

ASTM E2500 确证方法 -- 供应商文件的使用

贾晓艳 柯争先

篇首语

供应商文件的使用可以有效减少制药企业的确认和验证的工作重复。

前言

设备一旦订购或者运抵给最终用户，通常供应商需要提交确认文件用于支持确证活动，有些时候还要提供产品和工艺相关的验证服务。最终用户应该确定如何充分利用供应商的文件，包括现有测试文件，避免浪费和重复工作。提供良好的供应商审计结果是选择使用供应商的关键。

ASTM E2500 确证

确证（Verification）：是一个系统的方法，用来证实生产系统，单独或联合操作，是否符合其预定用途，是否已正确安装，并正确运行。这是一个总称，它包括所有确保系统适合其用途的方法，如确认，调试和确认，确证，系统验证或其他。

ASTM E2500 -13 《制药、生物制药生产系统和设备的规范、设计和确证标准指南》以风险和科学为基础的方法，对潜在可能影响产品质量和患者安全的生产系统和设备的规范，设计和确证进行描述。同时还描述了一个系统的、高效的和有效的方式，确保生产系统和设备符合预期的使用目的，而且对与产品质量和患者安全相关的风险进行有效管理。

ASTM E2500 确证指南中使用了以下关键概念：

- 基于风险的方法
- 基于科学的方法
- 生产系统的关键方面
- 质量源于设计
- 良好的工程实践 GEP
- 主题专家 SME
- 供应商文件的使用
- 工艺持续改进

其中指出“关于供应商文件的应用”：

供应商文件（包括一些测试文件），都可用作确证文件的一部分，——只要供应商经过评价，并

且证明：

- 有一个可接受的供应商质量体系
- 供应商具备技术能力
- 供应商应用 GEP，因而从供应商获得的有关信息是准确的和合适的并符合确证目标

如果在供应商质量体系，技术能力或 GEP 应用中发现有不足之处，制药企业可通过应用特定的、有针对性的、额外的确证检查，或其它控制方式来转移风险，而不是重复供应商的行为和复制供应商文件。

使用供应商文件来支持生产系统关键方面确证的决定和判断，以生产系统的预期用途为基础，必须记录在案并经过主题专家 SME（包括质量部门）认可。

全球确认和验证法规关于供应商文件使用的要求

EU GMP 附录 15 确认与验证 2.6 当验证方案和其他的文件是由第三方提供的验证服务，在批准前，应在生产现场由合适的人员确认它们和内部程序的适用性和符合性。供应商方案可以在使用前由其他额外的文件/测试方案补充。

中国 GMP 附录 确认与验证 第四章 文件 第七条 供应商或第三方提供验证服务的，企业应当对其提供的确认与验证的方案、数据或报告的适用性和符合性进行审核、批准。

WHO GMP 验证 附录 6 确认指南 草案 4.12 确认的某一个阶段可以由供应商或第三方机构来执行，依双方书面协议中定义的条件和责任。合同供方应确保所执行的确认符合 GMP 原则。

供应商审计

供应商审计指对供应商的质量体系及相关设施的评估。

对于有关键方面的供应的设备或系统，适当的主题专家应当评估供应商的质量管理体系来确定是否能够利用供应商的文件，检查和测试结果，以及确定应用的程度。

进行一个供应商评估来了解供应商能力的优势与不足，若有必要，可以进行调整或是增加额外的程序或控制。

在决定项目具体的供应商评估（以及验证（如适用））策略时应采用基于风险的方法。需要考虑的问题包括：

- 供应商交付能力和项目管理能力，根据以往经验

- 供应商的前期知识和经验，根据参考文件
- 供应商 QMS（如有）及其在日常工作中的应用
- 供应商对 GEP 的应用或与之相当的其他实践
- 提供的设备或设施的预期用途
- 提供的设备或设施的复杂程度和关键程度
- 设备的创新以及供应商的功能验证的能力
- 预计（确证项目）供应商数据和信息的使用

