

药品生产企业 GMP(2010 年修订)飞行检查情况分析

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

摘要: 目的 进一步了解药品生产企业在 GMP(2010 年修订)飞行检查中存在缺陷的规律和特点, 为监管部门的监管提出一些针对性的建议和措施。方法 分析 2017 年广西食品药品审评查验中心组织对辖区内 11 家药品生产企业进行飞行检查发现的缺陷情况。结果 11 家药品生产企业接受飞行检查, 4 家企业被收回《药品 GMP 证书》, 1 家企业被限期整改, 缺陷主要集中在 6 个方面, 分别为企业未按批准处方工艺组织生产; 人员培训不到位; 物料与产品管理混乱; 生产管理不到位; 质量控制与保证抓得不够严; 企业数据可靠性不强。结论 企业应加强自律, 更新观念, 进一步完善 GMP 体系, 监管部门应适应新时代要求, 改变和创新监管工作思路, 提高飞行检查的震慑力和权威性, 促使药品生产企业持续按 GMP 要求执行。

关键词: 药品; GMP; 飞行检查; 生产企业; 数据可靠性

中图分类号: R951 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2019)02-0228-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.02.021

引用本文: 陆仕华, 韦莹莹, 李杉, 等. 药品生产企业 GMP(2010 年修订)飞行检查情况分析[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(2): 228-231.

Analysis on the Unannounced Inspection of GMP(2010) in Pharmaceutical Enterprises

LU Shihua, WEI Yingying, LI Shan, WEI Guanghui* (*Guangxi Food and Drug Evaluation & Inspection Center, Nanning 530029, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To know more about the rules and characteristics of defects on unannounced inspection of the GMP(2010) on pharmaceutical enterprises, to provide reference and measures for supervision department. **METHODS** Analyzing the defects found in the unannounced inspection of 11 pharmaceutical enterprises organized by Guangxi Food and Drug Evaluation & Inspection Center in 2017. **RESULTS** Eleven pharmaceutical enterprises accepted unannounced inspection and 4 of them were deprived of GMP certificates. A total of 6 major deficiencies were found: enterprises failing to approve prescription technology to organize production, personnel's training was affirmed to be insufficient, material and products management was ineffective, production management was nonstandard, quality control and quality assurances was poor and data was not reliable. **CONCLUSION** The enterprises shall innovate themselves, update their concepts, improve the GMP system. The supervision department shall change and innovate the regulatory thinking, to improve the deterrentness and authority of unannounced inspection, and encourage pharmaceutical enterprises to continuously implement the GMP.

KEYWORDS: medicines; GMP; unannounced inspection; enterprises; data reliability

《药品医疗器械飞行检查办法》^[1]中明确药品飞行检查是指食品药品监督管理部门针对药品研制、生产、经营、使用等环节开展的不预先告知的监督检查。药品飞行检查具有突击性、独立性、高效性和威慑性等特点, 随着 GMP 认证的取消^[2], 为适应药品安全监管新形势, 保证药品生产质量, 提高监管效果, 食品药品监督管理部门对药品生产企业的日常监管更加严格, 飞行检查的力度将会加大, 飞行检查的频次也会增加。笔者认为充

分了解和掌握飞行检查中企业存在的真实问题十分必要, 通过发现共性问题, 企业可以查找原因, 明确思路, 进一步有效地实施药品 GMP, 同时监管部门也可进行参考。

1 资料与方法

1.1 资料

抽取 2017 年全年广西壮族自治区食品药品审评查验中心对辖区内 11 家药品生产企业进行药品 GMP 飞行检查的情况和结果。

基金项目: 广西壮族自治区食品药品监督管理局食品药品安全科研项目(桂食药科 2018-6 直属)

作者简介: 陆仕华, 男, 硕士, 副主任药师 Tel: (0771)5886193 E-mail: lushihua2318@163.com *通信作者: 韦广辉, 男, 主任药师 Tel: (0771)5855031 E-mail: weigh@gxfda.gov.cn

1.2 方法

收集 11 家药品生产企业接受药品 GMP 飞行检查的现场检查报告及相关数据,根据 GMP(2010 年修订)标准、《药品生产现场检查风险评定指导原则》及《药品医疗器械飞行检查办法》(局令第 14 号)的要求,对药品 GMP 飞行检查出现的缺陷情况进行分析。

2 结果

2.1 药品 GMP 飞行检查总体情况

检查结果显示,接受药品 GMP 飞行检查的 11 家药品生产企业中[生产范围包括片剂、硬胶囊剂、颗粒剂、散剂、茶剂、合剂、糖浆剂、酏剂、煎膏剂、酒剂、喷雾剂、栓剂、酏剂、丸剂、露剂、洗剂、中药饮片(含直接服用饮片)等],被收回《药品 GMP 证书》4 家(36.4%),限期整改 1 家(9.1%),整改通过 6 家(54.5%)。

