

中图分类号: R95 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)11-0021-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.11.005



河南省药品生产企业《药品生产质量管理规范》符合性 检查情况分析

李磊, 党明安, 郭海波

(河南省食品药品审评查验中心, 河南 郑州 450000)

摘要:目的 规范药品生产企业安全、合规生产,为药品监督管理部门制订监管措施提供参考。方法 统计并分析河南省2020年5月至2021年11月在对172家次高风险药品生产企业《药品生产质量管理规范》(GMP)符合性检查中发现的缺陷项目,并有针对性地提出改进措施与建议。**结果** 共发现缺陷项目1028项,其中主要缺陷26项,一般缺陷1002项,严重缺陷0项。涉及缺陷条款1045条次,主要分布于质量控制与质量保证(19.23%)、文件管理(17.89%)、设备(17.03%)、确认与验证(6.03%)、物料与产品(5.93%)、附录中的无菌药品(5.93%)。生物制品、无菌药品(注射剂、滴眼剂、眼膏剂、无菌原料药)、毒性饮片生产企业分别发现缺陷项目62项、682项、269项,分别涉及缺陷条款66条次、687条次、270条次。**结论** 在执行GMP过程中,药品生产企业应强化质量控制与质量保证体系的管理,建立并完善文件管理体系,加强全过程培训,做好厂房设施设备的日常使用及维护;药品监督管理部门应持续优化资源配置,提升科学监管能力。

关键词:《药品生产质量管理规范》;高风险药品生产企业;符合性检查;缺陷项目;河南省

GMP Compliance Inspection of Drug Manufacturers in Henan Province

LI Lei, DANG Ming'an, GUO Haibo

(Henan Center for Food and Drug Evaluation and Inspection, Zhengzhou, Henan, China 450000)

Abstract: Objective To standardize the safety and compliance production of drug manufacturers, and to provide a reference for drug regulatory authorities to formulate regulatory measures. **Methods** The defective items found during the Good Manufacturing Practice (GMP) compliance inspection of 172 sub-high-risk drug manufacturers in Henan Province from May 2020 to November 2021 were collected and analyzed, and the targeted improvement measures and suggestions were proposed. **Results** A total of 1 028 defective items were found, including 26 major defective items, and 1 002 general defective items, without serious defective items. There were 1 045 defect clauses involved, mainly distributed in quality control and assurance (19.23%), documentation management (17.89%), equipment (17.03%), confirmation and validation (6.03%), materials and products (5.93%), and Annex 1: sterile medicinal products (5.93%). A total of 62, 682, and 269 defective items (involving 66, 687, and 270 times, respectively) were found in the manufacturers of biological products, sterile drugs (injections, eye drops, eye ointments, sterile raw

第一作者:李磊,男,硕士,助理工程师,研究方向为药品生产检查及注册核查,(电子信箱)1062749692@qq.com。

化探索与思考[J]. 中国药业,2021,30(14):23-25.

[2] 李雅莉,张兰,李林. 医院机构专利申报和成果转化现状及政府优惠政策分析[J]. 中国医院,2018,22(8):39-41.

[3] 高菲菲. 医院在推动科技成果转化工作中的作用与探索[J]. 医院管理论坛,2019,36(11):11-14.

[4] 任臻,李济宇,于靖,等. 医院科技成果转化内部控制体系建设[J]. 解放军医院管理杂志,2018,25(7):628-629.

[5] 国家卫生健康委员会,国家中医药管理局. 《关于印发公立医院高质量发展促进行动(2021-2025年)的通知》[A/OL]. (2021-09-14)[2022-07-22]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2021-10/14/content_5642620.htm.

[6] 王文婷,任建萍,乐燕娜,等. 公立医院科技成果转化关键驱动因素研究[J]. 中华医院管理杂志,2022,38(3):225-230.

[7] 李斌,冯颖,刘遥,等. 银丹解毒颗粒对新型冠状病毒肺炎患者消化道症状的影响[J]. 河北中医,2021,43(6):926-929.

