

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[△]

周戈耀*, 陈文佼, 田海玉, 孟小夏, 程 佳(贵州医科大学医药卫生管理学院, 贵阳 550004)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)07-0865-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.07.01

摘要 目的:为贵州省医药生产企业可持续发展提供参考。方法:选择贵州省55家医药生产企业开展问卷调查,对企业基本情况、相关负责人对《药品生产质量管理规范》(GMP)及相关政策的熟悉程度、实施新版GMP的现状等进行调查并进行统计分析,发现问题并提出相应对策。结果与结论:共发放问卷55份,回收有效问卷49份,问卷回收率为89.1%。统计结果显示,43家企业(87.8%)通过了GMP认证;仅13家企业(26.5%)负责人表示对新版GMP非常熟悉。在人员管理方面,生产管理负责人、质量管理负责人、质量授权人尚未完全达到新版GMP的相关要求;在设备及生产管理方面,多数企业的生产区相关改造(如洁净区、休息室、库房、用水等)、空气净化系统设计符合新版GMP要求,23家企业(46.9%)尚不能对产品和物料进行全面检验;在文件管理方面,部分企业没有完全达到新版GMP的标准,生产作业现场文件(包括卫生区域布局图、空气净化布局图、管理规程、操作规程等)不完善。调查中发现各企业普遍存在施行新版GMP改造资金缺乏、对新版GMP的了解程度或熟悉程度不够、相关人员管理不到位、设备及生产管理较弱、文件管理系统性差、风险管理不健全等问题。建议政府应实施相应资金扶持政策,组织加强对新版GMP的培训;企业应重视相关人员管理,强化设备及生产管理,建立完善的文件管理系统和健全风险管理体系。

关键词 医药生产企业;新版;药品生产质量管理规范;实施现状;贵州省

Study on the Current Situation of the Implementation of New Version *Good Manufacture Practice of Drugs* in Pharmaceutical Enterprises in Guizhou Province

ZHOU Geyao, CHEN Wenjiao, TIAN Haiyu, MENG Xiaoxia, CHENG Jia (School of Medical and Health Management, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To provide reference for the sustainable development of pharmaceutical enterprises in Guizhou province. **METHODS:** A questionnaire was conducted for 55 pharmaceutical enterprises in Guizhou province, the basic situation of enterprises, familiarity of related directors to *Good Manufacture Practice of Drugs* (GMP) and relevant policy, the current situation of implementing the new version GMP were investigated and statistically analyzed, problems were found, and corresponding countermeasures were put forward. **RESULTS & CONCLUSIONS:** Totally 55 questionnaires were sent out, 49 valid ones were received with effectively recovery of 85.1%. The results showed 43 enterprises (87.8%) had passed the GMP authentication; only 13 enterprises (26.5%) directors were very familiar with the new version GMP. In terms of personnel management, the head of production management and quality management and the authorized person of quality and personnel had not yet met related requirements of the new version GMP fully; in terms of equipment and production management, production area transformation (clean areas, lounges, warehouses, water use) and air purification system design in most enterprises met related requirements of the new version GMP, 23 enterprises (46.9%) still can not conduct fully inspection to products and materials; in terms of document management, there were still some enterprises not meeting the new version GMP standards fully, enterprises' documents (health area layout, air purification layout, management procedures, operating procedures, etc.) of production site were imperfect. According to the investigation, the main existing problems included lack of funds in implementing the new version GMP reform, not enough understanding or familiarity with the new version GMP, relevant personnel management not reaching the designated position, equipment and production management needing to be strengthened, document management systemic being poor, risk management being not sound, etc. It is suggested that government should give all forms of capital policy and strengthen the training of the new version GMP; enterprises should attach great importance to the relevant personnel management, strengthen the equipment and production management, set up perfect document management system and a sound system of risk management.

