

新形势下药企自检管理存在的问题及改进建议

孙莹¹ 李茜² 吴菲¹ 胡芳¹

1. 武汉生物制品研究所有限责任公司; 2. 成都生物制品研究所有限责任公司

摘要: 本文通过对国内外自检管理相关法规指南的系统梳理, 结合2021年以来世界卫生组织 (WHO) 公开的对我国药品生产企业现场检查中发现的自检管理方面缺陷情况的统计和分析, 识别出自检管理方面目前存在的主要问题, 并提出针对性的意见和建议。这些内容旨在为我国药品生产企业进行对比分析, 查找差距以及不断完善自检管理提供参考和借鉴。

关键词: WHO; 自检; GMP; 药品生产; 缺陷

0 前言

自检 (Self Inspection) 是制药企业实施《药品生产质量管理规范》(GMP) 要求的重要环节, 涉及开展全面而规范的自我评估。它是一项系统化、文件化的正式核查活动。自检旨在发现企业在生产和质量管理工作中存在的问题, 并主动采取措施加以改进, 确保符合 GMP 标准并推动持续优化。在 ISO9001 中, 自检对应的概念是“内部审计”。根据各国药品监管机构和国际组织颁布的 GMP 规定, 自检是制药企业必须开展的重要工作之一。对于制药企业而言, 定期进行自检不仅是满足法规合规性的必要举措, 也是提升质量管理效能的关键手段。该项工作对于保证药品生产的可控性以及推动企业实现自我改进和发展具有重要作用^[1]。

1 自检管理的法规要求及要点分析

全球主要药品监管体系均将自检纳入药品生产质量管理的强制性要求之中。世界卫生组织 (WHO)、美国食品

药品监督管理局 (FDA)、欧盟药品监管机构以及我国 GMP 都对此作出了明确的规定^[2]。例如, 我国现行 GMP 正文 (2010 年修订) 在第十三章“自检”中, 作为独立章节, 详细阐述了自检的原则、基本要求、内容和目的^[3]。欧盟 GMP 在第 9 章“自检”中规定, 要定期按照既定程序进行自检, 以监控和评估 GMP 原则的实施和符合情况; 自检报告应包括所有发现的偏差, 并在可能的情况下, 附上相应的整改措施^[4]。ICH Q7 2.4 “内部审计”条款也要求企业应按照批准的计划定期进行内部审计, 以确认是否符合原料药 GMP 要求等内容^[5]。在 WHO GMP 的第 8 章“自检”中, 对自检的原则、目的、项目、团队、频率、报告以及后续行动等都有详细的规定^[6]。总体而言, 全球药品监管机构对企业的“自检”要求是明确且基本一致的, 各国均要求制药企业每年组织具备资质的人员, 对影响产品质量的关键 GMP 要素 (包括生产管理、厂房设施、设备、物料管理、生产控制及质量保证等) 开展全面系统的独立检查。这种具有法律效力的强制性要求, 旨在通过企业自我评估确保生

产过程持续符合法规标准, 保障产品质量稳定性, 防范合规风险^[3]。因此, 自检已成为制药企业质量管理体系中不可或缺的核心管理环节。

自检的目的是评估生产商的生产和质量控制流程是否符合良好生产规范 (GMP) 的标准。一个完善的自检体系应包含标准化流程、科学规划、合格人员配置、完整文档记录以及有效的整改跟踪机制等。首先, 企业应根据自身实际状况和有关法律法规及标准的要求, 对自检管理体系进行全面审视, 建立一套自检管理控制程序, 以高效指导自检管理的顺利进行, 确保内容详实且易于操作。其次, 企业应依据自检的实施方式, 制定合理的自检计划并形成文件, 确保自检计划的制定全面覆盖质量管理体系的各个层面, 具有足够的广度和深度, 以便发现实施 GMP 过程中的任何不足。自检计划可细分为年度自检计划和具体的自检实施方案。企业应基于风险评估原则制定年度自检计划, 并在每次自检实施前, 根据自检目标组织编制详细的自检实施方案。为了确保能够真

实地发现企业内部运行的问题,并保证检查的客观性、全面性和有效性,企业可采取内部专职人员检查与外部专家审计相结合的方式^[7]。企业应根据相关培训、教育、经验等确认自检人员的资质,并维护一个更新的自检人员名单。此外,自检过程中所涉及的区域或事项应进行完整且详细的记录,以确保通过记录能够追溯到发现的事项。自检过程中的记录应按企业文件管理要求进行管理。自检完成后,应编制自检报告,准确且清晰地描述所有观察到的事项及缺陷。通过这样系统化的自检管理,企业能够不断提升 GMP 合规水平,确保持续稳定地生产出符合质量要求的产品。

