

跟踪检查广西壮族自治区31家药品生产企业实施新版GMP后的缺陷情况分析

陆仕华*, 韦莹莹, 韦广辉*(广西壮族自治区食品药品审评查验中心, 南宁 530029)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)19-2601-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.19.03

摘要 目的:进一步提高药品生产企业对新版《药品生产质量管理规范》(GMP)的实施水平。方法:根据新版GMP标准及《药品生产现场检查风险评定指导原则》对广西辖区内11个地级市31家药品生产企业进行跟踪检查,分析药品生产企业实施新版GMP的缺陷及其原因并提出改进建议。结果与结论:31家药品生产企业中,通过新版GMP跟踪检查的有30家(96.8%);共发现缺陷331项,集中在设备、厂房与设施、质量控制与质量保证3个方面,分别为76、47、43项,占有缺陷项目比分别为23.0%、14.2%、13.0%。缺陷出现的原因主要为机构与人员培训,厂房与设施、设备管理维护及定期校验不到位;物料与产品未制定有效期或复验期;相关确认与验证内容不全;质量控制、保证和质量管理、文件和生产管理不规范、不完善;自检方案过于简单等。建议药品监管部门建立健全法律法规体系,探索药品GMP跟踪检查新模式(如突击检查、细化检查等),加强检查员队伍培训力度,统一检查尺度;药品生产企业应严格按照新版GMP的要求进行生产,注重对重点知识的更新,加强培训的针对性,通过多方合力切实有效地保证药品质量。

关键词 新版《药品生产质量管理规范》;缺陷;跟踪检查;质量管理体系

Analysis on the Defects of 31 Pharmaceutical Enterprises Tracking Inspection in Guangxi Zhuang Autonomous Region after Implementing the New GMP
LU Shihua, WEI Yingying, WEI Guanghui (Food and Drug Evaluation & Inspection Center of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530029, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To further enhance the implementation level of new *Good Manufacturing Practices* (GMP) in pharmaceutical enterprises. METHODS: Based on the new GMP criteria and *Guidelines for Risk Assessment of Pharmaceutical Production Site Inspection*, a tracking inspection was conducted for the 31 pharmaceutical enterprises in 11 prefecture-level cities of Guangxi area. Defects of implementing new GMP and their causes were analyzed, and the suggestions were put forward. RESULTS & CONCLUSIONS: In the 31 pharmaceutical enterprises, there were 30 enterprises (96.8%) passed the new GMP tracking inspection. Totally 331 defect items were found, focusing on equipment (76 items, 23.0%), factory and facilities (47 items, 14.2%),

[4] 汪良兵,洪进,赵定涛,等.中国高技术产业创新系统协同度[J].系统工程,2014,32(3):1-7.

[5] 马澜.我国医药制造业创新能力的影响因素分析[J].科技管理研究,2012,32(16):10-13.

[6] 赵树宽,李艳华,姜红.产业创新系统效应测度模型研究[J].吉林大学社会科学学报,2006,46(5):131-135.

[7] 张治河,谢忠全,周国华,等.产业创新的理论综述与发展趋势[J].技术经济,2008,27(1):35-43.

[8] 鲁继通.京津冀区域协同创新能力测度与评价:基于复合系统协同度模型[J].科技管理研究,2015,35(24):165-176.

[9] 李庆东.产业创新系统结构模型研究[J].改革与战略,2009,25(7):120-123.

[10] 赵远亮,周寄,许治.医药创新系统中的“R&D-大服务”联动:基于两个一类新药创新的研究[J].中国软科学,2008(8):43-51.

[11] 戚汝庆.中国光伏产业创新系统研究[D].武汉:华中科技大学,2012.

[12] 任静.跨国种业公司在我国的技术垄断策略分析[D].北京:中国农业科学院,2011.

[13] 肖秀华.科技进步与城区可持续发展关系研究[D].武汉:武汉理工大学,2004.

[14] 冯锋,汪良兵.技术创新链视角下我国区域科技创新系统协调发展度研究[J].中国科技论坛,2012(3):36-42.

