doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2021.23.005

2020 年江西省药品生产企业检查缺陷项目分析及对策*

马小燕,高嘉敏,谢二磊△

(江西省药品检查员中心,江西 南昌 330029)

摘要:目的 促进药品生产企业严格执行《药品生产质量管理规范》(GMP),保障药品的质量安全。**方法** 分析 2020 年江西省药品检查员中心对江西省 67 家药品生产企业进行日常监督检查时发现的缺陷项目,确定药品生产企业在执行 GMP 过程中存在的主要问题,并分别从企业和监督部门的角度提出相应的对策与建议。**结果** 67 家药品生产企业的 GMP 合格率为 98.51%(66/67),共发现缺陷 663 项,其中严重缺陷 2 项,主要缺陷 57 项,一般缺陷 604 项,平均每次发现 9.9 项,问题主要集中在质量控制与质量保证、设备与文件管理,占 46.91%(311/663)。GMP 条款第 27 项、第 87 项、第 159 项发生缺陷项目的频次均超过 20 次,占被检查企业总数的 30% 以上,缺陷项目包括机构与人员、设备,缺陷内容涉及人员培训不到位、生产设备无状态标识、记录不规范。**结论** 药品生产企业在执行 GMP 过程中应提高安全意识,落实主体责任,加强培训力度,严格落实质量体系文件。同时,监管部门应加强专职检查员队伍建设,加大飞行检查力度与处罚力度,促进企业持续合规、高质量发展。

关键词:药品生产企业;江西省;日常监督检查;缺陷项目;对策

中图分类号:R95 **文献标志码:**A **文章编号:**1006－4931(2021)23－0015－04

Analysis and Countermeasures of Defective Items in the Implementation of GMP for Drugs on Pharmaceutical Manufacturers in Jiangxi Province

MA Xiaoyan, GAO Jiamin, XIE Erlei

(*Jiangxi Drug Inspection Center, Nanchang, Jiangxi, China 330029*)

Abstract: Objective To promote pharmaceutical manufacturers to strictly implement the *Good Manufacturing Practices* (GMP) for drugs, and to ensure the quality and safety of drugs. **Methods** The defective items found in the daily supervision and inspection of 67 pharmaceutical manufacturers in Jiangxi Province by the Jiangxi Drug Inspection Center in 2020 were analyzed, the main problems existing in the implementation of GMP by pharmaceutical manufacturers were determined, and the corresponding countermeasures and suggestions were put forward from the perspective of pharmaceutical manufacturers and supervision departments. **Results** The qualified rate of GMP was 98.51% (66/67) in the 67 pharmaceutical manufacturers. A total of 663 defects were found, including two serious defects, 57 major

*基金项目:江西省药品监督管理局科研项目[2020G203]。

第一作者:马小燕,女,硕士,研究方向为药品监管,(电子信箱)31617877@qq.com。

△通信作者:谢二磊,男,硕士,主管药师,研究方向为药品监管,(电子信箱)642872614@qq.com。

合理用药中药饮片数据库、处方自动点评、医师药师互动平台、电子药历等功能,规范电子处方关键环节的管理,电子处方开具、审核、调配、核对人员均采用电子签名,药师干预的处方在系统中留痕,确保信息可溯源,提升处方审核监管水平,完善监管体制,推进医院信息化发展。

参考文献

[1] 武明芬,史卫忠,赵志刚. 国内处方前置审核系统的比较[J]. 中南药学,2019,17(9):1547－1552.

[2] 武明芬,史卫忠,赵志刚. 国内常用合理用药软件的综合评价[J]. 中国医院药学杂志,2019,39(10):991－995.

[3] 林 平,马葵芬,宋士卒,等. 医疗机构药学服务规范第 2 部分处方审核[J]. 中国药房,2019,30(23):3176－3177.

[4] 广东省药学会. 处方审核标准索引(2019 年版)[J]. 今日药学,2019,29(7):433－445.

[5] 刘世坤. 湖南省处方审核实施细则[J]. 中南药学,2019,17(6):801－805.

[6] 蒋正立,周 鹏,刘志伟,等. 医院门诊处方前置审核实践与效果分析[J]. 医院管理论坛,2020,37(1):52－54.

[7] 卞 婧,魏丽艳,邵晓楠,等. 国内医院处方审核与点评开展情况及分析[J]. 中国医院,2020,24(2):8－11.