KEYWORDS Pharmaceutical enterprise; New version; *Good manufacture practice of drugs*; Current implementation situation; Guizhou province

[△] 基金项目:贵州省教育厅高校人文社会科学研究硕士点项目 (No.14SSD003)

* 副教授,博士。研究方向:医药产业发展战略。电话:0851-88308007。E-mail:zhougeyao@163.com

《药品生产质量管理规范》(GMP)是药品生产企业在进行药品生产和质量管理时强制执行的基本准则,适用于药品生产的全过程,其目的是最大限度地避免药品生产过程中的污染和交叉污染,减少各种差错的发生。

为更好地与国际接轨,改善旧版GMP的不足,原卫生部于2011年3月开始施行新版GMP,并给予现有药品生产企业不超过5年的新版认证过渡期^[1-3]。本文基于笔者在2016年4—6月对贵州省医药生产企业的实地问卷调查,分析新版GMP实施现状及存在的主要问题,在此基础上提出相应对策建议,为贵州省医药生产企业更好、更快、可持续地发展提供参考。

1 资料与方法

1.1 问卷设计

通过查阅文献与专题小组讨论相结合的方式设计调查问卷。问卷第一部分为企业的基本情况,包括企业的经济类型、年均销售额、产品类型、质量认证情况等;第二部分为企业对相关政策的了解情况,包括企业对新版GMP的熟悉程度、尚不了解而需要完善的方面、进行新版GMP改造过程中希望政府给予的帮助支持等;第三部分为企业实施新版GMP现状,包括人员管理、设备及生产管理、文件管理、风险管理等。

1.2 样本选取

以贵州省九大市、州的所有药品生产企业168家为总体,为保证统计学检验效能,对55家药品生产企业进行抽样调查。按行政区域进行等比例分层抽样,对每层的企业再采用系统抽样的方法进行抽取。按此方法,在贵阳市抽样30家,六盘水市2家,遵义市7家,安顺市3家,黔南州6家,黔西南州4家,黔东南州3家;由于铜仁市和毕节市的药企总数较少,考虑到课题研究的经济性,未对这两个地区进行抽样;当有拒绝参与调查的企业时,则到其他条件相当的未抽中的企业补抽样本。通过对抽取的药品生产企业负责人或管理人员现场问卷调查,了解各企业施行新版GMP的现状。

1.3 质量控制

课题组向目标抽样企业共发放问卷55份,实际回收49份,问卷回收率为89.1%;49份问卷均有效,有效率为100%。问卷资料采用Epidata 3.1软件,双人录入复核,并采用SPSS 13.0统计软件对所得数据进行统计分析。

2 结果

2.1 企业的基本情况

接受调查的企业中,48家(98.0%)企业的注册资金在4亿元以下,其中18家(36.7%)在4000万至4亿元之间;40家(75.5%)年均销售额在3亿元以下,其中19家(38.8%)销售额在3000万至3亿元之间,说明贵州省药品生产企业以中、小型居多。企业生产的药品品类齐全,生产中药、民族药的企业有39家(79.6%),生产化学药的23家(46.9%),生产生物制品的3家(6.1%)。通过新版GMP认证的企业43家(87.8%),1家(2.0%)还通过ISO 9000认证;在2014年和2015年通过新版GMP认证的企业较多,分别有9家(20.9%)和21家(48.8%)。

2.2 企业对GMP的了解情况

接受调查的企业中,企业负责人对新版GMP非常

熟悉的13家(26.5%),较熟悉的32家(65.3%),熟悉部分的2家(4.1%),基本了解的2家(4.1%)。进一步调查相关负责人是否知晓无菌药品、原料药、生物制品、血液制品及中药制剂等5个附录,47家企业(95.9%)表示知道,但完全熟悉的仅18家(36.7%),说明其对新版GMP的了解程度还不够;具体来看,对增设风险质量管理、药品注册与召回、质量管理、硬件及质量保证、质量控制尚未了解完全的企业分别有36家(73.5%)、10家(20.4%)、6家(12.2%)、5家(10.2%)和5家(10.2%)。

2.3 企业实施新版GMP的现状

新版GMP按照“软硬件并重”的原则,强调生产全过程管理和质量风险管理的理念,由原来的88条增加到313条。增加的内容主要体现为操作规程、生产记录等文件管理规定的细化;质量风险管理的引入;药品生产管理人员的素质要求条款及其职责明确;质量事故发生的主动防范^[4-7]。

2.3.1 人员管理 新版GMP中明确规定,生产管理负责人至少具有3年从事药品生产和质量管理的实践经验,质量管理负责人和质量授权人则至少具有5年相关经验。据调查,全部企业生产管理负责人符合上述规定,39家(79.6%)生产管理负责人有10年及以上实践经验;全部企业质量管理负责人符合上述规定,36家(73.5%)质量管理负责人有10年及以上实践经验;48家企业(98.0%)质量授权人符合上述规定,36家(73.5%)质量授权人有10年及以上实践经验。同时,生产管理负责人、质量管理负责人、质量授权人符合药学或相关专业本科学历(中级专业技术职称或执业药师资格)的分别为47家(96.0%)、47家(96.0%)、48家(98.0%);接受过与所生产产品相关专业知识培训的分别为43家(87.8%)、41家(83.7%)、44家(89.8%)。另外,46家企业(93.9%)对质量授权人制定了清晰、明确的岗位说明,其余企业表示正在制订。

