

# PMDA实施GMP审计中的不符合事例以及 企业质量文化

(独)医药品医疗器械综合机构  
质量管理部 森末 政利

# 今日内容

- ▶ 生产厂家等级评定
- ▶ 谋求与国际接轨的审计
- ▶ 审计过程中的缺陷事项以及不符合事例
  - ▶ 现场审计前由生产销售商进行的确认
  - ▶ 现场审计时的重大缺陷事项
  - ▶ GMP不符合事例
- ▶ 从事例得出的启示
- ▶ 总结

# 今日内容

- ▶ 生产厂家等级评定
- ▶ 谋求与国际接轨的审计
- ▶ 审计过程中的缺陷事项以及不符合事例
  - ▶ 现场审计前由生产销售商进行的确认
  - ▶ 现场审计时的重大缺陷事项
  - ▶ GMP不符合事例
- ▶ 从事例得出的启示
- ▶ 总结

# 生产厂家等级评定

- ◆根据PMDA现场审计结果，对生产厂家进行S, A, B, C, D等级评价  
 (对缺陷事项的程度、数量以及每个子系统的情况进行最终评价、分级)  
 D: 不合格生产厂家      C: 合格但是需要持续改进的生产厂家

主要地域	现场审计次数 2007.12-2014.10	级别评定		合计	C, D比例 (%)
		C	D		
亚洲 (除日本)	273	80 #####	7 (3)	87	32%
E U	127	7 (2)	0 (0)	7	6%
北美	88	8 (0)	1 (1)	9	10%
中南美	6	1 (1)	0 (0)	1	17%
日本	485	100 #####	5 (5)	105	22%

( )内是更新审计的次数 (\*: 包括现场审计)

- 亚洲地域C, D比例依然很高。
- 在更新调查过程中D是问题。

强化监控体制

# 今日内容

- ▶ 生产厂家等级评定
- ▶ 谋求与国际接轨的审计
- ▶ 审计过程中的缺陷事项以及不符合事例
  - ▶ 现场审计前由生产销售商进行的确认
  - ▶ 现场审计时的重大缺陷事项
  - ▶ GMP不符合事例
- ▶ 从事例得出的启示
- ▶ 总结

# 「医药品及医药部外品生产管理和质量管理标准的相关法规解读」的背景

## 整体内容

- ▶ 国际接轨性
  - ▶ GMP标准与PIC/S的接轨性
  - ▶ ICH Q8/Q9/Q10的实施
    - ▶ 基于风险、基于科学

## 验证标准

- ▶ ICH / 其他国家指南中出现的新的工艺验证手法
  - ▶ Continued/Continuous Process Verification

# 为确保质量应当考虑的事项

## 应纳入到GMP执行通知中的内容

### ● 全球性视角、充分确保质量

1. 将风险管理的概念体现到所有的通知中
2. 实施产品质量审查（年度回顾）
3. 管理原材料生产商（供应商）
4. 对成品、原料药的稳定性实施监控
5. 留样（不仅限于成品，关键原材料也有必要留样保管）
6. 全面修订验证标准（验证主计划、DQ/IQ/OQ/PQ、产品的生命周期、技术转移、工艺验证等）

