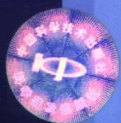




GMP

审计技术

闫兆光 王颖 主编



中国科学技术出版社

GMP 审 计 技 术

闫兆光 王 颖 主编

中国科学技术出版社

· 北 京 ·

图书在版编目(CIP)数据

GMP 审计技术/闫兆光,王 颖主编. —北京:中国科学技术出版社,2007. 9

ISBN 978 - 7 - 5046 - 4570 - 8

I. G... II. ①闫...②王... III. 制药工业 - 质量管理 - 中国 F. 426. 7

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 140985 号

自 2006 年 4 月起本社图书封面均贴有防伪标志,未贴防伪标志的为盗版图书。

中国科学技术出版社出版

北京市海淀区中关村南大街 16 号 邮政编码:100081

电话:010 - 62103210 传真:010-62183872

<http://www.kjpbooks.com.cn>

科学普及出版社发行部发行

北京长宁印刷有限公司印刷

*

开本:787 毫米×1092 毫米 1/16 印张:28 字数:660 千字

2007 年 9 月第 1 版 2007 年 9 月第 1 次印刷

印数:1 - 3000 册 定价:168.00 元

ISBN 978 - 7 - 5046 - 4570 - 8/F · 531

(凡购买本社的图书,如有缺页、倒页、
脱页者,本社发行部负责调换)

编 委 会

主 编 闫兆光 王 颖

主 审 陈晓诗

编委主任 陈晓诗 吴 军 梁 勇

编 委 张大明 吴小燕 李昕琦
李东明 袁明旭 周 帆

责任编辑 杜筱进
封面设计 钱丽娜
责任校对 林 华
责任印制 安利平

前言

我国 GMP 推行十多年来,制药企业经历了从自愿认证到强制性认证的历程。一方面通过 GMP 的改造和实施,制药企业的厂房、设施和设备得到了更新,缩短了与国际制药业间的差距;GMP 实施技术得到了提升,专业队伍得到了锻炼和成长。另一方面,国家食品药品监督管理局通过高强度的飞行检查、专项检查和追踪检查,发现大多数通过 GMP 认证的药品生产企业都能够按要求进行生产,但也有部分企业存在不按 GMP 生产的问题,个别企业甚至存在严重违反 GMP 和国家相关法规的现象。

如何在符合 GMP 和国家法律法规的框架内组织药品生产,是每个制药企业需要认真和严肃对待的问题。

如何通过审计了解和确认企业是否存在违反 GMP 的现象,是否持续地保持了现行 GMP 的状态,是否遵循了药品生产的相关法规。

如何通过审计查明所有申报的文件(包括药品的注册申报、GMP 认证申报等)是否和现场情况相符合,数据资料是否准确、真实、可靠。

如何通过对审计发现的问题,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。

这就是 GMP 审计!

怎样进行审计?怎样的审计才是成功的?

本书在《GMP 自检培训教程及案例》(国家食品药品监督管理局、北京齐力佳科技有限公司,2003 年内部教材)的基础上,总结近几年国内制药企业的 GMP 审计情况,结合 2007 年修订《GMP 检查评定标准》(讨论稿)的要求和我们国内 200 多家制药企业的审计经验,对 GMP 审计的法规要求、审计的组织及步骤、GMP 六大系统的审计方法、常用 GMP 审计检查表四大部分内容进行了介绍。

在如何认识和理解 GMP 相关要求方面,采用了我国 GMP、WHO 的 GMP、欧

盟 GMP 及 FDA 的 cGMP 相关要素的要求作为审计的标准,结合我国《GMP 检查评定标准》,阐述了如何做好审计的各项工作,以及审计过程常见的问题和缺陷分析。同时,为帮助建立审计的技术方法,本书在 GMP 的六大系统审计中,分别对机构与人员、厂房与设施设备、物料、生产、质量保证、实验室控制等系统应如何进行 GMP 审计,分别进行了全面、详细的阐述;每个系统还针对国内目前审计中常见的缺陷进行了大量的案例分析。本书力求从质量保证和质量风险控制的原则上理解和认识 GMP,识别 GMP 审计过程中发现的问题或缺陷,而不仅仅局限于“条款的符合性检查”。通过本书翔实的审计技术和案例介绍,尤其本书第四部分汇总的审计检查表,企业不仅可以以此作为审计的学习用书,还可以作为 GMP 审计的一本专用工具书。带着这些检查表进入现场核查,相信您的审计已经迈向了有效和成功!