2.2 药品 GMP 飞行检查企业分布情况

接受药品 GMP 飞行检查的 11 家企业中,生产地址位于市级(设区、县)区域的 4 家,位于县级区域的 7 家。见表 1。

表 1 药品 GMP 飞行检查企业分布情况统计

Tab. 1 The results of enterprise distribution in the flight inspection of GMP

企业分布情况	市级(设区、县) 区域/家		县级区域/ 家	
	占比/%		占比/%	
总体分布	4	36.4	7	63.6
收回《药品 GMP 证书》	1	9.1	3	27.3
限期整改	0	0	1	9.1

2.3 药品 GMP 飞行检查存在的问题

2.3.1 企业未按批准处方工艺组织生产 药品 GMP 明确规定所有药品的生产包装均应按照批准的工艺规程和操作规程进行操作并有相关记录,以确保药品达到规定的质量标准,并符合药品生产许可和注册批准要求^[3]。飞行检查中发现 1 家企业生产的某个品种没有按照注册批准的工艺规程生产,存在擅自添加防腐剂和多投辅料的问题。

2.3.2 人员培训不到位 在药品 GMP 飞行检查中发现部分企业人员培训不到位,生产操作人员严重缺乏 GMP 意识,如负责原辅料验收入库的原药材仓库保管员培训不到位,缺乏中药材基本鉴别知识;制剂车间正在进行的复方感冒灵片(批号:170501)包衣工序,生产人员裸手挑选不合格药片。

2.3.3 物料与产品管理混乱 物料与产品管理是 GMP 管理中非常重要的一部分内容,在药品 GMP

飞行检查中发现企业物料管理混乱主要存在以下几种现象:①物料和产品的处理没有按照操作规程和工艺规程执行,不能真实记录,如对某企业酒精库现场检查和酒精出入账等记录进行核查时,发现该企业只有 2 个酒精灌,容量均为 6 000 kg,而该企业于 2017 年 1 月 1 日承上年结存酒精 78 898 kg,至 2017 年 4 月 4 日结存 10 311 kg,并于 2017 年 4 月 10 日购进 4 008 kg,共 14 319 kg。按照该企业 2 个酒精灌的容量计算根本装不下如此多的酒精,该企业未能作出合理解释,且未能提供购进票据和发票等,酒精管理有虚假记载嫌疑;②物料缺乏状态标识或内容不完整,如某企业原辅料库中存放的岗梅、三叉苦等原药材无货位卡;③物料的进出帐记录混乱,如原辅料乙醇请领量与账簿记录不符,部分记录缺发放人员签名;④物料的留样与实际使用的物料不符,如留样室中留样的该批药材性状与仓库中该批药材的性状不符,存在取样、留样和检验样品未真实代表库存药材的现象;⑤企业存在掺杂、以次充好投料行为,如使用未开花的蒲公英全草代替合格的蒲公英药材投料。

2.3.4 生产管理不到位 药品 GMP 飞行检查中发现少部分企业存在批生产记录不真实、各关键参数记录不全和生产过程中状态标识使用管理不善的现象,如某企业板蓝根颗粒(批号:170101)的前处理净选生产记录存在不如实填写情况;清火片(批号:170501)已经由质量授权人批准放行,但糖衣片干燥间还留存有同批号的清火片半成品;制剂车间正在生产的复方感冒灵片(批号:170501)包衣工序无生产状态标识。

2.3.5 质量控制与保证抓得不够严 药品 GMP 飞行检查中发现少部分企业质量控制与保证抓得不够严,主要存在以下几种情况:①检验记录混乱或篡改检验时间,如某企业小儿七星茶颗粒(批号:170501)中间品的原始检验报告含量测定使用液相色谱仪记录日期为 2017 年 5 月 3 日,原始检验图谱记录也为 2017 年 5 月 3 日,但检验报告检查日期和报告日期却为 2017 年 5 月 16 日,原始检验记录的检验结果日期也改动过,已改为 2017 年 5 月 16 日。②企业未如实记录仪器使用情况或记录内容不全,如电子分析天平(型号:FA2004;编号:ZL-02-022)一直为正常使用状态,但使用台账记录没有按要求如实记录。③企业检验用对照

品管理不到位,未能如实记录对照品的购入发放情况,未记录剩余量。如某企业丹参标准物质(批号:120923-201113),台账记录显示2017年1月5日库存5支,实际库存为7支。④检验称定达不到标准规定的精密称定要求,如某企业检验报告中显示,蒲公英含量测定用对照品咖啡酸的取用量为0.32~2.90 mg。⑤企业的留样存在以优代劣的情况,检查某企业药材仓库时发现,库存的蒲公英药材(批号:171107)的性状与留样药材性状不一致,库存的蒲公英药材无花或掺杂较多杂草,不符合中国药典2015年版一部有关蒲公英性状的描述。

