

Vergleich des EG-GMP-Leitfadens Teil I mit der SFDA-GMP-Guideline für chinesische Firmen

Dr. Heinrich Prinz¹ und Dr. Christian Schulz²

PDM-Consulting¹, Groß-Zimmern, und Dolder AG², Basel

Zusammenfassung

Vertragliche Vereinbarungen zwischen chinesischen und europäischen – respektive deutschen – Unternehmen zielen im pharmazeutischen Umfeld darauf ab, Wirkstoffe oder auch Fertigarzneimittel aus China zu beziehen – oder Teilschritte deren Herstellung in China ausführen zu lassen.

Bei diesen Gegebenheiten ist es regulatorisch festgelegt, sich von der Leistungsfähigkeit des Vertragspartners vor Ort zu überzeugen und damit – in nahezu allen Fällen – ein Audit durchzuführen. Um die regulatorischen Umsetzungen in Hinblick auf GMP vor Ort verstehen und auch bewerten zu können und um eine bessere Vergleichbarkeit zwischen Europa und China zu gewährleisten, ist es hilfreich oder auch notwendig, die GMP-Anforderungen im Auftragsland zu kennen.

Auch wenn sich die Regularien der Volksrepublik China derzeit im Revisionsprozess befinden, stellt die nachfolgende Publika-

tion einen Vergleich beider derzeit gültigen GMP-Guidelines, die der europäischen Union und die aus der Volksrepublik China, in Hinblick auf die Anforderungen für die fertigen Arzneimittel (Finished Pharmaceuticals) dar.

Für die Herstellung und Kontrolle von Arzneimitteln schafft die chinesische GMP-Guideline im Wesentlichen eine gute Basis zur Gewährleistung von Qualität und Sicherheit. Zur umfassenden Umsetzung der regulatorischen Anforderungen des EU-GMP-Leitfadens müssen chinesische Produzenten die in der chinesischen Guideline fehlenden Anforderungen noch ergänzen.

Summary

Contract manufacturing of pharmaceutical products such as Active Pharmaceutical Ingredients and Finished Pharmaceuticals – or manufacturing steps thereof – will be performed very often in the Federal Republic of China, initiated

by European or German companies. It is a legal obligation to perform an audit at the site of contract.

The work executed at the Chinese company has to be performed according to the European GMP Guideline. To understand and to assess the differences between the European GMP requirements and those from the SFDA GMP, it is beneficial to have knowledge about the content, the implementation and the understanding of both, the guidelines of Europe and those of China.

The following publication compares the requirements of the SFDA GMP and the EC GMP Guideline Part I for Finished Pharmaceuticals.

The requirements of the Chinese GMP Guideline for the manufacturing and quality control of the finished pharmaceuticals will lead only basically to an acceptable quality standard. To adhere finally to the EC GMP Guideline the Chinese companies must append the missing parts.

1. Einleitung

Globalisierung und zunehmender Kostendruck durch die Gesundheitssysteme zwingen zahlreiche

Pharmaunternehmen, bei der Beschaffung auf Billiglohnländer auszuweichen. Sowohl deutsche als auch europäische Pharmaunternehmen finden in chinesischen Lohn-

auftragnehmern zunehmend kostengünstige Hersteller oder Zulieferer. Neben dem Bezug von Wirkstoffen – oder in vereinzelt Fällen auch Fertigarzneimitteln – ist eine

vermehrte Herstellung im exklusiven Lohnauftrag anzutreffen.

Mittlerweile werden ca. 80% aller Wirkstoffe, die ihren Einsatz in europäischen Arzneimitteln finden, in Indien oder China produziert. Sowohl indische als auch chinesische Pharmafirmen versuchen zum Teil sehr aggressiv, ihre Produktionskapazitäten auch für Fertigarzneimittel anzubieten. Während mittlerweile eine Reihe von chinesischen Herstellern ihre Fertigarzneimittel nach Europa exportieren, besteht für die USA ein signifikanter Unterschied. Bislang hat die USFDA noch keine einzige chinesische Firma bzgl. Fertigarzneimittel „approved“, bei der in der Folge ein Fertigarzneimittel in die USA exportiert wurde. Angesichts dessen darf man neben den wirtschaftlichen Interessen beim Bezug von Pharmaprodukten aus Drittstaaten die qualitativen Aspekte nicht weniger stark gewichten. Am Ende der Wertschöpfungskette steht stets ein Produkt, das unmittelbar auf die Gesundheit des Menschen Einfluss nimmt.

