

• 药事管理 •

基于《PIC/S GMP 缺陷分级指南》的药品生产质量管理规范检查缺陷分级研究

颜若曦

国家药品监督管理局 食品药品审核查验中心, 北京 100044

摘要: 国家药品监督管理局启动了药品检查合作计划 (PIC/S) 预加入申请, 将有助于完善我国药品 GMP 标准。《PIC/S GMP 缺陷分级指南》是直接影响药品 GMP 检查结论的关键性文件, 其中许多细节要求值得我国药品检查机构和检查员关注。基于对《PIC/S GMP 缺陷分级指南》的分析, 结合国内外 GMP 缺陷分级标准规定和具体实践, 分析了药品 GMP 缺陷分级决策流程和风险评估, 并进行了药品 GMP 缺陷分级示例和案例分析, 以促进我国药品 GMP 检查进一步与国际接轨。

关键词: 药品生产质量管理规范; 缺陷分级; 决策流程; 风险评估; 案例分析

中图分类号: R951 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)06-1509-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.06.037

Classification of GMP deficiencies based on “PIC/S Guidance on Classification of GMP Deficiencies”

YAN Ruo-xi

Center for Food and Drug Inspection of NMPA, Beijing 100044, China

Abstract: NMPA has officially launched the PIC/S organization pre-application, which will help improve China's drug GMP standards. “PIC/S Guidance on Classification of GMP Deficiencies” is a critical guidance that directly affect the conclusion of GMP inspection, and many detailed requirements in the guidance are worthy for attention by medicine inspection institutions and inspectors. Based on the study of “PIC/S Guidance on Classification of GMP Deficiencies”, analyzing domestic and foreign GMP deficiencies classification standards and practices, this article analyzes the decision-making process and risk assessment of drug classification of GMP deficiencies, and provides examples and case analysis to promote China's drug GMP inspection to further align with international standards.

Key words: GMP; deficiency classification; decision-making process; risk assessment; case analysis

药品生产质量管理规范 (GMP) 的检查是对药品生产企业进行监督管理的重要手段, 国家药品监督管理局已于 2021 年 9 月正式启动药品检查合作计划 (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, PIC/S) 预加入申请, 通过加入 PIC/S, 借鉴国际管理经验, 有助于完善我国药品 GMP 标准, 改进我国药品 GMP 检查体系, 推动药品检查员队伍建设, 加强国际检查交流合作, 促进我国药品监管事业高质量发展^[1-2]。在药品 GMP 检查中, 缺陷的分级属于检查中最关键的内容之一。世界卫生组织

(WHO) 规定现场检查发现严重缺陷时该次检查结论为不通过, 发现主要缺陷 (6 条以下) 时需要基于整改情况确定该次检查结论, 当仅发现一般缺陷时该次检查结论为通过^[3]。《PIC/S GMP 缺陷分级指南》是直接影响药品 GMP 检查结论的关键性文件, 其中许多细节要求值得我国药品检查机构和检查员关注。检查缺陷的分级直接影响检查的结论和后续进一步的处理方式, 因此对 PIC/S 药品 GMP 检查缺陷分级指南的研究有助于更好地理解国际上关于药品 GMP 缺陷分级的标准和尺度。基于对

收稿日期: 2023-03-01

作者简介: 颜若曦 (1983—), 男, 主任药师, 从事药品质量管理、药品检查研究。E-mail: sssyrx@163.com

《PIC/S GMP 缺陷分级指南》的分析,结合国内外 GMP 缺陷分级标准规定和具体实践,本文分析了药品 GMP 缺陷分级决策流程和风险评估,并进行了药品 GMP 缺陷分级示例和案例分析,以促进我国药品 GMP 检查进一步与国际接轨。

