

药品GMP质量管理体系中变更控制、偏差管理、质量风险管理分析

陆琳

华北制药金坦生物技术股份有限公司

[摘要]药品GMP质量管理体系包括变更控制、偏差管理、质量管理等。变更控制能够及时调整生产进度,提高对药品质量的监测水平,降低药品安全事故发生概率。偏差管理是对药品生产过程中的异常现象进行分析,找出问题并提出相应的解决措施,以减少药品质量安全事故。质量风险管理是指通过对风险进行预测、判断,根据现有的风险状况,制定相应的对策,逐步降低风险,改善产品的质量。

[关键词]GMP体系;变更控制;偏差管理;质量风险管理

[DOI] 10.12252/j.issn.2096-627X.2020.03.707

随着经济的发展,医药公司数量逐渐增多,但其产品质量却出现了诸多问题。如果医药企业在生产过程中没有做好监督,将无法保证药品的质量,进而造成用药安全事故。药品GMP质量管理体系的宗旨是对药品的质量进行统一和监督,主要包括变更控制、偏差管理、质量管理等。本文将结合自身工作经验,围绕这三点展开详细分析。

一、变更控制

在药品GMP质量管理体系中,变更控制可以根据生产需要适时地调整药品的生产计划,更好地监控药品的质量,减少药品安全事故的发生。

(一) 变更控制的内容

变更通常可分为次要变更和主要变更。次要变更,是指在不需要确认的情况下,改变的范围不会对质量产生任何影响。主要包括:对原材料质量指标进行检验的项目数目增加,或者增加了对产品的检验;对非主要原料供应商进行更改;其他合理的生产过程及品质标准的调整。主要变更是指生产质量(安全性、有效性)或与登记标准直接相关的变化。主要包括:主要工艺、工艺参数的变更、工艺设备的替换、原材料的变更、配方的变更。

在GMP质量管理体系中,变更控制的主要目标是对原材料、包装材料的质量检验、生产操作、生产环境、生产设施改善和变化。在具体实施的时候,主要是对药物的工艺参数进行修改,对生产过程中的设备进行替换,对原材料和药物的配方进行调整,对整个生产过程的参数进行相应的调整。在进行变更控制之前,药品生产企业的负责人必须向上级提交一份变更报告,将变更的原因、具体的内容、效果等进行阐述,然后由评估部门对整个变更控制方案进行评价,并对变更的风险进行确认。在此基础上,各部门分工合作,并对其进行记录和分析,以便为今后的变更控制提供参考。

(二) 变更控制的流程

在现有的研究中,GMP质量管理体系的变更控制应当包含申请变更、评估、制订、上报等,都要遵循一定的程序。

一是变更的申请。根据公司制订的变更管理制度,由各部门主管将变更的内容(变更之前的状态、变更后的设想)、理由,需要协调的部门和可能的结果等,提交给质量主管。二是变更的评估。质量检验部门成立变更审核小组,

并对其进行审核。评估的主要问题有:变更程度、风险评估、验证、附加检查、稳定性检查、变更注册信息等。三是执行方案的改变。更改将由变更申请部门进行,并在质量主管的协调下进行沟通和跟进。如果有可能影响到药品的品质,应该在更改之后进行至少有3批次的药物连续检测,并对特定的产品进行风险评估或者持续稳定性研究。四是正式实行。在变更结束后,由质检部负责对已做好的资料进行整理,并审核原记录。经过修订后的产品必须达到合格的质量要求,得到认可后正规执行。变更完成后,将变更资料(申请表、变更方案、原始记录等)存入档案,变更或更换需要变更的档案。

二、偏差管理

在制药企业中,一个微小偏差都会给产品的质量带来很大的危险。在制造过程中,偏差是各个制造厂商能够及时地找到问题、改进产品质量、完善质量体系的有效途径。偏差管理对于药品生产过程中的质量管理有着十分重要的作用,可以及时地检测出偏差的存在,并按其程度进行分级,之后进行相应的处理。偏差管理通过对药品生产过程中每一环节的异常进行分析,找出问题并采取相应的措施,以减少药品质量事故的发生概率,提高药品的质量。

(一) 偏差的定义及产生原因

在生产过程中,不能完全避免偏差,必须通过建立健全的偏差管理体系来对其进行有效的控制。偏差可以分成主要偏差和次要偏差。主要偏差会造成产品返工,收回,甚至被销毁。次要偏差不会对产品的品质有任何的影响或者仅对产品质量有微小影响。在实际生产中,偏差是不可避免的,而建立完善的偏差管理体系,能够有效地减少和控制偏差。

造成偏差的原因有很多,其中有:生产中的具体操作与指令不一致,操作步骤的变化、操作错误等都可能造成偏差;在生产过程中,温度、频率、时间等因素的变化;生产中出现不正常情况,如设备突然停机,设备部件损坏,水电气故障,生产环境温度,湿度变化等;药品生产中所用材料与产品的产出率与规定不符,原料均衡及关键工艺的产物产量未达到需求;员工变动,操作技术等;加工工艺与工艺规范不符,比如:原料的变化、工序的变更、工序的增减、工序的增减、工艺错误等;没有达到洁净区的温度、湿度、压

