

对药品 GMP 质量管理体系中变更控制、偏差管理、质量风险管理的探讨

孙健¹, 朴惠顺^{1,2*}, 李英姬³ (1. 延边大学药学院, 延吉 133000; 2. 延边医药健康产业研发中心, 延吉 133000; 3. 延边大学草仙药业有限公司, 龙井 133400)

摘要 目的: 概述质量管理体系中变更控制、偏差管理、质量风险管理的内容, 对药品生产企业完善质量管理体系进行探讨。方法: 以某药品生产企业质量管理体系为依据, 以《药品生产质量管理规范》与近年来国内发表的文献为指导, 进行归纳、总结与分析。结果与结论: 药品生产企业应该加强质量管理体系建设, 将偏差处理、变更、风险评估放在重要地位, 学习先进的理论和方法, 提高质量管理水平, 最终完善质量管理体系。

关键词: GMP; 质量管理体系; 变更控制; 偏差管理; 质量风险管理

中图分类号: R954.2; R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2018)01-0088-04

doi:10.16153/j.1002-7777.2018.01.015

On Alternation Control Deviation Management and Quality Risk Management in Drug GMP Quality Management System

Sun Jian¹, Piao Huishun^{1,2*}, Li Yingji³ (1. College of Pharmacy, Yanbian University, Yanji 133000, China; 2. Yanbian Research and Development Center of Pharmaceutical and Health Industry, Yanji 133000, China; 3. Herbage Pharmaceutical Co., Ltd. Yanbian University, Longjing 133400, China)

Abstract Objective: To summarize the contents of alternation control, deviation management and quality risk management in the quality management system, so as to improve the quality management system in the pharmaceutical production enterprises. **Methods:** We summarized and analyzed the quality control standards by using the quality management system in one production enterprise as a basis and the guidance of GMP and the literatures published recently in China. **Results and Conclusion:** The pharmaceutical production enterprises should strengthen the construction of the quality management system, give priority to deviation management, alternation and risk assessment, and learn advanced theory and method, so as to improve the quality management level, and ultimately improve the quality management system.

Keywords: GMP; quality management system; alternation control; deviation management; quality risk management

作者简介: 孙健, 硕士研究生; 研究方向: 药品质量管理与监督; E-mail: 389233127@qq.com

通信作者: 朴惠顺, 硕士生导师, 副研究员; 研究方向: 药品质量管理与监督; E-mail: hspiao@ybu.edu.cn.

2010年版《药品生产质量管理规范》(简称:GMP)自2011年3月1日起实行,其中增加了质量控制与质量保证的相关内容^[1]。生产管理建设是一项长期性任务^[2],企业必须按照GMP规范,根据自己的质量方针、质量目标、产品特点建立质量管理体系,形成文件,加以实施。GMP质量管理体系是药品生产和质量管理的最基本要素^[3-4],任何一个生产环节出现差错,都有可能影响药品的最终质量,其中变更控制、偏差管理、质量风险管理是质量管理体系的重要组成部分,是企业提高质量管理水平的关键内容。

1 变更控制

1.1 变更控制的概念及范围

变更是药品生产企业为提高产品质量,在研发、生产、质量控制等诸多方面提出的改变^[5]。变更控制是系统化的过程,首先要制订变更计划,以理论知识和验证数据为依据,经过科学分析和论证,最终进行变更的一系列程序。变更的范围包括原辅料、包装材料、质量标准、检验方法、生产工艺、操作规程、厂房、设施、设备、仪器的变更。可以说,为了提高产品质量,以生产出安全、有效、稳定的产品为目的所做的更改都可视为变更^[6]。

1.2 变更的内容

变更一般分为次要变更与主要变更。次要变更,指变更范围对质量没有影响或影响甚微,无需经过验证的变更。主要包括:物料质量标准中检测项目的增加或生产工艺过程中检测项目的增加;非关键设备、设施的变更;非关键物料供应商的改变以及其他不涉及生产过程参数或在合理范围内质量标准的轻微调整等。主要变更,指直接影响产品质量(安全性、有效性)或涉及注册标准,需要做进一步验证的变更。一般包括:主要工艺或参数改变、关键工序设备的更换或移动、原料及处方的改变等。

1.3 变更控制的流程

1.3.1 变更的申请

按照企业所制定的变更管理规程,由部门负责人向质量管理部门提出变更申请,说明其变更内容(变更前状况,变更后设想)、变更理由、需协调的部门及可能产生的结果^[7]。

1.3.2 变更的评估

质量管理部门设立变更委员会,组织相关部

门对变更进行评估。评估内容包括:变更的级别、是否需要做风险评估、是否需要验证、是否需要额外检验及持续稳定性考察、是否需要注册资料变更。各部门对变更申请评估后,质量部长进行审核,最后交给质量负责人批准。变更申请批准后,由变更委员会做出具体的实施方案,包括:目的、范围、责任、内容、具体实施时间和地点。变更方案经质量部长审核、质量负责人批准后才能实施。如果有些变更需要经过药品监管部门批准,应在得到批准后才能实施。

