**总局关于安徽艾珂尔制药有限公司等三家药品生产企业违法生产滴眼剂产品的通告**

**（2016年第121号）**

2016年08月24日 发布

国家食品药品监督管理总局组织安徽、湖北、河北省食品药品监督管理局分别对其行政区域内滴眼剂生产企业进行跟踪检查，发现安徽艾珂尔制药有限公司、武汉五景药业有限公司和石家庄格瑞药业有限公司存在严重违法违规行为。现通告如下：

　　一、安徽艾珂尔制药有限公司存在的问题

　　（一）擅自改变生产工艺，编造批生产记录。  
　　该企业阿昔洛韦滴眼液、利巴韦林滴眼液等滴眼剂产品注册申报的生产工艺为非无菌生产工艺，最终产品须经流通蒸汽消毒灭菌。由于该企业滴眼剂包装材料不能使用流通蒸汽消毒，企业擅自将生产工艺变更为无菌生产工艺，不进行最终灭菌，也未按法律法规要求提出补充申请。为掩盖变更生产工艺的问题，企业编造阿昔洛韦滴眼液、利巴韦林滴眼液等批生产记录生产流程卡和灭菌岗位记录的灭菌数量、灭菌开始时间、升温时间、灭菌时间、降温时间、灭菌结束时间、操作人、复核人等数据。

　　（二）质量受权人、质量管理关键岗位相关人员不能充分履行岗位职责。  
　　质量受权人未从事过滴眼剂、无菌产品的生产和质量管理，不具备相应的专业知识。质量控制（QC）负责人不能独立履行质量管理职责，未执行利福平溶液片内控质量标准，未进行环氧乙烷残留量分析方法验证。无菌检查实验室管理混乱，需阴凉储存的培养基储存在不具备阴凉储存条件的器具清洗和灭菌间，对照菌种的传代菌种与工作菌种混用。

　　（三）滴眼剂无菌操作及质量控制不严。  
　　1．该企业滴眼剂瓶的密封件采取瓶嘴与瓶盖旋盖方式密封，未进行微生物浸入试验，未验证包装容器完整性。  
　　2．该企业滴眼剂瓶进行环氧乙烷灭菌时，采用三层聚酯塑料袋密封包装，未验证包装形式及材料对环氧乙烷气体灭菌效果的影响。  
　　3．灭菌后的滴眼剂瓶的外包装未经消毒处理，直接经物流通道进入B+A区域。  
　　4．C级洁净区无悬浮粒子和微生物日常动态监测数据，未在关键操作完成后对表面和操作人员进行表面微生物监测。  
　　5．药液除菌过滤系统除菌过滤器采用离线方式灭菌后安装，未采取单向流保护措施，未对循环除菌过滤时的最大过滤容量进行验证确认。  
　　6．滴眼剂灌封设备采用压缩空气对灭菌后的滴眼剂瓶进行吹扫、灌装，该企业未制定压缩空气质量标准。

　　二、武汉五景药业有限公司存在的问题

　　（一）实验室数据可靠性问题。  
　　1．双光束紫外分光光度计（TU-1901，ZJ08B-45）工作站无权限设置，可修改电脑系统时间，无审计追踪功能，使用日志无备份、无历史记录。  
　　2．编造、修改批检验记录。色甘酸钠滴眼液中间体同一批次产品出现多个检验记录（“16010401”和“16010401改”）；批次（16010405）检验记录查无实际生产记录；多个批次（15070401、15070402、15070403）检验记录的创建时间间隔极短，检验时间有重叠。  
　　3．涉嫌实验数据造假。硝酸毛果芸香碱滴眼液（10ml:0.1g，批号13110401）中间产品含量测定项目中，对照品1-1、2-1和2-2图谱的7个色谱峰保留时间、理论板数完全一致。

　　（二）生产管理问题。  
　　1．涉嫌批生产记录造假。2016年1月30日、1月31日、2月1日液体一车间D生产线共生产诺氟沙星滴眼液1批、酞丁胺滴眼液2批、色甘酸钠滴眼液5批，其中多个批次的生产工序时间重叠，批生产记录中相关设备与使用台账不符，原辅料配料/核料单与库房领料单不符，岗位人员签名与人员考勤记录不符。  
　　2．涉嫌验证数据造假。液体一车间D生产线培养基无菌模拟灌装试验与个别产品批生产记录时间重叠，如培养基无菌模拟灌装试验再验证报告（VR-PV004-03和VR-PV004-04）中，灌装机A级层流尘埃粒子在线监测时间分别与珍珠明目滴眼液（批号15040407）和硫酸新霉素滴眼液（批号15100401）的灌装时间重叠。

