doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2022.09.004

# 广东省药品经营企业冷链验证现场检查缺陷项目分析

黄炳生，吴生齐，张　征

（广东省药品监督管理局审评认证中心，广东 广州　510080）

**摘要：目的**　促进药品经营企业冷链药品在流通全过程的规范化管理。**方法**　依据《药品经营质量管理规范》（GSP）和《医药产品冷链物流温控设施设备验证性能确认技术规范》（GB/T 34399—2017）要求，统计广东省2018年至2020年129家药品经营企业冷链验证现场检查中的常见缺陷项目，并提出有针对性的改进建议。**结果**　共发现缺陷项目492条，涉及冷链验证管理方面的缺陷项目37条（7.52%），主要存在人员与培训不符合验证要求、设施设备的使用未按验证执行、验证文件管理不规范、验证项目不完整等问题。**结论**　药品经营企业冷链验证能降低冷藏药品储存和运输过程中的质量安全风险，企业应更新管理理念，认真执行冷链验证的标准规范和法规政策，加强验证人员的管理和培训，加大设施设备的投入、更新和维护力度，制订合理、可行的冷链验证制度及程序，以保障冷链管理药品的质量。

**关键词：**药品经营企业；冷链验证；现场检查；缺陷项目；药品监管

**中图分类号：R95**　　**文献标志码：A**　　**文章编号：1006－4931（2022）09－0014－04**

# Defective Items in On－Site Inspection of Cold－Chain Verification of Pharmaceutical Trading Enterprises in Guangdong Province

*HUANG Bingsheng, WU Shengqi, ZHANG Zheng*

*(Center for Certification and Evaluation, Guangdong Drug Administration, Guangzhou, Guangdong, China　510080)*

**Abstract: Objective**　To promote the standardized management of cold－chain drugs in the whole circulation process of pharmaceutical trading enterprises. **Methods**　According to the requirements of *Good Supply Practice* (*GSP*) and *Temperature Control Facilities of Pharmaceutical Products Cold Chain Logistics－Specification for Performance Qualification* (GB/T 34399—2017), the common defective items in the on－site inspection of cold－chain verification of 129 pharmaceutical trading enterprises in Guangdong Province from 2018 to 2020 were counted, and targeted improvement suggestions were put forward. **Results**　A total of 492 defective items were found, including 37 (7.52%) defective items related to the management of cold－chain verification. The main problems were that the personnel and training did not meet the verification requirements, the use of facilities and equipment did not follow the verification, the management of verification documents was not standardized and the verification items were incomplete. **Conclusion**　Cold－chain validation in pharmaceutical trading enterprises can reduce the quality and safety risks in the storage and transportation of refrigerated drugs. It is suggested that enterprises should do the following to ensure the quality of cold－chain drugs. Firstly, updating the management concept. Secondly, implementing conscientiously the standards, regulations and policies of cold－chain verification. Thirdly, strengthening the management and training of verification personnel. Fourthly, increasing the investment, update and maintenance of facilities and equipment. Fifthly, formulating reasonable and feasible cold－chain verification systems and procedures.

**Key words:** pharmaceutical trading enterprise; cold－chain verification; on－site inspection; defective item; drug administration

**第一作者：**黄炳生，男，硕士研究生，主管中药师，研究方向为药品经营审评，（电子信箱）bingshengiyelin@163.com。

杂志，2020，40(15)：1603－1606.

[14] 邓意恒，潘遂壮，欧阳少谦，等. 基于“互联网＋信用医疗”的先诊疗后付费模式的应用[J]. 中国数字医学，2019，14(5)：46－48.

[15] 李　琳，宋士卒. 新型冠状病毒肺炎疫情期间互联网药学服务实践与研究[J]. 中国药业，2020，29(8)：18－20.

[16] PHATONROS CC, HIGASHIDA RT, MALEK AM, et al. Carotid artery stent placement for atherosclerotic disease: Rationale, technique, and current status[J]. Radiology, 2000, 217(1): 26－41.

[17] ORIZIO G, MERLA A, SCHULZ PJ, et al. Quality of Online Pharmacies and Websites Selling Prescription Drugs: A Systematic Review[J]. Journal of Medical Internet Research, 2011, 13(3): e74.