[8] LIU JY,JIANG YY,LIU Y,et al. Yindan Jiedu Granules, a Traditional Chinese Medicinal Formulation, as a Potential Treatment for Coronavirus Disease 2019[J]. Front Pharmacol,2021,11:634266.

[9] FENG Y,ZHU BB,LIU Y,et al. Yindan Jiedu Granules exhibit anti-inflammatory effect in patients with novel Coronavirus disease (COVID-19) by suppressing the NF-κB signaling pathway[J]. Phytomedicine,2022,95:153784.

[10] 韩晓洁,钱蕾,叶小鑫,等. 医疗从业人员科技成果转化及绩效评价[J]. 解放军医院管理杂志,2019,26(6):584-587.

[11] 陈旭,申琳,柏冬. 医院机构制剂在人用经验中药创新药研发的关键问题与思考[J]. 中国新药杂志,2020,29(16):1830-1835.

[12] 陈旭,赵杨,翟颖,等. 北京市医院机构制剂再注册申报要求及注意事项[J]. 首都医药,2011,18(20):5-6.

(收稿日期:2022-09-21;修回日期:2022-12-22)

materials), and toxic decoction pieces respectively. **Conclusion** In the implement of GMP, drug manufacturers should strengthen the management of quality control and assurance systems, establish and improve document management systems, strengthen whole process training, and do a good job in the daily use and maintenance of factory facilities and equipment. The drug regulatory authorities should continuously optimize the allocation of resources and improve the ability of scientific supervision.

Key words: Good Manufacturing Practice; high-risk drug manufacturers; compliance inspection; defective items; Henan Province

新修订的《中华人民共和国药品管理法》(以下简称《药品管理法》)[1]指出,从事药品生产活动,应当遵守《药品生产质量管理规范》(GMP),建立健全药品生产质量管理体系,保证药品生产全过程持续符合法定要求。《中华人民共和国疫苗管理法》(以下简称《疫苗管理法》)[2]指出,疫苗应当按照经核准的生产工艺和质量控制标准进行生产和检验,生产全过程应当符合GMP的要求。新版《药品管理法》对GMP未作要求[3-10],但对药品上市许可持有人(MAH)提出了更高要求,要求药品生产企业应持续符合GMP要求[11-12]。2020年以来,《药品生产监督管理办法》[13]《药品注册管理办法》[14]《药品上市后变更管理办法(试行)》[15]《药品检查管理办法(试行)》[16]等的相继出台,在《药品管理法》的基础上对药品生产、上市等过程遵守GMP的要求进行了细化。新修订的《药品管理法》和新制定的《疫苗管理法》(以下简称两法)实施后,GMP符合性检查已逐步成为药品监管部门日常监管的常态和重要方式[17]。本研究中总结了河南省高风险药品生产企业(主要包括生物制品、无菌制剂、毒性中药饮片等)在GMP符合性检查中发现的缺陷,为药品生产企业更好地提升合规能力,以及药品监管部门在专业队伍建设和科学、高效监管等方面提供了参考。现报道如下。

1 GMP符合性检查基本情况

2020年5月至2021年11月,河南省共组织高风险药品生产企业(主要包括生物制品、无菌制剂、毒性中药饮片等)GMP符合性检查172家次(部分企业连续2年接受了现场检查),接收现场检查报告162份(其中10家企业因合并、厂址搬迁等原因未组织现场检查)。重点按照GMP的正文第十四章及附录中的无菌药品、生物制品、血液制品、原料药、放射性药品、中药制剂、中药饮片、取样、计算机化系统、确认与验证内容对药品生产企业进行了现场检查,其中149家次通过了检查,13家次(其中12家次现场检查时处于长期停产状态或不具备检查范围对应的生产条件)未通过检查。

2 现场检查缺陷项目

2.1 缺陷项目总体分析

162份现场检查报告的检查项目涵盖GMP正文共313条及附录的486条款。共发现缺陷项目1 028项,其中严重缺陷0项,主要缺陷26项,一般缺陷1 002项。

缺陷项目共涉及GMP条款正文867条次,附录178条次(部分缺陷同时涉及多条条款)。详见表1。

表1 现场检查缺陷条款分布(n=1 045)

