

目 录

1	管理职责.....	1
1.1	确定质量管理体系的范围.....	1
1.2	建立组织架构和职责授权.....	2
1.2.1	组织架构.....	3
1.2.2	高层管理者.....	3
1.2.3	质量管理部门/质量保证/质量控制.....	4
1.2.4	相关部门和关键人员.....	7
1.2.5	职责授权.....	12
1.3	质量方针/目标/计划.....	12
1.3.1	质量方针.....	13
1.3.2	质量目标.....	13
1.3.3	质量计划.....	13
1.4	资源管理（Resource Management）.....	14
1.5	保证有效沟通.....	15
1.6	管理评审/持续改进.....	17
1.7	其它相关质量活动的管理.....	19
1.7.1	委托生产和委托检验.....	19
2	产品质量实现.....	20
2.1	人员培训.....	21
2.2	基础设施.....	31
2.2.1	生命周期.....	31
2.2.2	生命周期的管理要素.....	32
2.2.3	偏差管理.....	37
2.2.4	变更管理.....	37
2.2.5	文件管理.....	37
2.3	物料管理.....	38
2.3.1	一般原则.....	38
2.3.2	供应商管理.....	43
2.3.3	原辅料和包材的质量控制.....	50
2.3.4	生产物料管理.....	53
2.3.5	储运.....	54
2.4	产品工艺管理.....	61
2.4.1	技术转移.....	62
2.4.2	中间控制（In-process control IPC）.....	68
2.4.3	返工/重新加工.....	71
2.5	环境控制.....	77
2.5.1	洁净级别的划分.....	79
2.5.2	洁净区的监测.....	84
2.5.3	监测结果的趋势分析.....	92
2.6	质量控制和产品放行.....	92
2.7	确认和验证.....	124
2.7.1	对象和范围.....	125
2.7.2	人员职责.....	126
2.7.3	确认和验证的计划.....	126

2.7.4 确认.....	128
2.7.5 验证.....	140
2.7.6 确认和验证过程中的偏差.....	170
2.7.7 确认和验证的文件.....	171
3 质量保证要素.....	174
3.1 偏差管理.....	174
3.1.1 定义.....	174
3.1.2 基础.....	175
3.1.3 范围.....	175
3.1.4 职责和资质.....	176
3.1.5 偏差处理流程.....	177
3.2 超标结果.....	187
3.2.1 定义.....	192
3.2.2 实验室调查.....	193
3.2.3 全面调查.....	197
3.3 不合格物料和产品处置.....	206
3.4 投诉.....	213
3.5 召回.....	222
3.5.1 召回的定义和分级.....	223
3.5.2 职责.....	223
3.5.3 召回流程.....	224
3.6 自检和外部检查.....	231
3.6.1 自检.....	231
3.6.2 外部检查.....	238
3.7 产品质量回顾.....	241
4 变更管理.....	251
4.1 定义.....	258
4.2 适用范围.....	258
4.3 分类.....	259
4.4 程序.....	259
5 系统持续改进.....	270
5.1 概述.....	270
5.2 纠正和预防措施.....	271
5.2.1 术语及定义.....	272
5.2.2 CAPA 系统的设计.....	275
5.2.3 CAPA 程序的内容.....	277
5.2.4 CAPA 系统的统计分析及应用.....	278
5.3 管理评审.....	279
6 质量风险管理.....	285
7 质量管理体系文件.....	301
7.1 文件结构与生命周期.....	302
7.1.1 文件体系结构.....	302
7.1.2 文件管理的生命周期.....	303
7.2 文件种类.....	305
7.2.1 标准操作规程.....	307
7.2.2 质量标准.....	309
7.2.3 工艺规程.....	310

7.2.4 批记录.....	311
7.2.5 记录.....	312
7.2.6 批生产/包装记录	315
参考文献.....	318
术语表	319
关键词列表.....	322

配 图 索 引

图 1-1	企业组织架构	3
图 1-2	概念范围图	5
图 1-3	质量管理体系与产品生命周期	7
图 1-4	企业信息沟通机制示例	17
图 2-1	产品质量实现示意图	20
图 2-2	培训流程图	23
图 2-3	基础设施及配套指南	31
图 2-4	设备生命周期主要过程及相关工作范围	32
图 2-5	供应商管理生命周期模式示例	44
图 2-6	供应商确认流程图示例	46
图 2-7	供应商审计流程图示例	48
图 2-8	生产工艺过程管理生命周期模式示例	62
图 2-9	技术转移项目流程图	65
图 2-10	中间控制示意图	70
图 2-11	重新加工流程图	76
图 2-12	非最终灭菌的无菌产品的洁净级别的分布示例	82
图 2-13	GMP 药厂中物料和产品之间的关系	93
图 2-14	产品放行文件审核流程	115
图 2-15	工艺规程同批记录的关系	116
图 2-16	确认与生命周期关系示例	129
图 2-17	试运行、确认、后续工艺验证的关系	140
图 2-18	计算机系统和计算机化系统的关系	160
图 2-19	计算机化系统的生命周期	160
图 2-20	项目阶段的主要活动	161
图 2-21	计算机化系统验证的一半流程	162
图 2-22	计算机化系统的用户需求说明	162
图 2-23	简化的生命周期活动（Abbreviated Life Cycle Approach）	165
图 2-24	计算机化系统的生命活动周期	165
图 2-25	拓展的计算机化系统生命活动周期	166
图 3-1	典型的偏差管理流程示例	177
图 3-2	第一阶段实验室调查典型流程示例	194
图 3-3	第二阶段全面调查典型流程示例	198
图 3-4	不合格品管理流程图示例	208
图 3-5	投诉管理基本流程	217
图 3-6	召回流程图示例	225
图 3-7	自检流程示例	233
图 3-8	自检基本流程图	237
图 3-9	产品质量回顾流程	245
图 4-1	典型的变更管理流程	265
图 5-1	三个层面的持续改进之间的关系	271
图 5-2	管理评审组织流程	282
图 6-1	质量风险管理模式图	287
图 6-2	用于风险评估的帕雷托图	289
图 6-3	用于风险评估的鱼骨图	289

图 6-4 用于风险评估的统计分析图 289

图 6-5 用于风险评估的矩阵图 290

图 6-6 事先危害分析图（PHA） 291

图 6-7 失败模式效果分析（FMEA）打分 291

图 6-8 失败模式效果分析矩阵 292

图 6-9 过失树分析图 292

图 7-1 文件管理的四个层次 302

图 7-2 文件管理生命周期示意图 303

表 格 索 引

表 1-1	高层管理者职责	4
表 1-2	GMP 质量管理内容结构	6
表 1-3	关键人员职责表	8
表 1-4	质量授权人比较	10
表 1-5	质量管理体现与部门人员职责任务分配表	11
表 1-6	各级管理者职责示例	14
表 1-7	产品实现过程中资源配置	15
表 1-8	建立质量体系的具体职责	18
表 1-9	质量体系评审的内容	18
表 2-1	各国法规对 GMP 培训要求对比	21
表 2-2	培训流程和职责示例	23
表 2-3	培训目标组划分示例	25
表 2-4	培训计划与类别相互关系	26
表 2-5	上岗培训周期培训计划表	26
表 2-6	继续周期培训计划表	27
表 2-7	物料管理基本要素	39
表 2-8	关键物料分类示例	40
表 2-9	供应商分类及确认批准前提	44
表 2-10	合格供应商列表模板示例	49
表 2-11	物料控制表格式示例	50
表 2-12	返工重新加工相关指南列表	72
表 2-12	新旧 GMP 限度项目和检测状态对比	77
表 2-13	新旧 GMP 部分剂型及其生产工序适用洁净级别的对比	78
表 2-14	悬浮粒子限度标准	80
表 2-15	洁净级别标准的对比	80
表 2-16	微生物限度的动态标准对比	81
表 2-17	压差要求对比表	85
表 2-18	关于采样点位置要求的对比	86
表 2-19	关于采样点数目要求的要求对比	87
表 2-20	关于采样量要求的对比	88
表 2-23	不同法规术语条文的对比	97
表 2-24	不同法规相关术语的对比	98
表 2-25	产品放行的基本流程要求	105
表 2-26	成品质量标准内容:	107
表 2-27	实验室样品测试流程示例	109
表 2-28	取样记录模板示例	110
表 2-29	批检验记录内容示例	111
表 2-30	工艺规程编写的基础	115
表 2-31	工艺规范基本内容	116
表 2-32	批生产记录基本内容	118
表 2-33	批包装记录基本内容	119
表 2-34	美国和欧盟针对验证和确认相关指南	124
表 2-35	用户需求说明文件模板	130
表 2-36	安装确认检查清单模板	132

表 2-37	运行确认检查清单模板	137
表 2-38	表面微生物限度标准	155
表 2-39	计算机化系统验证中的不同文件	164
表 2-40	用户需求与其他验证文件的关系及可追溯性	168
表 3-1	相关人员的偏差管理责任	176
表 3-2	某企业对偏差制定的编号规则	179
表 3-3	常见的偏差处理措施	181
表 3-4	典型的有漏洞的偏差分类标准	184
表 3-5	得到 FDA 支持的行业 OOS 观点	188
表 3-6	未得到 FDA 支持的行业 OOS 观点	190
表 3-7	实验室调查表示例:	196
表 3-8	生产回顾与取样回顾的对比	199
表 3-9	不同类型补充检验的对比	200
表 3-10	OOS 报告时限示例	201
表 3-11	基于 GMP 规范的有关不合格品可能的处理方式	210
表 3-12	客户投诉的简单	214
表 3-13	投诉分类示例	215
表 3-14	投诉管理过程中的相关负责人及职责分配	216
表 3-15	典型的投诉处理时限	221
表 3-16	召回过程中相关负责人及职责分配	224
表 3-17	召回小组成员组成及职责	226
表 3-18	某企业的自检计划	233
表 3-19	国家食品药品监督管理局药品认证管理中心发布的审计模板列表	234
表 3-20	检查要点的要素	235
表 3-21	主要国家和组织的官方检查机构	238
表 3-22	企业违规案例	241
表 3-23	产品质量回顾要求法规比较	242
表 4-1	各主要 GMP 法规和指南对变更管理规定的对比表	252
表 4-2	变更管理系统在整个产品生命周期中的应用	257
表 4-3	某企业变更申请表	266
表 5-1	制药行业对纠正和预防措施常见的理解	273
表 5-2	DIN EN 9000:2000 对纠正和预防措施的定義	273
表 5-3	FDA 对纠正和预防措施的定義	273
表 5-4	ICH Q10 对纠正和预防措施的定義	274
表 5-5	集中型 CAPA 系统管理表格	275
表 5-6	分散型 CAPA 系统管理表格	276
表 5-7	纠正措施和预防措施在整个产品生命周期内的应用	278
表 6-1	用于风险评估的 RRF 表	290
表 7-1	其他国家或地区关于文件保存期限的要求	305
表 7-2	质量管理体系中需要建立的文件	305
表 7-3	GMP 中描述的质量保准	309
表 7-4	批记录管理的重点控制点和风险点	312

1 管理职责

建立和实施一个能达到质量目标的有效的质量管理体系并保证其能够持续改进，是企业管理人员的根本职责。管理者的领导、承诺和积极参与，对建立并保持有效的质量管理体系是必不可少的。

管理者通过相应的管理活动来建立和实施质量管理体系，这些管理活动是通过高层管理者的领导力、各职能部门的分工协作和各级人员的贯彻执行来完成的。正如新版 GMP 所规定的¹：企业高层管理人员应确保实现既定的质量目标，各部门不同层次的人员以及供应商、经销商应共同参与并承担各自的责任。

因此，明确管理职责是质量管理体系的组成部分，应该在质量体系中对其内容作出明确规定。质量管理职责主要包括但不限于：

- 确定质量管理体系的范围
- 建立组织架构和职责授权
- 建立质量方针/目标/计划
- 资源管理
- 沟通机制
- 系统评审/改进
- 其它相关质量活动的管理

1.1 确定质量管理体系的范围

质量管理体系的建立是企业的战略决策的一部分，它的实施范围要和企业的质量策略相一致。因此，企业在根据自身的规模、工艺复杂程度和有限的资源等特定的条件量身定制相应的质量管理体系时，需要考虑以下因素：

- 企业的规模和组织结构（包括外包活动）
- 企业环境
- 企业的具体目标
- 企业所生产的产品
- 企业的管理流程
- 企业不断变化的需求

根据上述要求企业应建立相应的文件具体描述相关内容。

¹ 新版 GMP 第 9 条

1.2 建立组织架构和职责授权

【法规要求】

《药品生产质量管理规范》2010 修订版：

第十九条 企业应建立管理机构，并有组织机构图。

质量管理部门应独立于其它部门，履行质量保证和质量控制的职责。根据企业的实际情况，质量管理部门可以分别设立质量保证部门和质量控制部门。

第二十条 质量管理部门应参与所有与质量有关的活动和事务，负责审核所有与本规范有关的文件。质量管理部门人员的职责不得委托给其它部门的人员。

第二十一条 企业应配备足够数量并具有适当资质（含学历、培训和实践经验）的人员从事管理和各项操作，应明确规定每个部门和每个岗位的职责。所有人员应明确并理解自己的职责，熟悉与其职责相关的要求，并接受必要的培训，包括上岗前培训和继续培训。

第二十二条 不同岗位的人员均应有详细的书面工作职责，并有相应的职权，其职能可委托给具有相当资质的指定代理人。每个人所承担的职责不应过多，以免导致质量风险。岗位的职责不得有空缺，重叠的职责应有明确的解释。

第二十三条 关键人员至少应包括企业负责人、生产管理负责人、质量管理负责人和质量受权人。关键人员应为企业的全职人员。

质量管理负责人和生产管理负责人不得互相兼任。质量管理负责人和质量受权人可以兼任。

【要点备忘】

广义上说，质量管理体系的管理职责是在质量保证和质量控制的内容基础上的扩展，除了 GMP 所规定的质量和生产管理部门的职责外，质量管理体系还强调：

- 企业高层管理者的积极参与，例如：系统建立、提供资源、监控实施、促进持续改进等；
- 各级组织的团队协作，包括：质量管理部门、生产部门、研发部门、工程部门、市场销售等；
- 保证全体员工的有效贯彻执行：质量目标最终落实到各级部门和员工的职责中，通过员工完成各自的具体目标而最终完成企业的质量目标；
- 对外包活动的管理：委托生产、检验等

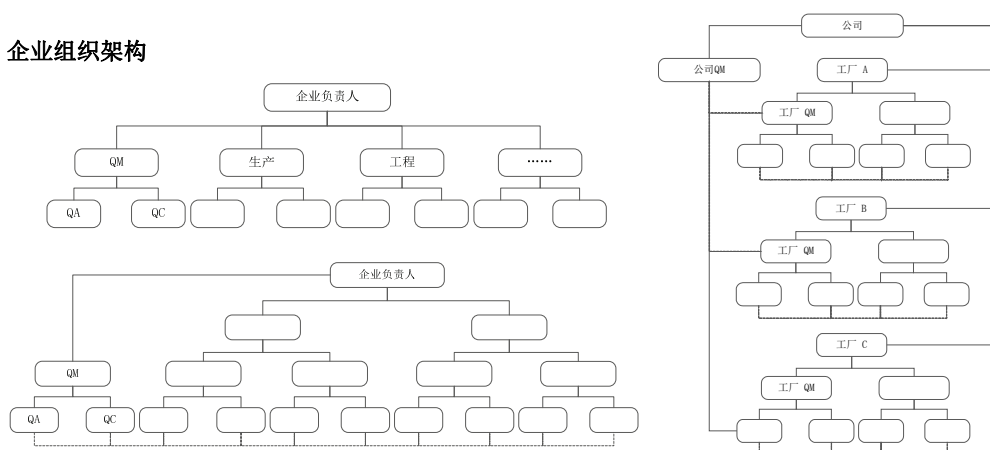
【实施指导】

一个有效的质量管理体系需要建立适当的组织架构；应由企业管理者负责建立符合自身组织结构的架构；企业管理者最终要赋予质量管理体系发挥职能的领导权，并明确相应的人员职责和授权，为生产出合格产品所需的生产质量管理提供保障；将组织架构形成书面文件是系统管理的职责之一。

1.2.1 组织架构

GMP 法规只对质量管理体系的内容作出规定，并没有对质量管理体系组织架构给出明确要求。组织架构包括职责以及各级职能部门之间的关系，一般用组织机构图示意。企业需要根据自身的复杂程度和规模（见 1.1 节）建立适合企业特点的组织架构，见下面举例：

图 1-1 企业组织架构



QM：质量管理 QA：质量保证 QC：质量控制

1.2.2 高层管理者

高层管理者²是指拥有指挥和控制企业或组织的最高权力的人或一组人（例如：委员会、董事会等）。

《药品生产质量管理规范》2010 修订版：

第九条 企业高层管理人员应确保实现既定的质量目标，各部门不同层次的人员以及供应商、经销商应共同参与并承担各自的责任。

为了确保整个质量管理体系在全公司层面的及时有效运行，并把握质量工作的正确方向，必须指定质量管理体系的负责人或负责小组（委员会），并给予相应的授权。负责人或小组拥有公司或企业的最高领导权，能够对公司的发展方向起决定性作用，并且对与质量管理体系相关的人力、物力具有决定权。即，企业的高层管理者。

GMP 并没有对高层管理者的具体职责加以描述，本节参考国际标准 ISO9000³所列举的职责加以对应。高层管理者能够通过它的领导力和措施为质量管理体系的有效运行创造全员参与的环境，表现在以下方面：

- 强调满足客户需求和法规要求的重要性
- 制定并维护企业的质量方针
- 确保质量目标的制定

² Come from ISO 9000:2005

³ ISO 9000: 2005(E) Quality Management System – Fundamentals and Vocabulary, section 2.6 role of top management within the quality management system

- 推动、激励质量方针和质量目标在整个企业的贯彻和实施
- 确保建立、实施并维护一个有效的质量管理体系，以实现质量目标
- 确保提供必要的资源
- 定期对质量管理体系评审
- 对为质量管理体系的改进的举措做决定

高层管理者对企业质量管理体系的建立、并对其进行监督和维护，使其有效运行负有最高责任；因而，为保证实现质量目标所制定的人员安排、职责划分、任命授权，及其在企业内部的沟通和实施负有最终责任。因为，缺少企业高层管理者的积极参与，质量管理体系的目标是无法完成的，实施质量管理体系所需要的时间、人力、物力等资源，最终要得到高层管理者的支持才能实现。质量管理体系的管理应由高级管理人员担当，能保证对质量问题快速作出反应。

高层管理者的职责具体表现在以下方面：

表 1-1 高层管理者职责

高层管理者职责	执行措施简述
制定质量方针	制定基本质量方针，确保质量方针与企业的总目标一致
制定质量目标	为所有管理人员（部门经理级以上）制定与质量方针一致的工作任务，并定期进行检查，根据实际情况更新
为质量管理体系提供支持	为质量管理部门提供支持，审阅能够证明质量管理体系有效运行的相关文件，并据此进行管理评审
建立组织机构	制定并批准企业的组织架构，建立质量管理部门，并确定质量管理部门的汇报关系
职责授权	以职责描述的方式对相应的职责授权
资源配备的讨论和决定	与质量管理部门开会讨论质量目标的确定，并最终决定其执行所需的资源
质量管理体系的实施	确定对质量管理体系提供支持和监督功能的部门或人，并使其得以实施
管理评审	高层管理者应至少每年一次对质量管理体系进行评审

1.2.3 质量管理部门/质量保证/质量控制

【法规要求】

《药品生产质量管理规范》2010 修订版：

质量管理部门应独立于其它部门，履行质量保证和质量控制的职责。根据企业的实际情况，质量管理部门可以分别设立质量保证部门和质量控制部门。

第二十条 质量管理部门应参与所有与质量有关的活动和事务，负责审核所有与本规范有关的文件。质量管理部门人员的职责不得委托给其它部门的人员。

质量控制（Quality Control, QC）是质量管理的一部分，强调的是质量要求⁴。具体是指⁵按照规定的方法和规程对原辅料、包装材料、中间品和成品进行取样、检验和复核，以保证这些物料和产品的成分、含量、纯度和其它性状符合已经确定的质量标准。

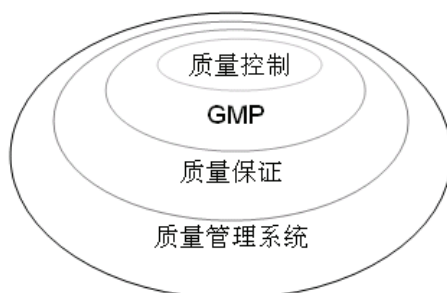
质量保证（Quality Assurance, QA）也是质量管理的一部分，强调的是为达到质量要求应提供的保证。质量保证⁶是一个广义的概念，它涵盖影响产品质量的所有因素，是为确保药品符合其预定用途、并达到规定的质量要求，所采取的所有措施的总和。

质量管理（Quality Management, QM）是指建立质量方针和质量目标，并为达到质量目标所进行的有组织、有计划的活动。

质量管理部门（Quality Unit, QU/Quality Operations, QO）：GMP 规定企业必须建立质量管理部门；并且为了保证质量管理部门对产品质量和质量相关问题独立作出决定，企业应设立独立的质量管理部门，履行质量保证和质量控制的职责；根据企业的实际情况，质量管理部门可以分别设立质量保证部门和质量控制部门；质量管理部门应参与所有与质量有关的活动和事务，因此，在企业的部门设置上，应保证质量管理部门运作的快速有效；质量管理部门在质量管理体系中独立履行的职责，应按照相关法规的要求加以规定、质量管理部门人员的职责可以委托给具有相当资质的指定人员；除了负责 GMP 规定的职责外，质量管理部门的工作范围有时还扩展到注册、临床研究等领域。

从概念所涵盖的范围上，质量控制、GMP、质量保证和质量管理体系存在包含和被包含的关系：

图 1-2 概念范围图



⁴ ISO 9000: 2005

⁵ Come from WHO – 4. Inspection / Inspection of Pharmaceutical Manufactures

⁶ Come from WHO – Annex 4 – Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products: Main Principles

GMP 强调药品生产过程中的质量管理⁷。中国新版 GMP 的第二章质量管理明确规定了药品生产过程中的质量管理原则，以及对质量保证和质量控制的基本要求，同时强调在质量管理中应用质量风险管理方法。其主要内容的结构如下：

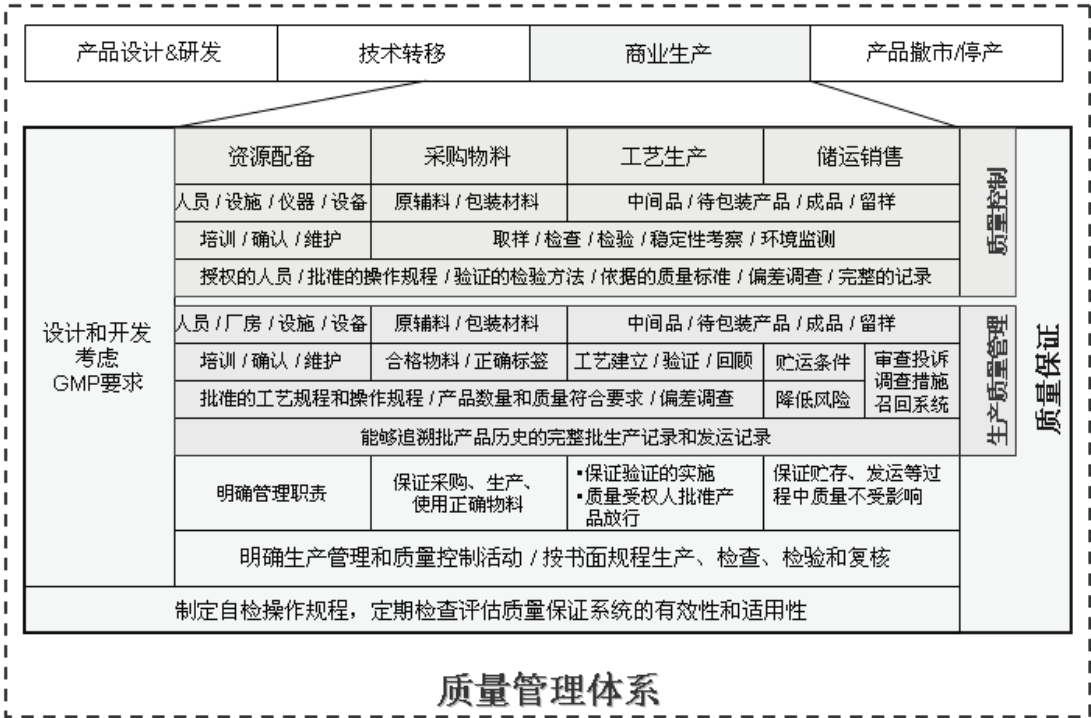
表 1-2 GMP 质量管理内容结构

第二章 质量管理 第一节 原则 第5-7条 建立质量目标；明确责任；资源配备。		
第二节 质量保证 第8条 必须建立QA系统，文件形式，保证系统有效运行。		第三节 质量控制 第11条 包括：组织机构、文件系统、取样、检验；确认物料和产品符合质量要求。
第9条 质量保证应符合的要求	第10条 生产质量管理的基本要求	第12条 质量控制的基本要求
1. 药品的设计和研发考虑 2. 明确生产管理和质量控制活动 3. 明确管理职责 4. 保证原辅料和包材正确 5. 确保中间产品的控制 6. 确保验证的实施 7. 书面程序：生产、检查、检验、复核 8. 质量授权人批准产品放行 9. 措施保证贮存、发运等过程的质量 10. 制定自检规程，定期检查评估质量保证系统的有效性	1. 制定生产工艺，系统回顾证明稳定合格 2. 关键工艺和重大变更均经验证 3. 资源配置：人员、厂房空间、设备和维修、正确的原辅料包材和标签、批准的工艺规程和操作规程、适当的储运条件 4. 制定设施的操作规程 5. 操作人员经培训 6. 生产全过程有记录，工艺规程和操作规程完成，产品树立和质量复核要求，偏差调查并完整记录 7. 追溯批产品历史，保存查阅 8. 降低发运的质量风险 9. 建立药品召回系统 10. 审查药品投诉、调查原因、采取措施防止再次发生	1. 配备设施、仪器、设备、人员 2. 批准的操作规程：原辅料、包材、中间产品、待包装产品和成品的取样、检查、检验、稳定性、环境监测 3. 取样：规定的方法、授权的人员 4. 检验方法验证或确认 5. 取样、检查、检验记录，偏差调查并记录 6. 按照质量标准进行检查和检验，并记录 7. 物料和成品应留样，以备检查检验，于终包装相同
第四节 质量风险管理 第13-15条 整个产品生命周期；根据科学知识和经验；方法、措施、形式及形成的文件应与风险级别适应。		

为了进一步明确质量管理部门的职责、加深理解生产过程中所对应的质量管理活动，将 GMP 对质量控制、生产质量管理和质量保证的具体要求与药品的生产活动相对应，药品生产的一般过程包括：人员、厂房和设备等的资源配备 — 原辅料和包材等物料的采购 — 按照确定的工艺进行生产 — 产品的贮运和销售。见下图。

⁷ 新版中国 GMP 在对质量保证的要求中规定：药品的设计与研发应体现本规范的要求。

图 1-3 质量管理体系与产品生命周期



1.2.4 相关部门和关键人员

管理者应制定部门和员工的职能、职责和授权范围，确保各级部门和人员明确在质量管理体系内相互之间的关系，保证质量管理体系在企业组织的各个层面得以实施。

质量管理部门通常被授权负责维护质量管理体系的正常运行，这意味着：虽然质量管理部门负责控制和管理质量管理体系所要求的所有任务和程序的执行，但相关部门有责任在质量管理部门协助下完成质量管理体系要求的相应任务。质量管理体系的任务是不能仅靠质量管理部门或其它部门独自完成的。

因此，明确质量管理体系相关各部门的职责及其相互关系，是质量管理体系职责管理的重要内容之一；关键人员是指对企业的生产质量管理起关键作用、负主要责任的人员，其主要职责及其相互关系在 GMP 中也有明确规定。

《药品生产质量管理规范》2010 修订版：

第二十一条 企业应配备足够数量并具有适当资质（含学历、培训和实践经验）的人员从事管理和各项操作，应明确规定每个部门和每个岗位的职责。所有人员应明确并理解自己的职责，熟悉与其职责相关的要求，并接受必要的培训，包括上岗前培训和继续培训。

第二十二条 不同岗位的人员均应有详细的书面工作职责，并有相应的职权，其职能可委托给具有相当资质的指定代理人。每个人所承担的职责不应过多，以免导致质量风险。岗位的

职责不得有空缺，重叠的职责应有明确的解释。

第二十三条 关键人员至少应包括企业负责人、生产管理负责人、质量管理负责人和质量授权人。关键人员应为企业的全职人员。

质量管理负责人和生产管理负责人不得互相兼任。质量管理负责人和质量授权人可以兼任。

企业可以在 GMP 的基本要求基础上，根据企业的实际架构和工作范围对关键人员的职责加以扩展、并具体化。总之，职责描述应具体、明确；相关联的职责不冲突、连贯；关键职责不得有空缺；每个人所承担的职责不应过多，以免导致质量风险。

根据 GMP 对企业负责人、生产管理负责人、质量管理负责人和质量授权人的资质和相关职责所作的明确规定，在下表中总结了我国新版 GMP 中各关键人员的基本职责以及由生产管理负责人和质量管理部门共同承担的职责，同时可以帮助我们理解在完成同一质量任务时，不同的关键人员所承担的职责的关联：

表 1-3 关键人员职责表

企业负责人		生产管理负责人	质量管理负责人	质量授权人
药品质量的主要负责人；提供必要的资源配置，合理计划、组织和协调。		确保药品按工艺规程和操作规程生产、贮存，以保证药品质量	确保相关物料和产品符合注册要求和质量标准	必须保证每批放行产品生产和检验均符合法规/注册要求/质量标准；
企业负责人不干扰和妨碍质量管理部门独立履行其职责 确保质量授权人的独立性，企业负责人和其他人员不得干扰其独立履行职责				
资质/职责		生产管理负责人	质量管理负责人	质量授权人
资质	学历	≥药学或相关专业本科学历（或中级专业技术职称、执业药师）		
	经验	≥3 年药品生产 ≥1 年生产管理	≥5 年药品生产质量 ≥1 年质量管理	≥5 年药品生产质量 从事过生产过程控制和质量检验工作
	培训	接受过与所生产产品相关的专业知识培训		具备必要专业理论知识、产品放行培训
人员培训（上岗、继续）		生产相关人员	QA/QC 人员	
厂房和设备		监督厂区卫生		
		确保维护保养，运行状态良好	监督	
校准/确认/验证		完成必要验证工作		
		确保校准在有效期、设备经过确认、完成生产工艺验证		
物料供应商			批准和评估	
原辅料/包材/中间品/待包装产品/成品			确保完成必要检验	
委托检验			批准并监督	
工艺规程和操作规程		审核和批准		
		确保严格执行		

偏差/检验结果超标		确保调查/及时处理	
质量管理规程（质量标准、取样和检验方法等）		批准	
批生产和包装记录	指定人员审核	完成和监督放行审核	
记录	保存记录		
产品放行			书面承诺/纳入批记录
物料/产品贮存	确定和监控贮存条件		
偏差/检验结果超标		确保调查/及时处理	
质量投诉		确保调查/及时处理	
影响产品质量的问题	检查、调查和取样		
变更		审核和批准（质量相关）	
委托生产	批准并监督		
自检		确保完成	
	监督 GMP 执行		
产品质量回顾		确保完成分析	

【要点备忘】

质量授权人的相关要求在欧盟和 WHO 的 GMP 有明确规定；美国 FDA 没有相关规定，但其职责被包含在质量管理部门和质量负责人的职责中。新版中国 GMP 引入了质量授权人的概念，并对其职责作出基本规定：

《药品生产质量管理规范》2010 修订版：

第二十五条 质量授权人

质量授权人承担产品放行的职责，参与质量管理活动。应制定操作规程确保质量授权人独立履行职责，不受企业负责人和其他人员的干扰。

（一） 资质

质量授权人应至少具有药学或相关专业本科学历（或中级专业技术职称或执业药师资格），具有至少五年从事药品生产和质量管理的实践经验，从事过药品生产过程控制和质量检验工作。

质量授权人应具有必要的专业理论知识，并经过与产品放行有关的培训，方能独立履行其职责。

（二） 主要职责：

1. 确保每批已放行产品的生产、检验均符合相关法规、药品注册要求和质量标准；
2. 在产品放行前，质量授权人必须按上述第 1 项的要求出具产品放行审核记录，并纳入批记录。

欧盟有关质量授权人的法规⁸自 1975 年开始执行，对质量授权人（Qualified Person, QP）的资质、职责有明确要求，而且欧盟 GMP 全面引述了相关的规定；WHO 关于质量授权人（Authorized Person, AP）的规定⁹与欧盟基本一致。

2007 年开始，中国的广东、湖北、安徽等省相继试行了药品生产质量授权人管理办法，该办法对质量授权人的资质要求、授权过程、职责和相关的法律责任作出规定。下表简述了中国试行办法与欧盟 GMP 对质量授权人相关规定的异同，仅供参考：

表 1-4 质量授权人比较

比较	中国（试行）	欧盟
背景	2007 年试行	1975 年开始执行，欧盟的成员国必须保证每一个药品生产许可证的持有者必须拥有一名或一名以上的质量授权人
适用范围	人用药	人用药和兽药
资质要求	- 药学或相关专业大学本科以上学历； - 并具有 5 年以上药品生产质量管理实践经验； - 熟悉药品生产质量管理工作，具备指导或监督企业各部门按规定实施药品 GMP 的专业技能和解决实际问题的能力	- 至少应具有大学本科毕业证书； - 要求：专业和大学基础课程； - 具备：药品管理的法律法规、质量授权人的职责、质量管理体系的基础知识； - 应当具有一个或多个药品生产企业两年以上 QC 实验室经验，即药品定性分析、定量分析及保障药品质量的必要检测及核查的实际工作经验
授权/注册过程	授权过程： - 企业法定代表人确定授权人，并与授权人签订授权书 - 企业将授权书和备案材料报食品药品监督管理局；并得到备案确认书 - 企业变更授权人，企业和原授权人均应书面说明变更的原因，并重新履行授权程序 - 企业变更法定代表人后，法定代表人应与授权人重新签订授权书	注册过程： - 申请人申请准备 - 申请人递交申请给职业协会 - 职业协会初步评估，合格：邀请面试；不合格：通知申请人 - 面试合格：注册成功并发给证书；不合格：书面通知申请人
具体职责	- 企业全职员工 - GMP 第三章，第 28 条	- 小型企业可聘请协议授权人，可以不是全职职工，单按照合同为企业提供授权人服务 - 欧盟 GMP 第 2.4 节和欧盟指南 2001/83/EC 第 51 条
法律责任	- 应当追究授权人的工作责任； - 情节严重的，食品药品监督管理局将责成企业另行确定授权人，并视情形给予通报； - 有违法行为的，依法追究授权人的法律责任。	- 生产许可证持有者及授权人员具有额外的法律责任 - 对于可能的授权人违规情况，采取如下处罚措施： 1) 职业协会予以除名 2) 药政当局将其名字从生产许可证上面删除

⁸ Directive 2001/83/EC Community Code Relating to Medicinal Products for Human Use; Directive 2001/82/EC Community Code Relating to Veterinary Medicinal Products

⁹ WHO Quality Assurance of Pharmaceuticals – A compendium of guidelines and related materials – Good manufacturing practices and inspection

【实例分析】

企业可以根据实际情况对质量管理体系要求的具体任务分配给相关部门，每项质量相关的任务应有负责部门或负责人，同时有相关的执行部门或人员，可以用质量管理体系任务矩阵图清晰地表达各部门和人员的职责分配及其联系，下表内容可视企业具体情况调整：

表 1-5 质量管理体系与部门人员职责任务分配表

职责	部门					关键人员				
	QA	QC	生产	工程	...	企业	生产	质量	受权人	...
质量目标						A	A	A	A	
QS 文件	R (release)							A		
培训	Organize	I	I	I			A	A		
确认/验证	A10	I	I	I				A		
	Review11	A12	A13	I						
维护	Review	I	I	R				A		
供应商管理	A	I	I					A		
取样/检验	Review	R	I							
工艺规程	A	R					A	A		
批记录	Review		Review					A	A Review	
产品放行		R14							R15	
物料贮存	Review									
偏差管理	R 分类/文件	I	I	I				A		
变更管理	R	I	I	I				A		
投诉管理	R	I						A		
召回	R	I	I					A		
自检	R	I	I	I				A		

10 US: to approve the validation report and release the validation

11 EU: QA can assistance in releasing the validation documentation

12 EU: to approve the qualification report of QC instrument and equipment

13 EU: production is legally responsible for validation

14 EU: responsible for releasing the starting materials and raw materials

15 EU: responsible for releasing the final products

A: Approve 批准 R: Responsible 负责 I: Implemente 执行

1.2.5 职责授权

职责描述、授权范围应以书面形式进行确认、形成正式文件，以保证相关部门和人员熟悉并理解其具体内容，以便在实际工作中实施。

《药品生产质量管理规范》2010 修订版：

第二十一条 企业应配备足够数量并具有适当资质（含学历、培训和实践经验）的人员从事管理和各项操作，应明确规定每个部门和每个岗位的职责。所有人员应明确并理解自己的职责，熟悉与其职责相关的要求，并接受必要的培训，包括上岗前培训和继续培训。

第二十二条 不同岗位的人员均应有详细的书面工作职责，并有相应的职权，其职能可委托给具有相当资质的指定代理人。每个人所承担的职责不应过多，以免导致质量风险。岗位的职责不得有空缺，重叠的职责应有明确的解释。

职责描述可以针对某部门、某功能或某职位的职责进行详细描述，具体内容应包括但不限于：

- 企业名称/地址
- 部门/功能/职位名称
- 职位描述——部门结构/上下级组织机构图/部门人数
- 职能描述——详细列出每项职责，包括：
 - 全面负责完成的职责，例如：建立程序、批准执行、监督实施、放行产品等
 - 与其它部门关联的职责，例如：为其它部门提供支持、参加相关会议、审核程序等
- 资质要求：承担上述职责所应具备的资质包括受教育程度、以往相关工作经历和接受的培训、应掌握的技能等

职责描述应具体、明确；相关联的职责不冲突、连贯；关键职责不得有空缺；每个人所承担的职责不应过多，以免导致质量风险。职责描述的内容应经过授权方和被授权方充分沟通，一致理解职责范围和具体内容，并通过双方签字确认授权。

当出现组织架构和人员变动时，职责授权应进行相应的更新；也可根据企业的实际发展情况定期调整和更新。

1.3 质量方针/目标/计划

《药品生产质量管理规范》2010 修订版：

第八条 企业应建立并实施符合质量管理体系要求的质量目标，将药品注册中有关安全、有效和质量可控的所有要求，系统地贯彻到药品生产、控制及产品放行、发运的全过程中，确保所生产的药品适用于预定的用途，符合注册批准或规定要求和质量标准。

第九条 企业高层管理人员应确保实现既定的质量目标，各部门不同层次的人员以及供应商、经销商应共同参与并承担各自的责任。

质量管理体系通过制定质量方针、质量目标和质量计划，使质量管理体系的各级组织、人员明确各自的质量义务和承诺，并通过质量计划的落实衡量质量目标的完成、通过质量管理体系内各职能部门制定并完成各自相应的质量目标实现企业的质量方针。

1.3.1 质量方针

质量方针：由企业高层管理者制定并以正式文件签发的对质量的总体要求和方向，及其质量组成要素的基本要求；为下一步制定相应质量目标提供基础架构，是制定质量相关职能的基础。应确保质量方针：

- 与企业的宗旨相适合
- 承诺满足客户需求和法规要求以及持续改进质量管理体系的有效性
- 提供制定和评审质量目标的框架
- 在组织内得到沟通和理解
- 在持续适宜性方面得到评审

质量方针是通过质量管理体系内各职能部门制定并完成各自相应的质量目标实现的。

1.3.2 质量目标

质量目标：最高管理者应确保在企业的相关职能和层次上建立相应的质量目标，质量目标与质量方针保持一致、与相关部门和人员职责对应。质量目标的制定、实施和完成通过下列措施体现：

- 高层领导者应确保制定和实施与质量方针相符合的质量目标
- 质量目标应与业务目标相结合，并符合质量方针的规定
- 企业各级相关部门和员工应确保质量目标的实现
- 为了实现质量目标，质量管理体系的各级部门应提供必要的资源和培训
- 应建立衡量质量目标完成情况的工作指标，并对其进行监督、定期检查完成情况、对结果进行评估并根据情况采取相应的措施

1.3.3 质量计划

质量计划：是为了实现某一质量目标而制定的具体操作规程、资源配备、衡量方法和指标等。质量计划应形成书面文件，其内容应与员工充分沟通，并使员工了解：他们的工作任务同时体现了业务目标和质量目标。

总之，企业可根据具体情况建立相应的管理流程，保证管理者完成各自的职责，从而保证质量方针、质量目标和质量计划的建立和实施。各级管理者的职责包括但不限于下表：

表 1-6 各级管理者职责示例

	质量方针	质量目标	质量计划
职责	高层管理者制定 正式文件签发	高层管理者确保建立 各级部门建立各自目标	各级部门建立并实施
内容	对质量的总要求和方向 各质量要素的架构和要求	根据各质量要素的要求建立具体质量目标和对应的职责范围	建立具体操作规程 资源分配 衡量方法和指标

1.4 资源管理（Resource Management）

《药品生产质量管理规范》2010 修订版：

第十条 企业应配备足够的、符合要求的人员、厂房、设施和设备，为实现质量目标提供必要的条件。

为了保证质量管理体系的实施，并持续改进其有效性，企业应确定并提供充足、合适的资源，包括以下几方面：

- 人力资源：质量管理体系中承担任何任务的人员都有可能直接或间接影响产品质量，企业应确保配备足够的、胜任的人员，从以下几方面考虑：
 - 确定所需人员应具备的资质和能力
 - 提供培训以获得所需的能力
 - 基于教育背景、培训、技能和经验评估人员的胜任
 - 确保企业的相关人员具有质量意识，即认识到所从事活动的相关性和重要性，以及如何为实现质量目标作贡献
 - 相关记录形成文件
- 基础设施：企业应确定、提供为达到质量要求所需的基础设施，并确认其功能符合要求、维护其正常运行。具体包括：
 - 建筑物、工作场所和相关的设施
 - 过程设备（硬件和软件）
 - 支持性服务（如运输、通讯或信息系统）
- 工作环境：企业应确定和管理为达到质量要求所需的工作条件，例如洁净度、温度、湿度、照明、噪声等。

对以上几方面资源的具体要求是与特定的产品及其实现过程相关连的，产品的实现过程应考虑：

- 指定产品的质量目标和要求：法规要求、注册标准、客户要求、企业要求或标准等
- 产品的设计和开发

- 物料采购：供应商确认、物料符合标准
- 需要建立的工艺及其验证和运行控制
- 产品质量控制
- 产品贮运条件的建立、确认和维护

表 1-7 产品实现过程中资源配置

高层管理者职责 - 确保提供所需资源 - 最终决定权 各级管理人员职责 - 提供明确支持 - 确保合理实施			
质量目标/要求	产 品 实 现 过 程	充足合适的资源： 适合质量管理体系的实施和运行所需； 维护质量管理体系有效性并持续改进。	
设计和开发			
材料采购			
生产过程控制			
质量控制			
贮运			
资源需求与产品要求相关联	资源配备		
	人员	厂房/设施/设备/仪器	工作环境

1.5 保证有效沟通

企业应建立沟通机制，并保证其有效运行。沟通机制应形成正式管理文件，包括：建立书面程序和信息流程图，其具体内容涉及以下几方面：

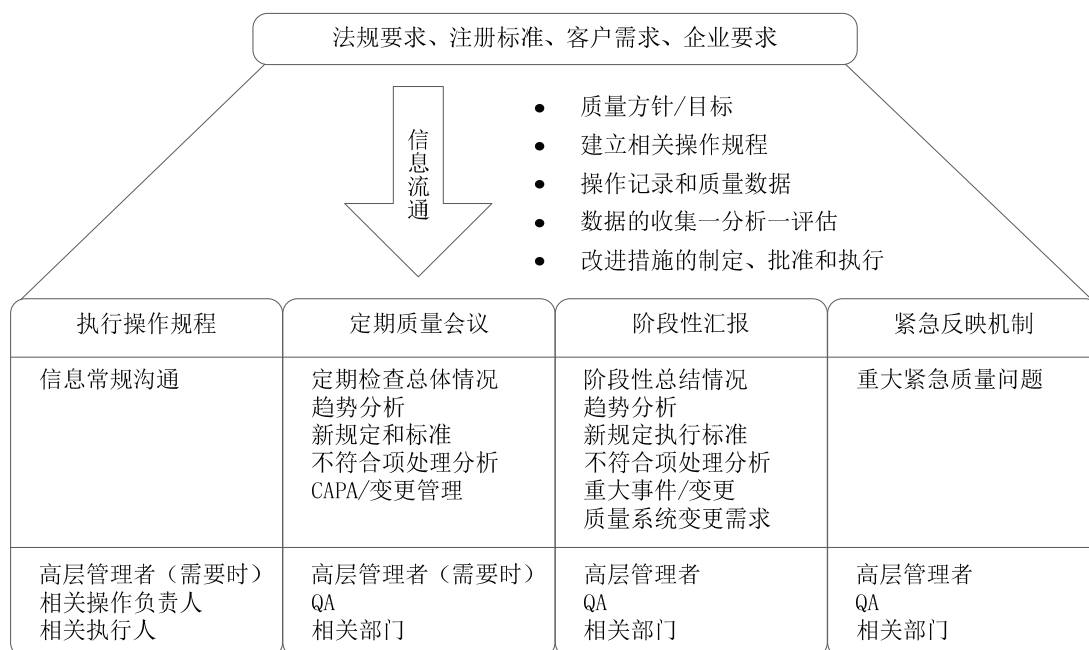
- 确保来自客户的需求、法规要求以及委托方的信息能够及时得到沟通
 - 核心文件的管理和执行
 - 质量标准的制定
 - 操作程序的制定
 - 质量协议的制定
- 确保企业各级职能之间的信息流通及时、全面，即各级职能部门或人员应该及时得到与其相应的信息和数据；
 - 市场需求预测、生产计划、物料采购、检验放行之间的信息沟通
 - 常规生产操作过程的质量信息和数据的传递
 - 常规状态维护和监测信息的传递
- 确认、收集并整理系统运行数据。这是对系统进行评审的基础；是企业持续改进的关键信息；也是衡量是否满足预期要求并与客户做进一步沟通的依据；企业可以根据自身生产和产品的特点确定关键质量信息和数据，例如：

- 对最新法规要求、注册标准的变更、客户需求的更新及其执行情况
 - 人员培训、设施设备状态和环境监测相关信息和数据
 - 物料和产品质量相关数据
 - 变化趋势分析、风险分析
 - 纠正措施和预防措施
 - 变更管理
- 确保将所发生的产品质量问题和企业质量管理体系问题及时、逐级上报,并得到相应解决;
 - 自检和外部检查结果以及整改措施
 - 物料、产品的拒收
 - 检验结果超标
 - 偏差处理
 - 投诉和召回
 - 重大紧急质量问题处理管理办法
- 沟通的范围可能涉及与质量有关的各个方面,包括:研发、法规注册、生产和质量管理等部门人员。

上述质量信息和数据的沟通和传递可以通过制定相应的管理程序加以规定;还可以通过定期质量会议和阶段型汇总报告的形式对指定或关心的问题进行沟通、评审;遇到重大或紧急问题时启动紧急沟通机制。总之,沟通机制的建立和实施是对质量管理体系的有效运行和持续改进的保证。

下图概括了信息沟通机制的主要内容、方式和职责,企业可根据具体情况实施。

图 1-4 企业信息沟通机制示例



1.6 管理评审/持续改进

对质量管理体系进行评审是质量管理体系的主要管理职能之一，高层管理者通过定期评审企业的质量管理体系，确保其持续的适宜性、充分性和有效性。管理者应建立对质量管理体系的运行进行评审的方法，评审的内容包括：对工艺、产品和客户需求（这里的客户是指接收产品或服务的一方）的评估；评估系统改进的可能性和质量管理体系变更的需求，包括质量方针和质量目标的变更需求。具体内容至少应包括：

- 质量方针和质量目标的适用性
- 审计和检查的结果
- 客户的反馈，包括投诉
- 系统数据的趋势分析
- 对潜在问题或防止再次发生同样问题所采取的预防措施的落实情况
- 前次质量管理体系管理评审的措施落实情况
- 有可能影响质量管理体系的业务或环境的变化（例如：产量或产品类型的变化等）
- 产品是否满足客户的需求

当建立和实施一个新的质量管理体系时，对系统评审的频率应该比成熟系统更频繁；除了按计划进行固定的系统评审外，质量管理体系的评审还应该是管理层会议的常设议题；除此之外，可以定期邀请有资格的外部机构评估系统的适用性和有效性。

系统评审的结果应包括：

- 对质量管理体系和相关质量管理程序的改进
- 对生产工艺和产品的改进
- 资源的重新配备

质量管理体系的评审是质量管理体系的管理内容之一，应有记录，改进措施的实施应符合相关的程序，比如：整改和预防措施的程序、变更控制程序等。具体的管理评审方法参见本指南第 5 章系统持续改进。

【实例分析】

企业应建立质量管理评审的书面程序，内容应包括：

(1) 具体职责包括：

表 1-8 建立质量体系的具体职责

高层管理者	质量管理部门	相关部门
定期评审系统 确保系统适宜性/充分性/有效性 确保纠正预防措施所需的资源 进一步改进的可能性和系统变更的需求	制定书面程序 定期完成评估并汇报评审结果 对趋势分析和需要额外资源或纠正预防措施的问题进行评估 重大问题的及时上报 下一步整改措施的执行 系统改进的建议	各级部门按照程序规定进行定期评审 及时提供完整的质量信息和数据 协助质量管理部门完成评估、执行整改措施 系统改进的建议 重大问题及时上报

(2) 企业可根据实际情况规定质量管理体系评审的频率；

(3) 根据企业的组织结构对参加质量管理体系评审的人员加以规定，一般包括：质量负责人、生产负责人、物料管理部门负责人、工程部负责人、厂长等；

(4) 质量管理体系评审一般包括以下方面和具体内容：

表 1-9 质量体系评审的内容

纠正预防措施	偏差的整改措施完成和延误情况 所有主要和严重偏差的整改和预防措施的执行情况
技术投诉和假药	投诉的趋势 严重和重要的技术投诉汇总，以及整改和预防措施的执行情况 假药事件汇总
产品召回	整改和预防措施的执行情况
不合格批/返工/再加工生产批	不合格批、返工批、再加工批和有偏差批的汇总，包括根本原因调查和整改预防措施的执行情况
验证主计划	确认、验证和再验证的完成情况 未按计划完成情况，包括：过期和延迟的原因，以及改进措施
定期产品质量回顾	产品质量回顾的完成情况，以及与计划的偏差 整改预防措施的执行情况

供应商资格确认	供应商确认的完成情况，包括：质量协议和 GMP 审计 未按计划完成情况以及改进措施
官方、内部和客户 GMP 检查	检查结果汇总 向官方的承诺 整改预防措施的执行情况
质量风险	防止质量风险所采取措施的完成情况 新的质量风险确认和报告
管理和操作程序的评审	操作程序的定期评审情况（包括过期 SOP 占总数的百分比） 企业质量规程的执行情况
GMP 培训	年度培训目标的完成情况

(5) 质量管理体系评审的结果应及时上报高层管理者，以促进相关的决定和措施及时有效地落实；

(6) 上述相关活动应及时记录存档。

1.7 其它相关质量活动的管理

质量管理体系的管理职责范围应涵盖企业扩展的活动，包括外包活动、采购物料的管理、产品所有者的变更等。

1.7.1 委托生产和委托检验

在 GMP 中，外包活动一般是指委托生产(Contract Production)和委托检验(Contract Analysis)。中国 GMP 第十一章明确规定了相关内容，包括：委托活动的原则、委托方和受托方的职责以及委托合同的主要内容等。

需要强调的是：委托方企业应建立相关的管理程序、并最终对外包活动的管理负责。这些管理程序应与质量的风险管理方法相结合，具体包括但不限于：

- 在实施外包之前，应对外包方能否承担相关的外包活动，即是否具备确定的供货渠道、及其适合性和能力进行评估。比如：通过审计、物料评价、资格确认等进行确认
- 制定质量相关各方面活动的职责和沟通程序，此项内容应包含在合同委托方和受托方之间的书面协议中
- 对合同受托方的表现进行检查和评估，及时发现问题、制定并执行相应的改进措施

物料采购管理的相关内容见本指南第 2 章的 2.3 物料管理小节供应商管理的相关描述。

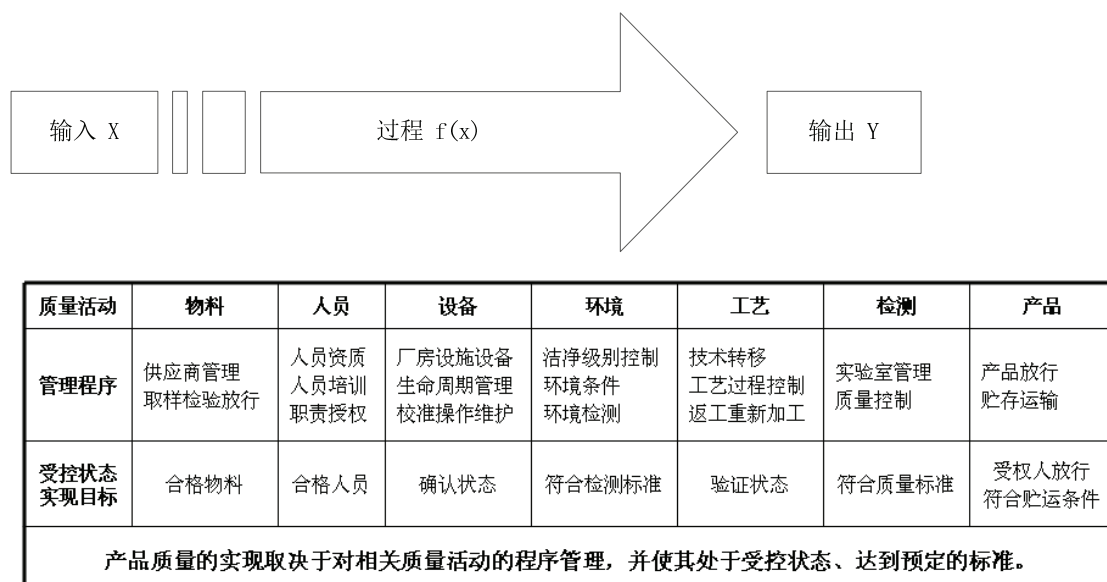
当产品所有者发生变化时，系统应根据其复杂程度采取相应的措施以确保：明确相关各方的职责；转交相关的基本信息。这种情况在中国并不常见，本指南不做详述。

2 产品质量实现

质量管理体系在药品生产企业的有效建立和实施一般是采用过程方法（Process Approach）¹⁶来实现的。即，确定药品生产企业质量管理体系的相关质量活动；制定相应的管理程序和标准，使众多的相互关联的质量活动得到有效管理、处于受控状态；最终使生产出来的产品质量达到预定的标准。

本章从人（人员）、机（机器设备）、物（物料）、法（方法）、环（环境）、测（检测）等方面讨论相应的质量活动的程序管理，重点关注与 GMP 对应的内容，包括：人员培训、设施设备、物料管理、工艺方法、环境控制、质量控制和产品放行，以及确认和验证等。这些质量活动的关系、管理程序，以及对应的实现目标示意如下：

图 2-1 产品质量实现示意图



本章着重对以下质量活动的通用性管理程序进行描述，与指定制剂剂型、特定实施设备相关或涉及具体物料管理的内容，请参见相关配套指南。

- 人员培训：GMP 培训管理，包括培训类型、培训计划、实施、报告等
- 基础设施（包括厂房设施设备）：生命周期管理及其要素，包括用户需求、校准、维护等
- 物料管理：供应商管理、原辅料和包材的质量控制、生产物料管理、贮运等
- 工艺过程：技术转移、过程控制、返工和重新加工等
- 环境控制：洁净级别管理、环境监控、趋势分析等
- 质量控制和产品放行：质量标准的建立、质量控制、产品放行流程等
- 确认和验证：验证主计划、确认流程、工艺验证、清洁验证、计算机化系统验证等

¹⁶ ISO 9001, section 0.2, The application of a system of processes within an organization, together with the identification and interactions of these processes, and their management, can be referred to as the “process approach”.

2.1 人员培训

【法规要求】

中国 GMP2010 修订版明确规定了对人员培训的要求，如下：

《药品生产质量管理规范》2010 修订版：

“企业应指定部门或专人负责培训管理的工作，应有经生产管理负责人或质量管理负责人审核或批准的培训方案或计划，培训记录应予保存。”（第 29 条）

“与药品生产、质量有关的所有人员都应经过培训，培训的内容应与每个岗位的要求相适应。除进行本规范理论和实践的基础培训外，还应有相关法规、相应岗位的职责、技能培训和继续培训，继续培训的实际效果应定期评估。”（第 30 条）

“高风险操作区（如：高活性、高毒性、传染性、高致敏性物料的生产区）的工作人员应接受专门的培训。”（第 31 条）

欧盟 GMP（第 2.8、2.9、2.10、2.11、2.12 条）和美国 cGMP（211. 25(a)和(b)）中都有类似的规定。

“建立、保持良好的质量保证系统，正确生产药品都取决于人，因此，应配备足够数量并具有适当资质的人员去完成各项操作”。欧盟 GMP 在第二章人员的原则部分明确指出了人员资质对于质量系统的运行以及产品质量的保证都是至关重要的。一般来说，人员资质包含三个方面的含意：个人学历（education）、工作经验（experience）、所接受的培训（training）。关于个人学历和工作经验的要求，在中国新 GMP 中，针对关键人员（质量负责人、生产负责人、质量授权人）有明确的规定，而欧盟 GMP 和美国 cGMP 均无明确的规定（欧盟 2001/83/EC 法令对质量授权人的个人学历和工作经验有明确规定）。关于人员培训则，中国新 GMP、欧盟 GMP 和美国 cGMP 均对培训范围、培训内容和培训方式作出了类似的规定，具体见表 2-1：

表 2-1 各国法规对 GMP 培训要求对比

	中国新 GMP	欧盟 GMP	美国 cGMP
培训范围	与药品生产、质量有关的所有人员（第 30 条）	所有因工作需要进入生产区、质量控制实验室的人员，以及可能影响产品质量的其他人员（2.8 条）	所有从事和监管药品生产、加工、包装或仓储的人员（211.25.a / 211.25.b）
培训内容	GMP 理论和实践、相关法规、岗位的职责和技能（第 30 条） 高污染风险区的专门培训（第 31 条）	GMP 理论和实践、岗位的职责（2.9 条） 高污染风险区的专门培训（2.10 条）	与员工操作相关的 cGMP 的内容 (211.25.a)

【背景介绍】

目前是一个知识更新十分迅速的时代，制药企业员工所需掌握的知识和技能也处于快速的变化中，例如：法规更新带来的规章制度的变化，设备更新带来的操作的变化，以及新的技术和新的系统的应用带来的观念、操作和要求上的变化等。因此，为了保证员工的知识和技能能

够适合环境的变化，在中国新 GMP 中提出了继续培训的要求——“所有人员应明确并理解自己的职责，熟悉与其职责相关的要求，并接受必要的培训，包括上岗前培训和继续培训”。同样的，欧盟 GMP 也将培训分为上岗前培训和继续培训。员工要接受上岗培训，意味着员工必须通过培训才可以获得上岗或独立操作的资格；员工要接受继续培训，意味着企业对员工的培训应该是长期的和有计划的工作，而不是一次性或临时性的工作。换句话说，企业要将需要的培训内容有计划的重复的对员工进行培训。

【实施指导】

制药企业的人员培训必须满足 GMP 的要求，因此，对中国新 GMP 关于人员培训的要求进行归纳，我们可以得到实施培训时需要关注的重要因素，如下：

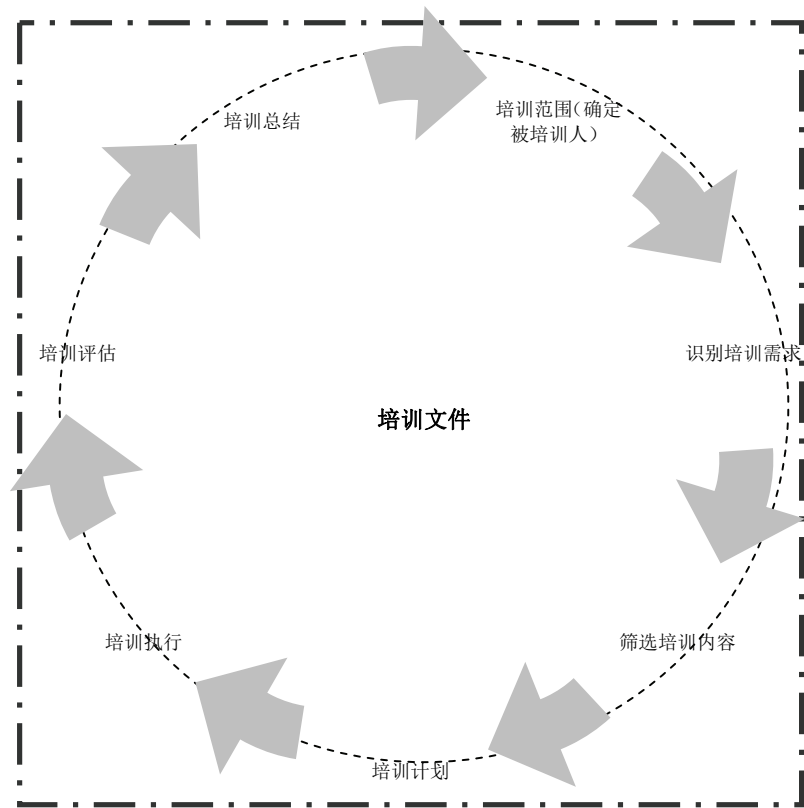
- 培训管理：培训要有具体的管理程序，并有明确的人员或部门进行管理。
- 培训范围：培训要涵盖所有与产品生产和质量相关的人员。
- 培训内容：要针对质量系统中不同的组织或岗位实施针对性的培训，也就是说，培训的内容要和组织或岗位的职责和操作相适应。
- 培训计划：培训要有经过批准的计划或方案。
- 培训结果：培训的效果要定期评估。
- 培训文件：培训要有相关的文件和记录。

制药企业可以建立一个涵盖上述因素的培训流程来保证对培训的管理，另外，制药企业还需要明确各部门在培训流程中的职责以保证培训流程的顺利执行。

培训流程

培训流程可以定义在企业的培训管理程序中。制药企业可以根据自己的实际情况定义适合的培训流程。一般来说，培训流程至少要包含培训范围、培训内容、培训计划、培训评估、培训文件等重要 GMP 培训因素。一个最基本的培训流程可以参考下图：

图 2-2 培训流程图



培训职责

制药企业要有专门的人员或部门承担培训的管理职责和履行培训的实施职能；生产管理负责人或质量管理负责人承担培训计划审批以及调整本部门培训内容和保证本部门员工参与必要的培训的职责。另外，培训又是一个全员参与的工作，培训的要求、内容和执行会涉及到各个不同的岗位和部门，也就是说，顺利的良好培训实施需要各部门的参与和支持。这一点和质量管理系统的要求一致，即：质量保证不仅是依靠质量部门的职责，也是质量保证系统中其他所有部门的共同职责。因此，除了 GMP 中所规定的培训负责人或部门，以及生产管理负责人或质量管理负责人的培训职责外，明确其他人员或部门在培训活动中的责任也是十分必要的。例如：所有与产品生产和质量相关的人员有责任参与企业组织的培训并按照培训计划完成培训。部门负责人有责任确认本部门员工的培训需求并保证本部门员工参与相应的培训。

培训流程和职责示例

表 2-2 培训流程和职责示例

流程	培训责任人\部门职责	其他部门职责
培训范围	按 GMP 要求识别需培训人员	
培训需求	按 GMP 要求确认被培训人员需要接受哪些培训	

培训内容	按照培训需求从所有培训材料中筛选适用的培训材料	审核筛选后的培训材料
培训计划	制定培训计划	制定针对性培训计划 审核培训计划（生产管理负责人或质量管理负责人负责批准培训计划）
培训执行	组织和督促培训的实施	组织培训和保证部门员工参与培训
培训评估	对培训效果进行评估	
培训总结	对企业的培训情况进行回顾总结	对部门员工的培训完成情况进行回顾总结

培训范围

“与药品生产、质量有关的所有人员都应经过培训”。中国新 GMP 已经告诉了我们企业内哪些人员需要接受 GMP 相关的培训。因此，实施培训时，我们首先要按照上述 GMP 的要求来明确企业内必须参与 GMP 培训的人员。

培训需求

因为在制药企业中，不同的岗位和职务所要求掌握的 GMP 知识和技能可能会不同。比如说，生产操作工需要掌握生产设备的操作技能，实验室化验员需要掌握分析仪器的使用以及相应的分析方法等，而其他部门的人员可能就不会有这些方面的知识和技能的要求。制药企业要能够准确的识别各个岗位的培训需求，从而提供适合的培训。因为，只有准确的识别了各个岗位的培训需求，才能够采取有针对性的培训，从而保证培训的效果。

制药企业各岗位的培训需求，包括一般性的 GMP 相关的培训需求和专业性的岗位技能的培训需求。可以根据 GMP、企业制度或岗位职责的规定和要求，由部门或岗位负责人及企业的培训责任人共同判断确定。

确定培训需求时，企业还可以考虑采用划分培训目标组的方法来优化培训的管理。因为，如果企业的岗位太多，以岗位为单元管理培训就会过于复杂，所以，企业可以按照培训需求的近似程度对岗位进行分组，培训需求相同或相近的岗位归入同一组。这样的有着相同培训需求的组，就成为培训系统中最基础的培训单元，称之为培训目标组。整个培训系统的结构就是由许多个这样的培训目标组搭建而成。

- 同一培训目标组中的员工可以赋予相同的培训内容，也可以进行更进一步的细分。
- 依据其工作内容赋予针对性更强的培训内容，比如，除了本培训目标组基础必要的培训内容外，基层人员增加侧重具体操作层面的培训内容，中层管理者增加侧重组织和管理层面的培训，高层管理者增加侧重战略、系统和行业方向层面的培训。
 - 依据入职培训和继续培训赋予不同的培训内容。入职培训会包含更多的一般性内容，例如：企业概况、部门介绍、工作职责等培训内容。继续培训则会包含更多的岗位偏差分析及预防措施、法规规范的变化等培训内容。

一个培训目标组划分的简单实例见表 2-3 如下：

表 2-3 培训目标组划分示例

部门	生产部				质量部					...
岗位	称量	制粒	...	包装	QA	原料 检验	成品 检验	...	微生物检验	...
高级管理层	目标组 1-1		目标组 2-1		目标组 3-1	目标组 4-1		目标组 5-1		...
中级管理层	目标组 1-2		目标组 2-2		目标组 3-2	目标组 4-2		目标组 5-2		...
操作者	目标组 1-3		目标组 2-3		目标组 3-3	目标组 4-3		目标组 5-3		...