[18] 高　波，周建国. 慢性非传染性疾病患者移动药学服务平台的开发及应用[J]. 临床药学实践，2020，29(2)：138－142.

[19] 邢　星. 互联网平台绝不是法外之地[N]. 中国医药报，2019－08－21(003).

[20] 陈冠儒，梅康康，沈　超，等. 基于微信公众平台的儿科药学知识科普实践[J]. 中国医院药学杂志，2020，40(10)：1157－1160.

（收稿日期：2021－08－12；修回日期：2022－01－05）

药品冷链验证能降低冷藏药品储存和运输过程中的质量安全风险。本研究中分析了2018年至2020年广东省药品经营企业冷链验证管理的情况，对《药品经营质量管理规范》（GSP）跟踪检查过程中发现的有关冷链验证的常见问题做了梳理和分类，就冷链验证管理的要求及现场检查发现的相关问题提出建议，以期为药品经营企业冷链验证工作的有效开展提供参考，也为药品经营企业监管及检查工作中对冷链验证方面的针对性检查提供借鉴。现报道如下。

## 1 冷链管理药品定义

冷链管理药品（以下简称冷链药品）是指在流通过程中对贮藏、运输环境有冷藏、冷冻等特殊温度管理要求的药品，如疫苗、血液制品等。受药品成分影响，温度变化会对药品质量产生一定影响，储运温度过高或过低都可能导致药效降低或失效，甚至引起严重不良反应，对生命健康造成极大影响[1-2]。

## 2 药品经营企业冷链验证要求

### 2.1 标准要求

为确保冷链药品在流通全过程符合冷链管理要求，药品经营企业应按GSP及其附录要求对相关储运设施设备开展校准和验证工作。药品经营企业常用的药品冷链储运设备有冷库、冷藏车、冷藏箱、保温箱等，按GSP要求，以上设备均应在使用前进行验证，使用一段时间后应定期再次进行验证。2013年版GSP极大地推动了药品冷链物流技术和管理方法的发展。2015年6月，原国家食品药品监督管理总局重新修订了GSP，从制度管理、人员培养、规范操作、软硬件等方面加强对冷链药品的管理，如冷链药品需设置与经营范围相适应的冷库，配备应急发电机组，自动温湿度监测、记录、调控、报警的设备，以及配备运输车辆、冷藏箱、保温箱等；另外，增加了与验证有关的企业质量管理体系文件，进一步提高了冷链药品的质量保证能力。2016年的山东非法疫苗案件后，原国家食品药品监督管理总局再次修订了GSP，明确了冷链设施设备验证管理的最新要求。《医药产品冷链物流温控设施设备验证 性能确认技术规范》（GB / T 34399 — 2017，以下简称《规范》）于2018年5月1日起正式实施，规定了医药产品冷链物流温控设施设备验证性能确认的内容、要求和操作要点，对药品经营企业验证工作具有指导性意义。

### 2.2 实施要求

#### 2.2.1 验证的关键要素

1）验证对象：包括药品冷库、冷藏车、冷藏箱、保温箱及药品仓库温湿度自动监测系统、冷藏车温湿度自动监测系统。

2）验证内容：包括使用前验证、年度定期验证、极限条件验证和停用后验证；对于温控仓库和温控车辆及附属温度监测系统的验证应包括设计确认（DQ）、安装确认（IQ）、运行确认（OQ）和性能确认（PQ），保温箱应进行静态环境温度模拟测试和动态运输路线模拟测试。

3）验证偏差：在验证过程中，通过分析验证数据，对设施设备运行或使用中可能存在的偏差进行调整和纠正处理，使相关设施设备及监测系统能符合GSP要求。

4）变更控制：在验证过程中，对验证方案的任何修改或出现的任何未预期的变化都应记录在验证报告中，分析其对验证结论的影响程度，必要时应重新编制验证方案；验证结束后，对验证对象的任何更改都应详细记录，重大变更须进行再验证。