Tab. 1 Distribution of on-site inspection defective items (n=1 045)

GMP条款		缺陷数量(条次)	占比(%)	
正文	质量管理	11	1.05	
	机构与人员	46	4.40	
	厂房与设施	56	5.36	
	设备	178	17.03	
	物料与产品	62	5.93	
	确认与验证	63	6.03	
	文件管理	187	17.89	
	生产管理	45	4.31	
	质量控制与质量保证	201	19.23	
	委托生产与委托检验	1	0.10	
	产品发运与召回	12	1.15	
	自检	5	0.48	
	附录	无菌药品	62	5.93
		原料药	1	0.10
生物制品		1	0.10	
血液制品		3	0.29	
中药制剂		8	0.77	
中药饮片		54	5.17	
取样		7	0.67	
放射性药品		6	0.57	
计算机化系统		22	2.11	
确认与验证		14	1.34	

2.2 高频次缺陷条款分布

分析现场检查发现的1 028项缺陷项目发现,被检查企业存在问题主要集中于以下4个方面:1)质量控制和质量保证方面。物料和产品(包括各阶段产品)的检验过程不规范,主要表现在检验记录填写不完整;检验用试剂试液来源、批号等信息未标注,未按2020年版《中国药典(四部)》要求存放;药品生产企业未建立有效的纠正预防措施等。2)文件的制定及管理不规范。主要表现为批生产记录填写不完整,部分关键操作过程未详细记录;文件编制与实际生产不相适应,可操作性不强;文件的制修订不规范,缺少文件编号或版本号等。3)培训不到位。主要表现在岗位人员对相应操作过程不熟练,药品生产企业制订的培训计划缺乏针对性、

表2 高频次缺陷条款分布(n = 1 028)

Tab. 2 Distribution of high - frequency defective items (n = 1 028)

GMP条款	出现缺陷频次	占比(%)	典型缺陷举例
机构与人员-培训-第二十七条	29	2.82	关键区域新上岗操作人员无菌更衣培训、模拟灌装试验等未纳入培训记录
设备-原则-第七十一条	14	1.36	清洗间的碱槽内不锈钢标尺、耐压管道不能完全浸泡在碱液中
设备-使用与清洁-第八十四条	18	1.75	配制中心器具存放间存放的硅胶管状态标识为已清洁,但管壁内部有水珠;生产车间X线部分已清洁的器具放置在器具清洗间,未按要求放置在器具存放间
设备-使用与清洁-第八十七条	25	2.43	毒性饮片生产车间使用的洗润池、拖把、毒性饮片的外包装袋无毒性专用标识
文件管理-原则-第一百五十九条	17	1.65	个别文件制订内容不完善,如《分包装中心洁净区环境监测标准操作规程》规定A/B预灌封生产结束后进行人员表面微生物取样,但未明确生产期间离开操作人员是否需要取样
文件管理-批生产记录-第一百七十五条	56	5.45	半夏(制)批生产记录设计不完整,烘干工序未设置水分控制范围参数
质量控制与质量保证-质量控制实验室管理-第二百二十三条	58	5.64	个别检验原始记录内容填写不完整,如姜半夏的检验原始记录未标明检验人员及检验、计算复核人员的签名日期;纯化水检验原始记录中不挥发物项下未记录恒重时间,培养基适用性检查记录缺少对照培养基来源、菌悬液制备等内容
质量控制与质量保证-质量控制实验室管理-第二百二十六条	34	3.31	0.1 mol/L氢氧化钠滴定液标定过程中滴定液体积未按要求加校正值,称量过程未记录环境温度与相对湿度等信息
质量控制与质量保证-纠正措施和预防措施-第二百五十二条	19	1.85	编号为J-YB XXX的偏差,偏差原因分析不全面,偏差现象为紫外鉴别吸光度低,偏差描述及偏差原因分析中未确认紫外分光光度计性能

