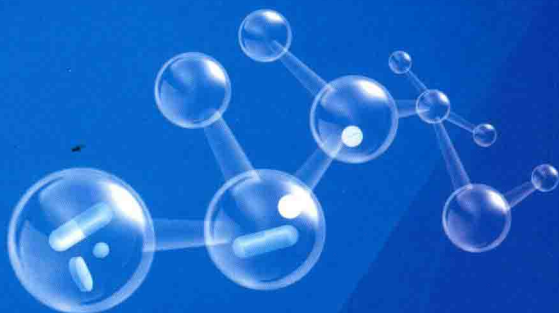


国家食品药品监督管理总局年度检查报告系列

2015 年度 药品检查报告

ANNUAL REPORT OF DRUG INSPECTION 2015

国家食品药品监督管理总局食品药品审核查验中心 编



1

77

中国医药科技出版社

2015 年度 药品检查报告

国家食品药品监督管理总局
年度检查报告系列



国家食品药品监督管理总局
食品药品审核查验中心 编

中国医药科技出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

2015 年度药品检查报告 / 国家食品药品监督管理总局食品药品
品审核查验中心编. — 北京: 中国医药科技出版社, 2016.7

ISBN 978-7-5067-8546-4

I . ① 2… II . ① 国… III . ① 药品 - 检查 - 调查报告 -
2015 IV . ① R97

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 148211 号

美术编辑 陈君杞

版式设计 锋尚设计

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号

邮编 100082

电话 发行: 010-62227427 邮购: 010-62236938

网址 www.cmstp.com

规格 787 × 1092mm 1/16

印张 7³/₄

字数 130 千字

版次 2016 年 7 月第 1 版

印次 2016 年 7 月第 1 次印刷

印刷 北京盛通印刷股份有限公司

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978-7-5067-8546-4

定价 48.00 元

版权所有 盗版必究

举报电话: 010-62228771

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

编委会

主 编 孙京林

副主编 崔 浩 陈 燕

编写人员 (按姓氏笔画排序)

王 元 王 琳 王 慧 王海南 毛 红 叶 笑 叶家辉

白 鹤 匡岩巍 刘 爽 闫兆光 许 丹 孙京林 杜 婧

杨 胜 李晓鹏 余 欢 张 辉 张凌超 陈 燕 陈慧萍

岳 勇 周 乐 周 艳 赵 阳 贾 娜 徐晓强 郭秀侠

曹 轶 常卫红 崔 浩 蓝恭涛 翟铁伟 颜若曦 臧克承

序

按照习近平总书记切实加强食品药品安全监管，用最严谨的标准、最严格的监管、最严厉的处罚、最严肃的问责，加快建立科学完善的食品药品安全治理体系，严把从农田到餐桌、从实验室到医院的每一道防线的要求，在国家食品药品监督管理总局的坚强领导下，2015年国家食品药品监督管理总局食品药品审核查验中心完成了药品GMP认证检查、跟踪检查、飞行检查、中药材GAP认证检查、新药注册生产现场检查、进口药品境外生产现场检查及国外监管机构GMP检查观察等各类检查。本报告包括中英文版，阐述了全年药品检查情况及检查发现的主要问题，分析了各类检查发现的药品生产过程中存在的薄弱环节和潜在质量风险，供制药行业、各级药品监督管理部门及药品检查机构参考使用，以促进制药行业质量管理水平的进一步提升，全面保障公众用药安全。