5）验证结果的使用：验证结果在验证报告批准后应通知到相关部门；质量管理部门应根据验证结果采取有效的预防控制措施，降低药品在储运过程中可能存在的质量安全风险。

#### 2.2.2 验证程序

1）成立验证小组：药品的冷链验证是一项非常复杂的系统任务，药品经营企业需对其进行有效评估。目前，法律法规要求对冷链药品实施连续、不断链的冷链控制管理，需要企业成立专业的验证小组进行冷链设备和操作流程的管理，确定人员及工作职责。验证小组成员一般由质量管理部门和储运部门组成，负责验证工作的监督与实施。验证小组组长一般由质量负责人担任，企业质量负责人对验证工作进行监督、指导、协调，对验证过程中建立和形成的验证控制文件进行审批。验证实施前，应对各验证小组人员进行培训，使其充分理解验证方案的内容和操作要点。

2）制订验证方案：药品经营企业质量管理等相关部门参照GSP及其附录五《验证管理》的要求和企业制订的《设备验证和校准管理制度》，在验证实施前制订好验证方案。验证方案包括验证概述、验证目的、验证依据、验证活动的组织机构及职责、验证对象、验证项目详述（验证标准、验证规程等）、验证设备及验证系统的标准、测点布置、验证实施日程安排、数据采集要求，以及实施验证的相关基础条件。方案经质量管理部门审核和质量负责人批准后方可实施，验证的实施可委托第三方验证机构协助完成，也可自行组织完成。

3）验证工作准备：企业应根据风险评估的结果和GSP及其附录五《验证管理》的要求，对验证使用的仪器、仪表的性能及验证小组人员的培训情况进行确认，以证明设施设备使用条件和有关操作等关键要素能得到有效控制。

4）实施验证：验证小组要遵循审批的验证方案，根据验证对象和验证项目，合理进行验证测点安装，包括均匀性布点，特殊项目布点（作业出入口、风机出/回风口、窗、灯等），特殊位置布点（温湿度监测系统终端位置、温控传感器、风向死角），储存区域布点，验证环境布点。验证数据采集间隔时间应符合GSP及《规范》要求。按照确定的验证时限及验证项目逐一进行数据源的有效采集，保证数据的有效性、连续性和真实性。

5）出具验证报告：验证人员需根据验证实施的实际过程及相关记录，按照验证项目逐一对采集的验证数据进行分析，出具验证报告。验证报告包括实施人员、验证时使用设备对应的经国家计量机构检验的校准证书、验证过程数据汇总、各测试项目数据分析图表、各测试项目结果分析、验证结果总体评价和结论、验证现场实景照片等。验证报告应详细说明所验证设备的性能，包括温度分布特性、温控设备的运行参数及使用状况、温湿度监测终端位置是否合理、最大开门时限、安全储存运输区域、停机保温时限等内容，给日常操作及应急预案提供技术支持。验证报告经质量负责人审核和批准后方可生效。

## 3 现场检查常见问题

统计广东省2018年至2020年GSP跟踪检查中129家具有冷链经营资质的药品经营企业的现场检查报告，共发现缺陷项目492条，涉及冷链验证管理方面的缺陷项目37条（7.52%），主要分布在人员与培训、设施设备的使用、验证文件管理、验证项目等方面。

1）人员与培训不符合验证要求：主要表现为药品经营企业委托第三方验证机构实施验证时无质量管理人员参与，未对验证全过程起到监督作用；质量负责人未审核验证方案；质量管理部门未确认验证结果；药品经营企业未认真审核验证报告，验证结果与实际不相符；药品经营企业未按培训管理制度要求开展验证前培训；第三方检测机构的验证工作人员未纳入本公司的培训计划中，在验证开始前未对其进行培训；实际操作人员未参与或不了解验证[3]。产生的原因可能为药品经营企业对冷链验证工作不重视，流于形式；由于冷链验证的专业性和技术性较强，部分药品经营企业的质量管理人员和仓储人员在验证管理方面的水平参差不齐，无法真正理解验证的意义及进行实际操作，导致验证结果与实际不相符。

