

制药工厂工程部的 GMP 审计准备

姚中华

云舟生物科技（广州）股份有限公司

摘要：制药工厂工程部负责的厂房、设施和设备，是 FDA 的六大质量系统之一，是制药工厂非常重要的硬件。本文将从工程准备、质量准备和其他措施准备这 3 个方面来阐述如何准备厂房、设施 and 设备的 GMP 审计以及审计官的关注点。

关键词：GMP 审计；质量体系；设施设备

梳理近 10 年 FDA 审计的 483 表格，各类别审计发现项占比如表 1 所示，厂房、设施 and 设备的合并占比基本在 20% 以上，属于占比最大的类别。厂房、设施 and 设备是审计人员的关注重点之一，也是发生缺陷较多的领域之一。

工程部（有些公司称设备工程部）作为制药工厂厂房、设施 and 设备的管理部门，值得投入精力去研究并减少缺陷，有效的审计准备可以预防一些不必要的审计发现，同时也是提升自我管理的有效措施。工程部的 GMP 审计准备可以

作者简介：姚中华，云舟生物科技（广州）股份有限公司基因递送研发生产基地项目负责人。

从工程、质量和其他措施这三个方面进行，如图 1 所示。

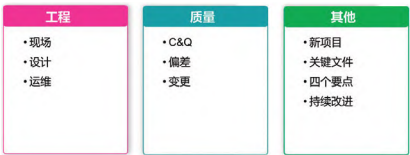


图 1 工程部 GMP 审计准备的 3 个方面

1 工程准备

首先是从工程的角度来准备，主要包括 3 个方面：现场、图纸、运维。

1.1 现场准备

从现场方面来看，厂房、设施和设备都在现场，一般在开完首次会议后，GMP 审计官就会第一时间去现场检查，后续在检查过程中也会不定时地去现场检查。所以现场管理得如何，既是给

GMP 审计官的第一印象，也是非常直观的印象。这个印象会直接影响审计官的直接和整体评价。现场准备的要点如下：

● 现场 5S：现场的环境卫生必须做到清洁到位且有记录，特别是设备表面的清洁；管路和设备无跑冒滴漏和锈迹；现场的工具（如有）摆放整齐；现场无异常噪音。

● 厂房：特别是洁净区的厂房，需确保完整性、无划痕（如有，及时处理）、无清洁死角、洁净区缝隙不能有清洁死角，不能有密封胶脱落和缺失、穿墙管线是否有套管、虫害设施是否就位并按 SOP 规定进行检查和更换。

● 标识标牌：管路标签、设备标识、部件标牌、房间标识、状态标识等均应

表 1 近 10 年 FDA 发布的 483 缺陷项统计

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
机构人员	12.88%	13.63%	12.05%	11.58%	13.10%	14.35%	13.15%	13.96%	16.14%	13.67%	12.71%
厂房设施	6.59%	7.49%	10.02%	10.53%	8.11%	6.98%	7.16%	7.26%	8.12%	9.31%	8.22%
设备	10.51%	11.57%	10.11%	11.82%	10.98%	13.51%	13.97%	16.52%	15.84%	15.27%	16.44%
原辅料、药品容器及密封物	6.16%	5.47%	6.50%	6.46%	6.55%	5.97%	5.38%	4.84%	5.35%	5.51%	6.71%
生产及工艺控制	15.94%	15.30%	15.57%	14.15%	14.29%	13.41%	14.24%	14.03%	14.55%	15.47%	16.89%
包装及标签控制	3.86%	3.05%	3.12%	3.14%	3.28%	3.31%	3.04%	1.99%	1.29%	2.35%	2.17%
贮存及销售	2.06%	1.95%	1.72%	1.68%	1.93%	1.75%	1.34%	1.14%	1.19%	1.05%	1.77%
实验室控制	19.71%	19.63%	19.50%	20.08%	19.62%	19.22%	20.61%	17.88%	17.13%	17.58%	16.89%
记录和报告	22.05%	21.51%	21.04%	19.87%	21.93%	21.14%	20.99%	22.36%	20.40%	19.78%	18.10%
药品退货及挽救处理	0.24%	0.39%	0.37%	0.69%	0.22%	0.36%	0.12%	0.00%	0.00%	0.00%	0.10%

（来源：FDA 在 2023 财年发布的 483 缺陷项统计梳理）

完好，并与图纸一致。

●现场记录：抄表记录、维护记录、消毒记录、清洁记录等必须满足 GDP 要求，并与 SOP 要求一致。

● 校验标签：仪表编号、校验日期、到期日、校验人等信息必须完整、清晰。校验标签必须在显眼位置，并且不能遮挡仪表读数。

● 运行数据：尽量确保 GMP 审计官到现场时，所有设备的数据运行正常、无报警。如果出现异常，必须严格按 SOP 要求，正确且合规地反应，并做必要的记录。

● 设备：洁净公用工程（CU）的连接方式是否是卫生型的、是否存在螺纹连接、是否有不合规的死角（Deadleg）、排水是否有空气隔断、用水点软管使用完后是否拆除并悬挂。

