

· 质量管理 ·

青海省藏药生产企业新修订药品 GMP 认证检查缺陷项目分析与对策研究

韩达斌, 刘学良, 潘平, 陈鹏, 俞雅琼, 刘海青* (青海省食品药品监督管理局食品药品审评中心, 西宁 810007)

摘要 目的: 对青海省 GMP 认证检查过程中发现的缺陷项进行汇总, 以供业内借鉴和参考。方法: 对青海省内 13 家藏药生产企业 GMP 认证现场检查中发现的质量保证方面存在的缺陷进行统计分析。结果与结论: 绝大多数药品生产企业对于新修订的药品 GMP 理解不够充分, 执行不到位。应进一步完善相应的质量管理体系, 更有效地控制产品潜在的风险, 保证药品质量。

关键词: 药品 GMP; 现场检查; 缺陷; 质量管理体系

中图分类号: R95; R954.2 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2017)01-0032-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2017.01.007

Analysis and Countermeasures on Inspected Defects in Newly Revised Drug GMP Certification in Tibetan Medicine Enterprises of Qinghai Province

Han Dabin, Liu Xueliang, Pan Ping, Chen Peng, Yu Yaqiong, Liu Haiqing* (Food and Drug Review Center of Qinghai Food and Drug Administration, Qinghai, Xining 810007, China)

Abstract Objective: To summarize the defects in the process of revising GMP certification in Qinghai Province, so as to provide references for the industry. **Methods:** The quality defects in the field inspection of GMP certification of 13 Tibetan medicine enterprises in Qinghai Province were analyzed and classified. **Results and Conclusion:** Most drug manufacturers don't understand the new quality assurance items in revised drug GMP fully and implement completely. They still need to improve their quality management system gradually to reduce the potential risk of products more effectively.

Keywords: drug GMP; field inspection; defect; quality management system

《药品生产质量管理规范》^[1] (2010年修订) (以下简称“新修订GMP”) 于2011年3月11日实施, 青海省于2011年10月正式启动新修订GMP认证检查工作, 截至2016年3月31日, 共计对省内13家藏药生产企业组织实施了14次药品GMP认证现场检查。以下对检查的总体情况进行统计分析, 找出我省藏药生产企业实施新修订药品GMP过程中存在的主要问题和缺陷, 提出相应的措施和建议。

1 检查的总体情况

1.1 检查企业数及剂型

14家次现场检查共涉及13家藏药制剂生产企业的14个剂型, 包括: 硬胶囊剂、丸剂、颗粒剂、片剂、散剂、软膏剂、软胶囊剂、搽剂、滴丸剂、口服液、糖浆剂、酒剂、栓剂、洗剂, 按生产线归类结果见表1。

作者简介: 韩达斌, 主管药师, 主要从事食品药品检查认证工作; E-mail: 314274513@qq.com

通信作者: 刘海青, 硕士, 主任药师, 主要从事食品药品检查认证工作; E-mail: QHDC1958@aliyun.com

表 1 被检查企业生产线情况

检查 剂型	硬胶 囊剂	丸 剂	颗粒 剂	片 剂	散 剂	软膏 剂	软胶 囊剂	搽 剂	滴丸 剂	口服 液	糖浆 剂	酒 剂	栓 剂	洗 剂
生产线	11	10	7	7	3	2	1	1	1	1	1	1	1	1

1.2 检查结果

经对检查组现场检查报告及整改情况进行综合评定，确定14家次藏药企业GMP认证申请符合新修订的GMP要求。

2 现场检查发现的缺陷项目概况

2.1 缺陷项目数量

14家次检查发现缺陷项目共210项，无严重缺陷项，主要缺陷项8项，一般缺陷项202项；单次检查发现主要缺陷最多2项，最少0项；单次检查发现一般缺陷项最多者17项，最少者9项。