未涵盖最新法规要求等。4)设备维护不够及时。设备的设计安装与生产要求不相适应;设备的使用、清洁、维护等过程记录不规范,清洁不彻底;部分生产设备未建立使用日志或填写不规范;生产所用仪器设备未及时校准,或校准范围未涵盖使用范围。综合考虑,高频次缺陷条款指出出现次数超过10次,占比大于1%,缺陷内容较典型的条款,其分布见表2。

2.3 同类别药品生产企业缺项项目分析

2.3.1 生物制品

自两法实施以来,河南省生物制品生产企业的质量管理符合性检查中共发现缺陷项目62项,其中严重缺陷0项,主要缺陷2项,一般缺陷60项。涉及GMP正文及相关附录条款共66条次(部分缺陷同时涉及多条条款),其中质量管理1条次,机构与人员5条次,厂房与设施2条次,设备9条次,物料与产品3条次,确认与验证6条次,文件管理13条次,生产管理3条次,质量控制与质量保证9条次;附录中,无菌药品7条次,生物制品1条次,血液制品3条次,确认与验证1条次,计算机化系统1条次,取样2条次。可见,生物制品生产企业在文件管理、设备、质量控制与质量保证方面存在较多问题,表明其在设备维护更新、生产及质量管理、人员培训、确认与验证方面还需强化。

2.3.2 无菌药品(注射剂、滴眼剂、眼膏剂、无菌原料药)

无菌药品生产企业GMP符合性检查中共发现缺陷项目682项,其中严重缺陷0项,主要缺陷19项,一般缺陷663项。涉及GMP正文及相关附录条款共687条次(部分缺陷同时涉及多条条款),其中质量管理7条次,机构与人员30条次,厂房与实施50条次,设备125条次,

物料与产品33条次,确认与验证45条次,文件管理117条次,生产管理30条次,质量控制与质量保证140条次,委托生产与委托检验1条次,产品发运与召回9条次;附录中,无菌药品50条次,中药制剂7条次,中药饮片1条次,取样5条次,计算机化系统18条次,确认与验证13条次,放射性药品6条次。可见,50家无菌药品生产企业在设备、质量控制与质量保证、文件管理等方面存在较多问题,表明其应当持续关注实际生产过程中涉及设备的使用维护、生产及质量管理等方面的问题,并强化上述项目的改进与提升。

2.3.3 毒性饮片

毒性饮片生产企业GMP符合性检查中共发现缺陷项目269项,其中严重缺陷0项,主要缺陷5项,一般缺陷264项。涉及GMP正文及相关附录条款共270条次(部分缺陷同时涉及多条条款),其中质量管理2条次,机构与人员12条次,厂房与实施6条次,设备40条次,物料与产品19条次,确认与验证7条次,文件管理53条次,生产管理10条次,质量控制与质量保证56条次,产品发运与召回4条次,自检4条次;附录中,中药制剂1条次,中药饮片51条次,取样1条次,计算机化系统3条次,确认与验证1条次。可见,42家毒性饮片生产企业在质量控制与质量保证、文件管理、设备等方面存在较多问题,表明其质量管理体系的建立、运行,设施设备的使用维护、管理等方面需要持续强化并改进。

3 改进措施与建议

3.1 基本情况

药品生产企业因其生产品种、人才储备、研发能力、生产能力、管理能力等存在较大差异,在现行药品

监管制度框架内存在对法规认知不足、风险意识不强、主动提升积极性不高等问题,造成在日常生产过程中遵守GMP不规范问题时有发生。不同药品生产企业(包含MAH)应当从自身实际出发,提高风险防范意识和能力,持续遵守GMP要求,保证药品全生命周期安全可控^[18]。由GMP符合性检查中的缺陷项目可知,药品生产企业在执行GMP过程中,应当主动强化质量控制与质量保证体系的管理,建立并完善文件管理体系,加强全过程人员及法规、规范等培训,做好厂房设施设备的日常使用及清洁维护。