总之，打算用来验证关键方面（以及这些方面相对应的关键性）的供应商数据的利用程度越高，在供应商评估中需罗列的正式程度越高。

评估活动（例如，问卷调查或审计）应当取决于供应商提供的系统的关键性、复杂性和影响，以及供应商先前的经验。结合对生产系统的复杂性和新颖性的考虑，对供应商质量管理体系的评估，有助于确定：

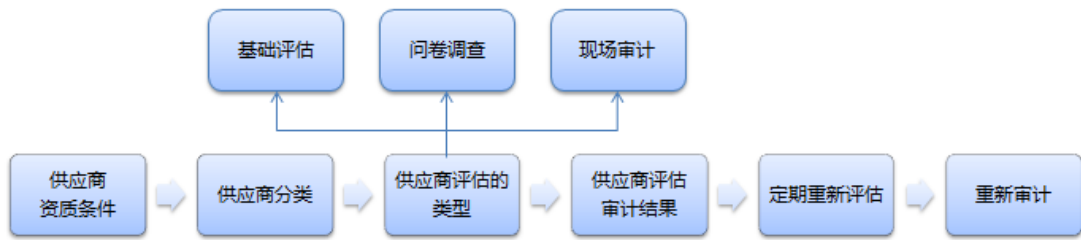
- 供应商文件，检查和测试能够使用
- 需要对用户的制造和测试进行监督（或由第三方服务供应商代表）
- 用户（或由第三方服务供应商代表）需要配合制造和执行检查和测试

在使系统合规与符合预定用途方面，供应商应该法规关键的支持性作用。具体活动包括：

- 提供现有文件
- 准备并审核文件
- 在技术方面扮演主题专家的角色，例如在计算机化系统的配置和设计选择上
- 进行测试；为测试提供支持
- 变更与配置管理
- 为使系统合规提供流程支持

供应商应建立适当的技术支持，从而对最终用户的需求能够快速应对。最终用户需要面临监管问题，设备需要维护、校准、维修，这些活动对 GxP 领域都是至关重要的。

供应商审计的流程和内容如下图所示：



项目产生的任何正式评估，均可以根据供应商的最近状态、使用历史、上次审核结果、供应商提供信息的关键程度的缺乏或其他文件以及质量部门批准的理由而决定放弃。

对供应商的评估和审计工作进行总结，如形成供应商评估报告或供应商审计报告。

供应商培训

除了（与供应商进行）项目沟通和质量要求之外，还应为供应商人员提供培训。这些培训的要求应当在供应商评估中确定。关键领域的培训包括：

- 在其日常工作中，最终用户 QMS 要求的应用
- GMP 培训（如适用）
- 培训记录的维护
- 文件版本控制
- 可接受的文件实践和规程
- 工程变更管理或项目规程（机械和自动化，包括软件）
- 不符合以及偏差管理程序
- 用户现场具体的安全、质量、商业限制和要求（现场的供应商人员）
- 专业工作培训

供应商团队成员都要接受适当的培训，应当仔细的进行计划和安排以确保有足够的专业技能资源，能够满足项目进度。

供应商文件的使用

用于确证的供应商文件的使用要求，文件的投入和正式程度与产品质量和患者安全程度相适应。质量部门应对供应商评估进行审核，并确认支持预期用途的确证活动可以使用的供应商文件的范围。

供应商文件的使用方法的决策和依据可以通过确证计划或一个单独的活动来进行记录和批准。

这可以是制药企业组织机构的 QMS 规程和常规程序的一部分。

需要注意的是，供应商应保证提供的文件信息符合数据可靠性的要求。

参考文献：

1. 美国材料与试验协会（ASTM）E2500-13 制药、生物制药生产系统和设备的规范、设计和确证标准指南
2. 欧盟 GMP 附录 15 确认与验证
3. WHO GMP 验证 附录 6 确认指南（征求意见稿）
4. 国际制药工程协会（ISPE）基准指南 5：调试和确认
5. 国际制药工程协会（ISPE）良好实践指南（GPG）基于风险的调试和确认
6. 国际制药工程协会（ISPE）指南 基于科学和风险的设施、系统和设备交付

TRUSTY