[15] 曹阳,朱洁.基于灰色多指标评价模型的江苏省生物医药产业集群竞争力研究[J].中国药房,2015,26(19):2593-2597.

*主管药师,硕士研究生。研究方向:食品药品审评查验。电话:0771-5886193。E-mail:lushihua2318@163.com

#通信作者:主任药师。研究方向:食品药品审评查验。电话:0771-5886193。E-mail:weigh@gxfda.gov.cn

(收稿日期:2016-10-09 修回日期:2017-05-03)

(编辑:刘明伟)

quality control and quality assurance (43 items, 13.0%). Causes for defects were mainly institutions and staff training, factory and facilities, equipments management, maintenance and periodic check were far from satisfactory; material and product did not specify a validity period or a retest period; relevant confirmation was incomplete with verification; the quality control, assurance, management, document and production management were not standard and completed; and self-test program was too simple, etc. It is suggested that drug regulatory authorities should establish and improve the legal system, explore new patterns of drug GMP tracking inspection (such as sudden unannounced inspection, detailed inspection), strengthen inspector team training and unify inspection scale. And the pharmaceutical enterprises should produce drugs in line with the requirements of new GMP, focus on the update of key knowledge, strengthen relevance of training to ensure the drugs quality effectively by multilateral force.

KEYWORDS New Good Manufacturing Practices; Defect; Tracking inspection; Quality management system

《药品生产质量管理规范》^[1](2010年修订版,以下简称新版GMP)是强化国家对药品生产监督管理的措施之一,是我国药品制药企业健康发展的技术保证。健全和完善药品生产企业新版GMP质量管理体系,提高新版GMP实施水平,守住药品质量安全这道底线,需要政府和企业的共同努力。利用新版GMP促进管理和技术的持续创新,可为药品生产企业走出国门、参与国际竞争提供保障;我国药品新版GMP认证应尽快与美国FDA认证、欧盟欧洲药典适用性认证(CEP)接轨,以增强我国药品生产企业及其产品的国际竞争力,加快药品产业经济的健康发展,进一步提升我国药品新版GMP监管能力和监管水平^[2]。因此,笔者对2015年度药品生产企业实施新版GMP的跟踪检查中发现的缺陷情况进行分析,通过问题分析找出企业在实施新版GMP过程中存在的一些普遍问题,并有针对性地提出建议,为监管部门加强日常监管工作提供参考。

1 企业总体情况

2015年,根据新版GMP标准要求及《药品生产现场检查风险评定指导原则》^[3],广西壮族自治区食品药品审评查验中心对辖区内11个地级市31家药品生产企业进行了跟踪检查,检查剂型包括片剂、硬胶囊剂、颗粒剂、软胶囊剂、滴丸剂、露剂、丸剂、散剂、搽剂、酞剂、茶剂、露剂、糖浆剂、口服液、合剂、酒剂、喷雾剂、洗剂、软膏剂、含漱剂、栓剂、凝胶剂、滴眼剂、滴鼻剂、煎膏剂等,此外还有原料药(含无菌原料药)、中药前处理和提取物、中药饮片等。结果,跟踪检查共发现缺陷331项,其中严重缺陷7项、主要缺陷64项、一般缺陷260项,详见表1。

表1 GMP缺陷项目汇总

Tab 1 Summary of GMP defect items				
项目缺陷程度	项目数	占总缺陷项目比,%	涉及企业数	占总企业数比,%
严重	7	2.1	1	3.2
主要	64	19.4	21	67.7
一般	260	78.5	31	100
合计	331	100		

按新版GMP各检查章节分类,7项严重缺陷主要为质量管理2项、机构与人员1项、厂房与设施1项、设备1项、确认与验证1项、质量控制与质量保证1项。

综合考虑,认为1家存在严重缺陷的企业未通过新

版GMP跟踪检查,故通过的药品生产企业有30家,通过率为96.8%。

2 检查缺陷项目分类

331项缺陷项目集中出现在设备76项,占有缺陷项目的23.0%;其次是厂房与设施47项,占有缺陷项目的14.2%;质量控制与质量保证43项,占有缺陷项目的13.0%。GMP缺陷项目分布情况见表2。