2 WHO 对我国部分药企现场检查缺陷情况

随着我国药品产业的快速发展,许多药品生产企业正逐步向国际化标准迈进。近年来,通过世界卫生组织(WHO)的预认证或紧急使用申报程序,已成为我国药品产品走向国际市场的主要途径^[8]。自 2021 年 2 月起,WHO 对我国多家药品生产企业的多个产品开展了多次预认证或申请紧急使用的现场检查^[9]。检查组主要围绕药品生产企业的质量管理体系运行状况以及无菌保障水平进行评估,检查过程中重点关注了企业厂房设施设备、无菌生产操作、确认与验证、文件记录系统以及质量管理体系等方面,这些检查内容与中国 GMP(2010 年版)及其附录所包含的范围基本一致。参照我国药品 GMP 章节对 WHO 检查中记录的缺陷进行分类分析,共发现 388 项缺陷^[10],其中 89.42% 的缺陷项目分布在以下质量模块:质量控制与质量保证(占比 29.12%, 113 项)、确认与验证(占比 26.54%, 103 项)、无菌药品(占比 15.46%, 60 项)、文件管理(占比 9.02%,

35 项)、厂房设施与设备(占比 4.64%, 18 项)、生产管理(占比 4.64%, 18 项)。其他缺陷类型包括物料与产品、机构与人员,产品发运与召回,自检等,分别有 14、11、6、5 和 5 项,占缺陷项目总数的 10.58%(见图 1)。

3 自检管理相关缺陷项目情况

WHO 对我国部分药企进行现场检查时,发现了自检管理方面的缺陷项目 5 项,占检查项目的 1.29%。尽管缺陷项目数量不多,但这些问题触及了程序、计划、记录和检查员等多个关键环节,直接关系到药企质量管理体系的有效性和合规性。因此,企业应给与高度重视,并系统性地完善制度,加强人员培训和监督。通过对自检管理缺陷项目的分析,主要问题可归纳为下述方面。

3.1 自检程序不完善

自检管理程序缺乏具体性和完善性,不利于有效指导自检工作的顺利开展,从而无法确保自检的有效性。具体问题包括:自检应检查的具体内容不明确;自检程序的范围不全面,例如未将投诉管理和召回管理等重要内容纳入自检范围,导致这些重要质量要素缺乏内部监督;自检流程不完善,未形成闭环,部分自检报告中提到的 CAPA(纠正和预防措施)尚未实施,自检记录却已提前关闭,无法跟踪整改效果;自检结束后,针对发现缺陷项未启动 CAPA,缺乏后续跟踪机制,无法确保整改措施的有效性和及时性。

3.2 自检计划不全面

自检计划制定得不够详细和全面,导致质量体系的覆盖广度和深度不足,无法实现自检的真正目的。主要问题在于自检管理程序中要求进行的 CAPA、年度回顾、趋势分析、召回和投诉等内容,在自检计划中检查



上海意发玛制药设备有限公司

E-PHARMA (SHANGHAI) PHARMACEUTICAL EQUIPMENT CO., LTD



We are **E-Pharma**
sanitary heat exchanger
supplier

我们是 **意发玛**
卫生级换热器提供商

Your good **Partner**
良好的 **合作伙伴**

Specialized, Focus, Try for the Best
专业、专注、精益求精



Web: www.epharmatech.com
E-mail: info@epharmatech.com
Tel: +86-21-32503721 32503722
No.39, Xinjin Road Qingpu District, Shanghai, PRC
中国·上海市青浦区新金路39号

