

全球制药行业厂房与设施、设备类检查缺陷情况分析

王晓¹, 王璐¹, 高永宝¹, 张纯刚^{2*} (1.辽宁省检验检测认证中心, 沈阳 110016; 2.辽宁中医药大学, 辽宁 大连 116600)

摘要: 目的 为我国药品监管和行业发展提供参考。方法 对近几年 FDA、MHRA、CFDI 及辽宁省药品 GMP 检查中厂房与设施、设备类的缺陷进行统计分析, 从缺陷占比、高频缺陷等角度分析 GMP 检查缺陷在反映制药企业硬件水平方面的重要作用。结果与结论 从 GMP 检查缺陷角度发现了我国制药行业和发达国家的差距, 为我国制药行业在厂房与设施、设备方面改进提出了建议。

关键词: 药品检查; 厂房与设施; 设备; 缺陷

中图分类号: R95

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2020)10-1241-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.10.017

引用本文: 王晓, 王璐, 高永宝, 等. 全球制药行业厂房与设施、设备类检查缺陷情况分析[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(10): 1241-1247.

Analysis of Inspection Deficiencies of Buildings and Facilities, Equipment of Pharmaceutical Industry Worldwide

WANG Xiao¹, WANG Lu¹, GAO Yongbao¹, ZHANG Chungang^{2*} (1.Liaoning Inspection, Examination & Certification Center, Shenyang 110016, China; 2.Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Dalian 116600, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To provide reference for drug supervision and industry development in China. **METHODS** The GMP inspection deficiencies about buildings and facilities, equipment which were issued by FDA, MHRA, CFDI and Liaoning drug regulatory agency in recent years were analyzed, and the important role of GMP inspection deficiencies in reflecting the hardware level of pharmaceutical enterprises was analyzed from the perspective of deficiency proportion and high frequency deficiencies. **RESULTS & CONCLUSION** The gap between China and developed countries in buildings and facilities, equipment is found from the perspective of GMP inspection deficiencies. Suggestions are put forward for the improvement of buildings and facilities, equipment of China's pharmaceutical industry.

KEYWORDS: drug inspection; buildings and facilities; equipment; deficiency

厂房、设施与设备是制药企业进行生产和质量活动的基础条件, 其管理和维护保养的水平对企业持续稳定生产符合质量标准的药品有着至关重要的影响。评价企业在厂房、设施与设备方面的管理水平的工具有很多, 药品检查缺陷项就是其中很重要的一种。药品检查作为各国药品监管机构监管企业的重要审计手段, 其发现的缺陷可反映出企业在质量管理中存在的和潜在的各种问题。笔者选取了美国食品药品监督管理局(FDA)、英国药品和健康产品管理局(MHRA)及国家药品监督管理局食品药品审核查验中心(CFDI)和辽宁省近年来部分厂房、设施与设备类的缺陷加以统计分析, 以期横向类比我国与发达国家之间的差异, 纵向类比辽宁省与全国平均水平之间的差异,

为监管提供参考。

1 各机构检查情况

1.1 FDA 检查情况

1.1.1 FDA 检查依据 美国联邦法规(Code of Federal Regulations, CFR)与食品和药品相关的法规被编制在第 21 篇中, 其中与药品相关的法规主要集中在第 I 章的第 C(药品: 总则)、D(人用药品)、F(生物制品)分章中, cGMP 就是 C 分章中的第 211 部分, 因此, 美国的 cGMP 也被称为 21CFR211^[1]。

FDA 483 表是 FDA 进行现场检查过程中所发现的不符合 cGMP 的缺陷问题清单。483 表一般作为企业检查报告(Establishment Inspection Report, EIR)的附件发放给受检企业。483 表不是检查报告的必需部分, 若检查无缺陷项, 则会在报告一般

基金项目: 国家自然科学基金项目(81503257); 国家重点研发计划(2018YFC1706903); 辽宁省博士启动基金(201501098)

作者简介: 王晓, 男, 硕士生 Tel: (0411)85890170 E-mail: dawndark1986@163.com *通信作者: 张纯刚, 男, 副教授 Tel: (0411)85890145 E-mail: gaogaoli123@163.com