表2 GMP缺陷项目分布情况

Tab 2 Distribution of GMP defect items				
缺陷项目(章节)	项目数	占有缺陷项目比,%	涉及企业数	占总企业数比,%
质量管理	8	2.4	7	22.6
机构与人员	31	9.4	22	71.0
厂房与设施	47	14.2	26	83.9
设备	76	23.0	28	90.3
物料与产品	39	11.8	21	67.7
确认与验证	17	5.1	16	51.6
文件管理	30	9.1	20	64.5
生产管理	34	10.3	20	64.5
质量控制与质量保证	43	13.0	21	67.7
委托生产与委托检验	1	0.3	1	3.2
产品发运与召回	0	0	0	0
自检	5	1.5	5	16.1
合计	331	100		

3 检查存在的主要问题分析

3.1 机构与人员培训不到位

2015年是新版GMP配套附录和2015年版《中国药典》相继颁布和实施的一年,在人员培训方面,部分企业在相关知识更新的培训上投入不足,人员培训不到位,培训效果不明显。究其原因,一方面是由于企业制订的培训计划和内容较粗糙、针对性不够,未及时对新颁布的法律法规及规范附录进行培训,考核不够严格,导致企业人员对一些新要求和新标准认识不足、出现偏差,部分相关操作规程和质量标准未及时更新,导致生产和质量管理上存在缺陷;另一方面由人员流动导致,针对新入厂员工的培训还有待加强。同时,企业在偏差方面的培训仍显薄弱,仍有个别企业人员对本岗位偏差识别和处置程序了解不足,生产过程中出现的偏差不能得到重视,员工未进行及时记录和报告处理。

3.2 厂房与设施、设备维护及定期校验不到位

部分企业在生产过程中存在对厂房与设施、设备的

日常维护和保养不到位,或洁净区内地面(墙角)有破损或脱落,或未按规程清洁生产设备或清洁状态标识缺失,或生产或检验用的关键设备或仪表未定期校验等。个别企业阴凉库或冷库面积过小,与生产规模不相适应;提取车间收膏工序在普通车间的采样车中进行,存在污染的风险等。其中极个别企业存在自认证以来未对生产厂房设施设备进行维护保养,生产厂房及各类仓库与非药品生产共用,空调净化系统无法保证药品的生产环境符合要求等问题。这一方面说明部分企业认证后放松了管理,为认证而认证,存在“证后回潮”现象;另一方面也反映了日常监管的方式方法仍需进一步改进。

3.3 物料与产品存在未制定有效期或复验期等问题

物料与产品方面存在的问题主要是物料未制定有效期或复验期,或是超过复验期未复验;物料标识缺失或内容不完善;货位卡帐物不相符,如中间站存放的芒果止咳片(批号:150405)的货位卡标示的数量与实物的数量不一致;物料未在规定条件下储存;购进的中药饮片包装材料为编织袋等。

3.4 确认与验证内容不全

部分企业在制定相关确认与验证方案时内容不全,缺乏细化标准及可操作性,验证过程中存在验证记录不规范、记录信息不全、验证数据记录不完整,不能有效地反映验证与确认全过程记录。如某企业 ZP35B 型旋转式压片机清洁再验证报告中最终洗涤水检测的电导率检查无数据支持;SZG-350GA 型双锥回转真空干燥机确认中的“干燥 3 h”未填写起止时间等。此外,设备的验证方案与管理规程要求不一致、实际验证工作与验证总计划不一致。如某药品生产企业《设备验证管理规程》规定纯化水系统的再验证周期为 1 年、主要生产设备的再验证周期为 3 年,在其验证总计划中主要生产设备再验证周期为 1 年,但实际验证记录中并没有按上述要求进行验证。