[8] 杨许伟. 中药师处方审核工作质量的评价与对策[J]. 中医药管理杂志,2020,28(4):217－218.

[9] 石红霞,周 俊,何云华,等. 医院调剂药师在中药房规范化培训中的教学模式探讨[J]. 中国继续医学教育,2020,12(22):41－44.

[10] 楼 江,王 刚,李晴宇,等. 系统审核与人工审核相结合的处方前置审核模式对临床合理用药的影响[J]. 医药导报,2020,39(9):1199－1202.

[11] 王志辉,季 敏,万 瑾,等. 中药饮片处方智能化前置审方平台的建立和应用[J]. 药学服务与研究,2020,20(5):341－344.

[12] 钟燕珠,李辉诚,区炳雄,等. 基于“互联网＋中医药”背景下我院智慧药房管理模式的建立及实践[J]. 中国药房,2019,30(18):2460－2468.

[13] 季 敏,万 瑾,王志辉,等. 中药饮片智能化事前审方系统应用与思考[J]. 中草药,2020,51(14):3840－3844.

(收稿日期:2021－01－23;修回日期:2021－05－16)

defects, and 604 minor defects, with an average of 9.9 defects found per inspection. The problems mainly focused on quality control and quality assurance, equipment and document management, which accounted for 46.91% (311/663). Defects with high-frequency that more than 20 times were item 27, item 87 and item 159 in GMP, which accounted for more than 30% of the total number of inspections of manufacturers. The defective items included institutions, personnel and equipment, and the defective contents involved inadequate personnel training, no state identification of production equipment and non-standard records. **Conclusion** In the process of implementing GMP, the pharmaceutical manufacturers should improve safety awareness, implement main responsibilities, strengthen training and strictly carry out quality system documents. Meanwhile, the supervision departments shall enforce the construction of a full-time inspector team, strengthen flight inspection and punishment, and guide pharmaceutical manufacturers to continue compliance and high-quality development.

Key words: pharmaceutical manufacturers; Jiangxi Province; daily supervision and inspection; defective items; countermeasure

2019年修订的《中华人民共和国药品管理法》(简称《药品管理法》)取消了药品的《药品生产质量管理规范》(GMP)认证,但并不代表国家降低了对药品生产企业的监管标准和要求。《药品管理法》《药品生产监督管理办法》(国家市场监督管理总局令第28号)均坚持风险管理、全程管控原则,强调加强药品生产事中监管。日常监督检查是药品监督管理部门最主要的监管手段,可有效规范药品生产企业的生产行为,督促企业落实主体责任,保障药品的质量安全,对落实《药品管理法》具有重要意义。本研究中分析我中心2020年对67家药品生产企业日常监督检查中发现的缺陷项目,有针对性地提出对策与建议,为药品生产企业提升生产管理水平提供参考。现报道如下。

1 检查情况

1.1 检查实施情况

江西省药品日常监督检查工作由江西省药品监督管理局负责组织开展,我中心负责具体实施。主要采取飞行检查的模式,即事先不通知企业,进行突击现场检查,以真实地了解企业的实际生产情况,发现生产质量体系中的缺陷和违法行为。检查工作按国家国家药品监督管理局发布的《药品检查管理办法(试行)》(国药监药管〔2021〕31号)要求组织实施,坚持以问题为导向,以风险防控为目标,检查前制订有针对性的检查方案,包括检查重点、检查方法、检查程序等,确保检查有的放矢。检查的主要依据为GMP。

1.2 被检查的生产企业与剂型情况

2020年,我中心对江西省67家药品生产企业共组织实施了151次日常监督检查,涉及无菌制剂(包括注射剂、粉针剂、滴眼剂等),血液制品,非无菌制剂(包括片剂、丸剂、胶囊剂、栓剂、洗剂、颗粒剂、散剂、凝胶剂、口服溶液剂、煎膏剂、乳膏剂、搽剂、合剂、茶剂、软膏剂、酒剂、糖浆剂等),中药饮片,原料药,医用氧,药用辅料等。详见表1。

1.3 检查结果

检查后,我中心对检查报告及整改情况进行综合评定,67家药品生产企业中,66家符合GMP要求,1家不符合,合格率为98.51%。

表1 2020年江西省67家药品生产企业不同剂型检查情况(n=151)

