

EBGMP 理念在验证中的应用探讨

蔡远广 陈佩毅 谢正福 伦得智 邹毅*

广东省药品监督管理局审评认证中心

摘要：本文旨在探究EBGMP理念在验证工作中的应用。总结EBGMP理念在验证工作中的应用争议，包括群体化与个体化的争议、企业利益与患者利益的争议、大数据与技术保密的争议。尽管EBGMP理念与验证理念存在争议，但是二者具有先进性的统一、企业利益的统一、目的的统一。因此，EBGMP理念仍适用于验证工作，建议通过以下路径探索EBGMP理念在验证中的应用，包括EBGMP理念指导下确立验证项目、选择验证方法以及持续改进验证。

关键词：EBGMP；验证；应用

1 前言

EBGMP 又称循证 GMP, 指依靠循证决策执行药品 GMP。EBGMP 是本文作者在行业内首次倡导的一种药品 GMP 理念^[1]。药品 GMP 是企业从事药品生产质量管理活动所必须遵守的基本要求，企业为了满足要求可以有很多种路径，应依靠循证决策尽量选择投资小、风险小、药品质量保障水平最大化的路径，而监管部门在监管过程中也应该引导企业通过循证决策选取最佳路径，这就是 EBGMP 的基本理念。按照 EBGMP 理念，企业在实施药品 GMP 的过程中，不仅要基于自身企业特点采取独特做法，还要基于循证决策理念提供的证据，采纳患者药品质量保障水平与投入比值最大的做法。EBGMP 理念所涉及的证据，应来自科学设计，通过前瞻性或回顾性分析，对来自多企业、多品种、

多批次的大数据进行统计后所获得的数据。

目前，EBGMP 理念并不完善，其内涵仍需丰富，在应用中也存在一些争议。例如，EBGMP 理念在验证工作中的应用就存在一定争议。在中国 GMP(98 版) 中，验证的概念包含了确认部分；在中国 GMP(2010 版) 中，将确认作为一个独立的概念从验证中分离出来。鉴于验证与确认基本理念的一致性，为便于论述，本文对确认统一采用验证一词。本文总结了 EBGMP 理念在验证工作中的应用争议，分析了 EBGMP 理念与验证理念的统一，探索了 EBGMP 理念在验证工作中的应用，以期为我国药品 GMP 的实施提供借鉴。

2 EBGMP 理念在验证工作中的应用争议

EBGMP 理念在验证工作中的应用争议，可以总结为以下三个方面：

2.1 群体化与个体化的争议

EBGMP 理念强调对由多个个体组成的群体数据进行综合分析，具有群体化特征。从群体化的角度来看，只有通过群体的数据筛选，所得到的方法才是可靠且最优的。而验证工作强

调对具体个体数据的分析，具有个体化特点。从个体化角度来说，每个企业的每个品种、每条生产线、每台设施设备等个体都具备本企业的特点，必须通过个性化验证，结果才可靠。因此，EBGMP 理念提出后，在验证过程中的应用便出现了群体化与个体化的争议。

2.2 企业利益与患者利益的争议

EBGMP 理念强调企业以较小的投资获得更大的收益，突出了企业利益。从 EBGMP 理念出发，企业应采用经过循证决策确定的投资小、收益大的做法，从而降低成本，增加利润。在传统的验证过程中，企业更倾向于尽量采纳和应用一切有利于保障产品质量的手段。而检查员通常也期望企业尽可能采取足够多的手段以实现验证目的。简而言之，在验证过程中，检查员更倾向于实现患者利益最大化。所以，EBGMP 理念在验证过程的应用中出现了企业利益与患者利益的争议。

2.3 大数据与技术保密的争议

EBGMP 理念强调基于大数据的循证决策，必须有多家制药企业、供应商等提供的数据作为支持。然而，从企业角度来说，这些数据涉及技术保密问题，企业并不愿意向第三方提供

基金项目：广东省药品监督管理局科技创新立项资助项目（2025TDZ05）

作者简介：蔡远广，副主任药师，主要从事药品审评、检查工作；邹毅为通讯作者，主任药师，主要从事药品审评、检查工作。

相应数据。也就是说,EBGMP理念在应用过程中遭遇了大数据与技术保密的争议,这对其应用产生了影响。EBGMP理念在验证过程的应用中同样存在该问题。虽然制药企业有义务向监管部门提供验证数据以供检查,但大多数制药企业并不愿意提供全面的验证数据用于第三方EBGMP分析。