◎ 通过将以上内容纳入到具有较强约束力的“执行通知”中，以促进与国际GMP标准接轨

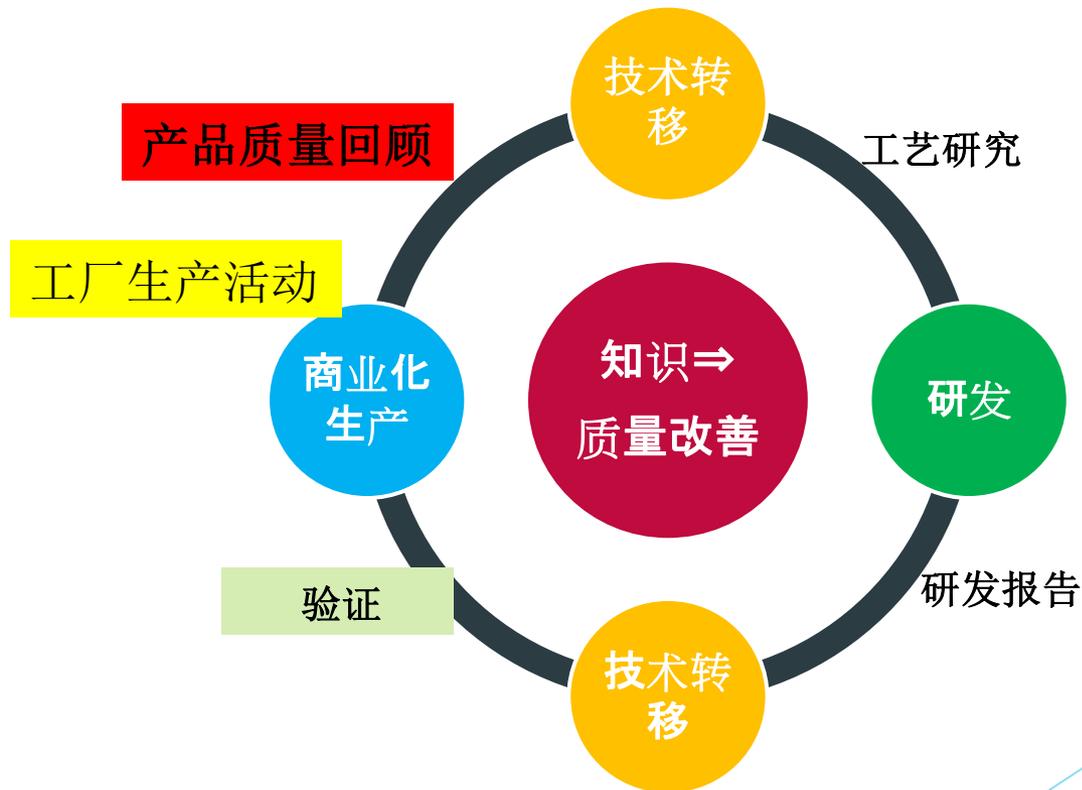
# 质量风险管理的应用

## <通知正文 记 第1>

**质量风险管理**是合理生产医药品或医药部外品的质量体系即**GMP生产·质量管理体系的构成要素**，同时也是**识别质量潜在风险、对生产工艺进行科学评价以及管理的主要手段**。生产厂家可以把**质量风险管理**作为促进持续改善生产工艺运行性能及产品质量的**有效评价方法**。

