

EDQM组织的API生产商视察： 如何准备视察

2012年6月28日



如何准备视察

- EU法规背景概述
- 视察前
- 视察过程中
- 视察后

EDQM 视察项目

- 认证程序的可选择部分 (指令2001/83/EC的第111款与 指令2001/82/EC的第80款, 共同体程序汇编)
- 在授予CEP之前或者之后实施
- 目的: 核实对以下内容的依从性
 - ✓提交的文件
 - ✓EU GMP第II部分
 - ✓EU GMP附件 (例如, 附件1 / 无菌物质)

检查前： 初步评论

- 生产商的公司代表已签署了以下声明
 - 愿意接受视察
 - 根据EU GMP第II部分条例生产(ICH Q7)
- 可在任何时间对公司进行视察，以检查GMP与文件的依从性

LETTER OF DECLARATION OF WILLINGNESS TO BE INSPECTED
ACCORDING TO THE PRESENTED DOSSIER AND TO THE SPECIFIED
GMP RULES

We [REDACTED] Pharmaceutical Co., Ltd., hereby
declare that we are willing to be inspected concerning the manufacture/production of
[REDACTED] if requested by a relevant authority.

按照提交的文件与特定的GMP规则，愿意接受视察的声明函

我们 [REDACTED] 制药有限公司，在此声明，如果相关当局要求，我们愿意接受有关 [REDACTED] 的生产/制造的视察。

PRESENTED DOSSIER AND TO GMP RULES FOR A IS FOR HUMAN/ VETERINARY USE

We [REDACTED] Pharmaceutical Co., Ltd., hereby declare that we manufacture/produce [REDACTED] according to the presented dossier and to the GMP requirements:

- ED guidelines on Good Manufacturing Practice for Active Substances used as Starting Materials (as published in the Rules governing Medicinal Products in the EU/ EFTA States, Volume 4, Part II).

按照提交的文件与人兽用APIs的GMP规则生产的声明函

我们 [REDACTED] 制药有限责任公司，在此声明，我们按照提交的文件与GMP要求生产/制造 [REDACTED]：

- 用作原材料的活性成分的药品生产质量管理规范的EU指南（如在欧盟管理药品的规则中所公布者）

必要条件

- GMP依从性在CEP申请时应有效
- 文件的依从性应在任何时间有效



在作出某些变更的情况下，应按照修订/更新政策将它们提交至EDQM <http://www.edqm.eu/en/Revisions-amp-Renewals-663.html>

视察前



Florence Benoit-Guyod, © 2012 EDQM, Council of Europe, All rights reserved



首次与EDQM视察员联系： 初步信息请求

- 通过电子邮件联系
- 询问有关以下内容的问题
 - 视察与稽查历史
 - 所生产物质的数量
 - 计划的停产
 - GPS坐标，API列表
 - 其他相关问题
- 利用提供的数据，评估计划一次视察的适当性

首次与EDQM视察员联系： 初步信息请求

- 无回答表明隐藏事实，从而增加了立刻视察的适当性
- 与其他当局交换信息，以避免重复（视察报告或者GMP证书）

第二次联系： 视察通知

- 通过快件或者电子邮件
 - ❖ 更新您的电子邮件地址与联系名称
- 通知将进行视察
- 通常，将提到确切的日期与内容 (至少将规定时间段，并在稍后给出更多细节)
- 在大多数情况下，仅涵盖一种物质

第二次联系： 视察通知

- 在计划的日期不接受视察视为拒绝视察，之后将暂停有关CEP和/或关闭申请
- 如果提供了合理的理由，可例外

公司的任务 (工作语言)

当大多数工作人员不会讲英语时

- 在中国，EDQM视察组通常由一名翻译员陪同；来自公司的额外资源也有用
- 在其他情况下：邀请公司特别注意选择的翻译员的资质

公司的任务 (后勤)

- 通过快件邮寄邀请信，通过电子邮件扫描签证申请
- 支持EDQM进行旅店预订；优先考虑较短的驾驶时间
- 提供接送 (旅店/机场/工厂)
- 在视察期间提供饮食