企业可以根据组织架构的实际情况，来划分适合的培训目标组。但是，划分培训目标组时需要注意，培训目标组划分的越细，则培训的针对性越强，但是，培训计划的制定和培训的执行越复杂。

培训内容的筛选

制药企业可以将培训内容分为 2 类：基础培训内容和针对性培训内容。

负责培训的培训师应该能够胜任其所负责培训工作。

基础培训内容是一般性的 GMP 要求、法律法规和企业自身的基本信息，是制药企业员工应知应会的基础知识，适用于企业所有员工。基础培训内容可以由熟悉 GMP、法律法规和企业情况的培训师来进行培训。

针对性培训内容是具体的专业操作、专业知识和特殊工种的资质培训，适用于进行相关操作的员工的培训。针对性培训一般需要由相关方面的专家（包括来自企业内部和外部的专家）或有资质的培训机构来进行培训。

负责培训的培训师应能胜任其负责的培训工作。

具体实施培训时，企业可以把选定的培训内容做成培训教材。培训教材一般包括以下几种：

- 国家颁布的法律、法规或已经经过审批的企业制度和 SOPs，可以使用原文直接作为培训教材
- 企业自行编写的培训教材。例如，企业为了让员工更好的理解变更管理的要求和流程，会依据 GMP 的规定和企业关于变更管理的管理文件以及一些实际案例来编写一个变更管理的培训教材。这样的一个企业自行编写的培训教材，最好在企业内部实施审批程序。只有批准后，该教材才可以用于培训。
- 企业外部的社会培训机构编写的培训教材或培训软件。最好在企业内部组织相关领域的专家依据企业的实际情况进行确认。确认后的培训教材或培训软件才可以用于培训。

培训计划

培训计划是企业实施培训的一个重要工具。按培训计划实施培训的目的就是保证员工（培训对象）持续的（培训周期）获得需要的培训（培训内容）。因此，一般来说，培训计划需要包含三个重要的因素：培训对象（培训目标组），培训课程（培训内容），培训周期。

培训目标组的划分和培训内容的筛选已经在 2、3 两节进行了详细介绍。关于培训频率，中国新 GMP 中并没有具体的规定，欧盟 GMP 和美国 cGMP 中也没有相应的规定。但是，中国新 GMP 和欧盟 GMP 都要求对员工进行继续培训。继续培训可以理解为：员工未接受的培训，无论因为何种原因和员工的职责发生了重叠，则员工需要接受此类的培训；员工已接受的培训，如培训内容发生变化则需要对员工进行再次的培训；员工已接受的培训，即使内容没有变化也需要对员工进行定期的重复培训。因此，企业需要设置涵盖所有培训内容的培训周期。这样循环的周期培训可以保证员工得到持续的培训。培训周期根据企业的实际需要设置，但是需要有企业的文件规定。需要注意的是，如果设置的培训周期较长，以 3 年为例，那么一些重要的内容需要在该周期内多次重复培训。

将所有的培训目标组、培训内容、培训周期组合在一起就构成了企业的周期培训计划。

如果培训周期大于 1 年，则企业根据企业总的培训计划编制每年的年度培训计划。为了让员工明了自己当年需要接受的培训，最好为每个员工出具个人的年度培训计划。因此培训计划的形式与类别相互关系见表 2-4 如下：

表 2-4 培训计划与类别相互关系

培训计划 培训类别	周期培训计划		
		年度培训计划	
			年度个人培训计划
老员工（继续培训）	目标组、培训内容、培训周期	目标组、培训内容、	培训内容
新员工（上岗培训）	目标组、培训内容、	目标组、培训内容、	培训内容

周期培训计划的实例如下（建议将这个实例移至该章最后，题目为实例分析）：

上岗培训周期培训计划见表 2-5 如下：

表 2-5 上岗培训周期培训计划表

部门	生产部						质量部									其他
目标组	目标组 1-1	目标组 1-2	目标组 1-3	目标组 2-1	目标组 2-2	目标组 2-3	目标组 3-1	目标组 3-2	目标组 3-3	目标组 4-1	目标组 4-2	目标组 4-3	目标组 5-1	目标组 5-2	目标组 5-3	...
企业介绍	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	...
法律法规	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	...

安全	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	...
生产工艺	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	N	N	N	N	...
分析方法 分析仪器 操作	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	...
...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...

Y: 上岗培训包含此内容 N: 上岗培训不包含此内容

继续周期培训计划（培训周期为 3 年）见表 2-6 如下：

表 2-6 继续周期培训计划表

部门	生产部						质量部									其他
目标组	目标组 1-1	目标组 1-2	目标组 1-3	目标组 2-1	目标组 2-2	目标组 2-3	目标组 3-1	目标组 3-2	目标组 3-3	目标组 4-1	目标组 4-2	目标组 4-3	目标组 5-1	目标组 5-2	目标组 5-3	...
法律法规	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	...
变更管理	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	...
偏差管理	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	...
安全	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	...
生产工艺	3	3	3	3	3	3	3	3	3	N	N	N	N	N	N	...
...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...

- 1: 在 3 年培训周期的第一年实施该培训
- 2: 在 3 年培训周期的第二年实施该培训
- 3: 在 3 年培训周期的第三年实施该培训
- N: 不需培训此培训内容

需要注意的是，在培训计划之外还可能有一些随机产生的培训需求，如因偏差、变更、法规的变化等产生的培训需求。这些培训也需要及时组织和做培训记录，并需考虑是否需要加入来年的培训计划中。

培训执行和保证

为了保证培训的效果，制药企业可以根据培训的内容，采取不同的培训方式来实施培训。培训的方式一般包括如下方式：

- 课堂学习：培训者讲解，被培训者学习的培训形式。适用于一般性的 GMP 培训。
- 岗位实际操作学习：培训者讲解、演示，被培训者模仿、完成操作的培训形式。适用于需要深度学习的专业操作和技能。
- 团队学习：以小组讨论的形式来完成培训。适用于对新法规、新动态的团队谈论形式的学习和交流。
- 自学：员工自行完成相应的培训内容。适用于简单的培训内容和有自学能力的员工。
- 计算机化的 GMP 培训
- 专业机构的专项培训：外部专业公司或培训公司组织的培训。对于有法规规定的特种作业，如电工，焊接，压力容器的操作等，必须经有资质的培训机构的培训并获得相应的资质证书。

培训评估和总结

中国新 GMP 规定“继续培训的实际效果应定期评估”。所以，制药企业需要对员工的培训进行评估，以保证员工的培训达到了相应的效果。培训的评估可以针对每次的具体培训，也可以针对全员的 GMP 素质。例如，通过每次培训时的提问或测验来评估员工对培训内容的掌握情况。或者通过组织全员性的 GMP 考试，来评估企业员工的 GMP 素质。评估可以划分相应的级别，例如通过或不合格等等，也可以采用具体的分值，例如百分制或十分制。无论采取何种评估方式，都需要明确员工是否达到了相应的培训效果，是否需要再次培训。

员工的培训情况需要每年进行总结。总结应至少包括培训完成情况和培训结果的评估情况。以确定员工是否按照培训计划完成了相应的培训，并且是否所用的培训均达到了相应的效果。

培训文件

培训的整个流程都需要有文件记录。培训的文件一般包括：培训教材、培训计划、培训方案、培训记录、测试卷、培训总结等。

- 培训教材：依据具体的培训内容编制的文件。要通过相应的审批程序来保证其正确和适用。当培训内容改变时，培训教材也需进行相应的变更。
- 培训计划：反应企业的具体培训安排，要经过相应的审批。

- 培训方案：员工的具体培训要求的设置，要经过相应的审批
- 培训记录：记录员工参与培训情况的记录。（培训日期、培训内容、培训时间、培训人、被培训人、培训结果）
- 测试卷：员工的考试卷作为反应员工培训效果的记录，也需作为培训文件予以保存。
- 培训总结：员工和企业每年培训完成情况和培训效果的回顾。

【实例分析】

制药企业的培训内容举例如下：

分类	培训内容	具体信息	培训对象	培训师
基础培训内容	企业介绍	企业历史、企业架构，企业产品，各部门职责及负责人及其他企业相关信息和数据等	企业所有员工	企业内部培训员工
	法律法规	药品法及其实施条例、GMP 等	企业所有员工	企业内部培训员工
	质量管理	企业质量系统，质量目的，质量方针，工作职责	企业所有员工	企业内部培训员工
	文件	文件系统的架构、管理、记录的填写等	企业所有员工	企业内部培训员工
	卫生	一般卫生要求	企业所有员工	企业内部培训员工
	变更管理	变更的定义、分类、申请、批准等	企业所有员工	企业内部培训员工
	偏差管理	偏差的定义、分类、处理程序等	企业所有员工	企业内部培训员工
	自检管理	自检的准备、实施和后续整改的管理流程	企业所有员工	企业内部培训员工
	安全	安全责任制、安全生产和消防安全等	企业所有员工	企业内部培训员工或相关方面的专家
针对性培训内容	设备操作规程	—	操作员工	相关方面的专家
	生产工艺	—	生产操作和过程监管相关的员工	相关方面的专家
	投诉和召回	投诉和召回的定义、分	生产、质量、库房等相	相关方面的专家

		类及管理流程	关的员工	
	分析方法分析 仪器操作	—	实验室员工	相关方面的专家
	特种作业	叉车、压力容器、电工 和焊工等	相关员工	有资格的国家培训机构
	微生物知识	—	进出洁净区的员工（基 础培训） 微生物实验室员工（专 业培训）	相关方面的专家

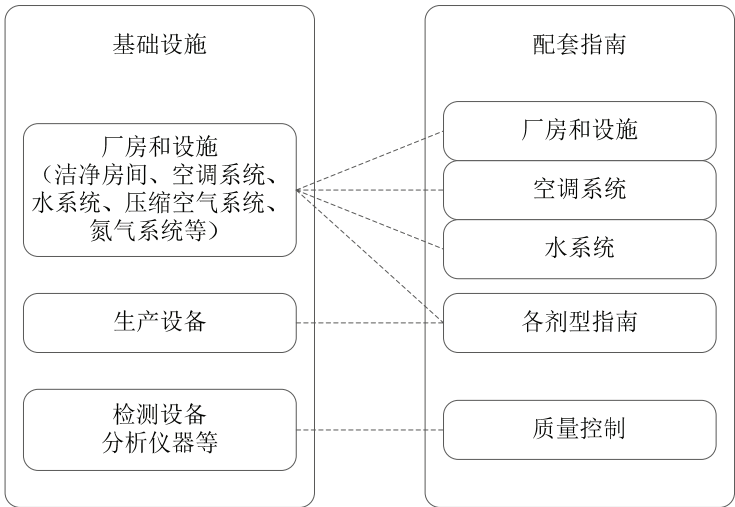
以上列举的是一些基础的培训内容，企业可以根据自身的实际需要和剂型特点来确定企业的具体培训内容。具体可以参见相应的制剂指南有关人员培训的内容。

2.2 基础设施

本节所提到的基础设施主要包括厂房、设施和设备，其中厂房和设施主要指药品生产所需的建筑物以及与工艺配套的空调系统、水处理系统等公用工程；设备包括生产设备以及检测设备、分析仪器等。厂房、设施和设备等是药品生产所必需的硬件，是确保产品质量的基础。

制药企业的质量体系中应具备相应的系统对这些“硬件”进行控制和管理，确保它们始终处于一种稳定的受控状态，从而保证产品的质量。本节主要对质量系统中针对厂房、设施、设备等的管理要素进行说明，而对于它们的具体要求请详见相关的配套指南（见下图 2-3）。

图 2-3 基础设施及配套指南

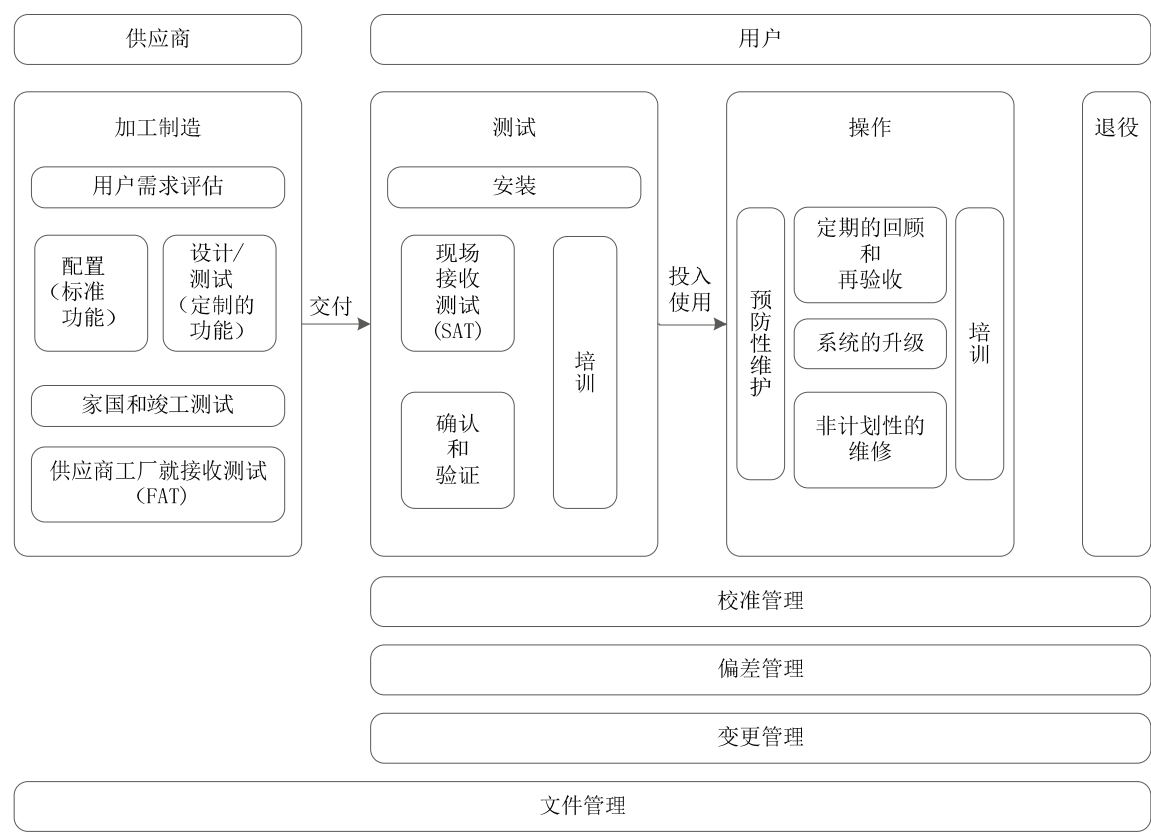


2.2.1 生命周期

厂房、设施和设备等从设计选型开始经过采购、建造加工、测试、操作、维护、变更直至退役的全过程构成了它们的生命周期。下图(参考ISPE文件)¹⁷显示了设备生命周期的主要过程以及供应商和用户的各自工作范围。

¹⁷ Risk-Based Equipment Qualification: A User/Supplier Cooperative Approach

图 2-4 设备生命周期主要过程及相关工作范围



2.2.2 生命周期的管理要素

厂房、设施和设备等的生命周期包括 3 个主要阶段：加工制造阶段、测试阶段以及操作阶段。下文中针对质量系统中的重要管理要素进行了说明，其中包括用户需求、试运行、确认、校准管理、维护管理、退役管理等内容。

A. 用户需求

用户需求文件是对厂房、设施、设备进行设计加工以及后续测试的依据，企业应对用户需求给予足够的重视。在制订用户需求文件时应考虑以下几个重要方面：法规方面的要求（GMP 要求、环保要求等），安装方面的要求和限制（尺寸、材质、动力类型、洁净级别等），功能方面的要求，文件方面的要求。具体的要求和内容介绍请参见 2.7 章节“确认和验证”中的“设计确认”部分。

其中 GMP 方面应至少遵守中国 GMP 中针对厂房、设施、设备的具体要求，例如：

《药品生产质量管理规范》2010 修订版：
第四十九条 为降低污染和交叉污染，厂房、生产设施和设备应根据所生产药品的特性、工

艺流程及相应洁净度级别要求合理设计、布局和使用，并符合下列要求：

1. 应综合考虑药品的特性、工艺和预定用途等因素，确定厂房、生产设施和设备数个产品共用的可行性，并有相应评估报告；

第七十七条 生产设备不得对药品有任何危害，与药品直接接触的生产设备表面应光洁、平整、易清洗或消毒、耐腐蚀，不得与药品发生化学反应或吸附药品，或向药品中释放物质而影响产品质量并造成危害。

B. 试运行（Commissioning）

试运行是一种工程学方法，它通过充分的计划、文件记录以及控制管理将设施、系统和设备启动并移交至终端用户，并确保它们符合设计标准以及用户的需求¹⁸。可以这样理解，在完成了试运行之后，设施、系统和设备等从机械和工程角度已经具备了使用条件。

试运行中包括了验收阶段经常涉及到的供应商工厂的验收测试（Factory Acceptance Test, FAT）和用户工厂的验收测试（Site Acceptance Test, SAT），常见的检测项目如下：

- 对于安装和文件的检查
 - 到货和完整性以及供应商提供的文件；
 - 电气安装（测量仪器、传动装置、过程控制系统、安全装置、报警装置等）；
 - 机械安装（部件的标识、尺寸、安装和调整、配置、紧固度、排空能力、焊接材料、管路斜度等），包括根据用户需求（URS）检查可清洁度；
- 校准
 - 确定关键仪表或仪表回路，以及校准的范围和允许的最大误差范围；
- 建立必要的规程（如维护的规程）
- 功能测试
 - 每个单独组成部分的功能（如果适用）；
 - 根据功能规格（Functional Specification）检查完整系统的功能（包括过程控制系统、数据采集和监控系统、可编程的逻辑控制器等）
 - 检查操作的技术范围和限度
- 根据用户需求检查系统的性能

试运行主要是针对工程和机械方面的检查和测试，其应由供应商和用户的工程技术人员完成。试运行和确认的关系请参见本指南 2.7 节“确认和验证”。

C. 确认

确认贯穿了厂房、设施、设备等完整的生命周期，是质量管理体系中针对基础设施最重要的因素，具体内容请详见本指南 2.7 节“确认和验证”。

¹⁸ ISPE Active Pharmaceutical Ingredients Baseline® Guide Second Edition (June 2007)

D. 校准（Calibration）管理

中国 GMP98 版中有对于“校验”的规定，而新版中国 GMP 在用词上用“校准”代替了“校验”，并且作了更为具体的规定：

《药品生产质量管理规范》2010 修订版：

第九十三条 应确保生产和检验使用的关键衡器、量具、仪表、记录和控制设备以及仪器经过校准，所得出的数据准确可靠。

第九十四条 应按照操作规程和校准计划定期对生产和检验用衡器、量具、仪表、记录和控制设备以及仪器进行校准和检查，并保存相关记录。应特别注意校准的量程范围涵盖实际生产和检验的使用范围。

第九十五条 应使用标准计量器具进行校准，且所用标准计量器具具有可以溯源到国际或国家标准器具的计量合格证明。校准记录应标明所用标准计量器具的名称、编号、校准有效期和计量合格证明编号，确保记录的可追溯性。

第九十六条 衡器、量具、仪表、记录和控制的设备以及仪器应有明显的标识，标明其校准有效期。

第九十七条 超出校准合格标准的衡器、量具、仪表、记录和控制的设备以及仪器不得使用。

第九十八条 如在生产、包装、仓储过程中使用自动或电子设备的，应按操作规程定期进行校准和检查，确保其操作功能正常。校准和检查应有相应的记录。

根据新版中国 GMP 中的定义，校准是规定条件下，为确定一个测量、记录、控制仪器或系统所指示的量值（尤指称量）或实物量具所代表的量值，与对应的由参照标准所重现的量值之间关系的一系列活动。即用高精确度的设备或标准仪器测出实际读数与标称读数之间的偏差，并记录在案。

制药企业的质量体系中应具备校准系统以确保所有对产品质量可能产生影响的测量、控制、分析用的仪器、仪表、设备的准确性。校准应按照批准的书面规程（如校准计划，校准方法等）执行，校准计划以及校准方法等应经过质量部门的审核和批准。企业在制定校准文件以及执行校准活动时应重点关注以下内容：

- 校准计划和规程

所有新的测量、控制、分析用的仪器、仪表、设备等或当它们发生变更时都应进行必要的评估，并根据评估的结果制定或更新校准计划。

校准的规程中应规定校准的周期（频率）、测量仪器、操作范围、测量范围、允许的误差等。

应定期对校准规程进行回顾并评估，任何内容上的调整（如增加或删除设备、调整校准方法，改变校准频率等）都需要经过批准。

- 校准的周期（频率）

校准周期（频率）的设定应基于风险评估的结果以及仪表等的分类，同时考虑以下内容：

- 相关的标准或法规
 - 仪表的用途，即是否为关键仪表
 - 仪表的使用频率
 - 经验
 - 风险分析
 - 供应商的建议
- 测试设备

校准时所使用的标准测量仪表应比待校准的仪表具有更高的精密度、准确度以及重现性。所使用的标准计量器具应可以溯源至国际或国家标准器具的计量测试报告。

- 校准的程序

负责校准实施的部门或人员应根据批准的书面校准规程实施校准活动。

校准规程中应包括关键的衡器、量具、仪表、记录和控制的设备以及仪器的校准范围以及可接受的最大误差。

校准时所选用的测试范围应涵盖仪表等全部的使用范围。通常，校准测试中应至少选择三个测试点，对于操作范围较大的仪表，可以相应增加测量点。

当校准测试中出现误差超出范围的情况时，应按照偏差管理程序进行充分的调查，并且评估对于产品质量的影响。所评估的产品应包括自上次合格的校准测试之后生产加工的所有产品和批次。出现偏差的仪表可能需要进行相应的调整并再次校准。

所有的校准活动都必须进行适当的记录，记录应按照 GMP 文件的要求进行管理和存档。

校准活动可由企业的工程技术人员、法定的计量检定机构或有资质的第三方执行。外部的校准文件（如校准报告、证书等）均应经过企业的专业技术人员审核和评估。

仪表等的校准状态应通过标识（如标签）清晰显示以便于操作人员检查，标签中可包括仪表的名称、编号、下次校准日期等信息。

E. 维护管理

对于厂房、设施、设备等的维护，新版中国 GMP 有如下规定：

《药品生产质量管理规范》2010 修订版：

第八十二条 设备的维护和维修不得影响产品质量。

第八十三条 应制定设备的预防性维护计划和操作规程，设备的维护和维修应有相应的记录。

第八十四条 经改造或重大维修的设备应进行重新确认或验证，符合要求后方可用于生产。

基于以上的法规要求，制药企业应具备维护系统，确保厂房、设施、设备等处于一种受控的良好状态。所有的维护活动都应按照批准的书面规程执行，不能对产品质量产生不良影响。

这里提到的维护主要包括两个方面：预防性维护和维修。

- 预防性维护（Preventive Maintenance）

根据批准的书面规程（如，批准的维护计划或设备相关的 SOP），在厂房、设施、设备等操作阶段定期进行的保养、检查等活动。目的是减少故障发生的可能性。

（1）预防性维护计划

新的设施和设备或当它们发生变更时都应进行适当的评估，并根据评估结果制订或修改预防性维护计划。设备或设施的预防性维护计划中应包括下列基本内容：

- 设备名称
- 设备编号
- 负责部门或人员
- 具体的维护内容
- 每项维护的时间周期（频率）

预防性维护计划应由工程技术部门制定，并且经过质量部门的批准。

应定期对预防性维护计划进行回顾及评估，任何针对预防性维护内容的调整（如增加或删除设备、调整维护的内容，改变维护频率等）都需要经过批准。

（2）预防性维护的频率应根据以下内容而定：

- 用途（相同的设备由于用途不同，可能需要设定不同的维护频率）
- 经验
- 风险分析
- 供应商的建议

当出现未按照批准的预防性维护计划执行的情况时，应根据偏差或异常事件的处理流程进行适当的调查、评估并在必要时采取适当的纠正或预防措施。

- 维修（Repair）

当设备等出现故障或发现存在故障的隐患时所采取的纠正性的措施，其中主要包括维修以及部件更换等活动。

所有的维修操作都应当事先得到批准。发生维修之后，应当对厂房、设施、设备等的“确认”状态进行评估，在评估完成之前应禁止使用。必要时应进行再确认。

对设施和设备的维护和维修活动完成之后，应进行必要的清洁（或灭菌），确保维护活动不会对后续的生产操作以及产品质量造成影响（例如清除润滑油等残留物、微生物污染等）。

所有的维护和维修活动都必须进行适当的记录，记录应按照 GMP 文件的要求进行管理和存档。

F. 退役管理

应有书面的规程确保设备、设施等退役之前经过必要的回顾和评估以保证在“停止服役”这一时间点之前的“确认”状态。其中包括安装状态、关键功能、维护、校准等。

设备退役时应重点关注相关的 GMP 文件和记录的保存，尤其是电子化的记录。应确保在文件的存档周期内记录仍然可读（保留相关的读取设备以及必要的软件等）。

2.2.3 偏差管理

当设备或设施出现故障或异常情况可能对产品质量产生影响时，应立即停止使用并加贴明显的“停用”标识，根据偏差管理程序进行处理（具体管理程序请参见第 3 章偏差管理章节）。

2.2.4 变更管理

对产品质量可能产生影响的厂房、设施、设备等应通过变更管理系统的控制。所有的变更（如改造、系统升级等）都应经过必要的评估和批准，（具体管理程序请参见第 3 章变更管理章节）。

2.2.5 文件管理

新版中国 GMP 中对于基础设施所涉及的技术文件有如下要求：

《药品生产质量管理规范》2010 修订版：

第四十八条 应保存厂房、公用设施、固定管道建造或改造后的竣工图纸。

第八十九条 用于药品生产或检验用的主要或关键设备，应有使用日志，记录内容包括使用、清洁、维护和维修情况以及日期、时间、所生产及检验的药品名称、规格和批号等。

技术文件应按照 GMP 文件的要求进行管理和存档，并且应定期回顾以确保更新的状态。以下为一些技术文件的实例：

- 技术规格（见 2.7 节中“设计确认”部分）
- 操作规程
- 图纸（线路、管路、平面布置图等）
- 测试方案和报告（试运行、确认等）
- 维护、清洁、灭菌规程
- 校准文件
- 维护手册
- 使用日志（Logbook）

根据法规的要求，关键的设施、设备等应具备使用日志，用于记录所有的操作活动，例如确认、验证、变更、校准、维护、清洁、维修等。记录中应包括操作日期和操作人员。通常，企业中的维护、校准等活动都有专门的文件或计算机系统进行详细记录，而使用日志是一个简要的概况性文件，其中只需简要记录所执行的活动以及参考文件编号即可，无需重复记录详细内容。但应确保可以通过使用日志的记录追溯到相关的文件或记录。

使用日志应放置在设施或设备的现场，按时间顺序进行记录。工作日志应被定期审核，通过审核确定记录的正确性和完整性，并且对设备的运行状态进行评估。

使用日志是设施或设备最重要的记录文件之一，应在生命周期内以及退役后的一段时间之内妥善保存。这一点与其它 GMP 文件的保存要求一致。

2.3 物料管理

2.3.1 一般原则

【背景介绍】

物料是产品实现过程中最复杂的关键要素之一，其复杂性主要来源于三个方面：物料对药品生产工艺影响的复杂性、物料性质的复杂性和供应链的复杂性。

企业对药品生产工艺---包括物料在工艺中的作用和影响---的理解是一个基于科学研究或经验积累的不断演进的过程，物料对生产工艺和药品质量的影响和作用机制往往是多方面的，随着生产经验的积累，企业对物料功能和作用机制的认识往往在不断变化；

制药行业生产所用物料本身的性质也非常复杂，企业必须处理所使用物料所具有的企业欢迎的和不欢迎的各种理化性质（例如毒性、挥发性、吸湿性、易燃易爆、易变质等）；

药品企业的物料供应商涉及不同的行业、国家和地域。制剂药企业的物料可能来源于原料药行业、辅料行业、包装材料行业和其它相关行业；原料药企业的物料可能来源于基础化工行业、精细化工行业、种植业、养殖业、包装材料行业（可能包含药用级包装材料和非药用级包装材料等子行业）和其它相关行业。每一个行业的适用法规、生产控制能力和商业实践都不尽相同，不同的国家和地域的法规和标准又各有特色。

近年来，随着世界经济全球化的发展，外包越来越成为司空见惯的企业战略，制药行业的供应链也变得越来越复杂。

在越来越严厉的法规监管和日益复杂的供应链环境中：

如何保证物料符合其在药品生产工艺中的预定用途？

如何将基于科学的方法、风险管理方法和生命周期方法应用于物料管理，从而保证物料始终处于受控状态？

提供一个物料管理系统的框架和基本流程，以帮助制药企业有效地解决上述问题，是本小节的目的。

关于如何实际执行物料管理系统的具体要求，可参考《物料管理 GMP 实施指南》以获得详细的指导。

本章仅适用于药品生产过程所需物料的管理，对于药品企业运行所需的其它类型的物料（例如污水处理所需的物料）不在本指南的范围之内，但企业应有适当措施或系统防止生产物料与非生产物料之间的混淆和污染。

【法规要求】

法规	条款
2010 版药品生产质量管理规范 第六章 物料与产品 ¹⁹	第一节 原则
	第二节 原辅料
	第三节 中间产品和待包装产品
	第四节 包装材料
	第五节 成品
	第六节 特殊管理的物料和产品

【实施指导】

物料作为药品生产的关键要素之一，可以采用与厂房设施、设备等要素类似的风险管理和生命周期管理的方法，其逻辑起点是根据物料在药品生产工艺中的预期用途，决定其需求标准。

物料管理系统包括 9 方面的基本要素，如下表所示：

表 2-7 物料管理基本要素

物料管理基本要素 • 物料在药品生产工艺中的预期用途 • 物料分类原则 • 物料需求标准 • 物料标识（包括物料名称、物料代码系统和物料批号系统） • 供应商管理 • 物料质量状态管理 • 物料管理程序 • 物料储存及养护 • 物料有效期/复验期管理

A. 物料在药品生产工艺中的预期用途

对药品生产工艺的理解和该物料在药品生产工艺中的预期用途是物料管理的基础。企业应基于科学的研究和（或）数据积累，评估物料对药品生产工艺、注册标准和其它质量特征的潜在影响。例如原料药的物料对中间体和原料药杂质概况的影响；原料药和辅料对片剂杂质概况和溶出度的影响等。

B. 物料分类原则

企业应采用风险管理方法对物料进行分类管理，风险评估时一般应考虑下列因素，科学和合理地定义关键物料：

- 药品（对于原料药而言：相应的制剂药品）的预定用途
- 物料在药品生产中的预定用途（例如作用，用量，对药品质量的影响）
- 物料的性质

¹⁹ 参见新版中国 GMP 第 6 章物料与产品

● 注册文件的要求

例如可以将物料分为三个类别：

I 类物料：是对产品内在质量无直接影响的物料（例如外包材、托盘、干燥剂、消毒剂）等；

II 类物料：对药品质量没有直接影响或影响可以被后续工艺步骤去除的物料；

III 类物料：关键物料，为保证药品符合质量标准必须对工艺中使用的物料质量进行严格控制的物料；

III 类物料分类举例如下（仅供参考，企业应结合自身品种和工艺的特点建立适合本企业的分类原则）并针对不同类型的物料制定与其风险水平相对应的管理原则。

表 2-8 关键物料分类示例

原料药生产的 III 类物料（关键物料）	制剂药生产的 III 类物料（关键物料）
外购中间体	原料药
内包材及印刷性的包装材料	对药品疗效或安全性有关键影响的辅料
起始物料	内包材及印刷性的包装材料
在工艺中最后纯化步骤使用的物料，包括溶剂、工艺助剂、催化剂等	其它会影响产品质量的物料（可以从研发的历史数据来判断）
其它会影响产品质量并且现行的生产工艺不能去除其影响的物料（可以从研发的历史数据来判断）	

企业也可以根据具体品种和工艺的需要采用其它基于科学和风险管理的分类方式，例如综合考虑产品质量和工艺安全要求进行物料分类等。

C. 物料需求标准

企业应根据对药品生产工艺的理解和该物料在药品生产工艺中的预期用途，定义物料的需求标准。物料需求标准通常包括质量需求、供应能力需求、EHS 需求、物流需求、成本需求等多方面的标准，其中至少质量需求标准应通过书面方式正式建立，通常体现为厂内检验放行的物料质量标准和物料采购的协议质量标准等形式。

过去比较常见的做法是，制剂药企业在制定原料药和辅料质量需求标准时，往往简单地引用原料药的注册标准，没有结合自己的生产工艺，评估哪些质量指标是关键（例如晶型和粒径分布对制剂成品的影响等）；原料药企业在制定化工类物料质量标准时，往往简单地引用相关化学品的国家标准，从中摘选少量项目作为采购标准。没有充分结合本企业具体工艺的特点，评估物料哪些项目对原料药的杂质概况会有关键影响。

制定物料采购标准，特别是关键物料的采购标准时，往往容易出现的问题是没有结合供应商的质量体系水平、工艺和产品质量特征，判断针对具体物料供应商（生产商）需要控制哪些内容才能保证该物料符合其在药品生产工艺中的预定用途（例如一个新的关键物料供应商/生产

商采用了一条使用特定金属催化剂的新合成路径，因而在建立物料采购标准时，可能需要考虑特定重金属的残留问题和新的潜在杂质的问题；例如某关键物料生产商缺少其工艺中特定关键杂质的控制手段（如某精密仪器），则在建立物料采购标准时，应考虑针对该特定关键杂质的控制项目不宜减少检验频次。

企业应根据物料的预定用途和物料类别所要求的具体管理原则，结合药品生产工艺的特点，制定企业内部的物料需求标准（即该物料最基本的需求标准）；必要时应在企业内部物料需求标准的基础上，结合关键物料供应商或潜在供应商的质量体系水平、工艺和产品质量特征，制定针对关键物料具体供应商的物料采购标准（即针对具体供应商的物料需求标准）。

对物料和供应商进行评估，制定物料需求标准（包括企业内部的基本需求标准和针对具体供应商的物料采购标准）的活动应该是一个多学科、跨职能团队合作的过程，通常应由质量管理部门（QA 和 QC）、EHS 部门、生产部门、研发部门、采购部门、仓储部门共同参与。其中物料需求标准中质量部分的内容应由质量管理部门批准，必要时其它部分的内容（例如安全方面的可接受标准）可由其它相关部门进行批准。

企业的质量需求标准和物料采购标准应至少不低于注册标准。随着企业对产品和生产工艺知识的积累和理解的提升，应定期回顾物料需求标准（包括物料采购标准）并判断是否需要改进。

D. 物料标识

药品生产中所用物料都应当有适当的标识。物料设定标识的目的在于防止混淆和差错，并为文件的可追溯性奠定基础。名称、代号及批号是物料标识的三个必要组成部分。

- 物料的名称

通常以 WHO GMP 指南指定的药物非专利名称或国家药典规定的通俗名称或化学名称作为物料的标准名称。企业注册的商品名称可与通俗名称同时在标签、说明书上使用。如果企业有必要使用外文名称时，应尽可能使用中国药典收载的拉丁文或英文名称。进口原、辅、包装材料的中文名称，应查阅正式出版物，力求使名称规范化。物料名称应具有唯一性，必要时可采用例如化学文摘号（CAS no.）等作为辅助方法。

- 物料代码系统（物料的唯一性标识）

应有适当的物料代码系统，保证每一种质量标准有区别的物料、中间体和成品都有其唯一的种类标识。这里的质量标准不局限于检验标准，必要时应包括规格、生产工艺等在药品注册文件和（或）药品质量方面有差异的因素。物料代码的规则、容量应与企业的品种和生产情况相适应。

例如某原料药公司有两种工业级亮氨酸原料，化学物质相同（分子式相同），质量标准相同，包装规格相同，但一种是动物来源、提取工艺生产的，一种是非动物来源发酵工艺生产的，因此采用不同物料代码予以区分。分别采用这两种起始原料，使用同一工艺生产出来的质量标准相同的中间体和成品，因涉及注册文件和产品质量风险的不同，也采用不同物料代码予以标识。

已删除的代号一般永远不再使用，以防日后产生混淆。为了确保代号的专一性，应指定有权设置或删除物料代码的部门和人员。

- 物料批号系统（物料批的唯一性标识）

应有适当的物料批号系统，保证每一批物料都有其唯一的批次标识。

对于物料，一般采用供应商或生产商（如不同）的供货批号+厂内批号的方式进行管理。单纯采用供应商或生产商（如不同）的批号通常不能保证物料批号的唯一性。

企业应保证厂内批号与供应商或生产商（如不同）的供货批号之间的可追溯性，并最大限度地防止差错和混淆，例如，当供应商和生产商（如不同）的批号通过不同方式（例如一个批号通过物料容器上的标签传递，另外一个批号通过检验报告书或其它文件进行传递）传递给药品生产企业时，企业宜优先使用物料容器标签上的批号作为分派厂内批号的基础。

企业可以选用适当的技术，比如条形码、RFID 等，作为物料标识的手段。

E. 供应商管理

质量管理部门应对所有生产用物料的供应商进行质量评估，会同有关部门对主要物料供应商（尤其是生产商）的质量体系进行现场质量审计，并对质量审计或评估不符合要求的供应商行使否决权。

企业法定代表人、企业负责人及其它部门的人员不得干扰或妨碍质量管理部门对物料供应商独立作出质量评估。

不同行业的供应商，应符合该行业的适用法规，具备法定的生产/供应资质，这是进行供应商确认的基础和前提。例如，国内药用辅料的生产商应遵循药典、《药用辅料生产质量管理规范》和相关注册文件的要求；国际上药用辅料应遵循药典、国际药用辅料协会（International Pharmaceutical Excipients Council, IPEC）的《药用辅料 GMP 指南》（<GMP Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients>）和相关注册文件的要求。

F. 物料质量状态管理

物料的质量状态（待验、合格、不合格；已取样；因为各种原因引起的隔离状态；确定要退货或销毁的拒收状态等）应正确并有明确标识；不同质量状态之间的转换应严格遵循相关的程序并有相应的审批记录。

物料质量状态的标识可以通过现场书面标识或计算机化系统来实现。如果使用计算机化仓储管理的，应有相应的操作规程防止因系统故障、停机等特殊情况而造成物料和产品的混淆和差错。

G. 物料管理程序

应建立明确的物料和产品的处理和管理规程，确保物料和产品的正确接收、贮存、发放、使用和发运，应采取措施防止污染、交叉污染、混淆和差错

所有物料和产品的处理，如接收、待验、取样、贮存、发放及发运均应按照操作规程或工艺规程执行，并有记录。

H. 物料储存及养护

物料的储存和处理应首先符合相关的防火防爆、人员防护等安全和职业健康方面的要求。

对于对环境因素(如空气、光、水、热或冷等)敏感的不稳定物料而言，应有合适的储存条件确保整个过程中的产品质量。通常情况下，应按照物料供应商提供的标识条件进行储存。物料的储存条件和保护措施应考虑药品企业所在地和运输过程中气候的影响。

必要时应防止物料在储存期间受到外界条件影响（包括防虫防鼠措施）或物料之间的相互影响（例如必要时分区或分库存放）。

对于贮存的中药材和中药饮片，还应进行定期养护管理，物料储存及养护的详细指导请参见《物料系统 GMP 实施指南》。

I. 物料有效期/复验期管理

物料、中间体有效期和（或）复验期的使用，应符合相关国家的适用法规，例如在中国药品市场上，无论是制剂药还是原料药，一律使用有效期，这与在国际原料药市场上复验期的广泛使用是有明显区别的。

对于有法定有效期和（或）复验期的物料，应遵循这些法定的有效期和（或）复验期；对于没有法定有效期或复验期的物料，企业可根据科学数据，必要时结合稳定性研究的结果，自行制定有效期和（或）复验期。

对药品的稳定性研究应遵循相关指南和药典的要求。对非药品类的原辅料和中间体的稳定性研究可参照相关指南，结合具体情况设计科学合理的稳定性研究方案。

有效期和（或）复验期的确定应结合物料本身的性质并且基于科学的标准。例如有机溶剂，或者有些特别稳定的物质（例如氯化钠），在适当的储存条件下确实可以长期保存和使用。在这些情况下有效期并不适用。

物料、中间体有效期和（或）复验期的改变应遵循变更管理程序。

供应商/生产商已定义有效期或复验期的外购物料，应遵循供应商/生产商标示的储存条件储存；特殊情况（例如药品生产工艺需要将该物料在不同的条件下储存）应能科学合理地证明对产品质量没有不良影响。

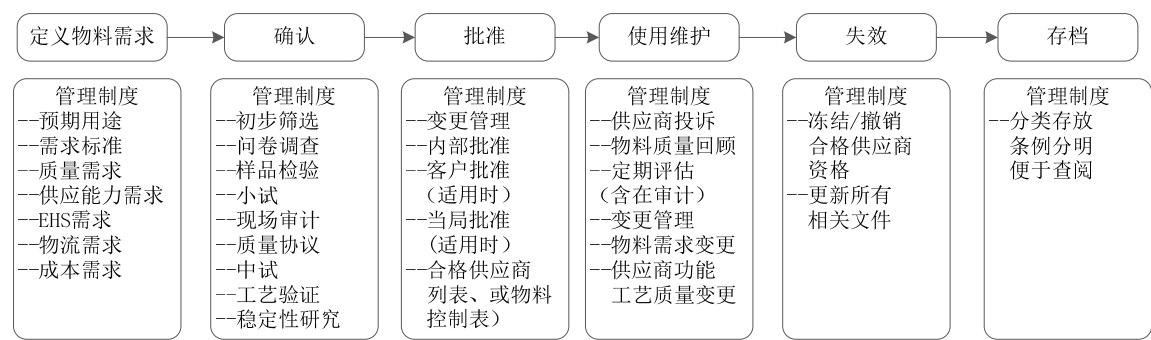
尤其是对于原料药企业：

- 长期存放或贮存在暴露于空气中的或热的或潮湿的环境中，对物料质量有不良影响的，应规定相隔一定时期进行复验，
- 物料在规定的有效期或复验期内贮存，如贮存条件遇到异常，应根据情况重新评估其对物料的影响，必要时进行复验。

2.3.2 供应商管理

供应商管理应遵循风险管理方法和生命周期模式，下图为供应商管理生命周期模式示例：

图 2-5 供应商管理生命周期模式示例



企业可以根据物料分类和物料需求标准决定不同类型供应商的管理要求，包括相应的：

- 供应商确认标准
- 审计周期
- 到货检验频次
- 变更控制标准
- 信息传递要求等

在应用于具体供应商时，还应考虑下列因素：

- 供应商的行业，适用法规和质量管理体系
- 供应商的信誉和合作历史等

企业应建立物料供应商审计和批准的操作规程，明确供应商的资质、选择的原则、质量评估方式、质量审计内容、评估标准、质量审计人员的组成及资质，确定现场质量审计周期以及物料供应商批准的程序。例如：

表 2-9 供应商分类及确认批准前提

供应商类别	确认批准前提
III 类物料 (关键物料) 供应商	* 供应商的调查问卷，质量协议等书面资料； * 检查并对比供应商的分析报告书上的结果和自己的检验数据(例如 3 个批号/3 批货物) 物料小试或试生产的总结报告，必要时包括稳定性试验结果 * 现场审计 *其它数据和资料（适用时）
II 类物料供应商	* 供应商的调查问卷，质量协议等书面资料； * 检查并对比供应商的分析报告书上的结果和自己的检验数据(例如 3 个批号/3 批货物) * 物料小试或试生产的总结报告，必要时包括稳定性试验 * 通常不需要进行现场审计，但当发生特定的质量事件时（例如物料有污染的风险或供应商近期的供货产品质量经常出现不合格），应考虑进行现场审计 * 其它数据和资料（适用时）
I 类物料供应商	* 供应商的调查问卷，质量协议等书面资料； * 检查并对比供应商的分析报告书上的结果和自己的检验数据(例如 3 个批号/3 批货物) *其它数据和资料（适用时）

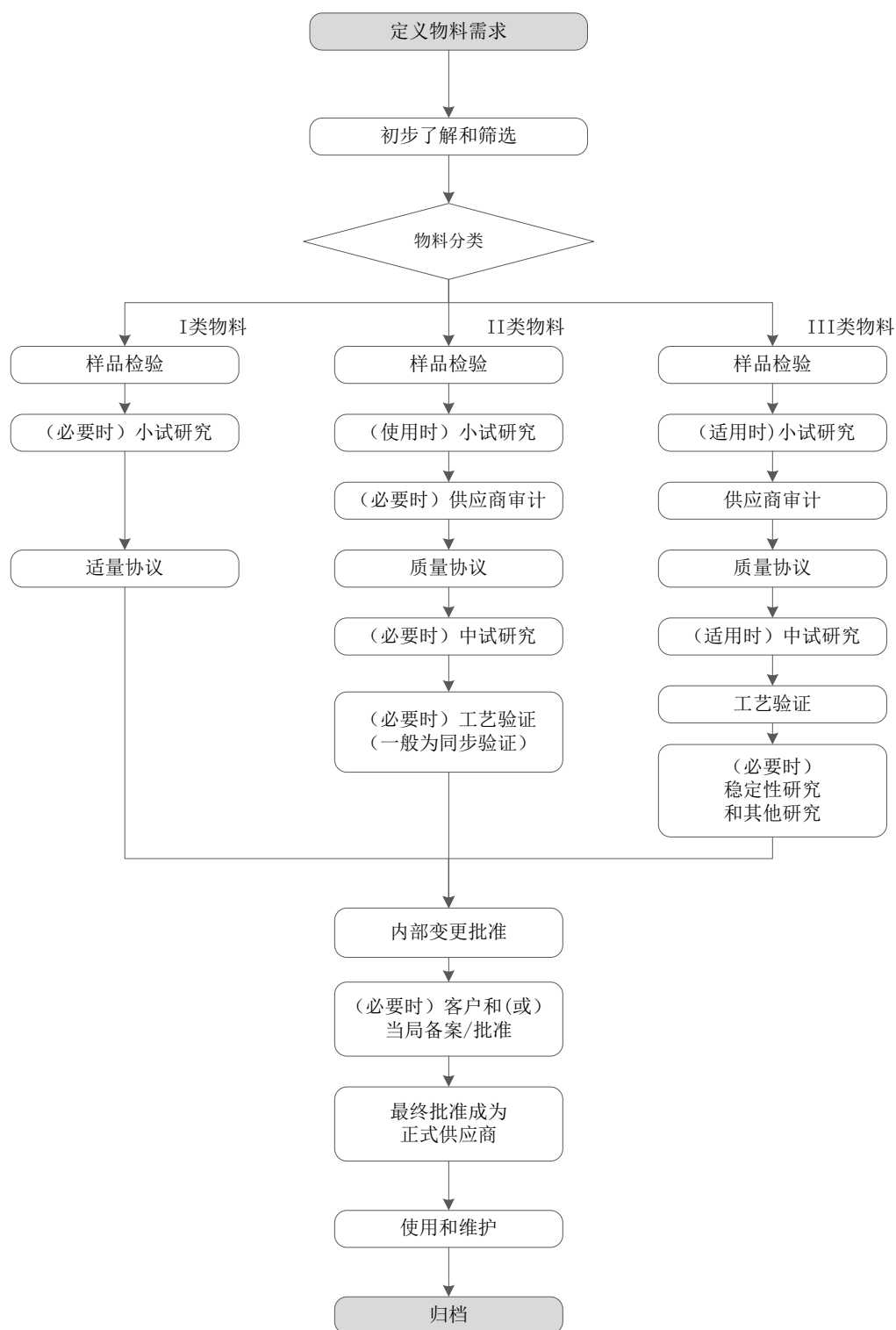
（仅供参考，企业应结合自身品种和工艺的特点建立适合本企业的供应商分级确认标准）

如有可能，药品企业应尽量优先从生产商处采购，以减少供应链的复杂性对产品质量的风险。对于生产商不同于供应商的，对物料质量风险的评估应针对生产商的生产工艺和质量体系进行，除非该物料对产品质量没有影响；同时应注意整个供应链的安全性、可追溯性和法规符合性（例如相关方的经营资质要求）。

供应商确认应遵循企业变更管理程序并符合相关注册法规的要求。

供应商确认流程举例如下（仅供参考，企业应结合自身品种/工艺的特点和组织机构建立适合本企业的供应商确认流程）：

图 2-6 供应商确认流程图示例



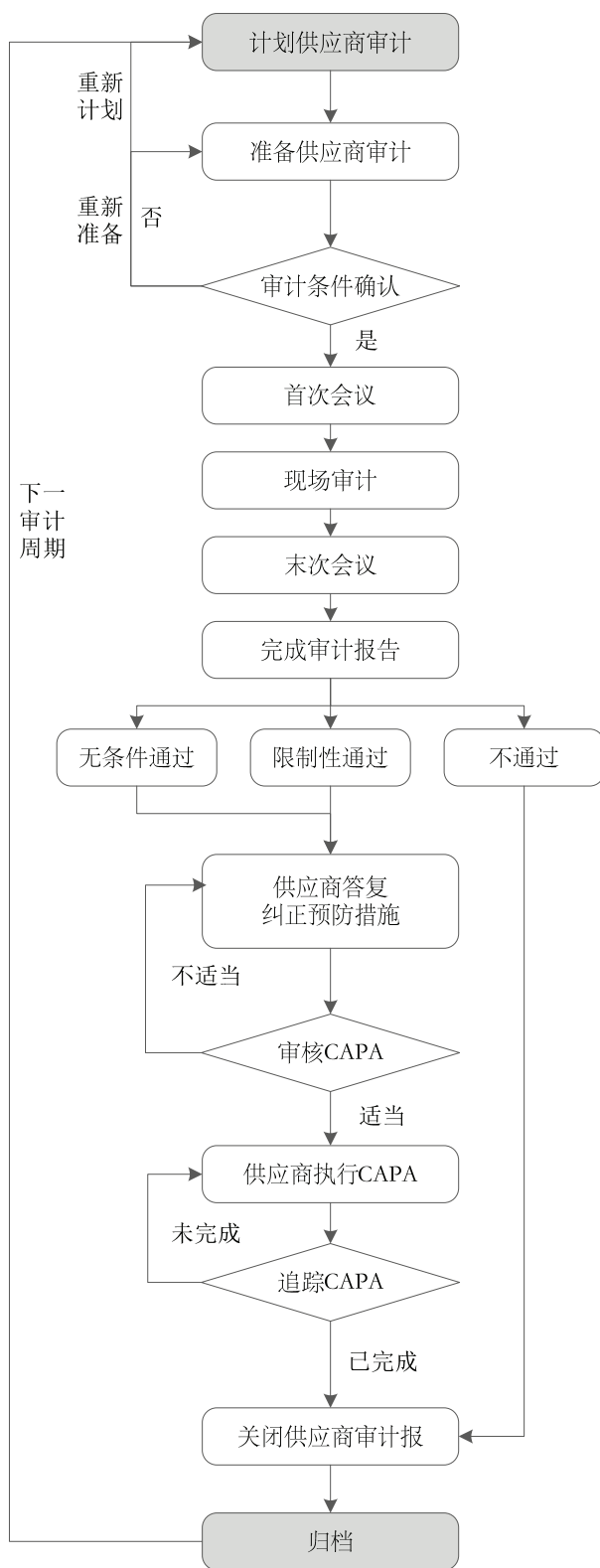
对供应商的评估通常需要跨职能团队（例如研发、生产、QC、QA、法规注册部门、采购部门、物料管理部门等）共同进行。

质量管理部门应指定专人负责物料供应商质量审计和质量评估。被指定的人员应具有相关的法规和专业知识，具有足够的质量审计和评估的实践经验。

对于企业委派外部人员或专家开展供应商审计的，应在委托合同中说明受委托方与被审计方是否存在利益关系。

现场质量审计应核实供应商资质证明文件和检验报告的真实性，核实是否具备检验条件。应对其人员机构、厂房设施和设备、物料管理、生产工艺流程和生产管理、质量控制实验室的设备、仪器、文件管理等进行检查，以全面评估其质量保证体系。现场质量审计应有报告。供应商审计流程举例如下：

图 2-7 供应商审计流程图示例



必要时，应对主要物料供应商提供的样品进行小批量试生产，并对试生产的药品进行稳定性考察。

质量管理部门对物料供应商的评估应至少包括：供应商的资质证明文件、质量标准、检验报告、企业对物料样品的检验数据和报告。如进行现场质量审计和样品小批量试生产的，还应包括现场质量审计报告，以及小试产品的质量检验报告和稳定性考察报告。

除物料生产商外，其它服务商（例如贸易商和运输商）必要时也应进行适当确认，以从整个供应链角度控制物料导致的质量风险。

例如对于非专用槽车运送的大宗物料，为避免来自槽车所致的交叉污染，可采用以下一种或数种方法：

- 清洁证书
- 对槽车前次运送微量残留物进行测试
- 对供应商的质量审计

质量管理部门应与主要物料供应商签订质量协议，在协议中应明确双方所承担的质量责任。

企业应采取措施以尽早获知与物料供应商和生产商的关键变更（例如在质量协议中规定关键变更的预先通知时间），以有效减少此类变更对药品企业

对批准采购的供应商和相关物料，企业应建立适当的控制系统，保证生产以及采购和使用的原辅料和包装材料正确无误。控制系统应与企业的品种、技术手段和生产情况相适应，其中包括：质量管理部门应向物料管理部门分发经批准的合格供应商名单，该名单内容至少包括物料名称、规格、质量标准、生产商名称和地址、经销商名称（如有）等，并及时更新。

合格供应商列表是药品企业广泛应用，控制物料的正确采购和入库验收的常用工具。合格供应商列表格式举例如下：

表 2-10 合格供应商列表模板示例

物料类别	物料名称	规格	质量标准	物料代码	供应商名称/地址	生产商名称/地址
III 类						
II 类						
I 类						

更为复杂的生产企业可能需要其它形式的供应商管理工具。比如说，企业内部多个品种、多个级别产品使用同一种但级别不同的物料，或者同一集团内部不同工厂针对不同用途共享同一个供应商列表，或者不同工艺和注册文件对同一物料有不同的使用限制，这时，简单列出物料名称和供应商名称的传统合格供应商列表格式就难以有效防止物料使用的差错。

一种可行的方式是使用改进后的合格供应商列表（下文称之为物料控制表），注明控制物料所需的全部关键信息，包括名称、规格、质量标准供应商、生产商、批准应用的品种、批准应用的工艺/规格/级别、批准的用途及其它必须的信息，能够有效控制物料的采购、验收和使用，防止差错的发生，以及自动提醒进行物料控制状态的定期更新。

物料控制表格式举例如下：

表 2-11 物料控制表格式示例

物料类别	物料名称	规格	质量标准	物料代码	供应商名称/地址	生产商名称/地址	批准应用品种	批准应用规格	批准的用途
III 类									
II 类									
I 类									

另外一种可能的方式是使用计算机化物料管理系统，请参见本指南 2.7 章节“确认与验证”的相关要求。

对经确认的物料供应商，企业应维护该供应商的确认状态，证明该供应商能始终如一地提供符合质量标准的物料。可通过但不局限于下列活动：

- （必要时）供应商投诉
- 物料质量回顾（作为产品质量回顾分析的一部分，包括物料质量检验结果、质量投诉和不合格处理记录等）
- 供应商定期评估（可结合质量和其它方面绩效指标进行综合评估；必要时（如物料出现质量问题或生产条件、工艺、质量标准和检验方法等可能影响质量的关键因素发生重大改变时）应进行现场审计或再审计）
- 变更管理（包括供应商发起的变更和客户制药企业发起的变更）（可根据不同变更的类型和对产品质量的不同影响，运用风险管理的方法设定不同的研究和审批标准，例如必要时预验证和同步验证方法的选择；例如决定是否应进行产品稳定性研究）
- 关于供应商变更管理的详细指导请参见第 4 章<变更管理>。

对于曾经批准为合格供应商，但由于各种原因暂时或永久性地不符合合格供应商标准的企业，制药企业应及时更新其合格供应商列表（或物料控制表等），冻结或撤销相关企业的资质，必要时应更新所有相关文件。

企业应对每家物料供应商建立质量档案，档案内容应包括供应商的资质证明文件、质量协议、质量标准、样品检验数据和报告、供应商的检验报告、现场质量审计报告、产品稳定性考察报告、定期的质量回顾分析报告等。供应商档案一般应永久保存。

2.3.3 原辅料和包材的质量控制

● 物料接收和初验

应有原辅料、与药品直接接触的包装材料和印刷包装材料接收的操作规程，所有到货物料均应检查，物料接收时需进行验收，用目检的方法检查每个或每组包装容器的标识是否正确（包括品名，如供货商所用名称与内部使用的名称不一致，应检查其相互关系）、容器是否损坏、密封是否受损、是否有损坏或污染的证据；并核对供应商提供的报告单是否符合供应商协议质量标准要求，是否与订单一致，是否来自于质量管理部门批准的供应商处。

物料的外包装应有标签注明规定的信息，必要时，还应进行清洁，发现外包装损坏或其它可能影响物料质量的问题，应向质量管理部门报告并进行调查和记录。每次接收均应有记录，记录包括：

- 交货单和包装容器上所注物料的名称；
- 企业内部所用物料名称和（或）代码；
- 接收日期；
- 供应商和生产商（如不同）的名称；
- 供应商和生产商（如不同）的批号；
- 接收总量和包装容器数量；
- 接收后企业指定的批号或流水号；
- 有关说明（如包装状况）。

到货物料和成品在接收或生产后应及时按待验管理，直至放行。待验状态可以通过不同的方式来实现，例如：分隔的区域，或通过一个已验证的电脑系统区分。这些系统或其他的区分方式同样可用于标识物料的状态。

● 物料取样

每批物料都应按照预定的书面程序取样进行检验（特殊情况下除外，例如违背安全和人员健康要求），取样量及取样数应符合恰当的标准，如考虑可变性、置信水平、精密度、供应商的质量保证水平、以往的产品质量的情况的统计结果及所需的检验量与留样量来确立的标准。

对于制剂企业而言，如果已建立了经过验证的程序，能够保证装有起始物料的每个容器的标签都正确无误。在这一前提下，选择一定比例的容器进行抽样是允许的。

这个验证程序至少要考虑如下方面：

- 生产企业和供应商的性质和状态，以及他们对 GMP 的理解；
- 起始物料生产企业的质量保证体系；
- 起始物料生产和质量控制的生产条件；
- 起始物料的性质以及使用该物料的药品。
- 在下列情况下，可采用经验证的程序，免除对每个容器中的起始物料进行鉴别检验的要求：
 - 起始物料来自只生产该品种的企业或工厂；
 - 起始物料直接来自生产企业，或者封装在生产企业的密闭容器内，同时要有诚信记录，另外购买者（制剂生产企业）或者官方认可的机构定期对物料生产企业的质量保证体系进行核查。

有下列情况者不能通过验证来减少取样或检测频率：

- 起始物料由中介机构（比如代理商）提供，不知道起始物料的生产企业或者没有对其进行核查；

- 用于非肠道给药制剂生产的起始物料。

包材的取样应至少考虑下列因素：

- 收到的数量，所要求的质量，包材的性质（例如内包材和（或）印刷性包装材料），生产工艺和通过审计等手段获知的供应商质量体系的信息。
- 其取样数量和方法应具备统计学意义并在书面程序中进行定义。

原料药的物料的取样可参考上述原则制定适当的程序。

对于没有历史数据的新供应商，在开始合作时按照一定的统计学方式进行取样，作为将来进行进一步评估的基础，是一种可行的方法。

负责取样的员工应经培训并具备取样所需的知识和能力；取样工具和取样方式不对样品的代表性、物料质量、人员健康和环境造成不良影响；物料的取样环境应与该物料的使用环境一致，取样时打开包装或容器、取样及取样后重新封口，都应防止污染产生，被取样的容器应有已取样标识。

物料取样的详细指导请参见《实验室控制体系 GMP 实施指南》和《物料系统 GMP 实施指南》。

- 物料的放行

应分别建立物料和产品批准放行的操作规程，明确批准放行的标准、职责，并有相应的记录。

- 物料的质量评价内容应至少包括生产商的检验报告、物料包装完整性、密封性的检查情况和检验结果。
- 物料的质量评价应有明确的结论，如批准放行、不合格或其它决定。
- 物料的放行应由指定人员签名批准放行。

原料药的生产过程中，原辅料和包材的质量控制有其特殊性：

- 进厂物料与现有的库存（如储槽中的溶剂或物料）混合前，应有正确标识，经检验合格后才可予以放行，应有防止将物料错放到现有库存中的书面操作规程。
- 工艺助剂、有害或有剧毒的原料、其它特殊物料或转移到本企业另一部门的物料可以免检，但必须取得供应商的检验报告，且检验报告显示这些物料符合规定的质量标准，还应对其容器、标签和批号进行目检，以确认这些物料。免检应说明理由并有正式记录。
- 除上条确定的免检物料外，应对每批物料至少做一项鉴别试验。如原料药生产企业有供应商审计系统时，供应商的检验报告可以用来替代其它项目的测试。

原料的质量标准应将日常检验项目以及不常做的项目或者针对新供应商的检测项目分别列出。有关的药典专论(如果有)是制订内控标准的依据。

为了检查供应商分析报告的可靠性，应当根据公司程序定期进行全检。定期检测的目的不仅是为了检查与标准的符合性，同时也是检验供应商提供的数据的可靠性。

2.3.4 生产物料管理

- 生产过程中物料

企业应对生产过程中物料的领取、传递、使用、暂存、退库、报废等环节的活动制定书面管理规定，保证生产过程中物料始终保持清晰的质量状态和可追溯性，并避免物料对生产环境和产品质量造成不良影响。

中间产品和待包装产品应有明确的标识，至少标明下述内容：

- 产品名称和企业内部的产品代码；
- 产品批号；
- 数量（如：毛重、净重、皮重）；
- 生产工序（必要时）；
- 产品质量状态（必要时，如：待验、合格、不合格、已取样）

使用完全计算机化的仓储管理系统进行识别的，则不必以可读的方式在标签上标出上述信息。

生产过程中物料收率和物料平衡的管理、物料和中间产品质量状态的转变和控制工艺管理、质量控制和产品放行相关内容。

应遵循工艺规程中有关生产物料储存和使用时限控制的规定，以保证中间产品和药品的质量。发生偏差时，应作为记录并进行评价。

生产物料储存条件和有效期的确定必要时应有适当数据的支持。

- 包装材料

企业应根据不同包装材料对产品质量影响程度的不同，选择适当的管理方式，例如可将包装材料分为以下几类：

- 印刷包装材料（包括标签）
- 与药品直接接触的包装材料（内包材）
- 与药品不直接接触的包装材料（外包材）
- 辅助类包装材料（例如封口胶、塑料扎扣、干燥剂等）
- 其它类型的包装材料（如适用）

包装材料应由专人按照操作规程发放，应采取措施避免混淆和差错，确保用于药品生产的包装材料正确无误。

一般与药品直接接触的包装材料和印刷包装材料的采购、管理和控制要求与原辅料相同。

应有印刷包装材料设计、审核、批准的操作规程。企业应确保印刷包装材料必须与药品监督管理部门批准的内容、式样、文字相一致，并建立专门的文档，保存经签名批准的印刷包装材料原版实样。

印刷包装材料的版本变更时，应特别注意采取措施，确保产品印刷包装材料的版本正确无误。采用包装前按需打印方式管理的标签，应特别关注标签电子模版的管理，以防止版本版本

控制和使用的错误。

如果标签由外部的印刷商负责印刷，应保证供应商印刷商保密协议，防止标签（尤其是标签模版）被泄漏；宜收回作废的旧版印刷模版并予以销毁。

印刷包装材料应存放在足够安全的区域内，以免未经批准人员进入。切割式标签或其它散装印刷包装材料应分别置于密闭容器内储运，以防混淆。

印刷包装材料应由专人保管，并按照操作规程和需求量计数发放，并进行数量平衡控制。

每批或每次发放的印刷包装材料或与药品直接接触的包装材料，均应有识别标志，标明所用产品的名称和批号。

过期或废弃的印刷包装材料或与药品直接接触的包装材料，应予以销毁并有相应记录。

2.3.5 储运

2010 版 GMP 要求物料和产品的发放及发运应符合先进先出和近效期先出的原则。应注意先进先出和近效期先出实际上还是两个不同的原则，企业应在程序中定义清楚，如果二者冲突时，哪一个优先的原则。

- 物料储存

物料、中间体和成品应当以适当的方式储存以使其质量免受不利因素的影响，包括光照，时间，温度和湿度的影响。必要时应有监控储存条件的措施并进行确认。

仓库中应当有足够的空间来进行有效的移动而不致于损坏物料，并且能够进行清洁。将物料离墙足够的距离储存是良好的实践。

理想的状况下，仓库的地板应当轻微倾斜以避免积水。

不合格物料应进行标识并严格置于隔离控制状态下，防止未经批准而用于生产。

仓储区内的原辅料应有适当的标识，应至少标明下述内容：

- 指定的物料名称和企业内部的物料代码；
- 企业接收时设定的批号；
- 物料质量状态（如：待验、合格、不合格、已取样）；
- 有效期或复验期。

使用完全计算机化的仓储管理系统进行识别的，则不必以可读的方式在标签上标出上述信息

对于原料药：可在室外存放的物料，应存放在适当容器中，有清晰的标识，并在开启和使用前应进行适当清洁。应特别注意能否保持清晰的标识，是决定物料是否能在室外存放的关键因素之一。

- 特殊物料的储存

特殊物料的储存应遵循相关法规的要求。根据物料的安全数据和法规要求，以下物料应分类（如，高活性的物料，青霉素类，麻醉药品，毒性的，易反应的，易爆化学品，含碘和放射性物质，有潜在危险的生物制剂），并有专门的库房储存，储存区与周围环境区应隔离。