2.2 缺陷项目分布

将缺陷项目进行归纳，结果见表2。

表 2 缺陷项目构成情况

缺陷类别	严重缺陷项	主要缺陷项	一般缺陷项	总缺陷项目	占缺陷项目总数的比例 /%
总则	0	0	0	0	0
质量管理、质量控制与质量保证	0	2	48	50	23.81
机构与人员	0	4	15	19	9.05
厂房与设施	0	0	25	25	11.90
设备	0	1	31	32	15.24
物料与产品	0	0	24	24	11.43
确认与验证	0	0	14	14	6.67
文件管理	0	1	17	18	8.57
生产管理	0	0	11	11	5.24
委托生产与委托检验	0	0	2	2	0.95
产品发运与召回	0	0	6	6	2.86
自检	0	0	9	9	4.28

2.3 主要缺陷项目

现场检查发现的8条主要缺陷涉及新修订GMP第27条、第98条、第175条、第249条、第252条。具体情况见表3。

2.4 缺陷项目出现频次

此次检查发现的210条缺陷项目中，出现3次以上的共有20项，合计96项，占总缺陷项目数的45.71%，高频次缺陷项具体见表4。

表 3 主要缺陷项目情况

条款	缺陷内容	出现频次
第 27 条	人员培训后未对培训效果进行评估	4
第 98 条	提取车间纯化水系统二楼送水管路材质不符合制水系统要求	1
第 175 条	个别批生产记录称量岗位 QA 人员未签字确认就进入下道工序	1
第 249 条	文件中未制定重大偏差和异常情况的应急处置措施	1
第 252 条	企业偏差处理、纠正措施和预防措施工作不到位, 部分操作风险评估不充分	1

表 4 高频次缺陷项目出现情况 ($n \geq 3$)

管理环节	条款	缺陷内容	出现频次	占检查企业的比例 /%	占缺陷项总的比例 /%
机构与人员	第 27 条	人员培训后未对培训效果进行评估	12	85.70	5.71
	第 34 条	洁净服岗位职责中未对洁净区工作鞋的清洗进行规定	3	21.42	1.43
厂房与设施	第 49 条	洁净区部分操作间(地面、天棚)有裂缝	5	35.71	2.38
	第 58 条	成品库和原料库温度控制设施不完善	4	28.57	1.90
设备	第 75 条	所用温度计的量程和精度不符合标准要求	3	21.42	1.43
	第 80 条	空调机组未及时维护保养	5	35.71	2.38
	第 84 条	未按规定操作规程清洁生产设备	5	35.71	2.38
物料与产品	第 104 条	物料供应商评估内容不全, 缺少评估依据	5	35.71	2.38
	第 106 条	物料货位卡不能准确反应相关信息	4	28.57	1.90
确认与验证	第 148 条	部分验证数据未整理归档, 验证报告缺少评价与建议	7	50	3.33
文件管理	第 150 条	个别文件(如岗位 SOP)的制定不规范	3	21.42	1.43
	第 153 条	文件未按照操作规程管理, 未对过期文件进行撤销和回收	3	21.42	1.43
生产管理	第 183 条	消毒液的配制记录缺少配制过程	3	21.42	1.43
	第 184 条	实际操作与工艺规程规定要求不一致	3	21.42	1.43
	第 223 条	检验记录中原始记录不规范, 操作者复核者均未签字确认、使用的缓冲液未按现行《中国药典》进行配制	8	57.14	3.81

续表 4

管理环节	条款	缺陷内容	出现 频次	占检查企业 的比例 /%	占缺陷项目总 的比例 /%
质量控制与 质量保证	第 249 条	偏差处理调查表对所制定预防措施的有效性未进行评估	5	35.71	2.38
	第 252 条	未按文件规定进行调查并采取纠正和预防措施	3	21.42	1.43
	第 253 条	对偏差原因进行调查后采取了纠正措施,但未对纠正措施进行评估	3	21.42	1.43
发运与召回	第 295 条	药品成品发运记录不完整	4	28.57	1.90
自 检	第 309 条	自检记录不完整,未进行评价并提出纠正和预防措施	8	57.14	3.81