公司的任务 (财务方面)

- 视察（或者再视察）费用
 - 由EDQM决定 (3天) 5000 €
 - 由公司要求 + 由EDQM批准 9000 €
 - 由EDQM决定 (2天) 3500 €
 - 由EDQM决定 (1天) 2000 €
- 交通费用
 - 交通、膳食由EDQM报销 (凭发票)
 - 接机与送机的费用直接由公司结算

公司的任务 (技术性)

- 根据PIC/S-EU模板提供工厂主文件 (SMF)

<http://www.picscheme.org/publication.php?id=15>

- 应仔细填写SMF，最好由有经验的人填写，并由QA交叉检查。视察准备的核心文件。
- 检查任何布置（场所、车间、PID）的现状

公司的任务 (技术性)

- 确保恢复任何质量文件的能力
- 指导工作人员率直、清楚与诚实地回答视察员提出的问题，以便能够保持信任与可信度。

视察的通知: 公司应避免做哪些事情 ?

- 从视察者的角度，如果有效的质量系统已经就位，则不应该触发视察通知
 - 最后一分钟改变
 - 跳过问题，而非解决问题

视察的通知： 公司不应作的事情有哪些？

在CEP文件中
报告未申报的变更

中断生产

修筑墙壁

涂抹房屋及
设备

到处放置崭新
的标志

更换所有的
边缘，垫圈
，水龙软管
，窗帘...

篡改文件



起草新的程序
或者更新旧程
序 (在规律的间隔
以外)

雇用新的工作
人员 (预先计划的
除外)

新要求 : GPS / DUNS

- 要求GPS坐标与DUNS号码
- EDQM 的特殊要求:
 - ✓GPS 是强制性的, DUNS 是选择性的
 - ✓系统: WGS 84 (世界测地系统1984)
 - ✓单位: 度与小数分
 - ✓记录于工厂的入口处 PA/PH/CEP (10) 118 1R
- http://www.edqm.eu/medias/fichiers/cep_data_for_localisation_of_manufacturing_sites_p.pdf
- 使用GPS设备或者应用程序(例如Google Earth或者等效物)

视察员为哪些人员？

- 视察员小组的组成
 - 一名EDQM视察员 (背景：NCA视察员)
 - 一名来自EEA成员国或者MAR伙伴国主管当局的视察员
- 背景：
 - 药剂师、化学家、生物学家、工程师...
 - 首选在药物生产经营方面具有专业经验者
- 继续培训
 - 每年至少10天
 - 在PIC/S或者在GMP领域中的培训提供者

视察者的行为准则

- 我们的主要职责：保护公共健康
 - 我们的主要关切：
 - 公正而谨慎的处理机密信息
 - 具有评价公司的GMP标准的统一方法
 - 不以顾问的角色回答问题，但包括教育与激励元素
 - 清楚我们在决策过程中的影响力
 - 小心避免将产品置于风险中，以及避免扰乱正常的工作模式
 - 在视察过程中，努力营造积极的氛围
- (根据欧盟共同体程序汇编“药品生产商视察的实施”)

