

湖北省注射剂类药品生产质量管理规范认证实施现状分析

陈相龙¹, 张国强¹, 刘文斌¹, 刘 将¹, 王 元², 曹 轶^{2△}

(1. 湖北省食品药品监督管理局, 湖北 武汉 430071; 2. 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心, 北京 100044)
摘要: 目的 为省级药品监管部门实施注射剂类药品生产质量管理规范(GMP)认证提供参考。方法 汇总湖北省通过药品 GMP 认证的 10 家注射剂类高风险药品生产企业产品质量相关的基本情况, 并分析相关问题。结果 企业产品自检合格率由认证工作下放前的 95.50% 提升至下放后的 99.98%, 管理质量稳步提升, 但在注册工艺变更、企业技术人员储备和检查员培训方面还有待进一步提升。结论 药品 GMP 认证检查工作下放成功, 建议进一步缩短注册工艺变更的审批时间, 加强对企业和地方局检查员的培训和指导。

关键词: 药品生产质量管理规范; 注射剂; 高风险药品; 质量管理体系

中图分类号: R954; R944.1

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2019)04-0079-03

Current Situation and Analysis of Implementation of Good Manufacturing Practices Certification for Injection Drugs in Hubei Province

CHEN Xianglong¹, ZHANG Guoqiang¹, LIU Wenbin¹, LIU Jiang¹, WANG Yuan², CAO Yi²

(1. Hubei Food and Drug Administration, Wuhan, Hubei, China 430071; 2. Center for Food and Drug Inspection of State Drug Administration, Beijing, China 100044)

Abstract: Objective To provide a reference for provincial drug regulatory departments to implement Good Manufacturing Practices (GMP) certification for injection drugs. **Methods** The basic situation of product quality of 10 high-risk injection drugs enterprises in Hubei province which had passed GMP certification was summarized, and the related problems were analyzed. **Results** The qualified rate of self-inspection of enterprise products increased from 95.50% before the decentralization of certification to 99.98% after the decentralization. The quality of management has been steadily improved, but there was still space for further improvement in registration process change, enterprise technical personnel reserve and inspector training. **Conclusion** The decentralization of drugs GMP certification and inspection is successful, it is suggested that the examination and approval time of registration process changes should be further shortened and the training and guidance for enterprises and inspectors of local bureaus be strengthened.

Key words: Good Manufacturing Practices; injection; high-risk drugs; quality management system

在药品生产领域实施《生产质量管理规范(GMP)》^[1], 是 20 世纪末我国借鉴欧美经验采取的降低药品质量风险的重要管理举措^[2]。药品 GMP 实施初期, 根据我国实际情况, 国家决定, 对于注射剂等高风险药品, 由国家药品监管部门组织药品 GMP 现场认证检查, 普通口服制剂则由省级药品监管部门组织药品 GMP 现场认证检查。随着与国际接轨的 2010 年版药品 GMP 的推行, 根据《国务院关于取消和下放 50 项行政审批项目等事项的决定》(国发〔2013〕27 号), 自 2016 年 1 月 1 日起, 各

省、自治区、直辖市食品药品监督管理局负责药品生产企业的药品包括注射剂等高风险品种的 GMP 认证工作, 国家食品药品监督管理局不再受理该类申请, 这一举措旨在简政放权、方便医药企业, 有利于管理部门的审批和检查形成监管合力, 同时给省级局带来了新的压力和挑战。在此通过对湖北省药品监管部门实施的注射剂类药品 GMP 认证企业与质量相关的管理情况进行全面调研^[3], 研究 GMP 认证工作下放前后的企业产品质量情况, 并对发现的问题提出建议。