本书的顺利出版,还要感谢国家食品药品监督管理局认证中心、培训中心等有关领导的大力支持和鼓励,感谢对本书提供资料帮助的制药企业同仁。

由于编者的水平所限,特别是 GMP 在不断的发展中,书中难免存在疏漏或不当之处,恳请专家和广大读者批评指正。

编 者

2007 年 7 月

目 录

第一部分 GMP 对质量审计的要求

第一章 为什么要进行 GMP 审计	(3)
第一节 GMP 自检与审计	(4)
第二节 制药企业 GMP 执行的监控体系	(5)
第三节 GMP 审计的作用	(6)
第二章 世界各国 GMP 对审计的要求	(7)
第一节 世界各国 GMP 对审计的要求	(7)
第二节 GMP 审计的要求	(10)
第三章 GMP 审计的基本原则	(12)
第四章 审计的类型	(13)
第五章 如何做好质量审计工作	(16)
第六章 GMP 审计人员	(27)
第七章 制药企业质量审计常见的问题	(31)

第二部分 GMP 审计步骤

第八章 审计的启动	(35)
第一节 任命审计小组长	(35)
第二节 审计任务的确定	(36)
第三节 审计小组组建	(36)
第四节 有关文件和信息的收集、审阅	(37)
第五节 与受检查部门的初步联系(必要时)	(40)

第九章 审计检查的准备	(41)
第一节 编制审计计划	(41)
第二节 审计小组成员分工	(45)
第三节 审计文件准备	(45)
第四节 准备审计所需资源	(50)
第十章 审计实施	(52)
第一节 首次会议	(52)
第二节 现场检查与信息收集	(55)
第三节 审计发现与汇总分析	(62)
第四节 末次会议	(69)
第十一章 审计报告	(72)
第十二章 审计后续活动	(81)
第一节 纠正措施的制定	(81)
第二节 纠正措施的执行	(88)
第三节 纠正措施的跟踪与确认	(88)
第四节 审计工作总结	(91)

第三部分 GMP 六大系统审计

第十三章 机构与人员的审计	(95)
第一节 机构与人员的要求	(95)
第二节 机构与人员的审计	(105)
第三节 机构与人员审计中常见缺陷及案例分析	(116)
第十四章 厂房与设施的审计	(125)
第一节 厂房与设施的要求	(125)
第二节 厂房设施的审计	(134)
第三节 厂房与设施审计中常见缺陷及案例分析	(142)

第十五章 设备与计量的审计	(154)
第一节 设备与计量的要求	(154)
第二节 设备管理的审计	(158)
第三节 设备与计量审计中常见缺陷及案例分析	(164)
第十六章 工艺用水系统的审计	(170)
第一节 工艺用水的要求	(170)
第二节 工艺用水的审计	(171)
第三节 工艺用水审计常见缺陷及案例分析	(183)
第十七章 空气处理系统的审计	(186)
第一节 空气处理系统的要求	(186)
第二节 空气净化系统的审计	(187)
第三节 空气处理系统审计中常见缺陷及案例分析	(193)
第十八章 物料管理的审计	(198)
第一节 GMP 对物料管理的要求	(198)
第二节 物料管理系统的审计	(208)
第三节 物料管理审计常见缺陷及案例分析	(215)
第十九章 生产管理系统的审计	(226)
第一节 GMP 对生产管理的要求	(226)
第二节 生产管理系统的审计	(238)
第三节 生产管理审计常见缺陷及案例分析	(248)
第二十章 质量保证系统的审计	(262)
第一节 质量保证系统的要求	(264)
第二节 质量保证系统的自检	(267)
第三节 质量保证系统审计常见缺陷及案例分析	(289)

第二十一章	质量控制系统的审计	(306)
第一节	实验室控制的要求	(307)
第二节	质量控制系统的审计	(315)
第三节	质量控制系统审计常见缺陷及案例分析	(326)