1 《PIC/S GMP 缺陷分级指南》介绍

对药品 GMP 检查中发现的缺陷进行分级可以形成一个关于被检查企业的客观结论。统一、协调的缺陷分类系统有助于对不同检查机构和检查员的发现问题结果的比较,也有助于不同的检查机构之间检查报告的比较和交流。WHO、PIC/S、欧洲药品监督管局和各国药品监督管理机构均建立了 GMP 缺陷分级要求,并明确了不同级别缺陷的定义,一般包括严重缺陷(critical deficiency)、主要缺陷(major deficiency)和一般缺陷(minor deficiency/other deficiency,也可称为其他缺陷)。各机构之间关于不同级别缺陷的定义基本一致。严重缺陷通常定义为已经产生或可能导致生产中的重大风险(包括伪造数据、多项关联主要缺陷表明某一系统不能有效运行等),产品可能会对使用者造成危害的缺陷;主要缺陷通常定义为与药品 GMP 要求有较大偏离,在保证产品符合预定质量标准、上市放行、关键人员履职、质量管理某一内容存在系统性问题等方面的缺陷;一般缺陷通常定义为偏离药品 GMP 要求,但尚未达到严重缺陷和主要缺陷程序的缺陷,或缺少足够信息分级将其归类为“严重”或“主要”的缺陷^[3-5]。在缺陷之外,PIC/S、WHO 检查中还提出了“建议项”(comment/recommendation)的概念,PIC/S 认为个别单项的微小差异可不被认为是正式缺陷,会作为建议项提醒生产企业注意。但在实际实践中,由于缺陷合并分组的因素,明显违背药品 GMP 规定的问题一般会作为缺陷项,只有药品 GMP 没有明确规定,但有助于企业提升质量管理的事项,或与其他发现的任何问题均无关联性的特别微小的差异才会被作为建议项。

药品检查员、检查机构均按不同级别缺陷的定义对发现的缺陷进行分级,PIC/S 为了更好地保证缺陷分级的标准和尺度,发布了《PIC/S GMP 缺陷分级指南》(PI 040-1),进一步对基于风险的缺陷分级原则、缺陷分级决策树、缺陷分级风险因素、缺陷分级示例等进行了阐述和说明^[6]。指南的主要章节涵盖了 8 个部分:(1)文件历史,该指南于 2018 年 9 月 25 日获得通过,于 2019 年 1 月 1 日开始生

效;(2)简介,该指南旨在提供一种基于风险对 GMP 缺陷进行分级的支持工具,提高缺陷分级的一致性,但由于缺陷分级同时需要考虑缺陷具体情形以及该场地的质量历史,该指南并不具有法律约束力,且并不会减免企业评估该缺陷对已上市产品和/或其质量体系所产生影响的任何责任;(3)目的与范围,旨在统一 GMP 缺陷的分级,促进不同检查机构之间 GMP 缺陷的一致性,同时对检查机构提出针对发现严重缺陷和主要缺陷时需采取的措施,以及加强沟通、信息共享和科学交流;(4)定义,对严重缺陷、主要缺陷、一般缺陷和建议项进行了解释说明;(5)基于风险管理原则支持对 GMP 缺陷进行一致且客观分级的管理工具,该部分对指南附件的使用进行了介绍;(6)检查机构针对严重缺陷和主要缺陷的报告应采取的措施,其中强调基于缺陷的严重程度应采取适当的检查或监管措施;(7)加强沟通、信息共享和科学交流,以促进监管评估和决策的一致性、可预测性,以及有关生产企业的安 全和质量信息的快速交流;(8)修订历史,指南还包括 3 个指导性附件:附件 1 “基于风险管理原则,支持 GMP 缺陷一致性与目标分级的管理工具”中基于严重缺陷、主要缺陷、一般缺陷的定义描述了 GMP 缺陷分级的决策树与决策流程,附件 2 “关于风险增加或减少因素的解释性指南”对常见风险增加因素和降低因素进行了概述,附件 3 “分级示例”对严重缺陷和主要缺陷进行说明性(非约束性)举例。

2 药品 GMP 缺陷分级决策流程和风险评估

2.1 药品 GMP 缺陷分级决策流程

《PIC/S GMP 缺陷分级指南》发布后已成为 PIC/S 成员监管机构和 WHO 开展药品 GMP 检查的重要参考标准。PIC/S 在其 2021 年度报告中提到由于《PIC/S GMP 缺陷分级指南》已生效,其正在组织修订对应的检查报告格式(PI 013-3),保证 PIC/S 指南之间的一致性。根据《PIC/S GMP 缺陷分级指南》规定,结合各国关于药品 GMP 缺陷分级的定义、相关要求和检查实践,对药品 GMP 检查缺陷分级决策流程进行概述,见图 1。

2.1.1 缺陷描述 检查缺陷的描述应客观、准确、清晰,可参照 WHO 关于药品检查不符合描述的要求,包括标准要求(requirement)、检查证据(evidence)和问题缺陷(deficiency) 3 个部分^[3]。同时需要注意明确区分该问题是程序规定本身的缺陷,还是未

