

药品生产质量授权人制度培训

——QP制度

肖忠兵

2009年9月18日

欧盟实行药品生产质量授权人制度的发展

1975年由欧盟首次在75/319/EEC法令中引入质量授权人概念并执行。

欧盟制订授权人制度的目的是为了统一整个欧盟的药品质量标准，从而实现在欧盟区域内药品的自由采购和销售。

原因是欧盟认为如果各企业负责产品放行的人员接受了同等标准的教育并根据他们的专业知识按照相同的标准对产品进行评估，那么药品质量标准就可能达到一致。

我国推行药品生产质量授权人的制度的发展

2005年国家药品监督管理局在《国内外药品GMP对比调研报告》中指出，国际GMP的特点之一就是确定授权人在执行药品GMP中的核心地位，因此建议我国参照欧盟建立授权人制度。

近年来我国不断出现药品不良反应事件，如齐二药、欣弗事件、刺五加注射液事件等药品不良反应事件，严重影响了我国药品安全，这些不良反应事件不同程度的反应了我国部分制药企业存在质量管理部门职能落实不到位，质量否决权受干扰，质量责任意识不强等问题，药品质量安全监管工作面临着严峻的考验。

鉴于上述原因，推行药品质量授权人制度是强化制药企业质量管理，保障药品安全有效的的重要途径。

2006年广东省开始对欧盟与WHO的质量受权人制度进行了研究，根据中国国情于2007年发布了《广东省药品生产质量受权人管理办法》。

随后湖北、安徽、陕西、广西、海南、河北、山东、江苏、江西、湖南、云南、青海、宁夏等省和自治区也分别开始了药品生产质量受权人制度的试点工作。

国家食品药品监督管理局于2009年4月下发了《关于推动药品生产企业实施药品质量受权人制度的通知》，根据通知要求，药品质量受权人制度首先在血液制品、疫苗类、注射剂以及重点监管特殊药品类药品生产企业推行药品质量受权人制度。

上海实施药品生产质量受权人的制度的发展

- 上海食品药品监督管理局于2009年6月先后召开了高风险企业法人和质量负责人的座谈会，了解企业对质量授权人制度的意见和建议。
- 上海食品药品监督管理局于2009年8月10日发布了《上海市药品生产企业实施药品质量授权人制度的有关规定》。
- 2009年8月12日举办企业负责人培训。
2009年9月1日-3日举办质量授权人培训班。

■ 实施受权人制度的意义

- 1、受权人制度是药品质量管理的科学制度，有利于企业质量管理的进一步加强。
- 2、受权人制度是药品GMP的科学发展，有利于GMP的进一步完善。
- 3、受权人制度是监管部门加强监管的科学举措，有利于药品安全监管效能的进一步提升。

■ 我国药品质量受权人的概念

依据国家有关规定，接受企业授予的药品质量管理权利，负责对药品质量管理活动进行监督和管理，对药品生产的规则符合性和质量安全保证性进行内部审核，并承担药品放行责任的高级专业管理人员。

■ 药品质量受权人制度的定义：

是药品生产企业授权其药品质量管理人员对药品质量管理活动进行监督和管理，对药品生产的规则符合性和质量安全保证性进行内部审核，并由其承担药品放行责任的一项制度。

■ 药品生产质量受权人的科学内涵

1、受权人具有独立性

独立于总经理、独立于生产、不受利益、财务或生产活动的影响，单从产品质量出发发表意见，作出判断。

2、受权人具有很高的权威性

企业在药品质量方面作出决策时，必须充分尊重并听取质量受权人的意见。

3、受权人具有很强的专业性

具有相关学历、专业知识和实践经验，并进行考核评估、培训及继续教育。

4、受权人应实施和维护质量管理体系

受权人行使职责必须建立在质量管理体系全面建立和良好运行的基础上。

5、受权人要依靠团队支持

受权人在履行职责的时候必须依靠其他质量管理人员的建议或决定。

■ 企业对授权人的管理

- 1、建立授权人聘用制度——使授权人的聘用管理程序程序化和规范化。
- 2、建立授权人考核制度——考核包括聘用考核、续聘考核、年度考核以及对其在质量管理能力方面进行评估。
- 3、建立授权人解聘制度——企业对不能胜任授权人工作的、有渎职失职行为可给予解聘，对于称职的授权人不得随意解聘。
- 4、建立授权人工作管理制度——确定授权要工作职责、工作目标和工作要求，明确行使职责权利和责任。