Aus diesen Gründen ist es hilfreich, die offiziellen GMP-Anforderungen an chinesische Pharmahersteller zu kennen und deren Inhalte mit den europäischen Anforderungen abzugleichen. Erst bei genauer Kenntnis der jeweiligen Regelwerke kann die Qualität eines hergestellten Produktes in Form eines Arzneimittels oder eines Wirkstoffes genauer beurteilt werden.

Da in nahezu allen Fällen ein Audit vor Ort unumgänglich sein wird, kommt ein weiterer Aspekt hinzu. Sollen die Abläufe in der Produktion und der Qualitätskontrolle vor Ort in China verstanden und mit den europäischen Vorgaben abgeglichen werden, so ist auch die Kenntnis der lokalen behördlichen Vorgaben an den externen Auftragnehmer von entscheidendem Nutzen.

In den letzten Jahren sind neue Regelungen und Guidelines von der chinesischen Regierung (State Food and Drug Administration, SFDA) erlassen worden, welche die GMP-Vorgaben für Herstellung und Kontrolle von pharmazeutischen Produkten regeln [1–5].

Daunter fällt auch ein Leitfaden, der die entsprechenden Grundregeln und Anforderungen an eine GMP-konforme Herstellung und Qualitätskontrolle festlegt. Er unterscheidet sich von dem europäischen Leitfaden im Wesentlichen dahingehend, dass er für die Herstellung und Kontrolle sowohl von Arzneimitteln (Finished Pharmaceuticals) als auch für die Wirkstoffe (APIs) gleichermaßen gültig ist (siehe Artikel 2).

2. Rechtliche Grundlage des chinesischen GMP-Leitfadens

In China fordert Artikel 9 des „Drug Administration Law of the People's Republic of China“ die Anwendung der Good Manufacturing Practice bei der Herstellung von Arzneimitteln. Das Gesetz umfasst insgesamt 10 Kapitel und ist in seiner derzeitigen Fassung seit Dezember 2001 in Kraft. Die GMP-Regeln sind wiederum in der Guideline „Good Manufacturing Practice for Pharmaceuticals“ beschrieben. Hier wird, wie bereits erwähnt, prinzipiell nicht zwischen Wirkstoffen und Fertigarzneimitteln unterschieden.

Die Schwierigkeit der Beurteilung des GMP-Levels liegt u. a. darin begründet, dass der Nachweis einer GMP-gerechten Herstellung im chinesischen GMP-System auf eigenständigen, nicht international abgeglichenen Regeln basiert, die weiterhin nicht durch die SFDA in englischer Sprache publiziert werden [6]. Letzteres erschwert naturgemäß den meisten Europäern den Zugang zu diesen Richtlinien. Sobald man einige Betriebe in China inspiziert hat, werden damit auch Unterschiede deutlich.

Ein neuer chinesischer Unternehmer (Hersteller pharmazeutischer Wirkstoffe oder Arzneimittel) erhält in China nach erfolgreicher Inspektion von der SFDA ein GMP-Zertifikat mit einer Laufzeit von fünf Jahren (Grundlage aller Inspektionen durch die chinesische Behörde ist die SFDA-GMP-Guideline). Endtermin für alle chinesischen Hersteller für eine solche GMP-Zertifizierung war im Juni 2004. Seit-

dem dürfen chinesische Pharmahersteller, die über kein derartiges Zertifikat verfügen, nicht mehr für den lokalen Markt produzieren – die Produktion für den Export in andere Länder wird jedoch gesetzlich nicht unterbunden!

Bei einer der wichtigsten internationalen Pharma-Veranstaltungen wie der CPHI, die im vergangenen Jahr in Mailand stattfand, waren zahlreiche chinesische „Chemical Plants“ anzutreffen, die ihre in China produzierten Wirkstoffe europäischen Firmen angeboten haben. Dies ist zum Teil unverständlich, da viele Hersteller nicht einmal den lokalen Standard der SFDA erfüllen und auch nicht der Überwachung durch die Gesundheitsbehörde unterliegen [7].

