

GMP 项目管理模型 一文走遍天下

2017-09-08 作者：徐文勤 [制药质量、研发、注册交流](#)

近年来，项目管理在工程建设领域扮演着越来越重要的角色，与此同时，制药工程领域运用项目管理的成功案例也逐渐增多。在此基础上，本文尝试从 GMP 项目的管理模型角度展开探索。

GMP 项目的概述

确定研究对象，是最先要解决的问题。什么是 GMP 项目呢？简而言之，GMP 项目是指“预期对药品质量有直接影响的项目”。

基于此论点，GMP 项目的研究范围也随之确定，即研究在 GMP 项目实施过程中涉及的各类活动。

GMP 项目和制药工程项目是有区别的。制药工程项目并不全是 GMP 项目，而 GMP 项目也不全是工程类项目。举例来说，某制药工程项目，如果经过风险评估确认对药品质量没有直接影响，则不能定义为 GMP 项目；另一方面，有些软环境的建设，如果经过风险评估确认对药品质量有直接影响，则应定义为 GMP 项目。

GMP 项目的管理和制药工程项目管理是有区别的。制药工程项目管理立足于完整的工程项目管理体系，是以工程项目顺利完成为目标，同时也是基于工程建设类法规和相关行业规范的；而 GMP 项目的管理则是立足于和药品质量相关的项目活动，是一种主动管理行为。从这个意义上去理解，制药工程项目管理只是 GMP 项目的管理切入点之一，而且这个切入点是基于 GMP 风险导向的。

GMP 项目的管理和制药工程项目管理在合规化方面也有明显区别。制药工程项目管理依从于工程建设法规和相关规范，而 GMP 项目的管理依从于 GMP 法规和相关规范。

项目管理是一个管理方式和方法。项目管理三要素“时间、成本、质量”。项目是指一系列独特的并相互关联的活动，这些活动有着一个明确的目标或目的，必须在特定的时间、预算、资源限定内，依据规范完成。

药厂新建项目可行性研究报告,生产基地项目商业计划书,建设条件与厂址选择。派出具有经验丰富、管理水平高的工程技术管理人员组成项目部,加强对工程的施工组织和技术管理,确保施工保进度保安全保质量。

确定项目部的组织机构和组织形式,与公司职能部门协调选定和任命项目部主要成员,有效地开展项目工作。组织确定项目的工作分解结构(WBS)、组织分解结构(OBS)及编码系统。

组织项目开工会议、制定项目的工作任务及项目进度/费用控制计划、成本控制计划。适时做出项目管理决策,制定工作目标、标准和程序,指导设计、采购、施工、开车以及质量管理、财务管理、行政管理等各项工作,全面完成合同规定的任务和质量标准,对出现的问题及时采取有效措施进行处理。

1、药厂项目报批程序及需要提交的申报资料

- (1) 建立公司;
- (2) 项目审批(包括项目建议书、环境影响评价、安全预评价等);
- (3) 药品生产许可证办理;
- (4) 厂房建设(包括土建、绿化、车间建设);
- (5) 试生产;
- (6) 药监局 GMP 检查;
- (7) 正式生产。

2、新建药厂程序步骤简要流程

- (1) 项目建议书,项目建设内容;
- (2) 选址,申请规划、土地部门征地,在开发区管委会取红线图、规划要点与申报要求、及各种技术资料(包括地质、水文、气象、交通、公用设施等,公用设施(含供排水、雨水、污水、电力、通讯、消防等));
- (3) 编写可研报告;
- (4) 环境影响评价报告,并报相关部门;
- (5) GMP 方案设计;
- (6) 请地质部门进行地质勘探,并出地质报告详勘;
- (7) 设备选购与招标;
- (8) 施工图设计,土建与结构招标;
- (9) 施工图报审图办、审核,聘请施工监理,根据情况聘请项目管理;

(10) 各管理部门的办事步骤，可以去当地政府设的窗口服务点，索取办事程序；以上程序涉及的部门有建设管理部门（包含水、电、通讯等）、土地部门、药监部门、环保部门、工程质检站、规划部门、消防部门等；