国家食品药品监督管理总局食品药品审核查验中心

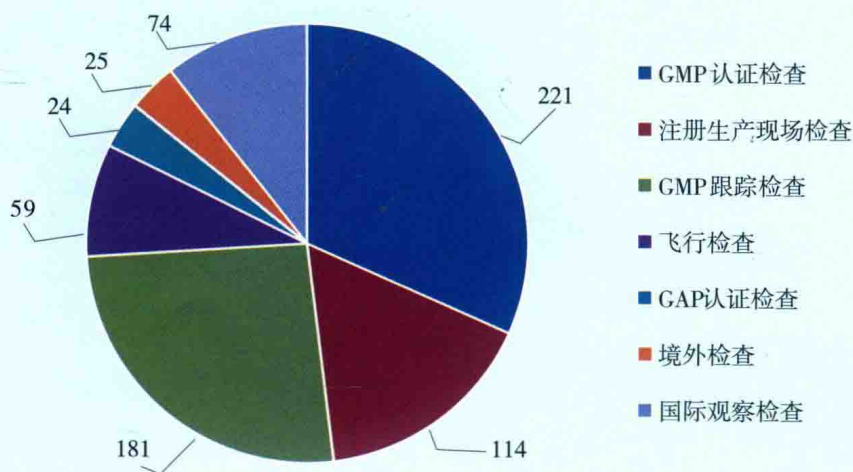
二〇一六年六月

前言

2015年度国家食品药品监督管理总局食品药品审核查验中心（下称核查中心）组织开展药品GMP认证检查、注册生产现场检查、GMP跟踪检查、中药材GAP认证检查、进口药品境外生产现场检查、飞行检查及国际检查观察共计698家/次。

2015年完成各类药品检查任务一览表

检查工作	检查企业数/品种数	派出组数	派出人次
药品GMP认证检查	221	224	784
药品注册生产现场检查	114	99	408
药品GMP跟踪检查	181	187	485
药品飞行检查	59	49	170
中药材GAP认证检查	24	24	71
进口药品境外生产现场检查	25	25	88
国际检查观察	74	74	76
合计	698	682	2082



2015年完成各类药品检查任务分布图

药品 GMP 认证检查数量较前两年减少，但整改复核检查和发放告诫信的企业比例明显上升，整改复核检查的比例达到 13%。发现缺陷主要集中在质量控制与质量保证系统、生产系统和物料系统；对无菌药品生产风险控制不足、数据可靠性问题、质量管理体系无法保证产品的生产和质量要求等成为检查不通过的主要因素。药品注册生产现场检查不通过率为 5%，其中样品造假、编造记录等真实性问题仍然存在，且修改数据、数据无法溯源、生产行为无法溯源等数据可靠性问题突出；同时发现工艺验证不充分、生产工艺不稳定、生产工艺（参数）与核准的工艺（参数）不一致等问题。药品 GMP 跟踪检查根据风险信号，以品种为主线，为发现系列品种的普遍问题提供了数据支持。飞行检查坚持以问题为导向，围绕风险开展检查，在重点领域发现了诸多问题，有力地控制了系统性风险，促进了企业持续合规。进口药品境外生产现场检查发现存在实际生产工艺与注册申报不一致、发生变更未及时申报、不符合我国药品 GMP 要求且存在重大质量风险等问题，同时发现部分企业存在拖延、逃避检查等问题。

目 录

第一章 药品GMP认证检查

- 一、检查基本情况 1
- 二、发现主要问题 4

第二章 药品注册生产现场检查

- 一、检查基本情况 11
- 二、发现主要问题 13

第三章 药品GMP跟踪检查

- 一、检查基本情况 17
- 二、发现主要问题 18

第四章 药品飞行检查

- 一、检查基本情况 29
- 二、发现主要问题 30

第五章 中药材GAP认证检查

一、检查基本情况	35
二、发现主要问题	35

第六章 进口药品境外生产现场检查

一、检查基本情况	37
二、2015年检查工作情况	39
三、发现主要问题	40

第七章 国外监管机构GMP检查的观察

一、检查基本情况	45
二、发现主要问题	47
三、不同检查机构药品GMP检查特点分析	48

第一章

药品 GMP 认证检查

一、检查基本情况

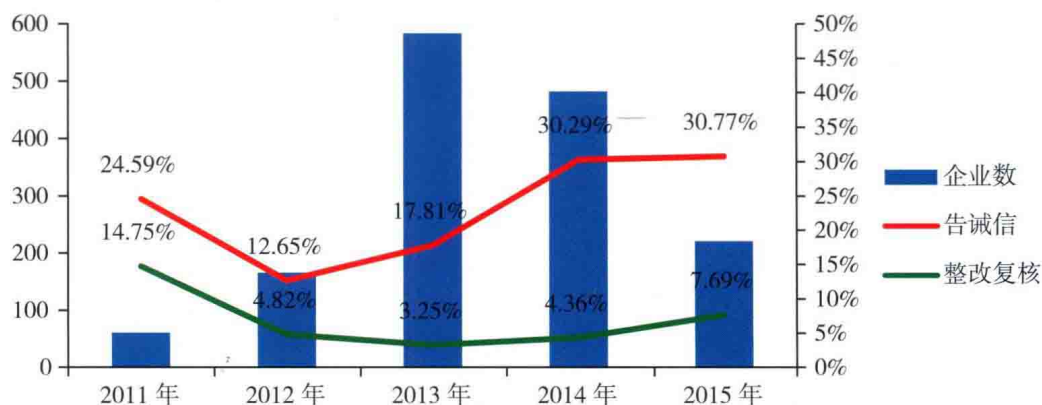
本年度共接收药品生产质量管理规范（2010年修订）（以下简称药品GMP）认证申报资料221份，涉及201家药品生产企业。全年共安排检查224家/次，接收现场检查报告236份，完成审核件221份，其中212家药品生产企业通过药品GMP认证检查，9家药品生产企业未通过药品GMP认证检查，占4.1%。

