



白皮书

GMP 审计的准备

作为GMP的许可的生产商，你应该时刻准备审计-监管部门可在任何时候拜访你。此白皮书为GMP审计提供了一些线索。

虽然这个白皮书的重点是GMP审计的准备工作，它提供了其他监管部门如美国FDA进行审计时的有用技巧。

审计前

作为 (TGA) 的 GMP 许可生产商, 你应该时刻准备审计-监管部门可在任何时间进行“突击”检查。第一印象很重要, 而且传达给审计人员你的设施、质量管理体系 (QMS) 和制造流程都处于受控状态也很重要。

初次审计

这样的审计通常是申请后 3 个月内进行, 并可能有一个相对简短的通告。在许可或认证申请中确保“准备好审计”的确切日期。

初次或许可审计时, 必须证明其在申请范围内有生产能力。你必须承诺其设备、设施能力并有相应的验证报告。你的质量管理体系文件, 包括程序, 指令, 工作职责和关键人员的授权被认可以及人员经过适当的培训。

TGA 审计后, 在 20 个工作日内你会收到一份审计报告通知你已经通过了审核(无缺陷)或要求你回答报告中列出的缺陷项。如果主审官接受你对审计结果的回应, 你会获得 TGA 颁发的证书。

如果你的回应不被接受, 你有第二次机会处理缺陷项。但是, 如果仍然不被接受, 你的申请可能会被拒绝。这意味着你必须纠正你的缺陷项重新申请许可证。需要另一个审计并重新启动此过程。

为了增加第一次审计通过的机率, 减少从申请到 TGA 审核通过的时间, 我们建议您请第三方来实施你的 GMP 审计工作。这样有利用反映你公司目前的水平和通过合规性审计之间的差距。

再审计

TGA 用风险管理方法确定审计的频率。他们考虑到生产产品的类别、以往的审计结果、产品召回、不良反应报告, 投诉和生产设施或程序的重大变化。

作为一般原则, 再审计的周期如下:

风险类别	再审计的频率（月）			不可接受等级
	可接受的合规评级			
	A1	A2	A3	
高（如无菌药品）	24	18	12	内部审计小组 决定
中（非处方药）	30	20	12	
低（列表药物）	36	24	12	

A1 =良好合规（没有“主要”和<10“其他”缺陷项）

A2 =满意合规（1-5主要和<11“其他”缺陷项）

A3 =基本合规（5 - 15“主要”缺陷项）

不可接受=不合规（大于15个“主要”缺陷项和多于一个关键缺陷项）

最后合规评级经 TGA 针对审计结果评估作出正式答复后确定的。

做些研究

除“突击”审计外，在预定审计前大约2个月您将会收到主审官的审计通知。

某种程度上，根据审查以往审计报告获得一些启发不失为一个好主意。

确保所有缺陷项，甚至那些有明显不需要的证据都已经完成并有文件记录。

您可能还希望获得一些关于审计员的“情报”，以了解他们关注的重点。

TGA 网站上提供了一些信息，下面的链接可能用到：

<http://www.tga.gov.au/docs/html/auditmed.htm>

<http://www.tga.gov.au/docs/html/gmpcodes.htm>

<http://www.tga.gov.au/docs/html/gmpcodqa.htm>

了解你的文件

审计前，确保你的团队已经审查过审计人员问到的任何一个文件。确保文件易于取到

且所有分发的文件是“复印控制”且是最新版本。

一些规程如：

- 处理偏差规程
- OOS 管理规程
- 纠正及预防措施
- 变更控制
- 产品放行

被 TGA 认为是关键质量管理体系规程。确保这些规程都是现行版本且对工艺和控制有详细的描述。

从 2010 年 7 月 1 日起，年度产品回顾（APR）作为审计的新规定。被 TGA 认为是最重要的文件之一。需要注意的是 APR、偏差和变更控制登记是 TGA 审计人员集中审计的方面。

通常情况下，审计人员在到现场前会审查你的下列文件：

- 现场主文件（如果审计人员初次到现场或有其他明显变化）
- 验证主计划
- 以前的审计结果和你的答复
- 召回、投诉及不良事件

现场主文件/验证主计划

当你被审计人员通知时你应该审核你的现场主文件（SMF）和验证主计划（VMP）的内容。如果合适的话，更新的 SMF 应在审计前送交管理当局。

以下链接对准备 SMF 提供有益指导：

<http://www.tga.gov.au/docs/html/siteinfo.htm>

“审计时你应该传递的信息是你的设施和程序都处于受控状态且你知道你在做什么”