依据危险品性质及万一发生泄漏和火灾的化学互克性，物料应分开储存。

其他分类物料的储存遵循以上原则。

对有温度储存要求的物料，应配备适当的技术装置，储存区应装备适当的温度偏差报警系统。需采取措施将温度偏差引起的不良影响降低至最小。

- 物料的运输

物料和产品的运输应能满足质量保证需要，对储运条件有特殊要求的物料和产品，其运输条件应予确认。例如药品通过运输公司第一次发往位于不同气候带的国家或地区时，推荐对运输过程进行适当的研究，通常称为运输研究（shipping study），运输验证或运输条件确认。

制药企业应与运输公司通过合同（协议）形式明确相互责任，以及确保运输方理解并遵循所规定的运输要求。

【实例分析】

案例 1：某质量协议摘要

	质量协议 XXXXXX & XXXXXX	页码: 55/332
		发布日期:
		修订编号:

合同缔结方:	
客户	
XXXXXX	
以下简称为甲方（合同给予方）	
和	
供应商	
XXXXXX	
以下简称为乙方（合同接受方）	
甲方（合同给予方）	乙方（合同接受方）

质量负责人	质量负责人
姓名: 质量总监 XXXXXX	姓名: 质量总监 XXXXXX

1.0	法规依据 依据 XXXXXX 法规，合同给予方（甲方）与合同接受方（乙方）签订本质量协议。
2.0	目的 本质量协议的目的是清晰地定义甲方和乙方在履行附件 1 包含的产品或服务时的各自所应承担的职责，以保证本协议范围内的所有活动符合中国、欧盟、美国和日本的现行药品生产质量管理规范（cGMP）。 本质量协议清楚地规定了质量授权人（Qualified Person, QP）或质量负责人在针对本协议范围内的每批产品进行放行时，完全承担其相应职责的合作方式。
3.0	范围 本协议的条款适用于乙方为甲方所提供的产品的控制，生产，检验，包装，储存和销售。 附件 1: 本质量协议包括的产品和服务清单 附件 2: 合同方联系人和负责人列表 附件 3: 产品质量标准 附件 4: 检验报告单样本 附件 5: 随货发送的文件 清单 附件 6: 应控制、监测和记录的特殊储存和运输条件 附件 7: 批号和有效期系统

	责任	甲方 (XXXXXX)	乙方 (XXXXXX)
4.0	信息传递		
4.1	乙方 必须持有相关产品的有效的生产许可证。		✓
4.2	如果甲方希望乙方遵循其尚未知悉的特殊的的规定或指南，甲方必须书面通知乙方并获得乙方的书面同意。	✓	
4.3	甲方要求时，乙方必须及时提供额外的相关信息。		✓
4.4	乙方必须通知 甲方任何关于生产工艺、生产地址、销售流程、原料、质量标准、分析方法或批发商的变更。 未经双方书面同意，不得进行变更。		✓

4.5	乙方必须保证不得实行对供应给甲方的物料有不良影响的活动或工艺。		✓
5.0	标签模版, 信息传递		
5.1	不适用。		
6.0	起始物料和直接接触产品的包装材料		
6.1	乙方 必须保证所有原料符合其质量标准。		✓
6.2	乙方将保证物料的所有 内包材符合其质量标准。		✓

7.0	生产/质量控制	甲方 (xxxxxx)	乙方 (xxxxxx)
7.1	乙方对相关产品的生产和质量控制应符合上市许可 (Marketing Authorizations, MA) 的规定负责。		✓
7.2	乙方必须证实该产品在发货前已被完全放行。		✓
7.3	乙方必须确保所有过程中的物料可追溯性。		✓
7.4	乙方将针对所有产品按照内控标准和注册标准进行 全项检验, 并保证“检验报告书”(请参见附件 4 的报告书实例)同时符合内控标准和注册标准的要求。		✓
7.5	乙方应保证发给甲方的产品应符合“先进现出”(‘first in first out’, FIFO) 的原则, 除非甲方书面同意采用替代性方法。		✓
7.6	乙方负责起草和执行稳定性研究方案。		✓
7.7	乙方必须对产品进行留样。		✓
7.8	乙方必须保证, 所有用于生产该产品的物料以及该产品本身均符合其质量标准和分析方法的规定。		✓
7.9	如果乙方要修改检验方法中的任何步骤, 必须获得甲方的预先批准。		✓
7.10	乙方必须以检验报告书的形式向甲方提供检验数据报告。		✓
7.11	乙方必须按照规定的期限储存原始数据, 最短 5 年, 或储存至其成品有效期后一年。		✓

8.0	文件	甲方 (xxxxxx)	乙方 (xxxxxx)
8.1	如果甲方提出要求, 乙方将提供相关产品的生产、包装、检验和销售记录。		✓
8.2	乙方 必须逐批发放《检验报告书》(Certificate of Analysis, COA), 《质量符合证书》以及与运输过程相关的文件等形式, 证明发给甲方的产品符合相关要求 (见附件 6)。		✓
8.3	乙方 应保证与该产品相关的生产、检验和包装记录应至少保存至制剂成品有效期后一年或至少 5 年。		✓
9.0	产品放行		
9.1	乙方负责检验供应给甲方的相关产品并保证其符合相应的质量标准, 并且负责将其放行给甲方。		✓
9.2	乙方 必须通过《GMP 符合证书》的形式 (请参见附件五中《GMP 符合证书》的例子) 通知甲方关于偏差, 超标结果 (OOS), GMP 不符合问题, 质量调查, 投诉或其它质量受权人在批放行前应考虑的所有信息。		✓
9.3	甲方 质量负责人将依赖乙方的质量负责人的放行证明, 确认每批乙方放行的产品均已按照本质量协议的规定进行了生产, 包装, 检验和放行。	✓	✓
9.4	甲方 的质量负责人负责在成品销售和发运之前进行签字放行。	✓	✓

10.0	审计	甲方 (xxxxxx)	乙方 (xxxxxx)
10.1	xxxxxx 审计员定期对甲方和乙方的生产设施进行审计,以保证双方的活动均遵循药品生产质量管理规范(cGMP)	✓	✓
10.2	乙方应制定整改计划,对审计发现的偏差进行整改,必要时应与甲方进行沟通。		✓
10.3	甲方 质量管理部门依靠 xxxxxx 审计员的审计以确认乙方符合药品生产质量管理规范(cGMP)的要求。	✓	
11.0	法规事务		
11.1	乙方 将遵循变更管理程序,在获得必要的当局批准之前,不进行对产品的合成、生产和质量控制有任何影响的变更。		✓
11.2	甲方 和乙方将通过变更管理系统将即将生效的法规事务变更通知对方。	✓	✓
11.3	甲方和乙方将相互通知对方,监管当局所发布的,对相关产品的生产、包装和检验可能产生潜在影响的任何规定,指南或其它信息。	✓	✓

12.0	发货前提, 储存和运输	甲方 (xxxxxx)	乙方 (xxxxxx)
12.1	甲方和乙方同意进行运输研究的必要性,并将讨论确定其详细要求,以证明所提议的产品运输方法对产品质量没有影响。	✓	✓
12.2	乙方在将产品发运给甲方前,必须检查和记录产品包装、标签、和防篡改密封装置的完整性。		✓
12.3	乙方必须自行,或者通过 12.2 协议条款的方式,确认运输条件符合相关要求。		✓
12.4	甲方 在接收产品时,必须核实产品包装、标签、和防篡改密封装置的完整性。	✓	
12.5	对有特殊储存和运输条件要求的产品: 乙方必须在符合 GMP 的规定条件下储存产品。乙方负责确认运输过程中产品的质量,安全性和有效性不受影响。。		✓
12.6	对没有特殊储存和运输条件要求的产品: 乙方必须在符合 GMP 的适当条件下储存产品。乙方负责确认运输过程中产品的质量,安全性和有效性不受影响。。		✓
13.0	转包		
13.1	未获得甲方的书面批准,乙方不得将相关产品的任何生产、检验、包装活动转包给第三方;如获得批准进行转包,乙方仍对转包给第三方的活动承担全部责任。		✓

14.0	召回/退货/拒绝	甲方 (xxxxxx)	乙方 (xxxxxx)
14.1	甲方 负责启动产品召回	✓	
14.2	甲方 和乙方 负责退货和拒绝物料的管理和谐调。	✓	✓
14.3	甲方 和 乙方 必须保存销售和发货记录,保证必要时能进行产品召回。	✓	✓
15.0	投诉		
15.1	乙方将调查甲方关于该合同产品的生产、检验或包装的投诉,制定纠正措施,防止被投诉问题再次发生。对关键投诉,乙方将在 2 周内向甲方提供书面报告;对非关键投诉,乙方将在 30 天内向甲方提供书面报告。		✓

16.0	条款生效与变更		
16.1	本质量协议在甲方和乙方质量管理部门签署本协议及每一个附件后生效。 本质量协议正文的修订需要双方对整个质量协议重新进行批准。 附件的修订和批准可单独进行，不一定需要双方对整个质量协议重新进行批准。	✓	✓

附件 1

本质量协议包括的产品和服务清单

本质量协议包括的产品为下列原料药：

产品	剂型	规格	有效期	甲方物料代码	质量标准	备注

附件 2

合同方联系人和负责人列表

甲方

职务	姓名	联系电话	联系地址/ E-mail
质量负责人			
投诉负责人			
物流负责人			
法规符合负责人			

乙方

职务	姓名	联系电话	联系地址/ E-mail
质量负责人			

投诉负责人			
物流负责人			
法规符合负责人			

附件 3

产品质量标准

产品名称: xxxxxx –

文件编号: xxxx

生效日期:

项目	检测方法	限度	是否法定标准	备注

附件 4

检验报告单样本

附件 5

随货发送的文件清单
(注: 必要时可包括样本)

附件 6

应控制、监测和记录的特殊储存和运输条件

产品	剂型	储存条件	包装

附件 7

批号和有效期系统

批号系统:

有效期/复验期系统：

修订历史

修订编号	修订人	生效日期	修订原因

案例2：

Failure of your quality unit to ensure that materials are appropriately tested and the results are reported。

质量部门未能保证对物料进行适当的检验并报告检验结果。

For example, your firm used the infrared spectra for the raw material (b)(4), lot # Y584-090301, tested on March 5, 2009, to support the release of two subsequent incoming lots of (b)(4) # Y584-090401 and # Y584-090701。

例如，2009 年 3 月 5 日，贵公司用原料(b)(4) Y584-090301 批的红外图谱对 Y564-090401 和 Y584-090701 两个批号进行放行。

Your firm used the IR spectra for one lot to approve and release two subsequent incoming lots. This practice is unacceptable and raises serious concerns regarding the integrity and reliability of the laboratory analyses conducted by your firm。

你们公司采用一批物料的红外图谱放行后面两批的做法不可接受的，这使人严重怀疑你们实验室检验的真实性和可靠性。

2.4 产品工艺管理

【背景介绍】

药品的生产工艺过程对药品的最终质量起到至关重要的作用，应该在整个药品生命周期的过程中对药品生产工艺过程进行有效的控制和管理。药品的生产工艺过程是在药品研发过程中建立起来的，并通过技术转移实现在药品生产厂进行生产，在药品生产过程中通过对产品工艺过程进行有效的监控保证工艺过程的稳定性。

药物开发阶段的目标是设计产品及其生产工艺过程能够始终如一的提供期望的性能，来满足患者、卫生保健专业人士、药政部门和内部客户的需求。在药品研发过程中，应根据药物本身的理化特性正确选择剂型，设计合理的处方与工艺，满足不同给药途径的需要，来提高生物利用度和临床疗效。药品生产工艺过程产生于药品开发阶段。药品工艺过程开发的方法在 ICH Q8 进行了详细描述。不包含在本指南内

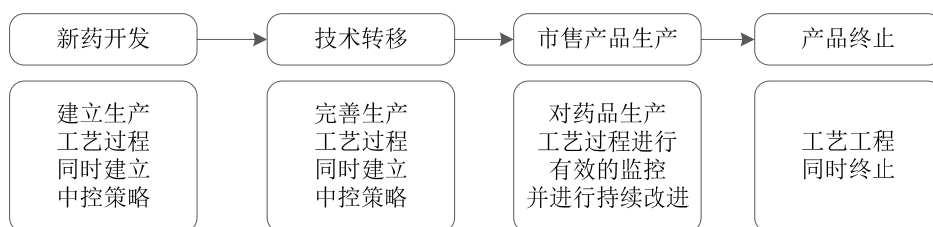
技术转移阶段是将药品生产工艺过程从药品开发阶段转移到生产阶段或者从工厂内向工厂外进行转移，在转移过程中所获得的经验是以后生产过程中建立中间控制策略和持续改进的基础。

市售生产阶段对药品生产工艺过程进行有效的监控并推动持续改进。有效的中间控制策略应能够保证按照既定生产工艺过程所生产的产品达到预期的质量标准，同时应不断的确定和评估改进机会，使得药品生产工艺过程保持持续稳定地状态。

工艺过程管理流程图

工艺管理应遵循风险管理方法和生命周期模式，下图为生产工艺过程管理生命周期模式示例：

图 2-8 生产工艺过程管理生命周期模式示例



2.4.1 技术转移

【实施要点】

药品技术转移是指将药品的知识、技术以及相关的产品和工艺过程从研发者或持有者转移到接收者的过程。技术转移应用的范围包括：首次转移—产品从研发阶段转入生产阶段；二次转移—已上市产品在不同生产企业间的互相转移

药品技术转移基本流程：

A. 建立项目负责人及项目组

应由转移方（研发部门/原生产商）和接收方共同组建药品技术转移项目组，项目负责人应由接收方担任。转移小组的人员背景构成还应包括但不限于下列方面：

- 研发部门（转移方）；
- 生产部门（转移方/接收方）；
- 质量部门（转移方/接收方）；
- 物资管理部门（转移方/接收方）；
- 工程部（如适用）（转移方/接收方）

B. 建立项目计划和时间表

转移过程中首先由项目负责人建立时间表和各项转移任务的职责；协调并跟踪工厂间的项目进程。

C. 技术文件准备和传递

项目负责人应与转移方（研发部门或原生产厂）联系获取必需的文件和样品以及帮助，包括：

- 注册文件中的化学、生产和控制部分；
- 原料供应商和标准；
- 产品和药品包装样品；
- 对产品和/或生产工艺、产品检验的技术培训。

D. 变更控制

转移过程中项目负责人启动工厂的产品变更控制，并进行法规符合性评估以及差距分析。

E. 项目转移

项目转移过程中质量、生产及物料管理部门需获取的相关信息分别为：

（1）质量部门：

- 转移方（研发部门/原生产商）和接收方之间的生产合同技术内容；
- 原辅料、包装材料和中间产品的内部标准以及产品质量报告；
- 分析方法验证或分析方法转移以及稳定性研究方案。

（2）生产部门：

- 生产处方、生产规程、包装处方和包装规程；
- 制备工艺验证方案；
- 图纸（如冲模、铝塑板图纸）建立批号、有效期的表示方法；
- 包装设计和样品试机；设备和系统能力和资格确认；
- 设施及公用系统能力和资格确认

（3）物资管理部：

- 原辅料供应商信息；
- 包装材料供应商；
- 制备并批准包装设计；
- 准备用于试机的包装设计样品。

F. 验证

验证作为技术转移一部分，接受方应该在技术转移开始阶段就应该着手考虑验证。

技术转移验证应该考虑以下方面：

- 系统确认（例如设备、设施、通用工程、自控、计算机）

接收方应比较被转移的工艺过程需要的设备、设施与目前具备的设备、设施的差异。确定是否需要新购置或改造现有设备设施。对购置或改造现有设备设施进行系统或单元水平评估，如果属于直接影响或关键系统就应该进行确认。

- 清洁验证

接收方应评价被转移工艺过程的清洁要求是否影响目前清洁验证状态，如果有影响应进行清洁验证。理解被转移工艺过程的清洁知识（清洁方法、清洁溶剂、残留物质等）。

- 分析方法验证

- 对采用药典方法应至少进行系统适应性确认。
- 集团内部进行实施分析方法转移，比较转移方和接收方实验室的设备和能力，按照既定的方案两方共同进行样品检验。
- 集团外部进行分析方法验证。

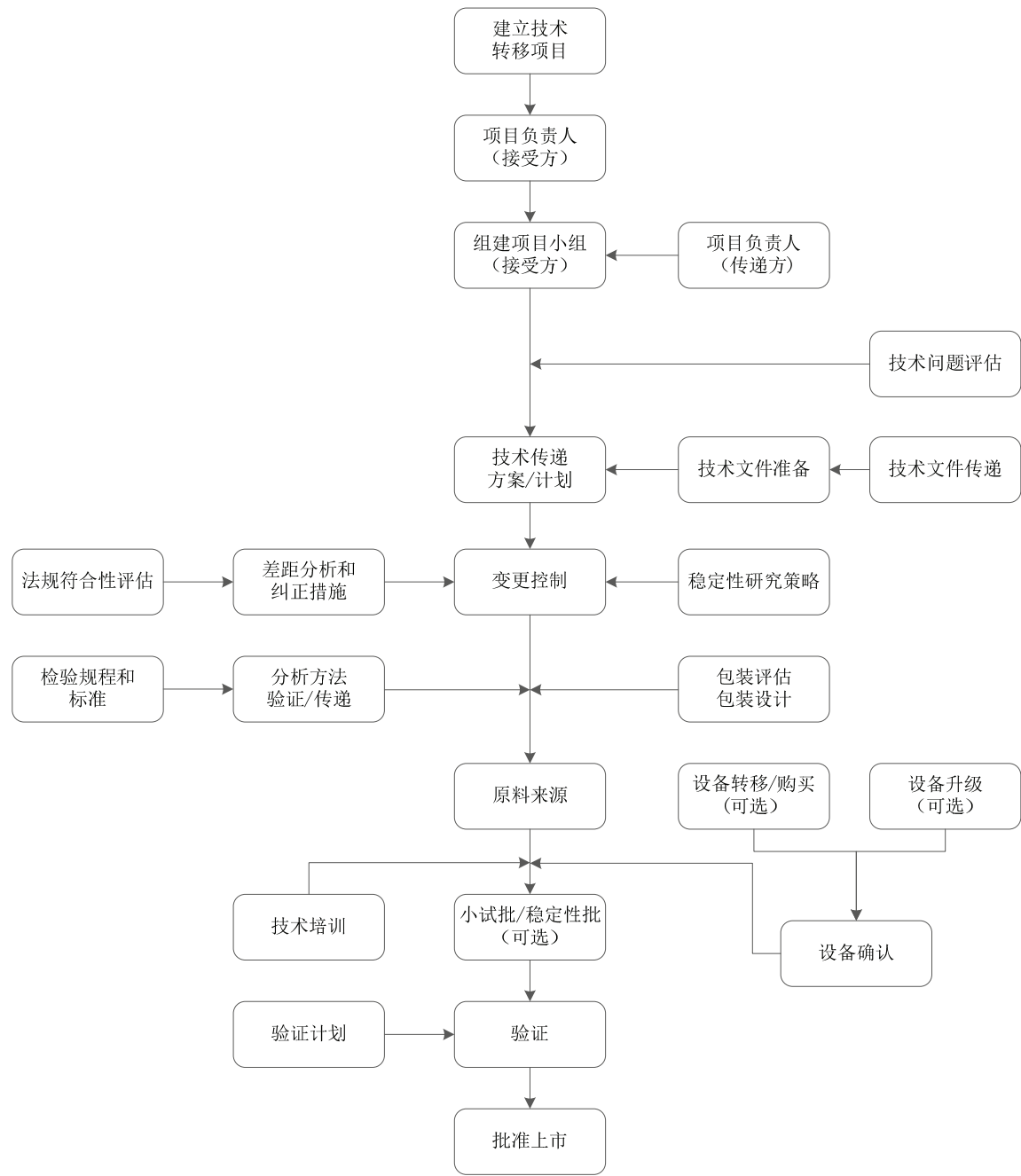
- 工艺验证

首先检查工艺验证准备工作是否已经完成，包括设备、设施、系统确认、清洁验证策略、分析方法验证。然后通过风险评估的方法确定预验证批次以及验证的范围和方法。

G. 批准上市

完成所有转移任务之并提交所有文件进行市场注册后，方可以进行市售生产。

图 2-9 技术转移项目流程图



【实例分析】

1. 组建转移项目团队

转移方（研发部门/原生产商）和接收方共同组建药品技术转移项目团队

姓名	职责	功能区域	地点/业务部门	电话	说明
	产品转移项目经理 (接收方)				
核心团队					
	质量/技术分析				
	生产（接收方）				
	物资（接收方）				
	协调人（转移方）				

2. 确定工艺过程转移类型

转移类型	检查所有适用项
生产	☐
包装	☐
内包装	☐
外包装	☐

3. 建立转移过程的策略

行动计划	Yes	No
资金投资	☐	☐
设备转移	☐	☐
设备购买	☐	☐
设施升级或改造	☐	☐
其它转移花费	☐	☐
试验批	☐	☐
稳定性	☐	☐
注册批	☐	☐
生物等效性批	☐	☐
验证策略	☐	☐
由潜在的法规影响而引起的大的改变	☐	☐

4. 进行技术风险评估

转移项目团队通过风险评估确定转移项目的风险级别

风险分析	高	低	正常
转移的技术风险	☐	☐	☐

5. 转移过程的重要项目

建立转移项目时间表和各项转移任务的职责

重要项目	预计完成日期	负责人
转移项目计划		
文件审阅/数据收集		
设备/设施的确认，如可用性采购		

分析方法确认		
小试 & 稳定性试验批		
稳定性数据		
工艺验证		
包装工艺		
注册---开始文件归档		
转移工作的最终批准		

6 设施和设备

6.1 转移项目团队应对设施和设备进行评估，确认设施和设备能力能够符合法规要求同时确保药品生产工艺过程得以实现，主要包括如下方面：转移方和接收方生产和包装厂房设施比较；转移方和接收方生产设备和模具比较；转移方和接收方包装设备和模具比较

6.2 项目比较列表

生产/包装设施			
项目	转移方	接收方	评价

6.3 根据比较结果确定是否进行设备升级如：设备转移；设备采购

6.4 需要设备升级改造的项目要完成设备设备确认。

7 生产处方和工艺工艺过程

7.1 转移项目团队应对生产处方和工艺工艺进行评估，确认生产处方和工艺工艺能够符合法规要求同时确保药品生产工艺过程得以实现，主要包括如下方面：转移方和接收方处方比较；转移方和接收方物料来源比较；评估原料来源变化；转移方和接收方生产工艺流程比较；转移方和接收方生产工艺步骤比较；清洁方法和溶剂（如果适用）；转移方和接收方包装材料比较

7.2 项目比较列表

生产处方和工艺工艺过程			
项目	转移方	接收方	评价

7.3 根据比较结果确定项目转移策略包括：生产工艺过程转移策略；分析方法转移策略；稳定性策略

8.变化对法规的影响

转移项目团队应对转移过程中所有变化进行评估确认这些变化是否对法规有影响。

变化对法规的影响		
转移方	接收方	潜在的法规影响

9.安全环保方面要求

转移项目团队应对安全环保方面进行评估，确认安全环保方面能够符合法规要求。

10. 项目转移过程需要完成文件

在项目转移过程中应制备生产工艺规程；包装工艺规程；分析方法标准操作规程；验证方案，稳定性研究方案，等。

2.4.2 中间控制（In-process control IPC）

【法规要求】

《药品生产质量管理规范》2010 修订版：

第十二条 质量保证应确保符合下列要求：

5. 确保中间产品所需的控制以及其它中间控制得到实施

第十五条 质量控制的基本要求：

确保中间产品所需的控制以及其它中间控制得到实施

第二百零九条 应进行中间控制和必要的环境监测，并予以记录。

第二百三十条 检验

6. 所有中间控制（包括生产人员所进行的中间控制），均应按经质量管理部门批准的方法进行，检验应有记录。

第二百一十三条 包装期间，产品的中间控制检查应至少包括下述内容：

1. 包装外观；
2. 包装是否完整；
3. 产品和包装材料是否正确；
4. 打印信息是否正确；
5. 在线监控装置的功能是否正常。

样品从包装生产线取走后不应再返还，以防止产品混淆或污染。

第二百二十三条 物料和不同生产阶段产品的检验应至少符合以下要求

（七）所有中间控制（包括生产人员所进行的中间控制），均应按经质量管理部门批准的方法进行，检验应有记录。

【背景介绍】

中间控制（In-process controls, IPC）也称过程控制，指为确保产品符合有关标准，生产中对工艺过程加以监控，以便在必要时进行调节而做的各项检查。可将对环境或设备控制视作中间控制的一部分。

中间控制主要包含两方面的内容，一方面对关键工艺过程参数何关键质量特性进行监测确保工艺过程的稳定，另一根据监控结果对工艺过程进行可控调节来保证工艺过程的稳定。

关键工艺参数（Critical process parameters CPP）是指影响关键质量特性的生产工艺过程步骤。关键工艺步骤可以有一个或几个关键过程参数。

关键质量特性（CQA Critical Quality Attributes）指物质（药品或活性成分）具备的直接或间接影响物质安全、鉴别、强度、纯度的物理，化学，微生物方面特性。

【实施指导】

药品生产企业应建立生产工艺过程监控体系以确保生产过程一直处于受控状态。有效的监控体系应能够保证持续的工艺能力和控制来满足产品质量同时通过数据的获取与收集，确定持续改进机会。

应使用质量风险管理方法建立中间控制策略、监测控制的方法和频率。在新产品开发过程中和产品技术转移和工艺放大过程中所获得的对工艺过程和产品知识可以作为建立生产中间控制策略的基础。

中间控制的是在生产过程全部完成前实施的检查和监控，其策略应：

- 确定影响工艺性能和产品质量的可变因素，并通过持续改进来减少或控制这些可变因素来提高工艺过程的稳健性；
- 能够及时地对生产工艺过程进行反馈/前馈，并根据需要采取适宜的纠正措施和预防措施保证连续的生产过程处于受控状态；
- 包含所确定的工艺参数与产品质量特性的测量与分析工具，例如：数据管理和统计工具；

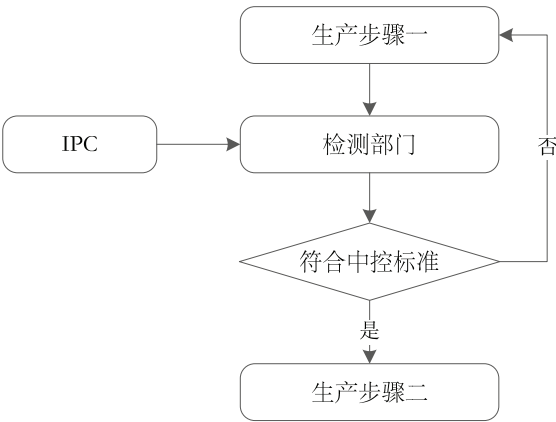
生产过程中通过检测、记录生产参数来实现质量控制，中间控制的内容可以包括：

- 生产过程中关键工艺参数（CPP），如温度
- 产品的关键质量特性（CQA），如重量，硬度，脆碎度
- 操作人员的测量值，如时间
- 对环境的测量数据，如压差，尘埃粒子数
- 中间产品全面的检测

若测量的结果表明需要对工艺过程进行调整来保证该工艺过程和产品符合预先规定的范围和标准，那么这个调整的过程应该在中间过程方案中事先确定好。必要时应启动变更管理、偏差调查、超标管理、纠正和预防措施，确保工艺过程始终处于受控状态。

工艺过程控制通过中间控制实现如下图：

图 2-10 中间控制示意图



在一个关键工艺步骤终点或单元操作结束时，检测部门对中间体关键质量特性进行测量，根据监控结果判断是否符合预定可接受标准，如果符合要求则按照工艺流程进行入到下步工序，如果不符合要求则需继续进行此工艺步骤或对生产工艺进行调节直到监控结果符合预定可接受标准。

【实例分析】

下表为片剂中间控制示例，企业应根据自身工艺过程需要确定中控项目和标准。

片剂：

工艺过程	关键工艺参数控制（CPP）	关键质量特性（CQA）
干法制粒	加料速度	外观 粒度分布 松比容/密比容 休止角（流动性）
	辊轮压力	
	辊轮速度	
	滚轮间距	
	粉碎机速度	
	筛网尺寸	
湿法制粒	溶液泵液速度	外观 含量均匀度（如果适用）
	造粒溶液量	
	搅拌速度	
	剪切速度	
	造粒时间	
沸腾床干燥	进气温度	外观 水分 粒度分布
	排气温度	
	进气风门	
	排气风门	

	干燥时间	
混合	混合机速度	含量均匀度
	转数/混合时间	粒度分布 比容
压片	速度	外观
	主压力	硬度 厚度 脆碎度 崩解时限/溶出度 含量 含量均匀度
包衣	进气温度	外观 崩解时限/溶出度
	排气温度	
	喷液泵速度	
	进气流量	
	喷枪速度	
	锅速	
	喷枪-片面距离	
铝塑包装	冲切速度	外观 渗漏
	加热板温度	
	密封站温度	
	冷却水温度	

2.4.3 返工/重新加工

【法规要求】

《药品生产质量管理规范》2010 修订版：

第一百四十二条 不合格的制剂中间产品、待包装产品和成品一般不得进行返工。只有不影响产品质量、符合相应质量标准，且根据预定、经批准的操作规程以及对相关风险充分评估后，才允许返工处理。返工应有相应记录。制剂产品不得进行重新加工

第一百四十二条 对返工或重新加工或回收合并后生产的成品，质量管理部门应考虑需要进行额外相关项目的检验和稳定性考察。

第二百四十四条 某些情况下，持续稳定性考察中应额外增加批次，如重大变更或生产和包装有重大偏差的药品应列入稳定性考察。此外，任何采用非常规工艺重新加工、返工、或有回收操作的批次，也应考虑列入考察，除非已经过验证和稳定性考察。

下表中列出了美国、欧盟和 ICH 针对返工和重新加工的相关指南

表 2-12 返工重新加工相关指南列表

机构或组织	文件名称
美国食品药品监督管理局 (FDA)	Sec. 211.115 Reprocessing. 返工 制定并遵循不合格品返工程序，并且返工程序能够确保返工后产品符合原有产品的质量标准。 没有质量控制部门的批准不允许进行返工。。
欧洲药品管理局 (EMA)	5.61 不合格的物料和产品均应有清晰的标志，并存放在单独的质量控制区内，既可退回给供应商，也可在一定条件下返工，或作报废处理。不管采用哪种方式处理，均须经授权人员批准并有相应记录。 5.62 不合格产品的返工应属例外。只有不影响最终产品质量、符合质量标准，且根据预定、经批准的规程对相关风险评估后，才允许返工处理。返工应有相应记录。 5.63 只有经预先批准，方可将以前生产的所有或部分批次的合格产品，在某一确定的生产工序合并到同一产品的一个批次中予以回收。应对相关的质量风险（包括可能对产品有效期的影响）进行适当评估后，方可按预定的规程进行回收处理。回收应有相应记录。 5.64 对返工处理后或回收合并的产品，质量控制部门应考虑需要进行额外的检验。 从市场上退回并已脱离药品生产企业控制的产品应予销毁，除非对其质量无可置疑；只有经质量控制部门根据书面规程严格评价后，方可考虑将退回的产品重新发放销售、重新贴签，或在后续的批次中回收。评价时，应考虑产品的性质、所需的特殊储存条件、产品的现状、历史，以及发放与退回之间的间隔时间等因素。即使有可能利用基础化学方法从退货中重新加工回收原料药，但如对产品质量存有任何怀疑时，就不应再考虑产品的重新发放或重新使用。任何退货处理均应有相应记录。
ICH Q7	Reprocessing 返工 14.20 通常，取不合格的中间体或 API 重新进入工艺并且对其进行重结晶或其它原有工艺步骤的必要的多种化学或物理步骤是可接受的。如果大部分批次均须再处理，则应将其列入标准生产工艺中。 14.21 若生产过程控制试验表明，某一步工艺反应不完全，须继续执行该步工艺，则被认为是正常工艺步骤的一部分而非属再处理。 14.22 I 除非已明确列入工艺规程，将未反应的物料重新引入生产工艺步骤并重复化学反应则被认为是再处理。此种再处理方式须先进行仔细评估以确保中间体或 API 的质量不受可能形成的副产物和反应过度产物的不利影响。 14.3 Reworking 重新加工 14.30 在对不合格产品返工之前，应对其不合格的原因进行调查。 14.31 经过返工的批次必须通过适当的评估、试验、稳定性试验如有必要以及记录以标明其质量与按原工艺生产的产品是一致的。同步验证通常是对返工程序较为适合的验证方法，这就要求有一个方案详述返工程序，包括如何进行以及预期的结果。若只有一个批次须返工，则可写一个书面报告，一旦接收即可放行该批产品。 14.32 必须提供对每一批返工产品杂质概括及其正常产品杂质进行比较的程序。当日常分析方法不能满足时返工产品的鉴定时，应采用附加的其它方法。

以上法规清楚说明，返工/重新加工两个定义的区别在于，对不合格中间体或原料药的再加工，这一过程是否不同于常规的生产工艺，一个或者数个生产工艺规程范围内的常规工艺过程被重复用于一批中间产品或者原料药的再加工，就认为是返工；如果对不合格品采取的加工方式不在常规工艺规程的规定之内，就应该被看做重新加工。

中国 GMP 和 ICHQ7 对返工和重新加工都进行了界定，而欧盟 GMP 和美国 cGMP 只对返工进行了阐述，而对重新加工提及很少。对于制剂来讲是不允许进行重新加工，因为制剂的生产与原料药和中间体的生产相比，允许发生偏差的范围更小，质量的风险更大。重新加工的偏离程度要大于返工，其质量风险往往也大于返工。

各国法规对于返工和重新加工都强调与按照正常工艺生产的区别，在处理过程中都要求使用质量风险评估进行管理，在返工和重新加工过程中根据风险水平不同采取必要评估和控制措施，保证返工和重新加工的产品符合患者用药安全要求。

【实施指导】

A. 返工和重新加工对比表：

	返工 (Reprocessing)	重新加工 (Reworking)
定义	将某一生产工序生产的不符合质量标准的一批中间产品或待包装产品的一部分或全部返回到之前的工序，采用同样的常规生产工艺进行再加工，以符合预定的质量标准。	将某一生产工序生产的不符合质量标准的一批中间产品或待包装产品的一部分或全部，采用不同于常规生产工艺进行再加工，以符合预定的质量标准。
适用范围	制剂药和原料药	原料药
常见案例	原料药： 例如将产品返回原工艺进行重新溶解精制，或重结晶； 例如将中间体或产品返回原工艺进行离交处理；等 制剂药： 例如将未混合均匀的组分（中间产品）返回原工艺进行再次混合	原料药： 例如使用不同于原工艺的有机溶剂进行重新结晶，或离心洗晶； 例如使用不同于原工艺的温度参数进行干燥；等 制剂药：不适用。

B. 药品制剂和原料药返工/重新加工对比表：

	药品制剂	原料药
返工	返工和重新加工区分不明显	返工和重新加工区分明显
	返工不常见	返工比较常见
	返工很少能提高药品质量（可能导致负面影响）	返工通常能提高原料药质量
重新加工	制剂产品不得进行重新加工	允许进行重新加工
		一般应进行同步工艺验证，额外相关项目的检验和稳定性考察
		受注册要求和客户质量协议的限制

C. 返工及重新加工的原则：

- 无论是对于返工或重新加工，当导致物料或产品不合格的根本原因尚未调查清楚，无法据此对返工或重新加工的风险进行有效评估时，不应进行返工或重新加工。

- 返工和重新加工均应获得质量管理部门的预先批准；对返工和重新加工批次进行的评估、额外检测及稳定性试验等均应进行详细的记录。
- 重新加工的产品必须指定唯一的可追踪的产品批号。
- 重新加工的操作必须由经过培训的有资质的人员完成。

对返工或重新加工进行风险评估时，应考虑下列因素：

- 法规对重新加工的产品在流通市场或进一步深加工市场的文件要求
- 应进行同步稳定性研究（除非已有数据证明返工/重新加工对产品稳定性无影响。
- 开始重新加工和上次生产结束之间的时间的评估
- 首次应用的重新加工过程应进行验证，同时应考虑对注册影响。
- 评估对下游工序和产品的影响
- 产品的质量、安全性、鉴别和纯度
- 中间控制结果和发放检验结果。
- 可能引入的新的降解产物和杂质。
- 其他潜在的分析检测需要，以评估返工/重新加工的有效性
- 产品的均一性
- 当正常的检验方法不足以测量重新加工产品的性状时，可以应用额外的分析方法。当此额外的分析方法没有经过验证时，必须有文件证明该方法的适用性。

D. 返工/重新加工流程

（1）返工：

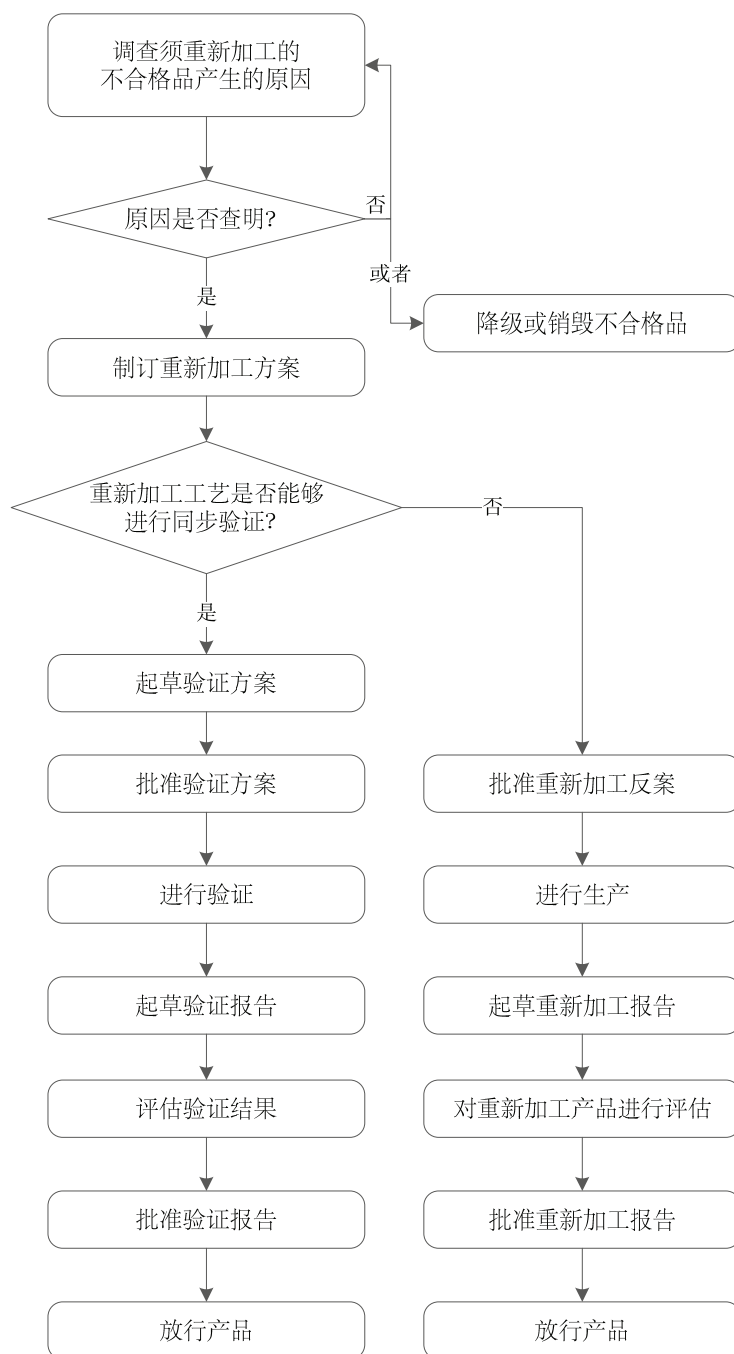
按偏差程序调查结束后，由生产部门按照原有工艺规程执行返工。

（2）重新加工

- 对不合格品，由生产部门按相关程序（例如偏差处理程序，OOS 程序，退货程序等）程序调查其根本原因：
 - 如果原因无法查明，由生产部继续调查或在不合格品无法降级情况下，销毁此不合格品。
 - 如果原因已查明，则由生产部和/或研发部门制定重新加工方案，必要时，研发部门应对不合格品先进行小试，根据小试情况制定重新加工方案，报质量部门审核批准后实施。
- 如果由于同样的原因失败而产生足够多的不合格品，可以满足至少三个批次的重新加工所需，则对重新加工工艺进行同步工艺验证。可由生产部门负责起草验证方案，报质量管理部门审核批准后，由生产部门执行重新加工工艺验证，起草验证报告。
- 如果没有足够多的不合格品（同样的失败原因造成），来满足验证所需：
 - 生产部和/或技术部门制订重新加工方案；
 - 须报质量部门批准；

- 由生产部组织按批准的方案进行重新加工；
- 生产结束，检测或补充测试完成后，由生产部起草一份报告，报质量批准，以决定是否放行产品。
- 所有的重新加工批次：
 - 由质量部门对重新加工批次进行杂质谱分析，并与正常工艺生产的批次进行比较，对原料药，验证批次/或无法进行验证时生产的所有批次进行加速/长期稳定性研究。
 - 由生产、质量部门对重新加工批次进行评估，重新加工批次只有其质量与正常工艺生产的产品相同或优于正常工艺生产的产品时，经 QA 审核验证报告或一份书面的报告（无法进行同步验证时的报告）才能放行产品，否则应降级或销毁重新加工产品。
 - 对重新加工批次进行的评估、测试及稳定性测试应进行详细的记录。
 - 重新加工的产品，为了进行明显的识别，其重新加工批号应明显不同于正常批次的批号。

图 2-11 重新加工流程图



2.5 环境控制

【法规要求】

《药品生产质量管理规范》2010 修订版：
第四十八条 应根据药品品种、生产操作要求及外部环境状况等配置空调净化系统，使生产区有效通风，并有温度控制、必要的湿度控制和空气净化过滤，保证药品的生产环境符合要求。

根据 GMP 的要求，制药企业要对药品的生产环境进行必要的控制，以避免环境对药品的污染。制药企业要对药品的生产环境的控制主要体现在以下四个方面：

- 厂房设备：包括厂房设备的设计、选型、安装、改造、操作、清洁和维护等要求。具体条款见中国新版 GMP 第四章“厂房与设施”和第五章“设备”。
- 空气：包括洁净级别、通风、温湿度和压差等要求。具体条款见中国新版 GMP 附录一第三章“洁净度级别及监测”。
- 人员：包括人员的健康、培训、卫生、更衣、洁净区行为和操作规范等的要求。具体条款见中国新版 GMP 第三章第四节“人员卫生”。
- 物料：包括物料的清洁、消毒、贮存、包装材料和防止交叉污染等要求。具体条款见中国新版 GMP 第九章“生产管理”。

本章节将主要针对其中 GMP 关于洁净级别、洁净区监测以及监测结果的趋势分析进行描述。同时还将涉及不同洁净级别对产品、人员、物料等的要求。

【背景介绍】

中国新版 GMP 在洁净区的洁净级别的划分方面和 98 版 GMP 有了很大的不同。98 版 GMP 将洁净区的洁净级别划分为百级、万级、十万级和三十万级四个级别；中国新版 GMP 划分为 A、B、C、D 四个级别。中国新版 GMP 洁净级别的改变不只是命名形式上的改变，而是从限度标准、监测方法和适用剂型及其生产工序等的全面改变。而且，98 版所规定的 30 万级是中国自行规定的洁净级别，在欧盟和 FDA 的 GMP 中均无对应的洁净级别，目前，原来指定 30 万级的口服液体和固体制剂、腔等非无菌制剂生产的暴露工序区域已经提升到了 D 级。中国新版 GMP 和 98 版 GMP 在限度项目、监测状态以及剂型指定洁净级别等的差异。

- 限度项目和监测状态的对比见下表：

表 2-12 新旧 GMP 限度项目和检测状态对比

	尘埃粒子	微生物
98 版 GMP	静态：0.5μm 和 5.0μm	静态：沉降菌和浮游菌
中国新版 GMP	静态和动态：0.5μm 和 5.0μm	动态：沉降菌、浮游菌和表面微生物

- 部分剂型及其生产工序适用洁净级别的对比见下表：

表 2-13 新旧 GMP 部分剂型及其生产工序适用洁净级别的对比

中国新版GMP		98版GMP	
最终灭菌产品			
洁净级别	生产工序	洁净级别	生产工序
A(C 级背景)	高污染风险的产品灌装或灌封	100	大容量注射剂的灌封
C	产品灌装（或灌封） 高污染风险产品的配制和过滤 眼用制剂、无菌软膏剂、无菌混悬剂等的配制、灌装（或灌封） 直接接触药品的包装材料和器具最终清洗后的处理	10000	注射剂的稀配、滤过 小容量注射剂的灌封 直接接触药品的包装材料的最终处理
D	轧盖 灌装前物料的准备 产品配制和过滤(指浓配或采用密闭系统的稀配) 直接接触药品的包装材料和器具的最终清洗	100000	注射剂浓配或采用密闭系统的稀配
非最终灭菌产品的无菌生产			
洁净级别	生产工序	洁净级别	生产工序
A(B 级背景)	处于未完全密封状态下产品的操作和转运，如产品灌装（或灌封）、分装、压塞、轧盖等 灌装前无法除菌过滤的药液或产品的配制 直接接触药品的包装材料、器具灭菌后的装配以及处于未完全密封状态下的转运和存放	100	灌装前不需除菌滤过的药液配制 注射剂的灌封、分装和压塞 直接接触药品的包装材料最终处理后的暴露环境
B	处于未完全密封状态下的产品置于完全密封容器内的转运 直接接触药品的包装材料、器具灭菌后处于密闭容器内的转运和存放	—	—
C	灌装前可除菌过滤的药液或产品的配制 产品的过滤	10000	灌装前需除菌滤过的药液配制 供角膜创伤或手术用滴眼剂的配制和灌装

D	直接接触药品的包装材料、器具的最终清洗、装配或包装、灭菌	100000	轧盖 直接接触药品的包装材料最后一次精洗的最低要求
非无菌产品			
洁净级别	生产工序	洁净级别	生产工序
D	口服液体和固体制剂、腔道用药（含直肠用药）、表皮外用药品等非无菌制剂生产的暴露工序区域及其直接接触药品的包装材料最终处理的暴露工序区域，应参照“无菌药品”附录中 D 级洁净区的要求设置，企业可根据产品的标准和特性对该区域采取适当的微生物监控措施。	100000	非最终灭菌口服液体药品的暴露工序 深部组织创伤外用药品、眼用药品的暴露工序 除直肠用药外的腔道用药的暴露工序 直接接触药品的包装材料最终处理的暴露工序洁净度级别应与其药品生产环境相同
—	—	300000	最终灭菌口服液体药品的暴露工序 口服固体药品的暴露工序 表皮外用药品暴露工序；直肠用药的暴露工序 直接接触药品的包装材料最终处理的暴露工序洁净度级别应与其药品生产环境相同
原料药			
洁净级别	生产工序	洁净级别	生产工序
A(B 级背景)	无菌原料药的粉碎、过筛、混合、分装	100	法定药品标准中列有无菌检查项目的原料药的精制、干燥、包装
D	非无菌原料药精制、干燥、粉碎、包装等生产操作的暴露环境应参照“无菌药品”附录中 D 级标准设置。	300000	法定药品标准中没有无菌检查项目的原料药的精制、干燥、包装

【实施指导】

通过以上两个表格可以知道，中国新版 GMP 在洁净级别方面和 98 版相比有了非常大的变化：

2.5.1 洁净级别的划分

中国新版 GMP 在洁净级别的划分方面和欧盟 GMP 基本一致。另外，国外还有 2 个非常重要的洁净级别划分标准：FDA Guidance for Industry 和 ISO 14644。下面就将这几个规范所划分的洁净级别及其限度标准对比如下：

A. 悬浮粒子的限度标准

表 2-14 悬浮粒子限度标准

悬浮粒子最大允许数/立方米										
中国新版GMP & EU GMP					FDA Guidance for Industry			ISO 14644		
	静态		动态			动态				
洁净级别	0.5μm	5.0μm	0.5μm	5.0μm	洁净级别	0.5μm	5.0μm	洁净级别	0.5μm	5.0μm
A [*]	3520	20	3520	20	-	-	-	4.8	-	20
B	3520	29	352000	2900	100	3520	-	5	3520	29
-	-	-	-	-	1000	35200	-	6	35200	293
C	352000	2900	3520000	29000	10000	352000	-	7	352000	2930
D	3520000	29000	-	-	100000	3520000	-	8	3520000	29300

*1) A级洁净级别以≥5.0μm的尘粒为限度标准等同ISO 4.8

中国新版 GMP、欧盟 GMP、FDA Guidance for Industry、ISO14644 规范的洁净级别的对应关系归纳如下：

表 2-15 洁净级别标准的对比

ISO14644 洁净级别	中国新版GMP & EU GMP 洁净级别	FDA Guidance for Industry 洁净级别
4.8	A	-
5	B(静态)	100
6	-	1000
7	B(动态)、C(静态)	10000
8	C(动态)、D(静态)	100000

B. 微生物限度的动态标准

表 2-16 微生物限度的动态标准对比

洁净区微生物监测限度									
中国新版GMP & EU GMP					FDA Guidance for Industry			USP<1116>	
洁净级别	浮游菌 cfu/m ³	沉降菌 (φ90mm) cfu/4小时	表面微生物		洁净级别	浮游菌 cfu/m ³	沉降菌 (φ90mm) cfu/4小时	表面微生物	
			接触碟cfu/碟	五指手套cfu/手套				接触碟cfu/碟	衣服手套cfu/碟
A	< 1	< 1	< 1	< 1	100	1	1	3(含地面)	3(手套) 5(衣服)
-	-	-	-	-	1000	7	3	-	-
B	10	5	5	5	10000	10	5	5 10(地面)	10(手套) 20(衣服)
C	100	50	25	-	100000	100	50	-	-
D	200	100	50	-	-	-	-	-	-

备注:

1) ISO 14644无微生物限度的标准;

2) Guidance for Industry中提及应进行表面微生物的监测, 但是并未给出具体限度, 因此, 列出USP<1116>的限度供大家参考。

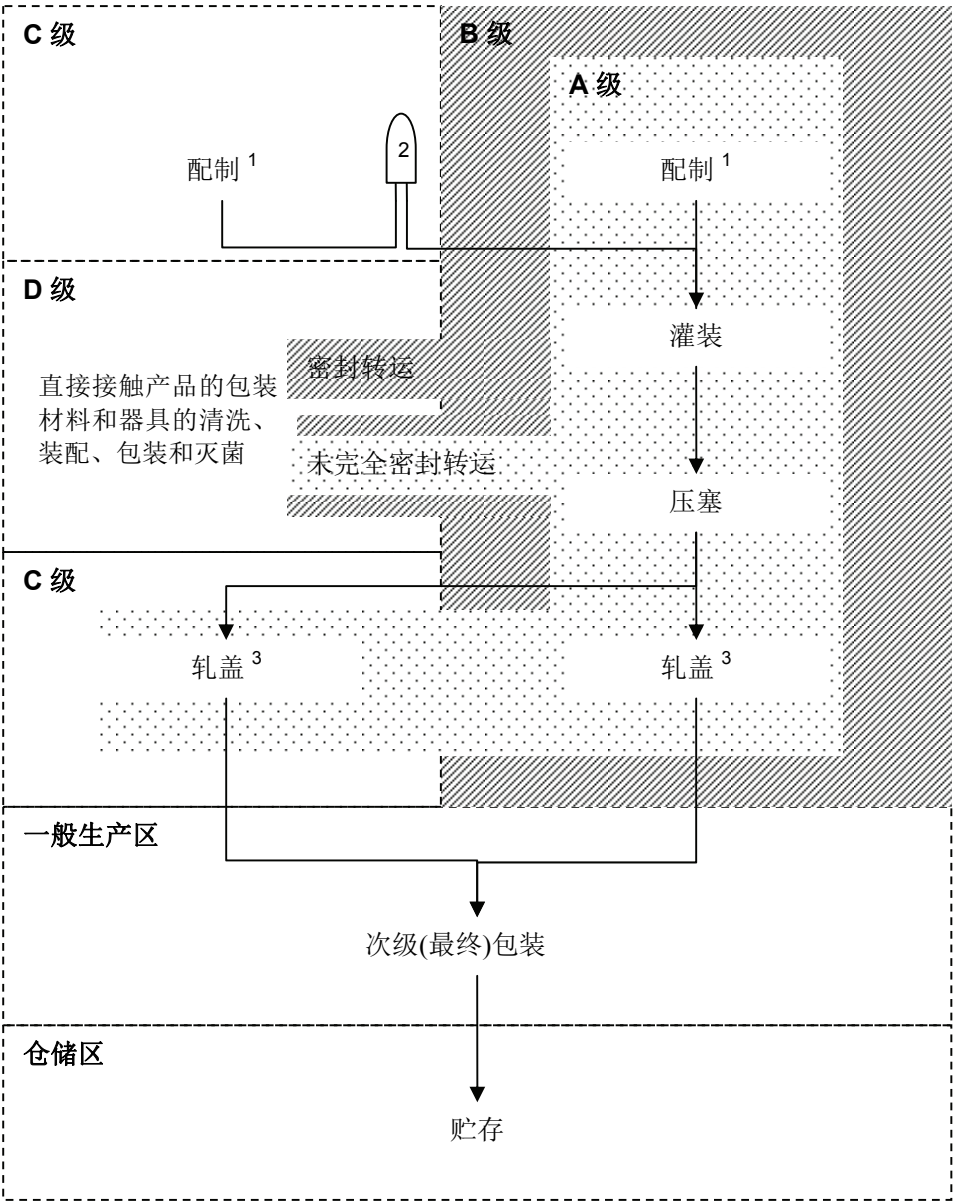
C. 产品及工序与指定的洁净级别

生产产品的洁净室的洁净级别的设置, 主要取决于以下因素:

- 产品的剂型, 例如: 无菌产品、口服制剂、局部用药的生产区洁净级别不同;
- 生产工序, 例如: 同一产品的不同工序, 配制、混合、过滤、灌装、包装等, 其洁净级别也不同;
- 生产过程的特征, 例如: 生产设备是密闭系统或开放系统, 则其生产区的洁净级别也不同;
- 工序被污染的风险程度, 例如: 产品操作是否会暴露在环境中, 高污染风险的工序一般将会设置较高的洁净级别。

中国新版 GMP 已经具体规定的各种剂型产品及其工序的生产区的洁净级别, 而且, 新规定和 98 版 GMP 要求的差异已在“背景介绍”中进行了对比。中国新版 GMP 关于非最终灭菌无菌产品的洁净级别设置的具体要求示例如下:

图 2-12 非最终灭菌的无菌产品的洁净级别的分布示例



备注：

- 配制工序放在 C 级的前提是配制后药液须经过除菌过滤，否则，配制工序应放在 B 级背景下的 A 级；
- 除菌过滤。一般情况下，除菌过滤宜安装第二只已灭菌的除菌过滤器再过滤一次药液。最终的除菌过滤器应尽可能接近灌装点。
- 因为轧盖前产品被视为处于未完全密封状态，所以，一般轧盖工序放在 B 级背景下的 A 级；另外，中国新版 GMP 还规定“轧盖也可在 C 级背景下的 A 级送风环境中操作。A 级送风环

境应至少符合 A 级区的静态要求”。“由于轧盖会产生大量的微粒，应设置单独的轧盖区域并设置适当的抽风装置”。但抽风装置不应改变气流流向。

- 欧盟 GMP 关于无菌产品轧盖的要求为：
 - 压塞后的产品应尽快轧盖；
 - 轧盖可以以无菌操作的形式完成，也可以在无菌区外以洁净的方式完成。采取后一种形式时，压塞后产品要在 A 级环境保护下运离无菌操作区，此后的轧盖也应有单向流送风进行保护。

D. 洁净区的控制

为保证洁净区满足相应的洁净级别，需对洁净区的一些关键因素进行控制，例如：厂房设备、工服和卫生等。

(1) 厂房设备

厂房设备的设计、建造、改造和维护必须符合药品生产要求，便于清洁、操作和维护，应能最大限度避免污染、交叉污染、混淆和差错，并且不得对药品质量带来负面影响。

- 无菌生产的 A/B 级区内禁止设置水池和地漏。在其它洁净区内，水池或地漏应有适当的设计、布局和维护，以降低微生物污染，并安装易于清洁且带有空气阻断功能的装置以防倒灌。同外部排水系统的连接方式应能防止微生物的侵入。
- 更衣室应按照气锁方式设计使更衣的不同阶段分开，以尽可能避免工作服被微生物和微粒污染。
 - 更衣室应有足够的换气次数。更衣室后段的静态级别应与其相应洁净区的级别相同。必要时，可将进入和离开洁净区的更衣间分开设置；
 - 气锁间两侧的门不应同时打开。可采用连锁系统或光学或（和）声学的报警系统防止两侧的门同时打开；
 - 更衣室的不同阶段可以采取物理隔断的方式分开，例如条凳、门或出入口等；
 - 更衣室要有存放个人物品（如，衣服，雨伞，饰物等）的区域；
 - 更衣室要有储存和提供洁净工服和消耗品（如：手套、口罩、头套等）的区域；
 - 更衣室要有明确的更衣程序，并最好以图示的形式予以显示；
 - 一般情况下，洗手设施只能安装在更衣的第一阶段；
 - 更衣室应有大尺寸的镜子用于检查更衣的效果。
- 除传送带本身能连续灭菌（如隧道式灭菌器）以外，传送带不得在 A/B 级区与低级别洁净区之间穿越。

(2) 工服

工作服及其质量应与生产操作的要求及操作区的洁净度级别相适应，其式样和穿着方式应能满足保护产品和人员的要求。各洁净区的着装要求规定如下：

- D 级区：应将头发、胡须等相关部位遮盖。应穿合适的工作服和鞋子或鞋套。应

采取适当措施，以避免带入洁净区外的污染物。

- C 级区：应将头发、胡须等相关部位遮盖，应戴口罩。应穿手腕处可收紧的连体服或衣裤分开的工作服，并穿适当的鞋子或鞋套。工作服应不脱落纤维或微粒。
- A/B 级区：应用头罩将所有头发以及胡须等相关部位全部遮盖，头罩应塞进衣领内，应戴口罩以防散发飞沫，必要时戴防护目镜。应戴经灭菌且无颗粒物（如滑石粉）散发的橡胶或塑料手套，穿经灭菌或消毒的脚套，裤腿应塞进脚套内，袖口应塞进手套内。工作服应为灭菌的连体工作服，不脱落纤维或微粒，并能滞留身体散发的微粒。

个人外衣不得带入通向 B、C 级区的更衣室。每位员工每次进入 A/B 级区，都应更换无菌工作服；或至少每班更换一次，但须用监测结果证明这种方法的可行性。操作期间应经常消毒手套，并在必要时更换口罩和手套。

洁净区所用工作服的清洗和处理方式应确保其不携带有污染物，不会污染洁净区。工作服的清洗、灭菌应遵循相关规程，并最好在单独设置的洗衣间内进行操作。

（3）卫生

卫生是防止产品被污染的重要措施之一，因此，企业应制定卫生准则来保证环境的洁净。卫生准则一般应包括但不局限于如下内容：

- 门窗、地面、墙壁和操作台面的清洁消毒的方法、频率和责任人等；
- 使用的清洁剂和消毒剂，消毒剂如需交替使用则应制定相应的替换周期；
- 人员卫生要求，包括勤洗手、勤剪指甲等；
- 洁净区行为规范，包括在洁净区不佩戴手表、饰物，不得化妆，不得裸手直接接触产品等；
- 传染病或体表有伤口的人员不得从事直接接触药品或对药品质量有不利影响的生

产。员工患病应有汇报制度。

企业应定期对在洁净区工作的员工进行操作纪律、卫生和微生物方面的培训。对于需进入洁净区的外部人员也需进行适当的培训、指导和监督。

2.5.2 洁净区的监测

洁净区需要通过监测来证明其是否符合 GMP 的相关要求。监测的项目主要包括：温湿度、压差、尘埃粒子、微生物等。下面，我们就分别论述一下这些主要项目的监测要求。

A. 温湿度

98 版 GMP 对温湿度规定“无特殊要求时，温度应控制在 18~26℃，相对湿度控制在 45%~65%”。中国新版 GMP 对温湿度已经不在做任何限度推荐，其具体规定如下“温度、相对湿度等其它指标取决于产品及操作的性质，这些参数不对规定的洁净度造成不良影响”。企业应根据其产品或工艺的特性来自行设置温湿度的限度，并制定监测的频率。

B. 压差

洁净室应设置适当的压差, 以保证正确的气流方向, 避免环境对产品的污染。中国新版 GMP 在压差限度方面也 和 98 版 GMP 有了很大的不同, 下表对比了 98 版 GMP 和中国新版 GMP 的压差限度, 并介绍 EU GMP、FDA Guidance for Industry 和 ISO 14644 关于压差的要求:

表 2-17 压差要求对比表

规范	压差要求
98版GMP	空气洁净级别不同的相邻房间之间的静压差应大于5帕, 洁净室(区)与室外大气的静压差应大于10帕。
中国新版GMP	洁净区与非洁净区之间、不同级别洁净区之间的压差应不低于10帕斯卡。
EU GMP	相邻洁净区房间之间的压差应为10 ~ 15Pa
FDA Guidance for Industry	相邻洁净区房间之间的压差应为10 ~ 15Pa(关门状态)
ISO 14644	洁净度级别不同的相邻洁净室或洁净区的压差通常应该在5-20Pa之间, 使门能够打开, 也能避免由于紊流引起的交叉流动。

关于压差的监测:

- 中国新版 GMP 中有如下规定
 - 应在压差十分重要的相邻级别区之间安装压差表。
 - 压差数据应定期记录或者归入有关文档中。
- FDA Guidance for Industry 有如下规定
 - 每个生产班次都应连续的监测压差, 并按规定频率进行记录;
 - 任何关于压差的报警或偏离都应进行调查。

C. 尘埃粒子的监测

洁净区的一个重要要求就是尘埃粒子受控, 因此对洁净区的尘埃粒子的含量需要进行定期的监测。98 版 GMP 没有明确规定相应的监测方法, 一般, 企业会采用 “GB/T 16292 - 1996 医药工业洁净室(区)悬浮粒子的测试方法” 的规定来进行监测; 中国新版 GMP 规定 “测试方法可参照 ISO14644-1” 。

本节将依据 ISO14644-1, 从监测状态、采样和结果处理等几个方面来论述洁净区尘埃粒子的监测, 并且部分内容会涉及和 GB/T 16292 - 1996 的对比。

- 监测状态

中国新版 GMP 规定净区尘埃粒子的监测有 “静态” 和 “动态” 两种状态。

“静态”就是指所有生产设备均已安装就绪，但没有生产活动且无操作人员在场的状态。在进行“静态”监测时，需注意应在生产操作全部结束，操作人员撤离生产现场并经 15～20 分钟（指导值）自净后进行监测。

“动态”就是指生产设备按预定的工艺模式运行并有规定数量的操作人员在现场操作的状态。

另外，ISO 14644 还定义了“空态”。“空态”就是指厂房设施已经建成，所有动力已接通并运行，但无生产设备、物料和人员在场的状态，一般适用于新建洁净区的监测，空态”监测完成后，才会进一步进行“静态”和“动态”监测。

● 采样

一般使用离散粒子计数器或光散射粒子计数器进行采样监测。监测用仪器应该按规定的方法和频率进行检定并且有检定证书，其操作应严格遵循仪器的说明书。

○ 采样点

采样应在规定的采样点上进行。采样点的设置包括采样点的位置和采样点数目的设置。

关于采样点的位置，ISO14644-1 和 GB 16292 - 1996 的规定基本类似，只不过 GB 16292 - 1996 的规定更为具体，对比如下：

表 2-18 关于采样点位置要求的对比

规范	采样点的位置
ISO14644-1	采样点应均匀分布在整个洁净区，并且位于工作活动的高度。
GB 16292 - 1996	采样点一般在离地面0.8m高度的水平面上均匀分布。 采样点多于5点时，也可以在离地面0.8～1.5m高度的区域内分层布置，但每层不少于5点。

而且采样点位置的设置还要满足中国新版 GMP 的相关要求“采样点位置的设置要根据洁净度级别和空调净化系统验证中获得的结果及风险评估”。

关于采样点数目的设置，ISO14644-1 和 GB/T 16292 - 1996 有很大的不同。ISO14644-1 规定采样点数目需通过如下公式计算得来：

采样点数的计算公式： $N_L = \sqrt{A}$

N_L ：最少采样点数目（四舍五入取整）

A ：洁净区的面积，以 m^2 计(单向流时，该面积可视为气流截面的面积)

GB/T 16292 - 1996 具体规定了房间面积、洁净级别和采样点的对应关系，ISO14644-1 和 GB/T 16292 - 1996 采样点数目设置的对比如下：

表 2-19 关于采样点数目要求的要求对比

面积(M ²)	GB 16292 - 1996			ISO 14644 (公式计算数值)
	百级	万级	十万级	
< 10	2 ~ 3	2	2	1 ~ 3
[10 ~ 20)	4	2	2	3 ~ 4
[20 ~ 40)	8	2	2	4 ~ 6
[40 ~ 100)	16	4	2	6 ~ 10
[100 ~ 200)	40	10	3	10 ~ 14
[200 ~ 400)	80	20	6	14 ~ 20
[400 ~ 1000)	160	40	13	20 ~ 32
[1000 ~ 2000)	400	100	32	32 ~ 45
2000	800	200	63	45

○ 采样量

关于采样量的设置，ISO14644-1 和 GB/T 16292 - 1996 有很大的不同。ISO14644-1 规定采样量需通过如下公式计算得来：

$$V_S = \frac{20}{C_{n,m}} \times 1000$$

V_S ： 每个采样点每次的最少采样量，单位为升

$C_{n,m}$ ： 采样点区域洁净级别的尘埃粒子限度值(个/m³)

另外，采样量的设置还需满足以下三个条件：

- (1) 采样量要足够大，保证能检测出至少 20 个粒子；
- (2) 每个采样点每次的最少采样量至少为 2 升；
- (3) 采样时间最少为 1 分钟。

GB/T 16292 - 1996 具体规定了洁净级别和采样量的对应关系，ISO14644-1 和 GB/T 16292 - 1996 采样量的对比如下：

表 2-20 关于采样量要求的对比

每个采样点每次的最少采样量 (L)						
ISO14644-1 (公式计算数值)				GB/T 16292 - 1996		
洁净级别		$\geq 0.5\mu\text{m}$	$\geq 5\mu\text{m}$	洁净级别	$\geq 0.5\mu\text{m}$	$\geq 5\mu\text{m}$
ISO 5	B(静态)	5.68	690L	100	5.66	-
ISO 7	B(动态) C(静态)	2L	6.83L	10000	2.83	8.5
ISO 8	C(动态) D(静态)	2L	2L	100000	2.83	8.5