第一作者: 陈相龙, 男, 硕士研究生, 研究方向为药事管理, (电话)027-87111520(电子信箱)976750208@qq.com。

△通信作者: 曹轶, 男, 博士研究生, 研究方向为药事管理, (电话)010-87559068(电子信箱)35616110@qq.com。

~~~~~

surveillance using disparate healthcare databases[J]. J Am Med Inform Assoc, 2010, 17(6):652-662.

[21] EZAKI A, HORI A. Post-marketing drug safety-risk management plan(RMP) [J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2013, 40(3): 279-284.

[22] 王宗敏, 吴晓明. 英国处方事件监测制度研究[J]. 中国药房, 2005, 16(24):1891-1892.

[23] 宗 欣, 王迎利. 美国 FDA 哨点行动及其对我国食品药品监管数据管理的启示[J]. 中国药事, 2017, 31(4):354-357.

[24] 郑双龙. 我国医疗保险信息数据库的应用思考[J]. 通讯世界, 2016, 5(14):257.

[25] YANG Y, ZHOU X, GAO S, et al. Evaluation of Electronic Healthcare Databases for Post-Marketing Drug Safety Surveillance and Pharmacoepidemiology in China[J]. Drug Saf, 2018, 41(1):125-137.

[26] 彭丽丽, 范 燕, 刘 巍, 等. 探讨药品生产企业如何建立药品警戒体系[J]. 中国药品警戒, 2017, 14(11):666-670.

(收稿日期:2018-06-14)

## 1 企业基本情况

截至2017年11月30日,湖北省共有注射剂类高风险药品生产企业46家。2016年1月1日至2017年11月30日,共有12家注射剂类高风险药品生产企业申报15次药品GMP认证,其中3家企业各申报2次,共有14家次企业一次通过认证检查,一次认证通过率为93.33%。

**类型和范围:**本次调研范围主要为药品GMP认证下放后通过地方药品GMP认证的10家注射剂类高风险药品生产企业,均位于湖北省,规模及生产管理水平基本属于中等以上,均属于有限责任公司,其中国有企业1家,上市公司3家,中等规模企业6家,年生产总值最低1.2亿元,最高28亿元,涵盖目前的多种盈利企业类型,有一定代表性。

**质量管理:**本次被调研企业均在2016年1月1日后申报并通过了湖北省食品药品监督管理局组织的药品GMP认证现场检查,并取得了2010年版药品GMP证书。近2年内均未出现过因生产假劣药品被而处罚的情况,企业产品自检合格率认证前为95.50%,认证后达99.98%。

**机构和人员:**各企业质量管理部门独立于生产管理部门,关键人员互不兼任。由于规模大小不等,企业人员及专业技术人员数量相差较大,分别为92~2360人(平均1320人),35~1016人(占总人数的38.00%~74.93%)。质量负责人、生产负责人等关键人员学历均为大学本科以上,相关工作经验和技术职称均符合现行药品GMP要求<sup>[4]</sup>。各企业现有专业技术人员人数较通过药品GMP认证前平均增加11.23%。

**厂房与设施:**各企业的厂房布局均由国内一线正规医药设计院设计,生产工艺布局、洁净区和功能区设置较合理,均为注射剂类药品生产企业,故生产、仓储和质量控制区相互独立,洁净区设置面积较大,人流、物流分开,且均独立设置进出洁净区的更衣通道。为了通过2010年版药品GMP认证<sup>[5]</sup>,各企业均进行了厂房设施改造,改造后平均洁净区面积达3500 m<sup>2</sup>,A/B级洁净区面积平均达320 m<sup>2</sup>,其中1家企业采用了A/B级洁净区隔离岛技术。

**设备管理:**各企业均非首次申报药品GMP认证,设备管理情况良好,主要生产和检验设备均进行了编号管理、按时验证、定期维修保养,并有相对全面的记录。