3. Vergleich der Regularien

3.1 Vergleich mit ICH Q7

Wie schon angesprochen, ist der chinesische GMP-Leitfaden sowohl für fertige Arzneimittel als auch für Wirkstoffe gültig und anzuwenden.

In einigen Publikationen wurden die Unterschiede der SFDA-GMP-Guideline und des EG-GMP-Leitfadens Teil II für API schon näher ausgeführt [8, 9]; sie sollen in dieser Ausarbeitung daher nicht weiter betrachtet werden.

Die zitierten Publikationen, zusammen mit der hier aufgezeigten Vergleichbarkeit (siehe Tab. 2) beider Regelwerke (SFDA-GMP und EG-GMP Teil I), ergeben zusammen eine gute Grundlage, Inspektionen vor Ort effizient durchzuführen und Parallelitäten zu erkennen, aber auch Differenzen zu bewerten.

In Tab. 1 ist ein Vergleich der Inhalte der ICH Q7, der SFDA-GMP-Guideline und dem EG-GMP-Leitfaden Teil I aufgeführt.

Anhand dieser kurzen Aufstellung soll in einer Übersicht gezeigt werden, dass die Überschriften der Kapitel der chinesischen GMP-Guideline in einigen Fällen eine Übereinstimmung mit beiden Regelwerken aufweisen, in anderen Fällen keine Korrelation gegeben ist. Grundsätzlich kann aber gesagt werden,

Tab. 1: Vergleich der einzelnen Kapitel der Regelwerke ICH Q7, SFDA GMP und EG-GMP-Leitfaden Teil I. Die Überschriften finden sich in der SFDA GMP wieder (nach [8]).

| ICH Q7 | SFDA GMP | EG-GMP-Leitfaden |
|--|---|--------------------------------------|
| 1 Introduction | 2 General Provisions | 1 Quality Mangement |
| 2 Quality Management | 3 Organisation and Personnel | 2 Personnel |
| 3 Personnel | 4 Buildings & Facilities | 3 Premises and Equipment |
| 4 Buildings & Facilities | 5 Equipment | 4 Documentation |
| 5 Process Equipment | 6 Material Management | 5 Production |
| 6 Documentation & Records | 7 Hygiene | 6 Quality Control |
| 7 Material Management | 8 Validation | 7 Contract Manufacturer and Analysis |
| 8 Production & In-Process Controls | 9 Documentation | 8 Complaints and Product Recall |
| 9 Packaging and Labelling | 10 Production Management | 9 Self-inspection |
| 10 Storage and Distribution | 11 Quality Management | |
| 11 Laboratory Controls | 12 Distribution & Recall | |
| 12 Validation | 13 Complaint & Adverse Drug Reaction Report | |
| 13 Change Control | 14 Self-Inspection | |
| 14 Rejection and Reuse of Material | Supplementary Articles | |
| 15 Complaints & Recalls | | |
| 16 Contract Manufacturers | | |
| 17 Agents, Brokers, Traders.... | | |
| 18 APIs manufactured by Cell Cultures/Fermentation | | |
| 19 APIs for Clinical Trials | | |
| 20 Glossary | | |

dass Struktur und Inhalte der chinesischen GMP-Guideline alle notwendigen Themen abdecken, die für die Sicherheit und Qualität der pharmazeutischen Produkte notwendigerweise zu regeln sind.

3.2 Vergleich mit dem EU-GMP-Leitfaden Teil I

Ziel des in Tab. 2 aufgeführten Vergleiches ist es, sowohl die Unterschiede als auch die Gemeinsamkeiten der SFDA-GMP-Guideline und des EU-GMP-Leitfadens Teil I für fertige Arzneimittel (Finished Pharmaceuticals) aufzulisten.

Als Zielgröße wurde die SFDA-GMP-Guideline genommen und deren Analogie zum EG-GMP-Leitfaden Teil I herangezogen.

Es wurden immer nur die Ausführungen des EG-GMP-Leitfadens Part I neben die Anforderungen der chinesischen GMP gestellt, welche die entsprechenden Inhalte aufführen. Es kann somit vorkommen, dass entsprechende gleich lautende Kapitel nicht vorhanden sind, andere Kapitel aber schon.

Weiterführend sollte ergänzt werden, dass die SFDA-GMP-Guideline

neben den allgemeinen Anforderungen an pharmazeutische Produkte noch sechs weitere Annexe umfasst.