性总结及审核结论中说明没有开出 FDA 483, 若有则会在报告总结及结论中说明。收到 483 表的企业则需在 15 个工作日内对其中缺陷进行正式回复。

1.1.2 药品相关检查总体情况 2014—2018 年 FDA 进行的与药品质量保证相关的检查情况见表 1(因血液制品等检查涉及医院及血站等未计入统计)^[2]。

表 1 FDA 2014—2018 年药品质量保证相关检查数量统计
Tab. 1 Quantity statistics of FDA inspection related to drug quality assurance from 2014 to 2018

年份	美国	中国	其他地区	总数
2014 年	1 022	96	721	1 839
2015 年	1 091	133	657	1 881
2016 年	975	164	742	1 881
2017 年	775	122	680	1 577
2018 年	610	115	567	1 292

2014—2018 年 FDA 签发的与药品相关的 483 表^[3]中, 厂房、设施与设备类缺陷占比情况见表 2。

表 2 FDA 2014—2018 年药品检查厂房、设施与设备类缺陷占比
Tab. 2 Proportion of buildings and facilities, equipment deficiencies of FDA from 2014 to 2018

年份	厂房、设施与设备类缺陷/项	缺陷总数/项	占比/%
2014 年	548	2 997	18.28
2015 年	701	3 626	19.33
2016 年	747	3 500	21.34
2017 年	612	3 343	18.30
2018 年	642	3 344	19.19

1.1.3 高频缺陷分布 FDA 2014—2018 年药品质量相关检查中厂房、设施与设备类高频缺陷分布见图 1。

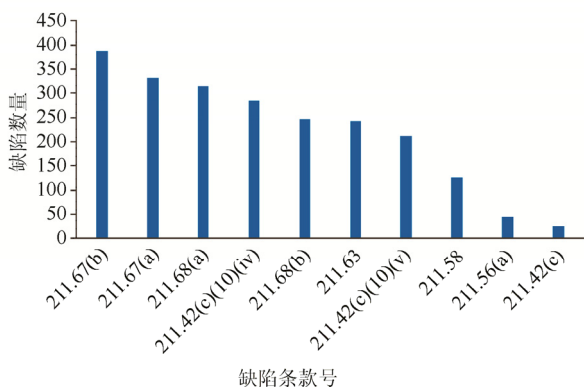


图 1 FDA 2014—2018 年药品质量相关检查排名前 10 位的厂房、设施与设备类缺陷
Fig. 1 Top 10 deficiencies of buildings and facilities, equipment in drug quality-related inspections of FDA from 2014 to 2018

图 1 所示 FDA 药品相关检查厂房、设施与设备类高频缺陷条款内容见表 3。

表 3 FDA 缺陷条款与内容对应表
Tab. 3 Corresponding table of FDA deficiency terms and contents

条款号	缺陷内容
211.67(b)	程序和记录不完善或未被良好遵守, 如未建立或遵守生产设备清洁及维护保养的程序; 设备的清洁和程序不完善, 未包含责任分配、维护和清洁时间表, 清洁方法及需使用的设备和材料描述不详细, 清洁所必需的设备拆卸方法描述不详细
211.67(a)	设备的清洁、消毒和维护保养不到位, 不能保证设备的良好运行
211.68(a)	未依照程序按时对设备进行校准、检验和检查, 相关检查记录未得到良好保存
211.42(c)(10)(iv)	未采取有效措施保证电子批记录的良好受控, 电子数据备份管理不到位
211.68(b)	无菌生产区域环境监测系统存在缺陷
211.63	设备的选型、安装和确认不到位, 不能很好满足生产要求
211.42(c)(10)(v)	无菌产品的清洁和消毒程序存在缺陷, 不能很好地保证设备的无菌状态
211.58	厂房的维护保养不佳
211.56(a)	厂房清洁和虫害控制措施效果不佳
211.42(c)	无足够区域或有效措施防止污染和混淆

1.2 MHRA 检查情况

1.2.1 MHRA 检查依据 MHRA 发起的药品检查主要分为 3 种: 基于风险评分的检查、产品相关的检查以及举报或其他因素引发的检查。检查依据的检查标准为欧盟统一发布的《第 4 卷: 人用药品和兽药良好生产实践指南》。MHRA 将在检查后把缺陷确认表发送给被检查企业, 企业需对缺陷表中提及的缺陷逐一制定整改纠正措施, 并将整改措施和整改时间表送交 MHRA 审核^[4]。