广告

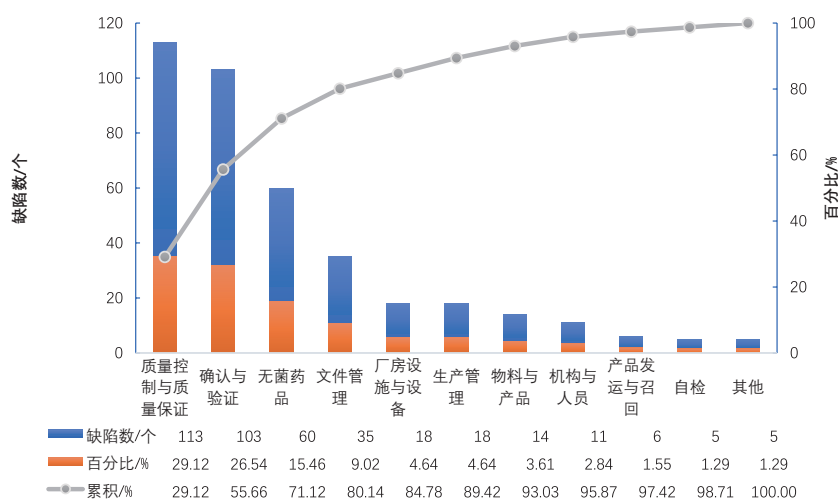


图1 WHO对我国部分药企现场检查发现缺陷排列图

内容不充分，缺少质量管理体系关键环节的相关内容；计划中未明确自检频次、责任人和具体检查标准，导致执行时随意性较大。

3.3 自检记录不完整

自检记录设计过于简单，无法全面反映检查过程和结果，影响了自检的追溯和整改效果评估。具体表现为部分自检记录仅设计了检查不符合情况的填写表单，未设计记录检查人员具体查看的情况或信息；有些自检记录仅设计了检查单“符合”或“不符合”的勾划，而未包含从文件审查和现场审计中记录实际的观察结果；个别自检实施未留存任何记录或支持性资料。

3.4 自检员管理不到位

自检员的资质和独立性未得到有效管理，可能影响自检的客观性和专业性。主要体现在没有对自检员的培训经历、专业能力等资质进行书面确认；没有形成正式的自检员名单；存在车间人员参与了本车间自检的情况，违背了“自查回避”原则。

4 意见和建议

4.1 进一步完善管理程序

企业应根据自身实际情况和相关法律、法规及规范的要求，对自检管理进行全面梳理，制定合理的自检管理控制程序。建议明确将投诉、召回、

CAPA跟踪等纳入自检范围，并建立自检闭环管理机制，确保所有发现问题均有整改记录和验证结果。要求内容全面详实，可执行性强。

4.2 科学全面地制定自检计划

自检计划是指导自检活动的纲领性文件，其科学性和全面性直接关系到自检的有效性。GMP（2010年修订）第307条对自检的计划和自检的项目进行了明确的规定^[3]。企业应在GMP自检项目开展之前，制定科学合理的自检计划，可分为年度自检计划和具体的实施方案，依据法规要求和企业实际，内容应涵盖整个质量管理体系要素，要有足够的覆盖面和深度，同时细化检查标准和责任分工，为自检提供检查依据并防止遗漏。

4.3 制定恰当的自检记录

根据GMP（2010年修订）第309条的规定^[3]，自检应当有记录。通过优化自检记录模板，对自检过程中检查的区域或事项进行完整详细的记录。例如，具体记录检查的时间和车间现场情况，查看文件的名称及编号、设备的名称及编号，如有条件，也可附上相关照片、文件复印件等证据，以确保能够通过此记录追溯到发现的事项。另检查记录建议从企业内部机制出发，可以适当增加一些检查要点，在检查记录表方面，建议留有足够的

空间，以便自检员能够展开详细的记录^[11]。

4.4 建立内部自检员库

药品生产企业的自检工作涉及生物医药、工程技术、信息技术等多个专业领域，因此对自检人员的专业素养提出了较高的要求。合格的内部自检员应具备以下能力：首先要有一定的专业知识储备，熟悉国内外药品监管法规、行业规范及技术指南等；其次具有丰富的实践经验，拥有生产管理、质量控制或设备工程等相关岗位的工作经验；再次经过一定的技能培训，接受过系统的自检方法、流程及技巧培训，并通过考核验证其能力；最后拥有职业操守，能够保持审核的客观性和独立性，避免利益冲突^[2,12-14]。建议企业根据以上要求，建立自检员选拔和资质认定程序，从教育背景、工作经历、培训历史、自检经历等方面进行筛选。自检领域可按照质量保证体系的管理原则，分为以下六大系统：质量系统（QA）、设施及设备系统（FE）、物料系统（MA）、生产系统（PR）、包装和标签系统（P&L）、实验室系统（QC）。通过对自检员的资质和可开展的自检领域进行确认，建立并维护一个现行的自检员库，明确其职责和权限，并不断进行持续培训和考核，以提升其业务能力。同时，严格禁止自检员检查本人直接负责的领域，确保自检的独立性^[15]。