# 质量风险管理的应用

## 产品生命周期



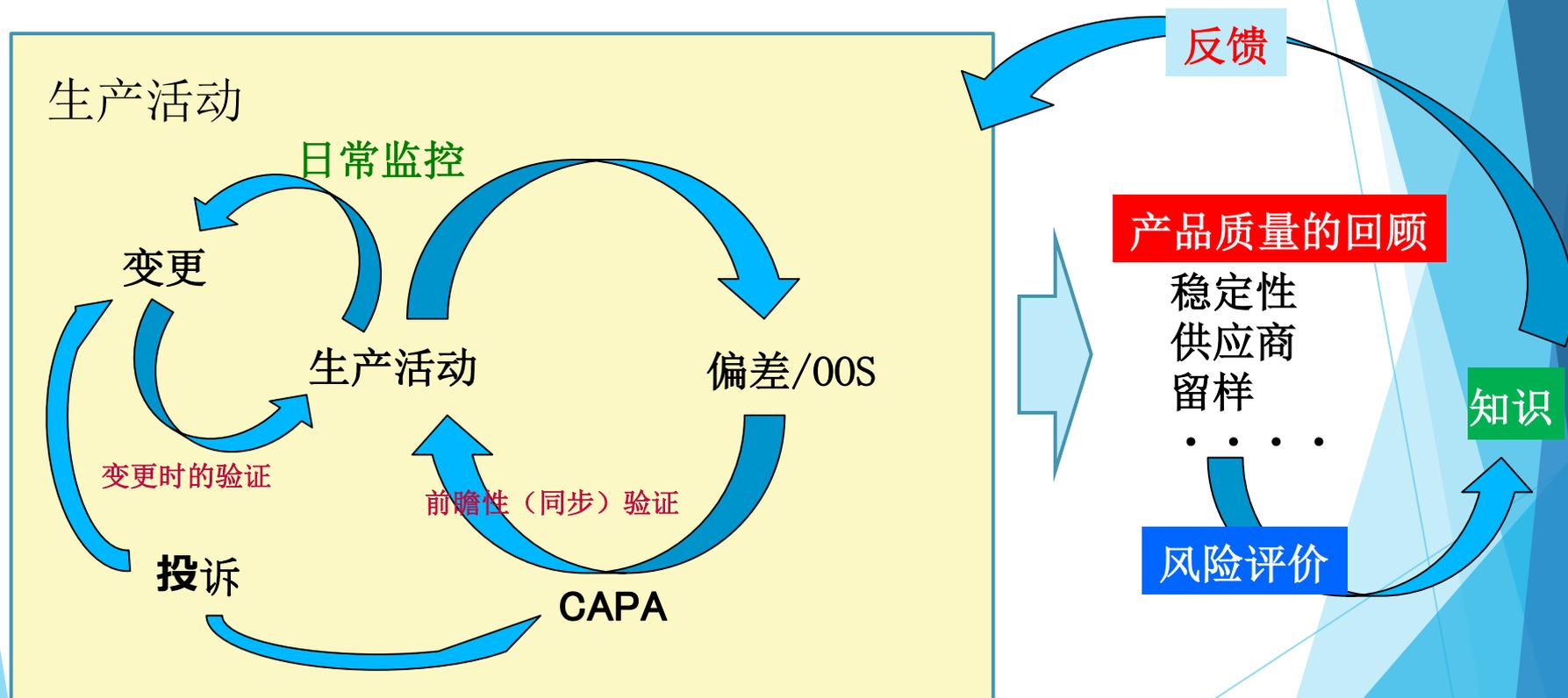
# 产品质量回顾

## <通知正文 记 第 2 >

GMP法规第 5 条中规定的生产・质量管理活动包括对**产品质量的回顾**。**产品质量回顾**是指：通过**定期或不定期**的对产品质量的结果・情况等**进行审查・分析**，**确认产品是否在合理的管理状态下进行生产**，**是否有改善的余地**。

