· 药事管理 ·

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

尹鹏军, 胡士高 (安徽省药品审评查验中心, 安徽 合肥 230051)

[摘要] 目的 为提高中药饮片生产质量管理提出改进措施与建议, 为中药饮片生产监管提供思路与对策。方法 采用回顾性统计分析方法, 对2014—2018年安徽省50家未通过药品生产质量管理规范(GMP)认证的中药饮片生产企业检查发现的严重缺陷及主要缺陷项目进行分析。结果 未通过GMP认证的中药饮片生产企业存在的主要问题集中在企业法人或者负责人法律意识淡薄, 关键人员履职能力不足, 生产记录或者检验原始数据不能追溯, 物料管理混乱, 生产管理系统或者质量控制系统不能有效运行等方面。结论 建议中药饮片生产企业应提高法律意识, 加强诚信建设, 注重人员培训, 严格规范生产; 监管部门应突出专业性和职业化, 切实保证中药饮片质量安全。

[关键词] 中药饮片; 药品生产质量管理规范; 检查; 缺陷

[中图分类号] R951 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2021)03-0287-04

[DOI] 10.12206/j.issn.1006-0111.202101010

GMP Defects in the field inspection for processed Chinese herbal medicine manufacturers in Anhui Province during 2014 to 2018

YIN Pengjun, HU Shigao (Anhui Center for Drug Evaluation & Inspection, Hefei 230051, China)

[Abstract] **Objective** To propose the improvement measures and suggestions for the better quality management of processed Chinese herbal medicine production and provide insights and solutions for the quality control of processed Chinese herbal medicine production. **Methods** A retrospective statistical analysis was used to analyze the serious defects and major defects found in 50 processed Chinese herbal medicine manufacturers that failed to pass GMP certification in Anhui province from 2014 to 2018. **Results** The main problems found in processed Chinese herbal medicine manufacturers that failed to pass GMP certification were the low law consciousness of the legal representative or responsibility person, poor performance of key personnel, untraceable original data of the production records or testing, orderless material managements, ineffective operation of the manufacturing management system or quality control system. **Conclusion** It is recommended that processed Chinese herbal medicine manufacturers should enhance legal awareness, build good faith, pay attention to personnel training and GMP compliance. The regulatory authority should exercise the professionalism to ensure the quality and reliability of processed Chinese herbal medicines.

[Key words] Processed Chinese herbal medicine; good manufacturing practice; inspection; defects

1 GMP检查总体情况概述

1.1 企业数量及其分布地区

截至2018年12月31日, 安徽省中药饮片生产企业有226家, 分布于安徽省内16个市区, 其中, 亳州市176家, 阜阳市16家, 占全省中药饮片生产企业总数比重分别为78%和7%。

1.2 检查结果

2014—2018年安徽省共组织涉及中药饮片生产范围的药品GMP现场检查293家次。其中, 通过GMP检查243家次, 未通过GMP检查50家

次, 不合格率为17.10%, 详见表1。

2 缺陷项目构成情况

对50家次未通过的GMP现场检查报告进行分析, 共发现严重缺陷66项, 主要缺陷134项。依据《药品生产现场检查风险评定指导原则》, 其中5家次GMP现场检查存在多项主要缺陷相互关联, 经综合分析表明, 质量管理体系中某一系统不能有效运行, 合并升级为严重缺陷项。

2.1 严重缺陷项目

依据药品GMP及中药饮片等附录对缺陷进行分类, 发现严重缺陷条款数量最多的GMP章节为总则(15项), 其后依次为机构与人员(11项)、质量

[作者简介] 尹鹏军, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向: 药品质量检查, Tel: (0551)62874471, Email: 377541780@qq.com

表1 2014—2018年中药饮片GMP认证检查结果
(厂家/次数)

年份	年检查总次数	认证通过	未认证通过	不合格率(%)
2014	58	51	7	12.10
2015	74	64	10	13.50
2016	49	43	6	12.20
2017	45	30	15	33.30
2018	67	55	12	17.90
总计	293	243	50	17.10