3.2 质量控制与质量保证

现行版GMP中,质量控制与质量保证涵盖了实验室管理、物料和产品放行、变更控制、偏差处理、产品质量回顾分析等多个方面,也是药品生产企业实际生产中产生“数据”的重要来源。质量控制实验室所配备的文件,应至少满足GMP第二百二十一条的基本要求,过程中所产生的所有记录均应按相应标准操作规程(SOP)要求规范填写并保存。科学、严谨、标准化的实验室运行管理,能直接反映原辅料及全过程产品的品质,保证检验数据的真实性、有效性、可追溯性,为药品生产企业从源头把控产品质量提供重要支撑;实际生产中,任何过程产生的偏差均应当能被及时发现、追踪并记录,在基于风险分析的基础上采取切实有效的纠正、预防措施,保证全过程质量可控;药品生产企业应当按照GMP第二百四十九条的基本要求,对所有偏差在基于风险评估的基础上进行等级分类,并应形成详尽、完整的调查报告。诸多偏差产生的叠加效应,往往使看似简单的问题复杂化,并为药品安全生产埋下隐患;科学、及时地对产品进行质量回顾分析,搜集偏差、召回、不良反应等数据,并进行趋势分析,能完善不足之处,并持续改进;采取的纠正预防措施,应当按照GMP第二百五十三条的规定制订完整的内容。

3.3 文件管理

文件管理系统是贯穿于药品注册、生产、检验等全过程质量保证系统的重要组成部分,良好的文件管理系统能很好地满足GMP的各个方面。文件的设计、制修订、审核、批准、发放、保存、销毁需要按照GMP第一百五十三条的规定,严格按照制订的标准管理及操作规程执行,且应与实际生产相结合,以便更好地满足实际生产操作使用、记录及追溯。按照GMP第一百五十八条的要求,编制的文件内容应当有专人负责进行定期审核修订,并征求多部门意见,以便能及时与最新法规、规章相匹配,且能基于实际运行过程中发现的问题进行持续改进,形成“文件”到“实际”再到“文件”的动态闭环调整。

3.4 机构与人员

良好的组织架构、素质优良的生产管理操作人员是药品生产企业实现安全生产和高品质发展的重要基础。作为药品生产企业的第一要素,人员在GMP执行过程中发挥着关键作用。在现场检查过程中发现存在岗位人员配备能力不足、操作人员技能不熟练、管理人员对法规或实际生产不熟悉等问题,导致不合格产品。按照GMP第二十七条的要求,与药品生产、质量有关的所有人员都应当经过培训,培训的内容应当与岗位的要求相适应。因此,对人员进行科学、高效、有效的针对性培训,对提高人员管理和操作水平,高效、严谨地执行GMP和相关法规,最终生产出符合标准的药品至关重要。当然,科学、高效的培训离不开各部门的通力合作,通过定期自查方式发现实际运行过程中存在的薄弱点,并开展针对性培训,能保证在遵守GMP的基础上提升药品生产企业的整体管理和生产水平。

3.5 厂房设施设备

厂房设施设备作为药品生产企业的硬件组成,是保证药品安全生产的前提条件。GMP第三十八条、第四十一条和第七十一条中,分别对药品生产企业在厂房的选址、设计、布局、建造、改造、维护,以及设备的设计、选型、安装、改造、维护等方面必须满足药品生产的要求。设计合理、与生产品种相适应的厂房设施设备,能为药品生产、检验提供保障。厂房设施设备能否始终处于良好的运行状态,是考验药品生产企业日常维护管理水平的重要一环,也是GMP能被有效遵守的关键。药品生产企业应当在日常生产前制订周密、合理的预防性维护计划、经验证的有效清洁方法及定期校准制度,以最大限度地减少生产过程中的污染及交叉污染,确保厂房设施设备始终处于受控范围内,满足产品工艺生产需要^[19]。

4 对监管部门的新要求与新挑战

4.1 总体要求

自两法颁布实施以来,国家药品监督管理部门陆续发布了一系列配套的法规规章,在取消GMP认证的同时,又强化了药品生产企业及MAH须持续遵守GMP的要求(图1)。如何在不断完善药品安全监管法律制度和体制机制中,加强事中、事后检查,形成有效的动态闭环监督管理,是药品监督管理部门面临的重要新课题^[20-21]。