# 质量风险管理的应用

## ~生产活动和风险管理~



# 符合GMP要求的设施

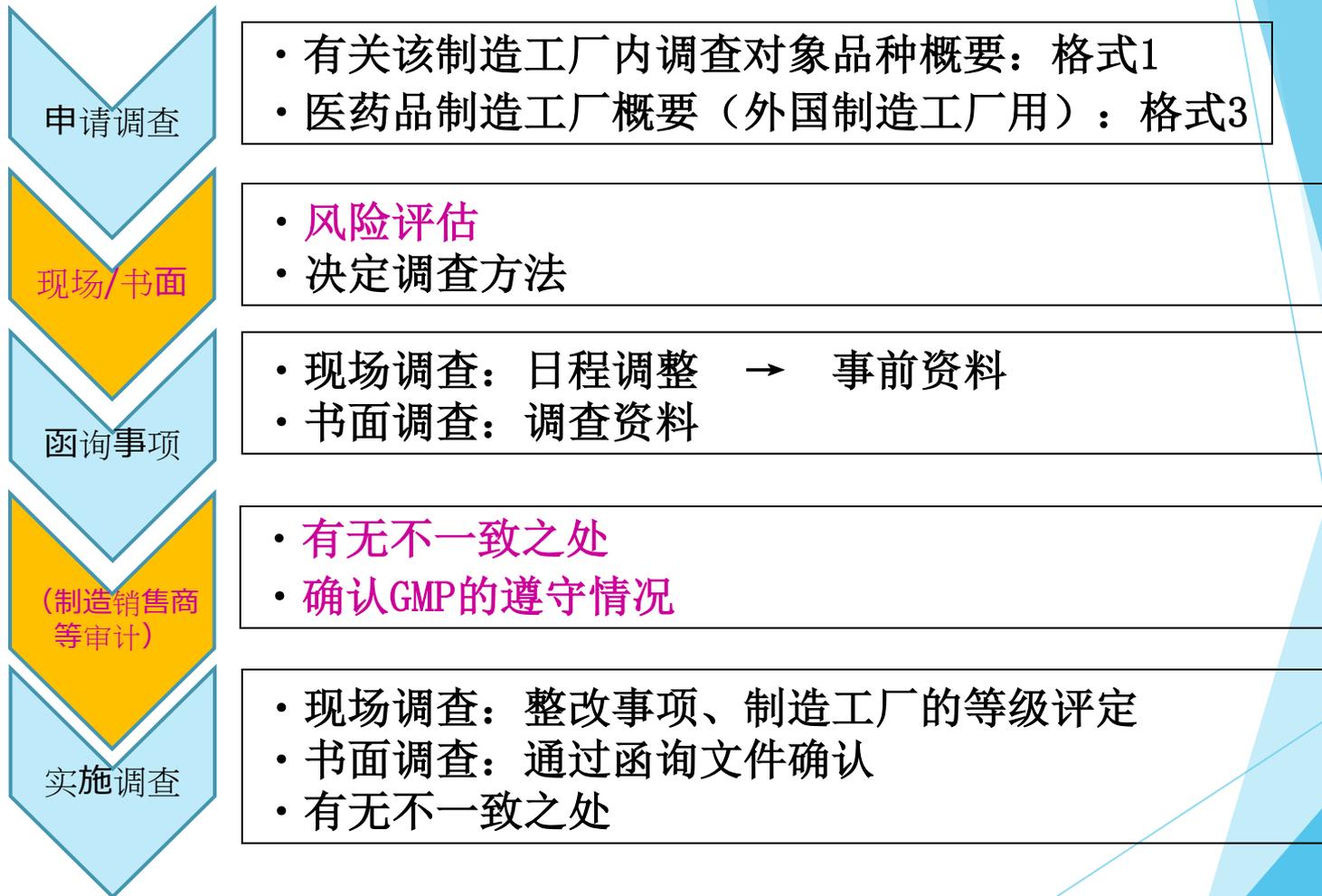


基于风险管理、创建科学化的工厂运营方式

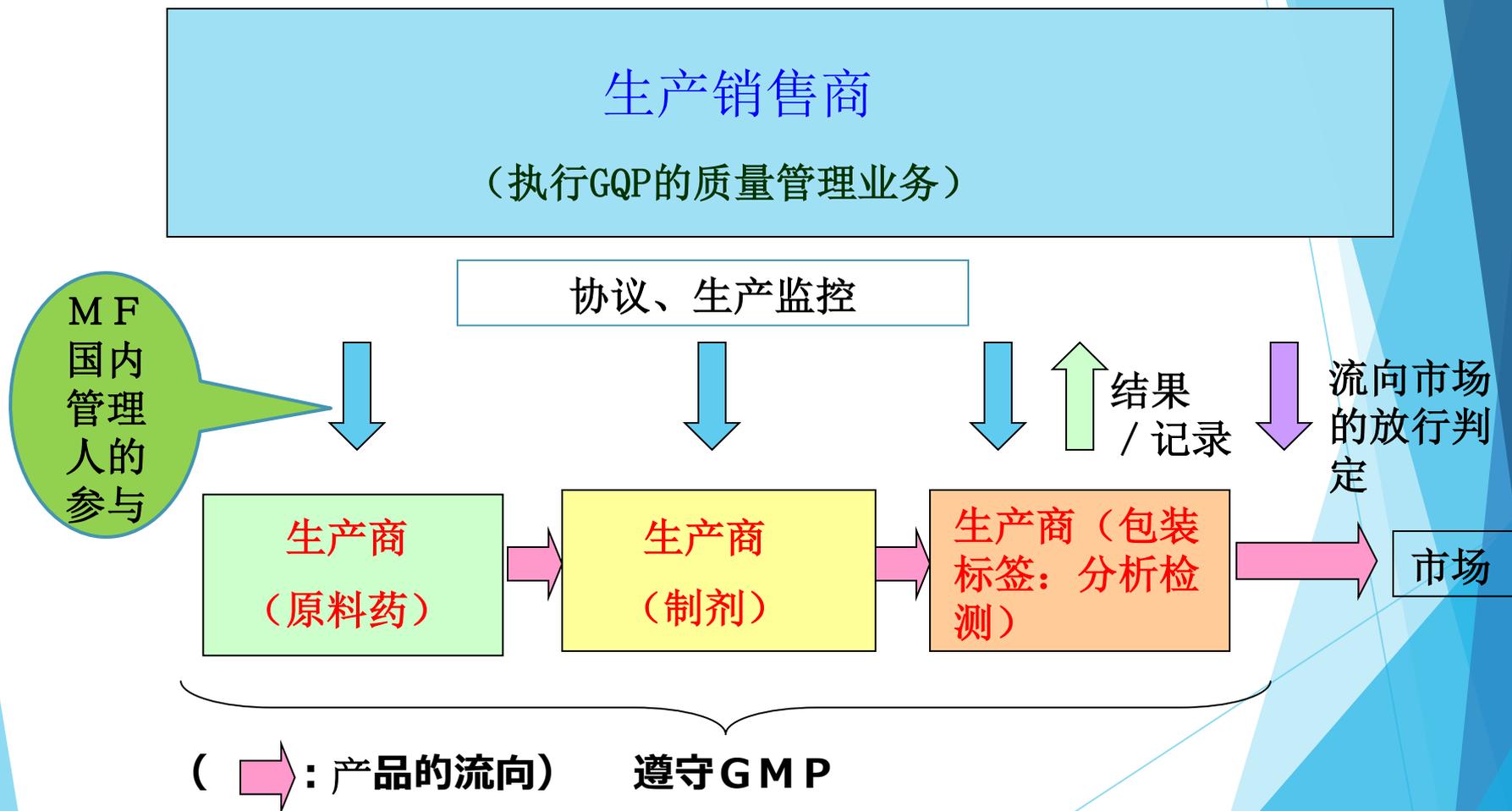
# 今日内容

- ▶ 生产厂家等级评定
- ▶ 谋求与国际接轨的审计
- ▶ 审计过程中的缺陷事项以及不符合事例
  - ▶ 现场审计前由生产销售厂家进行的确认
  - ▶ 现场审计时的重大缺陷事项
  - ▶ GMP不符合事例
- ▶ 从事例得出的启示
- ▶ 总结
- ▶

# 从申请调查至开始调查



# GQP及质量协议



# 生产销售商的提前审计中发现：

- ▶ 缺少生产管理和质量管理相关的记录
- ▶ 缺少审计产品所需要的生产设备
- ▶ 没有在接受审计的工厂进行生产
- ▶ GMP管理不符合规定

# 今日内容

- ▶ 生产厂家等级评定
- ▶ 谋求与国际接轨的审计
- ▶ 审计过程中的缺陷事项以及不符合事例
  - ▶ 现场审计前由生产销售商进行的确认
  - ▶ 现场审计时的重大缺陷事项
  - ▶ GMP不符合事例
- ▶ 从事例得出的启示
- ▶ 总结

