

· 药事管理 ·

## 北京市药品生产企业 GMP 认证缺陷项目分析

刘忠娥<sup>1</sup>, 吕鹏<sup>1</sup>, 温灵犀<sup>2</sup>, 董玲<sup>1\*</sup>

(1. 北京中医药大学 中药学院, 北京 100102; 2. 北京市食品药品监督管理局, 北京 100053)

**[摘要]** **目的:**为北京市药品监管部门制定和完善针对性监管措施和北京市药品生产企业更加规范地实施《药品生产质量管理规范(2010年修订)》(简称新版GMP)提供技术依据。**方法:**对北京市2015年1月至2016年6月认证的108家药品生产企业缺陷项目通过频数分布法进行统计分析。**结果:**108家药品生产企业共发现1 063项缺陷项目,其中质量控制与质量保证、文件管理、设备部分存在的缺陷项目最多,占总缺陷项目数量的比例分别为24.37%、19.85%、15.99%,主要体现在质量控制实验室管理不规范;文件内容不准确、不清晰、不完整;设备和仪器状态标识不符合要求等。**结论:**建议药品监管部门通过对缺陷项目的关注,制定针对性的监管措施,加大监管力度;药品生产企业应针对共性缺陷项目制定针对性解决方案,并以共性缺陷项目作为自检工具,加强内部管理,制定针对性培训计划和培训方案,加大培训力度,推进新版GMP的实施。

**[关键词]** 《药品生产质量管理规范》; 认证检查; 缺陷项目; 培训; 文件管理; 仪器设备

**[中图分类号]** R97;R283.6;R951;R288 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)08-0208-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfx.2017080208

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170208.1016.006.html>

**[网络出版时间]** 2017-02-08 10:16

## Analysis of GMP Certification Defective Items of Pharmaceutical Manufacturers in Beijing

LIU Zhong-e<sup>1</sup>, LYU Peng<sup>1</sup>, WEN Ling-xi<sup>2</sup>, DONG Ling<sup>1\*</sup>

(1. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China;

2. Beijing Food and Drug Administration, Beijing 100053, China)

**[Abstract]** **Objective:** To provide the specific ideas for Beijing drug regulatory department to formulate and improve the targeted regulatory measures, and provide technical basis for pharmaceutical enterprises to carry out the 2010 revision of *Good Manufacturing Practice* (GMP) more normally. **Method:** The defective items of 108 drug manufacturers in the new version of GMP certification inspection from Beijing during the period of Jan. 2015-Jun. 2016 were analyzed through frequency distribution method. **Result:** A total of 1 063 defective items had been found in 108 companies, and most of them were distributed in quality control and quality guarantee, document management and equipment, which were accounted for 24.37%, 19.85% and 15.99%. The main issues reflected that the management of the quality control laboratory was not standardized; the file content was not accurate and not clear and not complete; equipment and instruments status identification was not in conformity with the requirements, etc. **Conclusion:** Drug regulatory department should formulate corresponding regulation measures and strengthen supervision. Pharmaceutical enterprises should formulate corresponding solutions for common defects project, strengthen internal management, make specific training plan, increase the intensity of

**[收稿日期]** 20161208(005)

**[基金项目]** 北京市生产企业日常监督标准化指标参数构建研究项目(2016-JYB-XS078)

**[第一作者]** 刘忠娥,在读硕士,从事药事管理学研究,Tel:18201352432,E-mail:liuzhonghe2014@163.com

**[通讯作者]** \*董玲,博士,教授,从事药事管理与中药制剂学研究,Tel:13910585822,E-mail:dongling@bucm.edu.cn

training, promote the implementation of the new version of GMP.