3.5 质量管理、文件存在问题和生产管理不规范

文件和生产管理中存在的问题主要包括批生产记录不规范,未及时填写或错填、漏填;批生产记录设计有缺陷,不能完整体现生产过程;对共线生产的情况未进行风险评估或评估不足,个别生产设备不易清洁或易脱落,存在污染产品的风险;个别企业的操作规程等文件无起草、审核、批准人签名;过期文件未及时收回,仍放置于生产现场等。质量管理存在的问题有个别企业防止污染的措施不到位,如制丸间纯化水管出口处有长霉情况等。个别滴眼剂生产企业的无菌生产意识不足,无菌保障措施欠完善,如待灭菌滴眼液瓶和已灭菌滴眼液瓶无明确标识、进入 B 级区的物料灭菌后存放时间未验证或未作规定、在 B 级区使用有粉的乳胶手套进行操作、灌装传送带与一般生产区有穿越等。

3.6 质量控制与质量保证不够完善

质量控制与质量保证的问题主要集中在部分检验原始记录不完整或未及时填写,如未记录所使用的仪器型号、对照品批号和配制浓度以及含量计算过程等;未按照检验时使用的 2010 年版《中国药典》(增补版)对中药材及中药饮片进行二氧化硫残留的检验;高效液相色谱仪登录未设置权限,色谱工作站数据未进行备份,数据完整性有缺陷;质量控制实验室缺薄层色谱照相装置,检验人员使用铅笔描绘薄层斑点;部分企业 B 级区使用的消毒液和对照品溶液未标识配制日期和有效期;未按规定留样;检验仪器使用记录内容不全;不具备药用空心胶囊的全项检验条件,未进行环氧乙烷和氯乙烷的残留检测等。

3.7 自检方案过于简单

自检是企业发现自身存在问题的重要手段之一,企业自检方面存在的问题主要集中在部分企业自检报告内容过于简单,没有形成独立的自检方案,未记录发现的缺陷项目及采取必要的纠正和预防措施,个别企业存在未按规定开展自检等现象。

4 建议及措施

4.1 药品监管部门应建立健全的法律法规体系

药品监管部门应对企业实施 GMP 进行严格监管,强化企业是第一责任人意识^[4],进一步强化事前和事后监管。各级药品监管部门加强对本辖区内药品生产企业的监管,采取不定期、不打招呼直接进厂检查的监管形式,了解企业的真实生产情况,通过法律的形式规范企业行为,督促企业时时刻刻按规范要求生产,杜绝企业在生产过程中产生严重缺陷,避免出现主要缺陷,减少出现一般缺陷,防止药品质量滑坡。

4.2 探索药品 GMP 跟踪检查新形式

在药品 GMP 跟踪检查中,一是可考虑视实际情况,采取事先不通知的形式开展检查,以督促企业规范生产、持续合规地生产。二是细化跟踪检查类型,如中药饮片生产企业、医用氧气生产企业、前次认证主要缺陷较多的企业、经综合分析风险较大药品品种的生产企业(含无菌药品、不良反应反馈或抽检不合格药品)等,按分类进行检查,强调针对性和有效性。每类检查侧重点可以不同,可考虑按质量管理体系、厂房与设施及设备系统、物料系统、生产系统、包装和贴签系统,实验室控制系统等六大系统进行分类检查,通过分类检查切实减少企业在厂房与设施、设备、物料与产品,质量控制与质量保证等方面产生的缺陷。

4.3 加强检查员队伍培训力度,进一步统一检查尺度

继续推行检查员继续教育制度,统一检查员对新版 GMP 的认识和理解,统一认证检查尺度和标准,注重在 GMP 认证标准方面的一致性和独立性,确保 GMP 认证

的整体水平^[6]。检查员的继续教育过程既要注重理论学习,更要注重与实践相结合;培训方式采取多样化模式,试点推行与企业合作共建实训基地等形式对检查员进行现场培训。在现场培训的过程中进行分组讨论,对遇到的热点和难点问题进行了分析交流,对现场检查发现的缺陷情况进行探讨。统一标准,推行系统检查方法,提升检查员检查能力,使检查结果更加公平、公正、客观。通过检查员队伍检查能力的提升带动企业培训能力的提升从而进一步推动企业实施药品 GMP 水平的提升。

