集成的流程、文档、供应商和审计管理功能。

除了提供新法规要求达到的溯源能力,功能强大的 QMS 还可以提供上市后监控功能,帮助企业通过监控、投诉和其他重要的监控活动来实现闭环质量管理体系。制药公司可以通过实施统一的 QMS 来提高其产品的安全性和质量,在其受到高度监管产品的整个生命周期中,QMS 可以帮助制药公司对跟踪信息和上市后的监测信息实现主动管理、分析、补救和沟通。通过对文档管理生命周期的自动化,QMS 自动化可以大大减少与产品和质量相关的所有文档的周期时间。

系统和公司可审计性

随着法规的范围不断扩大,监管力度也越来越大,制药公司实施 QMS 解决方案也是至关重要,这一解决方案可以方便、及时地为审核人员和审计人员提供他们需要获得的关键信息的访问权限。功能强大的 QMS 软件解决方案通过显著减少准备、执行和记录所有类型审计所需的时间和精力,简化了对监管机构、内部和第三方审计流程的管理。

电子签名和审计跟踪是任何 QMS 都不可或缺的功能。市场上大多数 QMS 解决方案都包含捕获数据审计跟踪功能,以便记录任何数据输入者或关键数据确认者的身份。它们通常还具有电子签名功能,因此公司可以识别签名者并保存其批准记录,以确保这些电子签名符合相关法律法规的要求。

基于云的 QMS 软件解决方案可以让内部审计人员、合作伙伴、供应商和监管机构等轻松地参与多个审计的不同阶段。基于任务的电子系统通过向不同地点的所有授权用户提供全面、有序且随时可用的文档,使参与审计的人员可以更快、更有效地完成他们的任务。

系统验证

由于法规要求在计算机化系统的整个生命周期内保持验证状态，因此，各大公司采用能够确保系统的应用程序和基础设施得到验证的解决方案至关重要。如果电子系统是由第三方软件供应商提供的，则采用该系统的公司必须提供有关该产品以及以任何实施或集成的服务相关的充足文档。

一些 QMS 解决方案提供商提供了尖端的验证工具，通过自行承担一些资质认证责任，显著减少公司必须投入到验证过程的时间和精力。如果这些验证工作以全面的风险评估为基础，公司就可以充分了解其软件风险，并自信地专注于关键业务流程。采用基于风险的计算机系统验证方法不仅是监管机构的要求，而且还具有良好的商业意义。

最好的验证工具结合了具有最佳实践的软件生命周期方法和创新的风险评估功能。如果公司利用软件供应商的验证协议和文档，并遵循使用测试建议，则基于这些原则的成熟云应用程序可以将公司的总体验证时间从几个月减少到几天。

数据备份和恢复

要将任何 QMS 解决方案视为真正经过验证的系统，则系统的变更控制程序以及经过验证的正式备份和恢复流程，必须是整个系统实施的重中之重。法规要求变更必须可控，以防止 QMS 及其数据不符合规范或受到破坏。

成熟的基于云的 QMS 解决方案可以消除数据在备份和恢复过程、业务连续性规划和灾难恢复方面遇到的难题。此外，云服务器满足了将数据存储在“独立、安全”位置的指导原则，这和云技术本身的属性有关。

无论公司选择采用的是哪一个 QMS 系统，定期检查系统的运行和使用情况的功能都是监控其验证状态的关键功能，因为这些功能会向监管机构和公司管理层保证该系统得到了适当的配置。如果使用的是基于云的系统，这些定期检查可以被大大简化。

生命周期管理

QMS 自动化可以缩短周期时间并提高效率、加快生产记录流程、提高生产线绩效，在整个制造生命周期中提供更好的可视性，在整个制造生命周期内提供更好的可视性以及将制造和质量管理集成于一体 – 同时还能确保监管合规性。如果公司选择采用自动化的 QMS，就必须明确系统使用和管理的职责和权限，并记录在案，同时向系统用户提供相关培训。Elite QMS 解决方案可供商用，能够简化这些文档处理流程，并将用户培训集成到系统本身。

参考文献

- i. “中国食品和药品监督管理局的改革席卷中国, 承诺实现 ‘中国梦’ ”, 作者是 Simon Wentworth, The Pharma Letter, 2018 年 1 月 22 日。
<https://www.thepharmaletter.com/article/sweeping-reforms-at-china-fda-promise-to-make-chinese-dream-a-reality>
- ii. Pharmaceutical Executive Magazine 播客对 David Shao 的采访, 2019 年 2 月 14 日。<https://soundcloud.com/pharmexecmagazine/episode-25>
- iii. “中国以完全监管机构成员身份加入 ICH, 承诺实施 ICH 的指导原则”, FDA News, 2017 年 6 月 23 日。<https://www.fdanews.com/articles/182330-china-joins-ich-as-full-regulatory-member-pledges-to-implement-guidelines>
- iv. “国家食品药品监督管理总局关于发布《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》计算机化系统和确认与验证两个附录的公告（2015 年第 54 号）”, 中国国家药品监督管理局, 2015 年 5 月 26 日。<http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/299801.html>
- v. 美国食品和药物管理局 Part 11 电子记录; 电子签名 – 范围和应用指南文件。
<https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm125067.htm>
- vi. “国家食品和药物管理局有关构建药品信息溯源系统的指导意见”, 国家药品监督管理局, 2018 年 11 月 1 日。<https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm125067.htm>
- vii. “中国计划在 2022 年开启序列化的新开端”, tracekey solutions GmbH 网站, 2018 年 9 月 19 日。<https://www.tracekey.com/en/china-plans-new-start-for-serialization-in-2022/>

关于 MasterControl

MasterControl Inc. 致力于创建软件解决方案, 使生命科学和其他受管制公司能够抢先向更多人提供可以改善生活的产品。MasterControl 的集成解决方案通过在整个产品生命周期中自动化完成并安全地管理关键业务流程, 加快投资回报, 提高效率。全球有超过 1,000 家规模从五人到数万人不等的公司依靠 MasterControl 云解决方案实现新产品开发、临床、监管、质量管理、供应商管理、制造和上市后监督等流程的自动化。MasterControl 解决方案以可扩展、易于实施、易于验证和易于使用而著称。如需了解更多信息, 请访问 www.mastercontrol.com。

© 2019 MasterControl Inc.保留所有权利。

WPXXXXUSENA4-03/19