[Key words] Good Manufacturing Practice; certification inspection; defective items; training; document management; equipment

《药品生产质量管理规范(2010年修订)》(简称新版 GMP)<sup>[1]</sup>是适用于制药行业的强制性标准。我国于 2011 年 3 月 1 日正式颁布实施新版 GMP<sup>[2]</sup>。药品 GMP 认证是药品监督管理部门依法对药品生产企业药品生产质量管理进行监督检查的一种手段,是对药品生产企业实施药品 GMP 情况的检查、评价并决定是否发给认证证书的监督管理过程<sup>[3]</sup>。药品 GMP 认证是药品生产企业开展药品生产的必备条件之一<sup>[4]</sup>。

### 1 现状及其分析

查阅相关文献,针对药品生产企业 GMP 认证检查缺陷项目分析,目前尚没有北京市的药品 GMP 缺陷项目分析数据。政府监管的核心是以问题为导向,针对问题解决问题,本研究可以为北京市药品监管部门制定和完善针对性监管措施提供参考和借鉴,从而提高北京市药品监管部门监管效率;还可以为北京市药品生产企业更加规范的实施新版 GMP 提供参考。

本研究数据来源于北京市食品药品监督管理局认证管理中心,采用统计学中的频数分布分析方法对北京市 2015 年 1 月至 2016 年 6 月认证的 108 家药品生产企业缺陷分布和高频次缺陷项进行统计分析,找出北京市药品生产企业在实施新版 GMP 中存在的主要问题,并提出相应的措施和建议。

### 2 认证检查缺陷项目分析

**2.1 认证检查企业数量** 从 2015 年 1 月至 2016 年 6 月北京市内共完成 108 家/次新版 GMP 认证检查。108 家/次认证检查共涉及有效 GMP 认证检查报告数量为 104 份。

**2.2 现场检查缺陷项目总数量** 经对检查组提交北京市食品药品监督管理局认证管理中心的现场检查报告审核确认,此 104 份 GMP 认证检查报告涉及缺陷项目总共 1 063 项。

**2.3 缺陷项目在新版 GMP 各章节频数分布情况** 见表 1。数据表明北京市药品生产企业实施新版 GMP 缺陷项目相对集中在质量控制与质量保证、文件管理、设备三部分;其次为确认与验证、机构与人员、厂房与设施、生产管理部分,且缺陷项目数依次递减;自检、质量管理、产品发运与召回缺陷项较少。

**2.4 高频次缺陷项目出现频次情况** 检查发现的

表 1 缺陷项目在新版 GMP 各章节分布情况

Table 1 Distribution of defective items in the new GMP chapters

GMP 章节	缺陷项目数量/项	占总缺陷数量比例/%	占检查企业数量比例/%
质量管理	15	1.41	0.14
机构与人员	81	7.62	0.75
厂房与设施	74	6.96	0.69
设备	170	15.99	1.57
物料与产品	43	4.05	0.40
确认与验证	89	8.37	0.82
文件管理	211	19.85	1.95
生产管理	73	6.87	0.68
质量控制与质量保证	259	24.37	2.39
产品发运与召回	11	1.03	0.10
委托生产和委托检验	0	0	0
自检	37	3.48	0.03

1 063 项缺陷共涉及条款 163 条。其中出现 7 次以上(含 7 次)的缺陷项目涉及条款 40 条,合计缺陷项目数 737 项,占检查发现总缺陷项目数 69.3%。对出现频次在 7 次以上(含 7 次)的缺陷项目进行汇总统计,见表 2。

### 3 讨论

#### 3.1 药品生产企业实施新版 GMP 存在的问题

**3.1.1 质量控制与质量保证方面** 质量控制与质量保证是新版 GMP 中新增的章节,同时也是条款数目最多、规定最详细的章节。大部分企业对该章节的要求理解不够深入,因此,大多数企业都存在这方面的缺陷,由表 2 可知,缺陷项目主要集中在原辅料中间品成品检验、试剂试液培养基检定菌的管理、对照品管理、取样管理、留样管理、产品质量回顾分析、供应商审计、质量风险评估、偏差处理和变更控制 10 个方面。