# 重大缺陷事例（1）

## 1. 内容

国内注射剂工厂（生物制剂）。特别调查。

## 2. 违反和疑似违反条款

省令第12条、第15条、第21条

已发现所放行的产品使用了过期原料药，依然继续放行。

（1）放行判定时对重要事项的审核不够严谨，导致放行负责人没能把握使用了过期原料药的情况。在发现问题之后，并没有对原料药的质量以及可能产生的影响展开调查，同时对库存产品的重新评价也不够充分。

（2）偏差后的应对处理

①质量部门对原料药的使用期限设定错误，重新下达操作指令时却没有作为偏差来处理，只是根据下达指令者的主观判断采取了另一种措施。

②为了确认原料药的质量，以转用原料药不具有分析方法为由，没有对产品进行必要的稳定性试验和杂质分布研究。

（3）留样的保管

没有对原料药进行留样保管。

# 重大缺陷事例（2）

## 1. 内容

国内注射剂工厂（化学医药品）。审批前调查。

## 2. 违反和疑似违反条款

省令第13条、第20条

为了确保设备仪器的性能，应每批生产后进行维护保养，但是故意懈怠此项作业，而且对发生重大偏差的PV依然判定成立。

（1）作为生产设备的特性，搅拌轴与容器连接处的机械密封发现有料液渗出。为了顺利地进行生产，每批生产完之后都必须对该密封部分进行维护保养（封盖）。但是该操作没有形成相关文件，只是通过临时指令来处理。