1.2.2 药品相关检查总体情况 MHRA 会不定期在英国政府官方网站的官方统计数据页面发布检查缺陷汇总, 本研究可查的汇总报告年份为 2010, 2011, 2012, 2013, 2015 及 2016 年。因 2013 年之前 MHRA 缺陷汇总分析偏重于具体案例分析, 可统计数据不全, 笔者着重统计了 2013, 2015, 2016 年 3 年的检查情况^[5-7], 总体情况见表 4(只包括制剂部分)。

表 4 MHRA 2013, 2015, 2016 年药物制剂检查数量统计
Tab. 4 Inspections for pharmaceutical preparations of MHRA in 2013, 2015 and 2016

年份	英国	其他地区	总数
2013 年	482	148	630
2015 年	224	79	303
2016 年	242	82	324

2015 年和 2016 年, 厂房、设施与设备类缺陷在最频繁出现的前 10 项缺陷^[5-7]中的占比情况见表 5。

表 5 MHRA 2015, 2016 年药物制剂检查厂房、设施与设备类缺陷占比

Tab. 5 Proportion of buildings and facilities, equipment deficiencies of MHRA in 2015 and 2016

年份	厂房、设施与设备类缺陷/项	缺陷总数/项	占比/%
2015 年	418	3 176	13.16
2016 年	586	4 974	11.78

1.2.3 高频缺陷分布 MHRA 2016 年药物制剂检查厂房、设施与设备类缺陷分布^[5]见图 2。

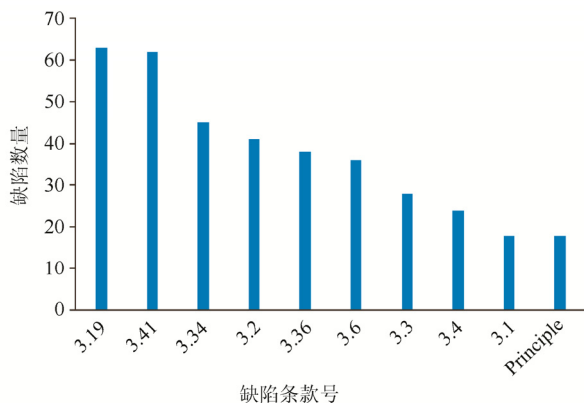


图 2 MHRA 2016 年药物制剂检查厂房、设施与设备类缺陷条款分布情况

Fig. 2 Distribution of deficiencies in buildings and facilities, equipment for inspection of pharmaceutical preparations of MHRA in 2016

图 2 所示 MHRA 药品相关检查厂房、设施与设备类高频缺陷条款内容见表 6。

表 6 MHRA 缺陷条款与内容对应表

Tab. 6 Corresponding table of MHRA deficiency terms and contents

条款号	缺陷内容
3.19	仓储区温湿度不符合预定要求或温湿度监测记录不符合要求
3.41	未按适当方法定期对测量、称重、记录和控制设备进行校准与核实, 校准与核实记录未保留或不完善
3.34	生产设备的设计、安放、维护与预定用途不符
3.2	厂房的维修和维护效果不佳
3.36	未按书面规程对设备进行良好的清洗和清洁
3.6	高致敏药品或生物制剂未采用专用和独立的生产设施
3.3	厂房无适当的照明、温湿度和通风设施
3.4	防止动物和昆虫进入厂房的设施和设备存在缺陷
3.1	厂房和设备的选址、设计、建造不能满足实际生产要求
Principle	厂房和设备的布局、安装方式不利于放在差错和污染

1.3 CFDI 检查情况

1.3.1 总体检查情况 从 2016 年起, CFDI 开始在其官方网站发布上一年度的药品检查报告, 对上一年 CFDI 进行的药品 GMP 认证检查、药品注册生产现场检查、仿制药一致性评价检查、药品 GMP 跟踪检查、药品飞行检查和进口药品境外生产现场检查等检查工作进行汇总分析^[8-10]。为方便对比分析, 本研究选取了药品 GMP 认证检查、药品 GMP 跟踪检查和进口药品境外生产现场检查作为数据来源, 2015—2017 年, 上述 3 项检查的总体情况见表 7。