5 结束语

近年来，我国药品监管体系在现代化和国际化进程中取得了显著进展。我们不仅成功通过了WHO的NRA（疫苗国家监管体系）评估，还积极申请加入药品检查合作计划组织（PIC/S）。这些举措标志着我国药品监管标准和能力的持续提升，以及智慧监管科学应用的不断深化，为医药产业的高质量发展奠定了坚实的基础。在此背景下，

药品生产企业不仅需要严格遵守国内 GMP 规范,还应积极向国际标准看齐,如欧盟 GMP 和 WHO GMP 的要求^[2]。以自检为例,尽管国内外 GMP 在具体条款的表述上存在细微差异,但其核心理念和基本要求高度一致,都强调自检是药品生产质量管理体系中不可或缺的一环。企业应高度重视自检管理,结合本文对近年检查缺陷的梳理与分析,对照自身质量管理现状,识别薄弱环节并持续改进,从而构建高效的自检机制。通过这样的努力,企业不仅能适应国内外制药行业的快速发展,还能为提升我国制药行业的整体水平贡献力量。

参考文献:

- [1] 吴玉梅. 制药企业GMP自检的基本方法与核心技巧[J]. 医药卫生, 2021(11):158-160.
- [2] 王晔, 陈晓燕, 钱正旭. 疫苗生产企业的管理评审和自检的区别与联系[J]. 中国药事, 2024,38(3):320-324.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 中华人民共和国卫生部令第79号 药品生产质量管理规范(2010年修订)[S]. 2011:70-71.
- [4] European Commission. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use Part 1 CHAPTER 9 SELF INSPECTION. [S].1998:57.
- [5] 国际人用药品注册技术协调会. ICH三方协调指导原则 原料药的药品生产质量管理规范指南[S]. 2000:12.
- [6] World Health Organization. Self-inspection, quality audits and

suppliers' audits and approval in WHO TRS 986 Annex 2 WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles. [S]. 2014:97-98.

- [7] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 药品GMP指南-质量管理体系(第2版)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2023:275-282.
- [8] 戚淑叶, 许明哲. 基于世界卫生组织认证分析我国医药行业国际化的机遇与挑战[J]. 中国药事, 2021,35(1):1-9.
- [9] World Health Organization. WHO Public Inspection Reports (WHOPIRs)Vaccines[EB/OL]. (2023-08-09). <https://extranet.who.int/pqweb/inspection-services/prequalification-reports/whopirs-vaccines>.
- [10] 胡俊, 李茜, 肖曼, 等. WHO对我国部分药品生产企业现场检查偏差管理相关缺陷分析[J]. 监管科学研究, 2024(1):38-43.
- [11] 刘珊珊, 刘恋, 齐龙, 等. 药品生产企业自检管理体系情况研究[J]. 中文科技期刊数据库(文摘版)医药卫生, 2022(2):140-142.
- [12] 杨大锁, 吴晓明. 发挥内审员在持续改进医院质量管理体系中的作用[J]. 江苏卫生事业管理, 2014(5):41-43.
- [13] 刘现收, 张莹, 邹虹. 浅论质量管理体系内审和内审员[J]. 科技信息, 2010(18):763-765.
- [14] 周红丽, 李洪瑞. 内审员在质量管理体系内部审核中的作用[J]. 护理管理杂志, 2004,4(9):20-21.
- [15] 董炎超, 陈世鹏, 陈世会. 药品生产企业自检流程管理[J]. 流程工业, 2022(5):22-25.

我们在全球生物制药、食品饮料领域的下磁力搅拌合作伙伴 - KEST

拥有超过 30 年 市场经验的下磁 力搅拌制造商

产品线完整, 可提供适用于不同工况的产品, 性能可靠, 低维护, 寿命长



设计特点

- 开放式桨叶设计, 提高 CIP/SIP 效率
- 采用 SiC 阴轴承、ZrO₂ 阳轴承, 减少磨损, 延长寿命
- 无菌设计, 阴轴承采用热收缩压制技术、无螺纹连接、无需粘合剂
- 专利的 Kest-Lock 连接方式, 安装拆卸便捷
- 直流电机, 交流电机

材质

EN 1.4435/316L;
904L; SMO254;
HC22; Ti2; PP



诺戈 (上海) 贸易有限公司

地址: 上海市松江区小昆山镇光华路 489 号 3 幢

电话: 021-51688300

传真: 021-51688380

www.kest.se

www.neumo-Vargus.com.cn