Sie beinhalten detailliertere Anforderungen an:

- Aseptic Drugs
- Non-Aseptic Drugs
- Active Pharmaceutical Ingredients
- Biological Products
- Radioactive Products
- Chinese Medicine

Um den Umfang von Tab. 2 übersichtlich zu halten, werden die Annexe nicht in die nähere Betrachtung einbezogen.

4. Vergleichsmatrix

Als Hinweis zur Vergleichsmatrix (Tab. 2) sollte vorangestellt werden, dass es sich bei der Aufstellung nicht um einen erschöpfenden Vergleich handelt. In vielen Fällen sind Analogien in beiden Texten verstreut zu finden, die sich aber erst bei der vollständigen Lektüre der SFDA-GMP-Guideline ergeben. Sie wurden hier nicht im Einzelnen zusammengetragen.

5. Spezielle Unterschiede zwischen beiden Guidelines

Um den Grad der Differenzierung näher zu erläutern sollen einige charakteristische Vergleiche aus Tab. 2 herausgenommen werden.

5.1 Qualitätsmanagement-System

Als wesentlichste Unterschiede haben sich herausgestellt, dass die SFDA-GMP-Guideline in den nachfolgenden Punkten keine weiteren Aussagen über die Einhaltung der entsprechenden europäischen Anforderungen eines funktionierenden Qualitätsmanagement-Systems enthält:

- Keine Erwähnung einer Risikoanalyse
- Die Qualitätskontrolle wird im GMP-Leitfaden nicht erwähnt
- Die Personal-Hygiene wird nur sehr untergeordnet erwähnt
- Eine Ongoing-Stabilitätsprüfung ist nicht näher vorgeschrieben
- Der Product Quality Review wird nicht erwähnt
- Computersysteme und deren Validierung werden nicht erwähnt
- Validierungen von Prozessen und Qualitätskontrollmethoden finde keine Erwähnung (werden aber im SFDA's Technical Book erwähnt [7])

5.2 Qualitätskontrolle

Speziell bei der Betrachtung über die Kontrolle eines Arzneimittels soll herausgestellt werden, dass keine Einheit genannt ist, welche die Funktion der Überprüfung eines Fertigarzneimittels als auch herstellungsbegleitende Überwachungen wie das Umgebungsmonitoring durchzuführen hat. In den entsprechenden Regelwerken, zusammen mit den für sie grundlegenden Anforderungen, ist die Qualitätskontrolle als solche nicht aufgeführt.

Es wird zwar in Kapitel 3 „Building and Facilities“ von einem „Testing Lab“ gesprochen. Wie in der europäischen GMP-Anforderung wird auch von einer räumlichen Trennung dieses „Testing Lab“ von der Produktion gesprochen. Hier könnte man einen Hinweis auf die Qualitätskontrolle vermuten.

Tab. 2: Vergleichsmatrix.