■ 授权人的法律责任和地位

- 1、授权人履行药品质量管理职责，确保药品质量的工作行为是应当受到法律保护。
- 2、授权人在履行药品质量管理职责时，玩忽职守或失职渎职，应追究授权人的工作责任。
- 3、有违法行为的，依法追究授权人的法律责任。

药品质量受权人的职责

- 1、负责保证企业质量管理体系的有效运行
- 2、药品质量决定权的行使
- 3、药品质量否决权的行使
- 4、与政府药品监督管理部门的沟通和报告
- 5、参与或负责与药品质量相关的其他工作

一、负责保证企业质量管理体系的有效运行

- 1、负责保证企业对药品管理法律、法规及质量管理规范等方面的符合性；
- 2、组织建立和完善本企业药品生产质量管理体系，并对该体系工作情况进行监控，确保其有效运行
- 3、负责对质量管理部门的管理
- 4、负责人员的质量相关工作的培训管理，监督相关部门实施培训
- 5、负责人员的质量相关工作的培训管理，监督相关部门实施培训

负责保证企业质量管理体系的有效运行

- 负责保证企业对药品管理法律、法规及质量管理规范等方面的符合性；
 - 1、国家颁布的法律法规
 - 2、变更、验证、研究符合各类技术指导原则
 - 3、质量标准
 - 4、企业制订的SOP

负责保证企业质量管理体系的有效运行

- 组织建立和完善本企业药品生产质量管理体系，并对该体系工作情况进行监控，确保其有效运行
- 1、药品生产和开发应考虑药品生产管理规范和良好的实验室管理规范的要求；
- 2、符合GMP，明确规定生产和质量控制的操作；
- 3、管理责任人职责明确；
- 4、对正确的包装材料、原辅料的生产、供应和使用作出适当的安排；
- 5、对中间产品、中间过程控制、验证等应有必要的控制；
- 6、成品按规定的程序进行生产和检查；
- 7、只有在具备资格人员证明药品按照上市许可要求和其他与药品生产控制和放行的法律要求，进行生产和控制的产品批，才能放行销售；
- 8、为药品在有效期内能保持其质量，对药品的储存、分发和后续处理应尽可能作出合理的安排；
- 9、有自检和质量审计程序，定期评价质量保证体系的适应性和有效性。

负责保证企业质量管理体系的有效运行

■ 负责对质量管理部门的管理

QA是企业质量管理的专门部门，负责实施日常质量管理工作，为药品的质量保障发挥着重要的作用，因此对质量管理部门的管理的监控评价也应纳入自检及企业日常质量监控体系中：

- 1、**人员设置**——数量配置是否足够，是否能涵盖了药品生产周期的全过程；是否经过与其工作相关的培训。
- 2、**对SOP的执行情况的监管**——质量管理人员应对生产全过程按SOP的要求实施监控并进行记录。

3、**文件管理的监控**

§ **文件体系**——监管QA是否按企业的文件体系进行有效的建立和维护；

§ **档案**——监管QA是否按规定对批生产记录、批检验记录、供应商审计等记录进行归档管理

§ **变更控制**——监管QA对企业内部的所有变更的管理是否到位，流程是否符合SOP的要求，各项措施是否跟进达到预期的结果；

§ **年度评价**——监管QA是否按SOP的要求对产品、培训、厂房设施设备、水系统等进行年度回顾评价。

负责保证企业质量管理体系的有效运行

■ 负责人员的质量相关工作的培训管理，监督相关部门实施培训

- 1、**新员工的定岗培训**——介绍企业的发展概况、方向和任务、企业目标与规划、企业的人事政策和各项福利政策；相关工作的**SOP**培训；（综合管理部或综合管理科及相关部门）
- 2、**安全知识培训**——安全知识、安全意识、安全规则和事故防范应变程序的培训；（生产或安全部门）
- 3、**法律法规及SOP培训**——药品管理法及其实施细则、**GMP**及其检查条款、**GLP**、**GCP**、**GSP**、**SOP**等（质量管理部门）

负责保证企业质量管理体系的有效运行

- **组织开展质量体系的自检工作**——自检是企业通过以质量管理部门为主的自检组织，对本企业的质量管理体系以及药品生产过程、厂房设施、设备、物料、卫生、质量管理等方面定期或不定期地进行全面检查或局部检查有程序化的活动。