(11) 土建施工、安装工程招标与施工、调试、试产、验收、认证，由项目管理人员负责；（验收分多项，质检站、环保、消防等等）；

(12) 达到生产条件后生产出检品后申请药包材注册，先报省局，通过现场核查后由省局报国家局。

GMP 项目的管理

GMP 项目的管理涉及较多的领域。在现阶段，从实际情况出发，本文主要探索，如何将 **GMP** 项目的管理模型，结合到制药工程项目的实践中去。

确定需要由制药企业质量部门批准的 GMP 文档

制药企业作为制药工程项目的接受方，替代制药工程项目承包方对项目进行全面管理是不符合管理逻辑的。在实际工作中，制药企业合理的做法是在项目初期和承包方共同制定基于项目的制药工程项目管理体系，并明确提出监管诉求。从这个意义上来说，制药工程项目承包方的制药工程项目管理体系是无法直接在制药工程项目中使用的。

关于基于项目的制药工程项目管理体系将另文讨论，本处仅提纲性地指出，从 **GMP** 风险角度考虑，在制药工程项目中，需要由制药企业质量部门批准并作为 **GMP** 文档管理的项目文件包含但不仅限于以下内容：

用户需求说明、控制系统用户需求说明、项目 **GMP** 评估、验证策略、控制系统功能要求说明、项目质量计划、项目验证计划、系统 **GMP** 评估、**GMP** 设计审核报告、采购质量计划、施工质量计划、设备确认方案、设备确认报告、**GMP** 竣工图纸。

项目质量计划

项目质量计划是 **GMP** 项目的管理要点之一。项目质量计划一般是由项目小组在基础设计阶段开始前制定，制药企业质量部门派驻项目的质量单位代表应该是项

目质量计划的批准人之一。项目质量计划在项目有效期内应不断更新和扩充，每个阶段出现的问题应及时地补充进计划里。

项目质量计划包含但不仅限于以下内容：

项目的概述、项目各相关方的职责、用于 **GMP** 项目的初步评估、项目的质量战略（包括项目如何开展、项目的阶段划分、项目的组织及项目的审批流程）、确定并实施一套规程以保证每个阶段的质量。

GMP 设计审核

GMP 设计审核是 **GMP** 项目的管理要点之一。**GMP** 设计审核贯穿制药工程项目设计全过程，其阶段性的审核报告应在相应的设计阶段结束时完成。

概念设计阶段的 **GMP** 设计审核的主要对象包括：

用户需求总纲性描述文件、工厂整体布局、工艺流程图、工艺总体描述文件和自控系统概念性描述文件。

基础设计阶段的 **GMP** 设计审核的主要对象包括：

用户需求说明(URS)、各类设计规格(DS)及功能要求规格(FRS)、管线仪表图和洁净分区图。

详细设计阶段的 **GMP** 总结性设计审核则是在前两次审核的基础上，更关注 **GMP** 关键系统的 **GMP** 合规性。**GMP** 设计审核和设计审核是两件不同的事情。设计审核是适用于任何工程项目的审核活动，需要审核各专业的的设计输出。**GMP** 设计审核关注的仅是和药品质量有关的要素。例如，对于 HVAC 系统，设计审核要关注全套的 HVAC 设计资料，**GMP** 设计审核仅关注和药品生产相关的部分。

在制定 **GMP** 设计审核方案的时候，要基于相关的 **GMP** 法规条款。例如，如果目标市场是美国，则要考虑美国 FDA 的 **GMP** 要求；如果目标市场是中国，则需要考虑中国 CFDA 的 **GMP** 要求。如果目标市场是中国，而在设定适用法规的时候选择了美国和欧洲的 **GMP** 要求，则可能会导致设计失败。这些看似简单的错误，在实际工作中却是频繁发生的，这就要求我们 **GMP** 专家在设计初期就参与到制药工程项目中去。

GMP 设计审核是技术性的证明活动，是设计确认的前置工作，按照风险管理原则，我们应该在 **GMP** 设计审核阶段就发现风险并提出整改意见，以免给后续的确认活动带来不可估量的风险。一旦 **GMP** 设计审核报告得到批准，则意味着设计已经结束，同时，**GMP** 设计审核报告将作为后续设计确认报告的一个组成部分。

