

从药典换版谈牛骨胶囊用明胶生产企业变更管理

陈世鹏¹ 孙克洋² 陈世会^{3*}

1. 合肥双跃企业管理咨询有限公司; 2. 北京星昊医药股份有限公司; 3. 甘肃省庆阳市正宁县西坡镇月明卫生院

摘要: 为牛骨胶囊用明胶生产企业提供变更管理的方法, 本文从当前国内外对药品生产企业变更管理的法律法规要求出发, 分析了药品生产企业变更管理的常见问题。并以某牛骨胶囊用明胶生产企业依据《中华人民共和国药典(2025年版)》进行的变更管理过程为例, 阐述了变更管理的流程及具体实施步骤。结果显示, 该牛骨胶囊用明胶生产企业严格按照相关法律法规要求建立了变更管理控制系统, 并严格实施, 降低了牛骨胶囊用明胶产品的质量风险, 确保生产出符合要求且质量可控的牛骨胶囊用明胶。

关键词: 药典; 牛骨胶囊用明胶生产企业; 变更管理

0 引言

牛骨胶囊用明胶^[1-4]作为药用辅料, 其产品质量的优劣直接关乎相关药品的质量, 进而对公众健康及生命安全产生重大影响。牛骨胶囊用明胶生产企业只有通过有效的变更管理, 才能降低产品质量风险, 确保产品的质量和安全性。为此, 应对牛骨胶囊用明胶生产企业如何实施变更管理进行研究^[5]。

1 为何开展变更管理

目前, 国内外均存在众多与药品生产质量管理变更控制有关的法律法规。牛骨胶囊用明胶作为一种药用辅料, 必须参照并执行这些法律法规的相关要求。与牛骨胶囊用明胶生产质量管理中变更控制有关的法律法规, 包括国

外监管机构关于药品注册的变更指南、GMP标准以及我国关于药品变更控制的法规指南等。

1.1 变更管理依据

1.1.1 ICH指南

《Q12: 药品生命周期管理的技术和监管考虑》为药品上市后变更管理提供了框架。

1.1.2 FDA药品生产变更分类管理规定

根据药品安全性、有效性的潜在影响, 将变更分为三大类。其中, 重大变更需要牛骨胶囊用明胶生产企业向美国食品和药品监督管理局(FDA)提交申请, 并在获得FDA批准后才能实施。中等变更指在提交变更文件后, 无需等待FDA的审批或反馈即可直接实施的变更。而微小变更则无需向FDA提交申请或变更文件, 企业可立即执行, 仅需在年度报告中进行汇报。

1.1.3 我国法规指南

我国关于药品变更控制的法规指南主要分为生产类变更和注册类变更两大类, 并对生产类变更和注册类变更做了明确规定^[6]。

1.2 变更控制的常见问题及实施要点

本研究收集整理了国内外药品监管或检查机构对生产企业提出的近12条变更控制相关缺陷, 从变更文件体系、变更评估、变更分级、变更方案、变更实施、变更跟踪和变更申报与审批等方面对变更控制缺陷进行了分析统计。其中, 变更文件体系方面的缺陷占比为27%; 变更评估方面的缺陷占比为17%; 变更分级方面的缺陷占比为5%; 变更方案制定不完善方面的缺陷占比为11%; 变更实施方面的缺陷占比为31%; 变更跟踪方面的缺陷占比为6%; 变更申报与审批方面的缺陷占比为3%^[6]。

1.2.1 变更文件体系

变更文件体系存在的问题包括: 文件体系变更分级不明确; 流程图未涵盖所有变更控制流程; 缺乏新产品、新设备的变更控制; 未按变更控制程序文件要求开展风险评估工作; 发生重大变更时, 未明确规定如何与监管机构和客户沟通。

1.2.2 变更评估

变更评估方面存在的问题包括: 未

作者简介: 第一作者陈世鹏, 质量经理, 研究方向为食品开发与质量管理, 药品质量管理, 体系管理与培训; 第二作者孙克洋, 中药炮制高级工, 研究方向为中药炮制, 中药制药; 第三作者兼通讯作者陈世会, 执业药师、执业医师、全科医师, 研究方向为药品研制和各种常见病、慢性病的预防诊治。