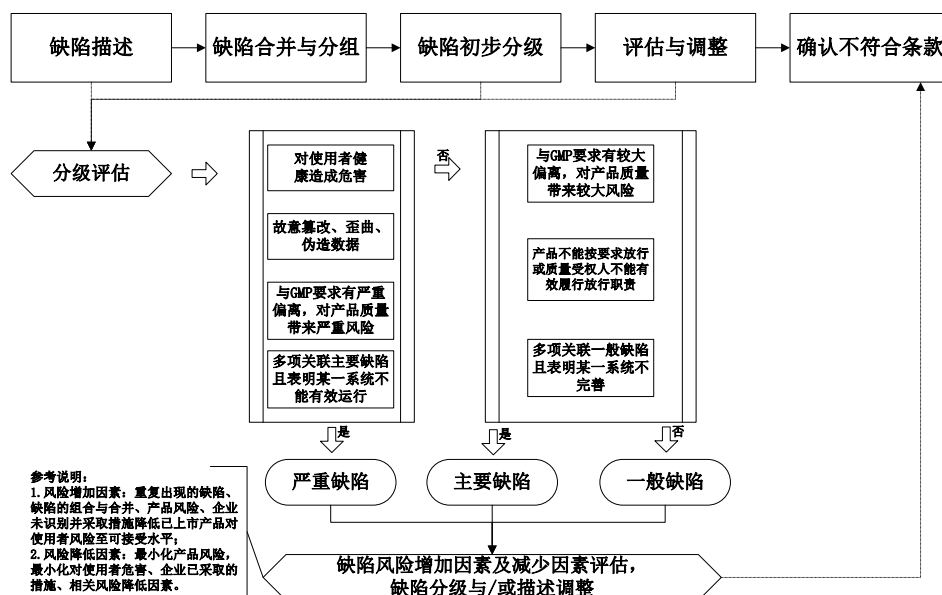


图 1 药品 GMP 检查缺陷分级参考流程图

Fig. 1 Reference flow chart for classification of deficiencies in GMP inspection

遵循程序规定产生的缺陷。当有 1 项以上的缺陷涉及质量体系同一项基础性工作（如变更控制、偏差处理、文件管理、设备确认、环境监测等），通常应将此类缺陷进行合并和分组，并作为 1 个缺陷项进行缺陷分级。在实际检查中，通常最终完成缺陷合并、分组和分级后确认不符合条款（即标准要求）。

2.1.2 缺陷分级 缺陷分级可以分为缺陷初步分级、评估与调整两个环节。缺陷初步分级是基于不同级别缺陷的定义对首次缺陷项进行的划分。存在以下任何情况的，均属于严重缺陷：（1）可能对使用者健康造成危害；（2）故意篡改、歪曲、伪造数据的行为；（3）与 GMP 要求有严重偏离，对产品质量带来严重风险；（4）多项关联主要缺陷总体表明某一系统不能有效运行的。其中严重偏离给产品质量带来严重风险一般包括：污染风险（特别是无菌生产相关的重大风险），交叉污染风险，关键设备、关键性人员、质量体系的重大风险，即此项缺陷单独就可能对使用者造成危害。对于数据可靠性问题，严重缺陷分级考虑时需要评估该问题是否可能导致产品在其有效期内质量不符合标准规定；是否存在于产品关键生产和检测记录中（如成品检测超标结果仅报告期望结果，而非实际结果）；需要重点分析企业相关数据管理整体情况，评估数据可靠性问题的范围和影响。若评估认为不属于严重缺陷，则进行主要缺陷的评估，存在以下任何情况的，均属于主要缺陷：（1）与 GMP 要求有较大偏离，对

产品质量带来较大风险；（2）产品不能按要求放行或质量授权人不能有效履行放行职责；（3）多项关联一般缺陷表明某一系统不完善。其中较大偏离给产品质量带来较大风险一般包括严重缺陷以外的，可能导致产品不符合质量标准的缺陷、不能确保 GMP 控制措施的有效实施的缺陷、影响产品质量属性或关键操作与参数或工艺设备的缺陷、关键人员（如质量控制负责人和质量保证负责人）履职不足导致放行符合上市许可产品等较大问题的缺陷。主要缺陷中，产品放行的问题通常包括不属于严重缺陷的产品放行程序和产品放行实际结果方面的问题。对于数据可靠性问题，主要缺陷分级考虑时需要评估确认：对产品有影响时，是否属于对使用者健康没有风险的缺陷；当对产品没有影响时，是否属于广泛或普遍性缺陷。需要重点分析企业相关数据管理整体情况，评估数据可靠性问题的范围和影响。若评估认为不属于主要缺陷，则评级为一般缺陷。对于数据可靠性方面的问题，当其产品质量没有影响或证据有限时，可以将其评级为一般缺陷。