管理(9项)、质量控制与保证(8项)等,其中,涉及中药饮片附录章节依次为原则(2项),质量管理(1项),见表2。

对66项严重缺陷汇总分析发现,企业存在生产检验记录和数据不真实,在未通过检查的场所生产中药饮片,人员、设施、设备与企业的生产经营规模不完全适应,存在关键岗位人员兼职或者不能有效履行职责,生产记录或原始数据不能追溯,验证生产品种没有涵盖申请认证范围,物料管理混乱,许可检查中发现的缺陷项目未进行整改等问题。

2.2 主要缺陷项目

依据GMP正文及中药饮片等附录对134项主要缺陷进行分类,发现主要缺陷条款数量最多的GMP章节为机构与人员(22项),其后依次为质量控制与保证(21项)、文件管理(19项)、中药饮片附录(19项)、确认与验证(16项)、生产管理(8项)

表2 严重缺陷项目分布情况

GMP章节	严重缺陷(项)	涉及GMP条款	出现频次(次)	所占比例(%, n=66)
总则	15	第2、4条	15 ¹	22.73
质量管理	9	第7、9、11、12、14条	9 ²	13.64
机构与人员	11	第18、20、25条	11 ³	16.67
厂房与设施	5	第38、40、46条	5	7.58
物料与产品	1	第103条	1	1.52
确认与验证	2	第138、140条	2	3.03
文件管理	5	第150、159、163、175条	5	7.58
质量控制与保证	8	第217、222、223、243条	8 ⁴	12.12
中药饮片附录	3	第7、51条	3	4.55
计算机化系统附录	2	第14条	2	3.03
合并升级	5		5	7.58

注: ¹第2条出现频次为6次,第4条出现频次为9次; ²第12条出现频次为4次; ³第18条出现频次为6次,第20条出现频次为4次; ⁴第223条出现频次为4次。

等,其中,涉及中药饮片附录章节依次为人员(1项)、厂房与设施(5项)、物料与产品(1项)、确认与验证(6项)、文件管理(3项)、生产管理(1项)、质量管理(2项),见表3。

对134项主要缺陷汇总分析发现,企业存在以下问题:关键岗位人员职责不清;对某方面的操作知识了解不够,未能完全履行职责;开展培训的内容针对性不强,与该岗位的要求不相适应;缺乏对照品或对照药材不能对品种进行全项检验;偏差未采取有效的纠正和预防措施;未对检验方法进行确认,不能保证检验结果的准确性;工艺规程缺少关键的控制参数;生产检验记录不及时、不准确;确认与验证工作不充分等。

3 存在的主要问题

从缺陷项目的构成情况和频次可以看出,缺陷相对集中在质量管理及质量控制与保证、机构与人员、文件与生产管理、确认与验证、物料与产品5个方面。以上统计数据一定程度上反映了目前中药饮片生产企业实施新修订药品GMP过程中普遍存在的一些问题。

3.1 质量管理体系不能有效实施

在GMP检查过程中发现,部分中药饮片企业法人和负责人思想重视程度不够,法律意识淡薄,社会责任感不强,认为中药饮片标准不高也不会产生安全问题,忽略了饮片是用于临床的药品。这类中药饮片生产企业在执行GMP的各个环节中,违反GMP要求的情况频繁发生,如在GMP车间外生产中药饮片;不按炮制工艺进行生产;生产检验记录和数据不真实,质量把关流于形式,提升企业法人和负责人法律意识是保证中药饮片质量的基石。

3.2 不重视人才与培训

GMP现场检查过程中,多次发现关键人员生产负责人和质量负责人实际履职能力不足,采购、验收、仓储以及检验人员不熟悉药材的分类种属,药材鉴别能力较弱,检验人员检验基本技能差。对药品生产、质量有关的关键岗位人员培训不到位,培训次数少、时间短。另外,培训目的性不强,培训形式单一,内容简单,不分层次和岗位,培训效果不理想,同时也未对培训效果进行评估。企业还未认识到在药品生产中“人、机、料、法、环”最关键的生产要素是人,只有保证有足够的训练有素的人员,才能使质量管理体系顺利运行。