进行风险评估；未将变更的所有流程纳入整体风险评估；未对新增品种进行共线风险评估；未通过评估确定工艺变更后产品是否需要开展稳定性考察等。

1.2.3 变更分级

变更分级方面的典型缺陷包括变更分级不合理；变更分级与文件规定的分级不一致；变更分类不准确。

1.2.4 变更方案

变更方案存在的问题包括：变更方案缺乏实施计划，未与监管部门沟通报告；关联性变更缺乏详细的计划，部门职责不清；未明确变更的可接受标准和变更关闭的时机。

1.2.5 变更实施

变更实施存在的问题包括：变更方案批准未能及时启动；变更物料供应商时未进行工艺验证或持续稳定性考察，也未对变更前后辅料的质量标准进行对比；在变更实施过程中，部分验证和检验数据未能记录；变更在未获得监管机构批准的情况下即被关闭等。

1.2.6 变更跟踪

变更关闭后，未对产品的质量可比性研究报告和长期稳定试验的实施情况进行跟踪，也未进行相应的跟踪和评估；年度回顾中未对变更进行回顾等。

1.2.7 变更申报与审批

企业新增生产线时未及时申请变更审批；生产场地的门牌号变更后，未及时申报、未进行备案且未在年度报告中记录等。

2 如何开展变更管理

牛骨胶囊用明胶生产企业根据相关法律法规的要求，不仅需要建立变更控制系统，还需要制定操作规程。牛骨胶囊用明胶生产企业需要根据已建立的变更控制系统和变更操作规程对所有变更进行评估，分析这些变更对牛骨胶囊用明胶产品质量的潜在影响。牛骨胶囊用明胶生产企业可根据变更的范围、性质以及对产品质量潜在影响的程度，对变

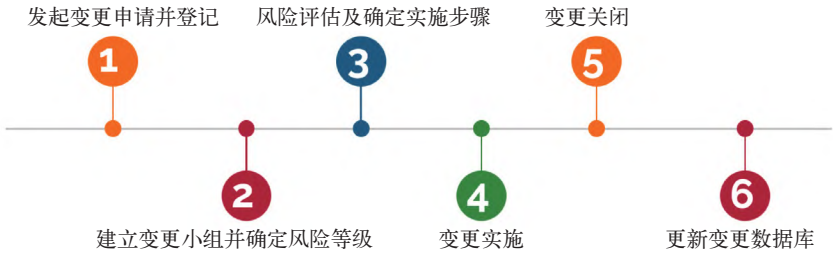


图 1 变更管理流程

更进行分类，图 1 所示为变更管理流程。

2.1 发起变更申请并登记

若牛骨胶囊用明胶生产企业需要开展变更，变更所有者需要按照已制定的变更控制程序文件要求，向质量管理部门提出变更申请，并在获得同意后在该部门进行登记。

例如，某牛骨胶囊用明胶生产企业在开展 2024 年度管理评审时，发现 2025 年将实施《中华人民共和国药典（2025 年版）》，因此，质量管理部门将《中华人民共和国药典（2025 年版）》变更纳入 2025 年变更计划中。

2025 年 1 月 1 日，企业 QC 主管就向负责变更管理的 QA 发起了《中华人民共和国药典（2025 年版）》变更申请。负责牛骨胶囊用明胶生产企业变更管理的 QA 为该变更分配了编号“2025001”，并在变更项目清单中进行登记。

收到 QA 确定的变更编号后，QC 主管按照企业变更控制程序文件要求，填写变更计划表中的“变更发起”部分。具体内容包括：变更项目名称为“《中华人民共和国药典（2025 年版）》实施”；变更类型选为“检验标准”；变更过程选为“化验室”；变更申请日期为“2025/1/1”；变更编号为“2025001”；变更内容描述为“《中华人民共和国药典（2025 年版）》将于 2025 年 X 月 X 日实施，化验室需要根据新版药典的要求确认现有资源，并根据确认结果提供所需的资源，以满足日常检验工作需求”；变更原因填写为“《中华人民共和国药典（2025 年版）》实施，牛骨胶囊用明胶质量标准将发生变更”。至此，QC 主管完成变更申请。