缺陷初步分级后，需要结合缺陷风险增加因素和缺陷风险减少因素开展进一步的评估。风险增加因素包括：（1）重复出现的缺陷，即之前检查中发现的缺陷缺少适宜的纠正和预防措施。特别是发现企业在对缺陷问题整改中存在随意应付的情况时，通常需进行缺陷升级。包括：未能有效识别缺陷产生的根本原因、在没有其他降低风险因素的情况下

未能充分解决产生问题的原因、纠正措施不合理的延期等。(2) 缺陷的组合和合并, 正如缺陷分级定义所描述的, 对多项缺陷涉及质量体系的同一项基础性工作时, 通常应将此类缺陷进行合并和分组, 组合或合并为一个缺陷。在缺陷初步分级后, 基于缺陷的组合与合并原则, 结合缺陷的分级情况, 需要基于实际缺陷描述进行必要的再次合并与分组, 确保缺陷分级与对应缺陷的定义的一致性。(3) 产品风险, 指一些产品及其生产过程风险高于其余产品的情况, 高风险产品通常指在有效期内极易在生产工艺中受到污染的产品(如非最终灭菌的无菌药品), 低风险产品指在其有效期内经由生产工艺污染概率很低的产品。对于一些高风险产品, 某些一般缺陷或主要缺陷需要升级为主要缺陷或严重缺陷; 对于一些低风险产品, 某些主要缺陷或严重缺陷需要降为一般缺陷或主要缺陷。风险减少因素包括产品风险因素和其他风险降低因素两类, 其中产品风险因素在风险增加因素部分已描述如何进行风险降低评级, 其他风险因素降低因素通常只有在已经建立了可以降低相关缺陷风险的辅助或相关系统时考虑。

基于缺陷分级的进一步的评估后, 每项缺陷的内容已基本确定, 最后需要对应完善每条缺陷的法规定标准依据。

2.2 药品 GMP 缺陷分级风险评估

目前, 全球药品检查均强调基于风险的检查, 但在药品 GMP 缺陷分级方面尚未见正式的质量风险评估工具和模型。由于缺陷是在检查中已被发现的问题, 故不适用于质量风险管理中“可发现性”指标。本研究基于药品 GMP 缺陷分级的特殊性, 结合质量风险管理中“严重性”和“发生频次”(即涉及质量体系的同一项基础性工作的缺陷数, 可称为“系统关联程度”)两个指标构建了药品 GMP 检查缺陷分级风险评估参考模型(图 2)。

针对严重程度的风险评估, 图 1 中已进行了具体说明, 根据严重缺陷和主要缺陷的评定标准, 分别对应于严重程度“高”和“中”风险, 此外即为“低”风险。针对系统关联性的风险评估, 该指标源自对同一项基础性工作的缺陷数, 体现了此缺陷的发生频次, 核心内容即缺陷的合并与分组, 结合当前国内外药品检查实践, 可以考虑将涉及同一事项的缺陷小于等于 3 条的评估为“低”, 在 3~5 条的评估为“中”, 5 条以上评估为“高”。

		系统关联程度 (相关缺陷数量)		
		高	中	低
严重程度	高	严重	严重	严重
	中	严重/主要	主要	主要
	低	主要/一般	一般	一般

图 2 GMP 缺陷分级风险评估参考模型

Fig. 2 Reference model for risk-based classification of GMP deficiencies

此模型中, 对严重程度在理解上可能会存在差异, 以“假药与劣药”作为示例对严重程度进行说明将有助于对缺陷分级原则的理解, 任何可能或已经导致上市产品被认定为“假药”(如药品所含成分与国家药品标准规定的成分不符)或“劣药”(如药品成分的含量不符合国家药品标准、被污染的药品、未标明或更改有效期的药品等)的缺陷, 严重程度通常均认定为“高”, 缺陷分级一般属于严重缺陷。进一步从注册角度对该缺陷风险分级模型进行举例, 上市后药品的变更分为重大变更(要求进行补充申请)、中等变更(要求进行备案)和微小变更(要求进行报告), 如生产现场检查发现企业实际已进行了变更但未按上市后药品的变更注册法规规定执行时, 对应重大变更事项一般认为属于“高”风险(如放宽或删除已批准的质控标准)、中等变更一般认为属于“中、低”风险(如变更注射剂的包装材料和容器的供应商、新增检验项目)、微小变更一般认为属于“低”风险, 其中同时需要综合考虑针对此项变更企业已进行的研究工作及对产品的影响情况。注意需要理解缺陷分级作为药品 GMP 检查工作的一部分, 应当基于检查发现企业在药品生产质量管理中与 GMP 规定不符的客观事实, 以及与产品质量问题的关联性进行基于事实的综合评估和分析, 如未能发现缺陷事实与产品质量问题或注册工作的关联性时(缺少因果关系), 不应作为检查缺陷定级的依据, 但需要按有关法律法规进行处罚, 即缺陷分级并不影响其他应依法应当采取的行政处罚措施。