1.2 图纸准备

图纸是反映厂房、设施和设备设计的核心文件，也是审计的重要文件。GMP 审计要准备的图纸一般包括厂房的图纸、暖通图纸、洁净公用工程（CU）和环境监控系统（EMS）的图纸。

● 厂房图纸一般需要准备：厂房平面图：总图、分图；洁净分区图；各种流程图：人流、物流、污物流、器具流；设备平面图；车间功能分区图；生物安全等级分区图（如有）；门禁互锁图；虫害控制图等。

● 暖通图纸一般需要准备：压差平面图；空调分区图；空调流程图：送风、回风、排风图；空调设备布置图；风量平衡表等。

● 洁净公用工程（CU）主要是准备 P&ID 图，包括制备和分配系统，特别要关注取样点和使用点的配置。

● 环境监控系统（EMS）主要是准备监控点位图，以便审计官能够理解重要的 GMP 区域和设备是否有在线监控。

图纸准备不是目的，而是在准备这些图纸的过程中，审核图纸信息的准确性、合规性，这才是要点。譬如准备

设备特性

验证结论

法规要求

- ❖ 系统简述：系统流程简述、服务区域、级别
- ❖ 操作流程
 - 开关机：操作步骤、原则（7天24小时？提前开机？长假停机？）……
 - 消毒：操作步骤、频率、记录……
- ❖ 运行管理
 - 巡检要求和记录
 - 报警和异常反应
- ❖ 自动化与数据管理（如有）：账号与密码、数据备份……
- ❖ 维护
 - 具体内容、检查项、标准等按频率设计成独立的表格
 - 维护的一般要求：如停机沟通、恢复使用

图 2 运维 SOP 的内容

压缩空气系统的图纸，对于无菌制剂，终端过滤器是否在图纸上有体现，这会是审计的关注点。

1.3 运维准备

运维是厂房、设施、设备的运行和维护管理，主要从四个方面准备：SOP、记录、维护、维修。

● SOP：SOP 是运维管理的基础和指导，SOP 的起草必须结合设备的特性、验证的结论、法规的要求，形成自己公司的特有管理规程。图 2 中的内容可以作为参考。同时 SOP 必须易懂、易执行、各项要求有对应的记录支持执行情况。

● 记录：一般厂房、设施 and 设备的记录有点检或巡检记录、维护记录、维修记录、消毒记录、清洁记录等。准备的要点是确认记录与对应 SOP 的要求是否一致（譬如巡检记录，SOP 要求每班巡检，执行时变成了每天巡检了）？记录的详细程度是否足够（譬如纯化水的定期消毒，是否记录了开始时间、达到消毒温度的时间、消毒结束时间，维持消毒温度的时间是否满足 SOP 要求）？记录是否符合 GDP 的要求（譬如是否随意涂改，审核签字是否及时）？记录中的异常处理是否有对应的记录？与其他记录的链接（如巡检或维护时有异常，更换了某一部件，这个更换部件是有另外的维修工单，在本记录中是否说明了要参见另外的维修工单）？现场的记录是否及时归档？

● 维护与维修：首先，维护记录的格式设计，是否记录了实际的维护结果，不建议采用打钩的方式，一般维护记录应该包括维护内容、频率、标准、结果记录、审核人等信息；其次，维护与法规的匹配性，譬如过滤器完整性测试是否满足法规要求；再次，维修后恢复使用，是否经过必要的清洁、测试和验证，相应的记录是否齐全？最后，就是部件的非同等（Like for Like）更换是否走变更流程？

2 质量准备

就质量方面来说，准备工作同样需要关注 3 个方面：调试与确认（C&Q）、偏差、变更。对于 GMP 审计准备来说，重点是本审计周期内的关键设备和新设备。

2.1 调试与确认（C&Q）

调试与确认（C&Q）需要从如下方面准备：

- 确认初始验证是否充分？包括验证文件是否充分（是否有缺失）？验证内容是否充分（是否完整、详细）？
- 确认定期再验证是否按计划完成？并符合法规要求？
- 确认验证过程中的偏差是否处理合适？并有相应的记录支持？
- 验证文件中是否有小错误，相应的附件和附录是否完整？
- 确认验证结论是否移植到对应的

运维 SOP 中? 实际的运维是否按验证结论执行?

- 温度分布测试: 必要的测试是否进行了? 是否区分夏冬季? 是否进行了必要的温度分布再测试 (Remapping)?

调试与确认是个系统化的工作, 是 GMP 审计的重点关注之一, 如下 3 点必须引起重视:

- URS 的所有条款是否有对应的测试来支持?