表 7 CFDI 2015—2017 年药品 GMP 认证检查、药品 GMP 跟踪检查和进口药品境外生产现场检查数量统计

Tab. 7 Quantity statistics of GMP certification inspection, GMP follow-up inspection and overseas production site inspection of imported drugs of CFDI from 2015 to 2017 次

年份	药品 GMP 认证检查	药品 GMP 跟踪检查	进口药品境外生产现场检查	总数
2015 年	221	181	25	427
2016 年	16	204	7	227
2017 年		428	51	479

2015—2017 年, 上述 3 类检查中发现的厂房、设施与设备类的缺陷占比情况见表 8。

表 8 CFDI 2015—2017 年药品 GMP 认证检查、药品 GMP 跟踪检查和进口药品境外生产现场检查厂房、设施与设备类缺陷占比

Tab. 8 Proportion of GMP certification inspection, GMP follow-up inspection and overseas production site inspection of imported drugs in buildings and facilities, equipment deficiencies of CFDI from 2015 to 2017

年份	厂房、设施与设备类缺陷/项	缺陷总数/项	占比/%
2015 年*	638	3 388	18.83
2016 年	410	2 597	15.78
2017 年	763	5 004	15.25

注: *—因 2015 年度检查报告中未提供药品 GMP 跟踪检查缺陷总数, 因此 2015 年数据中只包括药品 GMP 认证检查和进口药品境外生产现场检查缺陷数量。

Note: *—Since the total number of defects in GMP follow-up inspection is not provided in the 2015 annual inspection report, the data of 2015 only includes the number of defects in GMP certification inspection and overseas production site inspection of imported drugs.

1.3.2 高频缺陷分布 2017 年药品 GMP 跟踪检查不符合条款分布情况^[10]见图 3。

图 3 所示 CFDI 跟踪检查厂房、设施与设备类高频缺陷条款内容见表 9。

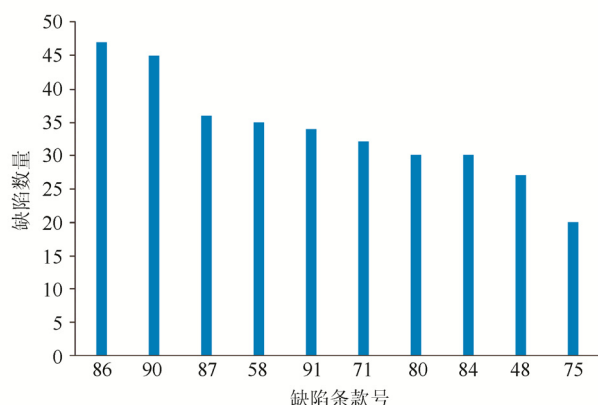


图3 CFDI 2017 年药品 GMP 跟踪检查不符合条款分布情况
Fig. 3 Distribution of non-compliance of GMP follow-up inspection of CFDI in 2017

表 9 CFDI 跟踪检查缺陷条款与内容对应表(内容为缺陷概述, 非原文)

Tab. 9 Corresponding table of CFDI follow-up inspection deficiency terms and contents(the content is defect overview, not the original)

条款号	缺陷内容
86	缺少设备使用日志或日志记录内容不全
90	未按操作规程和校准计划定期对仪器仪表等进行校准和检查, 相关记录保存不当或校准量程未涵盖实际使用范围
87	生产设备状态标识不符合要求
58	仓储区温湿度监控设施和记录不符合要求
91	生产和检验使用的关键衡器、量具、仪器、仪表等未经校准
71	设备的设计、选型、安装等不符合实际生产要求
80	未制定设备的预防性维护计划和操作规程, 设备的维护和维修缺乏记录
84	未按操作规程对设备进行有效清洁
48	空调系统设计和运行情况不能满足生产要求, 洁净区压差、温湿度监测不符合要求
75	仪器、仪表等的量程、精度不符合要求