| EU-GMP Part I | Chinese GMP Guideline | Remarks |
|--|---|---|
| Chapter 5 Production | Chapter 9 Production Management | |
| | Article 66. Master production instruction, position operation procedure, or standard operation procedure (SOP) should not be changed randomly. Where appropriate, written procedures should be followed for revising and approval of document. | The basic requirements are laid down in Chapter 4, Documentation, of the EU GMP Part I. |
| 5.8 Checks on yields, and reconciliation of quantities, should be carried out as necessary to ensure that there are no discrepancies outside acceptable limits. 5.15 Any deviation from instructions or procedures should be avoided as far as possible. If a deviation occurs, it should be approved in writing by a competent person, with the involvement of the Quality Control Department when appropriate. | Article 67. Material balance should be confirmed for the quantity of each batch. Investigation should be performed if there is critical deviation. It can be released only after confirming that there is no potential effect on product quality based on reasonable explanation. | |
| 4.17 During processing, the following information should be recorded at the time each action is taken and, after completion, the record should be dated and signed in agreement by the person responsible for the processing operations: ... | Article 68. Entries in batch production record should be clear, actual and intact and signed by operator as well as checker. Record should remain tidy and should not be damaged or corrected randomly. Corrections to entries should be signed and leave the original entry still readable. Batch production record should be preserved as archive according to batch number until one year after expiry date. For drugs without specified shelf life, batch production record should be preserved for at least 3 years. | The retention time of the documentation is described in the German decree AMWHV. |
| | Article 69. A "batch" is defined as follows: a specific quantity of material produced in a process or series of processes so that it is expected to be homogeneous within specified limits. Batch number should be assigned for each batch of pharmaceuticals. | The definition of "Batch" is mentioned in the Glossar of the EU-GMP Part I: A defined quantity of starting material, packaging material or product processed in one process or series of processes so that it could be expected to be homogeneous. |
| 5.19 Cross-contamination should be avoided by appropriate technical or organisational measures, for example: a) production in segregated areas (required for products such as penicillins, live vaccines, live bacterial preparations and some other biologicals), or by campaign (separation in time) followed by appropriate cleaning; b) providing appropriate air-locks and air extraction; c) minimizing the risk of contamination caused by recirculation or re-entry of untreated or insufficiently treated air; d) keeping protective clothing inside areas where products with special risk of cross contamination are processed; e) using cleaning and decontamination procedures of known effectiveness, as ineffective cleaning of equipment is a common source of cross contamination; f) using "closed systems" of production; g) testing for residues and use of cleaning status labels on equipment. 5.9 Operations on different products should not be carried out simultaneously or consecutively in the same room unless there is no risk of mix-up or cross contamination. | Article 70. In order to prevent contamination and mix-up, the following measures should be taken: 1. The fact that there is no carry-over from previous production should be confirmed. 2. Precaution should be taken to prevent dust. 3. Production operation of different product, different specification should not be conducted in the same area at the same time. When several packaging lines are working at the same time, quarantine or effective measures should be taken to prevent contamination and mix-up. 4. Cross contamination from gas, steam, spray or organism derived from material and product during manufacturing should be prevented. 5. Product or material name, batch number, and quantity etc. should be indicated on each operation room, equipment and container. 6. Selected medicinal plant should be cleaned with mobile water. Used water should not be used for other medicinal plant. Medicinal plant with different characteristic should not be washed at the same time. Cleaned and processed medicinal plant should not be dried in open air. Sterilization of medicinal plant and intermediate should not alter the efficacy or quality as appropriate. Medicinal plant powder directly as ingredient should subject micro-organism test before introducing. | How to avoid mix-ups it is also described in the chapter dealing with packaging, quality control, and production of the EU GMP Part I. |
| | Article 71. Appropriate process water should be employed according to master production instruction. Process water should meet predetermined specification. Process water should be tested regularly and the test should be documented. Test cycle should be specified based on validation report. | |

Tab. 2 – Fortsetzung

| EU-GMP Part I | Chinese GMP Guideline | Remarks |
|--|--|---|
| Chapter 5 Production | Chapter 9 Production Management | |
| <p>4.18 The following information should be entered at the time each action is taken and, after completion, the record should be dated and signed in agreement by the person(s) responsible for the packaging operations:</p> <ol style="list-style-type: none"> the name of the product; the date(s) and times of the packaging operations; the name of the responsible person carrying out the packaging operation; the initials of the operators of the different significant steps; records of checks for identity and conformity with the packaging instructions including the results of in-process controls; details of the packaging operations carried out, including references to equipment and the packaging lines used; whenever possible, samples of printed packaging materials used, including specimens of the batch coding, expiry dating and any additional overprinting; notes on any special problems or unusual events including details, with signed authorization for any deviation from the Manufacturing Formula and Processing Instructions; the quantities and reference number or identification of all printed packaging materials and bulk product issued, used, destroyed or returned to stock and the quantities of obtained product, in order to provide for an adequate reconciliation. | <p>Article 72. Batch package record should be available. Content of batch package record should include:</p> <ol style="list-style-type: none"> name, batch number and specification of product for packaging, label, instruction and qualified certificate bearing batch number, received quantity of product for packaging and package material, signature of the person who distribute, receive, and check for above mentioned material, quantity of packaged material, cleaning record for previous package activity (copy) and cleaning record for current package activity, inspection result after finishing package operation, and signature of the inspector, signature of production responsible person. | |
| | <p>Article 73. Cleaning activity should be performed after each manufacturing process by operation personnel and documented. Cleaning record should include manufacturing stage, product name, batch number, cleaning date, inspection item and result, signature of responsible person and checker. Cleaning record should be incorporated into batch production record.</p> | <p>These requirements can be found in the chapter 3, 4, and 5 of the EU GMP Part I.</p> |

Das chinesische GMP-Regelwerk fordert, analog wie im GMP-Leitfaden Teil II, eine „Quality Unit“, die sich mit den Aufgaben der Qualitätskontrolle beschäftigt:

- 1. Make decision on the release or reject of material and intermediate.*
- 2. Review batch production record before distribution and make decision on the release of final product.*

Weitere Vorgaben, wie sie im Kapitel 6 des EG-GMP-Leitfadens detailliert vorgegeben werden, sind nicht näher beschrieben.