**3.1.2 文件管理方面** 文件是质量保证系统的基本要素,做好文件管理有助于追溯每批产品的历史情况和质量有关的情况。由表 2 可知,文件管理方面的缺陷项目主要集中在 4 个方面。①批生产记录、检验记录、检验的书面操作规程、工艺规程、设备清洁操作规程、物料和产品管理规程等文件内容不准确、不清晰、不完整;②文件未标明编号和版本号;③文件对实际工作的指导性较差;④文件未进行受

表 2 高频次缺陷项目的统计 (按缺陷项目频次高低排序)

Table 2 Statistics of high-frequency defective items (rank according to the frequency of defective items)

条款	缺陷内容	出现频次 / 次	占检查企业总数的比例 / %
第 27 条	对人员培训不到位;对培训效果有效性的评估不充分	58	53.70
第 223 条	检验记录内容不完整、不全面、不规范;未对检验方法进行确认或验证;未按照《中国药典》2015 年版及其他法定标准进行检验;检验与注册标准不一致;检验的书面操作规程内容不全面、可操作性不强	55	50.93
第 159 条	与本规范有关的记录内容不全面	40	37.04
第 86 条	用于生产和检验的设备和仪器使用日志记录内容不全	39	36.11
第 175 条	批生产记录设计不规范;批生产记录内容不准确不全面	33	30.56
第 226 条	试剂、试液、培养基和检定菌的管理不符合要求	33	30.56
第 309 条	自检记录内容不完整、与自检方案内容不一致;自检报告内容不准确、无评价结论或评价结论过于简单、自检报告的结论与实际不符、自检报告未提出纠正和预防措施的建议;自检情况未向企业高层管理人员报告	32	29.63
第 191 条	生产期间使用的物料、中间产品或待包装产品的容器及主要设备、必要的操作室无标识	29	26.85
第 140 条	确认与验证工作存在不足	26	24.07
第 155 条	文件描述不准确、不清晰、不完整;文件未标明编号和版本号;文件的可操作性不强,对实际工作的指导性较差;文件未进行受控管理	26	24.07
第 148 条	确认与验证不够到位;验证方案、验证记录内容不完整;验证报告内容不准确、不完整、数据收集不完整、与验证方案内容不一致、未经质量管理部门审核和批准	25	23.15
第 170 条	制剂的工艺流程内容不完整、不够详细、个别内容不明确;工艺流程的内容与工艺验证、实际操作不一致	24	22.22
第 158 条	文件未及时修订、更新;文件管理不到位;新旧版文件同时出现在公共场所;文件描述不一致;文件未经批准即发放;文件内容过于简单、不完整;实际操作未按文件规定执行	20	18.52
第 227 条	对照品的管理不符合规定	19	17.59
第 87 条	部分生产设备未设置状态标识;生产设备的状态标识内容不完整、不准确	19	17.59
第 222 条	取样管理不符合规定	18	16.67
第 93 条	衡器、量具、仪表、用于记录和控制的设备以及仪器无校准有效期的标识	17	15.74
第 266 条	产品年度质量回顾分析的内容不全面;年度产品质量回顾报告描述内容不全面	16	14.81
第 48 条	不同洁净级别区域的压差未达到规定要求或无压差监测装置;生产区温湿度不符合温湿度要求或无温湿度监控设备	15	13.89
第 84 条	生产设备清洁操作规程内容不全、不明确;生产设备清洁不彻底	13	12.04
第 103 条	个别中间产品的管理未制定管理规程;物料和产品的管理实际上未按照物料管理规程进行;物料和产品管理规程内容不合理	13	12.04
第 262 条	合格供应商清单内容不完整;质量管理部门未按规定向物料管理部门分发合格供应商名单;合格供应商名单未体现质量部门的批准;合格供应商名单不是受控文件;合格供应商名单未及时更新	13	12.04
第 14 条	未根据科学知识及经验对质量风险进行评估	11	10.19
第 143 条	清洁验证内容不完整、不合理;清洁验证方案内容不合理、不完整	11	10.19
第 160 条	生产和检验设备自动打印的记录、图谱、曲线图等未标明产品或样品的名称和批号;打印的记录、图谱、曲线图等无操作人的签字及日期	11	10.19
第 250 条	企业未进行偏差调查或偏差调查不彻底;操作人员未报告和记录偏差;出现偏差后,企业无正确的纠正预防措施或采取的预防纠正措施效果不佳	11	10.19
第 53 条	产尘操作间无有效措施防止粉尘扩散、避免交叉污染;产尘操作间未保持相对负压	9	8.33
第 91 条	生产和检验使用的关键衡器、量具、仪表、记录和控制设备及仪器未经过校准	9	8.33
第 94 条	使用的衡器、量具、仪表以及用于记录和控制的设备、仪器已超过校准有效期或未经校准	9	8.33
第 106 条	物料接收记录内容不全面;物料的外包装无标签或标签内容不全面	9	8.33

