

英国2018年GMP检查缺陷对中国GMP实施的启示

葛渊源, 陈桂良* (上海药品审评核查中心, 上海 201203)

摘要 目的: 通过对比国内外检查缺陷及其变化趋势, 以获得对中国GMP实施的建议。方法: 对比英国、中国及上海地区药品GMP检查缺陷, 分析GMP检查的发展趋势, 阐述对国内药品监管和企业管理的启示。结果与结论: 对政府监管和企业管理的启示: 一是检查重点由“检验”回归到“体系”; 二是由关注“有没有”(符合性)到“有没有效”(有效性); 三是确保落实企业主体责任、完善自检管理体系; 四是持续关注数据可靠性。

关键词: 国家药品监督管理局; 英国药品和保健品管理局; 质量体系; 符合性; 有效性; 数据可靠性

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2020)08-0901-08

doi:10.16153/j.1002-7777.2020.08.008

Implications of the UK's 2018 GMP Inspection Deficiencies for Chinese GMP

Ge Yuanyuan, Chen Guiliang (Shanghai Center for Drug Evaluation and Inspection, Shanghai 201203, China)

Abstract Objective: This paper compares the deficiencies and their changing trends at home and abroad in order to get suggestions on the implementation of GMP in China. **Methods:** the deficiencies of drug GMP inspection in MHRA, NMPA and Shanghai district were compared, the development trend of GMP inspection was analyzed, and the enlightenment to domestic drug supervision and enterprise management was expounded. **Results and Conclusion:** Implications for governmental regulation and pharmaceutical management: first, restore the focus of inspection from "inspection" to "system"; second, effectiveness should be focused on instead of compliance; third, to ensure the implementation of the main responsibility of drug manufacturers and improve the self-inspection management system; fourth, to continue to focus on data reliability.

Keywords: NMPA; MHRA; quality management system; compliance; effectiveness; data reliability

实施药品生产质量管理规范(Good Manufacturing Practice, GMP), 是强化国家对药品生产的监督管理, 实现对药品生产全过程的监督, 保证药品质量的一套科学、系统和行之有效的管理制度。我国第一部药品GMP由原卫生部于1988年颁布, 并于1993年2月修订(1992年修订版)^[1]。我国GMP与欧盟GMP体例相同, 均由通则与附录组

成, 二者都具有强制执行性; 我国GMP 2010版的修订以欧盟GMP为蓝本, 同时借鉴WHO、FDA等机构的先进经验, 于2011年3月1日起实施, 至今已有9年时间^[2]。

作为欧盟的前成员国, 英国药品GMP检查体系、检查思路最能代表欧盟。英国药品和保健品管理局(Medicines and Healthcare Products Regulatory

基金项目: 上海市科学技术委员会软科学研究项目: 药品上市许可持有人制度下的长三角区域协作药品监管制度与策略研究(编号 19692106300)

作者简介: 葛渊源, 药品审评员、GMP检查员/执业药师; 研究方向: 化学药品审评、核查及监管科学; Tel: (021) 50121536; E-mail:

geyuanyuan@smda.sh.cn

通信作者: 陈桂良, 博士, 教授, 博士生导师; 研究方向: 药品标准、药品审评核查、药品质量控制; E-mail: chenguilang@smda.sh.cn

Agency, MHRA) 是该国卫生与社会保障部下属主要执行机构, 是全球公认的药品监管领域的权威机构之一。

药品检查的缺陷情况及其变化趋势, 不仅反映行业整体发展水平的衍化, 也凸显出不同监管当局监管理念、监管焦点的变化。本文通过对比中国国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)、上海地区检查缺陷与英国MHRA 2018年度GMP检查十大缺陷及其变化, 以期了解我国取消GMP认证后药品监管模式的变化趋向。

1 英国MHRA

2015年和2016年, 英国MHRA以幻灯片的形式发布年度GMP检查缺陷情况, 并根据章节和附录举例说明典型缺陷项。英国MHRA未公布2017年的相关检查数据^[3]。