质量管理人员在质量生产部门中所占比例大于10%的有25家企业(51.0%),5%~10%的有14家(28.6%),3%~5%的有7家(14.3%),小于3%的有3家(6.1%)。47家企业(95.9%)定期对员工进行健康检查,其中46家(97.9%)每年1次,1家每半年1次。40家企业(81.6%)对未经批准人员进入生产区进行严格监管,3家(6.1%)较严格,4家(8.2%)一般,2家(4.1%)不太严格;没有不进行监管的企业。而新版GMP要求相关培训不仅应包括生产和质量管理者,还应包括全体员工,以加深所有员工的认识和理解,形成系统质量管理理念^[8]。在调查企业新版GMP培训计划中,42家企业(85.7%)培训对象包括不直接参与生产和质控的高层管理者;另外,47家企业(95.9%)对质量授权人或其他关键人员进行了法规事务、检验技术和生产技术方面的持续性培训。

2.3.2 设备及生产管理 在生产区改造方面,44家企

业(89.8%)符合“药品生产的洁净区与非洁净区之间、不同级别洁净区之间的压力差应当不低于10 Pa,必要时,相同洁净级别的不同功能区域之间也应当保持适当的压差梯度”的规定。46家企业(93.8%)符合“制剂的原辅料称量通常应当在专业设计的称量室进行”的规定。生产无菌制剂的有11家(22.4%);进一步调查,无菌制剂的关键工序洁净级别在B+级~A级的企业3家(27.3%),C+级~A级的4家(36.4%),C级的无,D级的1家(9.1%),其余的无等级。47家企业(95.9%)符合“休息室的设置不应当对生产区、仓储区和质量控制区造成不良影响”“维修间应当尽可能远离生产区。存放在洁净区内的维修用备件和工具,应当放置在专门的房间或工具柜中”的规定;其余企业正在改造,未能完成改造的原因主要是生产区或辅助区设置缺乏与工艺生产的配套,高效过滤器、回风口损坏和堵塞不及时更换造成。43家企业(87.8%)符合“已清洁的生产设备应当在清洁、干燥的条件下存放”的规定,其余企业仅将已清洁的生产设备存放在清洁无干燥的条件下。15家企业涉及生产注射剂,其中10家(66.7%)符合“在注射用水方面,纯净水、注射用水的制备、贮存和分配应当能够防止微生物的滋生;纯化水可采用循环,注射用水可采用70℃以上保温循环”的规定;1家(6.7%)注射用水温度在4℃以下,2家(13.3%)采用65℃以上保温循环,2家(13.3%)采用80℃以上保温,相当数量企业在注射用水的储存上不符合规定^[9-10]。另外,45家企业(91.8%)配备了足够的符合要求的人员、厂房、设施和设备,3家(6.1%)正在建立或改造,1家(2.1%)没有配备;未符合要求的企业中,3家(75.0%)因改造资金不足,2家(50.0%)因涉及生产工艺变更等注册审批事项,2家(50.0%)无法及时购买所需的仪器设备等硬件,2家(50.0%)因验证、人员培训不到位,1家(25.0%)因改造所需时间太长。

在空气净化系统方面,47家企业(95.9%)按照新版GMP要求对空气净化系统进行了确认。其中,36家(76.6%)运行时采用回风参与再循环的方式,9家(19.1%)采用完全新风方式,2家(4.3%)采用局部位置全排、回风再循环、部分参与再循环的方式^[11]。企业对尘粒与微生物的监控标准通常采取频数、取样点个数、警戒限度、取样工具、行动限度的方法,分别为42家(85.7%)、41家(83.4%)、35家(71.4%)、24家(49.0%)和21家(42.9%)。

在产品 and 物料管理方面,26家企业(53.1%)能够对产品和物料进行全检;进一步调查企业不能全检的原因,23家企业中有21家(91.3%)因缺乏检验仪器设备,5家(21.7%)因无标准物,3家(13.0%)因缺少检验员,4家(17.4%)因为剧毒试剂的办理程序相对复杂、比委托检验成本高、部分检测项目使用频率过低等。同时,48家企业(98.0%)已经建立验证总计划,1家正在建立;分