续表 2

条款	缺陷内容	出现频次 /次	占检查企业总 数的比例/%
第 112 条	仓储区的原辅料的标识内容不全面、不确切、不准确	8	7.41
第 139 条	企业的厂房、设施、设备和检验设备未经过确认;验证内容不全面	8	7.41
第 200 条	中间产品的生产无温湿度、压差、照度等环境监测	8	7.41
第 267 条	企业未对产品质量回顾分析结果进行评估;未提出纠正与预防措施;企业产品质量回顾分析内容不全面	8	7.41
第 80 条	设备的维护保养不到位;设备的维修不及时;设备的维护和维修未有相应的记录	7	6.48
第 89 条	主要固定管道无标识或未标明内容物名称和流向;主要固定管道状态标识与内容物不符或标识错误	7	6.48
第 184 条	生产的部分环节操作记录不全;生产未严格执行操作规程	7	6.48
第 192 条	容器、设备或设施无标识或标识与实际不符	7	6.48
第 225 条	留样不符合规定	7	6.48
第 242 条	未对变更进行分类;未评估变更对产品质量的潜在影响;《变更控制管理规程》内容不完整;变更未按照变更文件要求进行控制	7	6.48

控管理。

**3.1.3 设备管理方面** 设备管理方面的缺陷主要集中在以下 5 个方面:①用于生产和检验的设备和仪器使用日志记录不全;②在设备状态标识方面,生产和检验使用的设备未设置状态标识或状态标识内容不完整、不准确或标识与实际不符,主要固定管道无标识或未标明内容物名称和流向;主要固定管道状态标识与内容物不符或标识错误;③在设备和仪器校准方面,衡器、量具、仪表、用于记录和控制的设备以及仪器未校准或超过校准有效期或无校准有效期的标识;④生产设备清洁不彻底;⑤设备的维护保养不到位或维修不及时;

**3.1.4 确认与验证方面** 新版 GMP 在确认与验证方面的规定更加完整。本部分的缺陷项目主要集中在以下几个方面:①未对检验方法进行确认或验证,验证内容不全面;②验证方案、验证记录内容不完整;③验证报告内容不准确、不完整、数据收集不完整、与验证方案内容不一致、未经质量管理部门审核和批准;④清洁验证内容不完整,清洁验证方案不合理、不完整;⑤厂房、设施、设备和检验设备未经过确认。

**3.1.5 机构与人员方面** 机构与人员方面的缺陷主要集中在人员培训方面,具体缺陷内容为①对人员培训不到位;②对培训效果有效性的评估不充分。该部分的缺陷项目数量占检查企业总数量的 53.70%。

**3.1.6 厂房与设施方面** 厂房与设施方面的缺陷主要集中在环境监测方面,具体缺陷内容有几点:①不同洁净级别区域的压差未达到规定要求或无压差

监测装置,生产区温湿度不符合温湿度要求或无温湿度监控设备,中间产品的生产无温湿度、压差、照度等环境监测;②产尘操作间无有效措施防止粉尘扩散、避免交叉污染,产尘操作间未保持相对负压。