（2）根据PQ、不同的料液可发现带有机机械密封结构的设备存在问题，尽管已经在讨论引进无密封设备的必要性，但依然采用了问题设备进行PV验证。

（3）PV时约有18-50%的料液流出，但是质量部门无视设备存在的问题，依然判断PV成立。

# 重大缺陷事例（3）

## 1. 内容

海外原料药工厂（化学医药品）。特别调查。

## 2. 违反和疑似违反条款

省令第10条、第11条、第12条、第13条、第15条

为了赶生产计划，遵照工厂管理人员的指示，对偏差事项不采取合理的应对措施，将原料药放行出货。

（1）质量管理负责人对外观检查所发现的黑色异物，不进行充分的调查，将其判断为原料药的结块，发货给制剂工厂。

（2）在生产过程中，将含有生成物的反应液装到未经清洗确认的废弃储罐中，尽管发现了该偏差，但没有展开充分的偏差调查，只是进行了常规的产品分析就判定可以放行出货。

（3）尽管中间体的杂质指标不合格，但是满足最终产品的质量要求，所以质量部门判断为合格产品。

（4）没有验证过清洗方法，每次都是清洗到合格为止。

（5）没有按照反应釜的相关规程进行定期维护。

（6）作为重要仪表的温度计，尽管校正不合格，依然判定为合格。

# 今日内容

- ▶ 生产厂家等级评定
- ▶ 谋求与国际接轨的审计
- ▶ 审计过程中的缺陷事项以及不符合事例
  - ▶ 现场审计前由制剂厂家进行的确认
  - ▶ 现场审计时的重大缺陷事项
  - ▶ GMP不符合事例
- ▶ 从事例得出的启示
- ▶ 总结

# 不符合事例（1）

## 1. 调查对象

海外无菌制剂制造工厂（冻干制剂）。定期调查

## 2. 违反条项 省令第23条第1项 第24条第1项 无菌区域（A级）生产环境问题造成缺乏无菌保证。

（1）在A级生产区内，装玻璃瓶、封橡胶栓、将灌装品移送到托盘上的操作，确认灌装量的取样操作、筛除次品、将灌装品移送到冻干机内的操作过程中，是由操作人员用手一个个搬运托盘等，人为参与的操作较多，甚至在A级区域内，

没有形成气流的单向流动，虽然注意到该情况，但是未能及时改善。而是继续进行生产。

（2）灭菌后的玻璃瓶和橡胶栓拿到B级区域内临时保存之后， $B \rightarrow A \rightarrow B \rightarrow A$  以及直至投入生产线为止，一直横穿在不同洁净级别的区域内。对A级区域造成了污染。

# 不符合事例（2）

## 1. 内容

海外制造工厂（原料药）。定期调查。

## 2. 违反条项

省令第6条、第10条第1项第3号・5号、第11条第1项第1号・2号、第14条第1项1号・2号、第15条、第16条第1项第2号・3号、第19条第1项第3号

各种记录几乎没有。

（1）管理监督体系没有得到运用。

虽然有偏差管理、投诉管理（品质信息管理）等规程书，但**没有任何记录**。

**操作人员不知道什么叫“偏差”（能力、教育培训不足）。**

（2）无法确保检验数据的可靠性。

仅有检验结果，**没有任何检验记录**，因此不清楚是否真做过检验。

（3）没有实际的生产量记录。

**收量、收率不明**。余数怎样处置无法追溯。

# 不符合事例（3）

## 1. 内容

国内制造工厂（生物医药品）。特别调查。

## 2. 违反条项

省令第6条第1项、第10条第1项第9号、第12条第1项、第15条第1项第1号

（1）制造工厂已判定出货放行的产品，因为发生偏差，经常有开封、再封装的包装行为，但是这些偏差都记载在非GMP文件的“操作记录”上，**GMP要求的生产记录上未保留任何记录。**