4.2 监管体制构建

自2018年以来,随着药品监督管理部门的重塑性改革,原有市级食品药品监督管理局被取消,形成了药品生产监管从国家局到省局的两级监管模式,原市级一线药品监管专业人员大量流失。江苏、山东、广东等

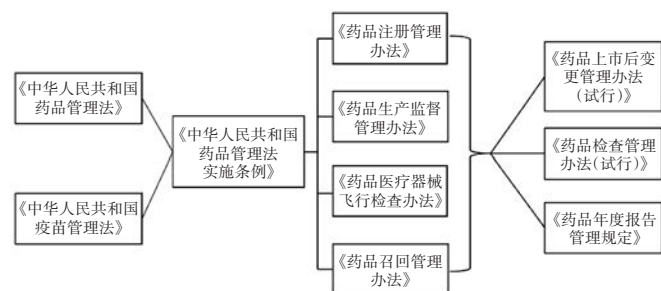


图1 涉及《药品生产质量管理规范》的现行药品法规规章

Fig. 1 Current drug laws and regulations related to the GMP

多个省份先后积极探索成立药品检查分局、区域性药品检查机构或专职检查中心,以能多渠道充实药品监管力量^[22]。全国共有20多个省份设立了专门的药品检查机构,以满足日常检查需求^[23]。

随着我国医药行业的不断发展,药品检查的专业性需求更加突显。2019年,国务院办公厅印发《关于建立职业化专业化药品检查员队伍的意见》^[24],要求构建一批政治过硬、素质优良、业务精湛、廉洁高效的职业化专业化药品检查员队伍,进一步加强疫苗等高风险药品检查工作,对药品监管专业人才培养建设提出了新要求。构建良好的标准化检查员培训体系,建立以专业需要为导向的分级分类管理体系,是提升专业化药品检查员检查能力的重要保障基础^[25-26]。同时,药品检查机构建立有效的质量管理体系,对于规范自身建设、提高工作质量、降低风险起到了积极的推动作用^[27]。如何在现有监管体制架构内,扩充并培养量多质优的药品监管专业技术人员,仍是药品监管部门未来一段时间需要完成的紧迫任务。

4.3 监管模式创新

两法修订颁布前,由于主要关注GMP认证检查及日常监督检查,且违反GMP的法律成本较低等原因,造成药品生产企业形成了基于寻求拿到证书的迎检管理思维^[28-29]。两法修订颁布后,药品生产许可证与GMP认证证书“合二为一”,虽减轻了企业负担,但使企业放松了对GMP的学习管理^[30]。如何让药品生产企业和MAH持续遵守并满足GMP的要求,对药品监管模式提出了新的要求。灵活运用事前不告知的飞行检查模式,探索建立基于风险的重点检查模式,利用“互联网+”推进药品智慧监管的日常检查模式,强化多元社会共治等,是近年来药品监管部门创新监管模式做出的积极探索^[31-35]。此外,借鉴国外药品检查机构的经验,并与国际检查标准对接,探索构建GMP合规检查信息数据库,能为监管部门提升检查质量,为药品生产企业提供风险提示发挥重要作用^[36-38]。现有检查方式大多为技术审查制订检查方案后,再抽调专职或兼职检查员进行现场检查,易导致技术审查与现场检查匹配度不

高、检查针对性不强,最终可能导致检查流于形式,难以发现药品生产企业存在的真实风险点。故积极探索技术审查与现场检查相结合的检查模式,突破现有检查方式的壁垒,推动审查、检查与稽查的有效衔接,并形成监管闭环尤为重要。