1.4 辽宁省药品 GMP 认证厂房、设施与设备类缺陷分析

1.4.1 检查总体情况 2014—2017 年, 辽宁省药品 GMP 认证检查的检查家次数分别为 73, 70, 52, 45 家次, 设施设备类缺陷占比情况见表 10。

表 10 辽宁省 2014—2017 年药品 GMP 认证厂房、设施与设备类缺陷占比

Tab. 10 Proportion of buildings and facilities, equipment deficiencies of Liaoning GMP certification inspections from 2014 to 2017

年份	厂房、设施与设备类缺陷/项	缺陷总数/项	占比/%
2014 年	190	846	22.46
2015 年	164	829	19.78
2016 年	95	568	16.72
2017 年	81	468	17.31

1.4.2 高频缺陷分布 2015 年 6 月至 2018 年 12 月, 辽宁省 GMP 认证检查厂房与设施、设备类排名前 10 的高频缺陷见图 4。

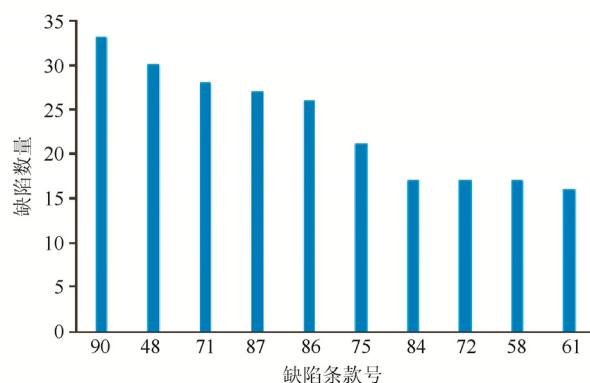


图 4 2015.6—2018.12 辽宁省 GMP 认证检查厂房与设施、设备类排名前 10 的缺陷

Fig. 4 Top 10 deficiencies in buildings and facilities, equipment category of GMP certification inspections of Liaoning from 2015.6 to 2018.12

图 4 所示辽宁省近年来 GMP 认证检查厂房、设施与设备类高频缺陷条款内容见表 11。

表 11 辽宁省 GMP 认证缺陷条款与内容对应表(内容为缺陷概述, 非原文)

Tab. 11 Corresponding table of Liaoning GMP certification deficiency terms and contents(the content is defect overview, not the original)

条款号	缺陷内容
90	未按操作规程和校准计划定期对仪器仪表等进行校准和检查, 相关记录保存不当, 校准量程未涵盖实际使用范围
48	空调系统设计和运行情况不能满足生产要求, 洁净区压差、温湿度监测不符合要求
71	设备的设计、选型、安装等不符合实际生产要求
87	生产设备状态标识不符合要求
86	设备的使用、维修、保养记录不完善
75	仪器、仪表等的量程、精度不符合要求
84	未按操作规程对设备进行有效清洁
72	设备的使用、维修、保养操作维持未建立或未被良好遵守
58	仓储区温湿度监控设施和记录不符合要求
61	待验、退货物料未有效隔离

2 FDA、MHRA 与我国厂房与设施、设备类缺陷对比分析

2.1 年均检查次数和检查特点

从表 1 中可以看出, 2014—2018 年, FDA 进行的与药品质量相关的检查次数分别为 1 839, 1 881, 1 881, 1 577, 1 292 次, 其中美国及海外检查各占约 50%。FDA 每年进行检查次数之多, 覆盖范围之广是其他各国药品监管机构难以匹敌的,

FDA 的这种全球检查模式使其检查结果在一定程度上代表了当今全球药品生产领域的平均水平。

从表 3 中可以看出, 2013, 2015, 2016 年, MHRA 进行的药品相关检查次数分别为 630, 303 和 324 次, 其中英国国内的检查次数约占 75%。MHRA 检查次数的下降与欧盟逐渐加强的药品检查互认工作有关, 日益完善的互认程序和统一标准使得 MHRA 将检查资源倾向其国内, 因此其检查结果在一定程度上能够代表英国这样的发达国家的药品生产和管理水平。