由于2010年版药品GMP对注射剂类药品的要求较高,各企业均升级改造了主要生产设备,使用了在线清洗(CIP)/在线灭菌(SIP)装置,制药用水装置采用在线总有机碳(TOC)检测,A/B级洁净区按规定动态监测风速、尘埃粒子、沉降菌和浮游菌,有4家企业安装了空气温湿度实时监控报警装置。

**物料管理:**各企业均建立了物料管理系统,制订了规范的物料管理文件,对每个物料制订独立编号,有最新版本的合格供应商清单,从物料的进入到发货都有可追溯的完整记录。仓库面积和设置能满足所生产品种的要求,账物相符,现场有连续温湿度记录,并对仓储配备了专门紧急备用供电系统。其中2家企业建立有高架货位仓库,并实现了计算机化管理,并对计算机系统进行了相关验证。物料管理系统比药品GMP认证前有明显提升,认证现场检查发现物料管理问题比企业自检问题平均减少86.75%。

**生产管理:**在生产过程管理上,各企业均制订了相应的管理文件,工艺规程、批生产记录和岗位标准作业程序(SOP)完备,认证品种均能按照注册批准的工艺进行生产,企业在生产管理方面采取了人员、文件、物料、监管等多种方式来防止污染和交叉污染,生产过程中发现偏差的上报数量由平均每年不足4.5个(通过2010年版药品GMP认证前)提升到每年36个<sup>[6]</sup>。

**质量保证系统:**被调研的各生产企业均设立了独立的质量保证部门,质量保证系统构架完善,质量保证部门人数和总职工人数占比为2.13%~10.12%。各企业质量保证系统涵盖了生产、检验、物料、验证等整个流程;均制订了较完备的质量保证文件<sup>[7]</sup>,对于年度质量回顾分析、风险管理、变更和偏差、预防和纠正措施、确认和验证等内容均制订了标准操作规程,数据可靠性、计算机系统验证等新内容也都制订了文件,并基本能按规定执行。

**质量控制实验室:**为通过药品GMP认证,每家企业平均对实验室投入170万元进行改造和设备采购,对所生产成品均能全项目检验,有3家企业将个别原料药检测或原水检测项目委托给具有相关资质的单位进行,并在当地药品监管部门进行了备案。各企业实验室均配备足够的空间存放样品,进行留样和稳定性考察,微生物实验室按照2015年版《中国药典》的要求设置,阳性对照实验室采用独立人流通道和空调系统,不影响其他微生物检测项目。

**地方实施高风险药品GMP认证后的总体情况:**10家企业均达到了2010年版药品GMP认证的相关要求,与注射剂类高风险药品GMP认证下放前相比,企业生产质量管理水平和现场检查标准掌握程度均无降低,且随着药品监管水平和企业管理水平的不断提升,企业产品自检合格率不断提升,企业质量管理体系有了稳步提升<sup>[8]</sup>。

## 2 存在的问题

### 2.1 药品生产源头注册工艺变更仍需规范和提速

药品生产源头是药品注册,由于药品生产企业早期申报的工艺资料不够翔实,部分具体工艺参数模糊不清<sup>[9]</sup>;由于设备升级改造,导致大多数药品生产企业或多或少

存在一定的工艺变更。现在对生产工艺变更是否属于重大变更或微小变更无明确界定,向国家申报工艺变更的资料要求和审评周期都较长<sup>[10]</sup>,导致企业申报变更事项积极性不高,影响了工艺的进一步优化和设备升级。

## 2.2 中小型企业急需有经验的管理和技术人员

湖北属于中部地区,虽然是科教大省,但是存在专业人才外流现象。大型企业利用自身福利和总部大都位于大城市的区位优势,尚能招募足够的人才进行企业管理和生产质量管理,而对于中小型企业,特别是不在大城市的中小型企业,人才严重短缺,医药企业急需的执业药师类药学人才缺口非常大<sup>[11]</sup>,个别企业甚至面临一线操作工人都不足的问题。

## 2.3 地方职业化检查员队伍需要进一步充实和培训

目前,基于前期国家食品药品监督管理总局建设培养的药品 GMP 检查员队伍,地方局顺利承接了注射剂类高风险药品 GMP 认证,但面临该认证下放后药品检查员队伍的青黄不接和人才梯队建设不完善等问题。与国家推行职业化检查员建设同步,地方各省也在大力推动职业化检查员队伍建设<sup>[12]</sup>,但面临检查员队伍人数不足和新进人员培训问题。

## 3 对策建议

### 3.1 加大地方高风险药品 GMP 认证后检查下放力度

本次调研结果显示,高风险注射剂类药品 GMP 认证下放地方后,药品 GMP 认证通过率无显著变化,通过认证企业的质量管理水平比下放前均无降低,药品 GMP 认证的实施质量均无下降<sup>[13]</sup>。高风险药品 GMP 认证下放前,生产企业的日常监管就由地方局负责,下放后,日常监管单位能更方便地获得认证许可的相关信息,认证检查组也更了解本省企业的基本情况,认证检查更有针对性,更能利用有限的检查时间发现更多的针对性问题,可进一步加大认证检查下放力度。