2）设施设备的使用未按验证执行：主要表现为药品经营企业未对库房温湿度传感器进行定期校准，如冷库验证使用的温度传感器已过校准有效期，现场检查未能提供最新的校准证明文件；未根据验证确定的参数及条件，正确、合理使用相关设施设备，如现场对冷藏车进行超温测试，当温湿度测点终端显示温度超过8 ℃时现场无声光报警，指定人员未实时收到报警信息；温湿度校准证书编码与药品经营企业现场设备编码不一致[4]。产生的原因可能为药品经营企业未结合自身设施设备的具体情况，拟订切实可行的验证方案，整个验证工作流于形式、敷衍了事[5]；过分依赖于第三方检测机构进行验证工作，未参与实际验证工作，当设施设备出现异常或故障时，无法及时进行调控和解除故障。

3）验证文件管理不规范：主要表现为验证方案和验证报告未经审核和审批，无审核人员签名；温湿度监测系统的验证报告缺少偏差处理、预防措施和实景照片的内容；药品经营企业验证结束后未根据验证确定的参数及条件，重新制订（修订）设施设备使用操作规程；验证文件内容不全，如缺少设备验证前现场确认记录等；验证报告缺少验证所用温湿度记录仪器的计量校准证书复印件、记录仪采集数据趋势图、温湿度数据列表等一系列原始记录。产生的原因可能为药品经营企业未制订具有指导性和实操性的验证和校准管理操作文件或文件未明确冷链药品设施设备验证的方法和步骤，包括验证实施的原则、方案的制订、验证的实施流程、验证需收集的材料等；企业人员未理解验证的目的和意义，在实际操作中未严格按文件要求执行。

4）验证项目不完整：主要表现为药品经营企业验证使用的保温箱和冷藏车缺少本地极端天气下外部环境条件保温效果的评估；药品经营企业未按要求对每个保温箱进行验证；未测试不同规格蓄冷剂配备使用的条件；未确认保温箱内温度自动监测设备放置位置。产生的原因可能为药品经营企业对设施设备的验证管理工作重视度不够，未真正理解验证的意义，验证工作流于形式；质量管理人员对验证的法规和行业标准理解不足，未能在实际操作中起到监督和指导作用。

## 4 改进措施及建议

### 4.1 转变管理理念

冷链验证意识不足是管理存在问题的主要原因。药品经营企业在实施冷链验证管理时，部分工作人员对冷链验证的内容、操作程序、使用的设施设备等认识不足，无法进行管理制度和管理技术的更新；部分工作人员管理意识不强，专业素养有待提升，岗位意识薄弱，采取的相关管理办法起不到实质作用。对冷链设施设备定期进行验证，能避免冷链药品在流通过程中“断链”；实施验证，工作必须端正工作态度，摒弃“流于形式、敷衍了事”的想法，以确保冷链药品的全程无缝隙管理。

### 4.2 完善冷链验证相关标准规范和法规政策

目前，冷链验证的法律法规和标准规范尚未完善，

验证过程中部分问题未得到重视，如GSP及《规范》对温度分布情况的关注主要集中于温度超标点位，而对温度合格点位基本上不予分析[6-9]；验证保温箱的温度分布时，仅确认箱内温度是否超标，不分析温度均匀性[10-13]。《规范》以所有点位的最高温和最低温差值的平均值评价温度分布的均匀性，操作简便，但不够全面和直观。故要解决药品冷链验证和冷链储运过程中的盲点，需国家有关部门进一步完善冷链验证的标准规范和法规政策。

### 4.3 加强验证人员管理及培训

由于冷藏药品的特殊性，对验证人员的素质要求较高，在日常工作中应加强验证人员的作业技能培训和素质教育培训，提高操作人员的综合素质。药品经营企业的企业质量负责人作为药品质量管理的第一责任人，应做好验证的监督、指导、协调与审批工作，质量管理部门负责组织仓储、运输等部门共同实施验证工作。药品经营企业应按《培训管理制度》要求制订年度培训计划，并开展培训，使相关人员能正确理解并履行职责，整个培训工作应做好记录，并建立档案。对于第三方验证机构参与验证工作的人员，也应制订相应的培训计划，并开展培训。