Das „Drug Administration Law of the People’s Republic of China“, das dem deutschen AMG gleich gesetzt werden kann und die Umsetzung des GMP-Leitfadens vorsieht, enthält folgende Kapitel:

- I General Provisions
- II Control over Drug Manufacturers
- III Control over Drug Distributors
- IV Control over Pharmaceuticals in Medical Institutions
- V Control over Drugs
- VI Control over Drug Packaging
- VII Control over Drug Pricing and Advertising
- VIII Inspection of Drugs
- IX Legal Liabilities
- X Supplementary Provisions

Ein näherer Hinweis auf die Qualitätskontrolle findet sich im Kapitel II und dort unter Artikel 8 und 12 (Abb. 1).

Weitere Ausführungen und spezifische Vorgaben für die Tätigkeit und Verantwortungsübernahme, wie

sie im Kapitel 6 des EG-GMP-Leitfadens zu finden sind, werden nicht erwähnt.

Alle anderen Teile des Gesetzes, die in der Überschrift mit „Control over ...“ bezeichnet sind, betreffen schwerpunktmäßig die Kontrolle des chinesischen Staates über den pharmazeutischen Unternehmer und dessen Vertrieb der Arzneimittel im Markt.

5.3 Reinraumanforderungen

Ein wichtiger Annex des chinesischen GMP-Leitfadens soll ebenfalls kurz angerissen werden. Bei der Klassifizierung der Reinräume ist eine Analogie zum europäischen GMP-Leitfaden Teil I, Annex 1 nur bedingt gegeben.

Article 8

A drug manufacturer to be established shall meet the following requirements:
 (1) having legally qualified pharmaceutical and engineering professionals, and the necessary technical workers;
 (2) having the premises, facilities, and hygienic environment required for drug manufacturing;
 (3) having the institutions and personnel capable of quality control and testing for drugs to be produced and the necessary instruments and equipment; and
 (4) having rules and regulations to ensure the quality of drugs.

Article 12

Drug manufacturers shall perform quality tests of the drugs produced; no drugs that do not meet the national drug standards or that are not produced according to the processing procedures for the prepared slices of Chinese crude drugs formulated by the drug regulatory department of the people's government of the province, autonomous region, or municipality directly under the Central Government may be released.

Abb. 1: Erwähnung einer Qualitätskontrolle in Kapitel II, Artikel 8 und 12 des Drug Administration Law of the People's Republic of China in der Übersetzung nach [8].

Tab. 3: Anforderungen an das Umgebungsmonitoring (aus [7]).

| Grade of air cleanliness | Maximum permitted number of particles / m ³ | | Maximum permitted number of microorganisms | |
|--------------------------|--|--------|--|---------------------------|
| | ≥ 0.5 µm | ≥ 5 µm | Air sample (cfu/m ³) | Settle plates (cfu/plate) |
| 100 | 3.500 | 0 | 5 | 1 |
| 10.000 | 350.000 | 2.000 | 100 | 3 |
| 100.000 | 3.500.000 | 20.000 | 500 | 10 |
| 300.000 | 10.500.000 | 60.000 | – | 15 |

Tab. 4: Anforderungen des EG-GMP-Leitfadens an das Umgebungsmonitoring (aus [12]).

| Grade of air cleanliness | Maximum permitted number of particles / m ³ | | Maximum permitted number of microorganisms | |
|--------------------------|--|--------|--|---------------------------|
| | ≥ 0.5 µm | ≥ 5 µm | Air sample (cfu/m ³) | Settle plates (cfu/plate) |
| A | 3.500 | 1 | < 1 | 1 |
| B | / | / | / | / |
| C | 350.000 | 2.000 | 100 | 50 |
| D | 3.500.00 | 20.000 | 200 | 100 |

Betrachtet man die Reinraumklassifizierung zusammen mit den Hygieneanforderungen, so fällt auf, dass neben dem Fehlen des Reinraums Klasse B eine weitere Reinraumklasse eingeführt wird, die, aus Sicht des Autors, als Nachweisgröße für die Herstellung von API genommen werden kann.