从表 5 中可以看出, 2015—2017 年, CFDI 每年进行的药品 GMP 认证检查、药品 GMP 跟踪检查和进口药品境外生产现场检查分别为 427, 227 和 479 次, 其中进口药品境外生产现场检查每年只占约 10%, 因此 CFDI 近年来进行的常规药品 GMP 相关检查很大程度上代表了我国药品生产领域的平均水平。

2.2 缺陷项总数、分级情况和缺陷占比情况

从表 2 中可以看出, 2014—2018 年, FDA 发出的 483 表缺陷项分别为 2 997, 3 626, 3 500, 3 343, 3 344 项, 检查的平均缺陷数量分别为 1.63, 1.92, 1.86, 2.12, 2.58 项。在所有缺陷中, 厂房与设施、设备类缺陷占比分别为 18.28%, 19.33%, 21.34%, 18.30%, 19.19%。FDA 并未在检查中引入缺陷分级模式, 检查员须在对检查情况总体评估的基础上决定检查结果是无须采取整改(No Action Indicated, NAI)、自愿采取整改(Voluntary Action Indicated, VAI)还是强制采取整改(Official Action Indicated, OAI), 并进一步决定是否要对企业发放警告信乃至销售或进口禁令。

从表 4 中可以看出, 2015 和 2016 年, MHRA 发布的药品检查排名前 10 的缺陷项总数分别为 3 176 和 4 974 项, 检查的平均缺陷数量分别为 10.48 和 15.35 项, 考虑到 MHRA 的检查以英国国内为主, MHRA 的检查标准堪称业内最严。在所有缺陷中, 厂房与设施、设备类缺陷占比分别为 13.16%和 11.78%。MHRA 的检查依照欧盟统一标准, 检查缺陷分为 3 个等级, 分别为关键缺陷、主要缺陷和其他缺陷, 当检查中发现关键缺陷和大量主要缺陷时, MHRA 将对企业采取从警告、停止销售或进口、诉讼等处罚。2015 年, MHRA

发布的药品检查排名前 10 的缺陷项中关键缺陷 51 项、主要缺陷 924 项、其他缺陷项 2 201 项, 其中厂房与设施、设备类关键缺陷 0 项、主要缺陷为 107 项、其他缺陷为 311 项^[6]。2016 年, MHRA 发布的药品检查排名前 10 的缺陷项中关键缺陷 143 项、主要缺陷 1 440 项、其他缺陷 3 391 项, 其中厂房与设施、设备类关键缺陷 9 项、主要缺陷为 113 项、其他缺陷为 464 项^[7]。

从表 6 中可以看出, 2015—2017 年, CFDI 进行的 GMP 认证检查、药品 GMP 跟踪检查和进口药品境外生产现场检查每年的缺陷数为 3 388, 2 597, 5 004 项, 检查的平均缺陷数量分别为 13.77, 11.44, 10.45 项。在所有缺陷中, 厂房与设施、设备类缺陷占比分别为 18.83%, 15.78%, 15.25%。我国药品 GMP 检查缺陷分级与欧盟类似, 分为严重缺陷、主要缺陷和一般缺陷, 当检查中发现严重缺陷和大量主要缺陷时, 将会对企业采取收回 GMP 证书、处罚等一系列措施。2015 年, GMP 认证检查和进口药品境外生产现场检查共发现严重缺陷 10 项、主要缺陷 269 项、一般缺陷 3 109 项^[8]; 2016 年, GMP 认证检查、药品 GMP 跟踪检查和进口药品境外生产现场检查共发现严重缺陷 25 项、主要缺陷 253 项、一般缺陷 2 319 项^[9]。

2.3 高频缺陷情况

从统计出的厂房与设施、设备类高频缺陷来看, 各国企业有很多共性问题, 如文件和记录设计缺陷、执行不到位、设备选型安装不当、维护和维修不到位、仪器仪表校准工作有待加强等等。不同之处在于, FDA 将与设备相关的电子记录问题也归类至厂房与设施、设备类缺陷, FDA 与 MHRA 关于虫害防治的缺陷较多, 而我国设备状态标识、空调和洁净区压差类缺陷较多。