视察前一些更重要的方面

- EDQM通知当地视察团有关本次视察的日期与范围
- EDQM欢迎当地视察员作为观察员的参与
- 在视察开始前大约1周将视察计划发送至公司

视察过程中



Florence Benoit-Guyod, © 2012 EDQM, Council of Europe, All rights reserved



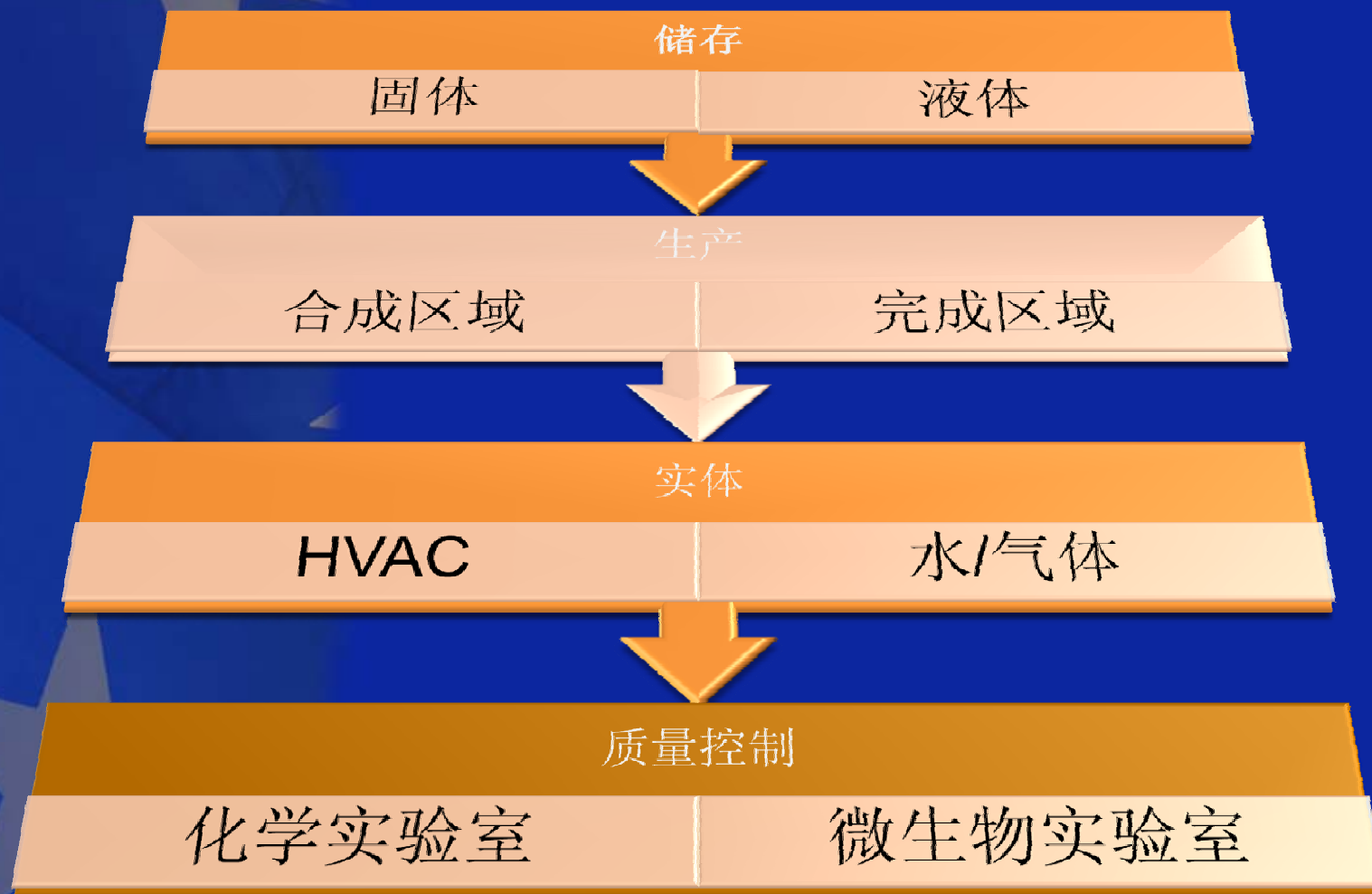
首次会议

- 介绍视察组与程序（范围与目的）
- 介绍接受视察的公司与工厂的活动
- 观察供应链与外包活动

在工厂巡视前

- 考察QA，主要QA程序，年度产品质量审查
- 目前生产过程的介绍 (包括溶剂/母液/催化剂再生)
- 公司应提供
 - 全部设施的目前布置
 - 原材料列表 (双语，当地语言 + 英语，如适用)

工厂巡视



工厂巡视，续

视察员可：

- 偏离计划并建议方向
- 在工厂巡视过程中分开
- 要求进入任何区域，如果他们认为这些区域与视察的范围有关
- 直接向参与生产操作的工作人员提问问题
- 应用数码相机作为辅助方法 (除非由于安全性原因不被许可)
- 记录设施的GPS坐标