3.3 文件与实际生产结合不足

重生产、轻管理的现象还是普遍存在,企业制

表3 主要缺陷项目分布情况

GMP章节	主要缺陷(项)	GMP条款	出现频次(次)	所占比例(%, n=134)
质量管理	6	第12、13、14条	6	4.48
机构与人员	22	第17、18、22、23、24、25、27条	22 ¹	16.42
厂房与设施	3	第38、44、47条	3	2.24
设备	5	第81、84、86、90条	5	3.73
物料与产品	7	第103、106、112条	7	5.22
确认与验证	16	第139、140、142、143、144、148、149条	16 ²	11.94
文件管理	19	第150、152、155、158、159、161、164、170、173、180、183条	19 ³	14.18
生产管理	8	第184、188、191、196条	8 ⁴	5.97
质量控制与保证	21	第217、220、222、223、225、226、228、230、241、242、248、250条	21 ⁵	15.67
自检	2	第309条	2	1.49
中药饮片附录	19	第11、23、24、25、34、39、40、41、43、44、47、52条	19	14.18
确认与验证附录	2	第23、25条	2	1.49
计算机化系统附录	3	第14、16条	3	2.24
取样附录	1	第5条	1	0.75

注: ¹第18条出现频次为6次,第27条出现频次为7次;²第139、140条出现频次均为4次;³第150条出现频次为4次;⁴第184条出现频次为5次;⁵第223条出现频次为6次。

订的文件缺乏可操作性,工艺规程未根据工艺验证内容进行修订,批记录设计不合理,如缺少工艺参数、设备编号、生产操作过程等信息;记录填写、修改不规范。原因是企业的负责人及质量管理人员对文件管理的重要性认识不足,特别是质量保证人员没有充分发挥其在企业生产中的管理作用,使相关受控文件没有得到有效的执行。

3.4 对确认与验证认识不足

从目前来看,确认与验证仍然是企业的一个薄弱环节。检查中发现多数企业在验证工作中带有盲目性或应对性。为了认证而验证,方案及验证内容粗糙,有些仅做一组数据,没有重现性,验证的结果不能证明设备操作的可靠性和工艺规程的合理性。

3.5 中药材供应商的审计流于形式

部分企业的中药材供应商管理不完善,供应商的审计走形式,供应商档案信息过于简单,没有对直接从农户购入中药材质量进行评估并建立质量档案,不能从物料源头抓起,保证药品的质量。

4 做好中药饮片 GMP 生产和监管工作的建议

4.1 深入贯彻新修订《药品管理法》落实企业等各方责任

必须全面提升企业法人和负责人法律意识,药品生产企业是药品质量的责任主体,必须履行药品生产经营的各项法律法规和技术规范,必须对自己生产经营的产品质量安全承担法律责任,在强化责

任中落实“四个最严”。

2019年颁布实施的新修订的《药品管理法》对药品违法行为处罚等都作出更严格的要求。一是切实“处罚到人”。明确对严重影响质量安全的违法行为,在对违法主体依法处罚的同时,对其法人、主要责任人、直接负责的主管人员和其他责任人员也予以处罚,包括没收违法行为发生期间其所获收入、罚款、一定期限甚至终身禁业,并可以处以拘留。二是提高财产罚幅度,处罚额度全面提升。三是专条规定刑事责任。设专条强调药品违法行为构成犯罪的,要依法追究刑事责任,立场鲜明地保持对药品安全犯罪行为的强力震慑和高压态势^[1]。

4.2 注重引进中药饮片生产和质量管理人才与实际培训效果

药品生产各要素中最关键的要素是人,尤其是生产负责人和质量负责人。由于中药材品种繁多、来源复杂,各地用药习惯不同,药典和地方规范炮制过程时有不同,同物异名、同名异物的现象多,因此,中药材的验收、鉴别、检验以及中药饮片的炮制生产过程是一项技术性、经验性很强的工作^[2]。2010版中药饮片附录对生产和质量管理部门负责人专业、学历、从业经验、年限做出明确要求,要求质量保证和控制人员具备中药材和中药饮片质量控制和鉴别真伪优劣的实际能力,要求采购、仓储验收人员明确中药材鉴别要求以及储存养护知识。