确定路线

在厂区内设定审计员的审计路线是非常有用的，确保您每个区域都指定“接待人员”并且他们可以回答审计人员的问题。为了准备你的接待人员，你可以准备一些模拟问题供他们回答。

培训人员

审计前，你应该选择可以和审计人员互动的的人并培训他们面对审计人员时如何表现

自己。人员应一定要有礼貌且乐于助人。

有一些事情不能做：

- 尝试猜测下一个请求
- 好反驳或争辩
- 当审计人员需要“沉默思考”时说话
- 提供与其责任/专业技术知识不相干的答案，尤其是当知识有限时

根据不同审计人员用到的技巧对人员进行培训也是一个好主意，这样使他们更加积极主动，让他们在审计过程预计下一步。可能会用到以下技巧：

- 往前追踪-从原材料开始，按照生产流程
- 向后追踪-从特定批次的最终产品开始和倒推
- 随机-从出现显著的点开始（如投诉、CAPA、改变控制、培训）。

要积极主动

看到根据 GMP 规范对任何预期变动作出实施，都会给 GMP 的审计人员留下深刻的印象。所有生产商应该知道 TGA 已采纳 P009 - 8 版本的 PIC / S GMP 指南，从 2010 年 7 月 1 日强制遵守本指南。这个版本的 PIC / S 指南可在 TGA 网站上下载。TGA 期望从 7 月 1 日起，你已做好准备并遵守所有的新要求。实施这些变化时，尽早做好审计准备是一个好主意。

GMP 指南和守则最近预期变化包含：

新 GMP 要求	欧盟 GMP 指南	PIC/S GMP 指南	澳大利亚 GMP 守则
产品质量回顾	2005. 10	2006. 01	2010. 07
持续稳定性方案	2005. 10	2006. 06	2010. 07
参照品和留样	2005. 12	2007. 04	2010. 07
质量风险管理	2008. 02	2009. 01	2010. 07
洁净室分类	2008. 02	2009. 01	2010. 07
中间品填充模拟	2008. 02	2009. 01	2010. 07
生物负荷监测	2008. 02	2009. 01	2010. 07
无菌压盖灌装	2008. 02	2009. 01	2010. 07

检查过程中

当检查官到达时给他留一个好印象是很重要的。安保人员应该检查检查官的证件，确保在来访者登记簿中登记，并提供合适的身份证明（来访卡）。还要保证在检查期间

给检查官提供一个专用的房间。

首次会议

主检查官主持首次会议。首次会议的内容可能包括以下几项：

- 检查官自我介绍
- 检查范围和目的确认
- 介绍检查日程并简单讨论
- 检查方法和程序的讨论
- 检查中沟通方式的讨论
- 确认提供必要的资源和硬件设施
- 暂定末次会议的日期和时间

每天召开一次小结会是个很好的方法。主检查官可能会将这个包括在检查计划中，也可能不会。

在首次会议中，可以向检查官提供以下建议：

- 公司关于健康、卫生和安全的政策
- 公司关于拍照、录影和录音方面的规定（注意，如果确实必须，TGA 允许检查官收集这类证据）
- 正常工作时间（即早 8 点到晚 5 点）
- 午饭、休息等时间

准备室

准备室为迎检人员提供帮助。在检查期间，公司高级职员负责为职员们提供支持。准备室用来：

- 确定检查官的行踪
- 保证检查按日程进行
- 放置检查官可能会看的文件
- 组织专业人员迎检
- 应检查官要求提供资料
- 跟踪解决不能立即答复的问题
- 在将文件提供给检查官之前审核文件的地方

准备室的负责人也负责将检查进程和所有重大缺陷项报告给公司高管。

引导现场检查

在检查期间，确保所有提供给检查官的复印件都标记为“不受控”或“商业机密”，并提供正确的版本。

如果在检查期间发现缺陷，如果不需要进行根源调查，应尽量立即对缺陷项进行整改。如果能证明公司处理此类问题的程序是有效的，会给检查官留下很好的印象。可以向检查官提出将这样的整改行动纳入检查报告中。

如果缺陷项需要进行根源调查，这样的整改行动最好放在检查结束后再进行。整改报告中应该包括根源调查和避免再次发生的预防措施的执行。否则，会给检查官留下整改不利的印象，不利于检查团队了解真实的整改情况。