　　（三）质量控制与质量保证问题。  
　　1．涉嫌擅自改变生产工艺。2013年11月24日生产的硝酸毛果芸香碱滴眼液（10ml：0.1g，批号13110401）未按现行生产工艺规程规定的批量（3万支、5万支）生产，实际生产批量为9万支；企业滴眼剂生产由非无菌工艺变更为无菌工艺，内包材聚丙烯瓶的灭菌方式由环氧乙烷灭菌改为Co60辐照灭菌，未纳入变更管理；2013年12月1日起处方中的磷酸盐缓冲剂变更为氢氧化钠、EDTA-2Na，目前尚未提出补充申请。  
　　2．质量受权人和质量管理人员不能正确履行岗位职责。检查品种工艺规程（TS-PM1025-00，执行时间2013年12月1日—2015年11月26日）中，成品质量标准未设置有关物质检查项目，不符合《中华人民共和国药典》（2010年版）第二增补本要求；2014年以来生产的检查品种未进行持续稳定性考察；未按计划于2014年7月下旬实施不合格批次产品召回工作。

　　三、石家庄格瑞药业有限公司存在的问题

　　（一）实验室数据可靠性问题。  
　　1．擅自修改工作站系统时间。高效液相色谱仪（型号：LC-2030，仪器编号：H269）工作站系统日志显示，该企业曾于2016年4月22日将系统时间调整为2015年10月21日，之后再次调整回2016年4月22日。高效液相色谱仪（型号：LC-2030，仪器编号：H269）操作软件数据显示，命名为LG201509的文件内容为2015年11月的内容，创建时间为2015年10月28日。  
　　2．实验数据记录造假。该企业氯霉素滴眼液（批号：150401）6个月的稳定性试验为检验员于11月6日调整计算机时间到2015年10月29至10月31日后补测。

　　（二）原始记录数据丢失无法溯源。  
　　1．氯霉素原料药（批号：0091404003）检验原始记录丢失。该批原料药检验报告日期为2014年7月22日，检验日期为2014年7月21日。相关检验用仪器高效液相色谱仪（型号：Ultimate3000，仪器编号：H255）和天平无2014年7月份的仪器使用记录；气相色谱仪（型号：GC-2014C，仪器编号：H260）中无相应数据，无仪器使用记录。  
　　2．气相色谱仪（仪器编号：H260）2014年工作站内的数据丢失，且未备份。

　　（三）计算机化分析仪器未执行授权管理。  
　　高效液相色谱仪（仪器编号：H255、H269）、气相色谱仪（仪器编号：H260）、原子吸收分光光度计（仪器编号：H246）的工作站操作员的界面均可以改动工作站时间。

　　四、安徽艾珂尔制药有限公司、武汉五景药业有限公司、石家庄格瑞药业有限公司上述行为严重违反《中华人民共和国药品管理法》和《药品生产质量管理规范》等有关规定。国家食品药品监督管理总局要求安徽、湖北、河北省食品药品监督管理局收回上述三家企业的滴眼剂《药品GMP证书》，监督企业立即封存相关产品，责令企业召回已销售产品，并对企业违法违规生产行为立案调查。  
　　上述三家企业要严格按照《药品召回管理办法》规定，对所生产滴眼剂的生产、销售及使用情况进行排查，查清所有有效期内相关滴眼剂产品的批次、销售流向，召回市场销售的所有产品。相关情况应于2016年8月30日前向社会公布，并报国家食品药品监督管理总局。  
　　各省（区、市）食品药品监管部门负责监督本行政区域内相关企业和单位配合做好上述药品召回工作。安徽、湖北、河北省食品药品监督管理局应于2016年9月20日前将调查处理情况报告国家食品药品监督管理总局，其他省（区、市）食品药品监管部门发现相关问题及时报告。

　　五、国家食品药品监督管理总局要求所有经营、使用单位立即停止销售和使用安徽艾珂尔制药有限公司、武汉五景药业有限公司、石家庄格瑞药业有限公司所有滴眼剂产品，发现问题及时上报所在地省级食品药品监管部门。

　　六、各省（区、市）食品药品监管部门要立即组织对行政区域内滴眼剂生产企业开展专项检查，重点检查滴眼剂生产工艺是否与注册申报的工艺相一致，以及生产管理、质量保证和质量控制、数据可靠性等方面，发现违法违规行为及时严肃处理。各地检查情况于2016年9月20日前报国家食品药品监督管理总局。  
　　国家食品药品监督管理总局将继续组织对市场销售的滴眼剂产品进行检查和检验，一旦发现违法违规生产行为，将依法严肃查处。

　　特此通告。

食品药品监管总局  
2016年8月18日