4.4 监管事项责任划分

随着两法的深入实施,各级药品监督管理部门陆续发布了与之配套的系列法规、规章,并逐步理清各部门职责,规范行政办事行为,提高办事效率。但现有监管方式中,从药品上市前的许可到注册审评再到上市后的监管,都由不同层级和不同部门的药品监管部门负责,各部门间交流不畅通、信息不畅享的问题仍存在,导致“重复检查、叠加检查”等问题。在现有检查机制中,执法检查与专门的检查机构存在经费保障不匹配、人员数量素质差异大等问题,难以满足药品检查专业性需求^[39]。构建更加安全、有效的药品监管信息共享服务平台,建立从上到下、从前到后的多级共享联动机制,在划分职责的同时打破信息不对等障碍,构建统一的检查体系,才能更好地提升办事效率,提高现场检查质量,服务医药产业高质量发展^[40]。

参考文献

- [1] 全国人民代表大会. 中华人民共和国药品管理法[A/OL]. (2019-08-26)[2022-05-15]. <http://www.npc.gov.cn/npc/c30834/201908/26a6b28dd83546d79d17f90c62e59461.shtml>.
- [2] 全国人民代表大会. 中华人民共和国疫苗管理法[A/OL]. (2019-06-29)[2022-05-15]. <http://www.npc.gov.cn/npc/c30834/201907/11447c85e05840b9b12c62b5b645fe9d.shtml>.
- [3] 国家食品药品监督管理局. 药品生产质量管理规范(2010年修订)[A/OL]. (2011-01-07)[2022-05-15]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20110117120001434.html>.
- [4] 国家食品药品监督管理局. 关于发布《药品生产质量管理规范(2010年修订)》无菌药品等5个附录的公告[A/OL]. (2011-02-24)[2022-05-15]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20110224164501312.html>.
- [5] 国家食品药品监督管理局. 国家食品药品监督管理局关于发布《药品生产质量管理规范(2010年修订)》放射性药品附录的公告[A/OL]. (2012-12-06)[2022-05-15]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20121206120001755.html>.
- [6] 国家食品药品监督管理局. 国家食品药品监督管理局关于发布《药品生产质量管理规范(2010年修订)》中药饮片等3个附录的公告[A/OL]. (2014-06-27)[2022-05-15]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20140627120001537.html>.

