实施新版兽药GMP的挑战与对策

中国兽药协会 耿玉亭

2020年7月成都

主要内容

形势背景

挑战与对策

形势背景

1. 产业概况

兽药生产企业：1700余家（其中兽用生物制品企业近100家）

兽药销售额： 2016-2018年间，450-470亿元/年。

2019年销售额503.95亿，其中:兽用生物制品：118.36亿元，包括猪用强免苗13.63亿元、禽用疫苗58.06亿元、诊断制品0.37亿元。化药、中药：385.95亿元，包括原料药125.81亿元、化药制剂210.08亿元、中兽药49.75亿元、消毒剂14.04亿元、水产药9.48亿元。

80%以上兽药用于食品动物（猪、禽、牛羊、肉兔、蜜蜂、水生动物等），以及经济动物、宠物等。

形势背景

生药企业99家（2018年，下同）

年产值：149.71亿元

销售额：132.92亿元

猪用生物制品52.91亿元，占生物制品总市场规模的44.55%；

禽用生物制品市场规模45.22亿元，占生物制品总市场规模的34.02%。

形势背景

化药（中药）企业1515家

年产值：356.25亿元

销售额：326.05亿元

产销数据

原料药销售额114.62亿元，占化药销售额35.15%其中：抗微生物药98.25亿元，市场份额85.72%；抗寄生虫药13.53亿元，市场份额11.8%；解热镇痛抗炎药1.89亿元，市场份额1.65%；其他原料药0.95亿元，市场份额0.83%。

形势背景

化药制剂销售额174.59亿元，占化药销售额53.55%。

其中:抗微生物药126.97亿元，市场份额72.72%；抗寄生虫药18.19亿元，市场份额10.42%；解热镇痛抗炎药5.25亿元，市场份额3.01%；调节组织代谢药2.54亿元，市场份额1.45%；其他类别化药制剂6.61亿元，市场份额3.79%。

水产养殖用药6.4亿元，市场份额3.67%；

消毒药8.63亿元，市场份额4.94%；

形势背景

中兽药销售额36.84亿元，占化药总销售额11.3%。

其中:散剂16.73亿元，市场份额45.41%；注射液3.36亿元，市场份额9.12%；合剂（口服液）10.52亿元，市场份额28.56%；片剂0.16亿元，市场份额0.43%；颗粒剂5.44亿元，市场份额14.77%；酊剂0.01亿元，市场份额0.03%；浸膏剂/流浸膏剂0.13亿元，市场份额0.35%；

其他剂型0.49亿元，市场份额1.33%。

形势背景

2. 趋势分析-产业集中度 市场规模 新药研发 监管措施

（1）产业集中度

趋势：兽药产业集中度总体呈上升态势，规模生产效应显现。

特点：生物制品产业集中度显著-前20余家企业占有近80%市场；

原料药产业集中度持续走高-前10家企业占有近50%市场；

化药制剂产业集中度稳步上升-前50家企业占有市场54%；

中兽药产业集中度不明显。

原因分析：规模养殖、安全、质量、品牌、服务。

形势背景

（2）市场规模

趋势：兽药市场容量稳步增长，销售额增幅明显，5年间增长近70亿元（2018年受非洲猪瘟影响，有所下降）。与国际同步（2008年至2018年，国外兽药产业销售额【不含中国】整体呈现逐步增长趋势，230亿美元增长到335亿美元）。

特点：生物制品增幅较大，增长近40亿元；

化药制剂呈缓慢下降态势；

中兽药总体变化不大。

原因分析：动物疫情、防疫政策、兽药残留、减抗措施。

形势背景

（3）新药研发

趋势：研发成效显著(71个【生药31+中化药40】)，资金投入加大（47.5亿元【生药14.94+中化药32.55】）。

特点：1.研发领域扩展，水禽、经济动物、各类联苗和诊断试剂多种新生物制品获准上市；2.奶牛乳房炎、宠物用药品种增多；3.研发方式多样，企业自主研发、与科研院所联合研发成为主流；4.新品种研发和工艺改进并重，后者投入研发资金比例加大。

原因分析：科技进步、市场需求、创新发展。

形势背景

（3）监管措施

a. 行业监管--强化执法、检打联动、监督抽检、二维码追溯、信用体系建立;

b. 风险评估--停止使用洛美沙星等4种人畜共用品种（2015.9月；2292号公告）；黏菌素限制使用（仅做治疗。2016.7月；2428号公告）；禁止非泼罗尼用于食品动物（2017年9月，2583号公告）；停止使用喹乙醇、氨苯胂酸、洛克沙胂3种兽药（2018年1月，2638号公告）；饲料禁抗，禁止使用促进动物生长类产品（土霉素、杆菌肽、那西肽、恩拉霉素、喹烯酮、黄霉素、维吉尼亚霉素。2019年7月，194号公告）；