3 药品 GMP 缺陷分级示例和案例分析

3.1 药品 GMP 缺陷分级示例

缺陷分级需要基于药品本身生产工艺的风险程度评估确定, 如同一项缺陷内容针对不同的产品

风险情况可能被评估为主要缺陷或一般缺陷。在 PIC/S 及其他国家颁布的 GMP 缺陷分级指南中,为了让检查员更直观地理解缺陷分级,均列举了严重缺陷和主要缺陷的说明性示例。在对药品生产企业的检查中,基于药品生产质量管理 6 大系统的检查

是较为常见且广受认可的^[7]。因此从 6 大系统角度,对 PIC/S 指南中的缺陷示例进行了分类,同时参考了部分药品监管机构发布的典型示例,总结了个别实际检查中的缺陷案例,形成了基于药品生产质量管理 6 大系统的严重和主要缺陷示例,见表 1。

表 1 基于药品生产质量管理 6 大系统的缺陷示例

Table 1 Classification examples from six systems in medicine manufacture and quality management

系统	严重缺陷示例	主要缺陷示例
质量管理体系	1. 没有建立有效的质量管理体系, 质量管理部不是明确的独立机构, 缺乏真正的质量决定权, 有证据表明质量管理部的决定常常被生产部门或管理层否决 [#] 2. 产品未经质量管理部的放行和批准即销售 [#] 3. 企业未能对质量管理体系所需的合规性水平和 GMP 进行有效审核, 保证对用于人体相关批次产品生产和放行的决定* 4. 数据管理存在严重偏离, 歪曲产品过滤系统完整性检测数据, 并将相关批次产品放行上市*	1. 负责 QC/生产的人员的教育、培训和经验不满足要求 2. 入职培训和持续培训不足, 且/或没有培训记录 3. 偏离操作指令的偏差未经批准 4. 无自检计划或自检计划不充分 5. 没有适当的供货放行程序 6. 投诉或退回产品缺少处理系统或程序 7. 变更控制系统不完善 8. 偏差系统不完善 9. 质量管理体系在产品质量回顾、质量风险管理、变更控制、偏差管理、CAPA 管理、OOS 管理等方面均存在不足, 显示质量管理体系不完善* 10. 负责冻干产品人工灯检人员的培训和考核存在不足, 对产品质量带来较大风险, 包括未对冻干制剂人工灯检进行培训和考核, 培训和考核仅包括液体制剂; 未对培养基模拟灌装小瓶人工观察人员进行培训和考核*
设施设备系统	1. 无菌产品缺乏灭菌验证 2. 无菌产品的 HVAC 系统未经验证 3. 无菌产品的水系统未经验证 4. 缺少足够的控制措施, 导致产品出现了超过健康暴露限度的交叉污染事实或风险 5. 严重虫害的证据 6. 可能导致较高污染风险的非常不合适的设施 7. 操纵、歪曲无菌产品洁净生产环境监测数据* 8. 在灌装机设计、无菌工艺模拟、无菌更衣和洁净环境监测方面均存在较大不足, 成品无菌保证水平不可接受*	1. 空气过滤缺失或严重不足, 不能最大限度地减少空气污染物 (对于无菌药品可能属于严重缺陷) 2. 缺少足够的控制措施, 不能证明产品的交叉污染将被控制在健康暴露限内 3. 存在产品暴露的非无菌生产区的墙壁/天花板破损 (孔洞、裂缝、油漆脱落) 4. 生产区域设计不允许进行有效清洁 5. 生产空间不足且可能导致混淆 6. 药品生产商无原料取样区域 (措施足够则归为一般缺陷)。 7. 液体/膏状物生产设备未使用的卫生装置。 8. 储存设备不能避免污染 9. 清洁过程未记录且/或无清洁记录 10. 生产设备清洁程序未经验证 11. 生产或检查区域照明不足 12. 温度警报和温度超出贮存要求范围未进行调查 13. 关键温度受控贮存区域的温度未进行监测和安装警报
物料系统	未能保证起始物料的质量或鉴别	1. 在没有供应商数据可证明的情况下减少原材料 QC 检测 2. 原材料检验不完整 3. 包装材料检测不充分 4. 已被取样的容器未进行标识