备注：关于A级洁净区(ISO 4.8)，中国新版GMP明确规定“每个采样点的采样量不得少于 1m^3 ”。

○ 结果处理

【实例分析】

通过一个实例来具体阐述洁净区尘埃粒子的检测结果的计算方法。

静态监测 6m^2 洁净室，洁净级别D，2个采样点，每个采样点采样3次，检测粒子粒径 $5\mu\text{m}$			
	第一次	第二次	第三次
采样点 1 (粒/ m^3)	26428	8429	15144
采样点 2 (粒/ m^3)	23268	17852	10858

(1) 计算各采样点平均粒子浓度

$$\text{采样点 1: } \bar{X}_1 = \frac{1}{3} \times (26428 + 8429 + 15144) = 16667 \quad (\text{粒}/\text{m}^3)$$

$$\text{采样点 2: } \bar{X}_2 = \frac{1}{3} \times (23268 + 17852 + 10858) = 17326 \quad (\text{粒}/\text{m}^3)$$

1) 计算平均值的总均值

$$\text{总均值: } \bar{\bar{X}} = \frac{1}{2} \times (16667 + 17326) = 16996.5 \approx 16997 \quad (\text{粒}/\text{m}^3)$$

(2) 计算采样点平均值的标准偏差(S)

标准偏差：
$$S = \sqrt{\frac{[(16667 - 16997)^2 + (17326 - 16997)^2]}{(2 - 1)}} = 466 \text{ (粒/m}^3\text{)}$$

(3) 计算 95%置信上限(UCL)

95%置信上限：
$$95\%UCL = \bar{X} + t_{0.95} \left(\frac{S}{\sqrt{m}} \right) = 16997 + 6.3 \times \left(\frac{466}{\sqrt{2}} \right) = 19076 \text{ (粒/m}^3\text{)}$$

m: 采样点的总数

$t_{0.95}$: 95%置信上限的 t 分布系数，见下表，

采样点数m	2	3	4	5	6	7 ~ 9
t	6.3	2.9	2.4	2.1	2.0	1.9

需要注意的是，当采样点数只有 1 个或多于 9 个时，则不用计算 95%置信上限。

○ 结果判定

洁净室达到规定的洁净级别的判定条件：

- (1) 各采样点测得的粒子浓度平均值不超过相应洁净级别规定的限度；
- (2) 95%置信上限不超过相应洁净级别规定的限度。

依据上述条件判定如下：

D级洁净区5μm尘埃粒子限度值 (粒/m ³)	29000	
采样点1粒子浓度平均值 (粒/m ³)	16667	符合
采样点2粒子浓度平均值 (粒/m ³)	17326	符合
95%置信上限 (粒/m ³)	19076	符合

因此，该的洁净区 5μm 尘埃粒子的浓度符合相应洁净级别的限度。同理检测和计算该区域 0.5μm 尘埃粒子的浓度，并最终判定该洁净区的洁净度是否符合相应的洁净级别。

D. 微生物的监测

《药品生产质量管理规范》2010 修订版：

“为评估无菌生产的微生物状况，应对微生物进行动态监测，监测方法有沉降菌法、定量空气浮游菌采样法和表面取样法（如：棉签擦拭法和接触碟法）等。动态取样应避免对洁净区造成不良影响。成品批记录的审核应同时考虑环境监测的结果。对表面和操作人员的监测，应在关键操作完成后进行。在正常的生产操作监测外，可在系统验证、清洁或消毒等操作完

成后增加微生物监测”。

“应制定适当的悬浮粒子和微生物监控警戒和纠偏限度。操作规程中应详细说明结果超标时需采取的纠偏措施”。

本节就将从采样及检测方法，警戒和纠偏限度的制定两个方面来阐述洁净区微生物的监测。

- 采样及检测方法

微生物监测的采样点设置一般会考虑但不局限于以下影响因素：

- 生产工艺的风险程度；
- 与产品的距离；
- 房间的大小和性状；
- 人员和物料的流通形式；
- 洁净级别。

微生物监测的采样点设置应注意不局限于以下要求：

- 采样不得对洁净区造成污染；
- 采样要有代表性，能够真实的反映环境的实际情况；
- 在验证时期设置的采样点，可以在日常检测时进行适当的删减；
- 采样点位置应清晰定义；
- 采样应在工作活动的高度进行；
- 采样计划应根据监测的趋势结果进行调整，如果采样点有增减时，相关的变更必须有记录；
- A 级洁净区浮游菌的监测，每次每个采样点的采样量不得小于 1000L；
- 洁净区沉降菌的监测，沉降碟的暴露时间为 4 小时。如果在同一位置使用多个沉降碟连续进行监测并累积计数，则单个沉降碟的暴露时间可以少于 4 小时；
- 表面微生物的监测采样可以采用棉签擦拭法和接触碟法。棉签擦拭法适用于不平整的表面；接触碟法适用于光滑平坦的表面。中国新版 GMP 和 EU GMP 均规定表面微生物监测的接触碟的直径为 55mm，可以理解为其接触面积约为 25cm²。以下介绍 USP 和 ISO 的规定供大家了解。USP<1116>规定接触面积应在 24 ~ 30cm²。ISO 14698 则规定接触碟应有不小于 20cm² 的接触表面，采样时培养基表面应与采样点接触不少于 10s，向整个接触表面施加恒定均匀的压力（如施加的质量约为 25g/cm²），不得有环形或线性运动，装置有接触并拿开后，要加盖并尽快用适当的培养条件培养；
- 采样和检测的方法都要经过验证。

- 警戒和纠偏限度的制定

中国新版 GMP 对警戒和纠偏限度给出了明确的定义，如下：

警戒限度：当系统的关键参数超出正常工作范围、但未达到纠偏限度时，有可能需要采取纠正措施的限度标准。

纠偏限度：当系统关键参数超出可接受标准时，需要进行调查并采取纠正措施的限度标准。

从上面的定义可知，法规标准、纠偏限度、警戒限度的关系是

法规标准 ≥ 纠偏限度 > 警戒限度

纠偏限度的制定，一般可以直接采用法规标准，或者企业依据验证结果设置更严格的限度。

警戒限度的制定，一般可以采用如下两种方法：

- 对于新的设施、设备或系统，因为没有相关的历史监测数据，则采用 50%纠偏限度作为警戒限度。例如：纯化水系统纠偏限度设置为 100 CFU/ml，则其警戒限度可以设置为 50 CFU/ml；
- 当设施、设备或系统已经有了一定时期的历史监测数据后，需根据对历史监测数据的回顾来修订警戒限度，回顾的周期应有文件规定。修订警戒限度可遵循以下 2 个要求：
 - （1）95%的历史数据要低于警戒限度，也可理解为 5%的历史数据要大于等于警戒限度；
 - （2）为避免警戒限度过低而造成频繁的报警或警戒限度过高而造成报警不及时带来风险，一般情况下，警戒限度要位于纠偏限度的 10%～50%之间。

当监测结果超出警戒限度时，一般不需要采取纠偏措施。但是当监测结果连续多次超出警戒限度或监测趋势显示系统状况有变差的倾向时，就需要进行调查和采取相应的纠偏措施。

当监测结果超出纠偏限度时，则必须立刻启动偏差管理系统或 OOS 管理系统对系统超标的原因进行调查，并根据调查结果制定纠偏措施。所有的受影响的产品、批次，以及相关的调查和处理措施都应有文件记录。

【实例分析】

例如：企业希望通过对 1 年的纯化水系统历史监测数据进行回顾来修订其警戒限度。其纯化水系统的纠偏限度为 100(CFU/ml)。

48 个历史监测数据的 5% = 2.4，向上取整为 3

首先将所有历史监测数据（假设 48 个）降序排列，如下表：

序号	1	2	3	4	...	44	45	46	47	48
结果 (CFU/ml)	25	24	19	18	...	10	10	5	0	0

计算数据 3 所对应的监测结果 19(见上表)即为警戒限度，这样就满足 5%的历史数据大于等于警戒限度。

将警戒限度和纠偏限度的 10%和 50%进行对比。假如警戒限度不能满足这一要求，就需要按纠偏限度的 10%或 50%设置警戒限度。假如通过以上步骤得出：警戒限度为 8，则实际应设置警戒限度为 10(纠偏限度的 10%)，

警戒限度为 56，则实际应设置警戒限度为 50(纠偏限度的 50%)，

本实例警戒限度满足位于纠偏限度的 10%~50%之间的要求。

$50 \text{ (纠偏限度的 50\%)} > 19 \text{ (警戒限度)} > 10 \text{ (纠偏限度的 10\%)}$

因此，该企业可以将警戒限度重新制定为 19。

2.5.3 监测结果的趋势分析

环境监测的结果应定期总结。结果的趋势应该被评估，相应的报告应该发送给责任相关的管理者。任何的不良趋势都应该及时报告和采取措施。

2.6 质量控制和产品放行

本节内容主要按照 GMP 规范要求，涵盖产品批放行的流程要求，包括人员职责，文件审核要求，产品处置要求，以及所涉及的质量控制要求(包括质量标准建立原则、中间控制要求、成品控制要求等)等要求要素；而且是针对处于合格状态的产品放行流程的要求。其它相关的要素如生产工艺要求，设备设施要求，环境要求，验证/确认要求，变更控制要求，偏差调查要求 and 不合格状态处理要求可以参考质量指南中相关小节的论述。

其中针对放行流程的论述会主要介绍以下内容：

- 基本流程描述
- 人员分工和职责
- 所涉及的文件记录要求
- 放行产品处置的具体要求

有关质量控制策略的论述中会主要介绍以下内容：

- 产品质量标准的要求和考虑因素，同时提及有关物料标准和中间控制标准的建立的概述要求；
- 产品实现过程中涉及的中间控制/产品控制的基本原则，会涉及取样，测试，记录，报告和相关的设备，人员，环境等基本要求。有关此项内容的详细要求可以参考质量控制指南中的详细论述。

本节还将对国外 GMP 条款中的有关要求进行了描述，以便于读者比较不同的 GMP 要求。同时对实施过程中可能出现的问题也将举例讨论。

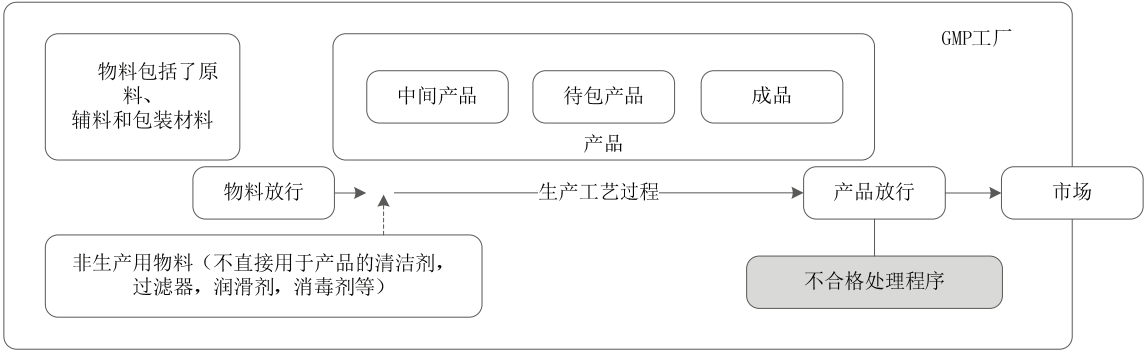
【法规要求】

2010 年版《中国药品生产质量管理规范》中有关放行流程中涉及的法规要求从以下方面进行介绍：

A. 法规术语

相关术语的了解，可以在制定自身程序时规范用语和便于理解不同术语的范畴，正确定义自身程序要求的范围；避免出现概念性混淆。特别是物料，中间产品，待包装产品，成品，产品和放行的概念和之间的关系（参考图 2-12）；同时也需要关注质量标准，工艺规程，操作规程，批记录和产品放行工作的联系，比如产品批记录中包括对于质量标准，工艺规程和操作规程 GMP 符合性的记录，产品放行前必须审核和批准这些记录。注意在工厂实施 GMP 过程中对于某些术语的定义可以在 GMP 规范要求的基础上扩展，但扩展后需要建立相适应的 GMP 操作要求；例如“物料”可以包括中间体，待包装产品和成品；但相关 GMP 管理要求要在物料管理中补充；同时在人员培训中需要让每个人理解不同之处。

图 2-13 GMP 药厂中物料和产品之间的关系



(1) 与产品放行有关的术语如下：

《药品生产质量管理规范》2010 修订版：

第十四章 术语

3. 操作规程

经批准用来指导药品生产的通用性文件，如设备操作，维护与清洁，验证，环境控制，取样和检验等，也称标准操作规程。

4. 成品

已完成生产所有操作步骤和最终包装的产品。

5. 产品

指药品的中间产品，待包装产品和成品

8. 待包装产品

尚未进行包装但已完成所有其它加工工序的任何产品

14. 放行

指质量管理部门的质量授权人(物料可由指定人员)对一批物料或产品进行质量评价，作出批准使用或准予投放市场或其它决定的判断的操作。

15. 工艺规程

为生产特定数量的成品，规定所需原辅料和包装材料的数量，加工说明(包括中间控制)，注意事项的一个或一套文件，包括生产处方，生产操作要求和包装操作要求。

26. 批

经一个或若干加工过程生产的具有预期均一质量和特性的一定数量的原辅料，包装材料或成品。为完成某些生产操作步骤，可能有必要将一批产品分成若干亚批，并最终合并成一个均一的批。在连续生产情况下，批必须与生产中具有预期均一特性的确定数量的产品相对应，批量可以是固定数量或固定时间段内生产的产品。

例如：口服或外用的固体，半固体制剂在成型或分装前使用同一台混合设备一次混合所生产的均质产品为一批；口服或外用的液体制剂以灌装(封)前经最后混合的药液所生产的均质产品为一批。

27. 批号

用于识别一个特定批次的具有唯一性的数字和(或)字母的组合

28. 批记录

用于记述每批药品生产，质量检验和放行审核的所有文件和记录，可追溯所有与成品质量有关的历史和信息。

34. 物料

指原料，辅料和包装材料。药品制剂的原料是指原料药；生物制品的原料是指原材料；中药制剂的原料是指中药材，中药饮片和外购中药提取物；原料药的原料是指用于原料药生产的除包装材料以外的其它物料。

35. 物料平衡

产品或物料实际产量或实际用量及收集到的损耗之和与理论产量或理论用量之间的比较，并适当考虑可允许的正常偏差

41. 中间产品

指完成部分加工步骤的产品，尚需进一步加工方可成为待包装产品

44. 质量标准

详细阐述生产过程中所用物料或所得产品必须符合的技术要求。质量标准是质量评价的基础

(2) 法规中有关放行的条款

法规中出现的有关放行的条款包括两大部分，一是针对放行流程步骤和要求；另一部分是针对委托生产中放行的处理。

- 针对放行的条款

包括针对部门和人员职责，物料和产品放行操作的要求，放行后的处置要求和其它相关要求等。具体如下：

○ 职责条款包括

《药品生产质量管理规范》2010 修订版：

第二章 质量管理

第一节 原则

第八条 企业应建立并实施符合质量管理体系要求的质量目标，将药品注册中有关安全，有效和质量可控的所有要求，系统地贯彻到药品生产，控制及产品放行，发运的全过程中，确保所生产的药品适用于预定的用途，符合注册批准或规定要求和质量标准。

第二节 质量保证

第十二条

8. 只有经过质量受权人批准，每批产品符合注册批准以及药品生产，控制和放行的其它法规要求后，方可发运销售。产品放行审核包括对相关生产文件和记录的检查以及对偏差的评估。

第三节 质量控制

第十四条 质量控制包括相应的组织机构，文件系统以及取样，检验等，确保物料或产品在放行前完成必要及相关的检验，确认其质量符合要求后，方可使用或发运。

第三章 机构和人员

第二节 关键人员

第二十六条 质量管理负责人

2. 质量管理负责人应履行的主要职责：

(2) 确保完成和监督批记录的放行审核

第二十八条 质量受权人

2. 质量受权人应具有必要的专业理论知识，并经过与产品放行有关的培训，方能独立履行其职责。

3. 主要职责：

(1) 必须保证每批已放行产品的生产，检验均符合相关法规，药品注册标准或规定的要求和质量标准；

(2) 在任何情况下，质量受权人必须在产品放行前按上述第(1)款的要求出具产品放行审核记录，并纳入批记录。

应制定操作规程确保质量授权人的独立性，企业负责人和其它人员不得干扰质量受权人独立履行职责。

第二百三十六条 物料的放行

3。 物料的放行应由指定人员（可不同于质量授权人）签名批准放行

○ 操作条款包括

《药品生产质量管理规范》2010 修订版：

第十章 质量控制与质量保证

第二节 物料和产品放行

第二百三十五条 应分别建立物料和产品批准放行的操作规程，明确批准放行的标准，职责，并有相应的记录。

第二百三十六条 物料的放行

1. 物料的质量评价内容应至少包括生产商的检验报告、物料包装完整性、密封性的检查情况和检验结果。
2. 物料的质量评价应有明确的结论，如批准放行、不合格或其它决定。
3. 物料的放行应由指定人员（可不同于质量授权人）签名批准放行。

第二百三十七条 产品的放行

1. 在批准放行前，药品及其生产应符合注册批准的要求和质量标准，主要生产工艺和检验方法经过验证，保证药品的生产符合本规范要求，应对每批药品进行质量评价并确认符合以下各项要求：已完成所有必需的检查、检验，并综合考虑实际生产条件和生产记录；所有必须的生产和质量控制均已完成并由经相关主管人员签名；变更已按照相关规程处理完毕，需要经药品监督管理部门批准的变更已得到批准；对变更或偏差已完成所有额外的取样、检查、检验和审核；

所有与该批产品有关的偏差均已有明确的解释或说明，或者已经过彻底调查和适当处理；如偏差还涉及其它批次产品，应一并处理

2. 药品的质量评价应有明确的结论，如批准放行、不合格或其它决定。
3. 每批经批准放行的药品均应由质量授权人签名放行。
4. 生物制品和血液制品的放行还应符合《生物制品批签发管理办法》的要求。

第六章 物料与产品

第一节 原则

第一百一十二条 到货物料和成品在接收或生产后应及时按待验管理，直至放行。

第五节 成品

第一百三十六条 成品最终放行前应待验贮存。

第八章 文件管理

第一节 原则

第一百六十八条 每批药品应有批记录，包括批生产记录，批包装记录，批检验记录和药品审核记录等与本批产品有关的记录。批记录应由质量管理部门负责管理，至少保存至药品有效期后一年。

第九章 生产管理

第四节 包装操作

第二百二十二条 在物料平衡检查中，发现待包装产品，印刷包装材料以及成品数量有显著差异或异常时，应进行调查，未得到合理解释前，成品不得放行。

○ 针对委托生产放行的条款

《药品生产质量管理规范》2010 修订版：

第十一章 委托生产和委托检验

第一节 原则

第二百八十四条 为避免因误解而影响产品或工作质量，委托生产或检验必须正确界定，经双方同意并严格控制。委托方或受托方必须签定书面合同，明确规定各方的职责。合同必须明确说明质量授权人在批准放行销售每一批产品时，如何履行其全部职责。

第二节 委托方

第二百九十条 委托方应确保受托方发运来的所有已生产的产品和物料均符合相应的质量标准，或该产品已由质量授权人批准放行。

第四节 合同

第二百九十五条 合同应详细规定质量授权人批准放行销售每批药品的方式，确保每批产品都已按药品注册批准的要求完成生产和检验。

【技术要求】

A. 不同法规或指南中相关术语的含义和区别：

表 2-23 不同法规术语条文的对比

1. WHO
WHO good manufacturing practices: main principles for pharmaceutical products (WHO technical report series: No. 908) Annex 4
2. FDA
21CFR210 CGMP in manufacturing, processing, packing, or holding of drugs; general

21CFR211 CGMP for finished pharmaceutical
3. European Commission GMP
EudraLex Volume 4
EU guidelines to Good Manufacturing Practice – Medicinal products for human and veterinary use
4. ICH Q7A

表 2-24 不同法规相关术语的对比

	WHO	US FDA	EC GMP	ICH
Authorized Person 质量授权人 编者理解: WHO 中的要求同欧洲关于 QP 的要求接近; 在放行的职责上同我们 GMP 规范中质量授权人的要求一致; 但不同是在于 WHO 和欧洲都明确规定被国家法规监管部门认可, 但在我们的 GMP 规范中没有明确指出。	The person recognized by the national regulatory authority as having the responsibility for ensuring that each batch of finished product has been manufactured, tested and approved for release in compliance with the laws and regulations in force in that country	N/A	QP	N/A
Batch(or Lot) 批 编者理解: 各个 GMP 规范都强调均一性, 工艺相同等特点; 我们国家 GMP 中定义与欧洲的基本一致。	A defined quantity of starting material, packaging materials, or product processed in a single process or series of processes so that it is expected to be homogeneous. It may sometimes be necessary to divide a batch into a number of sub-batches, which are later brought together to form a final homogeneous batch. In the case of terminal sterilization, the batch size is determined by the	A specific quantity of a drug or other material that is intended to have uniform character and quality, within specified limits, and is produced according to a single manufacturing order during the same cycle of manufacture.	A defined quantity of starting material, packaging materials, or product processed in a single process or series of processes so that it is expected to be homogeneous. Note: To complete certain stages of manufacture, It may sometimes be necessary to divide a batch into a number of sub-batches, which are later brought together to form a final homogeneous batch. In the case of	A specific quantity of material produced in a process or series of processes so that it is expected to be homogeneous within specified limits. In the case of continuous production, a batch may correspond to a defined fraction of the production. The batch size can be defined either by a fixed quantity or by the amount produced in a fixed time period.

	capacity of the autoclave. In continuous manufacture, the batch must correspond to a defined fraction of the production, characterized by its intended homogeneity. The batch size can be defined either as a fixed quantity or as the amount produced a fixed time interval.		continuous manufacture, the batch must correspond to a defined fraction of the production, characterized by its intended homogeneity. For control of the finished product, the following definition has been in Annex 1 of Directive 2001/83/EC as amended by Directive 2003/63/EC: ‘ for the control of the finished product, a batch of a proprietary medicinal product comprises all the units of a pharmaceutical form which are made from the same initial mass of material and have undergone a single series of manufacturing operations or a single sterilization operation or , in case of a continuous production process, all the units manufactured in a given period of time.	
Batch number (or Lot number) 批号 编者理解：定义基本一致，是由数字，字母或代码或三者组合表达批号，但强调唯一性。	A distinctive combination of numbers and/or letters which uniquely identifies a batch on the labels, its batch records and corresponding certificates of analysis, etc.	Any distinctive combination of letters, numbers, or symbols, or any combination of them, from which the complete history of the manufacture, processing,	A distinctive combination of numbers and/or letters which specifically identifies a batch	A unique combination of numbers, letters, and/or symbols that identifies a batch (or lot) and from which the production and distribution history can be determined.

		packing, holding, and distribution of a batch or lot of drug product or other material can be determined.		
Batch records 批记录 编者理解：我们的定义和 WHO 的定义相近，都体现了和批生产有关，都需要表明批历史的情况。	All documents associated with the manufacture of a batch of bulk product or finished product. The provide a history of each batch of product and of all circumstances pertinent to the quality of the final product.	N/A	N/A	N/A
Finished product 成品 编者理解：我们 GMP 中的定义同欧洲的定义相同	A finished dosage form that has undergone all stages of manufacture, including packaging in its final container and labelling	N/A	A medicinal product which has undergone all stages of production, including packaging in its final container.	Drug product: The dosage form in the final immediate packaging intended for marketing (reference Q1A)
Intermediate product 中间产品 编者理解：我们 GMP 中的定义同欧洲的定义的含义相同，都是需要有进一步工艺才能成为成品。	Partly processed product that must undergo further manufacturing steps before it becomes a bulk product.	In-process material: Any material fabricated, compounded, blended, or derived by chemical reaction that is produced for, and used in, the preparation of the drug product.	Same as WHO	Intermediate: A material produced during steps of the processing of an API that undergoes further molecular change or purification before it becomes an API. Intermediates may or may not be isolated.
Manufacture 制造 编者理解：我们 GMP 中的定义同欧洲的定义相同，都包括了采购、加工、质量控制、放行、储存、发运和相关控	All operations of purchase of materials and products, production, quality control, release, storage and distribution of pharmaceutical products, and the	Includes packaging and labeling operations, testing, and quality control of drug products	Same a WHO	All operations of receipt of materials, production, packaging, repacking, labeling, relabelling, quality control, release, storage, and distribution of APIs

制	related controls.			and related controls.
Marketing authorization (product licence, registration certificate) 上市许可文件(产品证书, 注册证书) 编者理解：国内 GMP 没有相关定义, 提到过注册标准的问题, 可以参考.	A leagal document issued by the competent drug regulatory authority that establishes the detailed composition and formulation of the product and the pharmacopoeial or other recognized specifications of its ingredients and of the final product itself, and includes details of packaging, labeling and shelf-life.	N/A	N/A	N/A
Master formula 主配方文件 编者理解：国内 GMP 中也没有相关同样术语的定义, 但工艺规程应该同 WHO 中主配方文件的要求是一致的.	A document or set of documents specifying the starting materials with their quantities and the packaging materials, together with a description of the procedures and precautions required to produce a specified quantity of a finished product as well as the processing instructions, including the in-process controls.	N/A	N/A	N/A
Master record 空白主记录 编者理解：我们 GMP 中的术语没有对空白记录做专门定义	A document or set of documents that serve as a basis fro the batch documentation (blank batch record).	N/A	N/A	N/A
Procedure 程序文件 编者理解：我们 GMP 中操作规程和	Description of the operations to be carried out, the precautions to be taken and measures to be applied	N/A	N/A	A documented description of the operations to be performed, the precautions to be taken and measures

其类似，都是同药品生产有关的通用性文件，用于指导如何操作的。	directly or indirectly related to the manufacture of a medicinal product.			to be applied directly or in directly related to the manufacture of an intermediate or API
Production 生产 编者理解：从定义中可以理解为“production”是“Manufacture”中加工的一部分工作，不包括采购，储存，发运等活动。注意在英文翻译中的区别。	All operations involved in the preparation of a pharmaceutical product, from receipt of materials, through processing, packaging and re-packaging, labeling and relabelling, to completion of the finished product.	N/A	All operations involved in the preparation of a medicinal product, from receipt of materials, through processing and packaging, to its completion as a finished product.	All operations involved in the preparation of an API from receipt of materials through processing and packaging of the API.
Specification 质量标准 编者理解：我们的GMP中质量标准含义同这些GMP要求是相近的，强调了具体在生产中需要符合要求，和作为质量评价基础的特点。	A list of detailed requirements with which the products or materials used or obtained during manufacture have to conform. They serve as a basis for quality evaluation	N/A	Describes in detail the requirements with which the products or materials used or obtained during manufacture have to conform. They serve as a basis for quality evaluation.	A list of tests, references to analytical procedures, and appropriate acceptance criteria that are numerical limits, ranges, or other criteria for the test described. It establishes the set of criteria to which a material should conform to be considered acceptable for its intended use. “Conformance to specification” means that the material, when tested according to the listed analytical procedures, will meet the listed acceptance criteria.
Theoretical yield 理论收率	N/A	The quantity that would be produced at any appropriate phase of manufacture, processing, or	N/A	The quantity that would be produced at any appropriate phase of production, based upon the quantity of

		packing of a particular drug product, based upon the quantity of components to be used, in the absence of any loss or error in actual production.		material to be used, in the absence of any loss or error in actual production.
Actual yield 实际收率	N/A	The quantity that is actually produced at any appropriate phase of manufacture, processing, or packing of a particular drug product.	N/A	N/A
Percentage of theoretical yield 理论收率百分比	N/A	The ratio of the actual yield (at any appropriate phase of manufacture, processing, or packing of a particular drug product) to the theoretical yield (at the same phase) stated as a percentage.	N/A	N/A
Yield, Expected 期望收率 编者理解：我们的 GMP 中虽没有有关实际和理论或期望收率的定义，但通过物料平衡的术语表达了需要根据实际收率和理论收率之间的关系同设定要求比较的 GMP 要求.	N/A	N/A	N/A	The quantity of material or the percentage of theoretical yield anticipated at any appropriate phase of production based on previous laboratory, pilot scale, or manufacturing data.

比较不同的 GMP 规范或指南中的定义，可以发现目前我国国内的 GMP 规范中使用的定义同欧盟的定义接近。而且各个 GMP 要求对于批和批号的定义也基本接近，有部分术语虽然没有定义，但在规范中具体如何执行和内容要求上都有明确的规定。比如批生产记录，工艺规范等等。

B. 有关产品放行涉及工作的相关条款

(1) WHO (WHO technical report series: No.908) Annex 4, 14.27, 17.21.

(2) FDA 21CFR 211 Subpart I, Sec. 211.165 (a)、(d).

(3) EU EudraLex Volume 4, Chapter 1, 1.1(vii), 1.2(vi), 1.3(vii).

欧盟有关 2001/83/EC 相关法规的主要要求如下：

质量授权人在生产，检查和投放到市场上的药品中起保障作用。

质量授权人，简称 Q.P. 质量授权人的资格要求可以在第 49 章找到。该要求中的学历资格包括理论学习和在制药，医药或者兽药，药物化学和技术或者生物学至少 4 年的实践经验和在公司内至少 2 年的授权从事生产，从事原料药的定量分析和进一步的实验和测试来确保药物的质量的经验。质量授权人信用可根据其在公司授权的时间来确定。每个成员国必须相应的规定质量授权人须具备的最低资格。此外，也应执行相应的处罚。（第 52 章）。

即使申请生产许可，也必须有至少一个质量授权人（第 41c 条）。主管当局应对此检查。生产许可证的持有人应使质量授权人能够履行职责（第 46 条）。

在 2001/83/EC 法令的第 51 条，可找到质量授权人的任务。该法令确保：

- 对于在欧盟内生产的每批药品，应按照现行法律及上市许可进行生产和检查。
- 如果是进口药品，质量标准应可见。
- 产生文件来表明每一批次均满足上述两条要求和该证明登记在记录中或类似文件中。

一旦得到证明并登记在记录中，该批就可以放行。

(4) 小结

所有条款都产品放行需要有质量标准比较，有适当的测试，有相关文件审核和相关人员批准方可执行等共同点。这些要求与中国 GMP 规范的要求是一致的。

需要注意的是，美国 cGMP 中没有关于质量授权人的术语，相关职责有质量管理部门担当。WHO 和 EC 中有术语定义，权限和职责在其相关章节中体现。在我们目前的规范中没有明确的术语定义，但权限和资格在规范中有体现。

另外 EU GMP 指南和美国 cGMP 法规主要的差别在于后者不需要指定一个质量授权人来进行产品的放行。典型做法是，QA 人员，即在美国 cGMP 法规中所谓的质量控制部门进行放行。但美国的这种做法对于国内厂家在 GMP(2010 版)实施之后显然是不可以采用到成品放行中的。

【实施指导】

A. 产品放行基本流程

一般而言产品放行的基本工作流程至少包括以下方面，如表 2-13 所示：

表 2-25 产品放行的基本流程要求

步骤	主要活动	涉及要求	备注
1	对于流程建立操作规程		
	◆ 流程设计	按照 GMP 规范/内部工作流程要求	
	◆ 目的和范围	确定管理的物料或产品的范围, 涉及生产场地的范围, 是否包括委托生产厂家等等.	委托生产的产品放行要求(指文件审核, 储存/发运控制)需要获得委托方质量授权人签字批准方可放行, 其余要求在受委托方内部执行的要求应符合委托方的要求.
	◆ 人员要求	◆ 质量授权人的资格和职责 ◆ 质量保证部门的职责 ◆ 质量控制部门的职责 ◆ 生产部门的职责 ◆ 物料部门的职责 ◆ 其它涉及部门的职责 (可能包括法规注册, 工程等等)	人员职责方面在 GMP 规范中已经有了明确的规定, 各个工厂可以在此基础上根据工厂特点进行增加, 但如有删减, 需要有强有力的理由说明.
	◆ 各个实施步骤的要求(包括产品的质量控制要求/记录, 产品的生产控制要求和记录, 对这些记录的复核批准, QP 或指定人员如何批准放行, 放行之后如何处置物料和产品, 如果遇到不符合的状况如何处置等等内容)	按照 GMP 规范要求和工厂内部工作流程处理	不符合情况需要参考偏差/OOS 调查流程进行, 本节不详细描述 不符合导致出现无法合格放行的情况需要参考不合格品处理程序, 也不是本节需要讨论的内容
2.	实际操作		
2.1	物料进入接收流程, 进行质量检验控制 产品进入生产加工流程, 进行工艺流程控制和中间过程的质量检验控制	检验涉及采样, 质量标准, 测试, 结果比较, 结论等步骤. 工艺控制包括对于生产设备, 物料, 操作参数, 质量控制参数, 收率等方面的控制	检验在本节会讨论原则和要点, 具体展开的内容可以参考质量控制体系指南 工艺控制可以参考质量体系指南中工艺控制章节
2.2	物料完成检验 产品完成生产流程, 同时也完成成品检	同上	同上 质量标准也将会在本节

	验流程		中讨论
2.3	放行前的文件/记录审核,也就是通常所说的批记录审核,包括: ◆ 批生产记录(包括包装过程) ◆ 批检验记录 ◆ 涉及的变更,偏差,稳定性,历史趋势等数据	需要对照质量标准,工艺规程,批记录模板,变更文件,偏差记录(可能涉及原因查找,涉及物料或产品范围,整改措施落实等方面;也可能涉及重新加工或返工批放行或使用的情况),稳定性数据(可能涉及验证批产品或有疑问的产品批),历史数据(可能来自年度质量回顾数据系统,针对需要进行趋势变化控制的物料或产品等)	有关涉及的变更和偏差的问题,原则要求就是在批放行前,均已关闭.具体要求可以参考质量指南中变更和偏差的章节. 有关稳定性和年度质量回顾的具体要求也可以参考质量指南中的相关章节. 注意批记录的审核一般有填写执行部门首先进行,提交质量部门后,由 QA 进行复核,完毕后交指定人员(非成品)或质量授权人(成品是必须的)审核批准.
2.4	审核批准	按照 GMP 规范要求	
2.5	贮存管理 ◆ 通知系统(从质量部门如何传达相关部门:物料,销售,生产等) ◆ 状态变化流程(标签,台帐记录,系统内变化,等) ◆ 储存要求(环境,区域位置,面积,防护等)	按照 GMP 规范要求和内部操作流程	关注使用计算机物料系统,事实上对法规要求的流程是不发生改变的,还是有提交,复核,批准过程;还是需要改变状态从待检转为合格;还是需要储存条件,位置,数量,批号和状态一一对应.另外计算机物料系统还要求对帐户,权限,数据安全进行要求;具体内容可以参考质量指南中相关章节.
2.6	放行发运 是一次性发运还是多次发运	按照 GMP 规范要求和内部操作流程	多次发运在 GMP 中没有明确提出;但从 GMP 整体要求而言,每次发运的原则是相同的,只是部分工作是相同的可以节省时间;但如果是同一批产品执行不同质量标准的话,是需要将每个质量标准的产品视为一个单独批来处理,这样可以避免遗忘一些质量要求. 对于多次发运同一批产

			品建议工厂根据 GMP 对于放行的基本要求建立内部程序规定.
2.9	相关放行文件记录保存(哪些需要存放, 存放地点, 负责保管人, 时限等要求)	参考 GMP 规范	一般由 QA 指定人员负责保存, 时限为有效期后一年.

B. 质量标准

正如术语中质量标准是质量评价的基础，在于物料或产品的技术要求由此体现并通过同检验结果的比较进行评估；工艺流程控制的目的在于使物料或产品能够符合质量标准。所以在质量标准制定过程中需要考虑产品本身用途(比如药品分类，给药途径，治疗目的)；需要考虑的影响安全性和质量的因素(比如法规规定的项目和对应于自身杂质谱的考虑因素)；现实工艺实现的可能性(包括可以提供的保障和可能带来的风险因素)和目前的检测技术手段可行性(比如对于控制目标的可检测性，可靠性等因素)等四方面因素来提出明确的技术要求。

具体编写需要按照 2010 版 GMP 指南中第八章中第二节质量标准进行编写；包括物料质量标准；中间产品和待包装产品的质量标准；成品的质量标准。

(1) 成品质量标准

表 2-26 成品质量标准内容:

法规要求(第一百七十三条)	
1. 产品名称以及产品代码	6. 贮存条件和注意事项
2. 对应的产品处方编号(如有)	7. 有效期
3. 产品规格和包装规格	
4. 取样, 检验或相关操作规程编号	
5. 定性和定量的限度要求	

工厂在实际实施时，可以编写一份针对某个产品的包含以上要求的质量标准，包括具体测试方法和取样规定；也可以分几份文件包含以上内容。通常分为取样规程，检验质量标准(测试项目，测试限度和测试方法)和有效期及贮存规程等，关于产品名称，代码规格等信息都在检验质量标准或其它规程中体现；当然也可以按上述 GMP 规范要求编写一份质量标准。

可以增加质量标准的依据，例如注册批准文件编号，相关药典，相关引用标准编号等等。有效期可以根据情况调整为货架期，或复验期

如果适用的话，可以将产品的化学名称，中英文对照，化学分子式，分子量，INN 编号，立体化学结构，和安全防护的部分内容增加在其中。

(2) 中间产品和待包装产品的质量标准

编写中间产品和待包装产品的质量标准，可以按照表 2-14 要求同时按法规要求(第一百七十二条)进行，关键在于控制能够影响成品质量的因素，而不是按照成品标准生搬硬套。

比如在生产过程中需要放置一段时间的中间产品和待包装产品就需要考虑贮存条件和效期的问题；而对于哪些连续性生产中采样监控过程是否正常运行的中间产品标准而言，因为中间产品不存在等一段时间再投入下一步骤生产的情况，所以可以不必考虑，对于可能出现因生产偏差造成的非正常不必要停留时间，可以通过偏差调查程序实现评估，而没有必要在正常生产的质量标准中体现。

应适当注意取样方式的问题，待包装产品(特别是口服固体剂型)同成品的区别就是在包装形式上，待包装产品是大包装形式(可能是大桶或大袋)，而成品是独立的小包装。这导致在相同取样要求下，同样的采样方式对应产品本身的影响是不一样的；比如都需要 10-20 片药片，成品可以从 10-20 个独立包装中获得，而不影响其它药片；但待包装产品，就需要从上千或上万片中取出，采用何种取样方式(是小药勺同时舀数片还是用镊子一片片取，或在进行大包装时分不同时间点在线包装上获取等等)对其余药片和采样代表性的影响是不一样的。

再比如测试项目的选择上的灵活性，不是成品中有的检测项目或没有的项目就不会出现在中间产品中，而是这样的项目能否帮助成品的工艺和质量保证。很多片口服固体产品的中间压片过程需要控制崩解，来了解压片过程是否符合验证的工艺要求，即使成品中有或无此项要求；还有同样的是液体产品灌装前和/或后需要测试灌装液的含量(均匀性)，特别是粘性大的，材质有吸附的，或过程比较长的。

(3) 物料的质量标准

编写物料的质量标准，可以按照上述成品标准编写的要求同时按法规要求(第一百七十一条)就需要增加质量标准的依据，经过批准的供应商，印刷包装材料的实样或样稿等要求，也可以把物料的产地，生产方法的主要原理或植物来源物料主要的收获采摘时间或季节进行规定或说明。

对于有效期的条目，某些物料是允许使用复验期概念的。这是同成品标准很大的不同。注意从成品质量标准的要求出发，原料药按 GMP 规范要求只有有效期，而不象 ICH 的规定允许存在复验期的情况。

对于产品处方编号的条目，可以不用在物料标准中体现；对于有特定用途或按产品种类有不同测试项目要求的同样物料，可以使用这一条目表明不同测试要求对应的不同产品处方编号或产品代码。

C. 质量控制原则

涉及产品放行过程中质量控制的关注点可以按实验室测试样品的思路(参考表 2-15)考虑，这里的样品来源包括物料，中间控制，成品，和其它类型样品。这里只是原则性讨论流程步骤，有关步骤中各个活动的具体的良好操作规范，如实验室人员如何培训，设备如何管理，试剂如何管理等等方面的讨论可以参考质量控制指南。

需要关注的是成品/物料进厂检验的特点是在可靠性有保证的前提下追求高效率，而中间控制是需要平衡快速高效和准确可靠之间的关系。

(1) 成品/物料的质量控制

主要阐述流程体现的原则和文件化要求原则。

表 2-27 实验室样品测试流程示例

流程步骤	步骤活动内容	主要关注点
1	样品获得(包括人员职责, 采样要求和样品传递要求)	1. 指定人员采样和送样 2. 取样规则明确, 所用器具统一明确无污染, 采样环境有保证, 确保随机采样, 样品有代表性, 样品量足够测试, 样品包装可以避免样品受到影响. 3. 送样在规定时限内, 样品不受影响. 4. 所有过程有记录可追溯
2	实验室测试样品(包括培训合格的人员, 校正过的设备, 适合的环境, 验证过的方法, 确认过的试剂, 可以溯源的标准品, 符合 GMP 要求的记录等因素)	1. 从人, 机, 物, 料, 法, 环方面关注规范要求 and 实际实施过程, 确保根本点—GMP 条件下数据可靠的实现. 2. 关注非直接测试记录的可溯性, 比如标准品的确认记录/测试报告, 非法定标准品是否含有上级标准品信息; 环境控制数据(温度/湿度); 设备校正信息是否可查和有效; 方法验证或确认信息是否可查和有效等等. 3. 关注原始数据的产生是否影响结果; 特别是计算机化控制系统, 是否对于数据产生, 调用, 修改, 保存, 删除等有可审计追溯性记录; 对于系统计算方式是否符合法规要求的确认等等因素需要关注. 4. 同样测试的记录要求是否一致, 是否有程序进行规定, 以此确保记录统一性和规范性
3	实验室比较测试结果, 比较的依据就是批准的, 现行的质量标准	1. 关注质量标准中的信息是否有效(现行和批准过 两方面) 2. 对于如何比较是否有书面规定(数据记录, 处理, 报告的程序是否建立的问题) 3. 还需要关注出现 OOS 时的数据处理程序
4	实验室出具测试报告, 包括样品信息, 测试项目, 限度, 结果, 承担测试的实验室, 结论, 报告签发和批准人等信息,	1. 关注报告模版同现行质量标准要求的项目, 限度, 测试方法的一致性, 从源头确保文件符合性. 2. 如使用委托测试服务, 需要注明委托测试机构和承担的项目. 测试原始数据和记录可查. 3. 签发批准检验报告人员的规定和程序支持.
5	提交完整的批检验测试记录, 如适用的话, 包括	1. 这里主要针对批产品检验的记录包含内

	涉及的物料, 中间控制, 成品的测试记录和报告; 或质量部门需要的其它测试记录, 如环境控制 (包括设施和人员), 水系统监控, 偏差调查, 稳定性, 阶段性数据统计等等.	容, 不同样品的检验记录的内容可以是不同的, 比如稳定性, 正常情况可能只涉及测试记录和报告, 当出现未知杂质时才涉及 OOS 调查记录内容. 2. 注意 GMP 生产的产品质量是一个系统相关的问题, 涉及到 GMP 所有系统, 而且很多系统符合要求的直接评价标准目前还是通过测试数据来反映的, 所有实验室的数据是很关键的环节.
--	--	---

针对表 2-15 流程中涉及到的有关取样和批检验记录内容, 按照我国 GMP 规范要求给出以下表格供参考。

- 取样记录

取样记录(包括成品, 中间体, 物料) 模板内容应包括

表 2-28 取样记录模板示例

取样记录内容(附检查表内容)		
要求内容	检查情况记录	备注
1. 取样目标物的名称, 批号	检查是否记录; 记录内容是否可以追溯到该样品所在批; 如不能, 需要记录其它信息	注意: 取样往往源自采样申请或测试申请, 需要检查申请是否符合规定
2. 取样方法	可以记录相关采样规程的编号和其中的方法号或方法名. 注意针对偏差调查或验证过程中的采样, 可能无法使用日程规程中的要求, 需要参考调查程序中的描述或验证方案中的描述. 在实际记录中体现(可以记录全过程, 也可以记录文件或方案号追溯)	
3. 取样工具	明确记录所有工具, 如可能记录器具号和/或清洁/灭菌编号	
4. 取样人	标明特定目标样品的采样人姓名	
5. 取样量	需要称量或量取样品重量或体积, 并记录下来	
6. 分样方法	需要记录方法号或具体过程	

7. 样品存放容器	明确描述存放容器, 材质, 样式, 体积, 颜色等需要明确在规程中或记录在取样记录中	
8. 取样标识和样品标识	应采用规定统一的样品标签贴在样品容器上, 取样标签贴在已取过样的物料容器上。 内容包括: 内容物名称; 批号; 取样日期; 取自哪一包容器, 取样人	取自哪一包容器要求工厂对全批容器有编号系统, 并给出每个容器的唯一编号之后, 才可能实现。否则即使记录也很难追溯, 没有意义。 另: 关注样品送交实验室的步骤和记录, 才能实现对样品从申请, 采样, 送交的整个取样过程的关注。

- 批检验记录

需要按照 2010 版 GMP 指南中第十章中第一节第二百三十条进行编写, 这应该是每个执行批填写的统一模板。所有中间控制的检验记录也可以参照该要求执行。

表 2-29 批检验记录内容示例

批检验记录内容(附检查表内容)		
要求内容	检查情况记录	备注
1. 产品或物料的名称, 剂型, 规格, 批号或供货批号, 必要时注明供应商和生产商(如不同)的名称或来源	1. 检查所要求的内容是否记录; 2. 是否和请验要求一致 3. 如可能, 同供应商报告核对信息	本执行记录的受控发放情况需要首先确认
2. 依据的质量标准和检验操作规程	1. 标准和规程是否是现行版本	
3. 检验所用的仪器或设备的型号和编号	1. 检查记录的仪器或设备信息是否可以追溯到特定唯一设备。 建议工厂建立实验室仪器设备的编号系统, 每台仪器唯一编号, 可以不用重复记录型号和仪器内部的唯一编号	
4. 检验所用的试液和/或培养基的配制批号, 对照品或标准品的来源和批号	1. 检查记录的信息是否追溯到试液或培养基的配制记录, 灭菌记录; 如可能应该可以追溯到试剂或干粉培养基水平。 2. 检查是否可以提供对照品或标准品的书面检验报告; 检验报告具有可追溯性, 可以溯源到国家或国际公认的法定标准品/对照品	
5. 检验用动物或微生物菌种的相关信息	1. 检查动物来源, 培养条件, 是否满足实验要求等追溯性信息 2. 检查菌种的来源信息(COA), 培	

	养和保存条件等可追溯信息	
6. 检验过程, 包括对照品溶液的配制, 各项具体的检验操作, 必要的环境温湿度	1. 检查溶液, 操作, 环境, 仪器等要求是否和规程要求一致, 是否有数据或记录支持 2. 检查相关监控设备的信息是否记录(比如仪器的唯一编号, 便于追溯到校正和使用记录的情况) 建议工厂建立溶剂和试剂编号管理系统, 从源头建立追溯体系, 建立 COA 和 MSDS 档案系统; 以支持溶液配制记录系统和实验记录系统的追溯性. 实验室环境监控可以建立独立记录系统, 按具体区域要求建立和记录, 记录包括日期, 时间(每天 2-3 次或 24 小时), 记录区域或位置; 记录参数等等; 需要明确的是, 实验室内部的环境参数分布确认应在此之前进行. 单独仪器或操作的温度或湿度要求可以记录在每次实验记录中	
7. 检验结果, 包括观察情况, 计算和图谱或曲线图, 以及依据的检验报告编号	1. 检查记录上的原始数据是否和图谱中的一致, 操作和记录复核人员是否签名/日期 2. 检查检验结果是否符合趋势变化 3. 图谱上的信息是否和样品或检验方法信息一致; 如测试日期, 打印日期, 方法编号, 方法参数, 打印的保存路径和实际保存路径是否一致 4. 多张图谱次序是否符合实验进程的次序; 检查有无人为改动迹象 5. 检查复核计算过程, 确认数据是否同记录上的一致	注意: 如系统产生的原始数据需要经过系统本身计算出结果, 需要考虑该计算功能是否经过验证; 如人工根据原始数据计算结果, 则不考虑.
8. 检验项目的结论	1. 确认结果同标准比较的结论	
9. 检验日期	1. 确认最终的检验日期, 比较所有检验记录和报告上的是否一致	注意: 对于某些实验时间需要较长,

		需要确认开始和结束时间, 以及中间观察的时间.
10. 检验人员签名和日期	1. 检查是否每个测试的操作人员都在相应实验结果和记录处签名和日期; 以实现对每个测试操作的人员的可追溯性.	注意 建议每个测试项目都应有检验人员签名和日期; 而不是所有项目完成后签在汇总记录的某处.
11. 检验, 计算复核人员的签名和日期	1. 复核人员可以检验项目分开复核并逐一签名/日期; 也可以统一复核并签名/日期; 2. 复核人员需要对可以追溯的内容进行检查, 如仪器使用记录, 试剂配制记录, 标准品或对照品使用记录, 计算过程等.	注意: 复核一般很难实现对实际样品制备或检验过程的现场观察复核; 一般通过人工操作记录或仪器自动化记录内容进行检查.
12. 对于特殊或异常或偏离数据的注释说明, 同偏差调查系统之间的可追溯性联系	1. 检查是否有此类现象发生 2. 发生后是否发起相关调查, 偏差调查编号是否记录 3. 检查调查进行的状态, 是否已完成 4. 调查完成是否有质量部门的最终批准 5. 是否有整改行动对检验有影响	

(2) 工艺过程质量控制

主要阐述工艺过程控制, 也就是常说的中间控制体现的与成品质量控制不同的特点, 其它要求原则可以参考成品质量控制要求执行。

在质量控制中, 中间质量控制与成品和物料控制不同在于, 中间控制的目的还包括针对控制项目的结果对工艺过程进行调整的作用, 是同工艺参数控制相结合的对于质量控制的一种手段。比如干燥过程需要针对干燥程度进行控制, 需要测试一定时间后中间物料的水分或干燥失重; 同时也需要控制加热温度, 真空度, 搅拌/旋转速度, 装载量, 持续时间, 排气温度等等相关工艺参数和设备参数值, 两方面的控制构成了中间质量控制过程。

中间控制还有很重要一个特点就是快速, 这点不同于进厂物料和成品检验对于准确可靠的追求。当然这不是意味中间控制只要快速, 不需要准确可靠; 而是在有一定准确和可靠的基础上强调快速, 而这里的准确可靠不是以成品检验为标准, 而是能重复持续稳定反应出被测物水平和趋势即可。比如采用干燥失重的方法固然准确, 但需要 2-4 个小时; 就需要快速干燥方式来完成, 可能在数据比较的趋势上可能回产生系统性偏高或偏低的情况, 但测试时间上可以缩短到 5-15 分钟, 那我们就可以采用这中快速干燥应用于中间控制。再比如微生物快速测试方

法针对人员和设备表面微生物监控结果可能同药典中的方法产生假阳性或阴性的结果比率要高，但只要在合理范围内，因其可以在 1-2 个小时之内初步判定微生物污染情况，是可以用在一些产品生产中的。

还需要关注中间控制中对于检验过程的要求应该是同物料进厂检验和成品放行检验的要求是一致的，也需要参照表 2-13 中的要求执行，不应是中间控制而放松要求。比如某些工厂的中间控制是由车间操作人员完成，而非质量保证或质量控制人员，这也是允许的；关键在于进行操作的人员是否经过必要的操作培训，是否符合要求。也就是说不在乎操作人员的所属部门和头衔，而在于人员资格和培训是否达到要求。还比如某些工厂建立了中间控制实验室，使用的设备是成品检验淘汰的，或过时的设备，也没有严格的仪器确认要求和计算机验证要求，也没有严格的数据记录要求就投入使用。我们可以考虑一下，暂且不论这些设备是否准确？单就中间控制的结果和趋势是否能够同成品检验数据相匹配考虑，我们就很难说中间控制数据是否可靠和完整。

D. 放行文件审核/批准流程

放行中文件审核/批准流程是产品质量实现的关键一环，需要有指定人员根据审核结果对物料或产品作出结论性意见，是合格放行还是不合格拒收或其它决定。

(1) 人员职责

关于人员职责在 GMP 规范(第二十八条，第二百三十六条，第二百三十七条和委托生产章节)中有体现，有关国外 GMP 中的规定也在本章节指南的技术要求中有所讨论。需要明确的是物料放行的批准人员可以不同于成品放行的批准人员——质量授权人的。规范要求参考第二百三十六条。

物料放行人员可以是指定人员，中间控制的放行也可以是指定人员而不一定要求是质量授权人；只有成品放行才必须是质量授权人批准。

这就意味着生产，实验室或质量保证人员可以放行物料或中间产品。比如某些工厂的中间控制由实验室承担，放行与否的决定取决于测试数据的结论，可以由实验室负责人或 QA 决定是否放行，进厂物料也是这样，没有必要一定需要质量授权人的批准。这样的指定人员的要求是需要体现在内部程序中的。比如针对物料/中间控制/成品的放行指定人员做如下规定：

- 物料：质量保证部门
- 中间控制：质量控制实验室
- 关键中间体：质量保证部门
- 成品：质量授权人
- 委托生产：委托方质量授权人

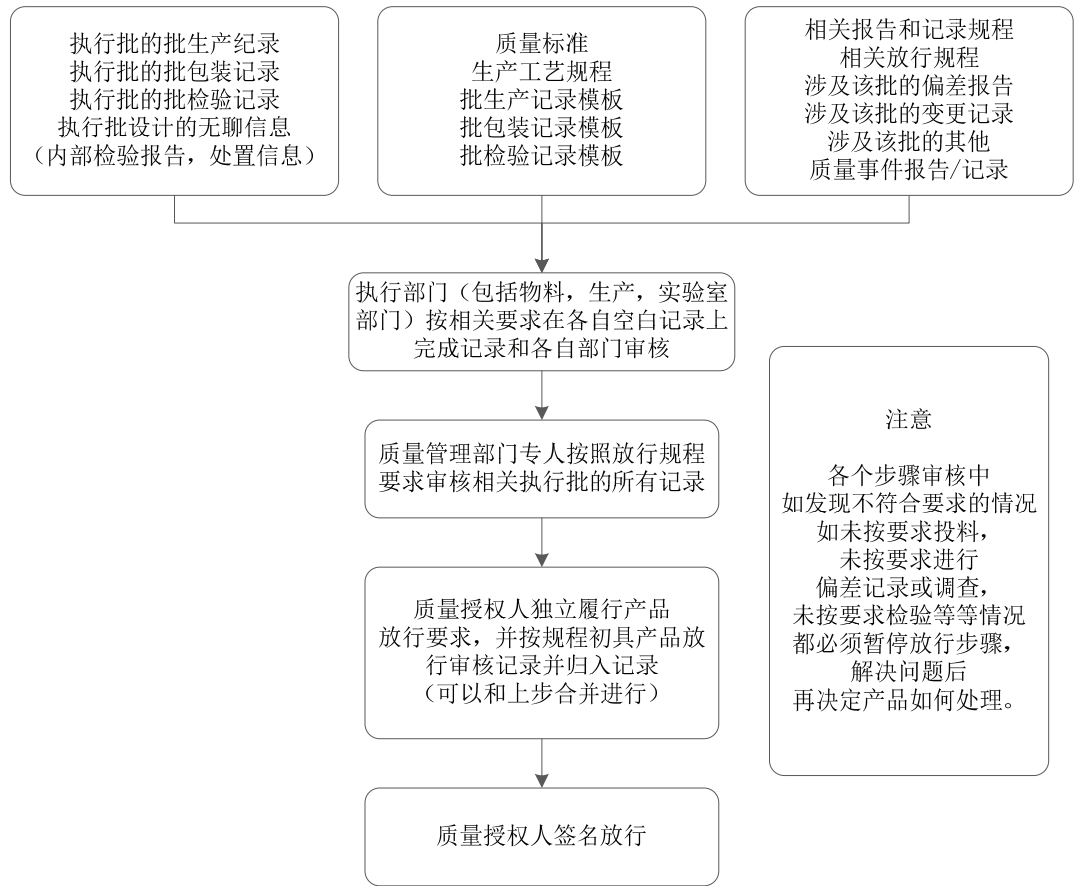
但这不意味着如何进行放行前工作的减少，放行的基本原则要求还是同成品放行的原则是一致的。指定人员的放行职责也同质量授权人在成品放行中是一样的，包括需要具备一定的放行要求知识和培训，独立作出放行决定(包括合格或不合格情况下)等基本的原则要求。

(2) 审核/批准流程

● 流程图

下图 2-13 列出了产品放行中文件审核/批准流程的基本要求，物料放行的原则要求也是类似的，可以参考使用，采用适合的具体内容，舍弃不适合的；但步骤上是一致的。

图 2-14 产品放行文件审核流程



注：放行后进入产品贮存处置阶段。

● 涉及的生产工艺文件/记录

○ 工艺规程

工艺规程是批生产记录，检验记录和包装记录的编写依据，所以需要首先编写，需要依据以下文件中的信息进行编写：

表 2-30 工艺规程编写的基础

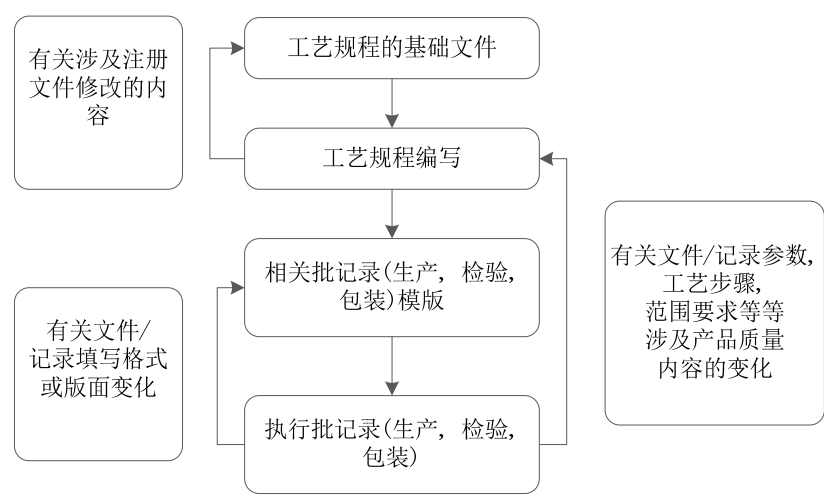
1. GMP 要求	9. 调查报告和整改承诺
2. 针对法规机构的承诺	10. 审计报告和整改承诺
3. 验证文件	11. 工厂文件管理程序
4. 产品开发研制的技术信息和报告	12. 年度产品质量回顾报告
5. 工艺开发报告	13. 重新加工或重复加工的程序
6. 产品质量标准和包装要求	14. 法规申报资料

7. 所用物料清单	包括但不限于以上这 14 类文件。
8. 变更控制程序	

注意工艺规程也是文件系统的一部分，需要符合文件管理要求，并注意编写基础资料的更新对工艺规程的影响。

为避免出现实际操作中，记录和规范之间出现的不一致性，建议相关文件之间的的建立和修改的相关次序如下：

图 2-15 工艺规程同批记录的关系



需要按照 2010 版 GMP 指南中第八章中第三节工艺规程进行编写；包括生产处方，生产操作要求，包装操作要求等三方面内容，可以参考表 2-19 所列内容编写。

表 2-31 工艺规范基本内容

生产处方	生产操作要求	包装操作要求
规范要求(第一百七十六条)		
产品名称和产品代码	对生产场地和所用设备的说明(如操作间的位置和编号，洁净度级别，必要的温湿度要求，设备型号和编号等)	以最终包装容器中的产品数量，重量或体积表示的包装规格
产品剂型，规格和批量	关键设备的准备所采用的方法(如清洗，组装，校准，灭菌等)或相应操作规程编号	所需要全部包装材料的完整清单，包括包装材料的名称，数量，规格，类型以及与质量标准有关的每一包装材料的代码
所用原辅料清单(包括生产过程中可能消失,确不在产品中出现的物料，比如所用的部分溶剂或反应物)	详细的生产步骤说明(如物料核对，预处理，加入物料的顺序，混合时间，温度等)	印刷包装材料的实样或复制品，并标明产品批号，有效期打印位置

阐明每一个物料的指定名称, 唯一的代码和用量; 如原辅料的用量需要折算时, 还应说明计算方法		
	所有中间控制方法及评判标准	需要说明的特别注意事项, 包括对生产区和设备进行的检查, 确在包装操作开始前, 确认包装生产线的清场已经完成等;
	预期的最终产量限度, 必要时, 还应说明中间产品的产量限度, 以及物料平衡的计算方法和限度	包装操作步骤的说明, 包括重要的辅助操作条件和所用设备的注意事项, 包装材料使用前的核对;
	待包装产品的贮存要求, 包括容器, 标签及特殊贮存条件.	中间控制的详细操作, 包括取样方法及合格标准
	需要说明的特别注意事项	待包装产品, 印刷包装材料的物料平衡计算方法和限度
可以选择增加的项目		
产品特性概述(包括产品的物理特性描述, 如外观, 颜色, 形状, 单位重量等等)	唯一批号设定要求(包括如何设定批号, 如何进行批号追溯), 可以引用批号管理程序编号	对打印标签进行使用前的确认和打印结果的确认
针对需要按照效价调整的物料, 可描述调整需要的计算方法	标明关键工艺步骤, 提出对关键操作步骤确认的要求, 比如对物料的称量, 混合, 测量, 分装等操作; 并描述出现偏离可能带来的问题和相关对应的现场办公处理方式.	对应打印油墨的要求和确认步骤
产品质量标准编号, 注册标准编号	在需要特别说明的注意事项中可以描述需要关注的安全防护或有关人身健康的操作注意事项	对于包装过程中产生的废品, 或取走样品的处理, 或相关程序编号
有效期/货架期/复验期	生产区域或生产线开始使用前的检查(可以通过检查表的方式, 包括环境, 清洁程度, 设备校正, 物料是否符合规定, 安全要求是否达到等等)	针对可能出现的包装偏差(如单位重量差异, 打印错误或位置或字体模糊或漂移等等)的现场需要采取的对策.

注: 注意工艺规程也是文件系统的一部分, 需要符合文件管理要求, 并注意编写基础资料的更新对工艺规程的影响。

○ 批生产记录

需要按照 2010 版 GMP 指南中第八章中第四节批生产记录进行编写, 这应该是每个执行批填写的统一模板。该模板的制定需要按照工艺规程的要求进行, 如需要修改需要先变动工艺规

程再进行模板的变更,否则会导致一段时间后,记录同工艺规范出现不对应的问题。模板内容可以参考表 2-32 内容:

表 2-32 批生产记录基本内容

批生产记录内容(附检查表内容)		
要求内容	检查情况记录	备注
1. 产品名称,规格,批号,预定批量,实际产量	1. 产品名称: 2. 规格: 3. 批号: 4. 预定批量/收率 5. 实际产量/收率	本执行记录的受控发放情况需要首先确认
2. 生产以及中间工序开始,结束的日期和时间	1. 是否按要求填写: 2. 批开始日期/时间 3. 批结束日期/时间	
3. 每一生产工序的负责人员签名;操作人员和复核人员签名	1. 是否按要求填写: 2. 各个工序操作负责人员名单是否提供: 3. 人员资质确认	
4. 每一原辅料的批号和(或)检验控制号以及实际称量数量(包括投入的回收或返工处理产品的批号和数量)	1. 原辅料的批号 是否记录 2. 每批原辅料是否都是放行可用 3. 是否使用回收物料 4. 是否使用返工或重新加工的物料 5. 返工或重新加工物料涉及的偏差报告编号 6. 每批物料要求投料量和实际投料量是否在规定偏差范围内 7. 每批物料的检验记录/报告是否可以通过本批记录追溯	
5. 相关生产操作或活动,工艺参数及控制范围,以及所用主要生产设备的编号	1. 各个工艺参数,操作,活动是否记录 2. 记录的参数,操作,活动是否符合要求 3. 超控制范围的记录参数或不符合要求的操作/活动,是否有原因记录或转入相关偏差记录,偏差记录编号 4. 生产步骤涉及的设备是否可以通过设备编号追溯	
6. 中间控制结果的记录以及操作人员的签名	1. 各个中间控制步骤是否按要求执行(包括采样,送样,测试,记录,报告等) 2. 各个步骤的控制结果是否符合要求 3. 各个步骤的控制结果的记录是否可以由本批记录追溯(可以有检验编号记录,追溯到原始记录) 4. 各个中间控制步骤的操作是否有人签名(包括采样,送样,测试,记录,报告等)	
7. 不同生产工序所得产量及必	1. 所有需要进行产量记录的步骤是否按要求记录	

要时的物料平衡计算	2. 需要进行物料平衡计算的步骤, 是否明确 3. 是否按照计算方法进行计算 4. 审核本批记录时, 是否重新进行计算复核, 结果是否一致, 复核人签字 注: 针对各个步骤建立物料平衡汇总表, 包括各个步骤要求, 各个计算值, 如适用可以加入计算方法和需要的原始数据. 便于各步骤和全批审核.	
8. 特殊问题的记录, 包括对偏离工艺规程的偏差情况的详细说明或调查报告, 并经签字批准.	1. 批记录中是否所有异常情况, 偏离情况, 偏差情况都已记录并解释(可以在独立的一个记录表中体现, 内容包括步骤, 日期, 时间, 情况描述, 是异常, 偏离还是偏差; 是否事先在工艺规程或其它验证/确认/操作规程中有对此情况的规定等等) 2. 所有情况是否记录清楚, 包括何时, 何地, 何人, 偏差的情况数据和现象, 涉及步骤, 设备, 物料, 产品, 现场最初判断的可能原因等等. 3. 是否有相关编号 4. 是否进行偏差调查程序 5. 目前是否完成调查, 或完成调查的日期时间, 是否由质量部门最终批准 6. 是否有整改行动对生产过程有影响	

注: 本表格中没有包括有关包装操作记录的内容。

○ 批包装记录

需要按照 2010 版 GMP 指南中第八章中第五节批包装记录进行编写, 这应该是每个执行批填写的统一模板。该模板的制定需要按照工艺规程的要求进行, 如需要修改需要先变动工艺规程再进行模板的变更, 否则会导致一段时间后, 记录同工艺规范出现不对应的问题。模板内容可以参考表 2-21 的内容:

表 2-33 批包装记录基本内容

批包装记录内容(附检查表内容)		
要求内容	检查情况记录	备注
1. 产品名称, 规格, 包装形式, 批号, 生产日期和有效期	1. 产品名称: 2. 规格: 3. 批号: 4. 生产日期(如何确定, 是否符合要求) 5. 有效期(如何确定, 是否符合要求)	本执行记录的受控发放情况需要首先确认
2. 包装操作日期和时间	1. 是否按要求填写: 2. 批开始日期/时间 3. 批结束日期/时间	
3. 包装操作负责人签名	1. 是否按要求填写: 2. 是否和实际工作安排一致	

	3. 人员资质确认	
4. 包装工序的操作人员签名	1. 是否按要求填写: 2. 是否和实际工作安排一致 3. 人员资质确认	
5. 每一包装材料的名称, 批号和实际使用的数量	1. 包装材料的批号 是否记录 2. 每批是否都是放行可用 3. 每批物料要求使用量和实际使用量是否存在差异, 如出现差异, 注明情况和原因 6. 每批物料的检验记录/报告是否可以通过本批记录追溯	
6. 根据工艺规程所进行的检查记录, 包括中间控制结果	1. 各个中间控制步骤是否按要求执行(包括采样, 送样, 测试, 记录, 报告等) 2. 各个步骤的控制结果是否符合要求 3. 各个步骤的控制结果的记录是否可以由本批记录追溯(可以有检验编号记录, 追溯到原始记录) 4. 各个中间控制步骤的操作是否有人签名(包括采样, 送样, 测试, 记录, 报告等)	
7. 包装操作的详细情况, 包括所用设备及包装生产线的编号	1. 各部操作记录是否符合要求 2. 涉及的包装线和设备是否记录, 是否可以实现通过本记录的追溯	
8. 所用印刷包装材料的实样, 并印有批号、有效期以及其它打印内容; 不易随批包装记录归档的印刷包装材料可采用印有上述内容的复制品	1. 检查相关实样内容是否和标签主模板要求一致 2. 复制品是否经相关人员确认, 签名	
9. 对特殊问题及异常事件的注释, 包括对偏离工艺的偏差情况的详细说明或调查报告, 并经签字确认	1. 批记录中是否所有异常情况, 偏离情况, 偏差情况都已记录并解释(可以在独立的一个记录表中体现, 内容包括步骤, 日期, 时间, 情况描述, 是异常, 偏离还是偏差; 是否事先在工艺规程或其它验证/确认/操作规程中有对此情况的规定等等) 2. 所有情况是否记录清楚, 包括何时, 何地, 何人, 偏差的情况数据和现象, 涉及步骤, 设备, 物料, 产品, 现场最初判断的可能原因等等. 3. 是否有相关编号 4. 是否进行偏差调查程序 5. 目前是否完成调查, 或完成调查的日期时间, 是否由质量部门最终批准 6. 是否有整改行动对包装过程有影响	注意: 包装标签或数量巨大的包装材料可能在进厂时无法实现每个记数清点, 就需要对每批发放, 使用, 报废, 退回等数量准确记数, 来实现整批追溯.
10. 所有印刷包装材料和待包装产品的名称, 代码, 以及发放, 使用, 销毁或退库的数量, 实际产量以及物料平衡检查	1. 检查所要求的内容是否记录 2. 检查物料平衡结果, 是否有无法解释的偏差.	