第四部分 审计检查表

第二十二章	组织机构与人员	(339)
第二十三章	厂房与设施	(346)
第二十四章	设备与计量	(355)
第二十五章	工艺用水	(363)
第二十六章	空气处理系统的审计	(369)
第二十七章	物料管理系统的审计	(375)
第二十八章	生产管理系统	(384)
第二十九章	质量保证系统	(399)
第三十章	实验室控制系统	(421)

第一部分

GMP 对质量审计的要求

第一章

为什么要进行GMP审计

“审计”一词最早见于元脱脱等撰的《宋史》。从词义上解释,“审”为审查,“计”为会计账目,审计就是审查会计账目。“审计”一词英文单词为“Audit”。

审计发展至今,早已超越了查账的范畴,涉及对各项工作的经济性、效率性和效果性的查核。就审计总局的全部工作来说,它还包括如下内容:

- (1) 查核各项工作是否遵守有关的法律和规章制度;
- (2) 查核各项工作是否经济 and 有效率;

(3) 查核各项工作的结果,以便评价其是否已有效地达到了预期的结果(包括立法机构规定的目标)。日本著名审计学者三泽一教授在《审计基础理论》一书中为审计所下的定义是:“审计是具有公正不伪立场的第三者就一定的对象的必须查明的事项进行批评性的调查行为,还包含报告调查结果。”更值得说明的是,现代审计的基本目的必须确定被审查对象与所建立的标准之间的一致程序或不一致的地方,否则,审计就变得毫无意义。

药品生产企业 GMP^① 审计工作是对药品生产质量管理工作的全面系统的检查,通过审计反馈,以求证企业生产质量管理的符合性、有效性和适宜性。

GMP 自检(Self Inspection)是指制药企业内部对药品生产实施 GMP 的检查,是企业执行 GMP 中一项重要内容,也是日常生产质量管理工作中一项重要的质量活动。

在 ISO 9001 - 2000 标准中,称为“审计”。

无论审计还是自检,实质上都是对企业完善生产质量管理体系的自我审核,通过 GMP 审计或自检,发现企业实施 GMP 中存在的缺陷项目,并通过实施纠正和预防措施来进一步提高 GMP 执行的持续性、符合性、有效性或通过审计/自检继续寻求质量改进和提高。

为什么要进行 GMP 审计呢?

我国《药品管理法》第五条“省级以上人民政府药品监督管理部门应当按照《药品生产质量管理规范》和国务院药品监督管理部门规定的实施办法和实施步骤,组织对药品生产企业的认证工作……”“认证”就是“第三方审计”。

《药品生产质量管理规范认证管理办法》(国食药监安[2005]437号)对药品的 GMP 审

^① 药品生产质量管理规范(以下简称 GMP)。

查的要求进行了专门的规定。同时,《药品生产质量管理规范》(1998 年修订版)中第八十条、第八十四条分别对如何进行药品的 GMP 自检提出了明确的要求。

我国《药品生产监督管理办法》第五章第三十九条“……国家食品药品监督管理局可以直接对药品生产企业进行监督检查,并对省、自治区、直辖市(食品)药品监督管理部门的监督检查工作及其认证通过的生产企业《药品生产质量管理规范》的实施及认证情况进行监督和抽查。”第四十条“监督检查的主要内容是药品生产企业执行有关法律、法规及实施《药品生产质量管理规范》的情况,监督检查包括《药品生产许可证》换发的现场检查、《药品生产质量管理规范》跟踪检查、日常监督检查等”。

《药品注册管理办法》(局令第 28 号)第十六条“药品注册过程中,药品监督管理部门应当对非临床研究、临床试验进行现场核查、有因核查,以及批准上市前的生产现场检查,以确认申报资料的真实性、准确性和完整性”。

因此,制药企业的 GMP 审计/自检不但是国家法规的要求,也是企业进行检查、总结、改进的过程,是全面 GMP 管理体系自检形式的具体化要求,对于企业自身质量管理水平的提升至关重要。尤其是新颁布的《药品注册管理办法》(局令第 28 号),对药品注册核查的 GMP 化,使药品生产企业进行 GMP 审计具有了新的现实意义。

第一节 GMP 自检与审计

根据国家对药品监管的相关法律法规要求,在制药企业里显然经常会遇到多种形式的生产质量审计,如国家药品 GMP 认证检查,药品 GMP 跟踪检查、专项检查、日常监督检查等,以及《药品生产许可证》换发或年检实施的现场检查、药品注册的现场核查等。这就要求企业不但应重视国家依法执行的质量审计,更应加强日常的药品生产管理工作,做好 GMP 自检。