续表 1

系统	严重缺陷示例	主要缺陷示例
生产系统	1.缺少主要批文件 2.缺少、伪造或歪曲生产记录 3.无菌产品灭菌程序未经验证 [#]	1.缺少关键工艺的验证（此问题对于低剂量或灭菌工艺的无菌药品等可能属于严重缺陷） 2.非关键产品的复杂生产工艺未经验证 3.主要批文件或同等文件的变更未经批准或未记录 4.产品重新加工未经适当批准
包装与标签系统	缺少、伪造或歪曲包装记录	无包装操作的书面规程 [#]
实验室控制系统	1.伪造或虚假描述分析结果或记录 2.产品检测中修改样品名称和系统时间后重复进行检测，并选择性使用合格数据进行报告 [*]	1.检验方法未进行验证 2.无持续稳定性考察计划，和/或没有所有产品稳定性数据。 3.原辅料取样没有足够的预防措施以防止原辅料取样中的污染或交叉污染 [#]

^{*}基于实际缺陷案例整理形成，并非来自任何法规或指南原文；[#]PIC/S GMP 缺陷分级指南未描述，在其他国际组织或药品监管机构发布的分级指南中摘选的示例

^{*}based on actual defect cases, not from any original regulations or guidelines; [#]PIC/S GMP Defect Grading Guidelines not described, examples excerpted from grading guidelines issued by other international organizations or drug regulatory agencies

从 6 大系统角度对不同级别缺陷的举例，有助于在实际检查中指导检查员根据检查分工与缺陷内容对缺陷的分组和分级。在药品检查的实践中，需要基于现场实际情况客观准确地描述缺陷问题，并进行合理的合并与分组，需要注意实际缺陷描述时的缺陷示例基础上往往还包括多项证明性的客观事件描述，上述示例未考虑企业实际情况，仅作为说明性举例，并不具有约束性。

3.2 药品 GMP 缺陷案例分析

基于关于药品 GMP 检查缺陷分级和描述的研究和分类示例，从部分药品监管/检查机构的缺陷中挑选了一些典型性缺陷进行案例分析，通过对这些案例的分析将有助于更深入的了解缺陷的描述和分级方式，特别是在缺陷的合并与组合方面。

案例 1（检查机构：WHO，缺陷级别：主要缺陷）：生产工艺中关于除菌滤过发现的缺陷如下：A 产品生产中唯一的无菌过滤点位于原液配制工序，原液配制后可在塑料袋中保存最长 12 个月，保存期间可进行无菌配制分装。（1）在 A 产品的配制分装工序中缺少任何无菌过滤点。（2）用于原液除菌滤过后的过滤器完整性检测程序（扩散流）在验证期间未等得到正确的测试（泡点测试）。使用后的完整性检测在验证中对泡点法进行了确认，但日常生产中确依据过滤器厂家报告标准使用了扩散流法。在案例 1 中，包括 2 项与除菌滤过相关的问题，结合产品实际生产工艺情况和产品特性分析，其中问题 1 单独已可作为主要缺陷，但基于相同问题合并原则，缺陷描述中将问题 1 与问题 2 合并后作为一

条缺陷。即当检查发现某一项问题单独即可作为严重缺陷或主要缺陷时，仍需将检查发现的与其相关的其他问题合并作为一条缺陷，且需要注意在缺陷内部排序方面应当根据问题严重程度按序排列。

案例 2（检查机构：美国 FDA，缺陷级别：严重缺陷）：未遵循实验室控制程序：企业在高效液相色谱（HPLC）和气相色谱（GC）的电子数据方面存在严重偏离实验室控制程序规定和药品生产质量管理规范的情况。在销售 X 的中间产品和原料药产品中发现了以下类型的数据篡改行为：（1）20XX 年 X 月 X 日或之后，企业的检验员将 GC 电脑时间修改至 201X 年进行检测，伪造了至少 6 个稳定性试验样品（时间点）残留溶剂的检测结果。涉及 4 批销售至 XX 的原料药。此外，企业的检验员为了获得报告中合格的结果进行了多次进样，并永久的删除了其中不符合预期或不合格的结果。如批号为 #JP00X 原料药 A 长期稳定性试验，在 12 个月时间点时的残留溶剂 GC 检测中检验员将 GC 的电脑时间调回到 201X 年 X 月 X 日，伪造稳定性试验结果。还使用上述方法伪造了其他稳定性结果，包括批号 #JP00A、#JP00B、#JP00C、#JP00D、#JP00E 原料药 A 长期稳定性试验（25℃/65%相对湿度）在 6、12、36、24、18 个月时间点时的残留溶剂 GC 检测。（2）样品检测过程中发现将要出现不符合预期或不合格的结果时即中止检测，造成无法创建永久性数据文件，而临时储存器中数据被删除。检验员修改 HPLC 计算机的时间，并重复检测，直至获得预期结果。当检验员中止检测时，企业的软件未设