2015年认证检查情况

受检家/次	检查家/次	整改复核检查	接受检查报告	完成审核件		转国家食品药品监督管理局
				通过	不通过	
221	224	17	236	212	9	221

近5年药品GMP认证情况对比

	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年
完成审核件的企业数	61	166	584	482	221
整改复核检查的企业数	9 14.75%	8 4.82%	19 3.25%	21 4.36%	17 7.69%
发出告诫信的企业数	15 24.59%	21 12.65%	104 17.81%	146 30.29%	68 30.77%



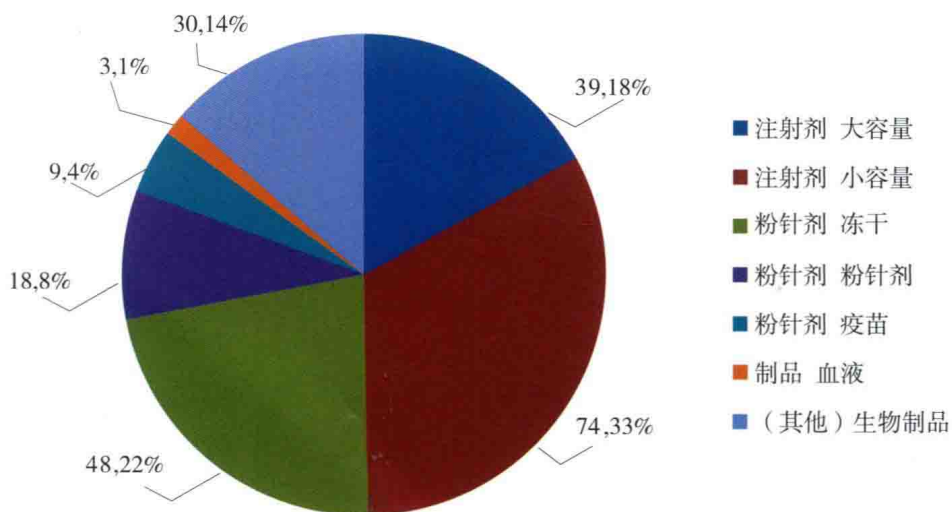
近 5 年药品 GMP 认证整改复核检查及发告诫信比率图

2015 年度药品 GMP 认证检查任务较 2013、2014 年数量有所降低，但整改复核检查 17 家，占 7.7%，发出告诫信的企业 68 家，占 13.1%，比例明显上升。

申请认证的剂型包括大容量注射剂 39 家 / 次、小容量注射剂 74 家 / 次、冻干粉针剂 48 家 / 次、粉针剂 18 家 / 次、疫苗类产品 9 家 / 次、血液制品 3 家 / 次、其他类生物制品 30 家 / 次。

2015 年认证检查剂型分布情况 (单位: 家 / 次)