别建立物料和产品批准放行操作规程的企业亦有48家(98.0%)。另外,在关键生产设备、生产工艺、清洁方法、检验方法上开展确认和验证的企业分别有46家(93.9%)、46家(93.9%)、46家(93.9%)和44家(89.8%);3家企业(6.1%)还在产品年度质量回顾、贮存期限、库房温度计布点方面开展了确认和验证。

2.3.3 文件管理 据调查,全部企业基本建立了生产记录和包装记录的管理系统。在企业生产作业现场文件中,27家企业(55.1%)有工厂卫生区域布局图,29家(59.2%)有空气净化系统分布图,18家(36.7%)有压差布置图,13家(26.5%)上述3种文件均无,相当数量企业的生产作业现场文件不够完善。在风险评估上,48家企业(98.0%)有书面程序,其中46家(95.8%)有相关的决策程序。在质量管理上,45家企业(91.8%)建立了质量管理体系文件;进一步调查企业对质量管理体系文件的理解是否存在困难,22家(44.9%)表示存在困难,其中,表示在质量风险管理、变更控制、纠正措施与预防措施、产品质量回顾分析、数理统计分析方面存在理解问题的分别有18家(81.8%)、13家(59.1%)、10家(45.5%)、8家(36.4%)和3家(13.6%)。

各部门将管理规程、操作规程、岗位职责视为GMP文件的企业分别占90%、95%、93%以上。同时,企业生产部把工艺规程、批生产记录、验证、再验证文件视为GMP文件的超过90%;质量部把质量标准、检验记录视为GMP文件的超过90%;物料部把供应商审计记录视为GMP文件的有90%以上;办公室将档案管理记录视为GMP文件的有90%以上;在销售部中,还有7%的企业将销售进度记录视为GMP文件。另外,37家企业(75.5%)对原件的保存由质量部门专人保管,7家(14.3%)由各部门专人保管,还有5家(10.2%)由公司行政部门统一保管;29家企业(59.2%)每年进行1次文件回顾审核,4家(8.2%)每半年1次,4家(8.2%)每月1次,其余为自检计划确定、每2年1次、按文件类别不同制订审核周期等,其他企业在制订相关规定时可在GMP的基础上从以上方面进行补充和完善。

2.3.4 风险管理 新版GMP提出对药品进行风险管理,包括风险评估、风险通报、风险回顾、风险控制。目前我国药品生产企业仅少数能够较完善实施风险管理体系,多数处于对其概念进行理解和接受的时期^[12]。

企业为保证药品质量,在生产过程中有很多关键因素需要考虑,每个关键因素都应该经过评估以后建立可能出现的风险预防措施^[13]。据调查,44家企业(89.8%)已通过风险评估来确定关键参数,30家(61.2%)制定了用于确定这些参数及其范围的系统性方法,34家(69.4%)将考虑到的关键参数包含在验证总计划中。为更全面地保证药品质量安全,企业应在生产全过程进行动态检测,11家企业(22.4%)采取前、中、后期监测,33家(67.3%)采取全过程监测,其余未开展动态检测;而全

部企业均开展了药品稳定性考察,44家企业(89.8%)对中间产品、半成品、待包装产品的有效期进行考察;所有企业对标准品、对照品、菌种传代的使用和销毁均进行了登记;所有企业均可确保召回任何一批已发运销售的产品。

3 对策建议

通过实地调查并对资料数据进行处理分析,可知贵州省医药生产企业施行新版GMP存在的主要问题包括施行新版GMP改造资金缺乏、对新版GMP的理解或熟悉度不够、相关人员管理不到位、设备及生产管理有待加强、文件管理系统性差、风险管理不健全等。为解决上述问题,笔者提出以下建议。

3.1 政府给予各种形式的资金扶持政策

政府应有选择性地为社会效益预期良好的药品生产企业进行新版GMP改造提供资金奖励,根据企业改造实际情况投入一定比例补贴、税收减免、贷款优惠,加大财政资助,鼓励医药企业在生产技术上的改造。