施工质量计划

施工质量计划是 **GMP** 项目的一个管理要点。施工质量计划一般由施工经理或者承包商编写，其主要目的是保证施工和安装的质量。

施工质量实际上是 **GMP** 项目成功的一个关键要素，因此，在 **GMP** 项目中，施工质量计划至少需要经过项目负责人、最终用户、验证负责人和药厂质量单位代表的批准。很多情况下，施工质量计划被视为项目质量计划的一个组成部分。

项目验证计划

随着国家食品药品监督管理局成为国际人用药品注册技术协调会成员，**CFDA** 正式加入 **ICH** 也意味着中国制药产业进一步参与全球竞争，生产环节的技术要求与欧美制药巨头接轨，当然也包括制药新项目的调试验证环节。目前全球制药 **50** 强中还没有本土药企的身影，研发及生产的差距还是客观存在的，调试与验证的差距也比较明显。近几年来国内生物制药项目的增长对 **C&Q** 的要求也在进一步提高，毕竟验证是质量体系的重要组成部分，总之 **C&Q** 的完整和严谨的执行也是将来能成功连续商业化生产的基本保障。

项目验证计划是 **GMP** 项目的一个管理要点。项目验证计划是针对单个项目的，是一份需要正式批准的计划。经过批准的项目验证计划一般只有在项目要求和范围发生改变时才会更新。

项目验证计划包含但不限于以下内容：

项目的目的范围、组织结构及职责、项目及工艺的概述、验证的序列、验证的策略、验证活动的描述、适用的质量体系要求、适用的方案样本和模版。

1、C&Q 活动的准备工作及管理文件

C&Q 文件及记录准备是保障 C&Q 活动的重要要素，必须在具体 C&Q 活动开始前批准以保障 C&Q 活动的正常运行。主要 SOP 文件，记录及管理文件如下：

◆调试，确认，验证主计划

CQV 主计划定义了项目调试，确认，验证的方法，阐述了如何达到公司的调试，确认，验证的标准及规程。通常项目上使用的验证主计划(VMP)都谈到 FAT SAT 活动，因此 CQV 主计划是更明确了包含调试活动，SAT 的测试结果也会被引用到确认活动中。

◆文件管理规程

文件的起草，复核，批准，存档包含电子和纸质形式的。

◆项目变更管理规程

任何对于已批准设计的变更必须受控，以确保该系统的数据与文件符合设计要求及预期的目的。

◆良好的文件记录规程(GDP)

C&Q 文件的编制及结果记录都需要符合 GDP 的要求，这也是数据完整性方面 QA 的审核要点。

◆项目偏差管理规程

任何与预期结果的不符合必须被记录及调查。调查必须陈述偏差的原因，对系统的影响及对策。

◆系统调试确认验证规程

对于以下具体的 C&Q 活动必须有相应的规程来体现如何执行，并对具体文件的格式进行约束以达到统一的要求。具体对以下活动准备相应的 SOP。

◆C&Q 工作计划

该工作计划定义系统的调试与验证的要求和其它系统对本系统的影响，以及具体的调试验证活动及交付的报告，同时也定义了各方的职责及验收要求。还对每一项用户需求定义了测试策略，即在调试或验证的那个阶段执行甚至具体哪个测试项。在所有 C&Q 活动完成批准后，对本 C&Q 工作计划做个总结报告，该报告标志着该系统 C&Q 活动的完成。

◆签名登记表

将参与 C&Q 活动的人员的签名登记下来，可以中文也可以用英文名，有时用到缩写也必须登记。

◆培训规程及培训记录

直接参与 C&Q 活动的人员必须是经过培训的有资质的人员，并有相应的培训记录。培训的形式可以是在线的也可以是课堂的但都必须有记录表面通过了培训。

◆需求追溯矩阵

需求追溯矩阵用于追溯 URS 每一条款在具体那份文件中体现及其落实情况，是 C&Q 活动的有效管理手段。

◆C&Q 进度跟踪表

这张表列出了所有 C&Q 的相关活动计划的日期及各系统文件的完成和批准的状态，整体监控进度和管理。

2、设计阶段活动

◆用户需求规范(URS)