3 EBGMP 理念与验证理念的统一

上述争议并非不可调和,因为EBGMP理念与验证理念存在统一性,具体如下:

3.1 先进性的统一

EBGMP理念期望通过群体化的循证数据分析,探寻最先进的手段并应用于验证。而验证工作基于具体问题具体分析,认为精准的个体化验证手段才是最先进的。所以,无论是从EBGMP理念的群体化角度,还是验证工作的个体化角度来看,二者都力图运用最先进的手段实现验证目标。因此,二者在先进性方面具有统一之处,它们之间群体化与个体化的争议并非不可调和。

3.2 企业利益的统一

EBGMP理念在以患者利益为核心的基础上,突出了企业利益。药品GMP(2010年修订)第三条指出,药品GMP是药品生产管理和质量控制的基本要求;第四条指出,企业应严格执行本规范。从GMP本身来看,并未突出企业利益。但实际上,在药品GMP的制定过程中,广泛征求了企业意见,充分考虑了行业发展现状,也是以患者利益为核心的基础上充分考虑了企业利益。同样,在验证工作中,以患者利益为核心,降低成本,追求企业利益也得到了广泛认可。而且,患者利益与企业利益相互促进,并非对立关系。所以,EBGMP理念与验证理念在企业利益方面具有统一性,与患者利益并不矛盾。

3.3 目的的统一

EBGMP理念期望利用基于大数据的循证决策,推动企业实现利益最大化(包括患者利益与企业利益),其目的也是推动企业发展。而企业出于知识产权与专利保护、维持技术领先、保密薄弱环节等原因,更愿意以技术保密为由拒绝向第三方提供数据,这增加了EMGMP理念的实施难度。但这种回避也是出于自身发展考虑,目的是实现企业发展。所以,在EBGMP理念的推行过程中,包括验证工作,虽然存在大数据与技术保密的争议,但是二者在目的上具有统一性,即推动企业发展。因此,在收集企业数据推行EBGMP时,要保护企业的权利,反哺企业,让企业获利。未来,需要探讨的是谁来收集、处理数据才能让企业信服。



我们把**健康**
传递 到您的手中!
We passed the health of
your hands!

卫生级气动控制阀技术要点:

- 采用全不锈钢材质制造, 洁净, 无腐蚀;
- 阀体采用自排放角形结构, 无流动死角、无凹坑, 流道通畅, 易清洗, 无积液、积垢;
- 完美支持CIP清洗和SIP消毒系统;
- 完美支持灭菌注射用水(WFI)系统;
- 单座密封机构, 可严密关闭;
- 所有密封均采用PDA认证密封件, 保证洁净工况;
- 阀体内表面经电子打磨, 表面粗糙度可达到0.4微米(客户可指定抛光要求)。



浙江派沃自控仪表有限公司

ZHEJIANG PARI WORLD AUTOMATION MATER CO. LTD

地址: 永嘉县东瓯工业区张堡东路

电话: 0577-67987671 67373556

传真: 0577-67373567

邮箱: sales@pwvalve.com 网址: http://www.pwvalve.com

广告

4 EBGMP 理念在验证中的应用

通过前文分析可知, 尽管 EBGMP 理念在验证工作中的应用存在争议, 但是 EBGMP 理念与验证理念存在统一性。因此, EBGMP 理念仍适用于验证工作, 建议通过以下路径探索 EBGMP 理念在验证中的应用。

4.1 EBGMP 理念指导下验证项目的确立

验证项目的确立是验证工作的重要任务之一。虽然我国出台了药品 GMP 确认与验证附录, 国外诸多组织与国家也发布过众多规范、指南, 但在验证过程中, 存在一种令人困扰的现象, 即企业和检查员都总觉得验证项目不足。如果能建立一个基于 EBGMP 理念的前期数据库, 用以指导验证项目的选择, 将非常有利于验证工作的开展, 并取得检查员的认可。