3.2 加强对新版GMP的培训

第一,企业应成立专门研究小组,让研究小组深入研究新版GMP的相关条例后对员工进行培训;第二,充分利用相关部门举办的各种有关新版GMP培训的资源;第三,选择学习能力较强的人员在实施新版GMP较好的企业中进行学习。同时,相关监管部门应加强新版GMP的培训与宣传,并建立政策和科技咨询平台,开展相关信息咨询服务^[14]。

3.3 重视企业相关人员管理

企业在选择和招聘生产负责人、质量负责人、质量授权人时,应严格遵照新版GMP要求。同时,对生产区员工的入职,应制订明确规章制度并设置奖罚机制;在员工培训方面,应树立正确的思想观念,积极对员工进行相关培训,实行全员学习,建立完整的效果评估体系,并有针对性地加强相关内容,尤其是风险管理和验证方面知识的培训。

3.4 强化设备及生产管理

一方面,企业应全面了解新版GMP对有关设备及生产管理的要求,并进行严格管理;在洁净区的洁净度上可学习实施较好的企业,结合自身情况进行实施;应定期检查高效过滤器、回风口等,若有损坏或堵塞要及时更换;对于已清洁的生产设备,应规定存放地点,并保证清洁、干燥。另一方面,相关管理部门应对企业尘粒与微生物的检查制订规范的检查标准,组织定期抽查^[15]。另外,委托检验不是长久之计,企业应加大购进相关检验仪器的力度。

3.5 建立完善文件管理系统

第一,明确管理责任,明确药品生产各个环节的质量负责人,并采用责任制,严格按照书面规程执行。第二,制订质量标准,根据新版要求,制订物料、中间产品、半成品以及待包装产品的质量标准;并使产品在取样检

验方法、贮存条件及有效期等方面有参照标准。第三,规范生产操作,用书面文件对所有生产操作程序加以规范。第四,跟踪产品情况,在生产的全过程设立仪器或手工记录,记录完成后要严格存档,并规定文件的保存为专人保管,以便于追溯产品历史。同时,相关监管部门应提高对生产作业现场必要文件的检查频率。

3.6 建立健全风险管理体系

企业在考虑影响药品质量的关键因素时,应通过风险评估来确定,尽量将关键参数包括在验证总计划中,以保证药品生产质量。同时,企业应采用科学、合理的方法来确定参数与范围,制订相关的规定性文件来对中间产品、半成品、待包装产品的有效期进行考察。

综上,虽然贵州省医药生产企业通过新版GMP认证的已占87.8%,但企业在施行新版GMP过程中,在政策理解、人员管理、设备管理、文件管理及风险管理等方面仍存在不少问题,需不断改进以保证良性发展。

参考文献

- [1] 杨敏茹,张荣玉.新版GMP关于强化药品生产企业质量管理体系的探讨[J].西北药学杂志,2011,26(5):377-378.
- [2] 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.
- [3] 刘柏娇.新版GMP实施,药企面临质变性的发展与挑战[J].中国制药信息,2011,27(8):2-3.
- [4] 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.
- [5] 梁毅.新版GMP的主要变化与对制药企业的影响[J].机电信息,2011(4):12-15.
- [6] 丁艳,李吉松.新版药品GMP实施过程中发现的问题及监管对策[J].中国药事,2012,26(11):1267-1268.
- [7] 袁因.新版GMP施行,制药业迎来大考[J].中国食品药品监管,2011(3):8-10.
- [8] 温涛,董国明.符合新版GMP要求的质量管理体系构建[J].医药管理,2012,24(4):265-266.
- [9] 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.
- [10] 康凯,梁毅.浅谈新版GMP对建设洁净室(区)厂房的环境要求[J].现代制造,2013(23):21-24.
- [11] 吴振军.聚乙烯瓶(袋)输液车间空气净化系统改造的研究[D].济南:山东大学,2015.
- [12] 张伟,任锐龙.对药品生产企业实施新版GMP的调查与思考[J].中国药事,2011,25(2):187-189.
- [13] 赖婉枫,解馨.“质量风险管理”在GMP管理过程中的应用[J].中国食品药品监管,2010(6):60-65.
- [14] 周戈耀,常悦,田海玉.基于贵州省实地调查的中药民族药企业发展对策研究[J].中国药房,2016,27(4):441-444.
- [15] 邓绍友.加强药品的监管顺利实施新版药品生产质量管理规范[J].卫生软科学,2011,25(8):10-11.

(收稿日期:2016-08-04 修回日期:2016-12-21)

(编辑:刘明伟)