2.3.6 企业数据可靠性不强 药品GMP飞行检查中发现少部分企业数据可靠性管理不到位,数据的完整性存在重大缺陷:①部分企业检验项下的含量测定只有纸质报告,没有电脑原始数据,造成真实数据丢失,数据难以追溯。如某企业维C银翘片(批号:170101,161201)所用到的原药材荆芥(进厂编号:Y15-160701)含量测定项下胡薄荷酮的HPLC含量测定有纸质报告,无电脑原始数据。②部分企业的配制记录缺失或不全,如某企业复方感冒灵片(批号:170402,161201)所用的原料马来酸氯苯那敏(进厂编号:F12-160601)含量测定项下滴定用高氯酸滴定液($0.1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$),在实验室中没有发现高氯酸滴定液及其配制记录和使用记录。③部分企业未执行计算机化系统附录相关要求,如高效液相(型号:SPD-10Avp)电脑系统无审计追踪模块,仪器工作站均未设置权限,未分级管理,数据未定期异地备份和存档。④部分企业仪器的系统时间可以随意更改,如2017年7月12日现场检查某企业位于精密仪器室的电脑型生物显微镜(型号:XSP-300C;编号:ZL-02-074)计算机系统显示时间为2017年2月28日,与当天实际日期不相符,导致数据不能溯源。

3 建议及措施

3.1 企业应注重人才引进和培养

本次研究发现,在接受飞行检查的11家药品生产企业中,有7家药品生产企业位于县级区域,占63.6%,且其中有3家被收回《药品GMP证书》,1家被责令停产限期整改,这也从局部反映出了生产地址位于县级区域的药品生产企业接受飞行检查的几率比较高,且被收回《药品GMP证书》的几率也比较大。药品生产企业的自我管理是保证生产药品质量的关键,说明相当一部分县级区域

的药品生产企业质量管理体系比较薄弱,没有足够的手段来保证生产管理和质量控制活动的有效运行,原因可能是地处县级区域的药品生产企业缺乏人才,从业人员的资质不能满足企业质量管理有效运行的需求,生产企业的各级部门没有一支专业素质过硬的队伍,这些企业的从业人员都是勉强持证上岗,人员对岗位GMP认识只停留在初级阶段,专业素质不高,学习培训缺乏系统性和针对性,与相关文献^[4-5]报道一致。刘学良^[6]等强调在药品生产要素“人、机、料、法、环”中最关键的要素是人,人是生产管理中的最大难点,人员的素质会直接影响一个企业的管理水平,有了人才就有了生产力,人才到位,其他的很多问题也就迎刃而解,在县级区域的药品生产企业应该注重高素质和高质量先进人才的引进工作,创新合作机制,加强与高校或者与大企业之间的合作,通过建立合作机制使关键人员或技术员工能到先进的大型药品生产企业或高校进行培训,通过系统的培训真正理解药品GMP的精髓,实现企业的高速发展和技术升级。

3.2 企业应完善内部自检,加强自律性管理

随着药品监管部门对企业实施GMP更加严格的监管和药品上市许可持有人制度的执行,强化了药品生产企业和药品上市许可持有人作为“药品安全第一责任人”,同时随着药品GMP认证的取消,在今后各级药品监管部门的日常监督检查中,飞行检查将成为新时代下监管模式的新常态。为适应监管模式的新常态,企业的自律性管理就显得尤为重要,药品生产企业应强化企业内部的自检,在质量管理部门内部设立一个独立的自检办公室和自检小组保证企业质量管理体系有效运行,确保生产出安全有效、质量可控的药品。

3.3 企业应重视数据完整性管理

数据完整性是药品生产企业质量体系的关键要素和基本要求,是贯穿于整个药品生命周期的信息系统,数据完整性的实施,也促使企业从被动式取证向主动实施GMP转变^[7]。本研究发现,在飞行检查中发现的缺陷涉及数据完整性方面的内容较多,与相关文献报道一致^[8],数据完整性不仅要求数据在形式上完整,更要求数据准确、可靠。数据完整性主要存在2方面的问题:①部分企业不理解数据完整性的概念,缺乏相关的专业培训人员和专业技术人员,特别是对计算机化