4.4 药品生产企业应严格按照新版 GMP 的要求强化责任意识

企业应持续加强质量体系和风险管理的意识,对本企业生产的品种承担质量责任。强化质量受权人责任意识,严格审批放行;加强质量保证(QA)人员责任心和业务培训,提高现场监控和发现问题的能力;重视质量控制(QC)人员的稳定性和适应性。企业 QC 人员数量和素质应与企业生产剂型特点及生产规模相适应,要求能熟练掌握和操作检验仪器,并及时如实出具检验报告,重视数据完整性。加强 QC 人员的培训,强化 QA 人员的管理,避免文件和生产管理中存在的批生产记录不规范,未及时填写或错填、漏填及批生产记录设计有缺陷,不能完整追溯等现象,严格按照新版 GMP 的要求进行生产,保证药品生产管理和质量控制满足要求。

4.5 注重对重点知识的更新,持续加强培训的针对性

企业应持续关注与药品生产相关法律法规和配套技术文件的颁布和实施。2015 版《中国药典》、新版 GMP 的确证与验证附录和计算机化系统附录于 2015 年相继颁布和实施,企业应对相应的文件如检验标准和操作规程等进行更新和转版,落实相关人员培训,注意培训效果。企业持续加强培训的针对性,使员工通过学习真正掌握和理解新版 GMP 的精髓,从整个质量管理体系和风险管理体系高度上准确把握,主动将 GMP 的精髓有机地融合到药品生产的各个环节中,切实有效地保证药品质量,有条不紊地贯彻和实施好新版 GMP,积极承担起生产药品的质量责任^[6]。

5 结语

2015 年是国家实施新版 GMP 认证的第 4 年,也是新版 GMP 认证的收官之年,大部分药品生产企业在药品

生产管理、质量控制及质量保证的水平显著提高,从源头上强化了药品质量管理,确保了药品质量安全。2013 年 6 月,国务院副总理汪洋首次提出“我国要建立最严格的食药安全监管制度,形成食药监管社会共治格局”,鼓励公众作为政府监管力量的补充积极参与到食药安全的治理工作中来,在监督市场主体行为、促进良好市场秩序形成的同时,共同提高我国的食药安全水平^[7]。药品监管部门可以根据“社会共治”这一思路进行探索,如建立更加科学的投诉举报制度,提升公众参与药品监管的积极性;健全信息公开及信息反馈制度,让公众更多地了解药品生产企业存在的问题,以便对药品生产企业形成客观公正的判断;正确引导媒体对药品监管的客观报道,加强责任意识宣传,使药品生产企业自觉接受媒体的监督和约束。由此可形成政府主导、企业自律、公众参与的多方协同管理体系,共同维护药品安全的“社会共治”新格局^[8-9]。

参考文献

- [1] 原卫生部.药品生产质量管理规范:2010 年修订[S]. 2010-10-19.
- [2] 洪钢.原料药生产企业 GMP 质量体系缺陷分析与对策研究[J].中国药事,2011,25(3):295-300.
- [3] 国家食品药品监督管理局.关于印发《药品生产现场检查风险评定指导原则》的通知[S]. 2014-05-13.
- [4] 毕军,邹毅.中美药品 GMP 检查体系对比分析[J].中国药事,2013,27(6):578-583.
- [5] 李成平,张媚,孙国君,等.中美两国 GMP 认证体制比较研究[J].中国药房,2014,25(9):772-774.
- [6] 吴正善,刘晓霞.当前我省新版 GMP 认证存在问题及对策研究[J].首都医药,2014(1):8-10.
- [7] 尹深,汪洋.加快食品药品监管改革促进形成社会共治格局 [EB/OL]. (2013-06-05) [2016-03-24].<http://politics.people.com.cn/n/2013/0605/c1001-21750547.html>.
- [8] 陈永法,覃红艺.我国公众参与食品和药品安全治理的不足及对策[J].中国药房,2016,27(16):2164-2167.
- [9] 赵喜凤. STS 视域下中国食品安全问题的社会共治:“瘦肉精”事件反思[J].中国矿业大学学报(社会科学版),2015(2):100-106.

(收稿日期:2016-10-12 修回日期:2017-04-26)

(编辑:刘明伟)

《中国药房》杂志——中文核心期刊,欢迎投稿、订阅