### 4.4 加大冷链设施设备的投入、更新和维护力度

药品冷链物流设施设备在使用一定时期后，会不同程度地出现系统老化、制冷效能降低、保温性能减弱的现象[14]。部分药品经营企业为节省经营成本，仅配备符合基本要求的设施设备，无论数量还是设备性能都无法满足实际经营需求，甚至出现冷链物流设施设备故障或损坏时继续使用的情况。设施设备良好才能保障冷链药品的储运质量，故药品经营企业应加大药品储运设施设备的投入，当设施设备功能失效或损坏时应立即停用，并送交专业维修机构修复；若无法保证设施设备的使用性能，应及时更换冷链储运设施设备，避免对药品质量造成影响。

### 4.5 制订合理、可行的冷链验证制度及程序

部分药品经营企业制订的设施设备验证管理制度或程序与企业实际操作不符，文件对实施验证工作缺乏制度的指导和约束。药品经营企业在对冷链物流设施设备进行验证管理时，需依据相应管理制度及程序进行管理，以保证管理工作有序进行。1）制订的冷链验证制度及程序要符合实际情况，必须明确验证方案起草、审核、批准、实施部门或岗位的职责、权限等内容；2）验证实施小组各成员应掌握相关的验证管理操作，且可熟练应用相关设备；3）要规范相关操作人员的行为，使其严谨地进行验证管理工作，且在日常工作中要保持验证状态。

## 5 小结

药品的冷链验证是一项相对复杂的系统任务，药品经营企业要更新管理理念，加强冷链验证管理和人员培训，加大冷链设施设备的投入、更新和维护力度，并结合自身设施设备的具体情况，切实开展验证工作，整个验证工作应摒弃流于形式、敷衍了事的做法；国家有关部门应加快完善冷链验证的标准规范和法规政策，进一步规范冷链验证环节的管理。本研究中发现，药品经营企业在验证管理方面的缺陷项目占比不高（7.52%），但这并不能说明当前药品经营企业冷链验证管理的真实水平，其中可能受限于药品验证人员的专业知识或检查水平。在新《药品管理法》实施的背景下，药品验证人员应加强冷链管理方面的学习，及时探讨检查中存在的问题，不断提升个人业务能力，通过检查提出问题，并有针对性地引导药品流通企业向更加规范化、科学化、合理化的方向发展。

## 参考文献

[1] 周 飞，朱 正. 医药冷链中的冷藏车配置及验证经验[J]. 上海医药，2017，38(23)：64-66.
[2] 李 娜，何雨桐. 云南省药品批发企业冷链药品管理现状及监管思路[J]. 中国药业，2016，25(10)：8-10.
[3] 方 宇，奚军伟. 陕西省药品批发企业冷链管理现状调查及改进策略研究[J]. 临床医药文献电子杂志，2020，7(6)：171.
[4] 唐 红，白小琼. 药品经营企业现场检查常见问题分析[J]. 中国药业，2020，29(20)：16-19.
[5] 罗小金，王 伟. 药品冷链流通用冷藏车的验证方法探讨[J]. 计量与测试技术，2017，44(7)：22-23.
[6] 尹雅妹，徐 峰，黄金凤. 关于药品冷链系统验证的探讨[J]. 中国药房，2014，25(9)：769-771.
[7] 蔡剑梅. 浅谈药品经营质量管理中的冷链验证[J]. 北方药学，2016，13(1)：150.
[8] 陈 悦. 药品批发企业冷链物流设施设备验证的探讨[J]. 中国药房，2013，24(21)：1921-1923.
[9] 夏聪华，杨 悦. 药品冷链验证和冷链储运中的盲点及对策探索[J]. 中国药业，2020，29(24)：16-19.
[10] 陈志强，王久龙，赵新伟. 冷链无源保温箱保温性能试验方法概述[J]. 绿色包装，2016(2)：56-60.
[11] 陈志强，王久龙. 医药冷链保温箱保温性能测试方法及标准[J]. 印刷技术，2015(4)：38-41.
[12] 王 芳，李 翔，李 莎，等. 基于RFID的医院冷链设备温度管理系统的设计与实现[J]. 中国药房，2015，26(13)：1799-1801.
[13] 方晓波. 冷链物流失效的风险识别研究[J]. 技术经济与管理研究，2015(8)：26-30.
[14] 陈 悦. 药品批发企业冷链物流设施设备验证的探讨[J]. 中国药房，2013，24(21)：1921-1923.

（收稿日期：2021-09-12；修回日期：2021-11-18）