大容量注射剂	小容量注射剂	冻干粉针剂	粉针剂	疫苗	血液制品	生物制品 (其他)
39	74	48	18	9	3	30



2015 年各省药品 GMP 认证检查情况汇总

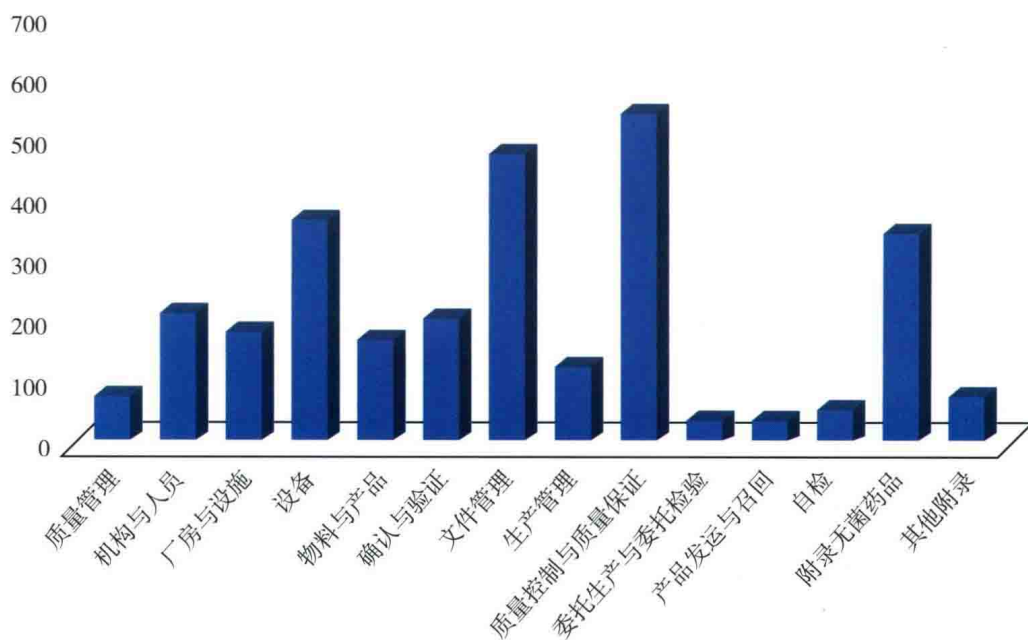
地区	总数	一次通过	整改复核后通过	发告诚信	不通过
北京	16	16	-	3	-
天津	5	5	-	-	-
河北	10	10	-	1	-
山西	5	4	-	3	1
内蒙古自治区	2	2	-	1	-
辽宁	10	9	-	1	1
吉林	10	7	2	4	1
黑龙江	9	7	2	1	-
上海	13	13	-	3	-
江苏	14	12	2	6	-
浙江	16	14	2	3	-
安徽	2	-	2	2	-
福建	3	3	-	3	-
江西	5	5	-	3	-
山东	14	14	-	4	-
河南	14	12	1	2	1
湖北	7	7	-	4	-
湖南	10	7	1	6	2
广东	13	12	1	5	-
广西壮族自治区	1	-	-	-	1
海南	5	4	1	2	-
重庆	6	6	-	1	-
四川	16	13	3	6	-
贵州	1	1	-	-	-
云南	9	9	-	2	-
陕西	4	2	-	1	2
青海	1	1	-	1	-

二、发现主要问题

(一) 现场检查发现缺陷的总体情况

经对 236 份检查报告进行分析, 共发现 3045 条缺陷项, 包括严重缺陷 2 项, 主要缺陷 211 项, 一般缺陷 2832 项。依据药品 GMP 正文及附录内容 (除中药饮片附录、医用氧、确认与验证附录) 对缺陷进行分类, 质量控制与质量保证方面发现的缺陷数目最多, 达 609 项; 文件管理方面缺陷 522 项; 设备方面缺陷 384 项; 无菌药品附录方面缺陷 337 项; 确认与验证方面缺陷 232 项; 机构与人员方面缺陷 208 项; 厂房与设施方面缺陷 192 项; 物料与产品方面缺陷 186 项; 生产管理方面缺陷 169 项; 质量管理方面缺陷 74 项; 自检方面缺陷 35 项; 产品发运与召回方面缺陷 15 项; 委托生产与委托检验方面缺陷 14 项。