用户需求规范是一份系统的最基础文件，一切 C&Q 活动的源头。除了 C&Q 活动用到以外，URS 本身在实际项目中的功能也可以是给设计公司进行设计的基础要求，有时也是在采购过程中给设备供应商提出的需要满足的要求。形成一份生效的 URS 过程中必须由用户、SME 及 QA 的参与。

根据不同公司质量体系的要求 URS 的写法也可以不同。可以按功能要求、设备要求、操作及自控要求文件与测试要求来写，也可以按 GMP 符合性要求、产品质量要求、非 GMP 符合性要求、约束条件。当然如果已有明确的公用系统要求、安装环境要求、维护要求及 HSE 方面的要求也可以写入 URS 中。

URS 的每一条的描述需要一个独立的识别号方便追溯，每条 URS 条款可以明确下在 C&Q 活动中是属于调试还是确认，或者明确下是否对产品质量有潜在影响，有产品质量有潜在影响的条款属于确认的范围。

◆系统边界的划分

直接影响系统的边界划分可以定义该系统的调试与确认范围，应该在系统的 P&ID 或 AF&ID 图上标示。例如一个纯化水系统 RO 膜之前是预处理 (Pretreatment) 部分只要做调试，从 RO 膜之后为后处(posttreatment) 部分需要做确认。

◆系统及部件分类

基于对产品质量的风险评估系统被分为直接影响系统，间接影响系统和无影响系统。仅对直接影响系统进行部件风险评估进行分类。对于系统的 C&Q 程度是基于对该系统的分类。

◆设计审核及设计确认

设计审核(DR)是针对间接影响系统的设计审核。无影响系统不需要正式的设计审核或设计确认。设计确认(DQ)是针对直接影响系统的设计确认，必须由 QA 批准。DQ 为一次性活动，在供应商提交的深化设计图纸及设计规范文件到正式批准的那个时间点开始执行。当然应在设备或系统制造及现场安装前完成，这样才能降低制造或工程上的风险，这也是 DQ 的价值所在。DQ 完成后，如设备或系统的变更将由项目变更管理的系统来控制，也将会评估对 GMP 的影响及后续所有产生的相关活动。但与 DQ 已经无关了。DQ 也不会再为此变更重新执行了。DR 或 DQ 中产生的偏差必须被记录，纠正措施是更改设计或者升版 URS，但最终必须满足预期的用途及法规要求。

3、施工活动与 C&Q 的界面

通常一个关键的项目里程碑是机械竣工 MC (Mechanical Completion)，供应商的 TOP (Turnover Packages) 也已交付，同时系统的控制权移交至 C&Q 的团队，正式开展系统启动 (startup) 功能测试，安装查证 IV，功能测试及 IOQ 活动。

4、调试活动

◆工厂接收测试

FAT 是确保设备的制造符合已批准的设计要求的活动，并在采购合同中有明确要求，适用于交货期长的复杂设备，如果 FAT 执行期间有任何不符合预期的偏差，在制造商工厂是最适合整改的。FAT 正式开始前必须确保设备已制造完成以及相关制造文件已完成，FAT 方案已批准及 FAT 执行的人力，测试活动的资源（测试仪器仪表，物料，工具，公用工程等）都具备。FAT 中发生的所有偏差一般应在发运至现场前被关闭，除非此偏差在以后的其它调试活动可解决。

◆接收查证

接收查证(RV)是确保设备和关键部件以及相关文件是符合采购规范要求的。需核实产品品牌、型号、位号、部件无损坏、供应商文件齐全及其它关键方面如材质、量程、精度等要求。RV 是针对关键部件（产品接触及需要维护的部件）的如高效过滤器，自动阀门、关键仪表等，手动风阀就不需要在 RV 中检查记录了，只要通过施工管理过程中的来料检查就可以了。RV 必须在安装前完成。