3 主要问题分析

从缺陷项目构成情况可以看出,缺陷主要集中在机构与人员、厂房与设施、设备、文件管理、质量控制与质量保证、物料与产品、确认与验证等7个方面,占总缺陷项目的86.7%;从缺陷项目的频次来看,出现频次较高的为人员培训、厂房与设施、设备管理、质量控制与质量保证、自检等相关条款,客观地反映了我省藏药生产企业在实施新修订药品GMP过程中普遍存在的一些问题。

3.1 机构与人员培训问题

部分药品生产企业的管理层对新修订GMP的理解不深、不透,导致企业人员的培训效果不佳,普遍存在的问题:企业人员配备不足;岗位人员操作规程培训不到位,掌握不熟练,培训效果评估有待于进一步完善;生产、检验人员等均进行了相应的培训,但实际效果不好;操作人员在从事药品生产过程中未按操作规程进行有效操作;个别药品生产人员培训内容与岗位要求不相适应等。

3.2 厂房与设施、设备问题

洁净区部分操作间(地面、天棚)有裂缝,照明不能满足要求;易产尘、需除湿的功能间(如制粉间、凉药间)捕尘、除湿效果不好;仓储区温湿度控制设施不完善;厂房的少数窗户不严密;功能间空间较小,与生产规模不相适应;物流通道非洁净区与洁净区之间无联锁装置等。

3.3 质量管理、质量控制与质量保证问题

我省藏药生产企业生产规模化程度低,生产

质量管理水平低,本部分缺陷主要体现在生产工艺、设备使用、质量检验过程的偏差处理、纠正和预防措施等工作不到位,部分操作风险评估不充分,偏差发生时未及时有效地启动偏差调查和处理程序,采取的纠正和预防措施不力;质量管理部门对物料供应商建立了质量档案,但质量协议、质量标准等材料没有及时归档;检验方法未按照药典或者相关规定进行操作,检验过程及数据来源可追溯性差;持续稳定性考察方案与报告内容不一致;对主要物料供应商缺少年度质量回顾分析数据等。

3.4 文件、生产管理问题

虽然文件的制定涵盖了大部分生产和质量管理过程,但部分企业对于文件系统的管理还停留在形式上,执行力不佳,可操作性不强。主要表现在:文件未按照操作规程管理,未对过期文件进行撤销和回收;个别记录表格设计不合理,如中间体的记录表格等;企业制定的岗位标准操作规范未对关键参数(如粉碎粒度、时间等)作出规定,文件的可操作性不强;消毒液的配制记录不完整;物料领用记录及称量记录未及时归档;液相色谱图中无操作人员签名,记录不完整等。

3.5 确认与验证问题

检查发现,多数企业在验证工作中带有盲目性或应对性,导致药品生产过程操作控制的可行性和稳定性较差。主要表现在:工艺验证报告中缺少详细的工艺参数,不能有效确认操作规程;系统验证报告结果评价不客观;设备发生变更后没有进行

性能确认;设备清洁验证中,缺少对关键项目检验方法确认的内容,清洁验证记录归档不规范;验证报告缺少评价与建议等。

3.6 自检工作问题

自检往往流于形式,未能主动及时发现质量风险控制点,未能针对问题提出纠正和预防措施,未对整改后的效果进行评价,自检记录不完整,对于自检发现的问题整改不到位。

4 对策与建议

4.1 完善质量管理体系

质量管理体系建设要从文件入手,文件制定得合理与否、执行程度的高低,关系到质量管理体系的运行效果^[2-3]。文件涵盖风险管理、变更控制、偏差管理、纠正预防措施(CAPA)、年度质量回顾等整个质量管理体系的内容。建议企业根据自身条件,在文件的起草、修订、审核、批准等方面按照文件操作规程严格进行管理,履行相关程序,细化文件控制的相关内容,保证原始记录中数据的完整性,保证药品质量信息的可追溯性,使企业管理理念渗透到每一位职工,充分认识到完善的质量管理体系对保证药品质量的重要性^[4-6]。