置自动创建结果文件。在检查 A 原料药粗品杂质检测 (HPLC) 的审计追踪时发现, 检验员在完成样品进样检测前经常中止进行检测。检验人员多次修改控制 HPLC 的计算机时间重复检测, 直至获得可接受或符合的结果。如在批号为#CP00A 原料药粗品 18 个月室温稳定性试验的杂质 HPLC 检测中, 201X 年 X 月 X 日 10:04 进行第 1 针进样检测, 29 min 后 10:33 中止了该检测 (运行时间=30 min), 未创建结果文件, 将 HPLC 的电脑时间改为 10:05, 进行第 2 针进样检测, 并报告这次检测结果。3. 所有 A 原料药 HPLC 的电子检测数据 (含量和杂质) 均无法检查。质量部门解释其“丢失”了每半年一次备份的所有备份件 (DVD 光盘)。这导致无法判断销售至 X 的 A 原料药质量检测结果。案例 2 是典型的严重数据可靠性缺陷, 通过对质量控制实验室深入检查, 将企业存在的所有涉及操纵数据的问题进行客观事实描述与合并的基础上, 对问题的行为也进行了总结概括。对于数据可靠性问题的检查及其缺陷分析已包括在之前的研究中^[10-11]。需要注意的是此类缺陷中对具体发现问题详细、客观的描述, 以及必要的总结概括, 重点区别真实性与规范性差异, 结合缺陷对产品质量的影响程度和范围进行综合分析。针对本实例, 需要注意美国 FDA 的缺陷表 (483 表格) 中通常不包括缺陷分级^[8], ECA 有关报道中也提及美国 FDA 不对缺陷进行分级^[9], 但美国 FDA 工作人员曾表示其内部工作程序中包括缺陷的分级, 上述缺陷的分级为笔者依据缺陷分级原则进行的划分。

案例 3 (检查机构: 日本 PMDA, 缺陷级别: 一般缺陷): 在原材料仓库发现企业在虫害控制方面存在以下问题: (1) 墙与门之间存在缝隙, 飞虫与爬虫可以轻易进入仓库。且由于虫害控制设施靠门安装, 其产生的灯光通过门与墙之间的缝隙照射到仓库外部, 可能吸引仓库外部的昆虫进入仓库。(2) 在仓库内使用的木质托盘上发现了蜘蛛网。(3) 尽管对捕获到的昆虫进行了监测, 但未建立行动限度。该缺陷案例中, 针对原材料仓库发现在虫害控制方面发现了所有问题进行了合并, 其中包括现场检查发现的不符合现象, 也包括程序文件规定内容。

案例 4 (检查机构: 欧洲 EDQM, 缺陷级别: 主要缺陷): 变更控制管理方面发现了以下观察项: (1) 关于某项分析方法的变更控制 (CC-XXX) 中: (a) 在 1.2 节“提出变更”部分未清晰描述具体需

要实施的变更。该部分描述到对 A 品种的中间体和产品将有多个与分析方法相关的变更, 但有大量变更未描述, 如在有关物质 HPLC 分析方法中取消样品溶液稀释操作。(b) 在 2.3 节“变更行动计划”部分未识别到需要进行的分析方法验证, 进而导致未开展分析方法验证。唯一能提供的文件是使用 2 种方法对稳定性样品进行测试的“等效性报告”。(c) 变更控制文件与相关文件“A 品种有关物质分析方法变更证明”之间未进行交叉索引。(2) 关于产品 C 的生产中: (a) 发现变更控制 (CC-001 和 CC-002) 中未能提供充分的信息说明决定采用更高容量的设备仍适用于其预期用途。如缺少关于链接、物料、功能、溶剂与媒介等信息。此外, 缺少变更设备的对比信息表。(b) 由于干燥设备容量较小, 导致湿物料必须分为 2 个部分, 并分别进行干燥。变更控制文件中没有强调这部分内容及其任何潜在的风险。(3) 关于变更控制程序 (编号: QA-XXX): (a) 范围未包括涉及计算机化系统的变更 (如软件升级等); (b) 文件中未能提供当引入新产品时需要进行哪些风险评估的充分说明。此问题也在 20XX 年引入新产品 A 的变更控制 (CC-003) 中观察到。在案例 4 中, 将检查在变更控制方面发现的程序规定和多个变更控制事件中存在的多项问题进行了合并与分组, 进而认为该企业变更控制系统不完善, 与 GMP 要求有较大偏离, 最终分级为主要缺陷。对于变更控制、偏差处理、超标与超常结果处理、纠正与预防措施、投诉管理等质量管理系统各要素均可参照此缺陷描述方式, 将企业在对于程序文件规定、具体处理事例和记录中存在的不足进行合并, 并分组作为一条缺陷提出。根据实际情况, 也可考虑从质量保证系统角度将发现的缺陷进行合并, 针对质量保证系统提出一条缺陷。