Tab. 1 The different dosage forms produced by 67 pharmaceutical manufacturers in Jiangxi Province in 2020(n=151)

剂型	次数	构成比(%)	剂型	次数	构成比(%)
非无菌制剂	94	62.25	医用氧	5	3.97
中药饮片	27	17.88	药用辅料	3	1.99
无菌制剂	15	9.93	血液制品	1	0.66
原料药	6	3.97			

1.4 缺陷项目统计

共发现缺陷项目663项,包括严重缺陷2项,主要缺陷57项,一般缺陷604项。单次检查发现,一般缺陷最多者18项,最少者3项,平均9.90项。由表2可知,缺陷项目包括质量控制与质量保证、设备、文件管理、附录、厂房与设施、物料与产品、机构与人员、生产管理、质量管理、确认与验证、委托生产与检验、产品发运与召回。问题主要集中在质量控制和质量保证、设备、文件管理3个缺陷项目,占46.91%(311/663)。由表3可知,67家生产企业中第27项、第87项、第159项缺陷项目频次均超过20次,占比均超过30%,缺陷项目包括机构与人员、设备,缺陷内容涉及人员培训不到位、生产设备无状态标识、记录不规范。

表2 2020年江西省67家药品生产企业日常监督检查缺陷项目分布(n=663)

Tab. 2 Frequency distribution of defective items found in daily supervision and inspection of 67 pharmaceutical manufacturers in Jiangxi Province in 2020(n=663)

缺陷项目	频次	占比(%)	缺陷项目	频次	占比(%)
产品发运与召回	2	0.30	物料与产品	70	10.56
委托生产与检验	4	0.60	厂房与设施	81	12.22
质量管理	8	1.21	附录	98	14.78
确认与验证	11	1.66	文件管理	102	15.38
生产管理	30	4.52	设备	104	15.69
机构与人员	48	7.24	质量控制与质量保证	105	15.84

2 存在的问题与分析

2.1 质量控制与质量保证

问题:质量控制与质量保证出现缺陷频次为105次,与其他省份[1-11]相比,江西省质量保证方面问题较突

表 3 2020 年江西省 67 家药品生产企业日常监督检查高频次缺陷项目分布

Tab. 3 Distribution of high-frequency defective items found in daily supervision and inspection of 67 pharmaceutical manufacturers in Jiangxi Province in 2020

GMP 条款	缺陷项目	频次	占比(%)
第 27 项	人员培训不到位	23	34.33
第 87 项	生产设备无状态标识	21	31.34
第 159 项	记录不规范	21	31.34
第 223 项	检验操作不规范	17	25.37
第 226 项	试剂、试液、培养基和检定菌的管理不规范	14	20.90
第 103 项	物料和产品的处理按操作规程或工艺规程执行不规范	13	19.40
第 227 项	标准品或对照品的管理不规范	13	19.40
第 130 项	特殊管理要求物品的贮存不规范,未双人双锁	11	16.42
第 155 项	文件编号管理不规范	11	16.42
第 158 项	文件未及时修订	11	16.42
第 41 项	未严格执行操作规程	10	14.93
第 86 项	药品生产或检验的设备和仪器使用记录信息不全	10	14.93
第 161 项	记录保存不善	10	14.93
第 175 项	批生产记录的内容不规范	10	14.93

出,现场检查发现的缺陷项目主要表现在未及时进行偏差调查,偏差调查记录(OOS)不完善;配制溶液及对照品等试剂时标识信息不全;检验记录中未记录对照品的批号、温湿度、流动相比例等重要参数;未主动收集药品不良反应及对不良反应记录评估调查;未及时处理过期的溶剂及培养基等试剂;未能提供实验室仪器设备使用、维护保养记录;供应商资质材料收集不全等。

分析:部分企业对实验室样品检验、偏差调查、物料管理等条款理解不透彻,执行不到位,与 GMP 要求有一定差距;企业质量控制人员的技术水平不高,操作不规范,需加强相关培训。

2.2 设备

问题:设备出现缺陷频次为 104 次,现场检查发现的缺陷项目主要表现在部分设备未纳入设备管理;生产设备无设备状态标识;无清洁消毒记录;设备校准证已过期;天平型号不能满足实际称量需要;无设备使用记录;设备有料体残留,清场不彻底;计量器具校验过期,未定期校验;未定期清洁保养;部分生产设备现场未见生产设备操作规程和使用记录等。