系统附录的理解还处于基础水平,不知道从哪方面开展完善数据完整性的管理工作,同时企业高层也不重视对数据完整性的管理,认为数据完整性只是质量部门的工作,没有意识到数据完整性是贯穿于整个药品生命周期的信息系统,是需要一个团队按规范操作进行的系统工作,需要企业各部门员工共同协作配合才能做好;②部分企业为了降低生产成本,躲避规范检查,在药品生产过程中篡改生产和检验数据、套用图谱、填写不真实数据及修改或编制批生产记录等行为,严重违反了 GMP 的要求。对于因第 1 种原因产生数据完整性问题的企业,药品监管部门应该通过各种手段和机制对企业进行积极引导和帮扶,使企业能够真正理解数据完整性的精髓,真正运用于药品的整改生命周期;对于因第 2 种原因产生数据完整性问题的企业,药品监管部门应该从源头治理、加强监管、严格执法、严厉处罚,发现一起查处一起,坚决给予打击,保证数据真实、完整、可追溯,确保药品质量。

3.4 监管部门应创新工作模式、提高监管效率

研究中发现,在接受飞行检查的 11 家药品生产企业中,有 5 家药品生产企业抽检不合格,占被检查企业的 45.5%。我国原来采用的抽检监管模式是“检验—合格率—药品质量公报”,实践证明这一监管模式无法对问题企业形成高压态势,我国药品生产企业的实际情况是企业数量多、药品品种繁杂、流通环节复杂、企业掌握的数据资料有限等,为了提高药品监管效率,应逐步改变、更新市场监督抽检的工作思路,崔永明^[9]提出的“抽检—探索性研究—综合评价—飞行检查”监管手段能有效发现企业存在的违规生产现象,此次 5 家药品生产企业发现的违规现象就是采用了“抽检—探索性研究—综合评价—飞行检查”监管方式,监管效率比原来采用的“检验—合格率—药品质量公报”模式有了明显提高,达到了威慑企业规范生产的目的。同时加强监管部门内部协调性,加强对药品生产、注册、流通、稽查、不良反应的协调机制建设,及时出台各类指导原则,真正做到对药品生命周期的全过程监管。

4 结论

随着国家药品监督管理局越来越重视药品生产企业实施药品 GMP,严格的飞行检查已经成为

各级药品监督管理部门对药品生产企业的常态监管模式,并且随着飞行检查力度的加大,药品生产企业被收回《药品 GMP 证书》的几率呈逐年上升的趋势^[10]。接受广西壮族自治区食品药品审评查验中心组织药品 GMP 飞行检查的 11 家药品生产企业中,有 4 家被收回《药品 GMP 证书》,1 家被责令停产限期整改,占被检查企业的 45.5%,充分发挥了飞行检查坚持以问题为导向,围绕风险开展检查的作用,真实地了解到了企业执行药品监管法律、法规及 GMP 的真实情况,进一步加大了监督检查的力度,有效地发现了企业存在制度和实际操作“两层皮”现象^[11],同时也进一步强化了风险的防控,提高了飞行检查的震慑力和权威性,促使药品生产企业持续按 GMP 要求执行,生产出符合预定用途的药品,确保药品的安全、有效和质量可控。

REFERENCES

- [1] 国家食品药品监督管理总局令 14 号[S]. 2015.
- [2] 国家食品药品监督管理总局. 中华人民共和国药品管理法: 修正案(草案征求意见稿)[EB/OL]. [2017-10-23]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0050/178902.html>.
- [3] 药品生产质量管理规范(2010 年修订)[S]. 卫生部令第 79 号, 2010.
- [4] WANG L, ZHAO H J, MA H. On defective items according to 2010 edition GMP certification in Liaoning province [J]. Chin Pharm Affa(中国药事), 2017, 31(5): 520-523.
- [5] 黄爱玲, 赵华强. 新版 GMP 药品实施过程中发现的问题及监管[J]. 中国医药指南, 2014, 12(2): 374-375.
- [6] LIU X L, HAN D B, LIU Q H. Defective items analysis and improvement suggestions on the new revised medicine GMP certification and inspection of Chinese herbal pieces production enterprises in Qinghai province [J]. Chin Pharm Affa(中国药事), 2016, 30(9): 896-873.
- [7] ZHANG T J, HAN W T, HAN J. Impact of data integrity on GMP inspection of Chinese pharmaceutical manufacturers [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2017, 26(9): 985-989.
- [8] FENG G, LIANG Y. Thoughts on improving data integrity of pharmaceutical production enterprises [J]. China Pharm(中国药房), 2017, 28(13): 1732-1735.
- [9] CUI Y M, MO Y N, ZHOU P. Analysis of current situation and countermeasures of supervision of Chinese herbal medicine pharmacy management perspective [J]. Lishizhen Med Mater Med Res(时珍国医国药), 2017, 28(8): 2004-2006.
- [10] 刘龙茜, 张丽青. 药品生产企业 GMP 飞行检查的研究与分析[J]. 企业改革与管理, 2016(12): 222.
- [11] 刘艳春. 药品生产企业在新版 GMP 检查中存在的问题及改进措施[J]. 机电信息, 2016, 32(494): 17-20.

收稿日期: 2018-03-27

(本文责编: 李艳芳)