差等环境；重要人员的变化等

（二）偏差的调查和处理

偏差的辨识是偏差处理的出发点。发生偏差后，需要暂停生产，工作人员必须向有关部门汇报，说明偏差情况，并填写偏差调查表。由各部门主管进行紧急处理（如有重大问题，可向上级汇报），并对其进行调查，将其提交给质检部。在填写调查表时，尤其要注意每一个细节，详细说明具体的情形，以及对偏差的初步处理。质检部审查偏差调查表，并依据其对产品品质的影响，针对次要偏差采取防范和改正措施，避免偏差的重复发生。最终检验由质量总监进行，经质量主管认可。如果出现了严重的偏差，由质量主管召集相关部门的领导，对产生偏差的根源进行调查，并对其进行分析，找出根源或者最有可能的原因。在调查之后，按照调查的结果进行质量风险评价（主要偏差要考虑是否需要进一步的检查，如果有必要的话，对有明显偏差的产品进行稳定性检查），制定出相应的处置计划，决定执行的部门和时间，在得到质量主管的同意后，进行处置。根据调研的结果，进行质量风险评价，制定出一套偏差管理方案，对需要集中处置或停止出售的药物进行及时地收集，并将其归档，以便下一次类似情况的处理。后续，企业要对各岗位员工进行偏差管理的培训，以保证在发生偏差时能够正确地调查、分析和处理，使管理系统更加完善。

三、质量风险管理

在 GMP 的质量管理系统中，质量风险管理通过对风险的预测和判断，针对现有的危险事件，采取相应的应对措施，逐步将风险控制在可以接受的范围内，从而减少风险的发生，提高药品生产的质量。

（一）定义及范围

药品生产、销售、推广等过程中，都有很多的危险因素，这些危险因素是不可预测的。所以在药品生产时，必须进行质量风险管理，以减少风险。由于风险的不确定性，随时随地都会发生，且所造成的后果难以预测。通过对企业的风险进行有效的控制，可以使企业的经营活动受到的影响最小化，从而实现企业的经营目标。药品生产、流通和销售的日常管理，是为了减少因药品质量问题而引起的药品安全事故。质量风险管理是一种对其产品整个生命周期进行评估、控制和回顾评价的体系。在质量管理体系中，质量风险管理是最关键的环节，通过识别、分析、评价、降低风险，从而达到预防和保障产品质量的目的。可以说，质量风险管理是对药品生产、检验、管理等各个环节进行的风险识别与评估。

质量风险的管理包括风险降低和风险接受。在进行风险降低时，首要考虑的危险因子有高危险性-低概率、低危险性-高概率，当危险程度超出可控制范围时，要针对危险的具体情况采取相应的对策，减少危险造成的危害，同时也要通

过增强探测能力来预测风险，减少风险的发生。可以说，质量风险管理是一个复杂而又复杂的过程，要求各部门都要积极配合，在实际工作中，要加强员工的风险意识，才能将风险控制在可控的范围内。应该特别关注的是，在执行风险降低措施时，很容易触发新的风险，所以为了更好地控制风险事件，必须在执行减少计划后进行风险评估。

（二）风险管理具体步骤

一是风险评估。风险评估包括风险识别、风险分析、风险评价。风险识别是运用具体的分析方法，从生产流程、业务流程出发，对各种风险进行综合分析，并对其原因进行了初步的分析。以“问题在何处”“出现问题的可能性”“一旦出现问题，后果如何”为主要研究领域。风险分析是通过对所确定风险和问题进行分析，利用科学方法和经过验证的资料，对所确定的风险进行预测，并确定其发生的可能性以及所带来的后果。风险评价是通过风险的识别与分析，对其进行科学的预测与评价。失效模式效应分析（FMEA）是一种常见的风险评价的方法。风险评价是由风险的优先级（RPN）来判定，公式为 $RPN=P \times S \times D$ 。其中，RPN是指产品的质量风险概率，P—产品的严重程度，S—产品可探测度，D—探测度。企业应事先制定各种影响 P、S、D 参数的指标，并依据自身的准则来确定其风险等级。

二是风险控制。在危险程度超出可承受范围时，应采取相应的对策以减少危险的程度和可能性，或者通过增强对危险的探测能力来减少危险。风险控制是一项综合性的工作，需要各生产、质量、研发、管理等部门共同努力，通过改进软件、硬件和加强员工培训，将风险降低到可以接受的程度。三是风险回顾。对质量风险管理过程进行检查，评审，对其进行定期复核，并对已被控制的风险进行年度评估。

结束语

药品GMP是当前药品质量管理的一个重要规范，其中变更控制、偏差管理和质量风险管理起到了非常关键的作用。变更控制主要是针对制药企业在生产过程中出现的一些问题，制订出相应的修改方案，并由有关部门进行审查，以保证对变更的控制；而偏差管理则是通过对药物生产过程中出现的偏差进行有效的控制，从而降低出现偏差的几率；质量风险管理主要是通过预测和处理各种风险，使其在可承受的范围内减少危险事件的发生。以上三个方面的内容对于药品质量管理具有非常关键的指导作用，可以更好控制药物质量，有效减少药物生产和使用风险。

参考文献：

- [1] 谢炳全. DX公司质量管理体系改进研究[D]. 导师：舒辉. 江西财经大学, 2019.
- [2] 王世华. SJZ药业公司药品生产质量管理研究[D]. 导师：杨在军. 河北经贸大学, 2017.