分析:GMP 不仅要求生产企业根据产品特点配置相应设备,还关注设备的使用记录、日常维护和保养,并要求定期对设备进行验证或确认,确保设备始终处于正常状态,才能生产出达到预期质量的药品。现场检查的结果表明,企业对 GMP 设备的要求理解不够深入,人为因素造成的缺陷占多数。

2.3 文件管理

问题:文件是质量保证系统的基本要素,做好文件管理有助于产品质量追溯。文件管理出现缺陷频次为 102次,现场检查发现的缺陷项目主要集中在批生产记录、检验记录等记录信息不全或不规范;文件未及时修订;文件编号管理不规范;文件管理不受控;文件制订操作性差等。

分析:企业在文件管理中对文件管理的理解较形式化,需强化文件管理,提高文件管理的可行性和可操作性。文件是整个质量管理体系的基础,应高度重视文件对生产的指导作用,结合实际对相关文件进行梳理,避免出现文件管理与操作不符的现象,真正做到文件的起草、修订、审核、批准、替换或撤销、复制、保管和销毁等按操作规程管理,并有相应记录。

2.4 厂房与设施

问题:厂房设施出现缺陷频次为 81 次,现场检查发现的缺陷项目主要集中在仓储区管理、生产区清洁维护、生产区压差装置等,包括不同洁净级别区域未安装压差计或压差不能达到要求;部分温湿度计示数异常;温湿度不符合要求或无监控设备;天花板生锈,出现鼓包现象不清洁,未及时维护;产尘操作间未保持相对负压;部分墙面受潮未采取措施;仓库无防鼠、防潮和通风设施;生产车间地面破损等。

分析:由于江西省较多药品生产企业的厂房建造时间较长,未及时维护,造成厂房与设施方面的缺陷项目数量较多。

2.5 物料与产品

问题:物料与产品出现缺陷频次为 70 项,现场检查发现的缺陷项目主要集中在物料产品储存、标识、留样等,包括物料贮存条件不符合要求;原料未按要求进行阴凉储存;物料产品仓库未安装温湿度监测设备,未提供仓库温湿度监测记录;原料货位卡填写信息不全;未能提供留样跟踪检验记录或记录不全;企业未对每批次产品进行留样;未按要求索取原料供应商资质材料及建档;未及时更新合格供应商清单等。

分析:物料的管理是产品质量的关键。部分企业在原料管理方面对质检、仓库人员培训不到位,造成相关人员认识不足。

2.6 机构与人员

问题:机构与人员出现缺陷频次为 48 次,现场检查发现的项目主要集中在人员培训方面,包括企业未制订年度培训计划;未对新入职的生产、检验员工进行岗前技能培训;部分岗位员工培训不到位,不熟悉岗位职责,未按要求履行职责;培训考核档案不完备;对培训效果的有效性评估不充分等。

分析:人员培训针对性不强,流于形式,这与企业主要负责人质量意识淡薄有关。江西省中小企业技术人员

的流动性较大，企业缺少技术人员的贮备和梯队建设，造成人员培训方面的缺陷较多。

2.7 生产管理

问题：生产管理出现缺陷频次为102次，现场检查发现的项目主要集中在标识、生产记录等方面，包括生产未严格执行操作规程；生产期间使用物料、中间产品的容器及主要设备无标识；批生产记录不全面，未记录生产使用原料的批号及设备等信息；缺少生产后清场的记录；批生产记录填写不及时等。

分析：实际生产过程中，一线生产操作人员综合素质不高。操作人员学历较低，缺乏足够的理论基础；且相关法规变化较快，操作人员需要不断学习。

3 对策与建议

3.1 企业应落实主体责任及提高安全生产意识

《药品管理法》明确规定药品生产企业对药品的质量安全负有主体责任，部分企业日常生产安全意识差，未严格执行GMP等相关规定，在《药品管理法》确定的风险管理、全程管控和社会共治的药品管理基本原则，以及“四个最严”的时代背景下，药品生产企业想平稳、持续、健康发展，就必须讲求信誉，坚守底线，树立安全意识，切实承担起“药品安全质量第一责任人”的职责，始终将公众用药安全放在首位。