自检的作用：

- 1、通过检查了解和确认企业是否存在**违反GMP**的现象；
- 2、查明**所有申报的文件**（包括药品的注册申报、GMP认证申报等）和现场情况的符合性，**数据**是否准确真实可靠；
- 3、核查企业是否持续地保持了**GMP的状态**，是否遵循了药品生产的**相关法规**；
- 4、通过对存在问题的审计发现，组织力量采取**纠正措施**，使生产质量管理体系有效运行并使企业的生产质量管理持续地保持有效性、并不断改进，不断完善。

二、负责对影响产品质量的关键管理活动行使决定权

- 1、物料及成品放行
- 2、质量管理文件的批准
- 3、工艺验证和关键工艺参数的批准
- 4、批生产记录的批准
- 5、不合格品处理方式的批准
- 6、产品召回的批准

负责对影响产品质量的关键管理活动行使决定权

■ 物料的放行

- 1、**物料的资质合格性**——内部审计合格；
- 2、**进库验收**——品名、批号、数量、有效期、包装完好且符合合同规定
- 3、**凭证**——原厂检验报告单、送货单等随货凭证齐全，检验项目及结果是否符合企业内控采购标准
- 4、**贮存条件**——待验物料的贮存条件应符合该物料贮存条件的要求；
- 5、**取样**——取样、检验过程及取样环境条件应符合规定；
- 6、**检验结果**——检验项目齐全，检验结果符合企业内部物料质量标准；
- 7、**样品保存**——样品检验前应符合该物料贮存条件。

当以上项目经相关责任人确认符合要求后，药品质量受权人才可以批准该批次物料的放行，不符合以上任意一项则不批准放行。

负责对影响产品质量的关键管理活动行使决定权

■ 成品放行

一、批生产记录的审核——由生产部门（或技术）负责人审核

- 1、生产工艺的符合性——严格按生产指令、工艺规程组织生产、每个工序均有相关记录；
- 2、环境条件——洁净级别的监测、压差、温湿度、微生物测试及其环境监测结果符合规定。
- 3、控制记录——灭菌记录（曲线）、质量查证记录、清洁记录、滤器完整性记录、清场记录、设备相关校验记录，相关计算过程及结果符合规定。
- 4、物料平衡——最终产品数量、收率、原料、包装材料等平衡计算结果及可接收标准是否符合规定。
- 5、取样——相关工序的取样数量、代表性、标签内容等符合性；
- 6、偏差处理——生产过程中的异常情况调查及其处理和变更控制管理
- 7、返工处理——残次品、退货等的返工处理是否有依据或符合规定。

负责对影响产品质量的关键管理活动行使决定权

■ 成品放行

二、批检验记录审核——实验室负责人审核

- 1、取样——取样操作、数量、样品储存条件、请验手续；
- 2、方法——检验方法是否按经过验证的检验方法进行；
- 3、记录——计算过程经复核无误、原始图谱与数据对应、有检验人复核人签字和日期
- 4、偏差——检验过程中的试液、仪器、标准品、执行SOP情况等方面的偏差均经过处理符合规定
- 5、留样——按产品留样规定已进行留样。
- 6、报告——产品检验报告单与检验记录数据、内容是否一致。

三、质量授权人对生产记录及检验记录进行再审核和评估，合格后签署放行文件（放行单）

负责对影响产品质量的关键管理活动行使决定权

■ 质量管理文件的批准

一、质量管理文件的分类和起草：

- 1、质量管理文件按用途分为综合管理、工程设备管理、卫生管理、物料管理、生产管理、质量管理、标准、验证管理等八大类。
- 2、质量管理文件的设计、制定、审核、批准应收资历符合的人员去完成，一般由使用部门的主管或班组长负责起草，最终由授权人进行批准。
- 3、验证管理文件的起草人通常是验证小组的人员，复核人是相关验证小组的负责人，最终由质量授权人批准。