● 相关操作规程的建立

以上讨论了从人员职责到审核文件的要求，这些内容都需要在建立产品放行系统(包括文件，人员，工作流程) 的程序中体现，已实现流程操作标准化。建立这样的操作规程应注意：

工厂层面参照相关法规要求建立书面程序来确定如何实施产品放行。

- 范围确定： 参照法规规定；包括内部需要的物料，中间控制，产品已及委托生产的产品
- 质量授权人(或放行指定人员)的职责范围，岗位要求，培训要求(根据放行审核需要的生产，文件规范，检验要求，法规知识等方面，详细列出具体程序或技能等)
- 确定放行审核的文件和记录要求，可以采用检查表方式建立每个产品的列表便于审核使用，可以将文件或记录编号体现在检查表中。
- 确定文件或记录的书写或填写规范，如能建立示范文本为佳。
- 确定各个具体法规或注册标准编号，并为每个产品提供相应的文本文件，便于审核时使用，同时注意及时更新。
- 确定相关支持性文件系统是否完善，如变更，偏差等等。从程序上保证来自偏差处理系统，变更系统等未完成的信息可以阻止产品被错误放行。
- 针对放行审核中可能出现的不同结论的产品如何进行相应处理的程序规定，如合格，不合格，有条件放行或其它决定等；以及作出各个结论的满足条件的要求。
- 针对委托生产中的产品放行，可以参照内部放行程序，并能达成双方同意，产品主要坚持委托方质量授权人的最终批准权。

按程序描述的步骤，涉及活动和人员，建立产品放行的工作流程：

- 按照 SOP 和法规的要求实施，并保持良好记录规范并在内部审计中进行检查。
- 涉及到的人员经过相应培训(SOP，数据处理技术，生产要求，注册标准，GMP 或其它法规要求等等)。例如： QA 放行审核人员需要了解工艺流程，关键点趋势，实验室测试过程或结果判断原则，偏差处理程序，变更控制程序要求，产品贮存，取样规程，产品包装规格要求和质量要求，区域清场和清洁要求等等。
- 涉及的计算机功能软件或固定的 EXCEL 计算/统计计算表格需要经过验证。参见计算机系统验证要求。需要关注实验室，称量系统，物料管理系统，生产工艺参数控制系统等。
- 建议针对物料和产品放行尽可能采用相同系统，注意两者在内部程序中的定义。
- 需要建立出现错误放行时的应急处理程序。

E. 放行后产品/物料的处置

(1) 状态改变的控制

产品或物料批准放行(包括合格放行，拒收，退货等等)后，状态需要立刻进行改变。公司内部程序需要规定多长时间内完成状态变化，比如如果是人工操作系统的话，收到书面通知后，1 小时内完成，同时在状态改变完成前，该批不进行其它操作。如果是计算机化操作系统的话，状态改变是在系统放行命令发出后，系统自动变化的。

无论是人工操作或计算机操作，都必须保证做到，产品和物料的实际状态可以在任何时间和任何授权人员在贮存现场，书面或电子化台帐系统内进行检查核对，现场和台帐系统的状态信息和其它相关信息必须相符。

完全计算机化仓库控制系统，可以不必在贮存货物上更换状态标识，但必须有条形码系统或适当计算机化信息追溯标记实现货物和系统之间的联系。

（2）贮存条件的控制

产品或物料的贮存主要关注两点，第一点是在规定的区域进行储存，合格放行后应处于合格品区进行储存。人工系统的实际操作中，产品一般进入成品库后，是通过状态标识来反映区域的变化，而不转移货物，这样的变化一般限于待检和合格区之间相互转化，如涉及不合格状态，是需要进行货物转移到不合格区的工作的。关键在于状态信息优先的原则。

同时需要注意的是，计算机化的仓库管理系统会在虚拟系统中根据状态自动改变库位的状态，但不会改变实际库位的位置，因为通过条形码系统或适当计算机化信息追溯标记可以实现有效控制。关键是条形码信息优先的原则。

所以无论是人工操作还是计算机化系统，主要都是要在现有规程框架内实现对贮存区域的区域控制的可追溯，强调关键信息(状态/条形码)的准确性和及时性。

第二点是贮存区域的条件符合货物储存的要求，对于成品而言是符合有效期的规定的贮存条件，其它物料也是遵循同样原则。

至于贮存区域的温湿度控制，包括温湿度分布等要求，以及在出现超出范围时如何处置等这些仓储管理中的具体要求可以参考物料管理的指南内容，这些要求都是通用的，并不因为放行状态变化而改变。

（3）发运条件的控制

发运控制需要关注以下几点：

- 是否有质量授权人合格放行批准和在此基础上相关部门发运的安排
- 发运使用的运输工具是否是批准的承运工具和来自批准的承运商，是否符合发运要求(包括安全，清洁，温度等因素)
- 发运过程的记录是否完整等

具体要求可以参考物料管理指南中讨论的内容。

【实例分析】

质量评价的基础在于质量标准，质量标准的内容和更新是我们日常工作中经常遇到的问题。

● 实例 1

我们往往会听到或看到某些企业的产品宣传或检验报告上会注明符合 XX 药典或注册标准的质量标准要求。但这些企业经常是没有该药典或只有复印的产品要求的几页，没有前言和附录内容；或没有现行版本的药典，或注册标准引用的方法是之前版本的药典附录要求。

从质量标准的定义可以明确质量标准至少包括测试项目，测试限度和测试方法。我们不能将质量标准只认为是项目和指标的问题。类似于产品质量是在 GMP 条件下设计生产出来的一样，准确可靠的结果也是由经过验证或确认的方法来保证的。

2010 版的中国药典不仅强调了这点，而且还强调了前言和附录也是法规文件，对药典和非药典收载的药品标准的法规要求是一致的。也就是说，之前的注册标准上引用的前一版药典附录的内容需要更新为新的药典附录要求。

同时需要关注因质量标准的更新，可能涉及对稳定性，工艺流程等因素的直接影响，需要进行相应调整。

放行过程中需要有符合要求的人员执行放行批准的职责要求，同时也要求对这些人员提出任职资格和岗位培训的要求。

● 实例 2

某工厂的质量授权人学历可能很高，但没有足够的实际药品生产，检验或质量管理等工作经历，可能即使给予相关的培训，也无法透彻了解产品涉及到的生产，检验等各个环节的关注重点，即使有检查列表的帮助。这样容易造成存在长期系统性的偏差而被忽视的作用。所以质量授权人需要有足够的工作年限和实际经验来了解产品流程，并不断培训来完善 GMP 知识结构和产品知识。

放行的 GMP 规范只是给出了相关原则，而没有针对特定工厂或产品的状况给出具体要求，这时候需要工厂表现出原则性和灵活性建立内部程序。

● 实例 3

在某些产品的放行中，我们也会遇到同样一批产品(同样工艺生产)需要分成多个部分发运并满足不同用户要求的情况。

我们首先要坚持放行原则，将一批的各个部分视为不同批的放行，将总体流程简单化；然后考虑是否可以共用相关测试文件和生产文件的审核过程和结论意见。减少总体的工作量。在这个过程中，因为生产工艺一致，有关生产文件的审核批准工作是可以共用的；但由于不同客户的要求不一样，往往反映在测试要求上和测试报告上，就需要重新审核相关成品检验文件；同时也需要关注的是包装是否有变化，是否存在不同的包装要求，如果有也是需要重新进行评价和审核的。

还有很重要的一点，产品批可能需要在较长的一段时间内陆续发送，这时候对仓储环境的控制评价也是后续产品放行部分需要关注的内容。

【要点备忘】

- 放行流程中需要关注的质量标准，这是质量评价的基础；需要参 GMP 考法规要求，注册要求，生产工艺要求，药典要求，实验技术要求等方面来建立。在更新过程中需要特别关注工艺变化，药典附录更新等对标准有法规符合性影响的变化。
- 放行流程中涉及的质量控制要求，质量控制是质量评价的重要依据，为包括工艺运行信息，物料变化，产品质量特性波动/趋势和相关调查提供数据支持。理解不同阶段质量控制的关注点和原则的不同，中间控制需要和工艺步骤结合，平衡快速和准确之间的关系；成品检

查强调可靠准确。

- 质量控制都需要关注取样代表性，数据真实性，可靠性，文件记录可追溯性的要求；需要从人员，设备/仪器，方法，样品，试剂/标准品/实验用品，测试环境等方面确保不影响样品本身特性，尽可能确定方法和设备带来误差，控制人为产生的偶然误差和记录的真实，客观和全面。
- 对放行流程而言，首先关注批准人员的确定和培训，特别是委托生产和物料，一个涉及委托和被委托方协议，以及对 GMP 规范的符合性；另一个需要体现工厂在处理非成品放行时结合规范要求和内部流程的灵活性，强调了质量授权人不是批准所有放行的。其次是需要按照质量控制和生产控制的文件或记录要求的要点，建立放行审核的检查列表来规范文件审核操作，避免重复和遗漏。最后，需要关注放行后产品或物料状态变化和库位变化的及时和准确，保证贮存现场和台帐信息的一致性，监控贮存条件和发运条件符合保证有效期的储藏条件。

2.7 确认和验证

【法规要求】

新版中国 GMP 中第七章“确认与验证”对企业确认和验证工作进行了较详细的规定，这些与欧美法规中的要求基本一致。其中包括了确认和验证的对象、目的、文件的要求、计划和实施、以及对确认和验证状态的维护等。

下表中列出了美国和欧盟针对验证和确认的相关指南

表 2-34 美国和欧盟针对验证和确认相关指南

机构或组织	文件名称
美国食品药品监督管理局（FDA）	General Principles of Software Validation; Final Guidance for Industry and FDA Staff 软件验证的基本原则：企业和 FDA 人员的最终指南
	Guideline On General Principles Of Process Validation 工艺验证通用原则指南
欧洲药品管理局（EMA）	EC GMP Annex 11 Computerized Systems 欧盟 GMP 附录 11 计算机化系统
	Annex 15 to the EU Guide to Good Manufacturing Practice, Qualification and Validation 欧盟 GMP 指南附录 15，确认和验证
国际制药工程协会(ISPE)	GAMP5 A Risk-Based Approach to Compliance GxP Computerized Systems GAMP5 符合 GxP 法规要求的计算机化系统的风险管理方法

药品检查合作组织（PIC/S）	PI 006-3 Validation Master Plan Installation And Operational Qualification Non-Sterile Process Validation Cleaning Validation 验证总计划、安装确认和运行确认、非无菌工艺验证、清洁验证
	PI 011 Good Practices for Computerized Systems in Regulated “GxP” Environments 在 GxP 监管环境下的计算机化系统规范
药品注册标准技术要求国际协调会（ICH）	Q2（R1） Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology 分析方法验证：文本和方法学

【背景介绍】

中国 GMP98 版第七章“验证”中有如下叙述“第五十七条 药品生产验证应包括厂房、设施及设备安装确认、运行确认、性能确认和产品验证”，其中确认只是作为验证中的一个组成部分存在。

而中国 GMP2010 修订版对验证进行了重新的定义，并将确认作为一个独立的概念从验证中分离出来。其中规定：

验证是有文件证明任何操作规程（或方法）、生产工艺或系统能达到预期结果的一系列活动。

确认是有文件证明厂房、设施、设备能正确运行并可达到预期结果的一系列活动。

除了定义方面的更新，新版中国 GMP 还将验证和确认的范围也进行了扩展。在确认中引入了设计确认的概念从而将开发过程也列入了确认的范围。验证的范围也从单纯针对产品的生产验证扩展为包含所有的生产工艺、操作规程和检验方法，并且新增加了清洁程序验证的内容。此外，新版中国 GMP 中还规定确认或验证的范围和程度应经过风险评估来确定，这一点也与近几年在国际制药行业中广泛应用的质量风险管理的概念相一致。

2.7.1 对象和范围

确认主要针对厂房、设施、设备和检验仪器。其中厂房和设施主要指药品生产所需的建筑物以及与工艺配套的空调系统、水处理系统等公用工程；生产、包装、清洁、灭菌所用的设备以及用于质量控制（包括用于中间过程控制）的检测设备、分析仪器等也都是确认的考察对象。

而验证主要考察生产工艺、操作规程、检验方法和清洁方法等。新版中国 GMP 对计算机化系统进行了定义，其中虽未明确规定验证的要求，但在制药行业中通常认为计算机化系统也属于验证的范畴。本节关于计算机化系统验证的内容主要参考 GAMP 5²⁰

²⁰ GAMP, Good Automated Manufacturing Practice, 自动化生产规范，是由 ISPE（International Society Pharmaceutical Engineering）的 GAMP 论坛（GAMP Forum）组织编写并发布的关于制药企业计算机化系统的综合性指南

确认或验证的范围和程度都应经过风险评估来确定。具体的规定如下：

《药品生产质量管理规范》2010 修订版：

第一百四十三条 企业应确定需要进行的确认或验证工作，以证明有关操作的关键要素能得到有效控制。确认或验证的范围和程度应经过风险评估来确定。

第一百四十四条 企业的厂房、设施、设备和检验仪器应经过确认或验证，应采用经过验证的生产工艺、操作规程和检验方法进行生产、操作和检验，并保持持续的验证状态。

2.7.2 人员职责

根据中国 GMP2010 修订版，生产管理负责人和质量管理负责人都应确保完成各种必要的验证工作，确保关键设备经过确认；质量管理负责人还应负责审核和批准验证方案和报告。

通常，用户部门或相关工作（如生产、清洁等）的负责部门负责进行厂房、设施、设备等的确认以及相关的验证，并起草相关的确认或验证方案和报告。

质量部门负责对确认或验证方案和报告进行批准。此外，确认和验证中也经常涉及工程技术部门、开发部门以及公司外部的合同商。

对于内部及外部人员的职责应在公司验证总计划或相关文件中规定。

2.7.3 确认和验证的计划

所有的确认和验证活动都应有组织的按照计划进行准备和执行，并且活动应按照正式批准的程序和方法实施。所有对于确认和验证的组织、计划以及实施方式等的要求都应在验证总计划（Validation Master Plan, VMP）中进行描述。

新版中国 GMP 中对于确认和验证的计划有如下规定：

《药品生产质量管理规范》2010 修订版：

第一百五十三条 企业确认和验证工作的关键信息应在验证总计划中以文件形式清晰说明。

第一百五十四条 企业应在验证总计划或其它相关文件中作出相应的规定，确保厂房、设施、设备、检验仪器、生产工艺、操作规程和检验方法等能保持持续的验证状态。

A. 验证总计划

验证总计划是总结公司确认和验证的整体策略、目的和方法的文件。它的作用是确定确认和验证的策略、职责以及整体的时间框架。其一般要求包括：

- 应对所有的厂房、设施、设备、计算机化系统、与生产、测试或储存相关的规程、方法是否需要确认或验证进行评估：
 - 确认：厂房、设施、设备等
 - 验证：生产工艺、分析方法、清洁程序或计算机化系统等
- 应能反映上述确认和验证活动的状态，

- 应定期回顾，
- 应及时更新。

B. 验证总计划主要内容

验证总计划应是一个简洁清晰的概况性文件，其他文件（如公司政策文件、SOP、验证方案、报告等）中已经存在的内容只需在验证总计划中列出参考文件编号即可，不必重复内容。通常，验证总计划应包括以下内容：

- 概述
 - 公司的确认和验证方针，对于验证总计划所包含的操作的一般性描述，位置和时间安排（包括优先级别）等
 - 所生产和检测的产品
- 各部门的职责和组织结构

负责下列工作的部门或人员

 - 验证总计划
 - 起草确认和验证方案、报告
 - 确认和验证的实施
 - 批准确认和验证文件
- 所有厂房、设施、设备、仪器等的清单以及确认的需求
 - 应包含所有厂房、设施、设备、检验仪器等，以及对它们是否需确认的评估结论
 - 确认的状态
 - 下一次再评估或周期性再确认的日期（计划）
- 所有工艺过程、分析方法、和清洁程序的清单以及验证的需求
 - 应包含所有生产工艺、分析方法、清洁/消毒/灭菌程序、其他过程（如运输），以及对它们是否需验证的评估结论
 - 验证的状态
 - 下一次再评估或周期性再验证的日期（计划）
- 所有计算机化系统的清单以及验证的需求
 - 应包括所有计算机化系统，以及对它们是否需验证的评估结论
 - 验证的状态
 - 下一次再评估或周期性再验证的日期（计划）
- 确认和验证文件的格式：对确认和验证的方案及报告的格式进行规定
- 计划
- 制定上述确认和验证活动的计划，包括时间安排等

除了上述的验证总计划外，企业还可以根据需要建立针对项目或针对特定产品的验证总计划。

2.7.4 确认

确认包括设计确认（DQ）、安装确认（IQ）、运行确认（OQ）和性能确认（PQ）。新版中国 GMP 对这几种类型确认所应实现的目标有如下要求：

《药品生产质量管理规范》2010 修订版：

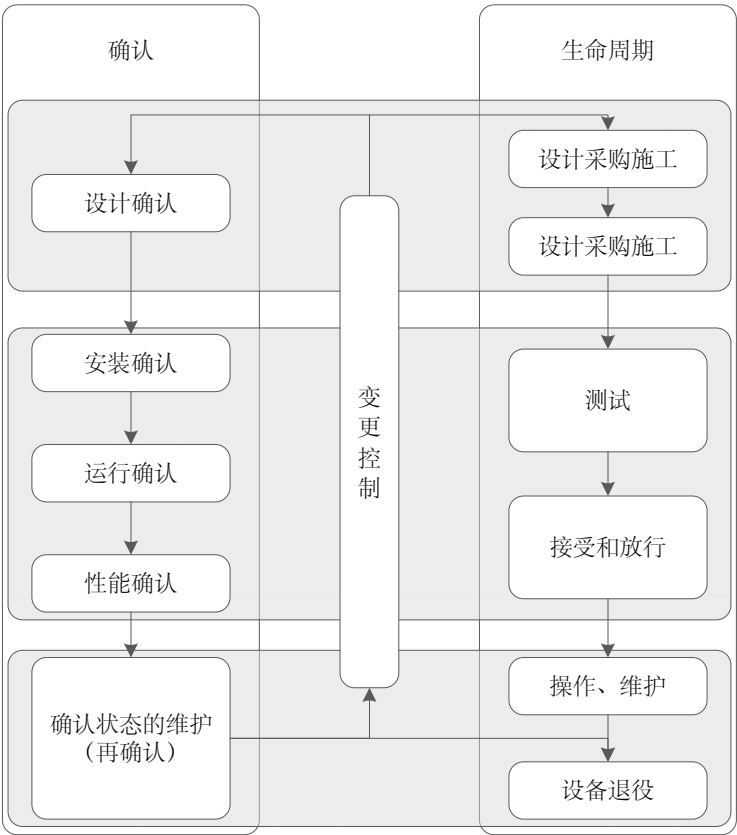
第一百四十八条 应建立确认和验证的文件和记录，并能以文件和记录证明达到以下预定的目标：

1. 设计确认（Design Qualification, DQ）应证明厂房、辅助设施、设备的设计符合预定用途和本规范要求；
2. 安装确认（Installation Qualification, IQ）应证明厂房、辅助设施和设备的建造和安装符合设计标准；
3. 运行确认（Operational Qualification）应证明厂房、辅助设施和设备的运行符合设计标准；
4. 性能确认（Performance Qualification）应证明厂房、辅助设施和设备在正常操作方法和工艺条件下能持续有效地符合标准要求；

厂房、设施、设备等的生命周期包含设计、采购、施工、测试、操作、维护、变更以及退役，而确认工作应贯穿生命周期的全过程，确保生命周期中的所有步骤始终处于一种受控的状态。

通过下图可以看出确认与生命周期的对应关系。

图 2-16 确认与生命周期关系示例



确认中的测试项目、范围和程度由风险分析而定。当发生变更时，应执行变更管理程序并通过风险评估确定是否需要再进行再确认。

A. 设计确认（DQ）

新的厂房、设施、设备确认的第一步为设计确认（DQ）。

设计确认是有文件记录的对厂房、设施、设备等的设计所进行的审核活动，目的是确保设计符合用户所提出的各方面需求，经过批准的设计确认是后续确认活动（如安装确认，运行确认，性能确认）的基础。

通常，设计确认中包括以下的项目：

- 用户需求说明文件（User Requirement Specification, URS）
用户需求说明文件是从用户角度对厂房、设施、设备等所提出的要求。需求的程度和细节应与风险、复杂程度相匹配，其中可以针对待设计的厂房、设施、设备等考虑以下内容：
 - 法规方面的要求（GMP 要求、环保要求等）

- 安装方面的要求和限制（尺寸、材质、动力类型、洁净级别等）
- 功能方面的要求
- 文件方面的要求（供应商应提供的文件及格式要求，如图纸、维护计划、使用说明、备件清单等）

下表为建议的用户需求说明文件模板，具体内容可根据实际需要进行增减。

表 2-35 用户需求说明文件模板

项目介绍	针对项目和目的的简要介绍
法规要求	GMP 要求
	安全要求
	环保要求
安装要求	地面承重
	安装尺寸
	可用的公用系统（压缩空气、洁净蒸气等）
	洁净级别
	房间环境条件（温湿度等）
	可用的能源配置
	材质要求（重点考虑接触产品的部件）
运行要求	原辅料、包装材料、产品的规格标准
	设备效率、产能
	工艺参数范围（速度、温度等）
电气、自动控制	自动控制过程的要求
	计算机化系统的验证要求
安全	电气或机械锁
	电气保护
	压力保护
文件	所有需要供应商提供的文件（技术图纸、备件清单、操作手册、维护建议等）

- 技术规格说明文件（Technical Specification, TS）

技术规格说明文件是从设计者角度对厂房、设施、设备等怎样满足用户需求所进行的说明。技术规格说明应根据用户需求说明文件中的条款准备，其中应包括必要的技术图纸等。

- 对比用户需求说明和技术规格说明

可采用表格的方式将需求条款与设计条款进行逐条的比对并将对比的结果进行记录。为了方便对比以及对相应条款进行引用，建议对每一条需求和技术规格单独编号。

● 风险分析

应通过风险分析确定后续确认工作的范围和程度，并制定降低风险的措施。降低风险的措施可以是确认中的某项具体测试、或者增加相应的控制或检查规程等，这些措施的执行情况需在后续的确证活动中进行检查。

风险分析可采用不同的方法进行，具体建议可参见“质量风险管理”章节的建议。

关键功能/参数	可能的风险	降低风险的措施	措施的执行情况
			

可通过不同方式的风险评估方法在确认开始之前进行

可作为确认中的检查项目

对于标准化的设备，“设计”在很多情况下仅仅是对不同的型号进行选择的活动。在这样的情况下，设计确认的内容可以根据设备的复杂程度以及“客户化”的程度相对简化。例如，标准的或“低风险”的设备，可以将需求文件在采购文件之中进行描述，不需要单独建立用户需求说明或技术说明。

B. 安装确认（IQ）

应对新的或发生改造之后的厂房、设施、设备等进行安装确认；设备、设施、管路的安装以及所涉及的仪表应对照工程技术图纸及设计确认文件进行检查；供应商提供的操作指导、维护和清洁的要求等文件应在安装确认过程中收集并归档；新设备的校准需求和预防性维护的需求应在这一阶段定义。

安装确认应包括以下的检查项目但不限于：

- 到货的完整性
 - 将到货的实物与订单、发货单、DQ 文件等进行对比
 - 检查设计确认文件中所规定的文件（如操作说明、备件清单、图纸等）是否齐全
- 材质和表面：
 - 检查直接接触产品的设备材质类型和表面的光滑程度
 - 检查可能对产品质量产生影响的其它物质（如润滑剂、冷却剂等）
- 安装和连接情况
 - 对照图纸检查安装情况（机械安装、电器安装、控制回路等）
 - 加工情况（如焊接、排空能力、管路斜度、盲管等）
 - 设备等的标识（内部设备编号的标识、管路标识等）
 - 检查设备设施等与动力系统（如供电）的连接情况

- 检查设备设施等与公用设施（如压缩空气系统、冷水系统等）的连接情况
- 初始清洁
- 校准
 - 应对厂房、设备、设施等的控制或测量用的仪表等进行校准需求的评估
 - 对需校准的仪表等建立校准方法
 - 完成初始校准
- 文件
 - 收集及整理（归档）由供应商提供的操作指导、维护方面的要求
 - 建立设备设施等的工作日志（logbook）
 - 技术图纸等的审核（确认为最新状态）

下表为建议的安装确认检查清单模板，具体内容可根据实际需要进行增减。

说明：

- 参考文件和接受标准项中的内容需根据实际需要在起草方案时确定；
- 记录项中的内容应根据实际情况在确认测试时填写；
- “（）”中为建议的内容；
- “检查清单”可以放在方案的附件中，在确认执行的过程终进行填写，作为原始记录。

表 2-36 安装确认检查清单模板

1. 到货的完整性（对照参考文件检查实物，并记录实物信息）						
1.1 设备	参考文件 （订单、发货单等）	接受标准 （实物与订单、发货单相符）	记录 （记录设备型号、序列号等信息）	结果	签字	日期
a ...						
b ...						
1.2 部件	参考文件 （订单、发货单等）	接受标准 （实物与订单、发货单相符）	记录 （记录设备型号、序列号等信息）	结果	签字	日期
a ...						
b ...						
1.3 文件	参考文件 （DQ 文件）	接受标准 （DQ 中所要求提供的文件齐全）	记录 （记录文件编号和存档位置）	结果	签字	日期

a ...						
b ...						

2. 材质和表面（对照参考文件检查实物，并记录实物信息）

2.1 接触产品的部件	参考文件 (供应商材质证明)	接受标准 (与 DQ 中要求相符)	记录 (记录部件的材质)	结果	签字	日期
a ...						
b ...						
2.2 润滑剂	参考文件 (供应商材质证明)	接受标准 (与 DQ 中要求相符)	记录 (记录润滑剂型号)	结果	签字	日期
a ...						
b ...						
2.3 其他材料 (冷却剂等)	参考文件 (供应商材质证明)	接受标准 (与 DQ 中要求相符)	记录 (记录材料的型号)	结果	签字	日期
a ...						
b ...						

3. 安装和连接（对照参考文件检查实物）

3.1 机械安装	参考文件 (图纸、DQ 文件)	接受标准 (外观完好无明显破损，与图纸和 DQ 相符，设备标识正确)	记录 (记录设备的安装位置)	结果	签字	日期
a ...						
b ...						
3.2 加工情况	参考文件 (DQ 文件、URS)	接受标准 (与 DQ 要求相符)	记录 (实际情况)	结果	签字	日期
a ...						
b ...						
3.3 控制回路	参考文件	接受标准	记录	结果	签字	日期

	(P&ID)	(回路完整、与图纸相符、标识正确)	(实际情况)			
a ...						
b ...						
3.4 电气安装	参考文件 (电路图纸、DQ 文件)	接受标准 (电器元件、线路等与图纸相符、标识正确)	记录 (实际情况)	结果	签字	日期
a ...						
b ...						
3.5 动力连接	参考文件 (DQ)	接受标准 (连接正确、与 DQ 相符)	记录 (实际连接的动力类型及规格)	结果	签字	日期
a ...						
b ...						
3.6 与公用系统连接	参考文件 (设计图纸、DQ)	接受标准 (连接正确、与 DQ 相符, 管路标明内容物和流向)	记录 (所连接的系统名称及编号)	结果	签字	日期
压缩空气						
纯化水						
氮气						
真空						
蒸汽						
...						

4. 初始清洁						
4.1 清洁操作	参考文件 (针对初始清洁操作的 SOP)	接受标准 (初始清洁按 SOP 要求完成)	记录 (清洁的操作)	结果	签字	日期
a ...						
b ...						
4.2 清洁	参考文件	接受标准	记录	结果	签字	日期

效果检查	(清洁效果检查的 SOP)	(目测、理化微生物标准等符合 SOP 要求)	(取样、测试数据)			
a ...						
b ...						
4.3 其他特殊操作 (如钝化等)	参考文件	接受标准	记录	结果	签字	日期
a ...						
b ...						

5 校准						
5.1 仪表清单 (列出设施、设备包含的所有测量控制用仪表)	参考文件 (P&ID)	记录 (用途、型号、精度等)		评估	签字	日期
				(是否需校准)		
a ...						
b ...						
5.2 校准测试 (初始校准)	参考文件 (校准方案和计划)	接受标准 (校准偏差在接受范围内)	记录 (校准报告的参考文件编号或实际校准测试数据)	评估	签字	日期

6 文件						
文件类型	文件编号	接受标准	记录	评估	签字	日期
工作日志 (Logbook)		(已建立)	(放置位置)			
技术图纸		(为最新状态)	(存档位置)			
其它						

7 偏差					
描述	解决措施	措施的完成日期	评估	签字	日期

C. 运行确认（OQ）

运行确认应在安装确认完成之后进行。其中的测试项目应根据对于工艺、系统和设备的相关知识而制定；测试应包括所谓的“最差条件”即操作参数的上下限度（例如最高和最低温度）而且测试应重复足够的次数以确保结果可靠并且有意义。

运行确认应包括以下内容但不限于：

- 功能测试
 - 设备的基本功能
 - 系统控制方面的功能（如报警、自动控制等）
 - 安全方面的功能（如设备的急停开关功能，安全联锁功能等）
- 培训：在运行确认结束之前，应确认相关人员的培训已经完成，其中应至少包括设备操作、维护、以及安全指导方面的内容。
- 检查 OQ 中所使用到的测量用仪器：必须确保运行确认中所使用的测量用仪器仪表等都经过校准。
- 检查相关文件的准备情况（以下文件都应在运行确认结束前完成）
 - 操作规程：与设备设施操作、清洁相关的操作规程应在运行确认过程中进行完善和修改并在运行确认结束之前完成；
 - 预防性维护计划：新设备已加入企业预防性维护计划中；
 - 校准计划；
 - 监测计划。

下表为建议的运行确认检查清单模板，具体内容可根据实际需要进行增减。

说明：

- 测试方法和接受标准项中的内容需根据实际需要在起草方案时确定；
- 记录项中的内容应根据实际情况在确认测试时填写；
- “（）”中为建议的内容；
- “检查清单”可以放在方案的附件中，在确认执行过程终进行填写，作为原始记录。

表 2-37 运行确认检查清单模板

1 功能测试						
1.1 基本功能	测试方法	接受标准	记录	结果	签字	日期
a ...						
b ...						
1.2 控制功能	测试方法	接受标准	记录	结果	签字	日期
a ...						
b ...						
1.3 安全功能	测试方法	接受标准	记录	结果	签字	日期
a ...						
b ...						

2 人员培训（与操作、维护、清洁等相关的培训）
（填写培训内容、培训日期、参加人员等信息）

3 文件						
文件类型	文件编号	接受标准	记录	评估	签字	日期
操作规程（与操作、清洁相关的）		（已批准）	（批准日期）			
校准计划		（需校准的项目已加入企业校准计划或系统中，并且计划被批准）	（批准日期）			
预防性维护计划		（需维护的项目已加入企业预防性维护计划系统中，并被批准）	（批准日期）			

日常监测计划		(需进行日常监测的项目已加入日常监测计划中, 并被批准)	(批准日期)			
其它						

4 OQ 测试中所使用到的测量仪器

仪器名称	检查 (校准状态)	接受标准 (所使用的仪器都在校准有效期内)	记录 (校准有效期至)	结果	签字	日期
a ...						
b ...						

5 偏差

描述	解决措施	措施的完成日期	评估	签字	日期

D. 性能确认 (PQ)

性能确认应在安装确认和运行确认成功完成之后执行, 尽管将性能确认作为一个单独的活动进行描述, 在有些情况下也可以将性能确认与运行结合在一起进行。性能确认是通过文件证明当设备、设施等与其它系统完成连接后能够有效的可重复的发挥作用, 即通过测试设施、设备等的产出物 (例如纯化水系统所生产出的纯化水、设备生产出的产品等) 证明它们正确的性能。

性能确认中:

- 可以使用与实际生产相同的物料, 也可以使用有代表性的替代物料 (如空白剂);
- 测试应包含“最差条件”, 例如在设备最高速度运行时测试。

E. 再确认

对于再确认, 中国 GMP 中有如下规定:

《药品生产质量管理规范》2010 修订版:

第一百五十二条 确认和验证不应视为一次性的行为，首次确认和验证后应根据产品质量回顾分析情况进行再验证。关键的生产工艺和操作规程应定期进行再验证，确保其能够达到预期结果。

第八十四条 经改造或重大维修的设备应进行重新确认或验证，符合要求后方可用于生产。

厂房、设施、设备等完成确认之后应通过变更管理系统进行控制，所有可能影响产品质量的变更都应正式的申请、记录并批准。厂房、设施、设备等的变更可能造成的对产品质量影响时应进行评估，其中包括风险分析。通过风险分析确定是否需要再确认以及再确认的程度。

厂房、设施、设备等的初次确认完成之后，应对它们的确认状态进行维护。

在没有发生较大的变更的情况下，可以通过对维护、校准、工作日志、偏差、变更等的定期回顾确保厂房、设施、设备等的确认状态。这种周期性的回顾可视为再确认。

当发生改造、变更或反复出现故障时，需通过风险评估确定是否进行再确认，以及再确认的范围和程度。

F. 试运行和确认

试运行（Commissioning）是在进行确认时经常被提及的概念，对于试运行的介绍可以详见本指南 2.2 节“基础设施”章节。

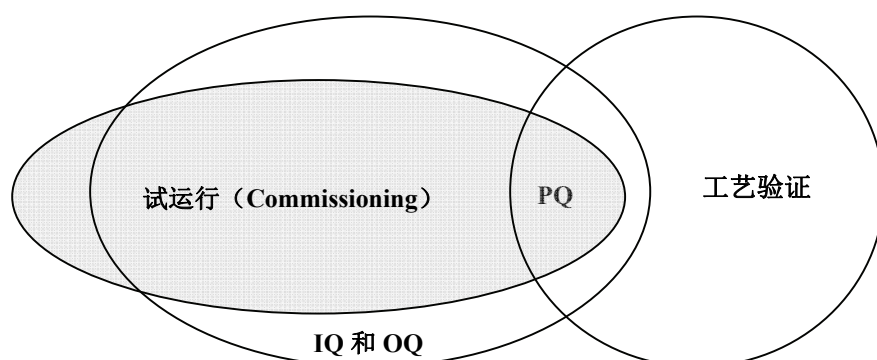
根据上文的介绍，确认活动依据药品生产质量管理规范（GMP）执行，通过文件证明厂房、设施、设备等可以达到预期的结果。其重点考察可能影响产品质量的关键因素（通过风险分析确定）。

而试运行主要依据良好工程管理规范（GEP）执行，是在工程技术方面对厂房、设施、设备等进行的测试和接收，主要关注工程学方面的要求（例如，电路的连接及标识、液压系统等）。

制药企业内的所有设备和设施都应通过风险评估判断它们的风险水平以及对产品质量的影响，只有那些对产品质量可能产生影响的设备和设施需要进行确认。因此并不是所有设备都需进行确认，但是从工程技术角度，所有的设施设备等在正式接收之前都应进行必要的技术检查。

在很多情况下，确认（安装确认和运行确认）是与试运行同时执行的，它们的内容存在重叠的情况，即试运行中的某些测试或检查项目与确认中的项目相类似甚至完全相同（例如，检查并记录设备的型号、功率；与公用系统的连接等）。但确认活动对文件的要求更为严格同时要求质量部门的参与。下图引自“ISPE 基准指南第五册中‘试运行与确认’”，通过它即可看出试运行、确认以及后续的工艺验证之间的关系。

图 2-17 试运行、确认、后续工艺验证的关系



通常，试运行过程中执行的测试或检查不需要在确认的过程中重复，但是必须保证试运行的文件记录符合 GMP 的要求，并且过程中有质量部门的参与（如必要的审核和批准）。

2.7.5 验证

验证是质量体系中的一个基本要素，用来确保工艺、过程、方法或系统等能够实现预定的用途。

在本节中主要介绍针对以下对象的验证：

- 生产工艺—工艺验证
- 清洁程序—清洁验证
- 分析方法—分析方法验证
- 计算机化系统—计算机化系统验证

A. 工艺验证

【法规要求】

新版中国 GMP 中对工艺验证有如下要求：

《药品生产质量管理规范》2010 修订版：

第一百四十八条 5.工艺验证应证明一个生产工艺在规定的工艺参数下能持续有效地生产出符合预定的用途、符合药品注册批准或规定的要求和质量标准的产品。

第一百四十九条 采用新的生产处方或生产工艺前，应验证其对常规生产的适用性。生产工艺在使用规定的原辅料和设备条件下，应能始终生产出符合预定的用途、符合药品注册批准或规定的要求和质量标准的产品。

第一百五十条 当影响产品质量的主要因素，如原辅料、与药品直接接触的包装材料、生产设备、生产环境（或厂房）、生产工艺、检验方法及其它因素发生变更时，应进行确认或验

证，必要时，还应经过药品监督管理部门的批准。

第一百五十二条 确认和验证不应视为一次性的行为，首次确认和验证后应根据产品质量回顾分析情况进行再验证。关键的生产工艺和操作规程应定期进行再验证，确保其能够达到预期结果。

基于对上述法规的理解和制药企业的生产实践，所有市售药物产品或药物中间体的生产过程都需要验证。生产工艺中涉及到的可能影响最终产品质量的因素应在工艺的开发阶段确定，在开发结束之后通过工艺验证对这些因素的影响进行系统化的评估。

（1）验证的类型

工艺验证通常可以按照以下三种方式进行：前验证（也可被称为前瞻性验证或预验证）、同步验证、回顾性验证。

- 前验证：针对新的生产工艺或当工艺发生重大变化时所进行的工艺验证应采用前验证的方式，在验证成功结束之后才可以放行产品。工艺验证中所生产的产品批量应与最终上市的产品批量相同。通常，工艺验证要求进行连续三个成功批次的生产。
- 同步验证：在某些非常特殊的情况下也可以接受通过同步验证的方式进行工艺验证，即在常规生产过程中进行验证。同步验证中生产的产品如果符合所有验证方案中规定的要求，可以在最终验证报告完成之前放行。进行同步验证的决定必须合理、有文件记录并且经过质量部门批准。同步性验证方法适用于以下情况：
 - 由于需求很小而不常生产的产品，如“孤儿药物”即用来治疗罕见疾病的药物或每年生产少于 3 批的产品；
 - 生产量很小的产品，如放射性药品；
 - 从前未经验证的遗留工艺过程，没有重大改变的情况下；
 - 已有的、已经验证的工艺过程发生较小的改变时；
 - 已验证的工艺进行周期性再验证时。
- 回顾性验证：有些历史遗留的产品未进行工艺验证。这些工艺过程在满足以下条件时可以通过对历史数据回顾的方式进行回顾性验证：
 - 一直按照市售产品批量规模进行生产，能够很好的理解生产中的工艺过程都并记录下来；
 - 有通过药典规定或经过验证实验方法进行检测所得到的充足可靠的验证数据；
 - 对关键程序参数和关键质量特性做了规定并进行了控制；
 - 建立了工艺过程的中间控制和可接受标准；
 - 没有由于操作失误和设备故障之外而引起的任何工艺过程或产品失败；
 - 在产品生产中应用的药物活性成分的杂质谱已经建立；
 - 同时还应具备：工艺过程没有重大的历史改变；所有关键工艺参数和关键质量特征都可以作为有代表性的历史数据；执行回顾性验证的决定应得到质量部门批准。

此类验证活动只对于成熟的已进行常规生产的工艺适用，当发生产品组分变更、操作规程、方法或设备变更时不允许使用回顾性验证。回顾性验证基于历史数据，所涉及的过程包括准备验证方案、报告数据回顾的结果、作出相应的结论和建议。

回顾性验证的数据来源包括以下内容：

- 批生产过程记录和包装过程记录；
- 过程控制图表；
- 以往数据资料；
- 变更控制记录（如工艺过程仪器、设备和设施）；
- 工艺过程的性能表现（如工艺能力分析）；
- 已完成产品的数据，包括趋势和稳定性结果。

回顾性验证中所选的批次应能代表回顾周期内生产的所有批次（包括不符合质量标准的批次），并且批数应足够多。此外，为了获得足够数量或种类的数据，回顾性验证可能需要对留样进行额外测试。通常回顾性验证需通过 10—30 个连续批次的数据进行检查，但如果有合理的理由，批数可以减少。

备注：通常认为回顾性验证只适用于在验证概念首次提出之前就已经开始生产的工艺，而在中国 GMP98 版中就已经明确提出了验证的要求。因此，这种类型的验证今后应越来越少的被应用。FDA 最新工艺验证指南的草稿中甚至并未出现回顾性验证的概念。

（2）工艺过程验证的前提

工艺过程验证的前提条件包括：

- 已经批准的主生产处方、基准批记录（Master Batch Record，原版空白批记录）以及相关的 SOP；
- 基准批记录的建立应基于组方和工艺规程，它应该带有专门、详细的生产指导和细则，须建立于验证方案起草之前，并在工艺过程验证开始前得到批准。基准批记录中需规定主要的工艺参数，例如：
 - 活性原料和辅料的量，包括造粒和包衣过程需要溶液的量；
 - 确定关键工艺过程参数以及参数范围。
- 设备确认（包括实验室设备）--在生产工艺过程验证前，所有参与验证的设施、设备、系统（包括计算机化系统）都必须完成设备确认。设备确认完成的情况应包括在工艺验证方案中。
- 可能影响工艺验证的支持性程序（如设备清洁、过滤、检查和灭菌）都须事先经过确认或验证；
- 关键仪表的校准；
- 终产品、过程中间控制检测、原料和组成成分都应该具备经过批准的标准；
- 购买、储存并批准工艺验证所需的原料和组成成分；
- 使用经过验证的检验方法；

- 参加验证的人员须在工作前进行培训，并将培训记录存档。

(3) 工艺验证的主要考察内容

工艺验证应对可能影响产品质量的关键因素进行考查，这些因素应通过风险评估进行确定，其中包括但不限于：

- 起始物料：

一般，起始物料如果具备下列特点，则被认为是关键起始物料：

- 起始物料的波动可能对产品质量产生不良影响；
- 起始原料决定了产品的关键特性，(例如：缓释制剂中影响药物释放的材料)；

应对产品配方中的所有起始物料进行评估，以决定其关键性。应尽可能在工艺验证的不同批次中使用不同批的关键起始物料。

- 工艺变量

如果工艺变量的波动可能对产品质量产生显著影响，则被认为是关键的工艺变量。在验证方案中，应对每一个关键变量设置特定的接受标准。关键工艺变量应通过风险评估进行确定，整个生产过程从起始物料开始，到成品结束都需要包含在风险评估中。常见的关键工艺变量包括，但不限于：

- 工艺时间，温度，压力；
- 电导率；
- pH 值；
- 不同工艺阶段的产率；
- 微生物负荷；
- 已称量的起始原料、中间物料和半成品的储存时间和周期；
- 批内的均匀性，通过适当的取样和检测进行评估。

备注：针对固体产品中间体的（混合粉或颗粒）的均匀性测试，目前通常的做法是通过特殊的取样装置在终混容器中的不同位置（至少 10 个取样点）对中间体进行取样，通过含量均匀度的方法进行测试。一些企业参考 FDA2003 年 10 月发布的针对中间体和成品的取样指南²¹（征求意见稿）制定相应的取样和测试方法，但目前仍然存在较大争议，至今该指南文件仍是草稿状态。

此外，还有一些关键变量是与剂型和具体操作过程相关的。在实例分析章节中列出了一些常见剂型生产、包装工艺中常见的关键工艺变量，仅供参考。

- 中间控制

在工艺验证中应对重要的工艺变量进行监控，并对结果进行评估。在实例分析章节中列出了一些常见剂型生产、包装工艺中常见的中间过程控制项目，仅供参考。

- 成品质量测试

²¹ FDA Guidance for Industry: Powder Blends and Finished Dosage Units — Stratified In-Process Dosage Unit Sampling and Assessment (draft)

产品质量标准中所有的检测项目都需要在验证过程中进行检测。测试结果必须符合相关的质量标准或产品的放行标准。

- 稳定性研究

所有验证的批次都应通过风险分析评估是否需执行稳定性考察，以及确定稳定性考察的类型和范围。

- 取样计划

工艺验证过程中所涉及的取样应按照书面的取样计划执行，其中应包括取样时间、方法、人员、工具、取样位置、取样数量等。通常，工艺验证应采用比常规生产更严格的取样计划

- 设备

在验证开始之前应确定工艺过程中所有涉及到的设备，以及关键设备参数的设定范围。验证范围应包含“最差条件”，即最有可能产生产品质量问题的参数设定条件。

此外，对验证结果进行评估时可以采取对比的方式识别质量方面的波动。例如，首次验证所生产的产品应与用于药品申请时所生产的产品（关键批或生物等效批）质量进行对比；由于工艺变更引起的再验证，验证产品应与变更前的产品质量进行比较。

（4）工艺验证文件

- 验证方案内容：

- 将要使用的验证方法的描述（如：预验证、回顾性验证、同步性验证）并带有对所选方法的理由说明；
- 产品描述，包括产品名称、剂型、适用剂量和待验证基准批记录的版本；
- 过程流程图说明关键过程步骤以及监控的关键过程参数；
- 原料列表，包括参考标准和物料代码（如物料清单）；
- 参与验证的设备和设施列表；以及是否经过确认；
- 所有用于验证的测试设备仪表都应该在校验有效期内；
- 产品的定义：终产品的标准；中间过程控制标准；已有药品的相等性。
- 关键过程参数和操作范围，包括对其范围的理由说明或包含理由说明的其他参考文件；
- 可接受标准；
- 取样计划，包括形式、量和样品数，附随特殊取样及操作要求；
- 稳定性测试要求；若无要求，方案须包含对这一决定的评估理由；
- 记录和评估结果的方法（如：统计分析）；
- 对均匀性研究的要求或现行研究的参考；
- 验证方案须清楚定义试验条件并且说明在验证中如何达到这些条件。

- 验证报告内容：

- 题目、批准日期和文件编号；
- 验证目标和范围；
- 实验实施的描述；
- 结果总结；
- 结果分析；
- 结论；
- 偏差和解决方法；
- 附件（包括原始数据）；
- 参考资料（包括验证方案号和版本号）；
- 对需要纠正缺陷的建议。

（5）生产工艺的再验证

生产工艺的再验证主要针对以下两种情况：

- 当发生可能影响产品质量的变更或出现异常情况时，应通过风险评估确定是否需进行再验证以及确定再验证的范围和程度。可能需要进行再验证的情况包括但不限于：
 - 关键起始物料的变更（可能影响产品质量的物理性质如密度、粘度或粒度分布）；
 - 关键起始物料生产商的变更；
 - 包装材料的变更（例如塑料代替玻璃）；
 - 扩大或减小生产批量；
 - 技术、工艺、或工艺参数的变更（例如混合时间的变化或干燥温度的变化）；
 - 设备的变更（例如增加了自动检查系统）；设备上相同部件的替换通常不需要进行再验证，但可能影响产品质量的情况除外；
 - 生产区域或公用系统的变更；
 - 发生返工或再加工；
 - 生产工艺从一个公司、工厂或建筑转移到其它公司、工厂或建筑；
 - 反复出现的不良工艺趋势或 IPC 偏差、产品质量问题、或超标结果（这些情况下应先确定并消除引起质量问题的原因，之后再进行再验证）；
 - 异常情况（例如，在自检过程中或工艺数据趋势分析中发现的）。
- 周期性的再验证

生产工艺在完成首次验证之后，应定期进行再验证以确定它们仍保持验证状态并仍能满足要求，再验证的频率可以由企业根据产品、剂型等因素自行制定。周期性的再验证可以采用同步验证的方式、回顾的方式或二者相结合的方式进行，方式的选择应基于品种和剂型的风险。如果采用回顾的方式，回顾时需考虑以下内容：

- 批生产过程记录和包装过程记录；
- 过程控制图表；

- 以往数据资料；
- 变更控制记录（如工艺过程仪器、设备和设施）；
- 工艺过程的性能表现（如工艺能力分析）；
- 已完成产品的数据，包括趋势和稳定性结果。
- 前次验证中定义的纠正或预防性措施，如适用；
- 工艺验证状态的变更；
- 召回、严重偏差以及确定的由相应工艺导致的超标结果（放行时或稳定性测试中）、合理的投诉以及退货也应进行评估；
- 放行测试、稳定性考察及/或中间过程控制数据的趋势；
- 与工艺相关的质量标准限度、检验规程、验证文件的当前状态。

备注：通常如果通过回顾可以证明工艺的受控状态时，可以采用回顾的方式进行周期性再验证；但关键工艺过程（如灭菌）的周期性再验证不建议采用回顾的方式，而应重复（或部分重复）首次验证中的测试内容。

【实例分析】

下表中列出了一些常见剂型的重要工艺变量及中间过程控制项目，供企业在确定工艺验证的测试项目时参考。但由于产品和工艺的特性各不相同，因此针对不同的产品进行工艺验证时应主要依据风险分析的结果选择关键项目。

- 非无菌产品：

固体制剂	工艺变量 / 中间过程控制项目
制粒	水分残留（相对/绝对湿度）或颗粒的溶剂残留 粒径和/或粒度分布 产率
混合	混合均匀度（粉末混合均匀度） 产率
压片	片重差异/含量均匀度 硬度，脆碎度，厚度/高度 崩解时限，溶出速率/曲线 外观 产率
胶囊灌装	重量差异/含量均匀度 崩解时限，溶出速率/曲线 产率
粉末转移	混合均匀度（过程粉末混合均匀度） 粒径和/或粒度分布 微生物
（薄膜）包衣	片重差异/含量均匀度 厚度/高度 崩解时限，溶出速率/曲线

	外观 产率 微生物
灌装（粉末）	混合均匀度（过程粉末混合均匀度） 灌装重量的重现性
灌装（药片）	灌装数量的重现性
半固体制剂	工艺变量 / 中间过程控制项目
半成品制剂/混合	活性物质和功能性辅料的均一性 对于分散性的活性成分、辅料：分布均匀性和再混悬性 粒径和/或粒度分布 颗粒聚集 外观：目测和显微镜评估 粘性和一致性（透过性和延展性） pH（对于水性系统） 产率 灌装之前的储存时间
半成品储存和灌装	活性成分和功能性辅料的均一性 活性成分、辅料：分布均匀性和再混悬性 灌装量可重现性 灌装属性（例如：粘度，一致性，透过性和延展性，） 外观：目检和显微镜评估 微生物质量（微生物数） 产率
液体制剂	工艺变量 / 中间过程控制项目
混合/溶解	活性成分以及功能性辅料的含量均匀度 异物/不溶性微粒 活性成分和辅料的溶解：温度范围 溶液的澄明度、密度、pH
灌装	单剂量包装中活性成分和功能性辅料的均一性 异物/不溶性微粒 可视异物检查 分装装量（体积/重量） 分装装量重现性（分装精度） 微生物数 产率
包装和贴签	工艺变量 / 中间过程控制项目
初级包装 次级包装 贴签	初级包材的完整性（例如：密封质量，轧盖，螺帽密封度，药管折叠） 包装过程本身造成的缺陷（破漏，小孔，花边，破裂等） 贴签的质量（例如：位置，方向） 可变数据的打印质量（可读性） 小盒外观和说明书的折叠

- 最终灭菌产品

工艺步骤	工艺变量 / 中间过程控制项目
溶液制备	活性成分以及特定的功能性辅料的含量均匀度 异物/不溶性微粒 活性成分和辅料的溶解：温度范围 溶液的澄明度、密度、pH 生物负荷量（微生物、热原、内毒素等） 生产/放置时间
过滤除菌（液体制剂）	生物负荷量 过滤器完整性 压差 流速 过程时间
初级包材的准备	清洁 灭菌 除内毒素/除热原
灌封（初级包装）	分装装量（体积/重量） 密封参数（如轧盖力） 环境监测（微生物、粒子数）
最终灭菌	一般要求： 灭菌工艺应适于去除微生物、内毒素和病毒，同时保证产品的稳定性 二次灭菌时应考虑对含量和降解产物进行测试。 灭菌时应优先选择使用蒸汽灭菌。气体灭菌只适用于通透性包装材料。
灭菌（通用变量）	从配制到待灭菌产品、到最终灭菌的时间 最长放置时间之后的生物负荷量 “最难灭菌”装载模式的确定和测试 所有生物指示剂的灭活（阳性对照除外） 无菌保证水平（Sterility Assurance Level, SAL）至少达到 10^{-6} 容器的密封性 灭菌后的产品测试，例如，颜色、含量、降解产物、不溶性微粒、pH
蒸汽灭菌	灭菌工艺参数（温度、时间、压力） 温度分布/穿透 冷点的位置
外观检查（人工和仪器）	可见异物检查 容器缺陷 内容物缺陷（如微粒、装量） 密封缺陷（如轧盖、熔封）

- 无菌制剂和无菌 API

工艺步骤	工艺变量 / 中间过程控制项目
------	-----------------

溶液配置	活性成分以及特定的功能性辅料的含量均匀度 异物/不溶性微粒 活性成分和辅料的溶解：温度范围 溶液的澄明度、密度、pH 生物负荷量（微生物、病毒、内毒素） 工艺/放置时间
半成品灭菌/过滤除菌（只适用于液体产品）	生物负荷量 过滤器完整性 最大压差 流速 工艺时间
过滤器验证	微生物截留量 除内毒素/除热原 内毒素截留量 析出物 吸附 过滤效率/性能指标 过滤器完整性测试参数 能力
灭菌（固体和半固体产品）	生物负荷量 灭菌方式（热力，化学气体，辐射） 关键工艺参数 生物指示剂灭活 无菌保证水平（Sterility Assurance Level, SAL）/微生物截留量 热力灭菌后产品检测，如含量，副产物/降解产物，粒子
无菌原料	贮存条件 到分装结束前可存放时间 溶液罐密封性（检漏试验；正压；呼吸器完整性检查）
内包材的准备	清洁 灭菌 除内毒素/除热原

内包装容器分/包装	内包材在清洗，干燥后至灭菌/除热源可存放时间 分装装量（体积/重量） 分装装量重现性（分装精度） 容器密封性 轧盖力和轧盖质量 滑动摩擦力（只适合于预填充注射剂） 环境监测（微生物，粒子，空气流向，湿度，温度，如果产品对此敏感） 分装产品的无菌性，如果适用
热力灭菌（只适用于灭菌）	工艺参数（温度；时间） 微生物减少，病毒减少 热力灭菌后产品检测，如含量，副产物/降解产物，粒子

B. 清洁验证

【法规要求】

新版中国 GMP 中对清洁验证有如下要求：

《药品生产质量管理规范》2010 修订版：

第一百五十一条 清洁方法应经过验证，证实其清洁的效果，以有效防止污染和交叉污染。清洁验证应综合考虑设备使用情况、所使用的清洁剂和消毒剂、取样方法和位置以及相应的取样回收率、残留物的性质和限度、残留物检验方法的灵敏度等因素。

（1）清洁验证的一般要求

清洁验证是通过文件证明清洁程序有效性的活动，它的目的是确保产品不会受到来自于同一设备上生产的其它产品的残留物、清洁剂以及微生物污染。

为了证明清洁程序的有效性，在清洁验证中应至少执行连续三个成功的清洁循环。

对于专用设备，清洁验证可以不必对活性成分进行考察，但必须考虑清洁剂残留以及潜在的微生物污染等因素，对于一些特殊的产品，还应考查降解产物。

对于没有与药物成分接触的设备（如加工辅料用的流化床或包衣片所使用的包装设备），清洁验证可以不必对活性成分进行考察，但必须考虑清洁剂残留及微生物污染等因素。

清洁验证中需对下列放置时间进行考察，进而确定常规生产中设备的放置时间：

- 设备最后一次使用与清洁之间的最大时间间隔（“待清洁放置时间”）
- 设备清洁后至下一次使用的最大时间间隔（“清洁后放置时间”）

（2）清洁验证的前提条件

进行清洁验证的前提条件是：

- 清洁程序已批准，其中包括关键清洁程序的参数范围；
- 完成风险评估（对于关键操作、设备、物料包括活性成分、中间体、试剂、辅料、清洁剂、以及其它可能影响到清洁效果的参数）；
- 分析方法经过验证；
- 取样方法已经批准，其中包括取样规程和取样点；
- 验证方案已经批准，其中包括接受标准（根据不同设备制定）。

（3）测试项目

清洁验证中涉及的测试项目应根据产品的类型通过风险分析而定，通常需考虑以下内容：

- 目测检查
- 活性成分残留
- 清洁剂残留
- 微生物污染
- 难清洁并可能对后续产品造成不良影响的辅料（如色素或香料）

（4）取样

清洁验证中应用的取样方法应详细规定并且经过批准，选择取样方法时应考虑残留物和生产设备的特性。

● 化学成分残留取样：

应根据残留物的性质以及生产设备的特点选择取样和测试方法。常用的取样方法包括擦拭法和淋洗法。由于，残留物在设备表面并不是均匀分布的，因此，选择取样点时应考虑“最差条件”，例如最难清洗的材质或位置。

- 擦拭法是通过使用棉签等取样工具蘸取适当的溶剂对规定面积的设备表面进行擦拭的取样方法。
- 淋洗法是通过使用适当溶剂对设备表面淋洗之后收集淋洗液的取样方法。其中包括收集清洁程序的最终淋洗水或清洁后使用额外溶剂淋洗的方式。

备注：收集最终淋洗水的方法适用于淋洗水能够接触到全部设备表面的清洁方法，如在线清洁（Cleaning In Place, CIP）方法。采用额外溶剂淋洗的方法因较难控制取样面积，不推荐作为首选的取样方法（尽量选择擦拭法）。

● 微生物污染取样

根据生产设备和环境条件，可采用擦拭法（使用无菌棉签）、接触平皿法或淋洗法进行微生物取样。取样点中应包括最差条件，如最难清洁的位置或最难干燥的位置。

（5）接受标准

国内外的法规中都未对清洁验证的接受标准进行明确规定，企业可以根据产品、剂型等实际情况制定清洁验证的接受标准，一般有以下的方式：

● 目测标准

设备清洁后无可见残留（包括所有类别的外来物质：如水、试剂、溶剂、化学物质等）。

- 活性成分残留水平
 - 针对制剂产品

活性成分的接受标准应根据前一产品的药理活性、毒性以及其它的潜在污染因素确定。常用的方法有以下 3 种：一般标准、基于日治疗量的计算标准、基于毒性数据的计算标准。其中一般标准和基于日治疗量的计算标准较为常用，也可以采取从其中选择最严格的限度。

一般标准

通常，待清除产品（前一产品）活性成分在后续产品中出现应不超过 10 mg/kg（= 10 ppm）。

基于日治疗量的计算标准

如果后一产品以及待清除的活性成分的日剂量已知，则最大允许携带量（Maximum Allowable (Acceptable/Allowed) Carryover, MACO）可以通过前一产品的最小单剂量（Minimum Single Dose, MSD）与后一产品的最大日服用量（Maximum Daily Dose, MDD）根据下列公式计算。如后一产品为 Y，前一产品为 X，则：

$$MACO = \frac{MSD(X) \times 1000000}{MDD(Y) \times SF}$$

MACO [mg/kg] 最大允许携带量

MSD(X) [活性成分 mg]

MDD(Y) [mg]，最大日服用量，如每日服用的总片重

1000000 mg 与 kg 的换算因子

SF 安全因子

应根据后续生产的产品类型和应用方式（如口服、外用或注射用）确定安全因子。作为推荐，制剂的安全因子可设为 1000。

当 SF=1000 时，可接受的最大允许携带量为后一产品日最大剂量中前一产品最小单剂量的 1/1000。

基于毒性数据的计算标准

安全量（也可称为无作用量）（No Observable (Observed) Effect Level, NOEL）可基于前一产品（X）的 LD₅₀（半数致死量）按照下列公式计算：

$$NOEL = \frac{LD_{50}(X) \times 70}{2000}$$

NOEL [mg] 安全量

LD₅₀(X) [mg/kg] 活性成分的半数致死量

70 70 kg，成人平均体重

2000 安全参数

基于 NOEL，计算前一产品的可接受的每日涉入量（Acceptable Daily Intake，ADI）：

$$ADI = \frac{NOEL}{SF} = \frac{LD_{50}(X) \times 70 \times 0,0005}{SF}$$

ADI [活性药物成分 mg] 可接受的每日涉入量

SF 对于药品，安全因子为 1000。

如后一产品（Y）最大日剂量（MDD）已知，后一产品（Y）最大日服用量（MDD）中允许携带的前一产品 X 的最大量（MACO）按以下公式计算：

$$MACO = \frac{ADI \times 1000000}{MDD(Y)}$$

MACO [mg/kg] 最大允许携带量

ADI [活性药物成分 mg] 可接受的每日涉入量

1000000 mg 与 kg 的换算因子

MDD(Y) [mg]，最大日服用量，如每日服用的总片重

以上三种方法计算出的标准都是每千克产品中所允许含有的前一产品的质量（mg/kg）。通过后一产品的批量以及接触产品的设备表面积则可以换算出单位面积的设备表面上所允许存在的残留量限度。

$$\text{单位面积设备表面残留限度} [mg / m^2] = \frac{MACO \times MBS}{A_{total}}$$

MACO [mg/kg] 最大允许携带量

MBS 后一产品的最小批量[kg]

A_{total} 所有与产品接触的设备总表面积[m²]

在计算限度时，各参数可考虑从可选的数值中选择“最差条件”，例如设备总表面积选择最大的数值，而后一产品的批量选择最小的数值，这样计算出的限度也是最严格的。

○ 针对活性成分或活性成分中间体

制定活性成分和活性中间体的残留限度也可以参考上述 3 种方法。但需要注意，用于计算的 MDD 应为最大日服用量中的活性成分量，而安全因子，可以基于产品的风险评估在 100—1000 范围内进行选择。

辅料

通常针对辅料的清洁限度使用目测标准即可（见上文）。

清洁剂

计算清洁剂的残留限度时，较常用的计算方法是毒性数据计算法。具体的计算方法可以参考下文：

最大允许携带量（Maximum Allowable (Acceptable/Allowed) Carryover, MACO）可通过清洁剂的安全量（也可称为无作用量）（No Observable (Observed) Effect Level, NOEL）和可接受的每日摄入量（Acceptable Daily Intake, ADI）计算。

$$NOEL = \frac{LD_{50}(\text{清洁剂}) \times 70}{2000}$$

NOEL [mg] 安全量

$LD_{50}(\text{清洁剂})$ [mg/kg] 清洁剂的半数致死量

70 70 kg，成人平均体重

2000 安全参数

基于 NOEL，计算清洁剂的可接受的每日摄入量（ADI）：

$$ADI = \frac{NOEL}{SF} = \frac{LD_{50}(\text{清洁剂}) \times 70 \times 0,0005}{SF}$$

ADI [mg 清洁剂] 可接受的每日摄入量

SF 安全因子

如后一产品（Y）最大日剂量（MDD）已知，后一产品（Y）最大日服用量（MDD）中允许携带的清洁剂残留的最大量（MACO）按以下公式计算：

$$MACO = \frac{ADI \times 1000000}{MDD(Y)}$$

MACO [mg/kg] 最大允许携带量

ADI [清洁剂, mg] 可接受的每日摄入量

1000000 mg 与 kg 的换算因子

MDD(Y) [mg]，最大日服用量

用于计算 ADI 的安全因子应根据参考文献分别制定。如果参考文献中没有相关数据，也可以使用下列推荐值：

外用制剂： 10—100

固体制剂： 100—1000

注射剂： 1000—10000

此外，如果经风险评估认为合理，清洁剂的残留限度可以用 NOEL 和 ADI 之外的方法计算（例如，通过限度测试，如最终淋洗水的总有机碳或电导率）。

可接受的微生物限度

企业制定清洁验证的微生物限度时可以考虑产品、剂型、清洁方法的特点以及环境级别等因素。如果没有其它特殊考虑因素，建议根据生产区域的洁净级别选用新版中国 GMP 附录 1 中的表面微生物限度。