### 3.2 进一步规范、精简注册工艺变更程序

本次调研中,各企业都有非常强烈的合规性诉求,希望国家层面能明确工艺变更的具体情形和审批层级,压缩工艺变更的审批时限,对于微小变更且有利于技术设备升级的,最好能采取事后备案制。

### 3.3 加强对企业和地方局检查员的培训和指导

解决企业面临的技术人员短缺问题,一方面要提高待遇吸引人才,另一方面要着重加强培训,自己培养人才,此外,还要充分利用“互联网+”和“机器人”。

地方局也普遍面临业务人员短缺和培训不足的问题,特别是认证工作下放后,

没有国家层面统一的培训和实践,很难保证全国药品 GMP 认证检查标准一致,这需要国家总局对地方局进行更多的培训和多省市共同检查实践,统一检查标准,提升检查质量<sup>[14]</sup>。

基于 10 多年的严格监管,药品生产企业的质量管理水平已大幅提升,注册核查越来越重视药品 GMP 执行情况,生产许可检查标准与药品 GMP 检查标准趋于一致<sup>[15]</sup>,将药品 GMP 检查与注册、生产许可检查合并进行也是国际惯例<sup>[16]</sup>。因此,如果国家进一步取消药品 GMP 认证,将注册核查和生产许可检查合并,并不会降低药品质量。

## 参考文献:

- [1] 国家卫生部. 卫生部令第 79 号药品生产质量管理规范(2010 年修订) [EB/OL]. (2011-01-17) [2018-01-28]. <http://www.moh.gov.cn/mohzcfgs/pgz/201102150620.shtml>.
- [2] 陈相龙. 德国和英国药品监督管理工作概况及对我国的启示[J]. 医药导报, 2016, 35(6): 670-674.
- [3] 张纪辉, 邵 蓉. 新版 GMP 实施过程中亟需关注的问题与对策[J]. 中国药事, 2012, 26(1): 88-92.
- [4] 王铁军, 张 彪, 王 波, 等. 我国高等药学教育的现状与发展趋势[J]. 中国药业, 2017, 26(3): 93-96.
- [5] 梁静频, 王燕祖. GMP 修订带来洁净厂房的改革[J]. 中国医药生物技术, 2009, 2(4): 15-16.
- [6] 徐 魁, 刘贵银, 樊兆虎. 药品 GMP 实施及认证中偏差分析、风险评估、质量回顾分析的探讨[J]. 中国药事, 2014, 28(4): 361-364.
- [7] 邓 萍, 梁 毅. 新版 GMP 要求下的文件管理解析[J]. 机电信息, 2011(26): 22-25.
- [8] 周 玲, 谭文红. 云南省药品生产企业 GMP 认证检查缺陷项目统计分析[J]. 中国药业, 2016, 25(14): 16-19.
- [9] 汪 丽, 黄 森, 贾 娜, 等. 药品注册研制现场核查的常见问题及管理建议[J]. 中国药事, 2016, 30(4): 364-368.
- [10] 马韶青. 论我国中药法律监管机制的完善[J]. 中国药业, 2017, 26(3): 4-7.
- [11] 陈相龙, 张国强, 黎幼龙, 等. 我国执业药师资格制度存在的问题及对策[J]. 医学与社会, 2017, 30(1): 15-18.
- [12] 邓 婷, 施 健, 杨成钢. 我国 GMP 认证专职检查员队伍建设模式及对策研究[J]. 中国药事, 2016, 30(8): 756-761.
- [13] 贾 娜, 李 妮, 赵红菊, 等. 辽宁省新修订药品 GMP 认证检查质量保证方面存在的缺陷及改进建议[J]. 中国药事, 2015, 29(7): 721-724.
- [14] 周戈耀, 陈文佼, 田海玉, 等. 贵州省医药生产企业施行新版《药品生产质量管理规范》的现状研究[J]. 中国药房, 2017, 28(7): 865-868.
- [15] 毕 军, 邹 毅. 中美药品 GMP 检查体系对比分析[J]. 中国药事, 2013, 27(6): 578-583.
- [16] 陈 方. 澳大利亚对境外制药企业 GMP 认证简介[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(18): 2177-2180.

(收稿日期: 2018-06-26)