2018年度, 英国MHRA对药品GMP检查缺陷采取了全新的处理方式, 于2019年10月发布了一份包含2018年GMP检查数据的长达6200行的Excel电子数据集。由于同一缺陷可能包含多个子缺陷, MHRA分别列出相关引用条款。这与美国FDA每年以数据集的方式发布年度检查缺陷类似, 方便公众

根据需要进行解析和呈现数据^[4]。

数据显示^[3], 2018年英国MHRA在其国内外共开展了285次GMP检查, 英国以外的国家分别是孟加拉国、中国、印度、日本、新加坡、韩国和美国。在2015年和2016年英国MHRA的年度报告中, 除了提供给英国本土和“海外”的数据外, 未提供其他具体国家的数据。

2018年的285次检查与2015年(303次)、2016年(324次)相比检查次数有所减少。英国MHRA 2015-2016年、2018年GMP缺陷分析(以章节或附录统计)见表1。由表1可知: 1) 质量体系(第1章)在这3年中一直位居榜首, 2018年有1519条引用, 约占全部6209条的25%, 是第2名章节4(文件系统, 757条)的2倍多。2) 外包活动(第7章)排名上升, 出现在2018年的前10名中, 2015-2016年均未进入前10。3) 人员(第2章)排名下降, 不再是2018年的前10名。4) 计算机化系统(附录11)从2015年的第5名、2016年的第7名滑落, 但仍在2018年的前10名之内(第10位)。5) 投诉和产品召回(第8章)的排名也有所下降, 从2015年的第2位、2016年的第4位到2018年的第8位。

表1 英国MHRA 2015-2016年、2018年GMP缺陷分析(以章节或附录统计)

排名	2015年	2016年	2018年
1	质量体系(第1章)	质量体系(第1章)	质量体系(第1章)
2	投诉和产品召回(第8章)	无菌保证(附录1)	文件管理(第4章)
3	文件管理(第4章)	生产管理(第4章)	生产管理(第4章)
4	质量控制(第6章)	投诉和产品召回(第8章)	验证与确认(附录15)
5	计算机化系统(附录11)	验证与确认(附录15)	厂房设施与设备(第3章)
6	生产管理(第4章)	厂房设施与设备(第3章)	无菌保证(附录1)
7	厂房设施与设备(第3章)	计算机化系统(附录11)	质量控制(第6章)
8	验证与确认(附录15)	人员(第2章)	投诉与产品召回(第8章)
9	人员(第2章)	文件管理(第4章)	外包活动(第7章)
10	物料管理	质量控制(第6章)	计算机化系统(附录11)

2018年英国MHRA首次公布GMP检查缺陷数据集,经统计分析,引用次数最多的条款号见表2。由表2可见:1)前2位均涉及偏差调查和根本原因分析,区别在于普通偏差(任何偏差)都应进行调查,并运用适当程度的根本原因分析,对于重大偏差应完整记录、经过了根本原因调查并执行了适当的纠正与预防措施。2)记录的及时性、可溯源性

位于第3位,体现了英国MHRA对数据可靠性的重视。3)有效的工艺性能和产品质量监测系统位于第4位。4)变更实施前预先评估、变更实施后质量评估分布位于第7和第10位。5)前15位缺陷中有6个位于第1章质量体系,6个位于第4章文件管理,其余3个分别位于第2章(人员)、第3章(厂房、设施与设备)、第5章(生产管理)。

表2 2018年英国MHRA引用次数最多的缺陷条款前15位

排名	条款号	出现次数	条款描述
1	C1.4(xiv)	245	任何偏差应当运用适当程度的根本原因分析
2	C1.8(vii)	156	所有重大偏差得到了完整记录、经过了根本原因调查并执行了适当的纠正与预防措施
3	C4.8	141	记录及时性、可溯源
4	C1.4(viii)	126	有效的工艺性能和产品质量监测系统
5	C4.1	112	应当规定并遵照实施所有类型的文件
6	C4.3	106	含规程的文件应经过批准,文件应当含有确切、清晰内容并有唯一性标识
7	C1.4(xii)	102	变更实施前预先评估
8	C2.11	81	人员培训
9	C4.2	80	应当系统地设计、制定、审核、批准和发放文件
10	C1.4(xiii)	66	变更实施后质量评估
11	Chapter 4 Principle	59	应当实施适当控制,以确保文件的准确性、完整性、有效性和可读性
12	C3.19	58	仓储区的设计或改造应当确保良好的贮存条件
13	C1.6	56	定期管理评审
14	C5.20	54	应充分评估防止生产过程中的交叉污染
15	C4.5	53	文件应当定期审核并保持是现行版