Außerdem wird bei der Betrachtung der mikrobiellen Belastung und der Partikelanzahl keine weitere Ausführung gemacht, ob die angegebenen Grenzwerte für die Reinräume in Ruhe oder im Betrieb gelten.

Die aufgeführten Werte verstehen sich nach Auffassung des Autors in Ruhe und sind somit vom Verständnis her denen der FDA vergleichbar (Tab. 3, 4).

Im Zusammenhang mit dem nachfolgend erwähnten Thema Personal-Hygiene werden beim chinesischen GMP keine Anforderungen an die mikrobiologische Überprüfung des Personals, besonders was die Hände betrifft, gestellt.

Ebenso ist keine Forderung an die Überprüfung mikrobiologischer Kontaminationen mittels Kontaktplatten aufgeführt.

5.4 Personal-Hygiene

Für die Herstellung von Arzneimitteln und hier besonders von Produkten, an die besondere hygienische und mikrobiologische Anforderungen gestellt werden – gemeint sind z. B. sterile Produkte – ist im europäischen GMP-Leitfaden besonders auf das Verhalten im Reinraum und dem damit verbundenen Training des Personals abgehoben.

Zieht man das entsprechende Kapitel des chinesischen GMP-Regelwerks heran, so erkennt man, dass eine entsprechend deutliche Herausstellung von hygienischen Anforderungen, Kenntnissen und entsprechendem Verhalten an das Personal nicht zusammenhängend erwähnt wird.

Etwaige Hinweise oder Vorgaben findet man verstreut in den restlichen Kapiteln der chinesischen GMP-Anforderungen wieder.

Bei der Durchführung von Audits bedeutet dies eine Erschwernis, da man hierzu keine genauen Anforderungen im Hinblick auf Training oder Kleidung und Allgemeinverhalten erhalten kann. Es kann dann nur produkt- und situationsbedingt die Qualifikation und der Trainingsstand des Personals befragt und bewertet werden.

5.5 Dokumentation

Im Großen und Ganzen werden in beiden Guidelines identische Anforderungen an die Inhalte und Vorgaben für die Dokumentation erhoben.

Zwei interessante Punkte sollen dennoch herausgestellt werden.

Zum einen detailliert das chinesischen GMP-Regelwerk den Aufbau und die Struktur von Vorschriften mit Vorgaben, wie sie in den europäischen Anforderungen nicht zu finden sind. Zum andern werden Dokumente an das Qualitätsmanagementsystem adressiert, die gemäß europäischen Vorgaben mehr der Qualitätskontrolle zuzuschreiben sind.

Hier erkennt man die Vorstellung einer „Quality Unit“ wieder, wie sie bei den API-Regelwerken gefordert wird.

5.6 Vertrieb

Eine Besonderheit lässt sich in den chinesischen GMP-Regularien finden: Es gibt ein gesondertes Kapitel über den Vertrieb von Arzneimitteln, das in seiner Ausführung und Vorgaben in Deutschland lediglich im Arzneimittelgesetz wiederzufinden ist.

6. Aktuelle Situation in China – Revision der Guidelines

2007 war für die SFDA ein sehr turbulentes Jahr. Der ehemalige ranghöchste Direktor, Zheng Xiaoyu, wurde wegen Korruptionsdelikten im Zusammenhang mit gefälschten klinischen Studien hingerichtet [10]. Gegen mehr als 30 hochrangige SFDA-Mitglieder wurde ebenfalls ermittelt. Eine Neugruppierung innerhalb der SFDA wurde unter Shao Mingli eingeleitet, und es wurden auch zahlreiche Revisionsprozesse initiiert. In der Folge wurden u. a. die „Pharmaceutical GMP Inspection Standards“ mit Wirkung zum 1. 1. 2008 revidiert. Das Regelwerk, das Vorgaben zu behördlichen Inspektionen durch die SFDA zu Grunde legt, wurde von ursprünglich 225 auf 259 Artikel ausgebaut und der Anspruch bei Inspektionen an Personalqualifikation, Produktionsprozesse, Qualitätskontrolle sowie Validierungsdokumentation erhöht [11]. Auch für die Good Manufacturing Guideline for Pharmaceuticals wurde eine revidierte Draft-Version vorgestellt, die von ursprünglich 88 auf 343 Artikel (!) erweitert wurde (erstmalig wird nun auch das Thema „Change Control“ in der chinesischen Guideline aufgegriffen). Wann und in welcher letztendlichen Fassung diese tatsächlich implementiert wird, ist derzeit noch unklar. Eine Trennung der Guidelines nach separaten GMP-Regeln für Wirkstoffe und Fertigarzneimittel scheint jedoch nicht angestrebt zu werden. Somit ist auch die vollständige Adaption der ICH Q7 für Wirkstoffe mittelfristig unwahrscheinlich.