其他有用的注意事项：

- 提供要求的文件，不要提供其他无关文件
- 除非对公司有利，不要主动提供没要求提供的信息
- 不要猜测答案
- 允许检查官向每一个员工提问（即不要试图控制检查官）
- 不要藏匿信息
- 不要跟检查官争论或表示愤怒
- 绝不要故意延误时间。如果因为某种原因不能立即提供文件的复印件，需要解释耽误的原因
- 提供承诺提供的东西
- 自信且面带微笑！

检查成功的关键是提前准备+

末次会议

在末次会议上，主检查官会进行检查总结。你会得到一个问题列表。这些问题暂时还不属于缺陷，但非常有可能在检查报告中被列为缺陷项。应有一个现场随行记录员参加末次会议，比较会议中提到的缺陷项与检查过程中发现的缺陷项是否一致，如果有

矛盾，可向检查官提出。

有时主检查官会进一步解释发现的问题，但大部分问题应该是已经在检查过程中讨论过且得到认可的。不要将任何重大问题留到末次会议再讨论，因为可能没有足够的时间。

表示合作，并承诺对检查结果提供书面反馈是十分重要的。如果检查中发现了严重缺陷，检查官可能会要求产品召回，或报告重大缺陷，这可能导致变更或暂停生产许可，应该立即开始进行整改，并准备亲自将整改报告递交给TGA。

检查结束后

指定一个企业联系人作为接收检查报告、答复检查官离开检查地点后提出的遗留问题。指派专人负责协调整改，并准备整改报告。

应进行检查后自检，核查检查中公司人员发现（而没有被检查官发现）的问题。最好现在就将这些问题进行整改，不要等到下次检查时被检查官发现。

自检

进行自检或内部检查，确保符合GMP法规，是十分重要的。如果TGA检查时发现的缺陷项在自检时没有发现，主检查官可能会认为公司的质量管理体系和体系的监测方法无用或无效。这是非常不好的检查结果。

应该集中精力在其他管理当局发现的GMP缺陷，并将其改正。

制定SOP

检查成功的关键是提前准备。你可能会想要制定本公司的GMP检查管理规程——从首次会议到末次会议。其中也应包括突击检查的迎检步骤。

规程中应明确所有可能迎检的人员的角色和职责，包括：

- 保安和接待人员（记住第一印象很重要！）
- 陪同人员
- 记录人员
- 解决问题的专业人员
- 信使（传递文件和信息）

规程中还应包括公司关于电子数据管理、进入受控区域、卫生、准备样品，以及相机、录影机和录音机的使用方面的规定。

成功的秘诀

检查成功的秘诀包括：

- 做好事前准备
- 建立良好的第一印象
- 有效的检查过程管理
- 确保所有迎检人员在审计官面前具有必需的技术知识、经验、自信和表达技巧
- 制定 SOP，并依此 SOP 进行培训
- 拥有有效的质量体系和 GMP 体系

检查中你要传递给检查官的信息是你的工厂和操作是受控的，你知道正在做什么。

关于珐奥药品器械咨询顾问有限公司

珐奥药品器械咨询顾问有限公司是对药品，医疗设备，兽药工业的咨询顾问公司。
珐奥药品器械咨询顾问有限公司专门从事 GMP 认证，验证，不断改进的咨询和培训。

珐奥药品器械咨询顾问有限公司怎样帮助您

审计准备和差距分析：我们拥有经验丰富的顾问包括前 TGA 和 PIC/S 的审计官，能够执行 TGA, PICS 和美国 FDA 对设施 GMP 要求的审计准备和 GMP 的差距分析。

审计报告的回应：如果缺陷在药政法规审计时发现，我们可以提供纠正缺陷和准备审计报告回应的帮助

协助国际药政监管事务：我们可以帮助您准备下列国际监管机构- TGA, EMA 和美国 FDA 药品注册申请并帮助您获得批准。

质量管理体系：我们有经验丰富的质量管理体系设计顾问，可以适应您的业务或重新设计符合相关标准的现有质量管理体系。

技术文件编写：我们可以帮您写的操作规程和工作指示，您的员工能直接使用并易于遵循。

ISO及GMP的咨询：我们可以提供有关药品的ISO 9001或医疗器械的ISO 13485质量管理体系，政策和形式的实际建议和意见。

我们还可以帮助您获得下列国际（美国 FDA，英国 MHRA，和 TGA）监管当局的批准。这包括第 11 部分和附件 11FDA 和 TGA 要求的认证。

培训：我们提供 GAMP/GLP/GMP 和审计的培训服务，可以专门制定这些培训以满足您的业务需求。