2 中国

2.1 国家药品监督管理局审核查验中心数据

根据国家药品监督管理局食品药品审核查验中心(Center for Food and Drug Inspection of NMPA, CFDI)公布的2018年度药品GMP跟踪检查报告^[5-6],全年共完成药品GMP跟踪检查187家次,共发现缺陷2012项,其中涉及药品GMP通则部分的缺陷共1614项,涉及计算机化系统附录的缺陷74项,涉及无菌药品附录的缺陷165项,涉及确认与验证附录的缺陷55项。

经统计,在质量控制与质量保证(第10

章)、文件管理(第8章)、无菌药品附录、设备(第5章)、确认与验证(第7章)、物料与产品(第6章)、厂房与设施(第4章)、生产管理(第9章)、机构与人员(第3章)、计算机系统附录、确认与验证附录、质量管理及中药制剂附录等部分的缺陷占全部缺陷的95%,其中前8项占比81%。在质量控制与质量保证部分发现的缺陷最为突出,共554条,占全部缺陷的28%;其次是文件管理,占比15%;无菌药品附录、设备方面的缺陷占比8%。CFDI 2018年度GMP跟踪检查15大不合格条款,见表3。

表3 CFDI 2018年度GMP跟踪检查15大不合格条款

排名	条款号	条款描述	引用数	较2017年变化
1	正文 223	检验记录及检验方法确认	78	第1位, 不变
2	正文 266	产品年度质量回顾	57	第3位, 上升
3	正文 275	投诉调查与处理	54	第40位以外, 上升
4	正文 250	偏差调查	52	第4位, 上升
5	正文 27	人员经相应培训	47	第2位, 下降
6	正文 159	记录完整、可追溯	47	第6位, 持平
7	正文 103	物料和产品处理应有 SOP, 应按 SOP 执行, 并有记录。	40	第9位, 上升
8	无菌 47	培养基模拟灌装	31	第16位, 上升
9	正文 226	试剂、试液、培养基、检定菌的管理	31	第7位, 下降
10	正文 197	生产过程防止污染、交叉污染	30	第22位, 上升
11	正文 138	确认与验证	30	第31位, 上升
12	正文 175	批生产记录内容完整性	28	第4位, 下降
13	正文 155	文件编号、版本号, 文件内容不模棱两可	24	第10位, 下降
14	正文 14	质量风险管理	23	第40位以外, 上升
15	正文 58	仓储条件、储存条件	23	第40位以外, 上升

2.2 上海地区数据

2018年度, 上海药品审评核查中心 (Shanghai Center for Drug Evaluation and Inspection, SCDEI) 对上海市药品生产企业进行药品GMP认证现场检查共计64家次, 发现缺陷777项, 其中, 违反《药品生产监督管理办法》1项、无严重缺陷、主要缺陷169项、一般缺陷607项。

依据药品GMP正文及附录内容对缺陷进行分类, 缺陷出现频次最高的依次集中在以下7个方面: 质量保证与质量控制257项、文件管理107项、确认与验证66项、厂房与设施53项、设备52项、物料与产品38项、生产管理37项; 占总计610项缺陷的78.6%。

质量控制与质量保证方面共发现缺陷257项, 占缺陷总数的33.1%。集中在检验记录及检验方法

确认 (第223条)、偏差记录 (第250条)、OOS调查 (第224条)、变更评估 (第242条) 等方面。

2018年上海地区GMP认证检查缺陷与CFDI GMP检查缺陷对比, 见表4。从表4可以看出, 上海市2018年GMP认证缺陷与CFDI2018年跟踪检查10大缺陷项, 基本吻合: 1) 引用次数最多的2个缺陷项分别为检验记录及检验方法确认 (第223条)、产品年度质量回顾 (第266条); 2) 排名前4的缺陷项有3项是重合的, 占75%; 排名前12项缺陷中有8项缺陷是重合的, 占66.7%。