（2）品质部门未掌握上述偏差，**没有重新进行出货判定就出货。**

（3）上述处理虽然按负责人的指示进行，但具体经办者未认识到将偏差记载到GMP文件中的必要性。

# 不適合事例（4）

## 1. 内容

海外制造工厂（无菌原料药）。定期调查。有产品在国内不经过无菌化工序就直接制剂化（灌装）向市场出货。

## 2. 违反条项

违反省令第23条第1项第1号、第24条第1项第1号・3号・7号。

设备・操作两方面都缺乏无菌性保证、微生物污染风险极高。

（1）灭菌后的直接接触容器的操作

灭菌后的容器由于在10,000级环境下使用，虽然得到了改进，但设置的洁净台缺乏合格性。

（2）应无菌性投入原料的投入环境问题。

应该在无菌区域内的投料实际在10,000级环境中进行了操作。为了改进虽然设置了洁净台，但洁净台设计不合理，无法确认其达到了无菌性环境。

（3）线上操作的作业者没有实施无菌操作

⇒实施无菌操作方面，没有接受足够的培训。

# 不適合事例(5)

## 1. 内容:

海外生产工厂（原料药粗品）。重大变更（工厂追加）调查。

## 2. 违反和疑似违反条款

GMP省令第6条、第9条1号、第10条、第12条4号、第15条、第20条等

文件管理、偏差管理、放行管理等质量体系整体、以及厂房设备的维护管理，没有得到合理的运用，可能会带来不良药品被放行的风险。

### (1) 质量体系的不合理运用

- 工厂的各负责人**不理解**自身的**职责**，没有履行各自职能

### (2) 偏差管理的不合理运用

- 没有建立偏差管理负责人进行合理审查、**合理判断的体系**

### (3) 放行程序的不合理运用

- **没有经过放行负责人的批准**（偏差和变更等情况逸）就放行产品

### (4) 厂房设施的不合理运用

- 生产所使用的主要设备仪器**未进行合理的维护保养**

### (5) 生产管理的不合理运用

- **没有实施**公司内控标准的**分析**，伪造虚假记录

# 不適合事例(6)

## 1. 内容:

海外生产工厂(原料药粗品)。特别调查、更新调查。

## 2. 可能违反以下条款

GMP省令第6条第3项、第14条第1项第1号及第19条1项第1号 等  
合理配备有能力的员工,根据变更管理、SOP进行的操作

### (1) 缺乏遵守GMP法规的意识

- 从生产操作中可发现每个员工对GMP法规理解的参差不齐
- 管理负责人没有发现标准文件的批准日期被倒填以及COA的笔误
- 管理负责人对GMP操作的审核和批准不合理

### (2) 教育培训

- 个人为主体
- 教育培训作为GMP组织的一个环节没有发挥作用

### (3) 不合理的变更管理

- 分析方法的变更或重新解析处理由操作人员自行判断实施
- 不需要向负责人汇报 • 经过批准的SOP

# 今日内容

- ▶ 生产厂家等级评定
- ▶ 谋求与国际接轨的审计
- ▶ 审计过程中的缺陷事项以及不符合事例
  - ▶ 现场审计前由生产销售商进行的确认
  - ▶ 现场审计时的重大缺陷事项
  - ▶ GMP不符合事例
- ▶ 从事例得出的启示
- ▶ 总结

# 工厂的意识

生产设备处于不良状态

计量仪器（温度计等）的校正不合格

清洗方法不合理

工厂管理人员缺乏遵守GMP的意识

.....