形势背景

c. 审批从严

兽药注册：--动物专用品种首选

--人用一线药品限用（抗菌药）

--残留限量和检测方法标准关联新兽药审批（2015.3月；2223号公告）

--文号申报：现场核查、在线抽样、比对试验等

--制定发布了与兽药基础研究相关30余个兽药技术指导原则；实施兽药GLP（）、兽药GCP（）

--《兽药注册管理办法》（征求意见稿）

形势背景

d. 安全用药

--建立处方药和兽医处方管理、公布《兽用处方药品种目录（第一批）》（2013年9月30日，1997号公告）、《兽用处方药品种目录（第二批）》（2016年11月，第2471号公告）、《兽用处方药品种目录（第三批）》（2019年12月，第245号公告）

--建立养殖用药记录制度：用药时间、用药对象、日龄、发病数、病因、药物名称、给药途径、给药剂量、诊疗效果、停药时间、执行人、休药期。

--养殖者自行配制饲料的有关规定（307号公告，2020年8月1日实施）

形势背景

e. 养殖减抗

《关于开展兽用抗菌药使用减量化行动试点工作的通知（农办医【2018】13号）

重点：3年；试点；推广；减少药添；“零增长”；使用追溯；有效控制残留、耐药性。

减抗：减少抗菌药物使用量-停止促生长剂使用；科学规范治疗用药；严格执行休药期。

目标：“产好药、用好药、少用药”。

形势背景

3. 发展趋势

--畜牧业发展与养殖模式、动物疫情流行状况（非洲猪瘟-消毒剂、诊断制品、其他产品）、免疫政策、环保、价格成本、科技进步（工艺、产品）。

--监管政策趋严：新版兽药GMP、兽药注册管理办法（征求意见稿）。

挑战与对策

1. 兽药GMP制度实施进程

起步阶段：1989年-发布《兽药生产质量管理规范》（简称兽药GMP规范）、1994年发布《兽药生产质量管理规范实施细则》，推行兽药GMP管理制度，企业自愿申报。

当时状况：近千家企业；销售额近100亿元；行业小散乱差；质量堪忧。

实施阶段：2002年-组织修订发布《兽药GMP规范》，开展兽药GMP零点行动（2005年1月-生产资质）。

当时状况：企业1800余家；销售额近200亿元；兽药质量问题；外部环境（食品安全、进出口贸易、残留监控、规范管理）

挑战与对策

提升阶段：发布新版《兽药生产质量管理规范（2020年修订）》（农业农村部令2020年第3号）、兽药GMP实施要求（农业农村部公告第293号）、兽药GMP配套文件（292号公告，无菌兽药、非无菌兽药、兽用生物制品、原料药、中药制剂）；兽药GMP检查验收评定标准（农牧办【2020】34号）

目标任务：全面提升兽药生产质量管理水平，确保兽药质量安全；提高行业准入条件，淘汰落后生产力，推动企业转型升级结构调整；促进行业与国际接轨，加快兽药产品进入国际主流市场。

修订依据：原版兽药GMP规范、药品GMP规范（2010年版）、欧盟GMP、FDA的cGMP。

挑战与对策

行业问题

--准入门槛低：硬件、软件、粉散剂

--产品质量问题：药效、假劣

--与国际和药品GMP标准差距持续加大：

--生物安全需要：疫情、风险

--产业发展与行业管理需要：产能、产品、质量、规范

--经济发展与产业技术进步需要：食品安全、环境保护、科技进步

。

挑战与对策

新版兽药GMP修订要点：强调全过程质量管理体系的有效运行，强调兽药生产全过程的风险控制，切实有效保障兽药质量安全。主要方面：

1.要求企业建立和完善质量管理体系，在组织机构、职责、程序、活动和资源等方面提出了更高的要求，以保证兽药GMP制度有效执行；2.提高了从业人员资质要求，明确将企业负责人、生产管理负责人、质量管理负责人列为关键人员；3.细化了操作规程、生产记录等文件管理规定，增加规范指导性和可操作性；4.提高了无菌药品生产环境标准。采用了国际和药品最新GMP空气净化A、B、C、D分级标准，并增加了生产环境在线监测要求；

挑战与对策

5. 明确了按生产区、仓储区、质量控制区和辅助区分别对厂房设施的设计提出要求，对设备的设计、安装、维护及使用等方面做出具体规定；6. 引入质量风险管理概念，围绕质量风险管理增设一系列新制度，从原辅料采购、生产工艺变更、操作中的偏差处理、发现问题的调查和纠正、上市后药品质量的监控方面，增加了如供应商审计、变更控制、纠正和预防措施、产品质量回顾分析等新制度和措施，对各个环节可能出现的风险进行管理和控制，主动防范质量事故的发生。