- [7] 国家食品药品监督管理局. 国家食品药品监督管理局关于发布《药品生产质量管理规范(2010年修订)》计算机化系统和确认与验证两个附录的公告[A/OL]. (2015-05-26)[2022-05-15]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypg-gtg/ypqgtg/20150526120001509.html>.
- [8] 国家食品药品监督管理局. 总局关于发布《药品生产质量管理规范(2010年修订)》生化药品附录的公告[A/OL]. (2017-03-16)[2022-05-15]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20170316165701295.html>.
- [9] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《药品生产质量管理规范(2010年修订)》血液制品附录修订稿的公告[A/OL]. (2020-06-30)[2022-05-15]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200702154501133.html>.
- [10] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《药品生产质量管理规范(2010年修订)》生物制品附录修订稿的公告[A/OL]. (2020-04-26)[2022-05-15]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200426172601351.html>.
- [11] 颜若曦, 曹轶, 俞佳宁, 等. 对药品上市许可持有人检查工作的调研分析[J]. 中国药物评价, 2022, 39(1): 83-86.
- [12] 王月强, 何江江. 新版《药品管理法》的主要内容与特色研究[J]. 中国卫生法制, 2020, 28(3): 34-37.
- [13] 国家市场监督管理总局. 药品生产监督管理办法[A/OL]. (2020-03-30)[2022-05-15]. http://gkml.samr.gov.cn/nsjg/fgs/202003/t20200330_313672.html.
- [14] 国家市场监督管理总局. 药品注册管理办法[A/OL]. (2020-03-30)[2022-05-15]. http://gkml.samr.gov.cn/nsjg/fgs/202003/t20200330_313670.html.
- [15] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《药品上市后变更管理办法(试行)》的公告[A/OL]. (2021-01-13)[2022-05-15]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypg-gtg/20210113142301136.html>.
- [16] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于印发《药品检查管理办法(试行)》的通知[A/OL]. (2021-05-28)[2022-05-15]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fqwj/gzwj/qzwyj/20210528171603115>.
- [17] 闫兆光, 白鹤, 李玉基, 等. 关于健全药品生产检查体系科学准确定位各类检查重点的思考[J]. 中国食品药品监管, 2021(7): 42-49.
- [18] 张清娜. 药品生产企业飞行检查的研究及对企业质量改进的启示[D]. 济南: 山东大学, 2018.
- [19] 薛峰. 关于药品GMP检查中清洁验证常见问题的矫正[J]. 药学与临床研究, 2020, 28(1): 74-77.
- [20] 刘琳. 我国药品安全监管法律制度研究[D]. 重庆: 重庆大学, 2020.
- [21] 濮佳珍. 我国药品行政检查法律制度研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2020.
- [22] 王丹, 欧阳楠, 陈颖. 省级职业化药品检查员队伍构建现状分析[J]. 中国药业, 2021, 30(2): 11-14.
- [23] 赖秋洁, 茅宁莹. 我国省级药品检查机构的改革困境分析[J]. 中国药事, 2021, 35(5): 487-496.
- [24] 国务院办公厅. 国务院办公厅关于建立职业化专业化药品检查员队伍的意见[A/OL]. (2019-07-18)[2022-05-15]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2019-07/18/content_5411172.htm.
- [25] 唐文燕, 张华, 李建平, 等. 国内外药品GMP检查员培训标准体系对比[J]. 上海医药, 2017, 38(15): 55-57.
- [26] 王含贞, 张秋. 国外药品GMP检查员管理体系对我国药品检查员队伍专职化的启示[J]. 中国药事, 2019, 33(4): 375-379.
- [27] 柏建学, 苏青, 聂娇龙, 等. 药品审评检查机构质量管理体系建设实践探索[J]. 中国药事, 2020, 34(4): 412-416.
- [28] 杨敬鹏, 徐晓楠, 王元. 我国血液制品企业GMP检查缺陷分析及监管思路探索[J]. 中国药事, 2019, 33(6): 605-608.
- [29] 金建闻, 党明安, 谢芝丽. 河南省药品GMP认证缺陷分析及新修订《药品管理法》实施后的建议[J]. 中国药理学杂志, 2021, 56(2): 162-166.
- [30] 陆仕华, 韦广辉. 浅析药品审评审批制度改革中“两证合一”对制药企业的影响[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(3): 365-370.
- [31] 曹嘉成, 张书卉, 焦灵利. 基于风险管理的药品GMP检查发起机制研究[J]. 药学与临床研究, 2020, 28(3): 229-232.
- [32] 江虹, 吴春敏. 国外药品GMP检查风险管理模式及对我国的启示[J]. 中国医药导刊, 2021, 23(8): 630-634.
- [33] 杨洪志. 食品药品“智慧监管”背景下大数据治理策略研究[J]. 中国食品药品监管, 2020(5): 86-91.
- [34] 漆亮, 张群, 万东根, 等. 省级药品(含医疗器械、化妆品)现场检查管理工作难点与智慧监管创新的实践[J]. 药事管理, 2020, 17(23): 9-11.
- [35] 张彤彤. 《疫苗管理法》出台背景下——疫苗生产监管的实施困境与应对策略研究[D]. 兰州: 西北民族大学, 2020.
- [36] 郑永侠, 杜婧, 杨悦, 等. 国际药品检查组织(PIC/S)申请加入程序及对我国的启示[J]. 中国医药工业杂志, 2019, 50(9): 1059-1064.
- [37] 孙京林, 余伯阳. 药品生产质量管理规范检查的历史与展望[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(3): 201-205.
- [38] 李年苏, 谭顺洪. 美国、欧盟、加拿大和中国发布的药品GMP合规检查信息简介及启示[J]. 中南药学, 2019, 17(9): 1583-1587.
- [39] 董作军, 钟元华, 沈黎新, 等. 我国药品GMP监管体系存在问题的研究及思考[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(7): 1049-1052.
- [40] 龚前飞, 朱馨, 陈桂良. 国外药品检查机构质量体系构建指南介绍及对我国的启示[J]. 中国药事, 2021, 35(4): 438-445.

(收稿日期: 2022-07-06; 修回日期: 2022-12-10)