◆安装查证

安装查证(IV)的范围不仅仅针对直接影响系统，也包括经风险评估后认为有必要做 IV 的间接影响系统。C&Q 团队将决定要做 IV 的系统及其程度和范围。IV

是确保设施、设备及部件符合设计图纸（P&ID、AF&ID 布局图等）和设计规范的活动。

IV 主要查证的安装信息是系统安装与 P&ID、AF&ID 布局图等一致，标识、管道、风管及系统部件的安装与规范的一致性（清洗与钝化、焊接、管道支架、保温、坡度、材质、压力测试、材质、、最低点排放、死角符合性及房间装饰、自控系统的软硬件等）。其检查范围和内容较 IQ 广包含了 GEP 和 GMP 的要求。其中 GMP 的检查内容在没有变更的情况下通常被引用到 IQ 文件以避免重复工作。

◆系统启动

系统启动是证明该系统可安全启动、控制和操作的活动。根据系统的复杂性来决定是否需要系统启动这个调试活动，也可以跟现场接受测试 (SAT) 或功能测试 (FT) 结合在一起完成。启动系统前必须确保所有的启动条件已具备（如系统机械完工检查完成、公用工程具备、安全环境条件评估符合、挂牌上锁准备、启动方案批准及具备相应的已培训合格人员。

◆现场接受测试

现场接受测试与 FAT 的差别主要是 SAT 是在项目现场完成系统的测试，系统已与现场的公用工程连接，一般由供应商完成。SAT 的前提是 FAT 的偏差已关闭。

◆功能测试

功能测试是通过测试来证明系统的满足运行的用户需求和规范。该测试是包括了系统本身设计的运行范围，可能超出了系统在 OQ 中实际需要运行的范围。FT 主要对系统的设计运行范围、报警、互锁、运行次序及标准运行程序等进行测试。FT 可以与系统启动、SAT、CSV 结合做，无功能性的系统无需 FT，简单系统的 FT 可以直接在 OQ 完成。FT 的策略需要建立在 C&Q 团队风险评估的基础上。

◆调试总结报告(CSR)

以上系统调试活动完成需要写一份调试总结报告(CSR)。由于间接影响系统及无影响系统没有确认的要求，因此调试阶段结束即可将系统移交至系统所有人。

5、确认活动

◆安装确认

安装确认是对该系统 URS 中对产品有质量风险的 IQ 条款进行测试确认，如该条款已在 IV 中充分确认并有 QA 批准该测试项，则 IQ 仅需要引用 IV 的结果即

可，原则上无需重新确认。如果 IV 至 IQ 阶段中间有变更产生，则受影响的 IV 测试需重做，IQ 则引用重做的 IV 测试内容。

◆运行确认

运行确认是对该系统 URS 中对产品有质量风险的 OQ 条款进行测试确认，如该条款已在调试（主要为 FT）中充分确认并有 QA 批准该测试项，则 OQ 仅需要引用 FT 的结果即可，原则上无需重新确认。在调试总结报告中也明确了哪些 URS 条款的调试测试将被引用至 OQ。通常一些关键项如温度、流速、压力、PH、房间洁净度恢复、压差等将在 OQ 中确认或再次确认。

◆确认总结报告

以上系统确认活动完成需要写一份确认总结报告(QSR)。该直接影响系统项目 C&Q 阶段结束,可移交至系统所有人。

变更管理

变更管理是 GMP 项目的一个管理要点。每一个 GMP 项目都应制定基于项目的变更管理规程，这份规程清楚地界定了变更管理正式介入项目的时机，并定义了变更的批准权限。按照项目变更管理的要求，项目变更实施前必须先经过鉴定和批准。项目变更管理应作用于整个项目执行过程。

工程管理规范

工程管理规范是 GMP 项目的一个管理要点。工程管理规范是一系列行业规范的总称，其中既包括国内的工程管理规范，也包括国际的工程管理规范，也可以是一些国际权威行业协会出具的指南性文件。在 GMP 项目中应用工程管理规范，应该注意以下几个原则：设计与安装应充分考虑 GMP 法规和相关行业法规的要求，有书面文件保证 EPCM 活动由专业及有能力的团队负责，所有的 EPCM 相关活动在 GMP 项目管理团队的指导下开展以确保 GMP 合规性