7. Schlussbetrachtung

Von der Umsetzung und dem Verständnis der entsprechenden Regelwerke in den einzelnen Firmen und Betrieben aus Drittstaaten muss sich der jeweilige pharmazeutische Unternehmer vor der Einfuhr und Verwendung des Produktes zwingend selbst überzeugen.

Bei der näheren Betrachtung der SFDA-GMP-Guideline sollte es aber grundsätzlich gewährleistet sein, dass die chinesischen Unternehmer bei Einhaltung des Regelwerkes eine annehmbare Qualität ihrer Produkte gewährleisten können, die jener der Europäischen Union entspricht. Aufgrund der immensen Anzahl von geschätzten 20 000 chinesischer Produktionsanlagen im Bereich Chemie und Pharma stellt die sorgfältige Auswahl und Abschätzung des Qualitätslevels des potentiellen Vertragspartners eine fundamental wichtige Rolle dar. Diese Aufgabe sollte auf keinen Fall von ökonomischen Aspekten bestimmt werden.

Literatur

- [1] Drug Administration Law of the People's Republic of China, 2001.
- [2] Regulations for the Implementation of the Drug Administration Law of the People's Republic of China, 2002.
- [3] State Foods and Drug Administration (SFDA). Good Manufacturing Practice for Pharmaceutical Products, 1998.
- [4] State Foods and Drug Administration (SFDA). Criteria for the GMP Certification and Inspection (draft) 2006.
- [5] State Foods and Drug Administration (SFDA). Guide for the Validation of Drug Production. Publishing House of Chinese Medicinal Science; 2003.
- [6] Inoffizielle Übersetzung: <https://store.pda.org/bookstore/ProductDetails.aspx?productID=6798>
- [7] Bogdanich W, Hooker J, Lehren AW. Chinese Chemicals Flow Unchecked Onto World Drug Market. New York Times, October 31, 2007.
- [8] Xudong Xie. Journal of GXP Compliance. 2007;11(4):30–39.
- [9] Schulz C. CheManager. 2007;5:15.
- [10] Barnes K. China carries out execution on corrupt drug official. Drug Researcher, July 10, 2007.
- [11] State Foods and Drug Administration (SFDA). Press release. November 1, 2007.
- [12] Auterhoff G. Hrsg. EG-GMP-Leitfaden einer Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel. 7. Aufl. Aulendorf: ECV · Editio Cantor Verlag; 2003.

Danksagung

Die Übersetzung der Good Manufacturing Guideline for Pharmaceuticals wurde von der Firma Dolder AG freundlicherweise zur Verfügung gestellt. Die Übersetzung aus dem Chinesischen ist durch Shuqiao Zhang und Jason Ma (Dolder Shanghai) durchgeführt worden, denen hiermit gedankt sein soll.

Für etwaige Fehler in der englischen Fassung wird keine Haftung übernommen.

Korrespondenz:

Dr. Heinrich Prinz,
PDM-Consulting,
Zur Viehweide 4a,
64846 Groß-Zimmern (Germany),
e-mail: heinrich_prinz@web.de

Ein weit ausführlicherer Vergleich des EG-GMP-Leitfadens mit der SFDA-GMP-Guideline, versehen mit weiterführenden Kommentaren der Autoren, kann beim Verlag gesondert angefordert werden.

Umfang 21 Seiten (inkl. des vorliegenden Beitrags), Preis: € 42, – inkl. MwSt. Kontakt: redaktion@ecv.de oder per Fax unter +49 (0)7525 940 127.