3.2 企业应严格落实质量管理体系文件

药品生产企业应制订并履行质量管理体系文件，但在实际生产中却未真正落实。企业需加强员工培训力度，科学制订培训计划，做到制度化与规范化，培训应根据岗位特点选择教材，并有效评估与考核培训效果，形成完整的培训记录；同时，培训应针对药品生产中的薄弱环节有所侧重，如实验室管理、设备原理、变更管理、风险评估等内容，应对质量管理人员、生产操作人员、质量检验人员及新进员工进行有针对性地培训，保证各岗位的操作人员都能更好地理解相关法规的要求，确保每位员工都熟练掌握岗位相关操作规范，将质量管理体系文件落到实处。

3.3 监管部门应加强专职检查员队伍建设

检查员的业务水平、综合素质与检查工作质量息息相关。机构改革期间，监管人员流动性大，部分监管人员为新招聘人员或新轮岗到药品监管岗位的人员，缺乏相关专业知识及监管经验。建议监管部门加大对监管人员的培训力度，如药品法律法规、药品基础知识、药品生产工艺和质量控制要求、空气净化系统介绍、制水系统介绍、药品检查技巧、药品检查常见问题、药品GMP条款解读等，并创新培训模式，如开展模块化和专题化现场培训，开展传帮带教学、视频网络教学、驻厂跟班学习、跨区域交流跟学等，培养一批业务精湛、廉洁高效的检查员队伍[12]。

3.4 监管部门应加大飞行检查力度

建议监管部门加大日常监督检查力度，不定期对企业进行飞行检查，记录检查结果及违法行为，并及时向社会公布。对于被投诉举报、有不良信用记录的企业，增加检查频次。回顾分析历年的抽检结果，筛选出有不合格产品的企业，加大飞行检查力度。坚持过程严管、风险严控，监督企业规范化生产，推动企业落实主体责任，督促企业持续、合规生产，促进产业高质量发展。

3.5 监管部门应加大处罚力度

建议监管部门强化对检查中发现问题的处理力度，提高检查的威慑力；对于违法企业坚决立案查处，绝不姑息；同时加大信息公开力度，依法公开公示对违法企业的处置情况；提高企业违法违规的成本，倒逼企业严格遵循法律法规，切实完善质量管理体系，严格执行法规标准，提高产品质量。

参考文献

[1] 张庆芬，招伟汉，江映珠. 广东省药品生产企业GMP跟踪检查情况分析[J]. 广东化工，2021，48(15)：100－101.
[2] 鲍程程，王 璐，杨 悦. 辽宁省无菌药品生产企业新版GMP认证检查缺陷分析与策略[J]. 中国医药工业杂志，2018，49(1)：124－129.
[3] 刘学良，韩达斌，潘 平. 青海省中药饮片生产企业新版药品GMP认证检查缺陷分析及改进建议[J]. 中国药事，2016，30(9)：869－873.
[4] 谢芝丽，党明安，李海剑，等. 河南省中药饮片生产企业实施新版药品GMP缺陷分析[J]. 中国药业，2018，27(21)：80－82.
[5] 刘忠城，吕 鹏，温灵犀，等. 北京市药品生产企业GMP认证缺陷项分析[J]. 中国实验方剂学杂志，2017，23(8)：208－212.
[6] 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.
[7] 尹鹏军，胡士高. 2014－2018年安徽省中药饮片生产企业执行药品生产质量管理规范检查的缺陷分析[J]. 药学实践杂志，2021，39(3)：287－290.
[8] 曹琳琳，武志昂. 2016—2019年被收回GMP证书的药品生产企业存在的缺陷分析及改进建议[J]. 中国现代应用药学，2021，38(9)：1107－1113.
[9] 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]. 中国药学杂志，2021，56(2)：162－166.
[10] 钱利武，金 斌. 安徽省2018年中药饮片GMP认证检查缺陷分析及建议[J]. 药学研究，2019，38(12)：741－744.
[11] 陆仕华，韦莹莹，李 杉. 药品GMP跟踪检查与认证检查缺陷对比[J]. 中国医药工业杂志，2019，50(1)：118－121.
[12] 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》[EB/OL]. (2019－07－18) [2021－08－04]. http://www.goo.cn/zhengce/content/2019－07/18/content_5411172.htm.

(收稿日期：2021－07－08)