表 2-38 表面微生物限度标准

洁净度级别	表面微生物
	接触碟（φ55mm） cfu /碟
A	< 1
B	5
C	25
D	50

（6）测试和结果的评估

清洁验证中应采用验证过的分析方法对残留物或污染物进行测试，接受限度应根据所涉及的产品特性而定。

应使用专属性的分析方法（如色谱法）对残留物进行测试。

如果使用非专属性的测试方法如总有机碳法、电导率法或紫外吸收法，应证明结果与专属方法的测试结果等效或者采用最差条件对结果进行评估（例如：使用总有机碳法测量淋洗液中活性成分残留含量时，无法区分测试到的碳来自前一产品活性成分、辅料还是清洁剂。这种情况下，最差条件意味着，测试出的总有机碳全部认为来自于前一产品的活性成分）。

计算单位面积上污染物的残留量时，设备的总面积应为后一产品生产所涉及到的所有设备面积之和。

因为受到设备表面的类型和特性（材料、粗糙程度）、取样（包括取样方法和取样材料）和分析方法等的影响，残留物的测量值通常低于真实值。因此应通过真实值与测量值之间的比例关系计算出真实值，从而将计算结果修正到更接近真实值的水平（对结果进行补偿）。这个比例关系被称作回收因子（Recovery Factor，RF）。

回收因子为污染物（活性成分或清洁剂）残留量的实际值与残留量的测量值之间的比值（回收因子总 ≥ 1）。

$$RF = \frac{\text{残留量的实际值}}{\text{残留量的测量值}}$$

回收因子应通过分析方法验证而得到，在方法验证时应针对不同的取样方法以及不同的表面材质分别测试回收因子。如果测得的回收因子>2，通常应考虑选择其它更合适的取样和分析方法。

分析方法验证内容详见“质量控制指南”。

残留量[mg/m^2]应按照下列公式进行修正计算：

$$X = \frac{RP \times RF}{AP}$$

X 残留量（修正值）

AP 取样面积

RP 样品中检出的残留量（测量值）

RF 回收因子

（7）分组概念（Bracketing Concept）

同一个清洁程序可能会应用在不同的产品、工艺和设备上。在清洁验证时不必针对每个独立的因素分别进行测试，而可以选择一个“最差的条件”（例如，最难清洁的产品或最难清洁的设备），通过只对“最差条件”进行测试进而推断清洁方法对于其他条件同样有效。这样的操作方式称为“分组”。

分组时可以考虑以下因素，但不局限于：

- 剂型
- 活性成分的含量（例如配方相同但活性成分含量不同的产品）
- 生产设备（如将相同或相似的设备进行分组）
- 清洁方法（如对使用相同清洁方法的几个相似产品进行分组）

最差条件的选择包括但不限于：

- 待清除物质的溶解性（如最难清除的活性成分）
- 待清除物质的毒性
- 设备尺寸和结构（如最大的接触面积或最难清洁的表面）

（8）文件

● 清洁验证方案

应经过质量部门正式批准。清洁验证方案中应规定清洁程序验证的细节，其中应包括：

- 验证的目的；
- 执行和批准验证的人员职责；
- 对所使用的设备的描述；
- 生产结束至开始清洁的时间间隔（待清洁放置时间）；
- 每个产品、每个生产系统或每个设备所使用的清洁规程；
- 需连续执行的清洁循环的数量；
- 常规监测的要求；

- 取样规程，包括选择特定取样方法所依据的原则；
 - 明确规定取样位置；
 - 计算结果时所用的回收因子；
 - 分析方法，包括检测限度和定量限度；
 - 接受标准，包括设定标准的原则；
 - 根据分组原则，验证可以涵盖的其它产品、工艺或设备；
 - 再验证的时间。
- 清洁验证报告

验证之后应起草最终的清洁验证报告，其中应包括清洁程序是否通过验证的明确结论。应在报告中确定对于验证过的清洁程序的使用限制。报告应经过质量部门的批准。

(9) 再验证

已验证过的清洁程序通过变更管理进行控制。当下列情况发生时，需进行清洁程序的再验证：

- 当清洁程序发生变更并可能影响清洁效果时（如清洁剂的配方发生变化或引入新清洁剂或清洁程序参数发生改变时）；
 - 当设备发生变更并可能影响到清洁效果时；
 - 当分组或最差条件发生变化并可能影响到验证结论时（如引入新产品或新设备而形成了新的“最差条件”时）；
 - 当日常监测中发现异常结果时；
 - 定期再验证：每个清洁程序应定期进行再验证，验证的频率由企业根据实际情况制定。对日常清洁程序监测结果的回顾可以作为周期性再验证。与在位清洁系统相比，手工清洁方法应采取更高频率的再评估。

【实例分析】

- 活性成分残留的限度计算

某口服固体制剂生产线可生产产品 A 和产品 B，它们的相关信息如下：

	最小单剂量 MSD (mg)	最大日服用量 MDD (mg)	最小批量 (kg)	LD ₅₀ (mg/kg)
产品 A	50	1620 (270mg/片×6 片/天)	216	5000
产品 B	30	1017 (339 mg/片×3 片/天)	50	2000

如果对 A 产品进行清洁验证（考察 B 产品中的 A 的残留），则限度计算如下：

- 基于治疗量计算的标准

$$MACO = \frac{MSD(A) \times 1000000}{MDD(B) \times SF} = \frac{50 \times 1000000}{1017 \times 1000} = 49.2 \text{ mg/kg}$$

- 基于毒性数据的计算标准

$$MACO = \frac{ADI \times 1000000}{MDD(B)} = \frac{LD_{50}(A) \times 70 \times 0.0005 \times 100000}{SF \times 1017} = \frac{5000 \times 70 \times 0.0005 \times 1000000}{1000 \times 1017} = 172.0 \text{ mg/kg}$$

- 一般标准

10 mg/kg

如果选择以上三个计算结果中最严格的（最小值），则最终标准为 **10 mg/kg**

如果设备总表面积为 20 m²，则：

$$\text{单位面积设备表面残留限度} [mg/m^2] = \frac{MACO \times MBS}{A_{total}} = \frac{10 \times 50}{20} = 25 \text{ mg/m}^2$$

- 结果计算

生产设备主要包含 2 中材质—不锈钢和塑料（共 5 个主要部件），在设备的不锈钢材质表面选择一个取样点，塑料表面选择 2 个取样点，通过擦拭法取样测试。

用擦拭法测试 A 物质在不锈钢表面和塑料表面的残留量，其回收因子分别为 1.2 和 1.5。

部件	材质	RF 回收因子	AP 取样面积 (m ²)	RP 残留测量值 (mg/样品)	单位面积的残留量 (RP×RF/AP)
1	不锈钢	1.2	0.010	0.005	0.6 mg/m ²
2	不锈钢		-	-	-*
3	塑料	1.5	0.010	0.012	1.8 mg/m ²
4	塑料		-	-	-*
5	塑料		0.010	0.030	4.5 mg/m ²

*当部件按材质分组时，未取样部件的活性成分残留量可根据已经取样并测试的残留值结果进行推算。

每个测试结果的修正值都小于所设定的限度 25 mg/m²，因此可以判定清洁效果合格。

C. 分析方法验证

新版中国 GMP 中规定“应采用经过验证的检验方法进行检验，并保持持续的验证状态”。

分析方法验证的目的是证明该方法与其预期的目的相适应。

ICH Q2 (R1) 文件为目前国际制药行业广泛认可的分析方法验证的指导文件，其中第一部分介绍分析方法验证的一般要求，第二部分介绍方法学。中国药典 2010 版附录 XIX “药品质量

标准分析方法验证指导原则”中的主要内容与 ICH Q2 (R1) 文件基本一致，仅在个别条款的具体要求中存在差别。企业可根据实际需要选择相应的参考文件。

分析方法验证相关的具体内容可以参见配套的质量控制指南。

D. 计算机化系统验证

【背景介绍】

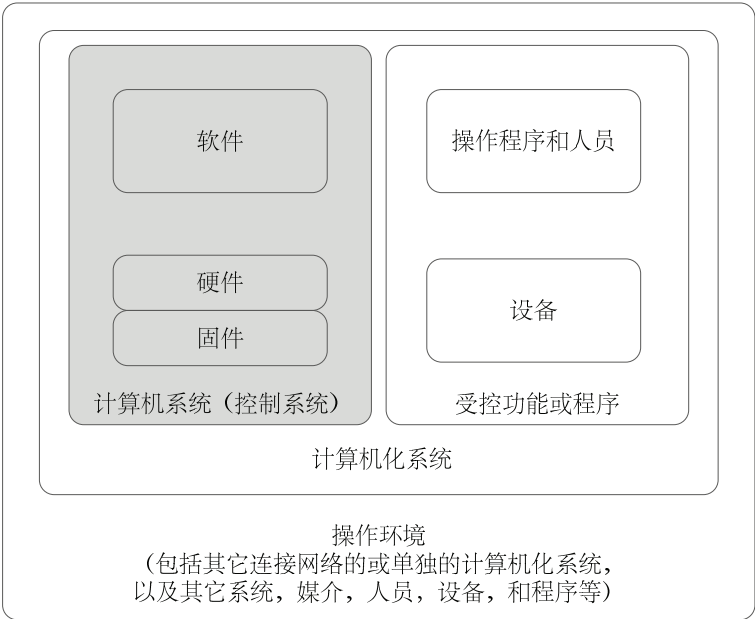
近二、三十年，随着 IT 业的快速发展，IT 技术在制药业的应用也越来越广泛，自动化制药设备、仪器、生产过程、管理系统等不断涌现。随之，在 20 世纪 90 年代，制药业的计算机化系统 (Computerized System, CS) 和计算机化系统验证 (Computerized System Validation, CSV) 被正式提出。计算机化系统验证属于验证范畴，但是又不同于其他验证，是验证工作中的难点，这一点在国际、国内都是如此。

当前，国际上新的制药理念不断被提出并付诸实施，比如：基于科学的质量风险管理、质量源于设计 (Quality by Design, QbD) 等，它们都强调基于对产品和过程的了解做出科学地分析和判断，从而建立自己的计算机化系统验证方法，以适应我们不同的需求。

(1) 计算机化系统

根据 PIC/S 法规对计算机化系统的定义：计算机化系统 (Computerized System) 由计算机系统 (Computer System) 和被其控制的功能或程序 (Controlled Function or Process) 组成；计算机系统由所有的计算机硬件、固件、安装的设备驱动程序和控制计算机运行的软件组成；被控制的功能可以包括被控制的设备（例如：自动化设备和实验室或工艺相关的使用仪器）、决定设备功能的操作程序、或者不是设备的而是计算机系统硬件的操作。计算机化系统由硬件、软件和网络等组件，与受控的功能和相关联的文件组成。见下图。

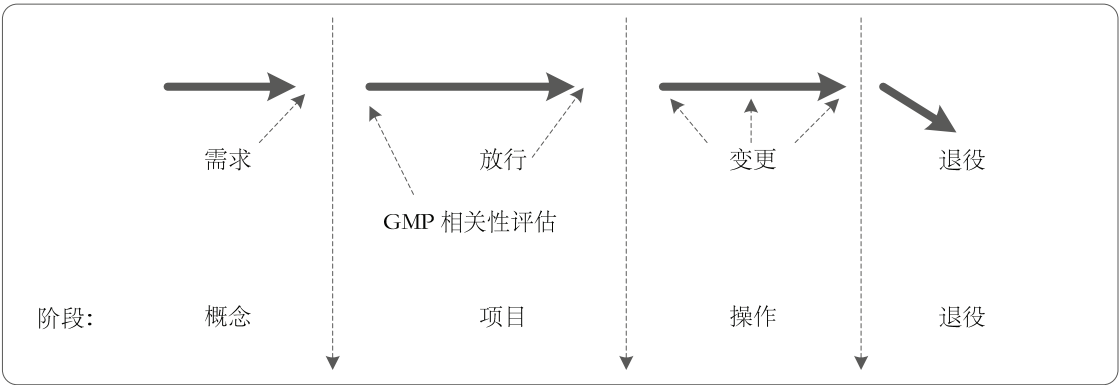
图 2-18 计算机系统和计算机化系统的关系



(2) 计算机化系统的生命周期

计算机化系统的生命周期包含由最初概念至退役的所有活动，分为四个主要阶段（如下图所示，来自 GAMP 5）：

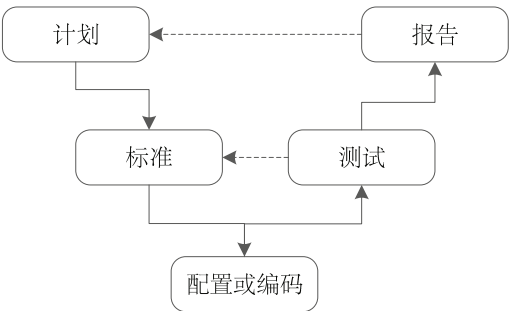
图 2-19 计算机化系统的生命周期



- 概念阶段
通常，在这个阶段确定需求
- 项目阶段

项目阶段包括计划、供应商的评估和选择、标准的制订、配置（对客户化的应用程序编码）、测试、报告和放行。下图显示了项目阶段的主要活动以及流程，这一流程对项目阶段以及在操作阶段发生变更时同样适用。

图 2-20 项目阶段的主要活动



● 操作阶段

系统操作通常是生命周期中最长的一个阶段，通过应用必要的操作规程使系统维持在“符合要求”的受控状态。变更控制是这一阶段非常重要的活动。

● 退役阶段

系统生命周期的最后一个阶段，其中应确定数据的保存、转移或销毁以及对这些过程的控制。

(3) 计算机化系统的验证

计算机化系统的验证是通过以下两方面的活动使系统达到并维持符合法规要求以及预定目的的状态：

● 执行必要的生命周期活动

生命周期活动的范围可以根据下列内容进行适当增减：

- 系统对于用药安全、产品质量及数据完整性的影响（风险评估）
- 系统的复杂程度和创新程度（系统的结构和类别）
- 供应商评估的结果（供应商能力）

● 实施必要的操作控制

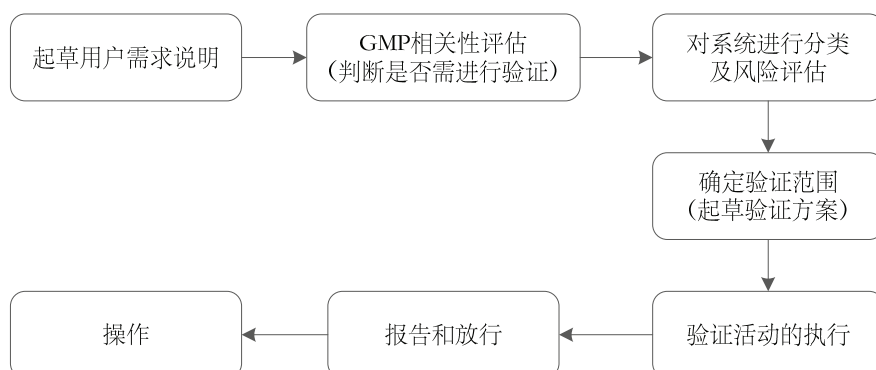
系统生命周期过程中通过应用相关的管理规程保证系统处于一种受控的状态。

(4) 计算机化系统验证的一般流程

- 首先应确定需求，即系统的目标；
- 之后对系统进行 GMP 相关性评估，根据评估结果确定是否需要进行验证；
- 通过对系统进行风险评估和分类，根据结果确定验证范围（必要的生命周期活动和文件）。

下图显示了计算机化系统验证的一般流程。

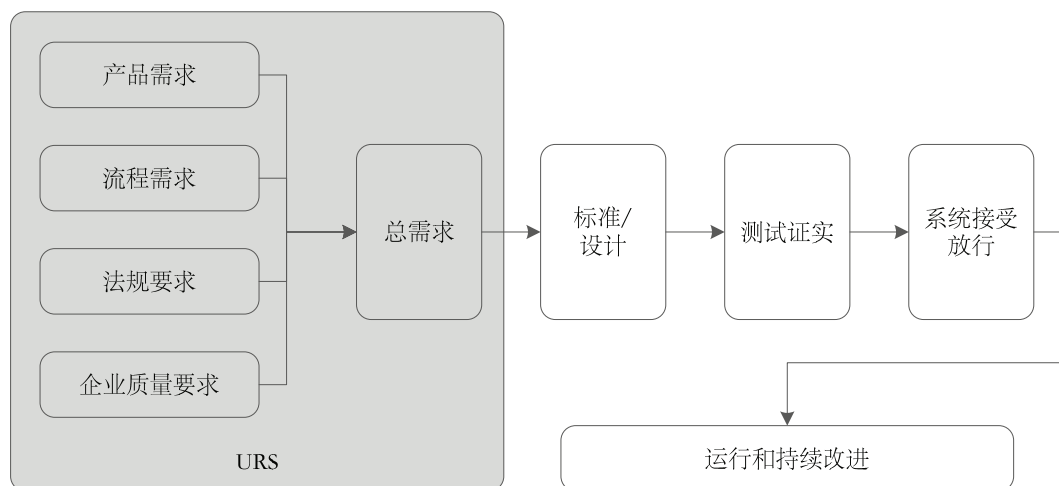
图 2-21 计算机化系统验证的一半流程



- 用户需求说明

用户需求（User Requirements Specification, URS）应该清晰地描述用户对计算机化系统的需求，是从用户角度提出的系统应具备的功能，系统操作的数据以及操作的环境。用户需求作为基础文件，是下一步系统开发、风险评估和系统测试的前提，也是验证活动的基础。如下图所示。

图 2-22 计算机化系统的用户需求说明



- GMP 相关性评估

计算机化系统与 GMP 的相关性是做计算机化系统验证的依据，即，判断系统功能是否影响 GMP 规定的内容，即，是否最终对病人的安全、药品的质量和数据的真实完整性造成影响。

可以将相关的 GMP 规定按不同方面归纳成一系列问题列表，通过回答系统功能是否与列表中的内容相关，最终确定系统是否与 GMP 相关。问题关注的是计算机化系统的功能是否控制或监测某项操作、是否显示、生成或记录相关的质量和操作数据、是否直接提供相关的 GMP 证书或文件等。

- 风险评估

风险评估方法可用于计算机化系统的不同阶段。例如：对整个系统的风险评估决定系统的总体配置水平和关键控制手段；对系统各功能的风险评估决定控制方法和测试范围和水平；对变更的风险评估决定变更后的措施和测试水平等。

对系统各功能的风险评估决定了相应的风险控制措施、验证测试范围和日常检查手段等。

具体的风险评估方法方法可详见质量风险管理章节

- 计算机化系统的分类

GAMP5 根据系统的风险性、复杂性和创新性，对计算机化系统进行了分类。通过对系统进行分类来协助确定验证活动和文件的范围。

- 软件分类

1 类：基础软件

此类软件有 2 个类型：

已建立的商业软件：

所开发的操作系统在此类软件控制下运行。这类软件包括操作系统、数据库管理软件、编程语言、中间件、梯形逻辑解释程序、统计编程工具、电子表格软件包（但不包括基于这些工具开发而成的其它应用程序）。

基础软件工具：

此类软件包括网络监测软件、批处理作业计划工具、安全软件、防病毒软件、配制管理工具。

3 类：不可配置的软件

包括业务中使用的非定制的商业产品。其中既包括不可被配置的系统（尽管运行参数可被配置）又包括虽可配置但只使用默认配置的系统。

4 类：需配置的软件

可配置的软件产品提供配置用户特定业务流程的标准界面和功能。其中包括配置预先设计的软件。例如企业资源计划系统（ERP）、实验室信息系统（LIMS）。

5 类：用户定制的软件

这些系统或子系统是为了满足公司特定的需求而开发的。客户定制开发可以包括一个完整的系统或对现有系统进行延伸。这类软件也包括可配置的客户软件。

备注：GAMP5 中取消了 GAMP4 中定义的 2 类软件

上述计算机化系统的分类不是绝对的，可以根据需求增加或减少配置，相应地，其分类结果也会变化。

有时一个系统或系统中的某个功能模块的分类介于 3 类与 4 类或 4 类与 5 类之间，可以根据对其控制的流程做风险评估来决定验证程度，但应在验证描述中加以说明。

○ 硬件分类

1 类: 标准硬件

标准硬件包括输入/输出设备, 例如标准个人计算机、打印机、条码扫描仪、程序控制系统 (PLC、SCADA-系统, DCS BMS)、服务器、网络硬件以及由标准组件构成的设备。

2 类: 客户定制组件

定制的硬件是按照用户需要特殊设计并生产的。

○ 确定验证活动

针对不同类型的计算机化系统实施不同程度的验证, 验证中的活动和文件可参见但不局限于下表的内容:

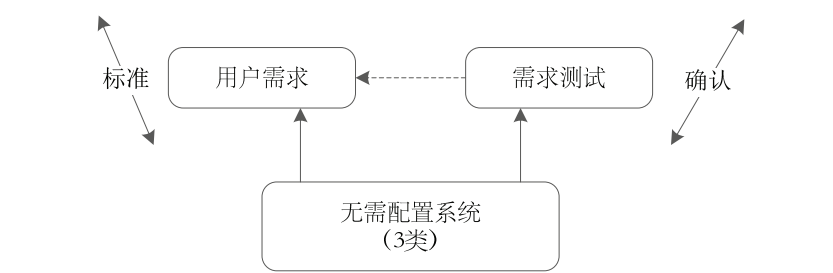
表 2-39 计算机化系统验证中的不同文件

分类	描述	验证活动
软件	1 已建立的商业软件 (操作系统等); 基础工具软件 (杀毒软件等)	记录版本号, 安装确认
	3 不能配置或不需配置直接使用的软件;	简化的生命周期活动 (Abbreviate Life Cycle Approach) ¹ 用户需求说明 基于风险的供应商评估 针对风险评估结果的用户测试 建立系统使用和管理的程序
	4 需配置的产品 (所提供的标准界面和功能可以按照用户业务需求配置)	完整生命周期活动 (Life Cycle Approach) ² 基于风险的供应商评估 证明供应商具有适当的质量系统 一些文件可由供应商保留 (如: 设计规格) 记录版本号, 安装确认 测试 (证实测试环境的结果) 测试 (证实业务流程中的结果) 建立系统使用和管理的程序 建立数据管理程序,
	5 客户定制应用软件	与 4 类软件相同, 此外 ³ 更严格的供应商审计 整个生命周期的文件 (功能规格, 设计规格, 结构测试等) 设计和源代码审核
硬件	1 标准硬件	设备组成信息 (包括生产商或供应商), 确认正确的安装和连接, 符合配置管理和变更控制
	2 客户定制硬件	除上述内容外, 定制部分的硬件应有设计规格并符合接收测试, 基于风险的供应商审计, 组装硬件中的组件来源不同应测试确认其兼容性, 硬件

			配置应有文件并确认
--	--	--	-----------

1) 在 3 类软件系统验证中只需要执行简化的生命周期活动（如下图所示），其中包括 1 级标准和确认—制订用户需求以及针对需求进行的确认（测试）。测试通常包括：安装确认、需求测试以及其它根据风险评估和供应商评估制定的测试。

图 2-23 简化的生命周期活动（Abbreviated Life Cycle Approach）

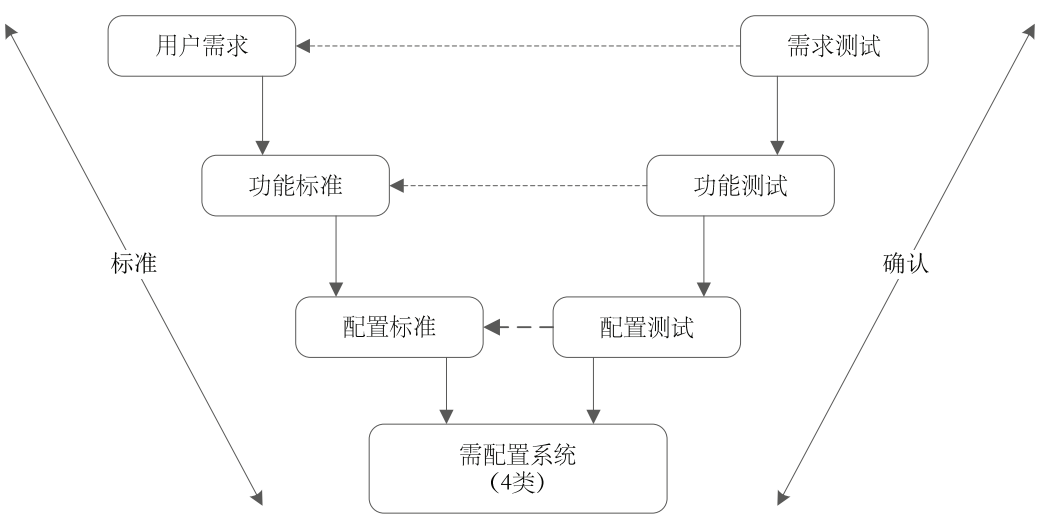


简化的生命周期活动（Abbreviated Life Cycle Approach）

通常，此类计算机化系统的验证活动可以不用单独进行，而是包含在设备确认之中。

2) 在 4 类软件系统验证中需执行完整的生命周期活动，通常包括三个级别的标准和确认，如下图所示。测试通常包括：安装确认、系统配置测试、功能测试、需求测试以及其它根据风险评估和供应商评估制定的测试。

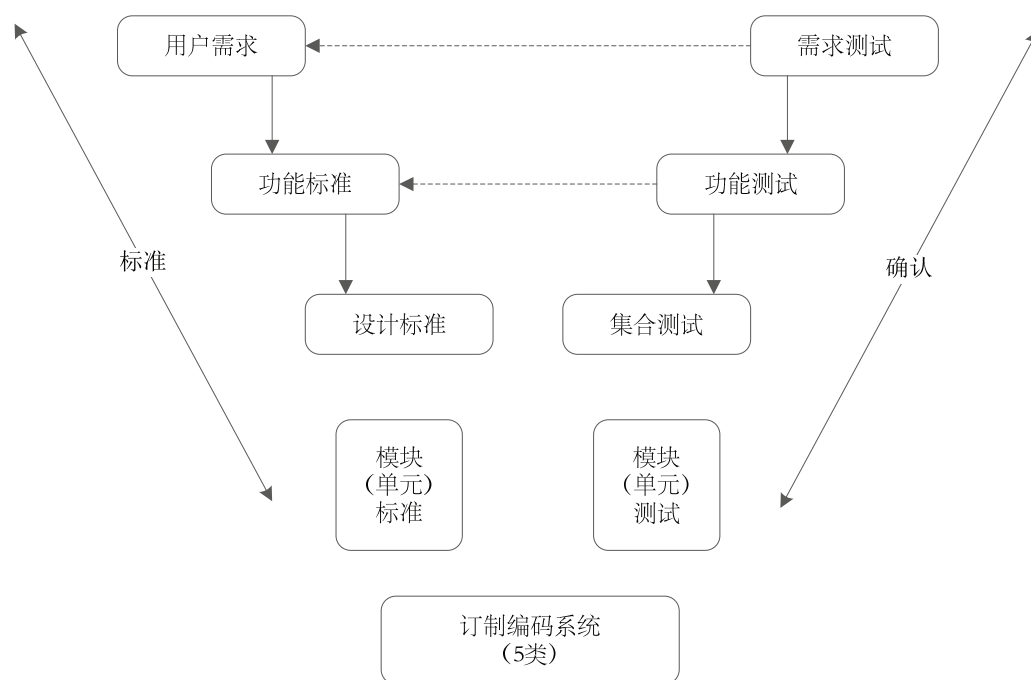
图 2-24 计算机化系统的生命活动周期



生命周期活动（Life Cycle Approach）

3) 在 5 类软件系统的验证中涉及比 4 类系统更多的生命周期活动，通常包括四个级别的标准和确认，如下图所示（其中对比了 3 类和 4 类系统生命周期活动）。测试通常包括安装确认、系统配置测试、模块测试、集合测试、功能测试、需求测试以及其它根据风险评估和供应商评估制定的测试。

图 2-25 拓展的计算机化系统生命活动周期



生命周期活动（Life Cycle Approach）

功能标准（Functional Specification）

功能标准是从供应商角度对系统应具备的功能所进行的描述。测试通常基于功能标准而定。

配置标准（Configuration Specification）

配置标准中应包含系统中所有软件产品的配置情况，其中包括具体的设置和参数。制药企业的 IT 专家应参与配置标准的审核和批准。

设计标准（Design Specification）

客户化系统的设计标准应由供应商提供，描述系统如何被开发和维护，其中应包括系统开发的技术细节，基于功能标准而定。制药企业的 IT 专家应参与设计标准的审核和批准。

测试

在开发、执行以及接收过程中应进行不同级别的测试。测试的范围可以根据业务风险以及不同类别系统的复杂程度进行调整。

建立必要的管理程序，包括但不限于：

- 异常事件管理及 CAPA
- 变更管理（变更管理、配置管理、维修活动）
- 定期审核
- 持续性管理（备份和恢复*、业务持续计划*、灾难恢复计划*）

- 系统安全管理
- 记录的管理

*备份（Backup）指对数据、记录以及软件等复制的过程，目的是防止原始信息或内容的丢失或不完整。

*恢复（Restore）指在必要时对数据、记录以及软件等进行复原的活动。

*灾难恢复计划（Disaster Recovery Plan）指当系统中断时从技术层面恢复系统所应进行的活动。

*业务持续计划（Business Continuity Plan）包括系统中断时从业务层面保证业务流程持续的活动。

报告和系统的放行

验证活动完成之后应通过验证报告对所进行的验证活动、发生的偏差情况和改正措施等进行总结，并且对系统是否满足预定用途作出最终结论。

（5）资源分配与人员职责

计算机化系统验证具有与不同于其它验证的特点，如：在 PIC/S 指南中除了对企业的相关规定外，“还有必要对软件和自动化系统的供应商和开发者如何符合 GMP 做出要求。因为，他们在进行软件开发的同时，还肩负着将用户对质量和性能的要求以严谨的方式‘构建’到软件当中的责任...这一点往往超出了用户的控制能力之外...因此供应商和企业用户之间要分工明确...”。

与供应商充分沟通、充分利用供应商的知识和技术文件在计算机化系统验证活动中非常重要；同时，用户自己的 IT 专家（SME，Subject Matter Expert）是代表用户审核专业文件的关键角色。

验证的关键人员包括用户企业和供应商两部分，其中，用户人员中应包括专业 IT 人员，具体描述如下：

- 用户企业验证团队需要由如下人员组成：
 - 项目负责人（Project Manager）
 - 业务流程负责人（Process Owner）：负责业务流程的管理，确保计算机系统所控制的程序符合要求，拥有对系统中流程相关数据的所有权，负责系统的释放。也称为责任用户（Responsible User）。
 - QA：负责整个验证过程的监督和控制。
 - 计算机系统负责人（System Owner）：负责系统的正常运行、提供技术支持、维护系统的验证状态、系统数据安全等。一般是企业的 IT 部门人员或 IT 专家）。
 - 关键用户（Key User）：负责使用系统操作流程的关键功能。
 - IT 专家（Subject Matter Expert, SME）：专指对计算机系统有专长的 IT 专家，从计算机化系统项目的计划阶段就应该参与其中，尤其在系统测试方面起主导作用，

这些工作包括：验证策略的制定、测试方法、接收标准的制定，以及测试结果的审核等。有时也可外请。

● 供应商 (Supplier) /开发者 (Developer) 方面：

- 负责确定软件开发方法
- 负责提供软件产品和服务，供应商可以是第三方，也可以是企业内部开发组
- 供应商应该使用最合适的开发方法和模型

验证活动需要用户和供应商共同完成，其中，用户的 SME 可以是公司的 IT 专业人员，也可以外请。SME 是连接用户和供应商的关键角色：帮助用户完成设计审核等 IT 专业相关的工作。

业务流程负责人 (Process Owner) 和系统负责人 (System Owner) 在验证活动中起重要作用，分别负责计算机化系统的受控业务流程 (Controlled Process) 和控制系统 (Controlling System)。

可以根据项目的复杂程度、范围大小和人员的实际情况，合理调配资源。对于小型、简单的系统，涉及的部门和参与的人员相对较少，关键用户和 QA 人员即可达到要求，一个人可同时兼任多个角色；而大型、复杂的系统则需要各方面人员的合作才能完成，涉及的部门和参与人员较多。

(6) 验证的可追溯性

可追溯性是指用户需求是如何在系统的功能规格以及设计规格中体现的；又是如何在系统中被测试所证实的，以确保整个验证活动都建立在最初制定的用户需求基础上，即系统能够达到用户的需求。下表所示为计算机化系统验证各阶段活动的内容及其相互之间的追溯关系，用户需求是其它阶段活动的源头。

用户需求与其它验证文件的关系及其可追溯性

表 2-40 用户需求与其他验证文件的关系及可追溯性

URS 用户需求	↔	FS 功能标准	↔	Design & Configuration 设计配置
用户对系统的需求		根据 URS 制定的系统应该具有的功能，即设计目标。		系统如何实现 FS 设定的系统设计目标和各组分的配置
对于简单的系统，不需要单独的 URS，可与其它购买文件合并		对于简单系统，不需要单独的 FS，功能描述可与其他文件合并。		只针对大型、比较复杂系统。
由业务流程需要决定、包括法规要求、针对性要求		由供应商准备、用户审核并批准，是合同的一部分。		由供应商准备、用户 SME 审核并批准，是合同的一部分。

主要内容： 操作要求：功能、数据、技术、界面、环境 约束性要求：兼容等	主要内容： 功能：更详细地分解描述 数据：定义、级别、权限、安全类型、转移 界面：用户、设备、其它系统	主要内容： 配置：设置或参数、工具或方法、安全 硬件设计：计算机系统、输入输出、环境 软件设计：软件描述、系统数据、模块描述
 Requirements Testing 需求测试	 Functional Testing 功能测试	 Configuration Testing 配置测试
用户对系统的测试，针对 URS 供应商提供产品、培训和为用户的系统配置、测试、维护提供支持	供应商对系统功能和其分解功能的测试，针对 FS 黑盒测试（black box） 测试环境下操作（testing environment） 用户 SME 对方案和结果审核并基于风险评估结果决定是否接受或是否在用户测试中测试	供应商对系统配置的测试，针对 DS 白盒测试（white box） 黑盒测试（black box） 开发环境下操作（development environment） 用户 SME 对方案和结果审核并基于风险评估结果决定是否接受或是否在用户测试中相关的功能进行测试
主要测试内容： 安装 系统配置 操作环境下操作 支持业务流程 URS 的功能 针对供应商风险大的方面测试 可以根据 FS 调整测试方案和内容 SME 审核供应商测试		

（7）再验证

对于下列情况应考虑进行再验证以确保系统的受控状态：

- 当发生变更并且变更可能影响系统功能时；
- 当系统反复出现异常情况而对验证状态产生怀疑时（这种情况下，应首先进行调查，确认原因并改正之后再行再验证）；
- 应定期对系统进行再验证以确定系统的验证状态，这种再验证可以以回顾评估的方式进行。

【实例分析】

由于不同的计算机化系统在风险性、复杂性和创新性方面存在差别，因此制药企业应针对不同类型的计算机化系统实施不同程度的验证（其中包括不同的生命周期活动以及需建立的文件等）。可以建立验证活动/文件与计算机化系统类别相对应的清单，在制定验证方案时只需从清单中选取所需的项目即可。以下实例仅供参考，各企业可以根据实际情况进行增减。

	软件分类			
文件/测试项目	1 类	3 类	4 类	5 类

记录版本号	X	X	X	X
安装确认	X	X	X	X
职责定义	X	X	X	X
用户需求说明, 包含用户授权	-	X	X	X
风险分析	-	(X)	X	X
功能标准	-	-	X	X
开发标准	-	-	X	X
程序开发/配置	-	(X)	X	X
配置管理方案	X	X	X	X
模块测试	-	-	(X)	X
集合测试	-	-	(X)	X
安装计划/方案	(X)	X	X	X
配置测试	-	-	X	X
功能测试	-	X	X	X
维护/变更控制	X	X	X	X
偏差管理 (差错处理)	-	X	X	X
备份和恢复	-	X	X	X
用户手册	-	X	X	X
系统手册	X	X	X	X
灾难处理方案, 业务持续性方案	-	(X)	X	X
周期性或针对事件的回顾和评估	-	X	X	X
文件存档	-	(X)	(X)	(X)
退役计划	-	X	X	X
供应商审计	-	-	X	X
培训	-	(X)	X	X
工作日志 (logbook)	-	(X)	(X)	(X)

“X”: 需执行

“-”: 不适用

“(X)”: 需根据具体情况决定

2.7.6 确认和验证过程中的偏差

确认和验证方案的执行过程中出现的异常情况或偏差 (如未按照方案执行或出现超标结果) 应进行记录。根据异常或偏差的情况, 可能需要采取进一步的调查、纠正措施。针对发生的异常或偏差, 应至少记录发生位置、时间、发现的人员、可能的原因、调查结果以及纠正措施等。具体的操作方法请详见“偏差管理”章节。

所有的异常或偏差都应在确认和验证报告中进行汇总, 并对确认和验证的结果进行评估。

2.7.7 确认和验证的文件

中国 GMP 中对确认和验证的文件有如下规定：

《药品生产质量管理规范》2010 修订版：

第一百五十五条 应根据验证对象制定验证方案，并经过审核、批准。验证方案应明确实施验证的职责。

第一百五十六条 验证应按照预先确定和批准的方案实施；验证工作完成后，应写出验证报告，并经审核、批准。验证结果和结论（包括评价和建议）应有记录并存档。

第一百六十八条 与本规范有关的每项活动均应有记录，所有记录至少应保存至药品有效期后一年，确认和验证、稳定性考察的记录和报告等重要文件应长期保存，以保证产品生产、质量控制和质量保证等活动可以追溯。

确认和验证的文件是厂房、设施、设备等的重要的 GMP 文件，应根据相关的标准操作规程建立并保存，其应能反映出厂房、设施、设备、工艺、分析方法、清洁程序的确认或验证状态。应确保在它们生命周期以及退役后的一段时间之内确认和验证文件被妥善的保存。

确认和验证的活动应按照书面的确认和验证方案执行。方案中详细规定如何执行确认和验证活动；方案应被审核及批准；方案中应规定关键的步骤以及接受标准。应根据方案起草确认和验证报告，其中包括对于结果的总结、对于偏差或异常情况的评估以及对于确认和验证的最终结论。

A. 确认的文件（确认方案和报告）

确认方案一般应由用户部门负责起草，并经过质量部门的批准。确认活动应在方案批准之后执行。

确认方案中通常应至少包括以下内容：

- 确认的原因、目的、范围等；
- 对于待确认的厂房、设施、设备等的描述（其中包括对关键参数或功能的说明）；
- 人员职责；
- 时间计划；
- 风险评估（确定关键参数或功能以及相应的降低风险的措施）；
- 测试内容和接受标准；
- 附件清单。

应建立书面的确认报告，报告应以确认方案为基础。确认报告中应对所获得的结果进行总结、对所发现的偏差进行评价，并得出必要的结论。报告中应包括纠正缺陷所需的变更的建议。任何对确认方案的变更都应进行记录并有合理解释。

通常，确认报告应至少包括以下内容：

- 对测试结果的总结；
- 对结果的评估；
- 验证中出现的偏差情况；
- 风险分析中确定的降低风险措施的执行情况；
- 确认的最终结论；
- 附件清单。

B. 验证的文件（验证方案和报告）

验证应按照书面并且经过批准的流程执行，验证文件应有独立的文件编号，并且应至少经过质量部门的审核和批准。以下仅列出了通用的验证文件应涉及项目，针对具体类型验证文件的要求可详见具体章节。

验证方案是一个授权的计划，其中描述了所有验证过程中必须的测试项目以及接受标准。此文件由以下部分组成，但不仅局限于：

- 验证的原因和类型；
- 对于待验证的工艺、规程、方法或系统的简要描述；
- 风险分析的结果，其中描述关键工艺参数；
- 所需采用的分析方法；
- 所需使用的设备类型；
- 需取的样品；
- 需测试或监测的产品特性，以及测试的条件和测试规程；
- 接受标准；
- 时间安排；
- 人员职责；
- 如果适用，验证开始执行的前提条件；
- 如果适用，验证方案的附件清单（例如图纸、取样计划等）。

验证活动、测试结果以及最终的评估必须全面的记录在验证报告中。

验证报告至少应包括：

- 未解决问题的清单（如，CAPA）；
- 对于验证前提的执行情况的确认；
- 验证方案中规定的中间过程控制及最终测试中获得的结果，包括出现的任何失败的测试或不合格的批次；
- 对所有获得的相关结果的回顾、评估以及与接受标准的对比；
- 对于验证方案的偏差或验证活动中出现的偏差的评估，以及未完成的改正或预防

性措施的清单；

- 验证报告的附件清单及/或额外的参考文件（如实验室报告，报表等）；
- 对于整个验证的正式批准或拒绝。

3 质量保证要素

3.1 偏差管理

【法规要求】

《药品生产质量管理规范》2010 修订版：

第十章 质量控制与质量保证

第五节 偏差处理

第二百四十七条 各部门负责人应确保所有人员正确执行生产工艺、质量标准、检验方法和操作规程，防止偏差的产生。

第二百四十八条 企业应建立偏差处理的操作规程，规定偏差的报告、记录、调查、处理以及所采取的纠正措施，并有相应的记录。

第二百四十九条 任何偏差都应评估其对产品质量的潜在影响。企业可以根据偏差的性质、范围、对产品质量潜在影响的程度将偏差分类（如重大、次要偏差），对重大偏差的评估还应考虑是否需要对产品进行额外的检验以及对产品有效期的影响，必要时，应对涉及重大偏差的产品进行稳定性考察。

第二百五十条 任何偏离生产工艺、物料平衡限度、质量标准、检验方法、操作规程等的情况均应有记录，并立即报告主管人员及质量管理部门，应有清楚的说明，重大偏差应由质量管理部门会同其他部门进行彻底调查，并有调查报告。

偏差调查报告应由质量管理部门的指定人员审核并签字。企业还应采取预防措施有效防止类似偏差的再次发生。

第二百五十一条 质量管理部门应负责偏差的分类，保存偏差调查、处理的文件和记录。

【实施指导】

企业应建立偏差程序、标准（例如偏差分类标准等）和相应的记录表格；企业应充分培训并运行该系统，有效识别并及时报告、记录、调查、处理偏差，生成和保存相应的记录和报告；偏差调查应彻底；偏差系统应能控制偏差对产品质量的影响，在根本原因被识别和纠正（correction）活动被确定之前，相关产品不得放行；企业应进行偏差趋势分析，推动公司产品质量和质量管理体系的持续改进。

3.1.1 定义

关于偏差，《药品生产质量管理规范》2010 年修订版第二百五十条中一些描述（“任何偏离生产工艺、物料平衡限度、质量标准、检验方法、操作规程等的情况”），但没有给出“偏差”的正式定义。

本节对“偏差（Deviation）”的讨论是基于 ICH Q7 的定义：

偏差---指偏离已批准的程序（指导文件）或标准的任何情况(Deviation---Departure from an approved instruction or established standard)。

这里指的“标准”指制药企业为实现药品质量而建立的各种技术标准，包括但不限于物料的分析检验标准。技术标准可以体现为各种文件形式，可以直接是程序文件的一部分，可以是独立的技术标准文件，也可以体现为受控模版或其它适当的形式。

这里指的程序（指导文件，instruction）指广义“生产”（Manufacturing）活动的程序文件，偏离非“生产”（Production）类的程序（例如仓储程序和试验室程序）也完全可能导致对产品质量的不良影响。

一般而言，偏离分析检验标准的情况通过 OOS 系统进行管理，偏离“生产”（Manufacturing）的程序文件和其它技术标准的情况通过偏差系统进行管理。

“偏差”定义的核心是“偏离”，没有区分偏离程度的大小。所有偏离程序或标准的情况都属于偏差的范畴。如果企业在程序中，对生产过程中可能出现的不同正常情况及其预先确定的操作方法进行了描述，则此种情况的出现就应视为正常操作的一部分。

3.1.2 基础

有效的偏差管理是建立在有效的、足以控制生产过程和药品质量的程序（指导文件）或标准的基础之上的。在企业的程序（指导文件）和标准不足以控制产品质量的情况下，即使制药企业已经建立了一个很完整的偏差程序，也不能认为该偏差系统能有效地保证产品质量。

举个极端的例子，假设某企业的供应商确认程序要求，批准一个新供应商必须要由采购部、生产部、研发部（或技术部）和质量管理部门共同签字同意，但是没有定义任何技术标准，没有定义哪些质量风险必须得到控制作为供应商确认的基本要求（例如杂质的控制标准、疯牛病风险的控制标准），只要所有的签字收集齐全，就符合程序要求。这属于典型的有程序，无标准，无法对产品质量进行有效控制，这种情况下，即使该企业在批准新供应商时完全没有发生偏差（所有签字都齐全），也可能导致药品质量已经失控，这时其偏差系统缺乏一个有效的基础。

制药企业应建立合理的生产工艺、质量标准、检验方法和操作规程，作为实现产品质量的基本条件和偏差系统的基础；各部门负责人应确保所有人员严格、正确执行预定的生产工艺、质量标准、检验方法和操作规程，防止偏差的产生。预防偏差的产生比在偏差发生后处理偏差更为重要。

3.1.3 范围

制药企业应精心设计其偏差系统，清晰定义该系统的适用范围。

有些企业实施的是 EHSQ（环境健康安全质量）综合管理体系，其偏差系统不仅适用于与药品质量相关的偏差，而且覆盖了环境健康安全相关的所有偏差；

有些企业的偏差管理程序仅覆盖狭义“生产”（Production）活动相关的偏差，对于其它“生产”（manufacturing）活动的偏差，没有相关的偏差管理程序文件和配套的记录表格，这时该企业的偏差系统的范围是不完整的。

偏差系统的适用范围应全面覆盖 GMP 所要求的范围。

3.1.4 职责和资质

偏差管理程序应规定相关人员的职责，包括：

表 3-1 相关人员的偏差管理责任

人员	职责
操作人员	识别偏差，如实记录偏差，并立即向部门主管和/或技术人员报告偏差
部门主管和/或技术人员	（必要时）负责偏差的即时（紧急）处置； 负责立即报告质量管理部门和（必要时）更高层的管理人员
跨职能（跨学科）团队	负责调查偏差的根本原因； 负责评估偏差的影响； 负责提出纠正（Correction）以及纠正预防措施（CAPA）
质量管理部门	负责偏差的分类； 负责批准纠正（Correction）以及纠正预防措施（CAPA）； 负责审核批准偏差调查报告； 负责跟踪纠正和纠正预防措施的执行，并结束偏差和（或）启动 CAPA 程序； 负责保存偏差调查、处理的文件和记录

所有生产质量相关人员应接受偏差管理程序的培训和必要的考核，应具备识别偏差的能力；

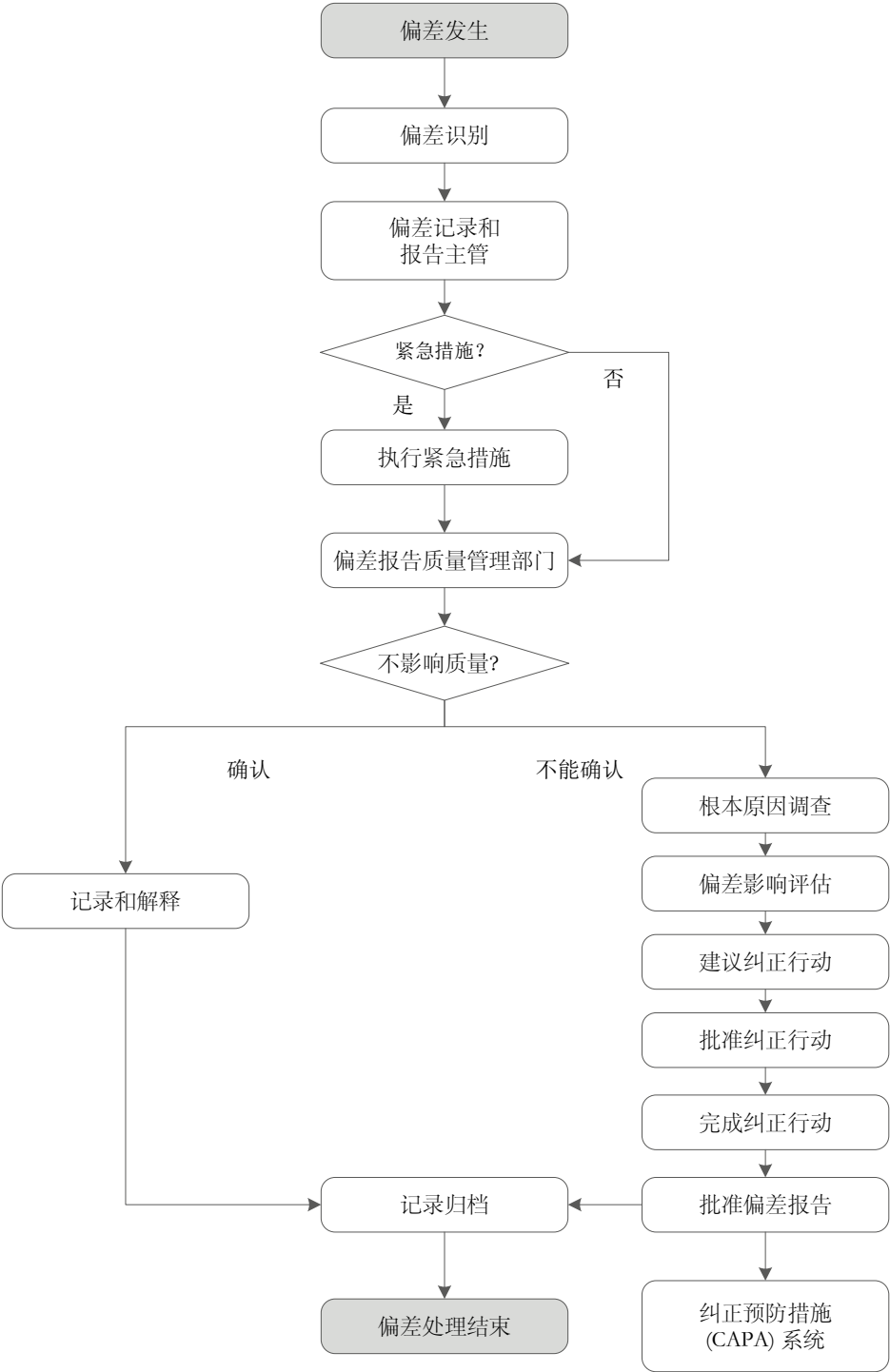
部门主管和/或技术人员应当有能力判断偏差的性质，确定即时（紧急）处置措施以防止偏差的影响继续扩大；

跨职能（跨学科）团队的成员应具备本职能/学科领域的丰富的专业知识，有能力展开根本原因调查并提出合理的纠正（Correction）以及纠正预防措施（CAPA）；

质量管理部门的相关人员应具备足够的知识和权威，有能力判断偏差的性质从而进行偏差的分类，批准纠正（Correction）以及纠正预防措施（CAPA）。

3.1.5 偏差处理流程

图 3-1 典型的偏差管理流程示例



注：纠正预防措施（CAPA）可能导致启动变更控制程序

- 偏差的识别

偏差的识别是偏差处理活动的起点。清晰明确的生产工艺、物料平衡限度、质量标准、检验方法、操作规程等是偏差识别的基础，一线操作员关于偏差识别的培训、经验和能力是非常关键的。

偏差也可能没有在操作过程中被发现，而是在记录复核或审核过程中被识别出来。在进行偏差调查、定义纠正（Correction）行动和纠正预防措施（CAPA）、偏差趋势分析的过程中，应包括对员工是否具备适当偏差识别能力的评估；必要时采取适当的改进措施（例如培训、职责或职务的调整等）。

- 偏差的记录和报告

任何企业，无论设备多先进，管理多严格，在生产过程中都不可避免地存在发生偏差的可能性。GMP 要求必须记录发生的任何偏差以及相应的现场处理过程。一般在批生产记录和其它相关的记录上都留有一定的空白用于记录异常情况和处理过程，必要时可增加额外的记录和报告。

任何偏离预定的生产工艺、物料平衡限度、质量标准、检验方法、操作规程等的情况都应当以文件形式记录并有清楚的解释或说明。对产品质量有潜在影响的偏差应当进行调查，调查及结论均应记录在案。

任何偏离预定的生产工艺、物料平衡限度、质量标准、检验方法、操作规程等的情况均应立即报告主管人员及质量管理部门，报告时应给出准确、完整的信息，以便进行偏差的正确分类和（必要时）组织进行调查和处理。

推荐企业针对《药品生产质量管理规范》2010 年修订版第二百五十条中“立即报告主管人员及质量管理部门”的要求，在程序中给出“立即”的定义（例如：1 天之内），以避免各部门在偏差程序执行过程中对“立即报告”的要求产生不同的理解。

- 偏差的分类

任何偏差都应评估其对产品质量的潜在影响。企业可以考虑下列因素，并根据自身品种、工艺特点和质量体系情况建立适当的偏差分类标准（对于具有多个生产基地的集团企业而言，还应考虑集团质量管理的标准化和统一性）：

- 偏差的性质
- 偏差的范围大小
- 对产品质量潜在影响的程度
- 是否影响患者健康
- 是否影响注册文件

可以采用不同的分类方式，例如：

- 重大偏差，次要偏差
- 关键偏差，中等偏差，微小偏差

- 关键偏差，重要偏差，小偏差
- I 类偏差，II 类偏差，III 类偏差

除了根据对产品质量潜在影响的程度进行分类外，制药企业还可以建立其它的辅助分类系统和/或相应的编码规则，以帮助进行偏差趋势的统计分析。例如企业 A 对偏差制定编号规则如下（下表不是作为模版，只是用于说明辅助分类系统是如何建立的）：

表 3-2 某企业对偏差制定的编号规则

偏差分类	分类号	示例
产品污染和交叉污染	01	例如产品中引入了外来杂质
人员偏差	02	例如调换岗位时未经培训考核即上岗
设备/仪器故障	03	例如生产中设备故障停机 例如仪表超出校准有效期
物料偏差	04	例如使用原辅料、包装材料时发现异常情况
生产工艺偏差	05	例如工艺参数超出预定范围
生产环境偏差	06	例如洁净区压差超出范围
物料标识偏差	07	例如漏贴标签或贴错标签或标签实用数与领用数发生差额
试验室偏差	08	例如标准溶液超出有效期
计算机化系统偏差	09	例如基础数据设置错误
质量状态管理偏差	10	例如错误的放行动作
追溯性偏差	11	例如生产过程中物料追溯有所缺失
变更控制偏差	12	例如更换直接接触产品的垫片材质未走变更程序
未遵循与质量相关文件规定	13	例如违背了某个管理程序
记录填写偏差	14	例如记录涂改，修改前的数据不可辩读
以上没有提及的其它偏差	15	

有些企业还根据其它标准对偏差进行分类，例如企业 B 将偏差分为两类：“计划内暂时性偏差（Planned Temporary Deviations）”和“计划外偏差（Unplanned Deviations）”，并针对这两类偏差进行相应的管理。

无论采取何种分类标准，已定义的分类原则应严格执行，应防止人为地降低偏差等级的现象；质量管理部门应负责决定具体偏差的分类判定，相关部门（包括偏差发生的部门，跨职能调查团队成员等）可以根据其专业知识对具体偏差的分类提出建议。这一原则同样应体现在记录格式的设计上，例如可以在批生产记录上和其它相关的质量记录上留有适当的空间，便于质量管理部门对所有偏差进行分类判定。

读者应注意，偏差分类仅仅是偏差管理过程中的一个要素，偏差管理的有效性应根据整个系统的组织和运行情况进行综合评价。

- 调查

部分情况下，需要有一个跨职能（跨学科）团队（**Cross-Functional Team (CFT)**）对偏差进行调查处理，以发现根本原因并评估该偏差的影响；部分情况下，偏差的调查可以在质量部门的监督下由特定的部门完成。偏差调查常常需要多个领域的专业知识，并且超越单个职能部门（特别是偏差发生部门）的局限，跨职能团队的意义在于召集所有必要专业领域的人员参与调查，并且保证各个方面的问题都能得以讨论和解决。

该团队的成员通常包括下列人员：

- 生产的相关负责人
- 质量控制的相关负责人
- 注册的相关负责人
- 质量保证的相关负责人

如有必要，也可引入其他领域的专业人员，例如设备工程的相关负责人和研发（或技术）的相关负责人等。但是，团队的成员不一定非得是相应部门的负责人，尤其是操作部门，可以建议其他有能力胜任的员工加入到团队中。上市许可/注册负责人的参与往往是必要的，因为偏差及其进一步的处理会影响到药品上市许可文件的符合性以及具体批次产品的可销售性。

在特殊情况下，偏差调查可能需要寻求公司外部资源的帮助，例如需要进行非常特殊的检验或研究，或者需要寻求专业机构的咨询意见。跨职能（跨学科）团队需要评估自身的知识、能力、试验/检验设备和人力资源是否充分，必要时寻求公司管理层的支持。

该跨职能（跨学科）团队的任务是调查根本原因，评估偏差的影响，提出纠正（**Correction**）和纠正预防措施（**CAPA**）。针对根本原因的调查是评估偏差影响和提出纠正（**Correction**）和纠正预防措施（**CAPA**）的前提和基础，基于对根本原因的不同理解，对偏差影响范围和程度、什么是正确的纠正（**Correction**）和纠正预防措施（**CAPA**）的判断可能会大相径庭。

进行偏差调查时应包括可能受该偏差影响，但已被销售的相关批次。

根本原因调查可使用多种技术，例如常见的质量控制七种工具，5 次为什么（**5 why**）等。

基于对偏差性质和根本原因的理解，跨职能（跨学科）团队应对偏差的影响进行下列评估：

- 对直接涉及的产品质量的影响
- 对其他产品的影响
- 对验证状态的影响
- 对上市许可文件/注册文件的影响
- 对客户质量协议的影响

调查根本原因和进行影响评估可以采用风险分析方法，请参见第 5 章《质量风险管理》。

许多情况下可能需要进行额外的文献查询或实验研究以评估偏差的影响，例如需要研究扩大工艺参数范围对成品质量的影响。对重大偏差的评估还应考虑是否需要对产品进行额外的检验以及对产品有效期的影响，必要时，应对涉及重大偏差的产品进行稳定性考察。

- 偏差处理

- 紧急处置

偏差有时涉及安全问题或者其它紧急的情况，必要时，偏差发生部门的主管和技术人员应当具备能力根据公司的安全程序或其它适用的程序，负责进行偏差的即时（紧急）处置（例如紧急避险），以防止偏差继续扩大或恶化。

在发生偏差时，为了避免、减少可能的损失，如果可能的话，生产人员应及时对产品做好标记，尽可能地将发生偏差前、偏差中、偏差处理完恢复正常后的产品分开，单独作为若干小批。根据批的定义，同一批产品应当具备质量的均一性。发生偏差前后的产品显然有可能存在质量差异。分批后，质量评价人员在评价时，可以针对发生偏差的小批作出专门的决定。以免一旦需要报废，因无法区分偏差前、后的产品而不得不将整个批号全部作报废处理。

- 决定是否需要停产
- 纠正（correction）

基于对偏差性质和根本原因的判断，可能需要立即采取措施。这些措施应明确相关的负责人和执行时限。常见的偏差处理措施示例如下：

表 3-3 常见的偏差处理措施

处理关键偏差需 立即开展的措施（必要时）	责任人	完成时限
批否决	质量受权人	
生产工艺否决	生产负责人	
设备、设施或房间的否决	该问题的专业部门负责人	
联系监管当局	注册负责人	
联系相关客户（例如原料药企业联系制剂药客户）	销售负责人	
其他措施	质量保证负责人	

成品或中间体的放行不一定需要预先完成偏差调查中确定的所有整改措施或方案（例如当整改方案与需要持续进行的培训、维护保养、工艺研究相关时），但是，质量受权人在进行放行产品决策时，应要获得相关偏差调查和处理的全面信息：对产品质量没有影响的偏差，应要有清晰合理的解释；对于不能排除对产品质量是否有潜在影响的偏差，应要审核根本原因调查的结论、潜在影响的评估结论和跨职能（跨学科）团队确定的整改措施。

下一步是通过风险分析来确定进一步的行动。质量管理部门应审核和批准风险分析活动的结论。在完成了风险分析并确定了所有的措施时，偏差的处理即可认为予以完成。质量管理部门负责批准偏差调查报告，而做决定的基础通常是团队的讨论。

- 纠正预防措施（CAPA）

偏差系统与纠正预防措施系统（CAPA 系统）有很紧密的联系。在这个过程中，纠正（Correction）行动（或称矫正措施，remedial action）要首先加以明确，纠正将对问题本身进行控制；在接下来的过程中，要明确预防措施，预防措施将防止偏差重复发生。

在偏差记录表格及其附件中所列出的内容可被视为即刻措施（或称纠正，或矫正措施）。这些措施不必在纠正预防措施（CAPA）系统中再重写一遍，加以引用就可以了。所建立的矫正措施应复印给 CAPA 系统并在该体系中进行跟踪。

纠正预防措施可能导致启动变更程序。例如，相同的偏差总是重复发生，但每次都被判定为对产品质量没有影响，是原来设定工艺参数时过于苛刻，这时在基于合理数据的基础上可能需要为工艺参数重新设定合理的控制范围。

- 时限

- 偏差报告时限

2010 新版中国药品 GMP 第二百五十八条明确要求：“任何偏离预定的生产工艺、物料平衡限度、质量标准、检验方法、操作规程等的情况均应有记录并立即报告主管人员及质量管理部门”。

应针对从偏差发生部门到质量管理部门的信息传递，明确质量部门的联系人（及充分的备用联系人），并制定一个具体的偏差报告时限（例如：1 天之内）。

- 偏差调查和处理时限

国际上通行的实践是要求及时完成对偏差的调查和处理。美国 FDA 在 2002 年针对 ICH Q7A 的讲座答疑中对“及时”的解释是：

“我们在执行中会考虑 Barr 案例判决中关于“及时”的定义，即在发生后 30 天内关闭一个偏差。如果在 30 天内不可能完成，那么写一份中期报告是明智的做法。及时是什么，完全取决于事件本事，其紧急程度或对患者健康影响的程度。如果是即将影响患者健康的情况，那么“及时”就肯定要比 30 天快。如果该偏差涉及一个复杂的纠正措施，那么就可能不止 30 天了。但是你必须从这些方面去考虑（以决定什么是“及时”）。 ”

要求及时完成对偏差的调查和处理，不仅是因为需要考虑事件的紧急程度和对患者健康的影响，也因为在这种情况下，拖延的时间越长，偏差发生的“第一现场”就越容易消失，调查就可能越困难；同时跨职能（跨学科）团队也将面对其它的任务，从而难以保证调查所需的资源始终不受影响。制药企业应在程序中规定关闭偏差的时限，建议不超过 30 天，特殊情况除外。

- 记录表格传递时限

在偏差调查处理过程中，如果存在相关记录表格在各个部门之间传递的情况，应规定偏差记录/报告移交质量管理部门的时限；质量管理部门应对偏差调查（包括记录的传递）进行编号登记，或采用其它有效的方式，以防止在传递过程中出现记录遗失和失去跟踪的情况。

- 记录保存

企业应明确规定偏差调查、处理的文件和记录保存的职责、方式和保存期限。

质量管理部门负责保存所有与 GMP 和质量管理体系相关的偏差调查、处理的文件和记录。偏差调查、处理的文件和记录的保存方式应保证与相关产品的可追溯性、易于查找并能在内外审计中迅速提供。与批生产、批包装过程有关的偏差记录和调查报告应纳入批记录；其它与批生产、批包装过程无直接关系的偏差调查记录和报告，也应合理的方式编号保存。

对于偏差记录和报告，特别是需要展开正式调查的偏差（例如关键偏差（Critical deviation）和重大偏差（Major deviation）），按照预先定义的规则编号保存是一种良好的实践，这可以防止造假并便于进行统计和趋势分析。

偏差调查、处理文件（包括管理程序、记录表格和趋势分析报告）的保存时限应遵循企业文件管理的规定，一般应不短于相关产品的生命周期；具体偏差的调查、处理记录的保存时限应至少与相关批记录保存时限相当，当一个偏差与多个批次（甚至多个产品）相关时，其保存时限应综合各批次/产品的生产日期和有效期取最长的情况。

- 公司管理层的领导作用

跨职能（跨学科）团队（**Cross-Functional Team (CFT)**）需要足够数量的有知识和能力的不同部门人员，投入足够的时间进行偏差的调查处理。公司管理层在设置部门和人员职能时应包括这一重要职责，在配置各部门人力资源时应充分考虑这一职责的需要。

制药企业在建立和实施偏差管理系统的过程中，可能遇到的最大障碍之一是相关部门的员工（甚至是部分管理人员）出于避免麻烦、避免惩罚的心理而瞒报或仅部分报告偏差的情况。这需要通过有效的持续培训和导向性的企业管理奖惩机制共同解决，在这一过程中，公司管理层在资源和程序上的支持起到关键的作用。

【要点备忘】

偏差可能涉及：

- ---不同知识领域（例如工艺知识、分析方法知识、设备知识、微生物知识等）
- ---不同职能部门（例如生产、QA、QC、物料、设备、研发等部门）
- ---不同阶段（例如新产品项目实施阶段和商业生产阶段）

具体的某一企业不同学科/知识领域的知识和能力水平可能有很大差异，不同职能部门人员的 GMP 素质、态度可能参差不齐，不同阶段由于不一样的组织结构（例如新产品项目组织机构和日常运营组织机构）、人员、时间表和预算等因素，因此企业不同领域、不同职能部门、不同阶段中，预防偏差发生的能力和有效管理偏差的能力可能是不均一的（一个好的质量管理体系有助于减少和消除这种不均一）。

因此，在对质量管理体系进行审计时，仅仅审阅由被审计方预先挑选、准备的个别偏差案例，在通常情况下，可以判断企业是否已经有建立好的偏差系统（**System in place**），但往往不能对该企业偏差系统运行的总体有效性（**System effectiveness**）进行适当的评估。理想的检查方法是综合分析企业不同知识领域、不同职能部门、不同阶段的偏差案例，从而评估该企业偏差系统运行的有效性，或者至少在企业完整的偏差列表中由检查和/或审计人员挑选偏差案例进行审核。

偏差管理常见的问题包括但不限于如下情况：

- 偏差的定义及其使用有漏洞、冲突或歧义

有些企业在“偏差”概念之外，非正式地使用“问题”、“异常情况”等概念，不纳入偏差程序进行管理，统计时也不计入“偏差”，但实质上也是对既定程序的违背或偏离。

有些企业的偏差记录和处理表格只适用于处理生产（Production）过程的偏差，不适用于处理其它活动的偏差（例如仓储、试验室、计算机化系统），也没有建立起适合处理其它类型偏差的记录表格。

○ 偏差分类标准及其使用有漏洞、冲突或歧义

一种典型的有漏洞的偏差分类标准如下：

表 3-4 典型的有漏洞的偏差分类标准

Major deviation 重大偏差	Deviations relevant to quality --- with an impact on the product quality. 与产品质量相关的偏差—对产品质量有影响
Minor deviation 次要偏差	Deviations not relevant to quality --- without an impact on the product quality. 与产品质量无关的偏差—对产品质量没有影响

在许多情况下，确实难以迅速判断具体的偏差对药品质量有无影响，或者影响到什么程度。上述偏差分类标准回避了处于灰色地带（可能有影响也可能没有影响）的情况，在实践中往往导致将可能对质量有影响但暂时无法证实的情况统统列为次要偏差，从而回避展开正式的偏差调查。

○ 偏差报告不及时：不同职能、不同学科的专业人员未能及时有效合作

2010 新版中国药品 GMP 第二百五十八条明确要求：“任何偏离预定的生产工艺、物料平衡限度、质量标准、检验方法、操作规程等的情况均应有记录并立即报告主管人员及质量管理部门，应有清楚的解释或说明，重大偏差应由质量管理部门会同其它部门进行彻底调查，并有调查报告。偏差调查报告应由质量管理部门的指定人员审核并签字。”

偏差系统的有效性依赖于不同职能部门、不同学科/ 知识领域之间的密切沟通和合作。其中“立即报告主管人员及质量管理部门”是质量管理部门进行偏差分类、组织和/或参与重大偏差调查的前提和基础。

在某些企业，生产部门（或者其它部门）发生的偏差没有立即报告质量管理部门。相反，所有的调查、处理和记录都排除了质量管理部门的及时参与。等到最后批生产记录（或其它记录）交到质量管理部门（也许是十天半个月甚至更长时间以后），质量管理部门第一次知道这个偏差的存在时，偏差发生的“第一现场”早已不复存在，相关的记录和解释都已经过反复审核和修饰，质量管理部门已经无法真正参与调查和进行偏差的有效分类。尽管从偏差处理的记录表格上看，最后都有质量管理部门的签字，但实际上在偏差调查、处理过程中不同职能、不同学科未能及时有效合作。

在检查偏差系统和案例时，对具体执行时限和各职能部门合作情况的关注是重要的。

○ 偏差调查不全面、不彻底

理论上讲，企业应查明所有偏差（包括 OOS）的根本原因并采取有效的纠正预防措施，然而在现实中，的确偶尔存在即使经过详细、旷日持久的调查，根本原因仍然无法查明的情况。

但是，这种客观情况的存在不能成为企业缩减调查努力，回避彻底调查或故意缩小调查范围的理由（例如特别是连续或者半连续生产的原料药）。

应注意，不能过度使用“人员错误”或是“操作人员培训”作为失败的理由，来替代真正意义上的调查。人们不是一直会犯错误的。有时候，工艺或者设备被设置在一种模式，人们是不会用其它方式去操作的。如果企业有太多的偏差，而这些偏差看上去总是由于操作者的错误引起，往往需要质疑真正的原因。纪律处罚行动和单纯的培训不能替代根本原因调查和真正的整改行动。

○ 物料/产品放行与偏差管理脱节

在中间产品或成品的放行过程中，当产品放行人不负责或不直接参与偏差的调查，并且，没有明确的程序要求将偏差调查处理的全部记录和报告的审核作为放行的必要条件时，偏差系统和放行系统都是有漏洞的，将导致偏差管理和物料放行的不受控状态。

【实例分析】

● 实例 1 偏差系统未正式建立

（偏差调查和实验室超标结果（Out-of-Specification, OOS）调查没有形成文件）

在检查期间，检查员要求查看关于工艺偏差和超标结果的调查。她被告知这些调查已经做了但没有形成文件。

你们对正式 GMP 检查报告的答复中仍在说，所有的实验室 OOS 或生产偏差由公司质量保证部门进行调查，只是没有形成书面文件。你们也回答说，公司质量保证部门正在起草相关 SOP，并将在 2000 年 11 月底前完成。

这一答复是不充分的。请将这些新建程序的正式版本递交供我们审核，以便确认贵公司是否正确处理了上述缺陷。

● 实例 2 偏差不报告质量部门

GMP 检查过程中发现，该企业没有书面程序要求将生产过程中的偏差报告质量管理部门。

该企业在对正式 GMP 检查报告的答复中声称，通过建立一个新的 SOP 和培训相关员工，该偏差已被纠正。这一答复既没有提供新的 SOP 供监管部门审核，也没有写明在新的 SOP 中，是否要求将偏差报告给质量管理部门，并且将调查过程和处理结果进行书面记录。

● 实例 3 应该进行偏差调查的没有启动调查

○ 应列为偏差的没有列为偏差

某企业数批产品的收率超过生产设备的实际生产能力，但批记录审核没有发现这一问题并将其列为偏差。

● 实例 4 偏差调查不彻底（没有找到根本原因）

GMP 检查过程中发现三个主要偏差：

1) 质量部门没有保证原料进行过适当的检验并正确地报告检验结果。

比如：采用 Y584-090301 批的 IR 图谱对进厂的 Y564-090401 和 Y584-090701 两个批号进行放行。

这样的方法是不能被接受的，同时也使人严重怀疑该工厂实验室进行分析活动的完整性和可靠性。

2) 质量部门没有履行相关职责保证工厂生产的 API 符合 GMP 要求和已建立的质量和纯度要求。

比如，质量部门没有发现实验室人员提交的 IR 图谱，没有代表进厂物料的真实结果。你们的答复没有关注到质量部门是否有能力控制和发现实验室文件的操纵或改变，所以是不充分的。

你们 2009-09-02 的回复中，表示你们已经解雇了那个实验人员，也表示你们已经将原来的 QC 经理和质量经理从 LIBANG 的质量团队中调离。同时你们也发现了另一个类似问题，LOT Y535-090601。但因为你们的答复中没有提供一个更全面的计划来确保所有有关 API 质量和纯度数据安全性的计划，所以也是不全面的。

3) 没有对日常检验中的原始数据处理进行充分控制。

比如，你们工厂实验室人员可以修改打印的同 IR 图谱有关的原始数据，我们担心缺乏安全控制的系统可以允许这样的行为的发生。

你们回复中没有表示你们工厂将如何确保原始分析数据的完整性，只是表示采购计算机服务器用来保存和打印 IR 图谱。

请提供所涉及的新的系统配置信息，相关新的或变更的程序，和你们如何确认系统的计划。

备注：

这个例子说明该企业没有完整的偏差调查系统，或者避重就轻。

实验人员修改数据是表面现象。(涉及到人员如何培训(包括实验员，复核人员，批准人员，QA 人员等等)，数据如何复核，记录如何检查，复核和检查中需要哪些原始数据提供，本身工作流程如何保证等等)

显然，没有意识到或回避了--缺乏系统控制手段，缺少一个有效的实验室控制系统：比如工作站的符合电子签名的验证。比如没有调查复核和批准人员的过失，没有回顾书面的设备/数据/测试批准程序的问题等等。

因为没有找到真正的原因，所以只能靠开除实验人员了事。自然也就没有全面的 CAPA 计划和落实了。这样的偏差系统是无效的。

【其 它】

应注意，因为法规的不同，执行 2010 年版中国药品 GMP 时不能完全照搬其它国家或地区的做法，例如欧洲原料药委员会(APIC)的《怎么做？》(How to do)指南中关于偏差分类的论述就不能满足 2010 年版中国药品 GMP 的要求。

<How to do> 8.15

“It is then the responsibility of the persons reviewing the completed production records (Production) to decide which deviations could be considered critical and require investigation. The Quality Unit should check the deviation records (not the full production/batch records!) and ensure that critical deviations were investigated (reference 2.22 and 6.72 ICH Q7a).”