**3.1.7 生产管理方面** 生产管理方面的缺陷项目主要有:①生产期间使用的物料、中间产品或待包装产品的容器及主要设备、必要的操作室无标识;②生产的部分环节操作记录不全;生产未严格执行操作规程。

### 3.2 建议

**3.2.1 对北京市药品生产企业的建议** 根据以上缺陷项目分析结果,建议北京市药品生产企业在实施新版 GMP 中应做到以下内容,从而确保持续稳定地生产出符合预定用途和注册要求的药品。①质量控制与质量保证方面。药品生产企业应按照《中国药典》2015 年版及其他法定标准进行检验;应严格按照规定对试剂、试液、培养基、检定菌、对照品进行管理;严格按照规定进行取样管理;产品年度质量回顾分析及报告的内容应全面;质量管理部门应按规定向物料管理部门分发合格供应商名单;合格供应商清单内容应完整、受控、更新及时,同时,体现质量管理部门的批准;应根据科学知识及经验对质量风险进行评估;偏差出现后,操作人员应报告和记录;企业应进行彻底的偏差调查;出现偏差后,企业应采取有效的纠正预防措施;应对变更进行分类且应评估变更对产品质量的潜在影响;应按照变更文件进行变更控制。②文件管理方面。药品生产企业应确保文件描述准确、清晰、完整;文件编号和版本号应明确标明;文件具有较强的可操作性;文件应进行受控管

理。③设备管理方面。设备和仪器使用日志内容应全面;设备应具有设备状态标识且标识内容应完整、准确、与实际相符;衡器、量具、仪表、用于记录和控制的设备以及仪器应经过校准且应有校准有效期的标识;设备清洁应彻底;设备的维护保养维修应及时、到位。④确认与验证方面。确认或验证内容应全面;验证方案、验证报告内容应准确、完整,且验证报告和验证方案应一致。⑤人员培训方面。药品生产企业应重视人员培训,人员培训应做到位;药品生产企业应对人员培训效果进行充分评估。⑥厂房与设施方面。温湿度、不同洁净区的压差应达到规定要求;应有温湿度、压差、照度等环境监控设备;产尘操作间应有有效措施防止粉尘扩散、避免交叉污染。⑦生产管理方面。生产期间使用的物料、中间产品或待包装产品的容器及主要设备、必要的操作室应有标识;生产环节操作记录应全面;生产应严格执行操作规程。

**3.2.2 对药品监管部门的建议** 通过对以上高频次缺陷项目的关注,药品监管部门在今后的工作中应将药品 GMP 认证检查中发现的高频次缺陷项目列为药品生产日常监管重点内容,同时,加大药品生

产日常监督力度。此外,需要加强药品生产日常监管人员的培训,认真履行对药品生产日常监管人员业务水平的再考核、再认定制度<sup>[5-6]</sup>,提高药品生产日常监管水平。

[参考文献]

- [1] 中华人民共和国卫生部. 药品生产质量管理规范(2010年修订)[EB/OL]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/58500.html>, 2011-01-17.
- [2] 白彦明. 新版 GMP 实施过程中存在的问题及对策[J]. 亚太传统医药, 2014, 10(20): 1-2.
- [3] 国家食品药品监督管理总局. 关于印发药品生产质量管理规范认证管理办法的通知[EB/OL]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0844/64569.html>, 2011-08-02.
- [4] 武志昂. 从风险管理的角度看药品全程监管[J]. 中国药物警戒, 2008, 5(6): 321-325.
- [5] 庞风华, 曾亚仑, 吴传斌. 外用药物制剂生产企业实施 GMP 的发展策略探析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(3): 217-221.
- [6] 陈志歆. 黑龙江省药品生产企业 GMP 认证缺陷项目分析[J]. 黑龙江医药, 2015, 28(4): 779-782.

[责任编辑 刘德文]