1.3.3 变更方案的实施

变更由变更申请部门负责实施,质量管理部门负责协调、沟通和跟踪。对可能影响药品质量的变更和部分GMP规范要求的内容,应对变更实施后至少连续3个批次的药品进行验证,对部分产品还要做风险评估或持续稳定性考察。

1.3.4 正式实行

变更完成后,由质量部门对完成情况进行汇总,对原始记录进行审核。只有变更后生产出来的产品符合质量标准,才能批准变更并正式实施。变更施行后,对所有变更材料(申请表、变更方案、验证原始记录)进行整理并归档,将需要更改的文件进行修订并替换出来。

2 偏差管理

2.1 偏差的定义及分类

任何与已批准的质量标准、检验方法、操作规程、管理文件、工艺规程、环境和生产全过程中各种相关影响因素不相符的情况都视为偏差^[8-9]。偏差可分为重大偏差和次要偏差。重大偏差是影响或可能影响产品最终质量,不符合预定用途和注册要求,导致产品返工、收回甚至销毁的事件。次要偏差是不影响产品质量或对质量影响甚微的事件。实际生产活动中偏差不可避免,只能通过健全偏差管理体系来减少偏差的产生,对已发生的偏差进行有效控制。

2.2 产生偏差的原因

常见的产生偏差的原因包括但不限于以下内容:1)生产操作与指令不符,如投料顺序的改变、操作步骤的改变、增加或减少步骤、操作失误等;2)生产工艺参数发生改变,如调节设备的温度、时间、频率;3)生产过程出现异常,如设备突然停机、设备零件损坏、因水电气导致的中断

等；4) 洁净区环境不符合要求，如温度、湿度、压差；5) 关键工序物料平衡、产品收率不符合规定；6) 检验结果不合格；7) 关键岗位人员变更，如关键生产工序、关键质量把控点、检验岗位；8) 其他异常情况^[10]。

2.3 偏差的调查和处理

偏差的识别是偏差处理的起点^[11]。出现偏差后，发现偏差的人员暂停本岗位工作，立即联系部门负责人报告相关情况并填写偏差调查表。部门负责人首先采取应急措施（如果情况严重直接报告上级领导，保留现场），然后对偏差进行调查并填写偏差调查表上交至质量管理部门。偏差调查表必须抓住每一个细节，详细阐明当时的具体情况以及对偏差的初步处理意见。质量部门对偏差调查表进行审核，根据偏差的影响程度，对不影响产品质量的次要偏差采取纠正与预防措施，防止此类偏差再次出现。最终由质量部长审核、质量负责人批准后实施并结束调查。

对于重大偏差，质量负责人应召集各部门负责人对偏差发生的根本原因进行调查，对调查结果进行汇总分析，确定根本原因或最可能的原因。调查结束后，根据调查结果进行质量风险评估（对重大偏差的评估应考虑是否进行额外的检验，必要时应对有重大偏差的产品进行稳定性考察），制定处理方案，确定实施的部门和完成时间，经质量负责人批准后开展处理工作。任何偏差处理完成后，都要对相关资料进行整理并归档。

2.4 进行偏差管理的培训

在药品生产企业，一个小小的偏差也可能对产品质量形成巨大威胁。偏差管理是每个企业发现自身问题、提高产品质量、维护质量管理体系的最好途径。企业应该对各个岗位人员进行偏差管理的培训，确保出现偏差后能正确调查、分析、处理，使管理体系更加健全。

3 质量风险管理

3.1 定义及范围

风险具有不确定的特点，随时随地都有可能产生，其影响也无法预估。通过风险管理，可以将风险的影响降到最低，最终达到质量目标。药品风险管理是指在药品生产、流通、销售的日常管理过程中采取一定措施，降低药品由于质量问题而引发的安全事故^[12]。质量风险管理是一个在产品生命周

期内对其质量风险进行评估、控制和回顾评审的系统化过程^[13]。质量风险管理是质量管理体系中最重要的部分之一，是以识别、分析、评价和降低来进行风险控制，对预防风险的发生和保证产品质量起重要作用。质量风险管理是制药企业在日常生产、检验、管理等全过程中进行的一些风险因素的辨识分析和评价。

3.2 风险评估

3.2.1 风险识别

运用一定的方法，按照生产流程和管理流程，系统地认识各种可能存在的风险并分析发生风险的潜在原因。以“哪些方面可能会出现问题”、“问题的可能性有多大”、“一旦出现问题后果有多严重”的方式进行。