挑战与对策

对标新要求

全力补短板

务求见实效

挑战与对策

对标新要求--分析判断很重要

1. **资金投入：**硬件改造-厂房、车间、设施设备、净化系统等。一般投入占比60%以上；

2. **软件提升：**员工素质水平；文件软件系统建立；

3. **生产成本：**利润下降-运行、人力、原材料各项支出呈上涨趋势；

4. **建设周期：**异地新建-周期长、手续多；原址改造-硬件升级需时较长；停产影响销售收入、市场；

5. **竞争对手分析：**外企、大型企业和有产品出口企业大都在厂房设计、改造升级、内部管理等方面提前达标，

挑战与对策

且资金储备、人才力量雄厚。中小企业大多缺乏整体战略研究和提前部署，处于明显劣势，竞争起点低、压力较大；

6. **行业现状：产业结构不合理**-企业数量多，中小企业占比大；**产品结构不合理**-产品同质化；**产能过剩**-总体20%-60%区间，但企业间有差异；**监管严格**-违法成本高；**养殖用药**-产好药、用好药、少用药（养殖减抗、饲料禁抗）。

挑战与对策

全力补短板--问题导向找差距

1. 现有厂区条件（环境、面积、建筑物）；

2. 现有硬件配置（设备达标-如自动化；仪器达标-如精密度；性能达标-如检验、验证、风险管理）；

3. 现有软件匹配（文件达标-如制度、SOP、标准；人员达标-如关键岗位人员资质、经验等）；

4. 现有市场状况（改进创新营销模式，制定未来发展规划）。

挑战与对策

务求见实效--编制实施方案

1. **定位要准：**自身实力、具备优势、先易后难（非无菌产品相对投资少）；

2. **时间紧迫：**截止期限（2022年5月底）；硬件改造（1年以上）；软件编制（量大、新增）；申请取证（3个月以上），必须早动手，打提前量；

3. **人员配置：**缺口-人才引进；员工能力-学习、培训；

4. **分工明确：**确定实施目标表，职责明确、责任到人、规定时限。

挑战与对策

前景预期：

1. 生产环境和设备改善，能耗减少，产能增加，生产率增加，生产方式进步，实现自动化，降低人力成本；
2. 生产质量管理体系完善，产品质量提高，增强国内外市场竞争力；
3. 从业者素质提升，打造一批懂技术、懂管理、懂政策的专业队伍；
4. 增强质量保障能力和风险控制水平，推动产业结构优化升级；
5. 规模小、无市场、管理落后企业面临淘汰出局；上规模、管理上水平、市场占主导的优势企业有望提高产业集中度与创新能力。

挑战与对策

正确理解政策标准，避免形式化片面化误区

1. 不能简单认为生产洁净区只要按照标准设置A 、B 、C 、D级区即完成厂房的改造，应注重运维、日常监测；

2. 不能片面追求高标准的洁净区设施配置、改造，应结合企业和产品实际进行改造；

3. 不能在质量保障体系中有缺席缺位现象，应按新要求新标准配足人员，人员资质要达标。

4. 不能盲目借鉴和照搬照抄其他企业或外企软件内容，不能脱离自身实际编造软件，应提高新版兽药GMP软件要求的认识理解，按要求完善软件编制,并具有操作性。

5. 不能存在任何虚假、欺骗行为，应坚持诚实守信，严格执行兽药GMP规范，依法依规从事生产活动。

挑战与对策

实例：河北远征药业

1. 项目审批（新建、改扩建）

多环节：立项、规划评审、安评、环评、职业卫生评审、土地审批（需买地）。

多部门：审批、住建、安监、卫生、土地、气象等部门。

2. 项目设计（可立项同时做项目设计）

优选专业有经验设计公司；设备选型，确定设备参数；提供各种配套（水、电、汽等）设施外接口方位；编写设备需求标准，确定设备具体要求；到设备厂家做设备验收试验。

（周期2-6个月）

挑战与对策

注意事项：
设计内容需全面：包括现场勘探、工艺 、土建、安全、消防、环保、职业卫生等专业。
及时开展设计图纸沟通：一般设计需要半年时间，工艺布局可能需要多次调整、各个专业设计之间也会有交叉反复。
审图公司审图：确保专业设计合理性。

3. 消防备案
4. 办理施工许可证
5. 施工：土建
   安装-设备、管路、电气、通讯等（5-6个月）
   净化-厂房、地面等（3-4个月）

注意事项：各专业施工互相配合、交叉作业，要做好协调工作。

挑战与对策

6. 项目完工验收

主体竣工验收、消防验收、安全验收、环保验收、职业卫生验收、其他。

7. 设备调试：（1-2个月）

公用设备调试：压缩空气、真空、工艺用水、纯蒸汽、冷机、电梯等。

生产设备调试：灭菌柜、洗瓶机、隧道烘箱、分装机、轧盖机等。

验证：（2-3个月）预确认、安装确认、运行确认、性能确认。

公用系统验证：压缩空气系统、真空系统、工艺用水系统、纯蒸汽系统、氮气 系统、厂房设施、空调净化系统、过滤系统等。

生产设备验证：所有灭菌柜、洗衣机、联动生产线等。

程序验证：物料传递程序、更衣程序、清洁程序、在线灭菌程序等

挑战与对策

8. 工艺验证

无菌产品：培养机模拟罐装验证：每个规格至少1万支，做3批。

其他产品：产品工艺验证：每个产品都要做（各3批）。

9. 申报

程序、要求、时限

结　语

认清形势

坚定信心

身体力行

再创佳绩

谢　　谢！