3 对比与分析

2018年, 中国 (CFDI) GMP跟踪检查、上海市GMP认证检查和英国 (MHRA) GMP检查缺陷章节前5位及缺陷条款前15位对比, 见表5~表6。

表4 2018年上海地区 GMP 认证检查缺陷与 CFDI GMP 检查缺陷对比

排名	CFDI GMP 检查缺陷		上海 GMP 认证检查缺陷	
	条款号	条款描述	条款描述	条款号
1	正文 223	检验记录及检验方法确认	检验记录及检验方法确认	正文 223
2	正文 266	产品年度质量回顾	产品年度质量回顾	正文 266
3	正文 275	投诉调查与处理	变更评估	正文 242
4	正文 250	偏差调查	偏差调查	正文 250
5	正文 27	人员经相应培训	记录完整、可追溯	正文 159
6	正文 159	记录完整、可追溯	批生产记录内容	正文 175
7	正文 103	物料和产品处理应有 SOP, 应按 SOP 执行, 并有记录。	应该建立确认与验证的文件记录	正文 140
8	无菌 47	培养基模拟灌装	确认与验证	正文 138
9	正文 226	试剂、试液、培养基、检定菌的管理	超标结果调查	正文 224
10	正文 197	生产过程防止污染、交叉污染	厂房设计、布局	正文 46
11	正文 138	确认与验证	试剂、试液、培养基、检定菌的管理	正文 226
12	正文 175	批生产记录内容完整性	生产过程防止污染、交叉污染	正文 197

表5 2018年度中国 (CFDI)、上海地区和英国 (MHRA) GMP 检查缺陷分布对比 (以章节或附录统计)

排名	英国 (MHRA)		中国 (CFDI)		上海 (SCDEI)	
	章节	占比 1%	章节	占比 1%	章节	占比 1%
1	质量体系 (第 1 章)	23	质量控制与质量保证 (第 10 章)	28	质量控制与质量保证 (第 10 章)	33
2	文件管理 (第 4 章)	12	文件管理 (第 8 章)	15	文件管理 (第 8 章)	14
3	生产管理 (第 5 章)	11	无菌附录 (附录 1)	8	确认与验证 (第 7 章)	9
4	确认与验证 (附录 15)	9	设备 (第 5 章)	8	厂房与设施 (第 4 章)	8
5	设施与设备 (第 3 章)	9	确认与验证 (第 7 章)	7	设备 (第 5 章)	7
6	无菌附录 (附录 1)	7	物料与产品 (第 6 章)	6	物料与产品 (第 6 章)	5
7	质量控制 (第 6 章)	6	厂房与设施 (第 4 章)	5	生产管理 (第 9 章)	5
8	投诉与召回 (第 8 章)	5	生产管理 (第 9 章)	5	确认与验证 (附录)	5

从缺陷分布上看, 三者的数据基本相似, 缺陷主要分布在质量体系、质量控制、文件管理、生产管理、确认与验证、设施与设备上, 三者对文件管理都比较重视, 均排名第2位, 占比相当 (12% ~ 15%)。不同的是, 英国MHRA更注重质量体系, 关注质量体系的整体性, 对质量控制部分的缺陷排名第7位; 国内 (国家局和上海地区) 的

检查对质量控制和质量保证章节的关注最高。上海地区与CFDI相比, 数据基本吻合, CFDI因检查范围多涉及高风险品种, 故对无菌附录的引用频率较高, 上海地区对确认与验证的关注度更高。

上海地区在确认与验证方面 (含附录确认与验证) 共发现缺陷102项, 缺陷集中在验证文件与记录未达到预定目标、内容不完整 (第140条)、

验证不规范、未进行充分评估(第138条)、清洁验证(第143条)等方面。典型缺陷包括:未对工艺验证过程中发生的偏差进行调查和影响性评估;清洁验证代表性品种选择时评估内容不充