企业应积极引进中药生产和质量管理专业人

才,制定切实可行的培训计划,针对不同岗位、不同层次的人员开展培训。培训内容包含法律法规、专业知识、操作技能等,让员工明白做什么、怎么做、达到什么标准。培训是提高企业员工素质的有效途径和手段,只有积极开展注重实效的培训,使最基层的员工到高管层全体人员真正理解 GMP 的精髓,才能真正执行好 GMP,更好地保证产品质量。

4.3 建立符合自身实际的文件体系与保证质量体系有效运行

一个有效的文件管理体系能够很好地指导生产实践。质量管理文件的制定者需深刻理解 GMP 条款,基于风险管理和企业实际,反复修订文件,确保系统文件具有规范性、系统性和可操作性,文字表达应清晰易懂,确保所有执行人员能获得相关岗位工作的详细指令并遵照执行。对于工艺规程和操作规程中的关键参数,要经过充分验证,确定关键控制点,并保证生产和质量全过程的记录可追溯,确保质量体系在企业中有效运行^[3]。

4.4 从源头抓起加强中药材供应商的审计管理

中药材质量直接影响中药产品制剂,中药饮片质量优劣直接影响临床疗效,其供应商的选择和管理就显得尤为重要。中药生产企业应对中药材供应商做好供应商审计,形成合格供应商目录,对于发现不符合要求且有作假、掺假、以次充好的,取消其供货资格。为确保药品质量,中药饮片生产企业必须建立良好的物料管理体系,从源头抓起,保证药品的质量。

4.5 有针对性做好生产管理工作

通过对缺陷项目进行统计分析不难发现,部分缺陷项目属于“细节问题”,不被人们所重视,往往正是这些“细节问题”增加了药品质量风险事件的发生率。企业必须按照法定标准和各省、自治区、直辖市中药炮制规范制定工艺规程,并按照工艺规程编

写标准操作规程和批生产记录,在生产过程中,及时填写批生产记录、数据完整、内容真实,由操作人及复核人签字,控制好生产过程中每一个环节^[4]。

4.6 统一检查判定尺度,加强中药饮片生产监管

中药饮片 GMP 监管工作是一项对检查员工作技巧性、专业性、原则性较高的工作。这就需要充实人员,建立职业化检查员队伍,有针对性的加强培训,提高对 GMP 检查工作的认知水平,加深对 GMP 标准的理解,统一检查尺度^[5]。

5 结语

新修订的 GMP 已实施了 10 年。我国从 GMP 认证发展到 GMP 的持续符合性监管,提升的是管理理念,不变的是 GMP 在药品生产中的重要作用。中药饮片生产企业应提高法律意识,加强诚信建设,注重人员培训,根据中药饮片的生产特点,真正将 GMP 的思想贯彻到实处,提高硬件配置水平,建立规范的文件体系并控制实际执行情况,持续合规生产,最大程度地降低药品生产风险,而 GMP 监管应突出专业性和职业化,切实保证中药饮片质量安全。

【参考文献】

- [1] 袁林. 不断满足人民群众用药需求[N]. 中国医药报, 2019-09-05(1).
- [2] 陈伟玲. 浅谈GMP与中药饮片的质量管理[J]. 求医问药(下半月), 2012, 10(8): 299-300.
- [3] 陆仕华, 韦莹莹, 韦广辉. 中药饮片生产企业新版GMP认证检查情况分析[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(2): 453-455.
- [4] 覃向阳, 赵倩. 中药饮片生产企业GMP认证后加强管理的建议[J]. 中国药业, 2012, 21(18): 5-6.
- [5] 曹秀荣, 邱博, 魏曼, 等. 湖北省实施新修订GMP认证中存在的问题及建议[J]. 医药导报, 2014, 33(4): 547-549.

[收稿日期] 2021-01-08 [修回日期] 2021-03-01
[本文编辑] 李睿旻