2.4 总体分析

我国现行的 GMP 规范在管理理念和主要内容上均已与英美等发达国家接轨, 因此横向比较检查缺陷可在同一个维度上体现各国不同检查特点, 也能从一个侧面反映不同地区和国家的药品生产质量管理水平。从近年来 CFDI 厂房与设施、设备类缺陷占比来看, 新版 GMP 实施后, 我国企业厂房与设施、设备类的缺陷占比约在 16%左右, 这与新版 GMP 刚刚实施时, 企业厂房与设施、设

备类缺陷动辄占比高达 3 成甚至 5 成的情况相比已有显著改善。从这一角度来看,我国的新版 GMP 在促进企业硬件升级改造方面作用明显。从 FDA 和 MHRA 的检查数据可大致看出,近年来全球平均厂房与设施、设备类缺陷占比约为 19%,发达国家厂房与设施、设备类缺陷占比约为 12%。我国的药品生产行业在厂房与设施、设备方面的水平已略高于全球平均水平,正逐步向发达国家看齐。从缺陷总数和平均缺陷数来看,一方面我国的药品监管水平越来越高,发现问题的能力越来越强,但另一方面缺陷总数和平均缺陷数较高也从侧面反映了我国药品生产行业仍有很大提升空间,厂房与设施、设备也不例外。

3 辽宁省与全国厂房与设施、设备类缺陷对比分析

2014—2017 年,辽宁省药品 GMP 认证厂房与设施、设备类缺陷占比分别为 22.46%, 19.78%, 16.72%, 17.31%, 与全国平均水平相比仍略偏高,从这一维度来看辽宁省药品生产企业在厂房与设施、设备的引进、管理以及维护保养方面仍有较大提升空间。从高频缺陷分布来看,辽宁省与全国平均相比较,共性问题高度一致,在排名前 10 的缺陷条款中,第 90, 86, 87, 58, 71, 84, 48, 75 条均有出现,程序和记录不完善、设备标识、设备的设计、选型、安装以及清洁、维护、保养问题均较突出。部分企业在设施设备上的问题较严重,因设施设备问题影响企业生产和质量管理的问题仍时有发生。

在辽宁省近几年的厂房与设施、设备类的缺陷中,有 2 个导致认证检查不通过的严重缺陷案例。

案例 1: 某企业现场检查时,口服固体制剂生产车间配置的空调系统不能正常运行,洁净区内不能正常送洁净风,洁净区与非洁净区直接的压差不能有效保证,洁净区内的温湿度也不能达到要求。后续检查发现,虽然企业制定了空调系统维护保养的相关规程,但相关人员并未有效执行,导致空调系统按计划应更换的部件未及时更换,动态生产时空调系统突然停机。空调停机后,洁净区内相关动态批次产品质量存在潜在风险,微生物限度等质量控制指标可能不合格,产品质量无法得到有效保证,因此现场检查未通过。

案例 2: 某原料药生产企业现场检查时,发现

企业旋转蒸发仪设备参数不能满足相关品种生产要求。检查组在查阅被检查品种的注册工艺和理化性质时发现,中间体 A 的常压沸点为 252~258 °C,经过换算,在企业旋转蒸发仪能达到的-0.08 mpa 真空度下,中间体 A 的沸点为 180 °C 左右,而实际上该旋转蒸发仪所能达到的外温仅有 140 °C,无法将中间体 A 蒸馏出来,企业无法使用该设备实现生产,因此现场检查判定为不通过。

以上 2 个案例一个为空调系统设计和运行情况不能满足生产要求,另一个为设备的选型不符合实际生产要求,均对企业的相关生产和质量活动产生了重大影响。

4 建议和思考

由上述分析结果可以看出,在厂房与设施、设备方面,无论是欧美企业,还是我国国内企业,可提升的方面还有很多,但我国整体情况与欧美发达国家相比仍有差距,因此本研究提出以下 3 点建议,以期我国的制药行业和药品监管提供参考。

4.1 完善体系文件,加强人员培训

在统计的厂房与设施、设备类的高频缺陷中,程序和记录不完善、执行不到位占了很大比重,这类问题的出现,与企业在体系文件方面的工作不到位有很大关系,文件和记录作为质量体系的基础要素,文件修订不及时将会影响到质量体系运行的方方面面,如果涉及关键部门、关键岗位,文件和记录不完善将会对企业产生重大影响。在做好文件修订工作的同时,企业应同步重视修订后文件的培训工作,只有这样才能使一线操作人员及时了解最新要求,确保记录的准确、及时和全面。