审核全部生产记录的(生产部门)人员负责确定哪些是关键并需要调查的偏差，质量部门应检查偏差记录(并不是全部生产/批记录!)，并确保关键偏差进行调查(见 ICH Q7a 2.22 和 6.72)。

【链接系统】

主要参考文献：<ICH Q10>，<FDA QS Guidace>，<How-to-do>，<GMP 实施实用指南>，2002 年美国 FDA、PDA 关于 ICH Q7A 讲座答疑，FDA 警告信

3.2 超标结果

【法规要求】

《药品生产质量管理规范》2010 修订版：

第十章 质量控制与质量保证

第二百二十四条 质量控制实验室应建立检验结果超标调查的操作规程。任何检验结果超标都必须按照操作规程进行完整的调查，并有相应的记录。

第十四章 附则

第三百一十二条 （术语）

检验结果超标

检验结果超出法定标准及企业制定标准的所有情形。

【背景介绍】

1993 年，FDA 针对 BARR 实验室的一系列问题提起诉讼，其中就包括对超标结果（Out-of-specification, OOS）的处理。监管当局发现该公司在对超标结果进行审查时没有按照所要求的科学谨慎的方式来进行。很显然，分析结果符合标准仅仅是通过不断地进行重复测定达到的，并最终导致产品放行。FDA 指出，在他们看来，这种“重复检验直到符合标准”的程序是不可接受的，并要求将错误进行如下分类：

- 实验室错误
- 与生产工艺无关的错误
- 与生产工艺相关的错误

还要求建立一个基于科学标准的实验室超标结果调查系统。BARR 实验室最终败诉。美国的最高法庭对 BARR 实验室案例（BARR, 1993）做出的判决是开创性的。此后，“检验结果超标调查”这个领域已经成为每一次当局检查的核心内容，FDA 对此尤为重视。FDA 定期发布的世界范围内的检查结果（例如通过《GMP 趋势》（<GMP Trends>）、483 表和警告信等形式）清楚地显示：随着时间的推移，这一领域越来越成为检查缺陷的常规来源。

Paul F.Vogel（FDA-CDER 的生产和产品质量部门负责人）在 1993 年 9 月一个研讨会上所发表的关于复检、实验室调查的演讲以及 FDA 颁布的《药品质量控制实验室检查指南》（1993）成为了许多制药企业处理 OOS 结果的基本指南

1998 年 9 月，FDA 就 OOS 结果的处理发表了一个草案(FDA, 1998, Volume 3) 。在这个草案中 Paul F. Vogel 的观点第一次以明确的程序的方式得以表达。这个草案在世界范围内进行

了激烈讨论（Renger, 1999）(PhRMA, 1998)。8 年后的 2006 年 10 月，FDA 正式发布《药品生产检验结果超标调查指南》（< Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production >，或简称为 OOS 指南）。从这一指南的正式版我们可以看到，FDA 针对制药行业对原草案的不同意见做出了不同回应。

对下列行业意见，FDA 给予了认可或部分认可：

表 3-5 得到 FDA 支持的行业 OOS 观点

1998 年 FDA OOS 指南草案	行业意见	2006 年 FDA OOS 指南正式版
识别和评估 OOS 结果 FDA 规定必须进行调查以弄清每一个 OOS 结果产生原因。若一个批次产品被拒绝，需要澄清在多大范围内其它批次或产品受到同样错误的影响。所进行的检查必须与所做结论和推荐措施一同记录在案。...	需要指出的是，与指南的脚注 3 的要求相反，该指南的适用范围不应包括超目标值（Out-of-Target, OOT）（Renger, 1999）。	保持原陈述。 那些仅仅用于触发某些实时运行设备或系统调节以防止工艺波动的中控检测不在指南处理范围
检验员职责 检验员的首要责任就是保证所获得结果的准确性，并需要对潜在的问题有个清醒的认识。如果系统适用性测试不合格，则所有数据必须进行鉴定并宣布无效。供试溶液只有在将结果与标准进行比较后方可丢弃。如果发生明显的错误（如溶液泄露），分析必须停止，不得故意继续进行分析。如果产生了 OOS 结果，必须告知主管。	无异议	保持原描述，
主管的职责 发生 OOS 结果的时候，主管必须客观地，迅速地，公正地进行调查。当仍有测供试溶液（注：仍然稳定）时，可能的实验室错误必须立即弄清楚。必须按以下的步骤进行评估： 与检验员讨论检验方法从而确定其正确理解并操作了检验程序。 对原始数据进行调查（色谱图，光谱图） 系统适用性试验 对标准品、溶剂和试剂进行检查 对方法的有效性进行检查—同时与验证进行对照 整洁而完整地记录上述所有调查 他 / 她必须要对以前的趋势进行追踪。	无异议	基本保持原描述，增加主管的职责，如对计算过程进行调查 趋势的追踪是实验室管理人员和企业高层管理人员的职责。
通用的调查原则 问题的解决过程必须是有效率的，应实事求是，记录完全的。OOS 原因的澄清必须按照以下步骤逐步进行并书面记	无异议	保持原描述，作为生产回顾的指南

录。 调查的原因 关键生产步骤的总结 检查文件，陈述真实的或可能的原因 对以前的相似性质的案例进行检查 纠正行动		
实验室阶段的调查 对于 OOS 检查来说应有下列选项 对部分数量的初始样品进行复检 应对最初所用的相同的样品进行复检(参考取样)，并重复对样品的处理过程（初始称量），但应由另一检验员来执行。但是，不能够无限地进行重复，复检的次数应是提前规定的。一旦 OOS 结果被证实，那么这一批次的产品必须被拒绝放行。但如果 OOS 结果未被证明，那么可以认为第一次的结果是无效的并由新的数据来取代。 ... 对新数据进行计算（求平均值） 只有在特殊情况下才可进行求平均值，如生物学检测时。隐藏的可变数值的可能性应作为一个问题来看待。在特定情况下，应列出对平均值的相对标准偏差（含量均匀度测量）。当检测混合物时，不允许进行求平均值来处理数据。... 离群值检验 离群值检测的应用应该是受限制的，并且他们的应用必须在测试程序中提前规定。总的来说，一个离群值必须更多地看作是样品的不均匀，而不是分析的变异性。对于生物学检测来说，离群值检测允许有大的变异性。参照美国药典，离群值只有在特殊情况下才可宣布无效。对于低变异性的验证过的方法和均一样品，只是在对结果进行统计审查时才倾向于进行离群值检测，而不是用来宣布结果无效。不允许对含量均匀度和溶出度的分析进行离群值检测。	关于实验室调查：要求不同检验员来进行复检是没有道理的（Renger, 1999）（PhRMA, 1998）。 通常，事先规定测定次数（例如在 SOP 中）是可能的/有利的。事实上，在 OOS 调查中经常会发现一些新的必须考虑进去的方面或问题。相对于检验直至合格的指控，美国的公司更倾向于把这归类为收集额外的检测结果。（PhRMA, 1998） 对于平均值方法，他们宣称每一个方法都会获得可变的测量结果。允许高可变性的方法（生物学检验）使用平均值方法而不允许可变性低的方法使用是不切实际的。由于方法的精密度不同，他们建议规定相应允许检测的次数，而不是根据检验的类型决定使用平均值方法（Renger, 1999）（PhRMA, 1998）。 应该将更多的注意放在离群值检测上,因为他们实际上会有有明显偏差的数值排除在外。另外，如果结果均符合含量均匀度标准的话，	引入另一位检验员常常也是很重要的（编者注：不强调一定需要）。执行重新检验的第二个检验员应该至少具备和原来的检验员相当的经验和资质。 不同的检验方法重新检验的次数可以不同，但应该在 SOP 中事先规定，并且科学合理 ...

	同样要求选择使用含量均匀度测定的单个数值来作为药品的批次含量。	基本保持原陈述
调查结论 批产品质量的评估是基于调查结果和经过批准的决定。 A. 调查结果的阐释 如果 OOS 结果的原因已发现并导致该数据宣布为无效，那么它将不能够用于批次评估。如果 OOS 结果显示产品质量是受损的（即 OOS 被证实），那么在做出放行决定时必须仔细考虑。一个被证实的 OOS 结果必将导致批次产品被拒绝或销毁。在得到一个不确定的结果时，必须做出合适的决定。一般来说在化学分析中是不允许使用统计学方法的（离群值检测）。 ...	一个 OOS 结果单独存在时并不能导致批次产品的拒绝或销毁，以上所述的各个方面都应纳入考虑范围之内（PhRMA, 1998）。更多的注意应该放在基于风险分析的批次评价上。 另外，要求有明确的相关定义的术语表（Renger, 1999）。 最终，药品经理 Völler 提议一旦 OOS 结果被确定（Renger, 1999），应该强制要求在生产上采用问题导向式的问题解决方法。需要指出的是，这种方法在实际实施中被重复和持续检查并被 FDA 宣布是适用的。如果 OOS 检查的程序仅仅限定在指南中所给出的例子，那么其中必须承担的个人责任就很难落到实处了。	...如果原始的 OOS 结果未被证实无效，任何放行该批次产品的决定只能基于经过充分的调查证明 OOS 结果不能反应产品的真实品质。作出这类决定时，企业始终应该慎之又慎。

对下列行业意见，FDA 不予采纳或进行了否決：

表 3-6 未得到 FDA 支持的行业 OOS 观点

1998 年 FDA OOS 指南草案	行业意见	2006 年 FDA OOS 指南正式版
所有超出 NDA/ANDA、药典和制造商建立的质量标准之外的结果都应在本草案的处理范围之内。包括原料药的生产过程控制检验和成品放行检验，辅料、其他组分和制剂产品的检验。	草案的范围应限定为药物制剂的放行标准。生产过程控制和企业更严格的内控标准应不在该指南的范围之内（PhRMA, 1998）。 指南草案范围的定义是不明确的，并太过宽泛（同样包括起始物料，预先准备阶段，初始合成阶段）（Renger, 1999）。	保持描述，但明确指南适用于 CDER 管理范围内的实验室化学检验，传统的药品检验和放行方法
（范围）基于原料、包装容器和密闭系统、生产过程和成品（包括稳定性）符合质量标准的实验室数据的基础地位和重要性	评论家们要求对前面提及的范围进行限定（Renger, 1999）。该指南不应适用于工艺过程控制、稳定性试验、API 的最初合成阶段或企业内部的、未注册的更严格的质量标准。	见上一条
如果最初的 OOS 检查没有揭示有（注：明显的）实验室错误存在，那么必须使用一个测试方案来对 OOS 结果进行彻底的澄清。无论对于员工还是公司管理层来说都是一	疑难问题解决，当其在质控部门的职责范围之外时，没有必要由质控部门执行（Renger, 1999）（PhRMA, 1998）。	基本保持原描述 调查应该由质量控制部门执行，其他所有涉及的部门因该包括在内...OOS 涉及到合同生产商或其他

项很具挑战性的工作，并且必须作为是头等大事来进行处理。应由质量控制部门负责检查的执行，即使有其他部门牵涉其中。		厂址也在全面调查范围内。
实验室阶段的调查 对于 OOS 检查来说应有下列选项 ... 对新数据进行计算（求平均值） 只有在特殊情况下才可进行求平均值，如生物学检测时。隐藏的可变数值的可能性应作为一个问题来看待。在特定情况下，应列出对平均值的相对标准偏差（含量均匀度测量）。当检测混合物时，不允许进行求平均值来处理数据。对同一样品溶液的多次进样结果的平均值可以作为作为一个结果数据。如果多次测定所获得的结果有符合标准的也有不符合标准的，那么即使平均值符合标准也应对 OOS 结果进行调查来澄清原因。 ...	... 另外，参照相关标准，应只对平均值而不是单个结果进行评估。应从统计学的角度详细地说明为何指南中给出相反的要求。因此作为一个基本的原则，求平均值是允许的。 注：FDA 表示他们准备在这个问题上采取折中的态度。	... 如果检验程序要求使用一系列结果来求得一个报告结果，其中的单个结果有些超标而有些符合标准，同时均在方法已知的波动范围内。这种情况，企业应该从慎重的角度出发，即使平均值符合标准也应视报告的平均值为超标。

从 1996 年 FDA OOS 指南草案和 2006 年 10 月 FDA OOS 正式指南正式相继发布以来,OOS 系统在国际制药行业的实践中已经发展成为一个比较成熟的系统。

2010 版中国 GMP 的颁布，标志着检验结果超标调查系统（OOS 系统）正式成为对中国制药企业的强制性要求。

中国制药企业在执行 2010 版中国 GMP 第二百二十四条时，需要理解国际上 OOS 系统建立的过程，参照相关的经验，避免把 FDA OOS 指南建立过程中已经明确不予采纳或已经否决的意见作为企业实施第二百二十四条的思路。

【实施指导】

超标结果调查的基本原则是：

检验数据或结果应默认为有效的（无论它是否符合质量标准），除非调查证明该检验数据或结果的有效性。

一般来说，必须假定在生产过程中质量保证系统能够确保一个给定产品（验证过的生产程序）的质量。质量控制部门只是按照设定的（申报）的标准来对产品的质量进行检验。检验的结果会导致产品批准或返工或拒收等。检验结果超标调查所讨论的检验不仅仅针对成品，还涵盖原料药、原料、辅料、包材、生产过程控制、中间体，以及环境监测（如洁净区、工艺用水监测等）和稳定性考察样品等一切和药品质量有关联的检验（与药品质量无关的检验可以除外，例如环境保护和污水处理相关检验）。对 OOS 结果的正确调查是衡量一个制药企业 GMP 意识

的基本指标。此外，从道德伦理层面来说，将即使按最好的情况评估也属于质量存在疑问的药品批准放行给患者使用，是不能接受的。

本章所讨论的内容也适用于合同实验室（委托实验室）。委托方有责任确保被委托方符合 OOS 管理的要求。

企业应建立检验结果超标调查程序及相关记录表格（如 OOS 调查表，纠正预防措施追踪表等）；

企业应运行该系统，切实对适用范围内的所有检验超标结果进行调查和处理，生成和保存相应的记录和报告；

企业应进行检验结果超标（OOS）调查和相应改进措施的有效性评估和趋势分析，并及时向公司管理层报告和在企业内部进行沟通，推动公司质量管理体系的持续改进。

3.2.1 定义

OOS 结果的处理过程中会涉及以下定义：

超标结果（Out-of-specification, OOS）：检验结果超出法定标准及企业制定标准的所有情形。例如包括药品申报文件中的注册标准、药典和其它法定标准，制药企业自行建立的内控质量标准或接受标准，也包括工艺过程控制检验标准。

但需要注意，用于监控和/或调整工艺（而非用于生产过程放行）的工艺过程控制检验通常不需要进行 OOS 调查。

超趋势（Out-of-Trend,OOT）：结果在标准之内，但是仍然比较反常，因为这个结果与长时期观察到的趋势不一致。

重新检验（Retesting, Repetition of the analysis）：使用原样品或原样品的一部分进行重复分析。

重复进样（重新复核，reinjection, Repetition of the injection）：取第一次测定剩余的供试溶液重新进样检测。这个概念在广义上应该包括对依然存在的供试溶液重复实施检验步骤，如取一定量的供试溶液重复滴定步骤）。

重新取样(Resampling)：按照预先确定的计划对一个批次进行重新取样；该取样计划可以与原始计划不同。

分析错误：分析结果相对于真实值出现偏差是由于进行检测时的失误，如技术问题导致的。分析错误可区分为显然错误（可重复的错误）和非显然错误（不可重复的错误）。前者可以归结为没有正确地进行分析（例如文件记录错误，不正确的计算/评价，分析条件不符，错误的标准品，样品/标准品称量错误，稀释错误，分析仪器未校准等）；而后者则可能是由于以前没有发现的潜在错误（例如分析方法中的不严密的公式，不合理的分析方法）

产品错误：分析结果相对于真实值出现偏差是由于生产失败而导致的产品质量不良。非生产工艺相关错误（例如不正确的初始称重，错误的混合时间，操作错误）与生产工艺相关错误（例如工艺验证不充分，生产程序的表述不精确/不正确）之间是存在区别的。

样品错误：分析结果相对于真实值出现偏差是由于样品准备的失败，例如取样错误，样品混淆，错贴标签，样品质量发生改变等。

未知错误：分析结果相对于真实值出现偏差是由于某种错误，而这种错误不能够归类为以上三种错误类型。

求平均值法：获取多个单一数据的平均值。

离群值检验：一种确认一个数据组中的与其他数据存在显著差别的个别数据的统计学方法。用以宣称与整体存在显著差异的分析结果是无效的。

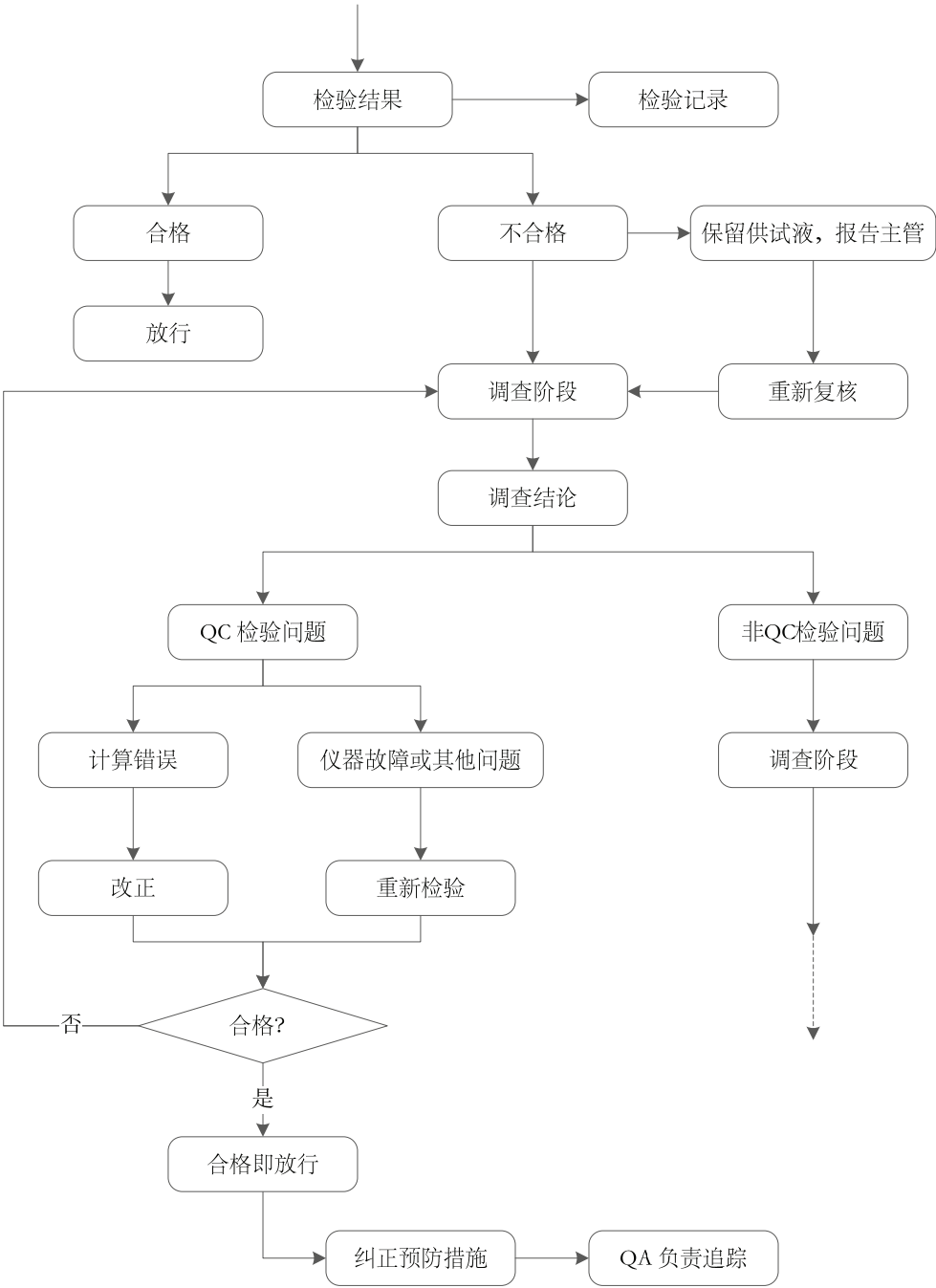
一旦出现 OOS，企业应该进行彻底、及时、公正和科学合理的调查并对整个过程予以记录。调查的目的在于确认 OOS 结果的根源；不放行任何一批不合格样品；不拒绝任何一批合格样品。目标的实现依赖于科学的处理流程。

OOS 结果的识别和评估根据调查的情况可以分为两个阶段：实验室调查阶段和全面调查阶段。

3.2.2 实验室调查

第一阶段实验室调查的目的在于确认 OOS 结果是否源于检验过程出现的偏差。调查应该包括对实验室分析数据准确性的初始评估，分析过程中是否存在显然错误就是其中的一部分。

图 3-2 第一阶段实验室调查典型流程示例



备注：这里的放行指的仅仅是实验室对检验结果的放行，不是 QA 对物料或产品的最终放行。
实验室调查过程中，两个直接参与者——检验员和实验室主管肩负着不同的责任。

- 检验员的职责：

获得正确的实验室检验结果是检验员的首要责任，他应该知晓检验过程中潜在的问题并留意可能导致错误检验结果的问题。

检验员应确保：

- 所用仪器符合设定的性能标准（如系统适用性标准）并且进行恰当的校准。如针对方法中使用的色谱系统，在整个测定过程中间隔的插入标准溶液进行分析，检查漂移、噪音和重复性。检验员应该及时评估相关数据。如果数据显示系统运行异常，应该对异常时间段内检测的所有数据进行标识，这些数据不得用于计算样品的检验结果。在决定是否使用异常发生前所获得的结果之前，应该找出故障原因，如果可能还应予以修复。
- 检验员在废弃供试溶液或标准溶液前应该核对检验结果是否符合标准。如果结果超标，应保留测试溶液（除非溶液不稳定或显然合理的解释），并立即告知主管，同时（在 OOS 调查表中）记录报告时间和相关信息，配合主管对结果的准确性进行评估。
- 如果发生明显的错误（如溶液泄露或样品转移不完全），分析必须停止，不得故意继续进行分析。同时检验员应该立即记录所发生的事情。

● 实验室主管的职责

发生 OOS 结果的时候，主管必须客观地，及时地进行调查。迅速地对数据进行评估以便确认结果超标是否源于实验室错误，或是表明生产过程可能存在问题。

实验室调查主要从几个方面进行：人员、试剂、溶剂、仪器、分析方法。实验室主管应该（通常会和检验员一起）对分析的每一个步骤做全面的复查，并记录复查结论。

对 OOS 结果的调查应当包括但不限于如下步骤（可以借助事先设计好的检查表（作为 OOS 处理程序的一部分）辅助这一工作，以确保条理性和无遗漏）：

- 确认检验员是否具备检验资质。
- 与检验员讨论检验方法从而确定其正确理解并实施了检验程序。
- 对原始数据进行调查（色谱图，光谱图等），鉴别异常或可疑信息
- 从原始数据到最终检验结果之间的计算是否合理、恰当和正确。自动计算方法是否存在未经许可或未经验证的变更。
- 确认仪器的性能
- 检查系统适用性试验数据
- 检查标准品、溶剂、试剂和其他使用到的溶液（是否合适，是否符合质量控制标准（有效期、浓度等））
- 检查所使用的玻璃器皿，器具（精度、校准有效期等）
- 评价检验方法的实施是否依然可以达到预期的基于方法验证和历史数据的标准
- 完整地将实验室评估记录下来并保存好这些记录。

表 3-7 实验室调查表示例：

调查项目 Item	调查记录 description	结论 Conclusion
样品外观不正常 Abnormal appearance of sample		是 Yes ☐ 否 No ☐
样品拿错 Take wrong sample	瓶/袋样品编号： 请验单样品编号：	是 Yes ☐ 否 No ☐
记录错误 Wrong record		是 Yes ☐ 否 No ☐
计算错误 Calculation error		是 Yes ☐ 否 No ☐
输入程序/信息错误 Input wrong procedure/information		是 Yes ☐ 否 No ☐
分析过程中发生不正常现象 Abnormity occurs during analysis		是 Yes ☐ 否 No ☐
仪器在分析过程中出现故障 Equipment malfunction during analysis		是 Yes ☐ 否 No ☐
仪器未经确认 Equipments have not been qualified	确认报告编号： 有效期至：	是 Yes ☐ 否 No ☐
仪器未经校准 Equipments have not been calibrated	校准报告编号： 有效期至：	是 Yes ☐ 否 No ☐
系统适用性试验未进行或有问题 SST not performed or problem detected	系统适用性试验 时间： SST 回顾结论：	是 Yes ☐ 否 No ☐
化验员有相关资格 Analyst is qualified	化验员相应项目资质评 定等级： 资质表编号： 培训和考核记录：	是 Yes ☐ 否 No ☐
SOP 适用于该分析 SOP is suitable for the analysis		是 Yes ☐ 否 No ☐
样品贮存条件不好 Bad preservation condition for sample	样品储存时间： 样品储存条件：	是 Yes ☐ 否 No ☐
对 SOP 执行要求无偏差（称样，配制， 仪器等） Compliance with SOP when analysis (weighing, preparation, equipments, etc.)		是 Yes ☐ 否 No ☐
试剂，试液有问题（数量，有效期，配 制，使用等） Any problem with the reagents/test solution (quantity, expiry date, preparation or use, etc.)	品名： 批号： 有效期： 配置记录： 使用过程：	是 Yes ☐ 否 No ☐

有对照品/对照液检验 Use reference/control solution 如是，对照检验是否存在偏差 If yes, deviation occurs or not	批号： 记录： 有效期： 对照检验结论：	是 Yes ☐ 否 No ☐ 是 Yes ☐ 否 No ☐
该样品其他项目不正常 Any abnormality of other test items of the sample 如是，超标项目能否与其他样品项目比较 If yes, can compare with other test items or not		是 Yes ☐ 否 No ☐ 是 Yes ☐ 否 No ☐

调查应尽量从简单，显而易见的地方入手，以便迅速发现可能存在的分析错误。例如，立即检测保留下来的测试溶液或样品将非常有助于证实或排除一些猜测：

对于一些稍纵即逝的设备故障，很难证明，但用保留下来的测试溶液重新进样，至少可以提供有力的证据证明问题出在仪器故障，而不是样品溶液或样品溶液的制备

对于一些特殊的制剂，释放速度测试并不会对制剂造成破坏。如果检查用于检验的制剂样本，可能可以确认实验室处理样品过程中是否发生了影响检测的破坏。这些破坏的存在将作为 OOS 结果无效的证明，提起重新检验申请。

如果可能，对制剂样本进行进一步的提取，然后检验最初的提取过程是否完全。不完全提取可以作为 OOS 结果无效的证明，并可由此对方法的验证结果提出质疑。

实验室分析错误得到确证后，检验结果无效。纠正分析错误（如使用正确的计算公式重新计算并报告结果，或修复仪器故障），必要时进行重新检验（如确认供试溶液稀释倍数错误，重新配制供试溶液进行检验）。实验室的分析错误应该是相对罕见的。频繁的错误可能表明检验员缺乏必要培训，或工作粗心，设备维护不佳或校准失当等。一旦确认了实验室分析错误，企业应该寻找错误的根源，采取相应的纠正预防措施并记录在案。没有经过记录在案的调查，不得假定 OOS 结果是分析错误造成的。

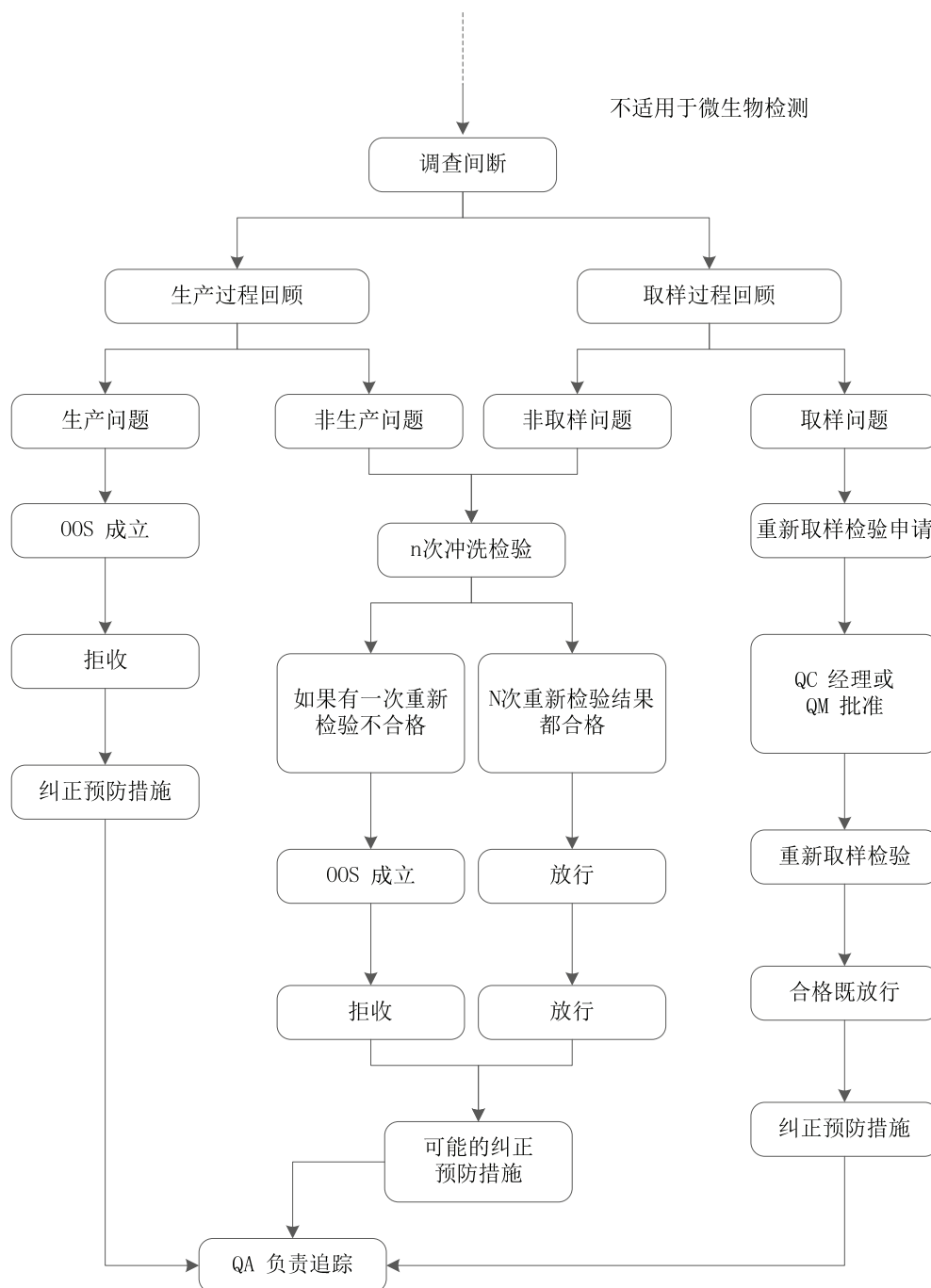
如果实验室调查无法证明分析错误的存在，检验结果看起来是准确的，也就是无法证明检验结果是无效的，企业应该按事先确定的程序开展全面的 OOS 调查。

如果是合同实验室，实验室应该将数据、调查结果和支持文件一起提交生产企业的质量管理部门，由后者随后发起全面调查。

3.2.3 全面调查

第二阶段全面调查的目的在于确认 OOS 结果产生的根本原因，采取相应的纠正预防措施。全面的调查应该包括生产回顾、取样过程回顾，通常还会伴随着补充检验。这个阶段的调查还可能包括评估 OOS 结果对已放行销售批次的影响。

图 3-3 第二阶段全面调查典型流程示例



*重新检验的次数应基于科学合理的原则根据具体项目和方法预先确定。可以统一重新检验的次数（例如 6 次），也可以在超标结果调查启动后，重新检验开始前由质量管理部门根据具体情况预先设定次数限制。对于重新检验，如果药典对具体方法有相应的规定，应遵循药典的相关规定。

表 3-8 生产回顾与取样回顾的对比

调查项目 Item	调查记录 description	结论 Conclusion
样品外观不正常 Abnormal appearance of sample		是 Yes ☐ 否 No ☐
样品拿错 Take wrong sample	瓶/袋样品编号： 请验单样品编号：	是 Yes ☐ 否 No ☐
记录错误 Wrong record		是 Yes ☐ 否 No ☐
计算错误 Calculation error		是 Yes ☐ 否 No ☐
输入程序/信息错误 Input wrong procedure/information		是 Yes ☐ 否 No ☐
分析过程中发生不正常现象 Abnormity occurs during analysis		是 Yes ☐ 否 No ☐
仪器在分析过程中出现故障 Equipment malfunction during analysis		是 Yes ☐ 否 No ☐
仪器未经确认 Equipments have not been qualified	确认报告编号： 有效期至：	是 Yes ☐ 否 No ☐
仪器未经校准 Equipments have not been calibrated	校准报告编号： 有效期至：	是 Yes ☐ 否 No ☐
系统适用性试验未进行或有问题 SST not performed or problem detected	系统适用性试验 时间： SST 回顾结论：	是 Yes ☐ 否 No ☐
化验员有相关资格 Analyst is qualified	化验员相应项目资质评 定等级： 资质表编号： 培训和考核记录：	是 Yes ☐ 否 No ☐
SOP 适用于该分析 SOP is suitable for the analysis		是 Yes ☐ 否 No ☐
样品贮存条件不好 Bad preservation condition for sample	样品储存时间： 样品储存条件：	是 Yes ☐ 否 No ☐
对 SOP 执行要求无偏差（称样，配制， 仪器等） Compliance with SOP when analysis (weighing, preparation, equipments, etc.)		是 Yes ☐ 否 No ☐
试剂，试液有问题（数量，有效期，配 制，使用等） Any problem with the reagents/test solution (quantity, expiry date, preparation or use, etc.)	品名： 批号： 有效期： 配置记录： 使用过程：	是 Yes ☐ 否 No ☐

有对照品/对照液检验 Use reference/control solution 如是，对照检验是否存在偏差 If yes, deviation occurs or not	批号： 记录： 有效期： 对照检验结论：	是 Yes ☐ 否 No ☐ 是 Yes ☐ 否 No ☐
该样品其他项目不正常 Any abnormality of other test items of the sample 如是，超标项目能否与其他样品项目比较 If yes, can compare with other test items or not		是 Yes ☐ 否 No ☐ 是 Yes ☐ 否 No ☐

取样过程回顾适用于各种类型样品的 OOS 调查。稳定性考察样品，或原辅料，取样过程由 QC 或具备资质的其他部门人员完成。OOS 调查可能不需要经过生产回顾而直接进入取样过程回顾。

在实验室调查和全面调查阶段会通常需要补充检验。

表 3-9 不同类型补充检验的对比

检验类型	对象	目的	可能结果	注意事项
重新进样 (重新复核)	剩余的产生超标结果的供试溶液	确认是否存在分析错误，如仪器瞬间故障	复核结果符合标准	不可以作为最终的报告结果
重新检验	原样品（既从已检验的，产生超标结果的，均一的同一份样品中抽取）	调查检验仪器的故障或确认可能的样品处理不当，如稀释错误 离群值检验	确认实验室错误，重新检验结果符合标准，取代原检验结果。 实验室错误，生产错误和取样错误均不能确认，重新检验结果符合标准，与原实验数据一起提交用于放行评估	重新检验计划应该事先定义。 引入另一位至少具备和原来的检验员相当的经验和资质检验员常常也是很重要的。 在重新检测中应包含已知受控的样品。
重新取样	同一批次其他部分样品	调查确认取样过程中的偏差	确认取样错误，重新检验结果符合标准，放行。 环境和工艺用水重新取样微生物检验合格，仍需： 重新检验与可能的污染	调查结果显示原有样品可能制备不当，因此不能代表对应批次产品的质量。例如，原有样本中不同部分的检验结果波动非常大（在确认分析过程无错误后）——重新取样应该遵循与原先相同的、验证过的、合格的方法。

			源接触样品	但如果调查结果表明原先的取样方法本身不适合——开发一个新的取样方法，经过质量部门审核批准后使用。 环境和工艺用水的微生物检验只代表取样时刻的结果，无法重新复核或重新检验，只能重新取样检验。
--	--	--	-------	---

● 检验结果的报告

企业应根据具体项目和方法（例如化学检验和微生物检验），在程序中定义如何根据超标结果调查情况确定检验结果的最终报告值。

在原始检验和补充检验过程中，检验结果的报告和评估使用到的技巧包括求平均和离群值检验。求平均和离群值检验的使用应该注意是否恰当，详见【要点备忘】和【实例分析】。

● 纠正与预防措施

在完成了所有相关调查并得出结论后，应该制定相应的纠正和预防措施，并定期追踪，回顾完成情况。

应注意第二百四十六条的特殊要求，即针对稳定性考察领域的超标结果，2010 年新版 GMP 要求“任何已确认的不符合质量标准的结果或重大不良趋势，都应向当地药品监督管理部门报告；企业还应考虑是否可能对已上市药品造成影响，必要时应实施召回。”

● QA 的职责

在超标结果调查处理过程中，QA 的职责一般包括：

- 负责实验室第 I 阶段和第 II 阶段 QA 部分的调查（适用时，例如当 QA 负责取样时）；
- 负责评估第 I 阶段和第 II 阶段调查是否充分；
- 负责批准调查结论（包括最终报告结果）和纠正预防措施；
- 负责纠正预防措施的跟踪。

● 时限

企业应定义超标结果报告和调查处理的时限要求。

表 3-10 OOS 报告时限示例

报告活动	时限（举例）
报告实验室主管	超标结果出现后 1 小时内
报告质量保证部门	超标结果出现后 1 天内
通知其它相关部门（例如生产部门）	超标结果出现后 1 天内

超标结果调查和处理时限,可以参照偏差管理相关时限的原则进行设定,建议不超过 30 天,特殊情况除外。

○ 记录表格传递时限

在超标结果调查处理过程中,如果存在相关记录表格在各个部门之间传递的情况,应规定超标结果调查记录/报告移交质量管理部门的时限;质量管理部门应对超标结果调查(包括记录的传递)进行编号登记,或采用其它有效的方式,以防止在传递过程中出现记录遗失和失去跟踪的情况。

○ 记录保存

企业应明确规定超标结果调查、处理的文件和记录保存的职责、方式和保存期限。

质量管理部门负责保存所有与 GMP 和质量管理体系相关的超标结果调查、处理的文件和记录。超标结果调查、处理的文件和记录的保存方式应保证与相关产品的可追溯性、易于查找并能在内外部审计中迅速提供。与批生产、批包装过程有关的超标结果记录和调查报告应纳入批记录;其它与批生产、批包装过程无直接关系的超标结果调查记录和报告,也应以合理的方式编号保存。

对于超标结果记录和报告,应按照预先定义的规则编号保存,这可以防止造假并便于进行统计和趋势分析。

超标结果调查、处理文件(包括管理程序、记录表格和趋势分析报告)的保存时限应遵循企业文件管理的规定,一般应不短于相关产品的生命周期;具体超标结果的调查、处理记录的保存时限应至少与相关批记录保存时限相当,当一个超标结果与多个批次(甚至多个产品)相关时,其保存时限应综合各批次/产品的生产日期和有效期取最长的情况。

● 小结

检验结果超标调查(OOS 调查)是监管当局每一次检查的核心内容。公司应理解在这个领域的法规和技术要求。

OOS 调查的适用范围不限于原料药和制剂成品的放行检验,也不限于法定标准或注册标准。制剂药品和原料药生产的原辅料、包材、过程控制、成品检验、稳定性研究、环境监测和工艺用水检验等,不论是未经注册的企业内控标准,还是已经在注册文件中描述的注册标准,对其超标结果都应遵循 OOS 系统进行调查和处理。

作为一个基本的原则,OOS 结果的检查必须按照一个预先确定的方案来进行。流程图和表格可以帮助各部门更轻松地按 OOS 程序规范自己的行为。

OOS 调查必须谨慎地、有效地、公正地进行,并应基于科学原则将事实完整地进行记录。

必须基于调查的结果采取纠正预防措施,从而防止更多 OOS 结果的发生。

应监测设备、物料、工艺、环境、产品的趋势,必要时设立目标值、行动限度或警报值等,以预防 OOS 结果的发生。

如果 OOS 调查重新检验时有部分数据接近边沿,则应特别关注,例如可通过质量会议进行回顾。

【要点备忘】

法规要求“质量控制实验室应建立检验结果超标调查的操作规程。任何检验结果超标都必须按照操作规程进行完整的调查，并有相应的记录。”，OOS 系统的重点在于预先确定的调查和结果报告程序、及时完整科学彻底的调查过程、首先对患者负责的谨慎放行决策原则和真实完整的调查处理记录。

QC 的分析结果始终是对部分数量的产品（样品）进行检测而得出的。必须对恰当取样的重要性进行强调（参见《实验室控制体系 GMP 实施指南》“取样”相关内容）：必须通过规定的取样方案和训练有素的取样人员来确保所取的这部分样品能够代表整个产品批次。

测试的分析结果应是按照检验规程中描述的方法（用于获得最终数字结果的运算法则同样也是方法不可分割的一部分）对样品进行一次检验而获得的。必然地，意味着检验操作必须严格遵循检验规程中的一切细节规定。因此，所获得的结果应默认为是有效的，不管这个结果是符合标准还是超标。

- OOS 结果处理程序（SOP）
- 完整的调查由不同的调查阶段组成

每个阶段的调查都应该规定合理的期限。

- 实验室调查阶段：

全面、及时、公正、充分记录和科学合理

检验员和实验室主管应该各负其责，见【实施指导】第一阶段调查。

实验室管理人员不仅应该保证获得的每个数据的可靠性，还应该检验数据的产生和实验室调查过程完全符合 OOS 系统和其它质量保证程序的要求。

实验室管理人员应该特别留意趋势。作为有效的质量管理体系的一部分，企业的高层管理人员应该以适当的方式监控这些趋势并确保所有的问题领域都得到处理。

- 全面调查阶段：

生产回顾应该及时、全面、充分记录，以书面的形式记录以下信息：

发起调查原因的清晰说明

生产过程中可能引起所调查问题的因素的归纳

文件资料回顾的结果，包括实际或可能原因的陈述

回顾以前是否发生过同样问题的结论

对采取的纠正措施的描述

- 检验结果的报告

求平均：正确使用和不正确的使用

正确使用：

微生物学含量检验建议使用平均值（生物学检验系统内在的波动性）

如果样品可以视为均一的，求平均值可以获得更准确的结果。对于需要通过指定次数的重复测定来求得一个报告结果的检验，应该在获得批准的成文的检验方法中规定重复测定的次数以及变异性的接受标准。如果重复测定结果的变异性未达到要求，数据不得用以计算平均值。

不正确的使用：

在粉末混合均匀性和制剂含量均匀性测试中，对多个单独结果求平均值。

在 OOS 调查过程中，将引发调查的原始结果和补充检验中的重新检验或重新取样结果进行求平均。这样可能会隐藏单个结果之间的波动性。采信这样的平均值可能会误导调查，尤其是一些结果超标而另一些符合标准的时候。

- 离群值检验：

不能假设离群值出现更多是因为分析错误而不是所检测样品内在的差异性（除非样品的均一性有适当的证明）。

当检验的目的在于评估产品的波动性时，如含量均匀度、溶解速率或释放速率测定，不能使用离群值检验。这类检验中的离群值可能正是产品不均一的真实反映。

离群值检验的使用方法应该事先在 SOP 中明确规定：使用离群值检验的最少数据量，相关数据分析参数等。

对于一个经过验证的变异性相对较小的化学检验，如果检验样品可以视为均一的，离群值检验仅是对所获得的检验结果和重新检验结果进行的统计学分析，并不确认是因为出现统计学意义上的小概率极限值而导致超标，所以不能单独用来判定可疑值是无效的。离群值检验可以用于评估 OOS 结果与其它数据的不一致程度，在调查中作为辅助信息，与所有其它数据一起进行评价并得出最终的结论。

离群值的使用可以参见《美国药典》General Notices, “Test Results, Statistics, and Standards.” 的相关内容。

【实例分析】

- 实例 1： 求平均值方法的不当使用

“1. Laboratory controls are deficient in that your firm has established procedures that allow for the averaging of out-of-specification (OOS) and within-specification analytical test results from separate samples...”

The investigators were informed during the inspection that the analyst is the first person to review the individual results. If the individual results do not vary more than (b)(4), the average of the results is permitted according to procedure #QCB. PKA00132, Determination of Values and Rounding of Results. This procedure allows the analyst to make the decision to re-inject the samples or to accept the assay result and continue documenting the values obtained as final results without conducting an investigation.”

“1. 在你公司存在允许将超标结果（OOS）与合格结果一起求平均值的规程，实验室控制存在缺陷...”

调查员在检查过程中被告知单个数据首先由检验员查看,如果单个数据的波动不大于 xx,按规程#QCB。PKA00132,数值的测定和结果的修约,可以用于求平均值。这个程序允许检验员决定是否重新进样或接受测定结果,并在未做调查的情况下将含量结果(平均值)作为最终结果予以记录”

分析: 实际上这是对求平均值方法的不恰当的使用。用于求平均值的任何一个 OOS 数据,如果没有调查证明其无效(如明显的分析错误),即使平均值以及变异性符合事先设定的标准,也应该将平均值视为 OOS 结果。

● 实例 2: 离群值处理

某一产品的含量质量标准为 99.0-110.0%。OOS 结果调查过程中得到如下数据:

含量检验		结论
首次测定	89.5%	不符合规定
重新检验	99.18%	符合规定
	99.50%	符合规定
	99.30%	符合规定
	99.15%	符合规定
	99.33%	符合规定
	99.10%	符合规定
	平均值: 99.26%	符合规定

一个全面的实验室调查并未揭示任何实验室错误。生产过程的回顾和取样过程也未发现任何错误或异常的工艺波动。生产工艺和产品历史数据的回顾显示该工艺的耐用性不存在问题。中控检验、含量均匀度、溶解和其他检验结果均与含量重新检验结果相符合。基于上述全面调查,企业的质量管理部门判定原始的 OOS 结果不能反映该批次产品的真实质量,并最终放行产品。

分析: OOS 结果并不一定意味着产品存在质量缺陷。但是必须注意,在这个案例中,并不意味着最初的 OOS 结果是无效的。所以实验室必须将所有的检验数据提供给质量管理部门用于产品质量评估,而不是直接用重新检验结果代替 OOS 结果。这个 OOS 结果的可能是由非显然的分析错误造成的(如样品瓶中的一个小气泡),只是无法确证而已,生产过程也可能有类似的无法确证的假设。因此,调查报告还应该分析可能的 OOS 成因,并提出针对性的预防措施(如样品瓶放入进样器托盘前检查是否存在气泡)。

3.3 不合格物料和产品处置

【背景介绍】

根据 GMP 的要求,制药企业生产使用的物料和销售的成品都必须符合相应的质量标准。为了避免不符合标准的物料和产品造成的污染、混淆和误用,企业必须对不合格物料和产品制定严格的管理程序。不合格品主要是指因为不符合质量标准或存在缺陷,被质量部门评价为不合格,从而被拒收的物料、中间产品、待包装产品和成品。从市场召回和退回产品,可能因为产品的质量原因,也可能因为和质量无关的其他商业原因,因此,召回和退回产品可能会被质量部门评价为不合格产品或合格产品。因此,本节阐述的不合格物料和产品的范畴主要就包括拒收、退回或召回的不合格品。

对于需检验放行的消耗品(如清洁剂、消毒剂等)如出现因不合格而拒收的情况,其管理也可以采取本节推荐的管理流程。

【法规要求】

中国 GMP 对不合格品的管理主要体现在四个方面:

- 不合格品的来源—拒收、退回或召回
- 不合格品的贮存—要存放在足够安全的隔离区
- 不合格品的处理—处理办法要符合 GMP 要求并经相应的批准
- 要有文件化的管理流程—要有文件规定和记录不合格品的管理过程。

和中国 98 版 GMP 相比,中国新版 GMP 在这四个方面都有了更加全面和明确的规定。中国新版 GMP 关于不合格品的要求如下:

《药品生产质量管理规范》2010 修订版:

第二百三十六条 物料的质量评价应有明确的结论,如批准放行、不合格或其它决定。

第二百三十六条药品的质量评价应有明确的结论,如批准放行、不合格或其它决定。

第一百四十四条 企业应建立药品退货的操作规程,并有相应的记录,内容应至少包括:产品名称、批号、规格、数量、退货单位及地址、退货原因及日期、最终处理意见。同一产品同一批号不同渠道的退货应分别记录、存放和处理。

第一百四十五条 不符合贮存和运输要求的退货产品应在质量管理部门监督下予以销毁。只有经检查、检验和调查,有证据证明退货产品质量未受影响,且经质量管理部门根据操作规程严格评价后,方可考虑将退货产品重新包装、重新发运销售。评价考虑的因素应至少包括药品的性质、所需的贮存条件、药品的现状、历史,以及发运与退货之间的间隔时间等因素。如对药品质量存有任何怀疑时,退货产品不得重新发运。如对退货产品进行回收处理,回收后的产品应符合预定的质量标准和第一百四十一条的要求。任何退货处理均应有相应记录。

第三百一十条 已召回的产品应有标识,并单独贮存在安全的区域内,等待最终处理决定。

第一百三十九条 不合格的物料、中间产品、待包装产品和成品的每个包装容器上均应有清

晰醒目的标志，并存放在足够安全的隔离区内。

第六十条 仓储区应有足够的空间，以有序存放待验、合格、不合格、退货或召回的原辅料、包装材料、中间产品、待包装产品和成品等各类物料和产品。

第六十四条 如采用单独的隔离区域贮存待验物料，待验区应有醒目的标识，且只限于经批准的人员出入。不合格、退货或召回的物料或产品应隔离存放。如果采用其它方法替代物理隔离，则该方法应具有同等的安全性。

第一百四十条 不合格的物料、中间产品、待包装产品和成品的任何处理均应经质量授权人的批准并有相应记录。

第一百四十二条 制剂产品不得进行重新加工。不合格的制剂中间产品、待包装产品和成品一般不得进行返工。只有不影响产品质量、符合相应质量标准，且根据预定、经批准的操作规程以及对相关风险充分评估后，才允许返工处理。返工应有相应记录。

第一百四十三条 对返工或重新加工或回收合并后生产的成品，质量管理部门应考虑需要进行额外相关项目的检验和稳定性考察。

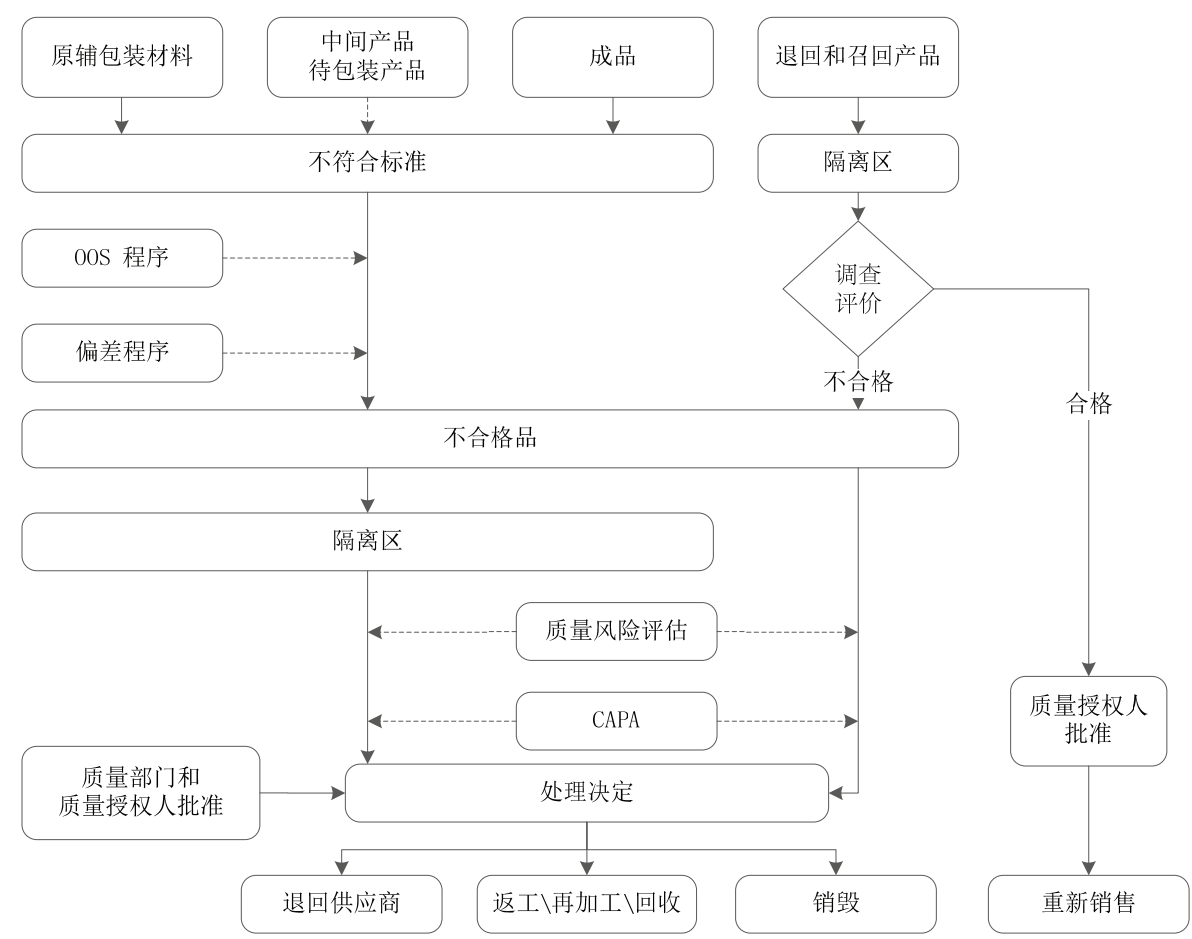
第三百零一条 除有证据证明退货产品质量未受影响外，因质量原因退货和召回的产品，均应按规定监督销毁。因质量原因退货和召回的产品，如涉及其它批次或产品，应同样处理。

【实施指导】

本节将从不合格品的来源、不合格品的贮存、不合格品的处理三个方面来描述不合格品的管理。对于本节所涉及到的物料管理方面的内容可以参考相关“物料指南”中的内容和解释。

一般情况下，不合格品管理可以参考如下流程，企业也可根据自己的实际情况编辑适合的管理流程。从图中可知，不合格品管理中还将涉及 OOS，偏差管理，CAPA，风险分析等要素，这些要素可以参考本指南中 3.2 节“超标结果管理”、3.1 节“偏差管理”、5.1 节“纠正措施和预防措施”和第 6 章“质量风险管理”的内容和解释。

图 3-4 不合格品管理流程图示例



企业根据自己的实际情况建立适合的不合格物料/产品处置程序时，需注意如下要点：

- 明确流程和职责，特别是质量部门是不合格品处置决定和行动的批准人，质量部门需要监督和复核处置活动的执行和相关记录。不合格的物料、中间产品、待包装产品和成品的任何处理均应经质量授权人的批准并有相应记录。
- 操作文件应涵盖以上法规要求，同时建立同偏差、OOS、返工、重新加工、退货、召回和销毁等相关程序的联系，并在记录中体现可追溯的信息，特别是明确不合格的根本原因需要体现在处理记录中。
- 关注不合格品质量标识和隔离存放的要求，隔离存放区域对人员和物料进出有控制(如人员进出记录、区域可以是永久或暂时封闭管理、需要防止任何非授权进入、物料只有在质量部门批准后方可进出、数量/批号/发出人/接收人/复核人/日期/时间的详细记录、环境参数的监控记录等)
- 对于不合格品处理活动的时间要求，建议一般 30 天内完成。
- 不合格品的来源

不合格品的产生主要包括两个方面：物料和产品的拒收、产品的退回或召回。

首先，不合格品可能来自于企业的产品放行和拒收系统。当物料和产品不符合标准，有可能被质量管理部门拒收而产生不合格品。需要注意的是，造成物料和产品不符合标准的原

因很多,例如:供应商的原因,运输的原因,贮存的原因,生产操作的原因,检验过程的原因,甚至可能是人员的误报,而这些原因都可能涉及质量体系的偏离,因此,当发现物料和产品不符合标准时,企业应该启动相应的调查系统(如 OOS 管理系统,偏差管理系统)进行调查,明确不符合标准产生的原因,必要时还要采取纠正和预防措施。质量部门应将该调查结果作为对物料或产品进行质量评价的一项内容,并做出“放行”或“拒收”的决策。上述的调查、评价都应有文件规定和记录。

另外,市场上的产品被退回或召回,当无证据证明产品质量不受影响时,产品将被质量管理部门评价为不合格而产生不合格品。企业应制定退回或召回产品的管理制度,明确退回或召回产品的管理流程和相关部门的职责。企业建立退货程序时,应主要关注以下方面:

- 涉及的产品或物料,建立列表。
 - 涉及的部门,包括商务部门(同用户的直接沟通和获得信息,并发起退货通知),物流仓储部门(涉及运输和储存,可能也涉及包装的分类,编号或接收退货时的外观检查等);质量部门(协调各个部门协助商务部门完成从用户到仓库的退货流程;协调工厂内部开展调查确定原因和批准处理方案;监督相关部门执行处理方案,并保存整个流程的相关记录和文件)。
 - 确认调查按照相关偏差调查规程进行,并形成相关可追溯的记录和报告,关注根本原因和受影响的产品/物料都已被退回或控制,没有被忽略。
 - 确认在调查报告的基础上形成质量部门批准的处理意见。
 - 相关部门按照处理方案按时执行,质量部门需要监督整个处理过程,并保留覆盖全过程的监督记录。
 - 关注负责处理物料或产品的供应商是否有资质,是否属于被批准的供应商。
 - 对于产品召回的管理可以参考相关“产品召回”小节中的内容和解释。
- 不合格品的贮存

原辅料和包装材料被评价为不合格而拒收后,质量管理部门要及时改变其质量状态为不合格。库房管理人员要及时的将其隔离。

中间产品、待包装产品和成品被评价为不合格而拒收后,质量管理部门要及时改变其质量状态为不合格。生产部门要及时将其移出生产区,由库房管理人员及时的将其隔离。物料交接时要注意核对品名、批号、数量等信息。

对于退回或召回的产品库房管理人员在接收时要注意检查其品名、批号、数量、包装的完好性,运输的条件以及退货方信息等,并及时的将其隔离存放。

为了避免和正常物料混淆,不合格、退货或召回的物料或产品应隔离存放。一般来说,企业可以考虑设置单独不合格区这种物理隔离的方式来实现隔离。另外,中国新版 GMP 规定“如果采用其它方法替代物理隔离,则该方法应具有同等的安全性。”例如:采取了完全计算机化的仓储管理系统,物料的品名、批号、状态、贮存位置等信息都在系统中进行了控制。这时,不合格品的隔离存放就可能不涉及实际物料的物理隔离,而只是在系统中的物料状态和库位的改变。

不合格品要有明确的状态标识;对于不合格的物料、中间产品、待包装产品和成品的每个包装容器上均应有清晰醒目的标志。

- 不合格品的处理

依据中国新版 GMP，不合格品和的处理主要包括，销毁、返工、再加工。返工和再加工这两种处理方式的具体要求可参见本指南“工艺过程”小节中的内容和解释。回收也是中国新版 GMP 提及的物料和产品的一种处理方式，不过，需要注意的是回收不是针对不合格产品的处理方式，只有合格的物料和产品才可以回收。重新销售也是中国新版 GMP 提及的针对退回或召回产品的一种处理方式，不过，只有当有证据证明退货产品质量未受影响、且经质量管理部门根据操作规程严格评价后，退回或召回产品才可以重新销售。另外，不合格物料退回供应商的处理方式，在中国新版 GMP 中不涉及，但是，在欧盟 GMP 第 5.61 条中是有明确规定的，即：在经授权人员批准并有相应记录的情况下，物料可以退回供应商处。

不合格的物料、中间产品、待包装产品和成品的任何处理均应经质量授权人的批准并有相应记录。

基于 GMP 规范的有关不合格品可能的处理方式列表如下供参考，合格产品的回收和重新销售的情况也包含在下表中：

表 3-11 基于 GMP 规范的有关不合格品可能的处理方式

	原辅料	包材	中间产品、待包装产品	成品	退货产品	召回产品
	不合格品					
销毁	√	√	√	√	√ a	√ a
返工			√ b	√ b	√ b	√ b
再加工			√	√ c		
退回供应商	√ d	√ d				
	不涉及		合格品			
重新销售					√ e	√ e
回收			√ f	√ f	√ f	√ f

注：表中字母含义如下：

- a.中国新版 GMP 规定：不符合贮存和运输要求的退货产品应在质量管理部门监督下予以销毁。因质量原因退货和召回的产品，均应按规定监督销毁。因质量原因退货和召回的产品，如涉及其它批次或产品，应同样处理。另外，还可以参考欧盟 GMP 第 5.65 条规定，从市场退回并已脱离药品生产企业控制的药品应予以销毁。
- b.不合格的制剂中间产品、待包装产品和成品一般不得进行返工。如需返工需要满足以下条件：返工不影响产品质量、要符合相应质量标准，有预定且经批准的操作规程、相关风险被充分评估、返工应有相应记录。

- c.制剂产品不得进行重新加工。原料药进行重新加工时要注意：进行不合格品的不符合原因的调查；通过对重新加工产品的评估、检验和必要的稳定性考察以证明其质量和正常产品一致；有书面规程规定重新加工产品和正常产品的杂质情况进行对比。
- d.依据欧盟 GMP 第 5.61 条，在经授权人员批准并有相应记录的情况下，物料可以退回供应商处。
- e.退回物料的重新销售要满足以下条件：经检查、检验和调查，有证据证明退货产品质量未受影响、经质量管理部门根据操作规程严格评价。
- f.物料和产品的回收要满足以下条件：
 - 只针对同一种产品的，合格的中间体，待包装产品和成品进行的，不包括原辅料，包装材料和非中间体的中间物料等，也不涉及不同产品之间的回收操作。
 - 需要在风险评估(针对质量风险)和预定方案(确定某个步骤和操作)的前提下展开操作；类似针对验证工作的要求。还要注意，评价是否需要额外的测试来确保降低质量风险。
 - 整个过程从评估，预定方案，操作过程和报告都需要完整可追溯的记录
 - 有效期的确定需要按照参与回收操作批中最早的生产日期确定，类似于混合(Blending)操作中的要求，但注意如涉及中间体回收操作时，就会涉及到工厂对于中间体对于产品稳定性影响的评估工作是否可以支持工厂的决定；比如 API 的中间体可能需要一步或几步才获得成品，涉及物理或化学变化；而制剂产品的中间体可能也需要一步或几步步骤才获得成品，但多数只涉及物理变化；建议首先考虑中间体对于后一步有效期的影响；然后再考虑对于成品的影响会比较容易解决问题，也就是说，采用分步处理的方式。
 - 如果回收操作在工厂的某个或某些产品是常见和/或规律性的行为(比如，每年至少要进行一次的话)，需要建立涵盖相关产品或特定产品回收操作规程。

另外，对于原料药生产，不合格的物料还有一种企业的通常的处理方法—有条件放行(Conditional release)，即：对检验结果超出内控标准规定的物料，若有符合有条件放行原则的可以予以有条件放行，有条件放行在中国新版 GMP 和欧盟 GMP 中均不涉及，以下限定性放行的内容仅供大家参考。

有条件放行的原则：

- 在限定性合格报告未批准之前，超出批准的规格的原辅料、包装材料、半成品、化学试剂、溶媒、合成中间体等不可作合格发放。
- 物料的不合格项目可在下个生产阶段中加以控制或经过预处理后达到规格要求。
- 物料的不合格项目对终产品的影响可在后续工序生产过程中予以消除。
- 有条件放行的注意事项：
 - 有条件放行应基于风险进行严格的、科学的评估，必要时需要进行实验研究。需要制定评审和批准程序。应考虑是否需要加速条件下的稳定性考察。
 - 产品有效期满时应能满足产品注册标准要求。
 - 一般不建议针对原料药成品进行有条件放行。如果原料药成品的结果不符合内控标准而符合注册标准时，企业考虑采用有条件放行时，首先需要提供科学和基于风险评估的数据和解释，说明为什么在产品的有效期内能满足产品注册标准(RS)的规定。

实施有条件放行并不能代替对原因的调查和导入CAPA程序，也不能无限期地实施有条件放行。如果经过评估，有缺陷的原料经过处理后能够满足需要，也可以考虑更新标准并将处理程序变为正常过程的一部分。

【实例分析】

● 实例 1

拒收物料或产品基于不符合性问题的调查，因此原因需要明确体现，避免出现原因不明的拒收。拒收是处理问题物料或产品的手段，但是无原因或原因不明确或不准确的拒收有带来更大范围(时间或受影响物料/产品范围)的拒收的潜在风险。所以工厂的不符合性事件的调查系统应该建立完善，避免对放行系统产生影响。

比如:

FDA 警告信 M3291N

某批产品 Lot # 97-4705 的拒收中，因没有明确阐明拒收的真正原因，导致无法采取整改措施来纠正和预防此原因今后再此造成类似问题发生。并由此形成警告信中的一条。

● 实例 2

拒收产品的不符合性调查有可能不仅仅只涉及目前在生产或检验的产品批，需要在调查或拒收时考虑所有受影响批，采取统一的措施；如果因相同原因造成的拒收而仅仅因为批号不同而采取不同的处理方式，需要基于风险评价和科学基础的支持性数据和资料的提供，即使如此也需要和相关法规机关讨论。

比如:

FDA 警告信 WL: 320-10-003

“for example, on March 31, 2008, during the preventive maintenance of the (b)(4), yellow powder identified as residue of (b)(4) active materials and several excipients were found behind the (b)(4) seals. Subsequently, on May 12, 2008, a yellow contaminants was found during the production of Ranitidine HCl(b)(4)batch #HV9588 that led to the rejection of the batch. Your investigations of these incidents are inadequate because the investigations were not expanded to other lots manufactured in the same equipment prior to March 31, 2008.