3.2.2 风险分析

对已识别的风险或问题进行分析，运用科学的方法和已被验证的数据对已确认的风险进行预估，进而确认风险产生的概率和可能造成的影响。

3.2.3 风险评价

通过企业制定的标准对风险进行识别和分析后，运用科学的方法对潜在风险进行预估和评价。要考虑风险的严重程度和发生的可能性来进行风险管理。故障模式影响分析（Failure Mode and Effects Analysis，简记为FMEA）是对风险进行评价的方法之一^[14]。通过分析并计算风险优先数（RPN）对风险进行评估。RPN是质量风险发生的概率P、对产品的严重性S和可检测性D的乘积，即 $RPN=P \times S \times D$ 。企业要预先制定影响P、S、D参数的各项标准，根据自己的标准来确定风险级别。

3.3 风险控制

风险控制分为两个步骤：一是风险降低；二是风险接受。在风险降低过程中，应优先考虑危险性高且概率高和危险性低但概率高的风险。当风险超过可接受水平时，应采取相应措施降低危害的严重性和可能性，或通过提高风险的检测能力来降低风险。风险控制是一个综合过程，需要生产、质量、研发、管理等各部门的全面配合，通过改善软件、硬件及加强对人员的培训，使风险降到可接受水平^[15]。在实施风险降低过程中需要注意的是，很有可能将新的风险引入到系统中。因此，应当在措施实施后重新进行风险评估，对风险进行全方位的控制。

3.4 风险回顾

对质量风险管理的过程进行检测,对风险管理结果进行审核并定期进行回顾分析,总结经验。通过年度产品质量回顾分析会,对已控制的风险进行回顾性评审。

4 结论与展望

新版GMP增加了质量控制与质量保证的内容,对药品生产质量管理体系的建设和完善提出了新的要求。企业在完善质量管理体系过程中,应重点关注变更控制、偏差管理和质量风险管理等方面的内容。由于国内企业实施GMP还处于发展阶段,质量管理体系建设还属于薄弱环节,应该将偏差处理、变更、风险评估放在重要地位,学习先进的理论和方法,提高质量管理水平,最终完善质量管理体系。

变更控制、偏差管理和质量风险管理是质量管理体系的重中之重,直接影响着企业的质量管理水平。新版GMP对药品生产质量管理体系提出了新要求,必须建立和完善质量管理体系,对质量管理人员加强培训,使之树立正确的管理理念,通过质量标准、操作规程、管理文件的完善,对企业各部门的质量活动进行控制,将风险降到最低,更好的保障药品质量的安全性、可靠性。

参考文献:

- [1] 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] 李丽华. 无菌药品GMP认证后生产现场质量管理探讨[J]. 科技世界, 2015, (18): 258-261.
- [3] 项秋琴. GMP质量管理体系在制药行业中的设计与落实

[J]. 科技创新与应用, 2015, (27): 300-302.

- [4] 杨敏茹, 张荣玉. 新版GMP关于强化药品生产企业质量管理体系的探讨[J]. 西北药学杂志, 2011, 26(5): 377-378.
- [5] 乔卫林. 药品生产企业质量负责人对变更的控制与管理[J]. 中国医药科学, 2016, 6(6): 94-96.
- [6] 刘枳岑, 梁毅. 药品生产管理规范的变更控制[J]. 中国药业, 2009, 18(18): 5-7.
- [7] 邹莹. 新版药品GMP中的变更控制[J]. 河北化工, 2011, 34(7): 30-32.
- [8] 刘祝东. 探讨新版GMP中偏差处理、纠错和预防措施、变更控制在质量管理活动中的应用[J]. 中国药事, 2012, 26(6): 646-649.
- [9] 尹晨辉, 杨施媚. 制药行业中的偏差处理和变更控制探讨[J]. 科技创新与应用, 2016, (17): 77-79.
- [10] 石秀兰, 熊均姣. 浅谈药品生产企业在药品生产过程中的偏差管理[J]. 中国药事, 2009, 23(2): 196-197.
- [11] 于庆华, 张璇. 药品生产的偏差处理[J]. 上海医药, 2016, 37(11): 74-77.
- [12] 孙健. 药品风险产生的原因及药品风险管理实施要点[J]. 养生保健指南, 2016, 4: 188-190.
- [13] 肖江宜, 平其能. 质量风险管理在药品生产企业GMP实施中的应用[J]. 中国新药杂志, 2009, 18(22): 2102-2105.
- [14] 邵家骏. 如何深入开展FMEA分析[J]. 中国质量, 2011, 10: 17-21.
- [15] 周文瑜, 梁毅. 浅谈新版GMP中的质量风险管理制度[J]. 机电信息, 2011, 23: 18-22.

(收稿日期 2016年10月20日 编辑 王萍)