负责对影响产品质量的关键管理活动行使决定权

二、技术标准的批准

- 1、成品质量标准的批准
- 2、原辅料和包装材料的质量标准的批准
- 3、中间产品质量标准的批准
- 4、检验方法的批准

三、工艺规程的批准

- 1、每种产品的每一个批量都应具有经过正式批准的工艺规程
- 2、工艺规程的制订要以产品注册资料及国家相关的要求为制定和修改依据

四、验证规程的批准

授权人对生产过程的验证方案、设备验证方案、产品验证方案、厂房（环境）验证、介质验证方案、清洁验证方案等进行批准。

负责对影响产品质量的关键管理活动行使决定权

五、工作标准的批准——SOP的批准，对操作文件的真实性、可操作性是授权人的审核的重点。

六、管理标准的批准：

- 1、物料或成品的标识、待验和贮存的管理标准文件（名称管理、物料编号管理、批号管理、物料及成品的仓储管理文件、不合格品的管理文件）
- 2、取样操作规程的批准——取样操作规程中要制定取样人员、使用设备、取样量和其产生污染影响质量的注意事项
- 3、卫生管理文件的批准——人员更衣、着装、洗手及厂房设施、设备、容器的清洁管理
- 4、培训管理文件的批准——培训内容、计划、实施及考核、培训档案等
- 5、环境监测管理文件——取样方法、取样点、取样频率、限度及结果超标措施、微生物警戒线和纠偏标准等内容
- 6、偏差管理文件的批准——产品批号、偏差及整改内容、结论、预防措施及偏差处理报告
- 7、变更管理文件的批准——生产工艺变更、生产设施与设备变更、物料变更、产品包装设计变更、质量标准变更、分析方法变更、计算机软件变更，规定什么变更是由药监局批准，什么变更由授权人批准。

负责对影响产品质量的关键管理活动行使决定权

七、记录的批准

- 1、物料收货记录的批准——收货记录包括：交货单、包装容器标注的内容物名称、物料编号、接收日期、供应商（生产商）名称、物料批号或编号、数量和包装数及有关说明。
- 2、主要或关键设备使用记录的批准——验证、校验、维护、清洗或维修、使用情况等内容
- 3、批生产记录的批准——内容齐全、真实、及时、准确、填写清晰、规范，数据真实，有操作人复核人签字或盖章，不得任意撕毁和任意涂改，更正处要有更正人签名或盖章。符合规定后授权人对批生产记录进行批准。
- 4、批检验记录的批准——物料、中间体、成品的检验方法和检验记录。

记录的批准合格作为产品放行的一个依据。

负责对影响产品质量的关键管理活动行使决定权

■ 工艺验证和关键工艺参数的批准

一、生产管理部门负责完成工艺验证并且维护生产工艺始终在验证状态。

二、根据新品开发阶段：

1、研发阶段的工艺验证包括确定关键的工艺变更、失败边缘、建立可接受范围、测定工艺变量之间的相互关系与结果输出之间多种因素的相互作用来进行。

2、质量授权人的主要职责是批准最终的工艺研发验证报告并确保临床样品在符合**GMP**条件下进行生产。

三、放大试验活动中得到数据确定大生产工艺。

1、在安排正式大生产前质量授权人首先对研发报告、设施设备、原料供应商、测试方法验证、人员资格进行确认。

2、熟悉本产品工艺人员起草验证方案，经研发、生产、质量控制及工程部等相关部门审核，最后递交质量授权人批准。

3、对验证进行实施和总结——对大生产的产品进行稳定性试验来获得必要的技术数据，以确认工艺处方的可靠性和重现性。根据验证及考察数据确定关键工艺参数。

4、授权人对审核所有记录并合格后对大生产产品进行放行。

负责对影响产品质量的关键管理活动行使决定权

四、再验证——任何影响产品质量因素的变化如原辅料生产企业的变更、设备型号变更以及工艺条件的变更均应进行再验证及参数的重新确定。

五、回顾性验证——根据已生产和放行的批中产生的关键参数和质量特性数据完成。

在整个工艺生命周期的一系列活动中，受权人都必须参悟审核及最终批准（如验证总计划、验证方案及验证报告等），并对其做出的决定负责。

负责对影响产品质量的关键管理活动行使决定权

■ 变更的决定权

一、变更的分类

- 1、**一类变更**：次要变更对产品的安全性有效性和质量可控性基本不产生影响或影响不大，此类变更不需要药监部门备案或批准。如文件变更、及检验方法变更等
- 2、**二类变更**：中度变更，需要通过相应的研究工作证明变更对产品的安全性、有效性和质量可控制不产生影响，此类变更需药监局备案。如关键生产条件的变更、印刷包材的变更等
- 3、**三类变更**：较大变更，需要通过系列的研究工作证明变更对产品的安全性、有效性和质量可控制性没有产生负面影响。如生产工艺、处方、质量标准，药品有效期、直接接触药品的包材，许可范围的变更，新增药品规格等变更，此类变更需药监局批准。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/125114043334011224>