2.2 建立变更小组并确定风险等级

按照公司变更控制程序文件的要求，2025 年 1 月 6 日，在公司变更小组管理会议上，总经理指定了《中华人民共和国药典（2025 年版）》变更管理小组。变更管理小组按照 1# 变更判断树，确定《中华人民共和国药典（2025 年版）》变更的风险等级为 2 级，即需要通知客户关于《中华人民共和国药典（2025 年版）》的事宜。牛骨胶囊用明胶生产企业因《中华人民共和国药典（2025 年版）》相关规定变更，需通过提交年度报告的方式进行应对。

2.3 风险评估及确定实施步骤

按照公司变更控制程序要求，牛骨胶囊用明胶生产企业变更管理小组根据公司变更管理检查清单对《中华人民共和国药典（2025 年版）》的变更，从质量、环境健康安全（EHS）、工程、生产和维修、安全以及精益管理等方面进行了风险评估，并根据评估结果确定变更实施步骤，明确每步负责人、所需措施、计划和实际完成日期和相关记录。

2.4 实施变更

公司销售经理负责通知客户，完成变更计划表中的第二部分“销售”。变更管理团队的其他成员根据变更管理检查清单所确定的实施步骤，逐一执行每一步骤所涉及的措施、明确负责人、设定措施完成截止日期及记录实际完成日期，并详尽记录每个过程的相关信息，从而完成变更计划表中的第三部分“项目负责人”相关内容的填写。

项目负责人部分是变更过程的核心。按照以下步骤实施《中华人民共和国药典（2025 年版）》的变更：

- 收到《中华人民共和国药典（2025年版）》后，QC主管需核实公司产品与药典的相关内容相符，具体需确认《中华人民共和国药典（2025年版）四部》第1016至1017页的《牛骨胶囊用明胶》为公司必须遵循的执行标准；

如果上述工作确定需要变更，需明确每一个步骤的负责人、措施完成截止日期、实际完成日期，以及每个过程所形成的记录。

2.5 关闭变更

2.6 更新数据库

签字确认的变更管理检查清单后，需更新变更项目清单，将 2025 版药典变更状态设置为“已关闭”。

牛骨胶囊用明胶生产企业负责药品年度报告的人员需在《牛骨胶囊用明胶 2025 年度报告》中完成药品年度报告的填报并提交^[7]。

牛骨胶囊用明胶生产企业必须根据相关法律法规要求，建立完善的变更控制系统和变更操作规程。企业需要根据已建立的变更控制系统和变更操作规程对牛骨胶囊用明胶全生命周期的所有变更进行管理，确保变更过程受控，从而有效降低牛骨胶囊用明胶产品质量风险，生产出符合注册和监管要求、安全、有效和质量可控的牛骨胶囊用明胶。

[1] 常倩倩, 高斌, 张宁, 等. 浅析胶囊用明胶生产企业的偏差管理[J]. 流程工业, 2025(4): 70-73.

[2] 陈世鹏, 陈世会, 董炎超. 浅析胶囊用明胶持续性工艺确认[J]. 流程工业, 2022(1): 50-53.

[3] 陈世鹏, 陈世会. 牛骨胶囊用明胶疯牛病的控制[J]. 明胶科学与技术, 2022(2):98-103.

在明胶生产中的应用[J]. 流程工业, 2023(6): 16-18.

[5] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于实施2025年版《中华人民共和国药典》有关事宜的公告(2025年第32号)[EB/OL]. (2025-03-25). <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwwj/gzwwjyp/20250325184202175.html>.

[6] 杨敬鹏, 张蕾, 李武超, 等. 药品生产质量管理中变更控制的研究与分析[J]. 中国医药导刊, 2025, 27(1): 14-20.

[7] 国家药典委员会. 2025 年版《中国药典》实施有关事项解读(一)[EB/OL]. (2025-03-26). <https://www.chp.org.cn/#/newsDetail?id=f4e637f3-b830-4a7c-a9c8-2a463c3e0677>.

广告