分;未对阶段生产的最长时间和最大批次数量进行确认;未根据验证的擦拭回收率进行清洁验证残留限度的计算等。

表6 2018年度中国CFDI、上海地区和英国MHRA GMP检查缺陷条款前15位对比

排名	中国CFDI	上海SCDEI	英国MHRA
1	检验记录及检验方法确认 (正文第223条)	检验记录及检验方法确认 (正文第223条)	任何偏差应当运用适当程度的根本原因分析
2	产品年度质量回顾 (正文第266条)	产品年度质量回顾 (正文第266条)	所有重大偏差得到了完整记录、经过了根本原因调查并执行了适当的纠正与预防措施
3	投诉调查与处理 (正文第275条)	变更评估 (正文第242条)	记录及时性、可溯源
4	偏差调查 (正文第250条)	偏差调查 (正文第250条)	有效的工艺性能和产品质量监测系统
5	人员经相应培训 (正文第27条)	记录完整、可追溯 (正文第159条)	应当规定并遵照实施所有类型的文件
6	记录完整、可追溯 (正文第159条)	批生产记录内容 (正文第175条)	含规程的文件应经过批准,文件应当含有确切、清晰的内容并有唯一性标识
7	物料和产品处理应有SOP,应按SOP执行,并有记录 (正文第103条)	应该建立确认与验证的文件记录(正文第140条)	变更实施前预先评估
8	培养基模拟灌装 (无菌附录第47条)	确认与验证 (正文第138条)	人员培训
9	试剂、试液、培养基、检定菌的管理(正文第226条)	超标结果调查 (正文第224条)	应当系统地设计、制定、审核、批准和发放文件
10	生产过程防止污染、交叉污染 (正文第197条)	厂房设计、布局 (正文第46条)	变更实施后质量评估
11	确认与验证(正文第138条)	试剂、试液、培养基、检定菌的管理(正文第226条)	应当实施适当控制,以确保文件的准确性、完整性、有效性和可读性
12	批生产记录内容完整性 (正文第175条)	生产过程防止污染、交叉污染(正文第197条)	仓储区的设计或改造应当确保良好的贮存条件
13	文件编号、版本号,文件内容不模棱两可	/	定期管理评审
14	质量风险管理	/	应充分评估防止生产过程中的交叉污染
15	仓储条件、储存条件	/	文件应当定期审核并保持是现行版

注:当年上海地区仅统计缺陷条款前12位。

从缺陷条款上看,三者的共同点有:

1)对偏差调查的重视。英国MHRA引用缺陷排名第1、第2的缺陷均与偏差调查有关,这2条缺陷的2018年引用数之和达到401次,占前15位缺陷引用数的28%。条款C1.4(xiv)要求任何偏差应当运

用适当程度的根本原因分析,条款C1.8(vii)要求所有重大偏差得到了完整记录、经过了根本原因调查并执行了适当的纠正与预防措施。中国CFDI和上海地区中偏差调查和记录(正文第250条)均排在第4位,体现了国内对偏差调查的重视。

2) 对数据可靠性的关注。英国MHRA引用缺陷排名第3的为记录及时性、可追溯(C4.8), 要求每项活动执行时及时记录或完成记录, 记录的方式应当确保与药品生产有关所有重大活动可追溯。中国CFDI和上海地区偏差调查和记录(正文第250条)均排在第6位和第5位。

3) 生产过程中防止污染与交叉污染的措施。最大限度地降低生产过程中污染和交叉污染的风险是GMP的基本原则。生产过程中防止污染和交叉污染的措施在英国MHRA引用缺陷中排名第14位, 在中国CFDI和上海中分别排名第10位和第12位。

不同点:

1) 国内检查偏重检验, 英国MHRA检查偏重体系。英国MHRA引用缺陷排名第1位、第2位的缺陷均与偏差调查相关, 排名第4位(有效的工艺性能和产品质量监测系统)、排名第7位(变更实施前预先评估)、排名第9位(变更实施后质量评估)、排名第13位(定期管理评审)均为质量体系相关。而中国CFDI和上海地区的检查缺陷排名第1位的均为正文第223条质量控制中检验记录及检验方法的验证。缺陷的典型表现: 药品检验操作不符合要求, 部分分析方法未经确认, 检验用对照品、标准物质和菌种管理不规范, 相关检验记录管控不足, 记录信息不全, 追溯性差等。这一方面与该条款子项众多、适用性广有关, 另一方面也体现了国内质量控制的薄弱和检查员对检验重视。相比而言, 国内目前检查更偏重检验, 而英国MHRA检查偏重体系。

2) 国内更偏重“有没有”, 英国更偏重“有没有效”。对中国CFDI排名前5位的缺陷尤其是质量体系相关缺陷进一步分析: 排名第2位的正文第266条产品质量年度回顾, 缺陷表现形式多数为“企业是否及时开展年度回顾, 回顾内容有没有涵盖法规的要求及产品关键信息, 回顾数据与实际不一致等”; 排名第3位的正文第275条投诉调查与处理, 缺陷表现形式多数为“投诉调查有没有记录”; 排名第4位的正文250条偏差调查的表现形式多为“部分偏差未经调查和调查不及时、不充分”; 排名第5位的正文27条的表现形式多为“人员是否经过相应的培训, 培训计划和培训方案的针对性不强等”。相比而言, 英国MHRA更偏重“有没有效”, MHRA公布的2016年缺陷报告中

提及“Effective(有效性)”“Effectiveness Checks(有效性确认)”就多达20余次。从缺陷表现上看, 英国MHRA更关注偏差调查“有没有效”(根本原因分析、纠正预防措施的有效性)、变更管理“有没有效”(变更实施前预先评估、变更实施后质量评估)、工艺性能和产品质量监测系统“有没有效”。

4 启示

4.1 由“检验”回归到“体系”

长期以来, 我国的检查员都十分关注产品检验记录和检验过程, 而对质量体系整体的关注度不够, 这种检查导向将不利于国内企业投入精力进一步完善企业自身质量体系。GMP认证取消之后, 企业将更依赖于自身的质量体系去发现生产过程中风险、促进问题整改和产品质量提高。今后的飞行检查, 监管机构应将检查关注点和检查重点由“检验”回归到“体系”, 既避免了抽查部分检验记录带来的偶然性, 也间接促进企业完善自身质量体系, 进而促进产品质量提升。

4.2 持续关注数据可靠性

数据可靠性是保证药品安全、有效和质量可控的基础, 也已成为各国药品监管机构关注的重点。英国MHRA于2015年3月率先发布数据可靠性法规的草案(MHRA GMP Data Integrity Definitions and Guidance for Industry March)^[7], 并于2018年3月正式上网颁布了《GXP数据可靠性指南和定义》(GXP Data Integrity Guidance and Definitions)^[8], 将原先仅适用于GMP范畴扩展至GXP, 涵盖了药品全生命周期数据管理。英国MHRA认为数据完整性是药品质量管理体系中的一个基本要素, 强调整个数据生命周期中的全面性、一致性和准确性。

2020年2月25日, 国家药品监督管理局公开对《药品记录与数据管理规范(征求意见稿)》征求意见, 明确记录管理要求, 保证全过程信息真实、准确、完整和可追溯^[9]。

4.3 落实企业主体责任 完善自检管理体系

国内目前的监督检查、GMP检查, 主要是以阶段性发现企业质量管理体系存在的缺陷, 而后督促企业落实整改为主。这容易造成企业缺乏主动性、自身的质量体系评估改进能力薄弱的后果, 企业往往依赖药监部门的阶段性检查来发现风险, 逐渐衍变成监管机构为企业行为“背书”, 成“保

姆”式监管。

取消GMP认证之后,今后的监管重心应向激发企业落实自身主体责任倾斜,监管模式应由单纯发现缺陷向监督企业质量部门履行责任转变,将企业自觉履行主体责任与监管部门监督企业履职尽责有机结合起来,利用监管的各种手段和方式,强化企业自律,最大限度调动企业质量安全积极性,变“保姆”式监管为“裁判员”式监管^[10]。