GMP 是药品生产全过程的质量管理规范,自检是 GMP 的一个重要环节,是 GMP 的要素之一。

自检就是制药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的进行全面检查或局部检查有程序化的活动,从而评价其是否与 GMP 的要求相一致,发现缺陷并及时改进,以确保药品生产各环节符合 GMP 的有关要求。

ISO9000-2000 对“审核”(audit)定义为:“为获得审核证据并对其进行客观的评价,以确定满足审核准则的程度所进行的系统的、独立的并形成文件的过程。”

质量审计(Quality audit)是对产品、生产过程、设备、厂房、设施及质量管理体系的正式审查以视其是否与预定的质量标准相一致。质量审计的目的在于为一个企业内的作业对所生产产品质量的影响提供有价值的信息。

质量审核可以是内部或外部的目的而进行的,因此质量体系审核可以分为内部质量体系审核和外部质量体系审核两大类。内部审核,有时称为第一方审核,用于内部目的,由组织自己或以组织的名义进行,可作为组织自我合格声明的基础。我国将 GMP 称之为“自检”。

目前,WHO 组织、ICH 组织以及 FDA 的 GMP 规范,都用 Audit 逐渐替代 Self Inspection,表明 GMP 的修订逐渐采用 ISO 组织的术语和原则。可以看出,现代制药企业自检的概念与 ISO 质量审计已趋同一致,其原则已在 ICH 的 Q10“制药质量体系”中得到了体现。故此,本书采用“GMP 审计”来代替“GMP 自检”一词。

GMP 审计就是对制药企业药品生产实行质量管理体系全面检查的一个文件化的过程,重点是 GMP 内容的审计。

制药企业 GMP 审计的主要目的为以下几点:

- (1) 通过核查,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。

第二节 制药企业 GMP 执行的监控体系

为确保 GMP 能够有序执行,制药企业应建立完善的 GMP 执行监控体系,这个体系根据监控的目的、监控范围、监控频率和执行人员不同,可分为四个层次:工序监控、现场检查、例行 GMP 检查和 GMP 自检。

表 1-1 GMP 执行监控体系

层 次	类 型	目 的	监控范围	监控频率	执行人员
IV	GMP 自检	GMP 体系有效性、适宜性、符合性检查	整个 GMP 涉及部门、区域、系统	1 次/6 月或 1 次/a	GMP 审 计 小组
III	例行检查	各部门、区域 GMP 要求的执行情况检查	各部门、区域有关 GMP 程序执行情况	1 月/次或 1 季度/次	QA、部门负责人
II	现场检查	生产相关控制工序、系统巡查	生产、仓储、公用系统现场	1 日/次或 1 周/次	QA、区域负责人
I	工序监控	生产过程控制	生产过程监控点	随生产批次	生产过程控制人员

第三节 GMP 审计的作用

GMP 自检作为《药品生产质量管理规范》中规定的条款之一,是质量审计的一种内部审计方式,也是企业内部管理的一种重要的管理手段。其审计的目的是检查和评价企业在生产和质量管理的方面是否符合《药品生产质量管理规范》的要求,查明企业执行《药品生产质量管理规范》的实施效果,是否达到规范的要求,以便及时发现存在的问题,组织力量采取纠正措施,使生产质量管理体系有效运行,通过内部审计作为自我改进的机制,促使各职能部门更有效地开展工作的重要手段,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。

在生产质量管理中,GMP 审计主要有以下几个方面的作用。

- (1) 评估药品生产企业执行 GMP 的符合性、有效性和适宜性;
- (2) 获取公正、客观的管理信息,识别高风险的区域,突出提高质量的良机,为管理层的决策提供事实依据,获得管理层的支持;
- (3) 指出药品生产企业存在的质量风险,减少符合性风险和负面的名声,减少收回的可能、客户投诉的可能和质量事故,避免返工;
- (4) 帮助分析存在问题的根本原因、指出需要质量改进的可行性、反映改进的趋势;
- (5) 增加质量管理部门与其他相关部门及人员的沟通,共同承担管理改进的责任;
- (6) 根据实时评价员工的工作业绩,并可协助公司有关部门人员进行 GMP 培训。