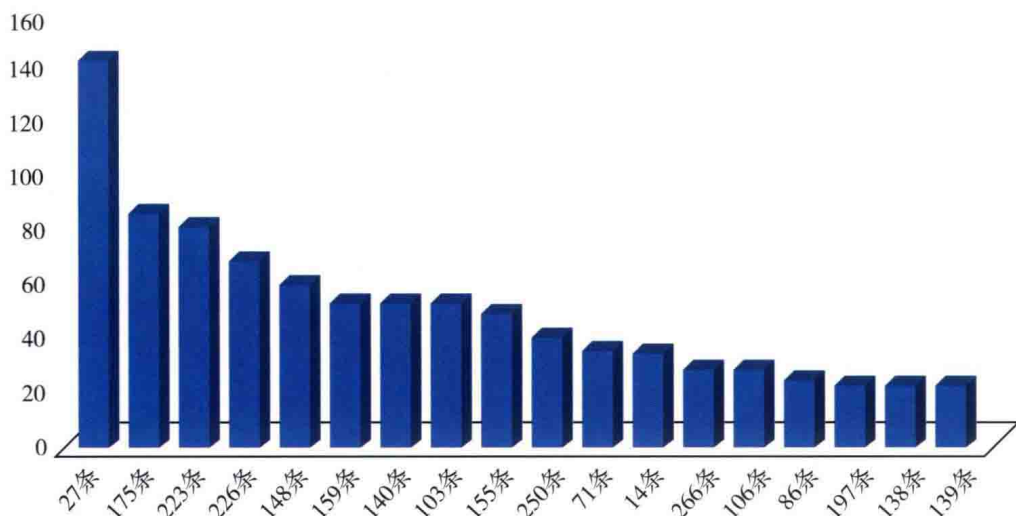
发现缺陷条款数量最多的 GMP 章节依次为: 质量控制与质量保证、文件管理、设备、无菌药品附录及确认与验证。共发现缺陷 2084 项, 占 68.44%。



2015 年认证检查缺陷分布情况

（二）高频次缺陷条款分布情况

对现场检查发现的 3045 项缺陷汇总分析发现，企业大多存在培训不到位、批生产记录不规范、生产物料与产品的检验不规范、实验室物料管理不规范等问题。频次最高的缺陷条款依次是第 27 条“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”，出现 140 次；第 175 条“批生产记录的内容应当包括……”出现 87 次；第 223 条“物料和不同生产阶段产品的检验应当至少符合以下要求……”出现 82 次；第 226 条“试剂、试液、培养基和检定菌的管理应当至少符合以下要求……”出现 70 次。



2015 年认证高频次缺陷条款分布情况

1. 质量控制与质量保证方面存在的主要问题

质量控制与质量保证方面发现缺陷 609 项，占缺陷总数 20%。缺陷主要集中在：检验方法确认、培养基适用性确认、检定菌使用及贮存、实验室偏差、年度质量回顾数据不全等方面。

典型缺陷：

（1）微生物限度方法学验证中未针对不同的材质分别进行取样回收率试验；胶塞无菌检测方法未经验证。

（2）检验室使用的部分试剂没有记录开启日期，未标示有效期；金黄色葡萄球菌传代记录未进行编号，且无传代数量；部分标准溶液（如标准铅溶液）已过期。

(3) 偏差处理不及时, 未能采取有效的措施防止偏差再发生。如: 2015 年 1 月聚丙烯输液瓶红外及原子吸收测定均出现了图谱丢失, 但未采取有效措施防止偏差再发生; 3 月再次出现红外图谱丢失; 葡萄糖原料红外吸收图谱多次出现 CO₂ 吸收峰, 未采取有效措施防止偏差再次发生。

2. 文件管理方面存在的主要问题

文件管理方面发现缺陷 522 项, 占缺陷总数 17.1%。集中在第 175 条(批记录问题)、第 159 条(记录)、第 155 条(文件), 该 3 条共出现缺陷 202 次, 占文件管理的 38.70%。

批记录设计不合理, 缺少异常情况或偏差记录, 缺少部分关键参数记录等, 不利于生产过程控制及管理。

典型缺陷:

(1) 批生产记录不完整, 缺少称量过程, 仅记录称量结果; 未记录吹瓶温度和焊盖温度。

(2) 企业规定配制系统清洗和灭菌 24 小时内使用, 企业未提供某大容量注射液配制前系统的清洗和灭菌记录。批记录未体现最终过滤器编号及供应商信息。

3. 设备方面存在的主要问题

设备方面发现缺陷 384 项, 主要集中在设备维护保养, 计量设备校准等方面, 主要缺陷较少, 这也说明药品 GMP (2010 年修订) 实施以来, 设备更新换代较为彻底, 企业也较为重视。

典型缺陷:

(1) 安瓿检漏灭菌柜无脉动抽真空功能, 灭菌时易产生“空气聚集”现象影响蒸汽传导。

(2) 部分生产设备、检验仪器使用日志记录的内容不全, 如车间配液系统未记录所生产药品名称、规格和批号等使用情况; 原辅料取样室(C 级区)“水冷臭氧发生器使用记录”仅记录了使用日期, 未记录臭氧消毒过程起止时间; 红外分光光度计使用记录未记录检品名称、起止时间等。

4. 无菌药品附录方面存在的主要问题

涉及无菌药品附录方面的缺陷总计 337 项，频次较高，说明企业无菌意识及无菌保证水平仍有待提高。缺陷主要集中在洁净区域（尤其是无菌区域）的悬浮粒子及微生物监测、原辅材料微生物负荷及内毒素缺少控制措施、模拟灌装方案中未包括全部实际生产存在的人为干扰等。

典型缺陷：

（1）B+A 级洁净区内合瓶工序悬浮粒子在线动态监测采样口没有开盖。动态批次灌装操作无菌连接操作过程中及其后等待灌装开始期间，B 级背景区未进行微生物监测（无浮游菌监测，沉降菌监测平皿已摆放，未开盖）。

（2）培养基模拟灌装方案与报告内容不完整，如人员培训签到表中无轧盖岗位人员签名；设计的模拟干扰未包括实际生产中碰到的所有情况，如卡瓶、传感探头故障、包材存放最长时间等。

5. 确认与验证方面存在的主要问题

确认与验证方面发现缺陷 232 项，其中主要缺陷 34 项，占主要缺陷的 16.11%，主要集中在多品种共线清洁验证、验证内容不全面及未根据风险评估确认验证范围等方面。

典型缺陷为验证工作管理不完善，以主要缺陷为例：

（1）未根据风险评估结果确定验证的程度和范围；

（2）未开展疫苗原液转移用包装容器密封性验证；

（3）培养基模拟灌装验证未涵盖无菌操作全过程，如百日咳疫苗原液除菌过滤、脱毒、透析、收集、超声匀化及转运过程；

（4）安瓿瓶培养基模拟灌装时尘埃粒子动态监测出现超标，未深入查找超标原因；

（5）隧道烘箱验证未考虑风压平衡对灭菌的影响；

（6）用于原液过滤的除菌过滤器重复使用，但仅验证了新过滤器的过滤效果。

6. 机构与人员方面存在的主要问题

机构与人员方面发现缺陷 208 项，其中第 27 条出现 140 次，作为主要

缺陷出现 36 次，占主要缺陷总数的 17.06%。涉及培训不到位，无法确定风险控制点的有效进行；操作技能培训不到位，不熟悉标准操作规程；岗位相关理论培训不够，不知道偏差处理程序，给生产带来较大风险，产品质量无法保证。

典型缺陷：

对从事药品生产操作人员的培训不够到位。如：空调系统岗位操作工未能完整叙述臭氧消毒操作规程；制水岗位操作工对注射用水、纯化水警戒限和纠偏限不清楚；对维修员工的微生物和卫生学方面知识培训欠缺；对取样人员在取样规则和取样方法方面培训不到位。

（三）认证检查不通过企业存在的主要问题

今年共有 9 家生产企业未通过药品 GMP 认证。存在的主要问题如下。

1. 数据可靠性问题

不通过的企业中，发现部分数据可靠性存在问题。记录存在真实性问题，撕毁、隐瞒部分数据；纸质的文件记录内容与相应的设备使用日志记录不能匹配；密码设置以及使用人登录系统的权限不受控等缺陷。

2. 质量管理体系问题

在发现的缺陷中主要存在如下问题：质量管理体系不能有效运行，质量管理体系无法保证产品的生产和质量要求；人员培训不到位，无法满足日常生产质量管理要求；偏差管理存在问题，企业对文件记录中的不合格数据隐瞒不报，也未开展 OOS 或偏差调查。

3. 对无菌产品生产风险认识不足

在发现的缺陷中主要存在如下问题：生产工艺和无菌工艺保证方面存在较大的风险。中药和化药、 $F_0 > 8$ 和 $F_0 < 8$ 产品共线生产未进行风险评估；制订了培养基模拟灌装试验方案，但未按方案实施；无车间竣工验收资料，未对关键洁净区洁净度进行确认。

本年度认证检查的企业中相当一部分经历搬迁或异地改造，但其在申请认证检查中并没有选择风险高、工艺复杂的品种动态生产，而是选择风险最低、工艺