例如, 生物制品或放射性药品生产中使用的直接接触产品的储液袋或内包材的相容性验证成本昂贵, 属于卡脖子项目之一。虽然根据相关指南, 经过评估可以选择性地进行验证。但是落实到具体品种时, 企业与检查员都担忧产品质量风险, 现在的趋势是“能做尽量做”, 这增加了企业成本, 当然也存在部分企业验证不充分的情况。可以依靠 EBGMP 理念, 汇总已开展的相容性验证数据, 基于成分、工艺等特点分析相应验证结果, 建立数据库。企业可以将自身品种以及验证项目与数据库进行对比, 以确定是否进行验证以及所需的检测指标。

4.2 EBGMP 理念指导下验证方法的选择

验证方法的合理选择, 直接关系到验证目的能否达成, 也影响着验证成本。但是, 不同的制药企业针对同一类项目, 可能会采取不同的验证方法。市场上的咨询公司、验证公司, 也可能会推荐不同的验证方法。如何进行选择? 是制药企业面临的问题。

可以借助 EBGMP 理念, 建立验证方法 EBGMP 数据库, 指导企业结合自身验证项目的特点, 参考 EBGMP 数据库, 选择成本小、获益高的验证方法, 从而避免企业走弯路。

例如, 在疫苗生产中, β -丙内酯是常用的病毒灭活剂。 β -丙内酯具有易降解的特性。2017 年 10 月 27 日, 世界卫生组织国际癌症研究机构将 β -丙内酯列为 2B 类致癌物清单。因此, 在疫苗生产中对 β -丙内酯进行检测非常难以操作。

但是, β -丙内酯灭活工序需要验证它在灭活罐内的分布均匀性。由于上述 β -丙内酯的检测难度, 很多企业选用替代物进行模拟验证, 使用的替代物包括蛋白质、蔗糖、氯化钠等。如何确定替代物? 哪一种最为合理? 这是企业与检查员共同面临的问题。可以依据 EBGMP 理念, 对各企业的模拟结果进行对比分析, 基于设备、成分、密度、溶解度、黏度等因素确定替代物。最终, 让企业在选择替代物时有据可查。

4.3 EBGMP 理念指导下验证改进的持续

现阶段, 制药企业的验证工作中存在一种“一劳永逸”的现象。即制药企业某个项目一旦完成验证, 在后续的再验证或者同类项目的验证中, 习惯套用以前的方案, 不愿意持续改进, 除非在被检查过程中被指出存在缺陷项。企业的这种行为由多种因素导致, 企业在选择和应用新技术、新理念以持续改进验证工作方面存在一定难度。因此, 在新技术、新理念正式推广应用前, 建议制药企业基于 EBGMP 理念, 评估其优势与劣势, 为企业决策提供参考, 从而推动验证工作的持续改进。

5 展望

EBGMP 理念虽然是近年公开提出的, 但实际上, 药品 GMP 在制定与实施过程中, 一直都在推进循证决策的

应用。例如, 在制定 GMP 以及其配套指南的过程中, 开展企业调研、广泛征集意见, 这些都是循证决策的体现。近年来, EBGMP 理念在应用过程中已积累了一定经验。本文总结了 EBGMP 理念在验证过程中的应用情况, 探讨了它在验证过程中的应用路径。希望借此能推动 EBGMP 理念在制药行业得到更广泛的应用。例如, 制药行业中同样突出的“卡脖子项目”, 可以尝试通过顶层设计, 依靠 EBGMP 理念推动其突破。再如, 检查员现场检查过程中把握尺度不统一的问题, 也可以借助 EBGMP 数据库进行统一。EBGMP 理念所倡导的循证决策, 在其他领域^[2-5]已经取得良好的应用成效, 相信未来在制药行业也必将成功应用。

参考文献:

- [1] 邹毅, 吴生齐, 丁德海等. 基于 EBGMP 理念的药品 GMP 认证现场检查工作分析 [J]. 广东药学院学报, 2011, 27(4): 409-412.
- [2] MAYER D. Essential evidence-based medicine[M]. 2nd edition. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2010.
- [3] PETER W. New labour and evidence based policy making: 1997-2007 [J]. People, Place Policy Online, 2007, 1(1): 22-29.
- [4] DAVIES P. What is evidence-based education?[J]. British J Educat Stud, 1999, 47(2): 108 -121.
- [5] SU C. Evidence based librarianship backgrounder[J]. Evidence Based Library Inform Pract, 2008, 3(3): 91 -93.