4.2 重视计量和校验,夯实基础工作

药品生产企业普遍缺乏计量方面的人才,涉及到需要计量和校验的衡器、量具、仪器和仪表大多委托第三方检测机构进行,第三方对于企业实际使用的精度、量程等要求往往缺乏足够的关注,企业对校准后的确认工作也往往认识不充分。衡器、量具、仪器和仪表的精确可控是生产和质量活动的重要基础,如果使用的这些设备精度不够或计量不准确,就难以保证生产出的产品稳定

均一,符合相关质量标准。因此,企业应结合实际使用需求,依照国家相关计量规范,夯实计量校验工作,为生产和质量活动打好基础。

4.3 把好设计和选型关,避免隐患和资源浪费

厂房与设施、设备往往是企业投入资源比较大的部分,如果一开始的设计、选型工作不到位,与企业的实际生产需求不匹配,将会为企业带来很多麻烦,耽误生产计划,甚至导致无法生产出符合要求的产品。一旦这些硬件安装、确认之后,再进行更换、升级就要耗费企业更多的资源。因此,在产品设计之初,就应当考虑配套的厂房与设施、设备,做好论证和规划,预留设计空间,并充分考虑升级和维护问题,将因硬件问题对生产和质量活动造成的影响尽量降低。

GMP 检查作为评价企业生产和质量活动的重要手段,正在被越来越多的监管机构接受和使用。尽管各主要监管机构在检查报告、缺陷评定和整体评估方面标准各有区别,但总体原则主要内容大体一致,比较各检查机构的检查缺陷能够提供许多重要信息。本研究从厂房与设施、设备角度出发,对比了 FDA、MHRA、CFDI 和辽宁省在缺陷数量、缺陷占比以及高频缺陷情况,分析了这些数据背后可能的含义和代表意义,以期监管提供一定的参考。随着科技飞速发展,制药行业设施设备的自动化、智能化趋势越来越明显,越来越多的设备和工艺参数变的可采集、可分析,

电子化数据的保存、分析、利用将会是企业非常重要的工作,未来厂房与设施、设备类的缺陷因此可能会有新的变化和趋势,需要持续关注。

REFERENCES

- [1] Electronic Code of Federal Regulations [EB/OL]. <https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=4c953f608b2c3870e4bdedb9648e062d&mc=true&tpl=/ecfrbrowse/Title21/21chapter1.tpl>.
- [2] Inspection Classification Database [EB/OL]. <https://www.fda.gov/ICECI/Inspections/ucm222557.htm>.
- [3] FDA Inspection Observations: FY 2014-2018 Inspectional Observation Summaries. [EB/OL]. <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/inspection-references/inspection-observations>.
- [4] Good manufacturing practice and good distribution practice [EB/OL]. <https://www.gov.uk/guidance/good-manufacturing-practice-and-good-distribution-practice#the-inspection>.
- [5] Good manufacturing practice inspection deficiencies[EB/OL]. <https://www.gov.uk/government/statistics/good-manufacturing-practice-inspection-deficiencies>.
- [6] Good manufacturing practice deficiencies 2015 [EB/OL]. [2017-01-11] https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/582841/MHRA_GMP_Inspection_Deficiency_Data_Trending_2015.pdf.
- [7] Good manufacturing practice deficiencies 2016 [EB/OL]. [2017-04-18] https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/609030/MHRA_GMP_Inspection_Deficiency_Data_Trend_2016.pdf.
- [8] 2015 年度药品检查报告[EB/OL]. <https://www.cfdi.org.cn/resource/2016pdf/2015cn.pdf>.
- [9] 2016 年度药品检查报告[EB/OL]. <https://www.cfdi.org.cn/resource/2016pdf/2016cn.pdf>.
- [10] 2017 年度药品检查报告[EB/OL]. <https://www.cfdi.org.cn/resource/2016pdf/2017cn.pdf>.

收稿日期: 2019-07-04

(本文责编: 李艳芳)