- 基本上所有的设备都带有自动化甚至部分计算机化系统, 自动化和计算机化系统的验证如何体现? 是否有遗漏?

- 系统释放使用的说明是否充分? 特别是在调试和确认中, 一般或多或少的会出现一些偏差, 此时, 释放使用的文字描述要非常慎重, 是直接释放使用、有条件释放使用还是暂缓释放使用, 必须阐述清楚, 避免遗患。

2.2 偏差

偏差需要从如下方面准备:

- 本周期内的关键偏差, 需提前预演, 明确审计是由谁去和审计官解释? 怎么解释? 准备哪些材料?

- 对于重复偏差, 尤其要准备, 阐明调查的根本原因和制定的整改行动是有效的。

- 对于偏差未关闭而继续生产, 必须把当时继续生产的说明文件找出来, 重新审查, 准备好如何向审计官解释。

2.3 变更

变更需要从如下方面准备:

- 本周期内的关键变更或大型改扩建的变更, 需提前预演, 明确审计是由谁去和审计官沟通? 怎么沟通? 准备哪些材料?

- 对于变更而导致的偏差, 尤其要重视, 必须准备好如何与审计官进行解释沟通。

- 对于变更未审批而继续生产, 必须把当时继续生产的说明文件找出来, 重新审查, 准备好如何向审计官解释。

3 其他准备

其他的准备包括新项目、关键文件、4 个要点和持续改进。

3.1 新项目

本审计周期内的厂房、设施、设备的新建和改扩建项目一般都是审计的重点, 特别是比较大的项目。审计的关注点主要是, 新项目的变更文件是否充分? 新项目的调试和确认是否充分? 相应的文件和图纸是否更新并合规? 对于复杂的项目, 各系统、设备释放使用的先后顺序是否合理, 这是非常重要的。

3.2 关键文件

一般制药工厂会有 4 个关键文件可能是审计的关注点, 分别是污染控制策略文件 (CCS)、共线评估、工厂主文件 (SMF)、验证主计划 (VMP)。这些文件中涉及到的厂房、设施、设备的描述是否准确? 是否是最新的? 是否合适? 在审计准备时, 这些文件必须重新审查。

3.3 四个要点

四个要点是报警管理、备件管理、校验管理、退役管理。

- 报警管理会关注 5 个方面, 分别是报警限设定的合理性; 报警延时设置的合理性; 报警反应流程的合理性; 报警记录的合理性; 报警与偏差的关系 (什么报警通过报警记录就可以了, 什么报警必须走偏差流程)。

- 备件管理会关注 4 个方面, 分别是洁净区备件的存储和进出管控是否合理; 特殊备件的管控 (如润滑油和润滑脂、密封胶) 是否合理; 备件的证书 (如材质证明、COA) 是否保存; 是否有备件缺失的偏差和变更。

- 校验管理会关注 5 个方面, 分别是校验仪表清单是否实时和完整; 校验仪表的分类是否合理; 校验异常或超标时的反应流程和记录是否具备并合理; 内部自己校验的仪表是否有对应的校验 SOP; 外部校验的, 对校验供应商的管理是怎样的。

- 退役管理会关注 4 个方面, 分别是最后一轮的维护、校验、确认 (如需) 是否进行了; 数据是否存档了; 相应的文件和清单是否更新了; 除污染 (Decontamination) 是否进行了 (如果需要)。

3.4 持续改进

持续改进是通过审计准备将之前出现的问题和改进在审计时 (合适的机会) 充分地展示给审计官, 提升审计官对厂房、设施和设备管理的信心。持续改进一般包括 3 个方面。分别是根本原因分析 (RCA): 对于故障维修和偏差的根本原因调查, 并制定出有效的纠正和预防措施; 差距分析: 通过对内外部法规要求、法规变化及时地进行差距分析, 并制定出改进措施; 风险识别: 通过新知识、新认识、新人员对现有的厂房、设施和设备进行持续的风险识别, 并制定改进措施。这 3 个方面既是合规的期望, 也是持续改进的重要手段。

有效的审计准备可以有的放矢, 达到事半功倍的效果。另外有 3 份关于审计准备的文件可以参考学习: PIC/S Audit Checklist; PIC/S Aide-Memoire Inspection of Utilities; Guide: GMP Checklist for ATMP Manufacturers (Equipment, Utilities, Premises)。

本文主要讨论了 GMP 审计前的准备, 至于 GMP 审计中的准备 (如何安排陪同人员, 如何回答审计官的提问, 如何及时整改等) 和审计后的总结与复盘, 也很重要, 本文不做阐述。

参考文献:

- [1] FDA 在 2023 财年发布的 483 缺陷项统计梳理 https://view.inews.qq.com/k/20231130A0AOU500?no-redirect=1&web_channel=wap&openApp=false