健全的自检体系和内审机制是企业自律的体现,也是保证质量体系有效运行和持续改进的重要基础。企业应明确并强化质量管理部门职权与责任,梳理各部门权责清单,书面制定并遵循相关操作规程。质量管理部门应有能力、有责任通过GMP自检发现生产质量风险,采取切实有效的纠正和预防措施并促进相关问题整改和产品质量提高。

4.4 由关注“有没有”(符合性)到“有没有效”(有效性)

药品质量管理的发展经历了药品检验阶段、生产过程质量控制阶段、药品质量源于设计(即全面质量管理体系建设)3个阶段。经过几代人的努力,我国制药行业、企业的质量体系发展经历了从“无”到“有”的过程,特别是2015年以来国家实行的药品审评审批制度改革、数据可靠性专项检查、国家局飞行检查以及企业主体责任的落实促进了行业发展、督促了企业质量管理体系的建立和完善。在满足GMP符合性的基础上向有效性转变是全面质量管理体系建设的关键。下一阶段(动态监管阶段),监管机构应将检查关注点由“有没有”(符合性)向“有没有效”(有效性)转变,重点关注“偏差调查是否有效”“变更管理是否有效”“工艺性能和产品质量监测系统是否有效”“内审、自检机制是否有效”,引导企业质量体系向“真的有效”“时时有效”转变。

5 结论

通过对比中国CFDI及上海地区与英国MHRA 2018年度GMP检查缺陷,得到以下监管启示:检查重点由“检验”回归到“体系”、由关注“有没有”(符合性)向“有没有效”(有效性)转变、持续关注数据可靠性和确保落实企业主体责任。重点关注“偏差调查是否有效”“变更管理是否

有效”“工艺性能和产品质量监测系统是否有效”“内审、自检机制是否有效”。

参考文献:

- [1] 国家食品药品监督管理局药品认证管理中心. 国内外药品GMP对比调研报告(五~六)[J]. 中国药事, 2009, 23(2): 190-195.
- [2] 国家食品药品监督管理局药品认证管理中心. 国家食品药品监督管理局药品认证管理中心. 国内外药品GMP对比调研报告(一)[J]. 中国药事, 2008, (10): 843-845.
- [3] MHRA. Good Manufacturing Practice Inspection Deficiencies[EB/OL]. (2019-11-06) [2020-04-23]. <https://www.gov.uk/government/statistics/good-manufacturing-practice-inspection-deficiencies>.
- [4] 葛渊源、张景辰、陈桂良. 美国FDA 2019 财年GMP检查缺陷数据分析及启示[J]. 中国医药工业杂志, 2020, 51(2): 276-283.
- [5] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 2018年药品检查报告[EB/OL]. (2019-09-25) [2020-04-23]. <https://mp.weixin.qq.com/s/y42HfLH-uk6s83HxaEhVjw>.
- [6] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 2017年药品检查报告[EB/OL]. (2018-06-09) [2020-04-23]. https://www.cfdi.org.cn/resource/news/2017pdf_ch.html.
- [7] MHRA. MHRA GMP Data Integrity Definitions and Guidance for Industry[EB/OL]. (2015-03-13) [2020-04-23]. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/697053/Data_integrity_definitions_and_guidance_v2_Withdrawn.pdf.
- [8] MHRA. 'GXP' Data Integrity Guidance and Definitions[EB/OL]. (2015-03-13) [2020-04-23]. <https://www.gov.uk/government/publications/guidance-on-gxp-data-integrity>.
- [9] NMPA. 《药品记录与数据管理规范》(征求意见稿)[EB/OL]. (2020-02-28) [2020-04-23]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2101/375172.html>.
- [10] 应宏峰. “药品质量受权人制度”的思考与实践——激发药品生产企业落实主体责任是监管工作的“牛鼻子”[J]. 中国食品药品监管, 2019, 6(185): 10-15.

(收稿日期 2020年4月23日 编辑 肖妍)