符合产品的规格分析

没有问题

# GMP定义

被动的活动

GMP是工厂生产管理和质量管理方法的标准，必须要遵守药事法规的要求。

主动的  
活动

是保证产品质量的手段

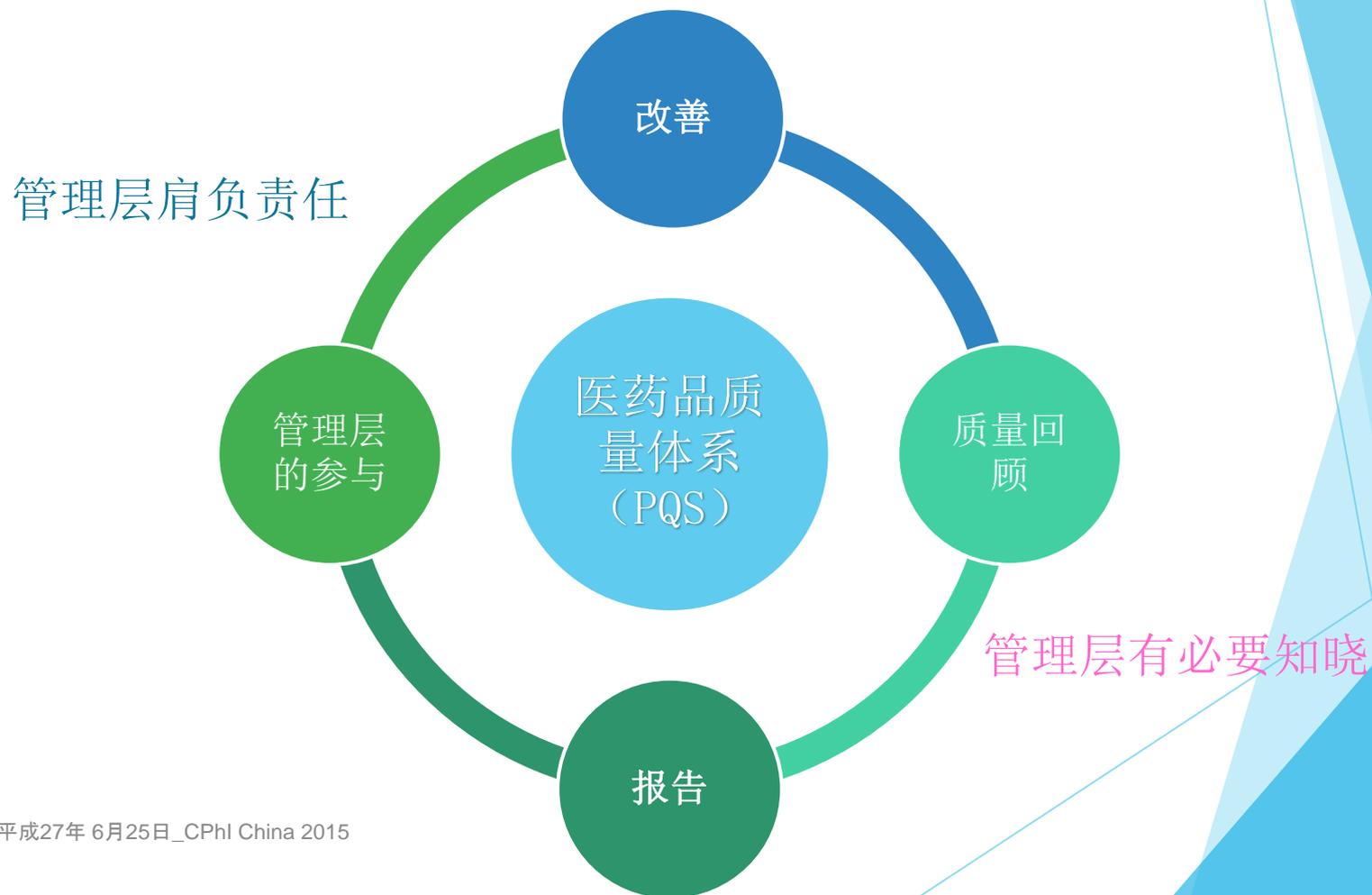
# GMP执行情况的管控

- ▶ 有无并且是否遵循质量方针
- ▶ 达到所设定的质量指标
  - ▶ 并非生产指标
- ▶ 实现合理的资源配置
  - ▶ 人、物、财···资源的优化配置
  - ▶ 提供必要的资源
- ▶ 切实有效的内部信息传递



## 质量回顾

# 促进GMP管理



# 今日内容

- ▶ 生产厂家等级评定
- ▶ 谋求与国际接轨的审计
- ▶ 审计过程中的缺陷事项以及不符合事例
  - ▶ 现场审计前由生产销售商进行的确认
  - ▶ 现场审计时的重大缺陷事项
  - ▶ GMP不符合事例
- ▶ 从事例得出的启示
- ▶ 总结

# 行在法前

- ▶ 企业整体的合规守法意识
- ▶ 管理层充分把握公司状况
- ▶ 对员工开展启蒙教育
- ▶ 赋予所有员工在生产“与生命息息相关产品”的责任感
- ▶ 建立企业稳固的质量管理体系进行应对  
质量方针→质量指标→质量回顾

**官方审计也只是抽查。企业应该身负重责，确保产品质量才是根本。**

# 教育培训的重要性

- 通过定期的GMP培训可以让员工认识到确保质量的重要性。
- 针对新的重要内容、新的规程书等如果不及时开展教育则失去意义。
- 是否已经对必要的员工无一遗漏的开展培训？通过培训记录把握已培训人员、未培训人员。
- 执行GMP重大判断的管理人员是否也纳入到培训对象？

# GMP活动的根本

- 基于风险的理念

- 设想最坏状况，找出风险隐患。
- 基于风险理念，寻求合理性。
- 必须具备预见性以应对不断变化的风险
- 条理清晰的向他人解释说明。

- 加强质量保证体系

- 生产厂家的质量管理体系是确保质量的根本。稳固的管理体系可以确保高水准的产品质量。

- 加强质量教育

- 由员工营造企业文化

谢谢。