文件审查

- 公司应该：
 - 将所有的GMP相关性文件向视察员开放(在视察计划中提到的核心文件)
 - 尽快提供要求的文件
 - 确保有适当的人员在场，以及时回答提问
 - 记录文件与操作文件预期可见于它们通常使用/储存的位置

文件审查，续

- 视察员将：
 - 检查过程/规范/分析方法与提交的证明文件的一致性
- 视察员可：
 - 如认为对达到本次视察的范围而言必要，要求提供财务文件
 - 检查任何原始数据

结束会议

- 正常情况下，关键人员应出席
- 向公司口头介绍结果
- 解释视察随访程序 (尤其是存在严重非依从性时)
- 正常情况下，在该步骤无新的文件或者讨论
...但有澄清误解的最后机会

视察后



Florence Benoit-Guyod, © 2012 EDQM, Council of Europe, All rights reserved



缺陷的定义

- 关键缺陷:

已产生，或者导致显著的产品生产风险:

- ✓ 对人类或者兽类病患有害
- ✓ 在食品动物中导致有害的残留

- 重大缺陷:

- ✓ 已经或者可能导致产品与其上市授权不符合的非关键缺陷
- ✓ 或者表明对欧盟GMP的重大偏离;
- ✓ 或者（在欧盟内）表明在生产授权意义上的偏离;
- ✓ 或者表明未能进行满意的批次放行程序，或者（在欧盟内）有资质人员未能履行其法定职责
- ✓ 或者一组若干“其他”缺陷，它们一起代表了一项重大缺陷

- 其他缺陷

- ✓ 一项非关键/非重大缺陷，但表明了对GMP的偏离
- ✓ 由于被判断为轻微，或者由于无充分的信息将其分类为重大或者关键，某一缺陷可为“其他”

视察随访

- 视察报告在6周内寄出
- 公司在1个月内回复(自接收到视察报告起)
- 在收到视察报告之前，不应提交纠正措施计划

视察随访

- 回复应完整记录
 - 承诺、截止日期、纠正性措施的描述
 - 程序的复件(翻译成英语)
 - 图片
- 回复以电子格式提供
 - 首选pdf格式
 - 在有附件的情况下，应设书签
- 承诺应反映已经或者将要实际实施者
- 通过DCEP的修订过程，对与证明文件的不一致之处进行专门的解决与处理

视察随访：界限结果的情况

- 暂时性结果，仅在原始报告阶段
- 根据纠正性措施计划，视察员可决定将结果转为非依从性，并建议暂停CEP

否定结果

... 在最终视察报告发布后

- 由EDQM发放视察证明
- 由参与的视察团发放GMP证书

肯定结果

- CEP被暂停，或者正在进行CEP申请被驳回，或者CEP被撤销

http://www.edqm.eu/medias/fichiers/cep_suspension_or_withdrawal_of_a_cep.pdf

由参与的视察团发布GMP非依从性声明

暂停 vs 撤销：差别在哪里？

- 暂停：一种暂时性取消
 - CEP 可恢复
- 撤销：一种确定性取消
 - 当所有纠正性措施均被认为不可能时 (例如，广泛性数据伪造，反复不依从行为)
 - 应以新的文件进行申请

请求听证会的程序

- 生产商或者持有者可诘问由EDQM作出的有关其申请/CEP的决定，并请求一次听证会
- 通过详细说明有关争论导致该决定的缺陷原因的书面理由而请求听证会

暂停或者撤销的解除

- 只能在再视察后决定
- 申请或者CEP撤销：必须重新提交与批准

感谢您的关注



Florence Benoit-Guyod, ©



医课汇
公众号
专业医疗器械资讯平台
WECHAT OF
HLONGMED



hlongmed.com
医疗器械咨询服务
MEDICAL DEVICE
CONSULTING
SERVICES



医课培训平台
医疗器械任职培训
WEB TRAINING
CENTER



医械宝
医疗器械知识平台
KNOWLEDG
ECENTEROF
MEDICAL DEVICE



MDCPP.COM
医械云专业平台
KNOWLEDG
ECENTEROF MEDICAL
DEVICE