4.2 强化全员参与意识

企业需要足够数量且具有适当资质的管理和操作人员,有一支稳定、高素质的员工队伍是实施药品GMP的基础,是企业生存和发展的关键^[3]。应进一步加大对药品生产企业关键人员的培训力度,尤其是企业法人和质量负责人。对员工进行有针对性的培训,对培训效果进行评估,使企业全体人员对新修订的GMP认识到位,切实提高人员素质,更好的保证药品质量^[7]。

4.3 强化药品生产质量风险管理

对于生产规模化程度低、生产管理水平低的藏药生产企业来说,建议根据风险评估结果确认与验证的范围和程度,在药品生产过程中有效控制关键要素^[8],通过确认与验证^[9]实现生产工艺的量化控制,强化药品生产质量风险管理,确定药品生产风险发生的几率及损失程度,有针对性地制定出科学合理的风险预案,确保无风险或风险可控。

4.4 加强督促检查 强化检查员培训

应加大对企业认证缺陷项整改的督促检查力度,把对企业现场检查缺陷整改情况进行现场复

核作为认证检查工作的必备程序之一。通过加大对企业认证缺陷整改工作的督促检查力度,保证缺陷项目得到及时整改,促使企业切实提高实施GMP的自觉性。同时,加强对监管系统内GMP检查员的业务培训,探讨解决在检查过程中遇到的共性问题,统一检查标准和尺度,真正体现公平与公正的原则^[10-13]。

参考文献:

- [1] 中华人民共和国卫生部.卫生部令第79号 药品生产质量管理规范(2010年修订)[S]. 2010.
- [2] 国家食品药品监督管理局药品认证管理中心. 卫生部令第79号 质量管理体系[S]. 2010.
- [3] 胡士高,罗京京,窦颖辉,等. 安徽省无菌药品生产企业新修订GMP认证检查缺陷分析及对策研究[J]. 法规验证与装备, 2014, 20: 6-9, 28.
- [4] 梁毅. 论药品生产企业质量方针与GMP管理的衔接[J]. 医药工程设计, 2010, 31(1): 31-34.
- [5] 林晓明,陈洪忠,冉大强. 把握现场检查重点环节 有效提高认证质量[J]. 中国药事, 2014, 28(11): 1206-1208.
- [6] 王厚廷,张娟. 北京市药品生产企业2007年GMP认证检查情况分析[J]. 中国药事, 2008, 22(10): 848-850.
- [7] 董旭,周海洋,齐麟. 符合新修订GMP要求的质量管理体系建设[J]. 安徽医药, 2013, 17(9): 172-174.
- [8] 徐侃敏. 浅析药品生产中的风险管理[J]. 海峡药学, 2012, 24(12): 291-293.
- [9] 胡士高,储德全. 2009年安徽省药品生产企业GMP认证缺陷项目分析[J]. 安徽医药, 2011, 17(2): 134-135.
- [10] 向勇. 质量风险管理在药品经营GSP实施中的作用[J]. 首都医药, 2010, 9(下): 15-18.
- [11] 曹秀荣,邱博,魏曼,等. 湖北省实施新修订GMP认证中存在的问题及建议[J]. 医药导报, 2014, 33(4): 547-549.
- [12] 韩莹,柏建学. 山东省新修订药品GMP认证检查情况分析[J]. 药学研究, 2013, 32(7): 422-424.
- [13] 吴生齐,陈佩毅,邹毅. 药品GMP实施与思考[J]. 今日药学, 2012, 22(7): 442-444.

(收稿日期 2016年6月23日 编辑 王萍)