从上述缺陷实例可以发现, 缺陷的合并与组合在国际药品监管/检查机构开展的检查中已广泛使用, 随着我国药品检查与国际药品检查进一步接轨, 此方面的内容在 GMP 符合性等生产企业相关检查中将持续得到加强。其中需注意在缺陷的合并与组合中, 当同一缺陷问题与多个方面相关时, 应基于实际缺陷分级情况进行适宜的分组, 既突出问题的严重程度, 又能保证缺陷分级的科学性和客观性。

4 结语

缺陷分级是药品 GMP 检查工作中最重要的环节之一, 为了保证该项工作的科学、合理, 多数国

家药品检查机构都具有 GMP 缺陷的最终决定权,现场检查组在末次会上将会明确告知企业现场检查期间的缺陷分级仅是检查组的初步判断,最终缺陷情况将由药品检查机构最终决定。GMP 缺陷的分级往往决定了检查的结果,统一的分级标准和原则是保证不同药品检查机构及检查员缺陷分级一致性的前提和基础。本文以 PIC/S GMP 缺陷分级指南为基础,结合国内外法规规定和具体实践,对基于风险的 GMP 缺陷分级方法、流程和原则进行了分析和探讨,以期为我国制药行业和药品检查机构更好地理解国际药品 GMP 检查缺陷分级标准提供参考,为促进与国际药品检查工作的进一步接轨提供基础信息。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 国家药品监督管理局. 国家药品监督管理局启动药品检查合作计划(PIC/S)预加入申请工作 [EB/OL]. (2021-09-29) [2023-02-26]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/yaowen/ypjgyw/20210929162552105.html>.
- [2] 国家药品监督管理局. 国家药监局研究推进加入 PIC/S 工作 [EB/OL]. (2022-06-29) [2023-02-26]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaowen/ypjgyw/20220629093952150.html>.
- [3] WHO. Guidance on good manufacturing practices: Inspection Report [EB/OL]. (2016-10-31) [2023-02-26]. <https://www.who.int/publications/m/item/guidance-on-good-manufacturing-practices-inspection-report>.
- [4] PIC/S. PIC/S Inspection report format: inspection Report [EB/OL]. (2007-9-25) [2023-02-26]. <https://picscheme.org/docview/3461>.
- [5] 国家食品药品监督管理总局. 药品生产现场检查风险评定指导原则 [EB/OL]. (2014-05-13) [2023-02-26]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20140513120001350.html>.
- [6] PIC/S. PIC/S Guidance on classification of GMP deficiencies [EB/OL]. (2019-01-01) [2023-02-26]. <https://picscheme.org/docview/2303>.
- [7] 颜若曦. 基于药品生产六大系统的检查实践研究 [J]. 中国药物评价, 2022, 39(5): 431-435.
- [8] 颜若曦, 曹轶, 董江萍. FDA 对我国药品生产企业检查分析 [J]. 中国新药杂志, 2020, 29(15): 1697-1701.
- [9] ECA. A global Approach to Classification of GMP Deficiencies [EB/OL]. (2018-11-11) [2023-02-26]. <https://www.gmp-compliance.org/gmp-news/a-global-approach-to-classification-of-gmp-deficiencies>.
- [10] 颜若曦, 曹轶. 药品生产企业数据可靠性缺陷分析 [J]. 中国药物警戒, 2018, 15(1): 20-23.
- [11] 颜若曦, 曹轶, 董江萍. 药品注册核查中对数据管理要求的研究 [J]. 中国新药杂志, 2022, 31(2): 160-164.

[责任编辑 解学星]