2008-3-31 在设备的预防性维护中发现在密封之后有被确定为污染物的黄色粉末。在 2008-5-21 的 Ranitidine HCl(b)(4)batch #HV9588 生产中再次发现黄色粉末，导致该批被拒收。对于这些事件的调查不充分，因为没有涉及到使用同样设备在 2008-3-31 之前的生产批。

● 实例 3

建立符合法规并基于科学和风险基础的接受标准在拒收流程中重要的一个环节。注意接受标准的变化(一定时期后),可能会导致同样生产工艺生产的产品在标准改变后出现放行结论的根本变化,可能导致拒收的情况,对于已放行的产品可能导致召回。

比如:

FDA 警告信 WL: 320-09-03

“Regarding FDA 483 observation #5.1, the instructions and acceptance criteria in the previous version of SOP #02.01.018-02 “Acceptable Quality Level (AQL) Sampling of Filled Vials” were inadequate. Your firm’s acceptance criteria for this type of defect permitted (b)(4) units of limited AQL sample to have visible matter, without rejection (“Accept with (b)(4) and reject with (b)(4)”). Paclitaxel injection 300mg lots#(b)(4) were released and shipped to U.S. using this deficient acceptance criteria for the AQL inspection. Based on your new AQL inspection acceptance criteria, as provided in your firm’s response to the FDA 483 (“Accept with (b)(4) and Reject with (b)(4)”), you would have rejected these lots.

按照 FDA483 发现项 5.1, 有关灌装采样可接受质量水平的 SOP #02.01.018-02 前一版中的描述是不充分的。当时对于可见异物的可接受水平为 (接受(b)(4), 拒收(b)(4)), 相关的 Paclitaxel injection 300mg 批按照前一版要求都已放行并发往美国; 但按照你们的整改后的接受水平, 你们应该拒收以上批号。

【要点备忘】

为确认流程或程序是否有效运行, 工厂可以通过以下要点来确认:

- 检查程序是否符合法规要求, 包括对流程、职责、最终处理方式和文件记录等的检查;
- 相关的偏差或 OOS 是否全面彻底的进行了调查, 并指明了根本原因, CAPA 措施是否针对根本原因, 涉及到所有受影响的批次是否被明确完整地阐明;
- 相关不合格品处理决定是否符合法规和内部程序要求, 比如是否违反禁止制剂产品重新加工, 是否所有行动都获得质量部门和质量授权人批准后才实施等;
- 对不合格品的状态控制是否符合要求;
- 仓储条件是否足够, 需要计算区域面积, 批存放方式和需要的面积, 是否可以有效隔离等;
- 真实记录销毁情况, 包括: 品名、规格、数量、时间、销毁方式, 现场监督人员等。

3.4 投诉

【法规要求】

新版中国 GMP 对于产品投诉有明确规定, 要求企业建立产品投诉的操作程序, 明确投诉管理的相关人员、调查和记录等的要求。其他国家或地区对产品投诉也都有相应的规定, 具体要求基本一致。因为很多生产厂家的产品除了在国内销售, 还会出口, 因此除了新版中国 GMP 的要求外, 国际法规的要求, 也应当关注。产品投诉相关的一些主要法规见下表:

法规	条款
中国新版 GMP	第十章 质量控制与质量保证 第九节 投诉
中国《药品不良反应报告和监督管理办法》	全文
FDA CFR21 Part211 cGMP	211.198 章 投诉文件
欧盟 GMP 基本要求 I (人用药品及兽药制剂生产)	第八章 投诉和药品召回
欧盟 GMP 基本要求 II (原料药生产)	15 投诉和召回 17.7 投诉和召回的处理（代理商、经纪人、贸易商、经销商、重新包装和重新贴签者）
世界卫生组织 GMP	5 投诉

【背景介绍】

理论上，产品质量可以通过生产过程的有效控制和放行前的产品质量检验来保证，但实际上并不能做到 100% 的保证产品质量。一方面，由于生产过程中通常包含一些不确定因素，这些因素无法通过大量的验证，生产过程的中间检查，和最终的检查来排除；另一方面，由于产品在放行和销售前，只会抽取有限的一定数量的样品进行质量检验。因此，企业在实际管理过程中会不可避免的收到来自市场的关于产品质量缺陷的投诉。

中国 GMP1998 版 只是在第十二章 投诉与不良反应报告 第八十一条中规定“对用户的药品质量投诉和药品不良反应应详细记录和调查处理。对药品不良反应应及时向当地药品监督管理部门报告。”，并没有更多的要求。新版中国 GMP 在“第十章 质量控制与质量保证 第九节 投诉”中明确规定了投诉管理的相关要求：包括应有投诉管理的操作规程，投诉处理人员的要求，投诉记录的要求等。

【实施指导】

建立和运行一个有效的投诉管理系统，不仅是针对制药行业的强制性要求，也是每一个追求客户满意、追求长期商业成功的企业的自然选择。制药企业应建立投诉程序、标准（例如投诉分类标准等）和相应的记录表格；应充分培训并运行该系统，及时有效地接收、调查和处理投诉；调查导致质量缺陷的原因，并采取措施，防止再次发生类似的质量缺陷；生成和保存相应的记录和报告；通过进行投诉趋势分析，推动公司产品质量和质量管理体系的持续改进。

本节主要涉及投诉的具体实施和管理流程。

A. 投诉的分类

客户提出的对任何已经放行的产品有关安全性，有效性和质量(包括稳定性，产品性能，均一性)、服务或产品性能不满的书面的、电子的或口头的信息都视为投诉。根据投诉事件的性质可分为医学投诉、质量投诉和假药投诉：

表 3-12 客户投诉的简单

投诉	描述
医学投诉	使用药品后，发生不良事件的投诉。（不良事件：药物应用于患者或临床试验受试者时出

	现的任何不良的医学事件，这种医学事件不一定与药物相关。不仅限于药物不良反应（ADR）
质量投诉	任何从第三方报告的（书面的，电子的或口头的）关于企业产品潜在的或假定的质量缺陷，包括产品的均一性、稳定性、可靠性，安全性，药效。
假药投诉	是针对假药（即故意或欺诈性的就其药品和或来源错误标识为某企业 产品）的投诉。

医学投诉一般情况下由药物安全相关人员负责处理，假药投诉一般涉及法律、知识产权等相关部门。本节所述投诉管理，主要针对质量投诉。

另外一种可行的做法是针对投诉的严重程度进行分类，可以采用不同的分类标准，例如投诉所隐含的潜在质量风险和/或法规符合风险的大小、客户的重要程度、投诉涉及金额大小等，也可以综合考虑各项指标建立复合分类标准。

下面就以针对投诉的严重程度为例，企业基于对投诉本质及对消费者安全风险的评估，可将投诉分为以下五类，见下表。企业根据自身的实际情况，如工艺、产品类型等，对相应类别的投诉的描述和规定可有所不同。

表 3-13 投诉分类示例

分类	描述
I 类	对于可能危及生命或可能严重威胁患者健康的缺陷的投诉，如： - 错误的产品（标签与内容物不相符） - 正确的产品，但规格错误（有严重的医学后果） - 无菌注射剂或眼用制剂受到微生物污染 - 有严重医学后果的化学污染 - 不同容器内的产品混淆 - 复合制剂中的活性成分错误（有严重的医学后果） - 有严重医学后果的假药
II 类	对于可能引起疾病或误诊的缺陷的投诉，但不属于 I 类，如： - 标签错误：文字或数据错误或缺失；信息缺失或不正确（说明书或插页） - 非注射剂，非眼用制剂的无菌产品受到微生物污染，有医学后果 - 化学/物理污染（重要杂质，交叉污染，微粒，包括在原容器中的玻璃微粒） - 同一容器内的产品混淆 - 与规格不相符（例如含量，稳定性，装量/重量） - 密封不可靠，有严重医学后果（例如细胞毒素，容器缺乏儿童保护，有效的药物） - 疑为假药（初始分类）
III 类	对于可能不会严重威胁患者健康的缺陷的投诉，如： - 包装缺陷（例如批号或有效期错误或丢失） - 密封缺陷 - 污染（例如任何微生物污染，污物或落屑，不溶性微粒） - 容器破裂 - 合并用药时不符合装量/重量 - 无标签的个例
IV 类	对患者健康没有危害的缺陷的投诉，如： - 偶尔缺失药板 - 药片装量偶有缺片

	• 偶尔缺少打印的信息 • 损害或污染次级包装 • 不严重的打印错误 • 不严重的偶尔的装置缺陷
V类	无缺陷产品, 如: 多剂量溶液药品开封之后, 发现有颗粒, 调查表明非产品本身或过程引入, 是使用环节中环境引入, 投诉方认可。疑似假药, 最后证明是真品。

B. 职责

公司应当统一规定投诉处理中相关部门的职责, 包括投诉的接收、投诉的调查和整改、纠正措施和预防措施的对客户的答复等。投诉管理过程中的相关负责人及职责分配见下表。企业根据自己的不同情况可有相应的调整 and 安排。

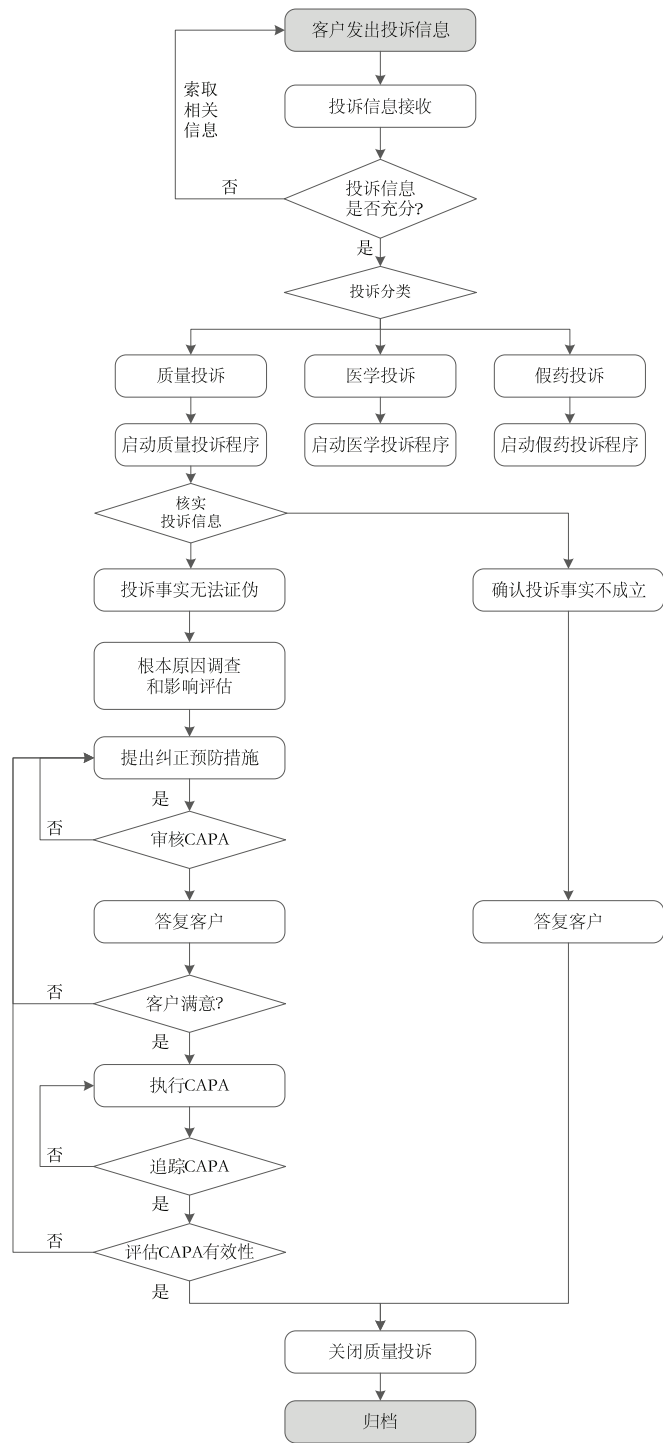
表 3-14 投诉管理过程中的相关负责人及职责分配

步骤	职能	职责
投诉信息接收	任何可能接到客户投诉的部门或人员 (包括但不限于销售、质量管理、企业高层管理者)	任何接到客户投诉的部门或人员, 不论其通过何种渠道、何种形式, 应立即将投诉信息传递给投诉管理部门和销售部门 (适用时)。 投诉可能通过客户认为方便的任何渠道传来, 例如客户可能将投诉发给销售部门, 可能发给质量管理部门, 可能直接发给企业最高管理者, 也可能通过其它渠道进行传递; 投诉可能通过客户认为方便的任何形式进行传递, 例如电话、E-mail、传真、会议、访问等。
客户投诉管理	质量管理部门 (质量相关的所有投诉)	组织对客户投诉的调查处理; 批准纠正措施和预防措施方案、报告; 对客户的答复; (必要时) 向政府部门汇报;
执行投诉调查和处理	销售、物流、生产、仓库、 采购、QC、研发、工程 (视企业和投诉的具体情况而定)	执行客户投诉的调查; 参与客户投诉相关纠正措施和预防措施的制定和答复的准备; 执行纠正措施和预防措施;
决定对客户的答复	质量管理部门	负责质量方面的批准。
	销售部门	负责业务方面的批准。
答复客户	销售部门	负责跟客户的直接沟通 (必要时质量管理部门进行协助)。

C. 投诉流程

下图列出了投诉管理的基本流程, 根据投诉的分类和企业架构等因素的不同, 投诉管理的具体流程和步骤可以有所调整。

图 3-5 投诉管理基本流程



(1) 投诉信息的接收

这包括投诉信息从客户到企业的联络人，再到企业内部投诉管理部门的过程。

● 客户投诉到达企业联系人

客户以来访、来信、传真、电话或其它形式投诉到企业联系人处（通常为销售部门）；对于口头形式的投诉，如有可能，应要求客户用书面形式予以确认，以避免沟通中的误解和/或信息丢失。

- 客户投诉到达投诉管理部门

由收到投诉的部门（通常为销售部门）填写客户投诉记录，如有必要连同其它相关信息（如传真件、邮件等）转交给投诉管理部门；或者在客户直接投诉到投诉管理部门而未到销售部门的情况下，由负责处理客户投诉的人员填写客户投诉记录；或者销售人员不在工厂（如出差）的情况下，他/她将投诉的信息通过传真件、邮件等转交给投诉管理部门后，投诉管理部门根据信息填写客户投诉记录；或者企业其他部门的所有员工在接到或了解到任何产品投诉后，在规定时间内将投诉转到投诉管理部门；投诉管理部门对投诉进行登记编号。企业应制定合理的投诉编号规则，以便于对投诉进行识别、沟通和统计分析。

投诉记录是记录从投诉信息的接收到投诉关闭整个过程的信息，应当包括但不限于以下内容：

- 投诉人或公司的名称，地址，电话等信息；
- 接收投诉的人/部门及收到投诉的日期；
- 投诉的内容和性质，包括投诉的原始信函或文件，产品名称，批号，数量，投诉的分类等；
- 投诉调查采取的行动，包括执行人和日期；
- 投诉调查的结果和日期；
- 因投诉发起的纠正措施和预防措施；
- 对投诉人或公司的答复（包括答复内容和时间）；
- 对投诉发起的纠正措施和预防措施的跟踪；
- 投诉产品的处理，相关批号产品的处理；
- 任何投诉人对投诉的补充及投诉答复的反馈；
- 关闭投诉的时间及理由；

企业在接收到投诉信息后，应尽快向客户提供初步反馈，内容包括但不限于：

- 确认收到投诉信息
- 调查正在进行中，预计多长时间内给予进一步的反馈

无论调查进行得是否顺利，始终给客户一个清晰的状态更新是非常重要的，这可以避免客户的误解或丧失耐心。

（2）信息的收集和分类

投诉接收部门和/或投诉管理部门应判断收到的投诉信息是否完整、是否清晰，是否足以据此展开有效的调查。现实中确实存在这种情况，有时客户的投诉语焉不详，信息非常零碎，甚至无法知道发生问题的具体批次或具体发生了什么问题，这时需要与客户直接联系的部门与客户沟通，获得基本的相关信息以便展开调查。假如需要索取更多的投诉相关信息，应尽量在初次反馈时向客户提出要求。应尽可能索取有用的信息，例如照片、图谱或其它检验数据。应由质量管理部门根据投诉的分类标准对具体投诉进行分类，投诉处理过程中如果需要投诉的类型（例如医学投诉、质量投诉和假药投诉）进行重新判定，也应获得质量管理部门的批准。

（3）投诉调查和影响的评估

虽然并不总是适用，投诉调查的第一步常常是核实投诉信息，特别是针对贴签或检验问题时。核实投诉信息的常见方法包括检验留样，查看相关的生产、贴签、仓储记录等；也可能包括要求客户寄回样品供我公司进行分析检测，或者派出专业技术人员到现场拜访客户等，核实投诉事实的真实性。企业应根据投诉的具体情况决定是否需要核实投诉信息，或者采取何种手段核实投诉信息。

现实中客户的投诉并非总是合理的，或者总是有充分的事实依据，有时纯粹是出于误解。例如客户引用了错误的质量标准，或者没有正确理解和执行某个检验项目的分析方法，因此得出检验不合格的结论，这时需要的是向客户解释正确的质量标准或分析方法，而不是针对该产品的生产过程进行调查；有时客户买到的是假冒产品，这时需要进行鉴别和说明，并根据情况决定是否报告当地药品监督管理部门，或者报案。假如可能确定投诉所依据的事实不成立，则适当地答复客户后即可关闭该投诉，并将记录存档。

需要说明的是，“核实投诉事实”并非总是需要，或者总是能够很容易地完成，或者总是能得到客户的配合；有时质量问题的发生是在出厂之后的运输途中，在厂内的调查往往无助于核实投诉事实的真实性；有时客户根本不配合，拒绝提供相关的信息；有时投诉事实非常明显，无需进行额外的核实。假如不能或者不需要证实投诉所依据的事实不成立，则应立即进行根本原因调查和影响评估。

确认已收到适当的投诉信息后，投诉管理部门将客户投诉记录及（或）有关信息转发给以下一个或多个相关部门，启动投诉调查：

- 销售部门（在投诉未传达到销售部门的情况下）；
- 公司管理层（必要时），以便了解情况；
- 供应链（仓库）部门，当对包装/净重/运输等投诉时，以备产品可能的退回；
- 质量控制实验室，以便可以对产品进行补充分析调查，并且在产品被退回时有针对性进行复检。
- 该产品的生产部门；
- 其它必要的部门（适用时）。

每个被要求进行调查的部门应收集必要文件展开调查：如运货单、销售记录（仓库）；检验记录和分析报告单（QC）、批生产记录（生产）等；每个相关部门将进行各自的调查，从引起投诉的各种可能因素入手，查找引起投诉的根本原因，评估潜在的质量影响，并形成书面报告，反馈到投诉管理部门。对于与质量相关的投诉，质量部门应组织和领导相关调查，以便发现产品潜在的质量缺陷。针对投诉的调查范围应该覆盖该投诉的根本原因或可能的根本原因可能影响的所有批次。必要时可进行额外的检验或实验研究，以确认其影响范围和程度。

投诉管理部门应当检查受到投诉的批次，或者受到影响的其它批次产品。是否还有库存，如有将要求物料管理部门立即将其隔离存放，等待进一步的调查或处理。

对于一些客户的质疑，如果不需要调查，即可以直接答复或解释的，可以不进行调查，但是要写明原因，并有决定不调查的决定人在投诉记录上签名。

各部门的投诉调查应当及时，这也是及时答复客户的前提。投诉处理的快慢，直接影响客户对企业的满意度。

（4）纠正措施和预防措施

在投诉调查部门的配合下（调查结果的评估，与客户投诉信息的对比），投诉管理部门对投诉进行评估，首先判定投诉是否合理。

- 如果投诉判定为不合理的，则由投诉管理部门书写答复报告，答复客户；
- 如果投诉判定为合理的，投诉处理的负责部门将与其他相关部门合作，决定产品是否需从投诉的客户处退回，及是否需要启动产品召回程序，从相关客户处召回相关产品。

其次判断投诉问题是否出在企业内部。如果不是，投诉管理部门将客户投诉的全部资料存档保存，以备再次发生时的重新评估或由物流部将投诉转达给贸易商或承运商（因为运输过程中的损坏）；或者由物流部将改进要求转达给海关商检部门（因为清关抽查检验活动造成的问题）；或其它可能的第三方改进。如果是，产生问题的部门均应在客户投诉调查表上或另附相关文件，填写调查处理报告，说明出现问题的原因及纠正措施和预防措施，上交投诉管理部门，以便答复客户的投诉。

除了被投诉的批号外，如果引起投诉的起因在其它批号也存在这个因素，则对其它批号的产品也要进行同样的调查及采取相应的行动。

对于每一个合理投诉，都应当针对问题提出并记录合理的纠正措施和预防措施，在纠正措施和预防措施通过审核后，应当遵照纠正措施和预防措施进行相应的整改。投诉处理负责部门应当对纠正措施和预防措施进行跟踪直至完成。纠正措施和预防措施执行完成，应当对其有效性进行评估，有效的纠正措施和预防措施才能关闭投诉，无效或有效性不高的纠正措施和预防措施，应当考虑重新制定纠正措施和预防措施。

无论是哪种情况，制药企业应充分利用投诉系统不断改进产品质量和质量管理体系。

（5）答复客户

不论是合理或不合理投诉，都应当将调查结果告知客户，通常书面的答复才是被认可的正式答复。质量管理部门负责从质量方面批准给客户的答复，销售部门负责从业务方面批准给客户的答复。答复客户后，客户可能会针对答复报告提出质疑或询问，企业内部可能需要针对客户的质疑进行再次或多次的调查，并提供第二次、第三次的补充答复，直到问题解决，客户接受我们的调查结果。

企业应根据投诉的性质和相关法律法规，判断是否需要报告相关监管部门。例如药品不良事件应在适用的规定期限内及时报告；如企业出现生产失误、药品变质或其它重大质量问题，在考虑采取相应措施的同时，还应及时向当地药品监督管理部门报告。

（6）投诉完成

通常需要得到客户对调查答复报告的满意答复后才能结束投诉（当然纠正措施和预防措施需要继续进行），但是对于一些不合理的投诉，或已经答复几次的合理投诉，客户不一定再会有反馈。这时，企业可以人为的确定一个时间，例如最终答复客户后 1 个月内无反馈则关闭投诉并将相关记录归档保存。

（7）文件和样品的保存

所有与投诉相关的必要的信息应当归档，一个投诉档案应当至少包括以下资料：客户的书面投诉通知（适用时），投诉记录表，投诉调查报告及相应的附属资料，投诉的答复报告，客户对投诉最终答复报告的接受意见（适用时），投诉样品等。

D. 时限规定

企业应根据其市场、业务和客户的具体情况设立合理的投诉处理时限。可能的做法包括根据不同的市场区域（省外、省内、国际、国内）、客户（A 类客户、B 类客户、C 类客户）和投诉严重程度定义不同的时限，以集中资源，优先处理关键客户和对患者健康/法规符合风险高的投诉；也可能为了保持投诉体系的简单性而规定统一的时限。在相关步骤不能按期完成时，应提供临时性报告，并与相关方保持顺畅的沟通。

应规定投诉处理各步骤的时限。典型的投诉处理时限示例如下：

表 3-15 典型的投诉处理时限

步骤	时限
初步反馈	2 个工作日
核实投诉事实	10 个工作日
根本原因调查，影响评估和提出 CAPA 方案	从收到投诉之日起 30 个工作日
答复客户	10 个工作日
最终答复客户后无法获得客户反馈时的投诉关闭时限	25 + 10 个工作日 正式答复客户超过 25 天后，如果客户没有反馈，投诉管理负责人将（通过负责联系客户的部门）提醒客户， 10 个工作日后如果还没有反馈，并经销售部门确认，投诉管理部门将关闭该投诉。
投诉记录保存时限	至少保存至相关产品有效期后一年或关闭投诉后一年，取二者中较长的时间；有些企业要求投诉处理记录以适当的形式保存至产品生命周期+1 年。

E. 投诉的回顾和趋势分析

投诉应当定期进行回顾，以便及时发现需引起注意的问题，以及可能需要从市场召回药品的特殊问题或重复出现的问题。回顾活动应总结同类型的投诉的发生频率和严重性，并对多次发生的投诉进行原因分析，提出纠正措施和预防措施。对于可能存在的潜在产品质量问题的，应当采取相应的措施，防止同样的问题再次发生。回顾的内容应当包括但不限于对不同投诉比例，趋势，及原因分析，针对投诉所进行的纠正措施和预防措施的完成情况及有效性等。

必要时，投诉的回顾和趋势分析应当采用适当的统计学方法，其结果应当作为增进对产品和生产工艺的理解，确定产品潜在质量缺陷，考察工艺稳定性，改进工艺和进行风险评估的参考。

投诉回顾应作为产品质量回顾的一部分，结合产品质量回顾的其它内容共同进行，以便企业获得该品种质量情况的全面信息。

【要点备忘】

- 投诉管理主要关注点总结如下：
- 有程序规定投诉的处理，同时规定相关责任人/部门；
 - 有统一的投诉调查记录表，记录内容充分，调查报告，答复报告按要求归档；
 - 投诉调查和与客户的沟通的及时性与透明性，投诉关闭是否适当；
 - 对投诉引起的纠正措施和预防措施有记录并执行，评估纠正措施和预防措施的可行性和充分性；
 - 对投诉进行回顾和趋势分析；
 - 与质量相关的投诉，应当有质量部门参与。如果投诉处理负责人不是质量授权人，所有投诉、调查的信息应向质量授权人通报。
 - 如果出现重大质量问题，是否及时报告相应药品监督管理当局。

3.5 召回

【法规要求】

新版中国 GMP 对于产品召回有明确规定，要求企业建立产品召回系统和召回程序，明确召回相关人员、产品及记录等的要求。其他国家或地区对产品召回也都有相应的规定，具体要求基本一致，产品召回相关的一些主要法规见下表：

法规	条款
中国新版 GMP	第十二章 产品发运和召回
药品召回管理办法（局令第 29 号）	全文
欧盟 GMP 基本要求 I (人用药品及兽药制剂生产)	第八章 投诉和药品召回
欧盟 GMP 基本要求 II (原料药生产)	15 投诉和召回
世界卫生组织 GMP	6 产品召回

【背景介绍】

在过去，对许多中国制药企业乃至公众而言，产品召回，特别是药品召回，仍然与非常负面的感知情绪联系在一起。假如某个制药召回其药品，媒体、公众及其合作伙伴常常怀疑该企业是不是有巨大的问题刚刚露出冰山一角，是否行将倒闭；许多中国的制药企业不到万不得已坚决不会召回产品。在这种情况下，优先考虑患者利益和公众健康的原则流于空谈。一旦出现药品召回，常常是应监管当局的直接命令，而此时损害患者健康的药害事件早已发生甚至极大扩散。

在国际药品市场上，我们经常可以看到截然不同的实践。例如一些大的制药企业，在发现药品质量问题后，在尚无任何质量事故或药害事件发生时，在公众和监管当局尚未获得任何信息时，主动召回对患者健康存在风险的产品。对于一个质量管理体系健全的制药企业，

一个成熟的药品市场，一个健全的法规监管环境，一个信息自由流通的成熟的患者群体和社会公众，药品召回系统应该是一个实际运行中的质量保证要素和一种司空见惯的实践。

中国 GMP1998 版并未引入召回的概念，只是在“第十一章 产品销售与收回”中提到了产品的收回；2007 年《药品召回管理办法》（局令第 29 号）发布，使我国对缺陷药品的管理做到有章可循；中国新版 GMP 中对产品召回也有了明确的规定，标志着中国对制药行业产品召回行为的监管进入新的阶段。

【实施指导】

企业应建立召回程序、标准（例如召回启动标准和召回分级标准等）和相应的记录表格。一种好的实践是预先制定各类召回所需的公告、通告、通知、报告和记录表格的模版，这样在必要时可以迅速完成相关文件并保证风格、标准和水平的一致性。

企业应正确培训和使用该系统，必要时召回相关产品以保护公众健康，形成和保存完整的记录和报告；企业应定期进行召回演练，评估召回系统的有效性，并保存相应的记录和报告。本节将重点介绍召回的具体实施和管理流程。

3.5.1 召回的定义和分级

召回（Recall）²²是药品生产企业按照规定的程序收回已上市销售的存在安全隐患的药品。也就是说，由于产品违背法规和/或注册信息，产品存在缺陷或该产品被报告有严重的不良反应等原因，需从市场或临床试验中收回一批或者几批产品。

根据召回活动发起主体的不同，药品召回分为主动召回和责令召回两类：

主动召回：药品生产企业通过信息的收集分析，调查评估，根据事件的严重程度，在没有官方强制的前提下主动对存在安全隐患的药品作出召回。

责令召回：药品监督管理部门通过调查评估，认为存在潜在安全隐患，企业应当召回药品而未主动召回的，责令企业召回药品。

根据产品的安全隐患、危害的严重程度，药品召回分为以下三级²³：

一级召回：使用该产品可能引起严重健康危害的；

二级召回：使用该产品可能引起暂时的或者可逆的健康危害的；

三级召回：使用该产品一般不会引起健康危害，但由于其他原因需要召回的。

各公司和企业可以根据实际情况及所生产的产品的具体特点，对不同级别的召回进行具体的有针对性的描述。

3.5.2 职责

召回过程中的相关负责人及职责分配见下表。企业根据自己的不同情况可有相应的调整 and 安排。

²² 《药品召回管理办法》（局令第 29 号）第一章 第三条

²³ 《药品召回管理办法》（局令第 29 号）第二章 第十四条

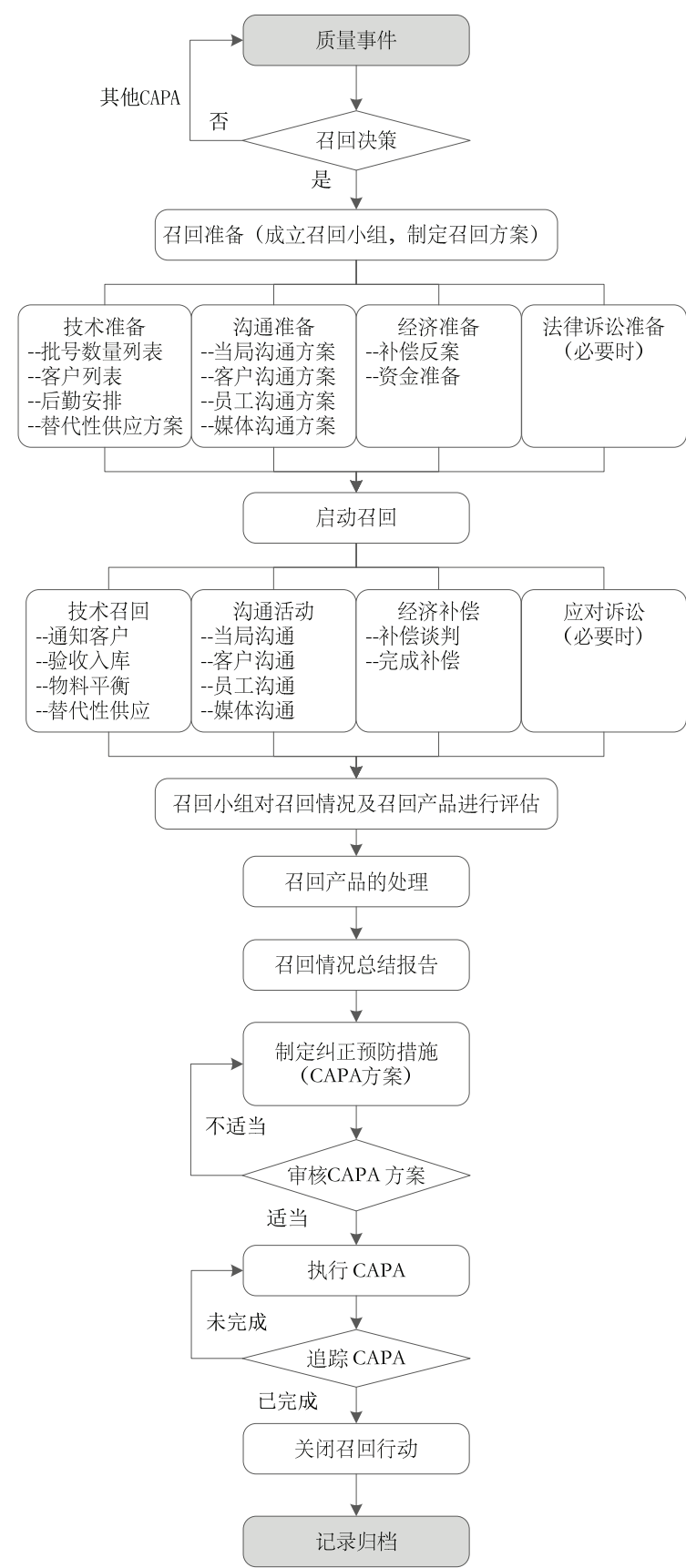
表 3-16 召回过程中相关负责人及职责分配

角色	职务	职责
组长	企业负责人	召回决策小组
正式成员	质量管理负责人	- 依据召回决策咨询小组的专业建议，评估产品质量问题、安全隐患，决定是否需要启动召回行动； - 确定召回的范围（所涉及的产品、批号范围、国家/区域）和级别（1 级、2 级、3 级）； - 确保召回产品的有效控制； - 组建召回任务小组； - 审核批准各项召回准备计划（特别是召回产品列表）； - 根据规定通知相关政府部门； - 定期听取召回情况汇报，批准最终召回报告； - 做出纠正预防措施的决议； - 实施和监督纠正预防措施的执行； - 最终批准召回行动的完成；
	销售&市场负责人	
	生产管理负责人	
	财务管理负责人	
专业人员, 提供咨询	质量受权人	召回决策咨询小组 - 提供专业意见和建议； - 为召回决策小组的决策活动提供支持； （包括但不限于不同方案的必要性和潜在后果的评估）
	医学&药理专家	
	注册专家	
	法律专家	
	其它领域专家（需要时）	

3.5.3 召回流程

下图列出了召回管理的基本流程，根据召回级别和企业架构等因素的不同，召回管理的具体流程和步骤可以有所调整。

图 3-6 召回流程图示例



应注意，实际真实的召回过程可能比上述流程图复杂得多，例如：

- 在召回过程中，随着召回起因事件的发展和已知信息的增加（例如药物不良反应报告案例的增多，例如偏差调查范围的扩大），可能需要重新定义召回的分级和/ 或范围；
- 召回过程可能不是线性的，例如纠正预防措施（CAPA）的定义和执行可能在很早的阶段就已经开始，而不是等待召回产品完成后再进行；例如与药品监督管理部门的沟通可能在召回决策之前就已经开始，并一直延续到召回行动结束以后；等等。

针对产品召回的具体案例，企业可在召回计划中对召回活动的流程组织进行适当调整。用于评价产品召回系统有效性的模拟召回演练可采用相似的流程图，区别仅在于召回的启动原因以及与外界的沟通活动都是虚拟的。

A. 产品召回决策

许多质量事件都可能导致召回决策活动，例如偏差、OOS 调查、投诉、药物不良反应等。

企业应定义召回决策活动的组织机构、评估原则和分类标准。召回决策应该由企业高层管理者（包括质量管理负责人）在相关领域专家的支持下进行。召回决策应当基于对产品安全隐患的调查与评估。一般情况下，调查和评估应包括以下内容：²⁴

- 药品质量是否符合国家标准，药品生产过程是否符合 GMP 等规定，药品生产与批准的工艺是否一致；
- 产品储存、运输是否符合要求；
- 产品主要使用人群的构成及比例；
- 可能存在安全隐患的产品批次、数量及流通区域和范围；
- 对客户的生产工艺是否有不利影响，是否遵守对客户的承诺；
- 该产品引发危害的可能性，以及是否已经对人体健康造成了危害；
- 对主要使用人群的危害影响；
- 对特殊人群，尤其是高危人群的危害影响；
- 危害的严重与紧急程度；
- 危害导致的后果（短期与长期）。

B. 成立召回任务小组

在决定召回产品后，公司应立即成立召回任务小组，准备具体的召回计划和执行召回行动。下面举例说明召回任务小组的一般组成及职责，根据企业的不同情况可有相应的调整 and 安排。必要时召回任务小组可要求任何部门提供协助。

表 3-17 召回小组成员组成及职责

角色	职务	职责
组长	企业质量管理负责人 (或质量保证负责人)	组织制定召回准备方案； 组织定期起草给监管当局的报告；

²⁴ 《药品召回管理办法》（局令第 29 号）第二章 第十二、十三条

		组织定期向召回决策小组报告召回情况 (包括紧急情况下的随时报告) 负责召回过程中与监管当局进行沟通
组员	销售部门的相关负责人	参与制定召回准备方案; 配合完成召回产品清单 (客户联系方式等); 负责召回过程中与客户进行沟通; 负责与客户协商替代性供应方案和/ 或补偿方案
组员	质量受权人	参与制定召回准备方案; 负责准备召回产品清单 (品名、批号、数量等) 负责复核产品召回情况 (数量物料平衡)
组员	质量控制部门的相关负责人	参与制定召回准备方案; 负责对召回的产品进行检验 (必要时)
组员	仓库&物流的相关负责人	参与制定召回准备方案; 配合完成召回产品清单; 负责接收和隔离存放召回的产品
组员	财务部门的相关负责人	参与制定召回准备方案; 负责召回产品和补偿行动的财务处理
组员	生产部门的相关负责人	参与制定召回准备方案; 负责替代性供应方案的生产 (必要时)
组员	公共关系部门的相关负责人	参与制定召回准备方案; 负责面对媒体、公众和内部员工的沟通工作
组员	律师	参与制定召回准备方案; 应对法律诉讼 (必要时)

C. 制定召回方案

召回小组成立后, 应当立即制定召回计划并组织实施。召回计划应当确定各个步骤、相应的负责人和参与人, 相应的职责, 及完成的时限。召回计划的制定一般需要从以下几方面的着手:

- 技术准备包括但不限于以下内容:
 - 列出召回涉及的产品及批号、数量, 销售数量, 库存数量等;
 - 冻结与召回产品相关的物料和产品;
 - 列出需要通知召回的客户名单, 该名单应当包含具体的联系方式, 及产品具体销售的地址;
 - 准备通知客户的召回公告 (应包括产品退回的详细地址和接收联系人);
 - 替代性供应方案的准备;
 - 初步确定产品的退回、收集、协调和最终销毁方式。

- 沟通准备包括但不限于以下内容：

药品召回是一个公众事件。一旦召回通告正式发布，这一公众事件的走向就将是许多外界因素共同作用的结果。对于启动药品召回的制药企业而言，保护患者利益和公众健康是召回行动的主要和最终目的，同时，一个充分有效的沟通方案能够帮助企业保证召回行动的效率，消除药品监督管理部门、客户和公众可能的误解和不必要的忧虑。沟通方案应至少包括：

- 针对不同沟通对象的不同形式的报告、通告、通知文本（例如药品监督管理部门、客户、公司员工、合作伙伴、公众媒体（必要时））；
- 可预见的外界问题的解答方案；
- 针对不同沟通对象的不同沟通负责人及其联系方式；
- 沟通方式/媒介的选择：如会议，电话，传真机，E-mail，公众媒体（电视公告，广播）
- 召回任务小组和召回决策小组之间的沟通频次和方式；
- 财务准备包括但不限于以下内容：
 - 客户补偿方案；
 - 相应的资金和其它财务准备；
- 法律准备包括但不限于以下内容：
 - 在某些情况下，企业需要对可能的法律诉讼作好充分的准备，包括律师的指派或委托，以及相关文本的准备。
 - 各项准备工作应当及时准确的完成，以便尽早启动召回工作。
 - 召回计划应当包括以下内容²⁵：
 - 产品生产销售情况及拟召回的数量；
 - 执行召回的具体内容，包括实施的组织、范围和时限等；
 - 召回信息的公布途径与范围；
 - 召回的预期效果；
 - 产品召回后的处理措施；
 - 联系人的姓名及联系方式。

对上报的召回计划进行变更时，应当立即通知药品监督管理部门。

D. 召回的启动

通过预先确定的沟通方式（如电话、传真、邮件，或通过宣传媒介：电台、电视台、报纸等），在规定时限内²⁶通知客户（包括产品经营企业、使用单位、使用者等）召回相关产品，同时向所在地药品监督管理部门报告。

- 一级召回在 24 小时内
- 二级召回在 48 小时内

²⁵ 《药品召回管理办法》（局令第 29 号）第三章 第十八条

²⁶ 《药品召回管理办法》（局令第 29 号）第三章 第十六条

- 三级召回在 72 小时内

召回过程中企业应对公司仍有库存的相关产品立即封存，隔离存放，均应有清晰醒目的标志。召回过程中应当注意做好相关记录，包括通知客户的记录，客户反馈的记录，召回产品到货记录，应召回和实际召回数量的平衡关系等。

E. 召回产品的接收

接收召回产品时，需要有相应的记录，记录应包括：客户的名称/地址，召回产品的品名，批号、数量、召回日期和召回原因等。接收的召回产品应隔离存放，均应有清晰醒目的标志。

F. 召回产品的处理

召回任务小组负责对召回情况进行及时总结，对本次召回活动的进度、效果以及召回产品的质量是否受到影响进行评估，提出召回产品的具体处理方案并报请召回决策小组批准。在大多数情况下，药品召回处理决定需要同时报告药品监督管理部门进行备案或批准。

根据批准的处理决定，尽快进行处理并进行详细记录。必须销毁的药品，要在药品监督管理部门的监督下销毁。

G. 召回总结报告

召回完成后，召回任务小组应提出完整的召回总结报告，包括售出产品及召回产品之间的差额，对召回活动、召回效果、召回产品的处理情况等做出评价，经召回决策小组批准后，向药品监督管理部门提交召回总结报告。并且召回总结报告将作为公司管理评审的一项主要内容。

H. 报告药品监督管理部门

召回小组在公司启动产品召回后，一级召回在 1 日内，二级召回在 3 日内，三级召回在 7 日内，应当将调查评估报告和召回计划提交药品监督管理部门备案。²⁷实施召回的过程中，召回小组应该：一级召回每日，二级召回每 3 日，三级召回每 7 日，向药品监督管理部门报告药品召回进展情况。²⁸

I. 纠正预防措施

在大多数情况下，针对引发产品召回的质量事件所进行的根本原因调查，以及纠正预防措施的制定在很早的阶段就已经开始。甚至于可以说，在召回决定做出之前就已经开始了，产品召回的决定只是该质量事件的一系列纠正行动和纠正预防措施中的一项。然而，召回活动本身可能也需要或导致特定的纠正预防措施，例如随着召回活动的开展，获得了新的数据和信息，导致对药品质量事件性质、范围、潜在后果的新的认识和判断，这时可能导致修改或重新定义原先确定的纠正预防措施；或者在召回事件中，企业发现了现有召回系统的缺陷

²⁷ 《药品召回管理办法》（局令第 29 号）第三章 第十七条

²⁸ 《药品召回管理办法》（局令第 29 号）第三章 第二十一条

或改进的空间，则也可能启动针对召回系统本身的纠正预防措施。召回活动相关的纠正预防措施的管理参见本指南第 5 章《系统持续改进》。

J. 文件归档

召回行动正式完成后，应当对所有相关的文件进行归档，并长期保存。

K. 召回系统有效性评估

为了使召回行动在必要时能够及时有效地启动，应当定期对召回系统进行评估，确保其有效性。评估可以通过模拟召回的方式进行演练，演练的过程和结果应进行记录。

【要点备忘】

召回管理主要关注点总结如下：

- 建立召回系统（程序）和相关的记录表格；
- 召回程序的迅速启动；
- 负责产品召回的人员能够迅速查阅到药品发运记录；
- 专人负责召回行动的执行和协调；
- 保证履行及时报告药品监督管理部门的义务；
- 有召回记录及召回报告，包含销售产品和召回产品的数量平衡计算；如有差额，有合理的解释和/ 或必要的处理措施；
- 召回程序定期进行有效性评估或演练。

【实例分析】

● 实例 1：

2010 年 5 月日，制药企业 X 在尚无任何医疗事件或客户投诉的情况下，基于自身稳定性研究的结果，自愿启动对其产品 H 的召回：

2010-5-17 某制药企业 A 宣布，作为一种预防性措施，A 公司自愿召回产品 H 的所有生产批次，原因是在常规稳定性试验中，该产品的部分小瓶中发现细小的片状颗粒物。这些颗粒物在产品放行检验时（即生产结束时）未被发现。

A 公司正在与产品 H 的基因重组技术的专利持有人 B 公司合作，对该问题的原因进行调查以便进行进一步的适当处理。

A 公司在启动召回时，尚未收到任何与该问题有关的药品不良事件报告或客户投诉。A 公司承诺迅速有效地处理这一问题。A 公司已就该问题向美国食品药品监督管理局（US FDA）提交报告，并将联系客户要求退回该产品。估计目前仍有约 3, 500 瓶该产品在市场上流通。

● 实例 2：

某制剂企业模拟召回程序摘要

模拟召回的目的是确认召回步骤的有效性。应至少每两年进行一次模拟召回，以验证召回步骤是否适当并培训相关人员。除非在此期间有真正的召回发生，可以不进行模拟召回。模拟召回的级别为至分销商级别。模拟召回应按照以下要求和步骤执行：

- 由工厂质量审核小组建议召开“召回协调委员会”会议。
- 由“召回协调委员会”决定模拟召回的时间和确定模拟召回的产品和批次。
- “召回协调委员会”主席应发出模拟召回行动通知，应在召回通知中写明召回的原因为“模拟召回，以验证召回的步骤并培训相关人员”，（模拟召回所用到的记录表格均应注明“模拟召回”。）通知发送给工厂质量部、物资管理部、商务及零售业务部、销售部、市场部和法律事务部等相关部门。
- 由“召回协调委员会”主席制定市场行动策略。
- 接到通知后，物资部应负责提供所涉及产品的准确库存和发运记录，并将相关资料交给 QA 和商务及零售业务部。
- 由商务及零售业务部根据发运记录，向工厂质量部 QA 提供相关的商务及零售业务员的名单和详细联系方式。
- 相关的商务及零售业务员应提供所负责的分销商的详细的联系方式，并保证联系方式正确。
- 以上记录由商务及零售业务部相关责任人确认后，交工厂质量部 QA 。
- 商务及零售业务部负责完成产品收回追踪表，QA 审核批准。
- 由工厂质量部 QA 完成模拟召回报告，并经“召回协调委员会”主席和工厂厂长批准。

模拟召回结束。模拟召回的所有文件由工厂质量部 QA 负责存档。

3.6 自检和外部检查

3.6.1 自检

【法规要求】

2010 年版 GMP 较 98 版在自检的原则、目的、范围、人员以及自检的相关记录方面，有了更为明确的规定。

【背景介绍】

在药品 GMP 检查中，针对企业的内部自检，国际上一般通行的做法是，监管当局的 GMP 检查员要求企业证明其已经建立一个有效的内部审计系统，包括自检程序、记录表格、内部审计计划和报告等，但一般并不查看企业内部审计报告的具体内容，以鼓励制药企业开展严格有效的内部审计活动。有特殊原因时可以例外（例如该制药企业涉嫌造假或其它违法行为）。

【实施指导】

- 目的：

2010 版 GMP 第三百一十三条对自检的目的进行了说明：

质量管理部门应定期组织对企业进行自检，以监控本规范的实施情况，评估企业是否符合本规范要求，并提出必要的纠正和预防措施。

- 范围：

2010 版 GMP 明确规定了自检应涵盖的范围：第三百一十四条：自检应有计划，对机构与人员、厂房与设施、设备、物料与产品、确认与验证、文件管理、生产管理、质量控制与质量保证、委托生产与委托检验、产品发运与召回等项目定期进行检查，以确认其符合本规范的要求。

- 频率：

企业应根据风险管理的原则，考虑实际情况，设定自检的频率。GMP 相关的部门和区域，至少每年进行一次自检。

另外，必要时，可进行特定的自检，特别是出现下列情况时：

- 质量投诉后，如有必要；
- 质量管理相关事故或事件证实质量管理体系出现重大偏离；
- 重大法规环境变化（例如新版 GMP 实施）；
- 重大生产质量条件变化（例如新项目、新车间投入使用）；
- 重大经营环境变化（例如企业所有权转移）等；

- 自检小组：

对于自检人员的确定，2010 版 GMP 第三百一十五条规定：应由企业指定人员独立、细致地进行自检，也可请外部人员或专家进行独立的质量审计。

企业需要建立自检小组，自检小组应包括质量管理部门和其他相关部门人员。需明确相关职责：管理层职责、质量管理部职责、自检小组组长职责、自检小组成员职责、受检部门职责。

自检的实施需要有足够的有资质的人员参加，企业应根据相关的培训、教育、经验（特别是进行或接受内外部审计的经验）确认自检人员的资质，并维护一个现行的自检人员名单。

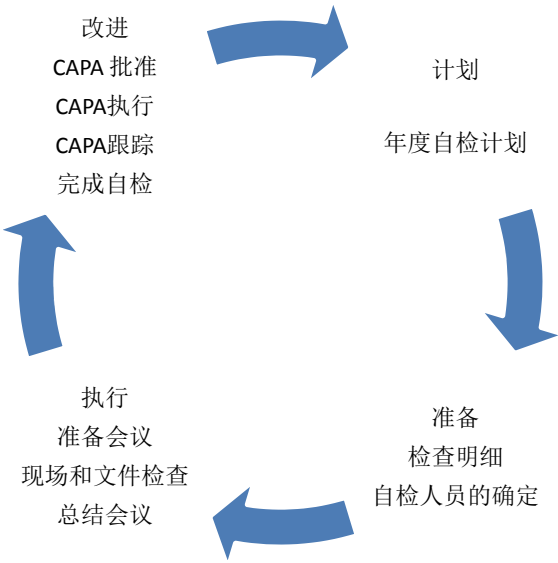
有时需要邀请特殊领域的专家（例如软件工程师、微生物专家、毒理学专家）参与审计；企业委派外部人员或专家进行内部审计，应通过书面协议明确双方的权利义务，并对相关人员的资质进行书面确认。

需保证审计人员的公正客观和独立性，实现这一要求的一个可行方法是自检员不负责审核自己部门的工作。

- 自检流程

企业应以文件的形式对自检的流程进行规定，一般自检的流程可分为以下四个基本步骤。

图 3-7 自检流程示例



具体要求如下：

(1) 自检年度计划的制定

企业应在每年底（或其它规定的时限内）会同其它部门，建立年度自检计划，规划第 2 年进行自检的次数、内容、方式和时间表。

集中式自检和分散/滚动式自检都是常见的自检组织方式。例如分散/滚动式自检的计划表格可参考以下方式：

表 3-18 某企业的自检计划

部门	部门 1	部门 2	部门 3	
质量要素				
机构与人员	1 月份		3 月份	
厂房与设施		2 月份		4 月份
设备			3 月份	
物料与产品	1 月份	2 月份		
确认与验证			3 月份	4 月份
文件管理	1 月份		3 月份	
生产管理		2 月份		4 月份
质量控制与质量保证	1 月份			4 月份
委托生产与委托检验		2 月份		
产品发运与召回			3 月份	4 月份
.....				

企业也可以选择在公司级自检之外,开展部门级别的自检活动,并建立相应的自检计划。如果企业开展部门级自检,则“自检员不负责审核自己部门的工作”不是实现审计人员的公正客观和独立性的必要条件。

年度自检计划应经公司管理层批准,以获得资源的充分保证。年度自检计划应在公司内部进行充分的沟通,以协调相关部门的活动。

对于拥有多生产基地的集团企业,除了工厂级别的自检系统之外,比较通行的做法是建立一个集团或分部级别的内部审计系统,由集团总部或分部的 QA 对不同工厂定期进行统一的内部审计。这时就会存在一个集团级的自检频次和计划,以及一个工厂级的自检频次和计划。

(2) 检查明细的制定

企业在每次自检活动之前,需要建立检查明细,为自检提供检查依据。检查明细的制定可以参考 GMP 检查细则或其他法律法规,也可以依据本公司标准操作规程。

GMP 对自检的要求是不断动态发展变化的,监管当局也通过各种形式(例如审计模版)发布其对审计的最新期望,企业应持续关注监管当局不断更新的审计要求,并根据企业具体进行实施。

近年来,国家食品药品监督管理局药品认证管理中心陆续发布了一系列的审计模版,企业可以进行参考²⁹:

表 3-19 国家食品药品监督管理局药品认证管理中心发布的审计模板列表

	模版名称	发布时间
模版 1	质量管理部门审计	2007 年 3 月
模版 2	生产管理部门审计	2007 年 3 月
模版 3	产品工艺验证审计	2007 年 3 月
模版 4	供应商审计	2007 年 3 月
模版 5	委托生产审计	2007 年 3 月
模版 6	自动化和计算机系统审计	2007 年 11 月
模版 7	产品质量回顾的审计	2007 年 11 月
模版 8	空调净化系统审计	2007 年 11 月
模版 9	制药用水系统审计	2007 年 11 月
模版 10	单采血浆有限公司(站)质量审计	2010 年 4 月
模版 11	菌毒种管理质量审计	2010 年 4 月
模版 12	流感疫苗生产用鸡胚蛋质量审计	2010 年 4 月

另外,企业可以根据实际情况制定检查明细,将被检查内容划成几个关键要素,然后对每个关键的要素制作检查明细,模板如下供参考:

²⁹见国家食品药品监督管理局药品认证中心网址: <http://www.ccd.org.cn/>

表 3-20 检查要点的要素

检查项目	供应商管理
检查依据及标准	GMP 检查标准 本公司 SOP 标准 行业规范
检查重点	--供应商清单 --供应商资质文件的存档和更新 --质量协议 --供应商的确认流程 --供应商审计 --供应商相关的投诉 --供应商提供物料质量的年度回顾
检查记录	记录检查的项目
	发现的问题
检查人员签名	X X X YYYY. MM. DD

(3) 自检的实施

- 准备会议

明确自检人员及分工，确认自检方案，介绍自检范围以及需要关注的发生频率较高的缺陷等。

- 现场检查 and 文件检查

自检人员展开调查，收集检查证据，记录必要的信息来确认缺陷项目

- 总结会议

总结会议邀请被检查部门人员参与，会议上需澄清所有在自检过程中发现的缺陷与实际情况，初步评估缺陷的等级，以及相应的纠正和预防措施。

(4) 缺陷的评估

缺陷应按照预先制定的分类标准进行分类。一般分类原则如下：

- 严重缺陷

可能导致潜在健康风险的，可能导致官方执行强制措施的或严重违反上市或生产许可证书的缺陷

- 重大缺陷

可能影响成品质量的单独的或系统的 GMP/质量相关的缺陷。

- 次要缺陷

不影响产品质量的独立的小缺陷。

缺陷的确定过程中，应注意以下方面：

- 如果发现严重或重大缺陷应列出所依据的内部和外部规定
- 避免个人意见和假设
- 发现问题应有真实证据
- 区分个别问题和系统问题
- 将发现的问题和缺陷合并组合（关联）以确定自检中的系统问题
- 明确的语言

所有的缺陷项目都应按照一定的规则编号，以便追溯和索引；所有缺陷和建议（如果有的话）应另外编制缺陷列表，以便追踪相关的纠正预防措施。

（5）纠正和预防措施的制定和执行

根据缺陷的严重程度制定相应的纠正和预防措施，指定责任人、计划完成时限等。建立一个有效地追踪程序，追踪纠正和预防措施的执行情况。

自检活动相关的纠正预防措施的管理请参见本指南第 5 章《系统持续改进》。

（6）自检报告

2010 版 GMP 第三百一十六条 自检应有记录。自检完成后应有自检报告，内容应包括自检过程中观察到的所有情况、评价的结论以及提出纠正和预防措施的建議。此外，纠正和预防措施的执行也应有相应的记录。

企业自检报告应能准确而清楚地描述所有的观察项以及缺陷，这是公司在将来理解缺陷背景、追踪整改完成情况和回顾的基础。如果仅仅写违背 GMP 哪一条款是不可取的，因为在将来的检查中，检查员无法得知原先列举偏差项目究竟对应的是什么情况。只要有可能，自检报告应在偏差事实后面注明偏差所违背的标准或法规的具体条款。

自检报告需要分发到适合的工厂管理层手中，从而保证工艺，产品质量和质量系统的维护。

自检报告的模板可参考一下内容： 编号、自检类型、自检日期、自检内容、检查区域、缺陷描述、整改措施、执行人、计划完成日期等

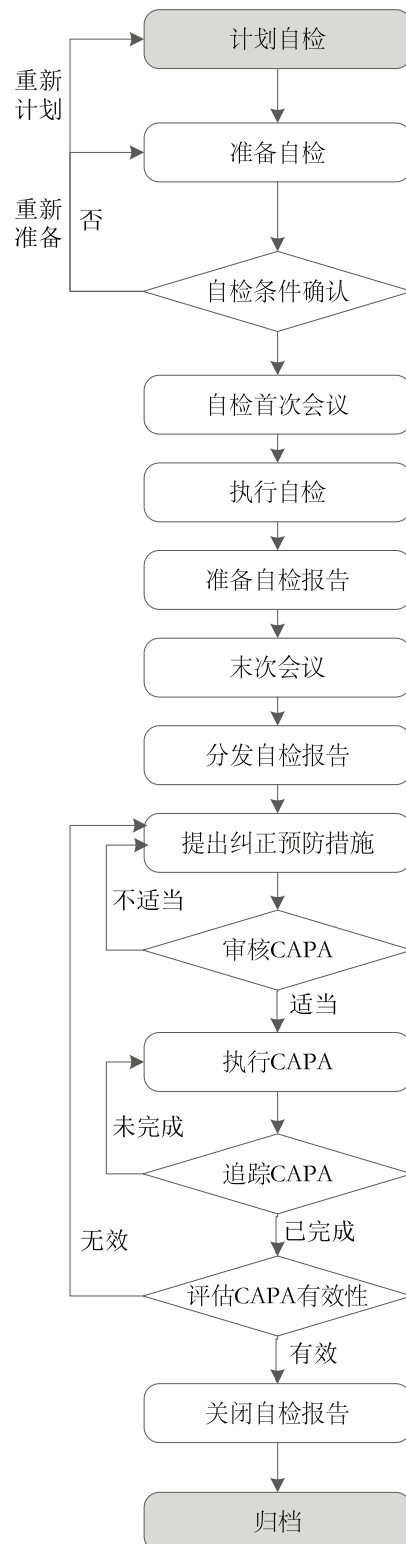
最终的检查报告应有检查员和被检查部门签字生效，并分发给被检查部门和相关部门。

（7）其他要求

- 定义时限要求，例如从完成自检到完成自检报告草稿的时限（建议：2 周），自检报告定稿的时限（建议：4 周），收到自检报告到答复自检报告的时限，收到 CAPA 计划到第一次跟踪 CAPA 完成情况的时限，完成审计最终报告/结论的时限等；

- 定义自检编号规则，便于追溯和档案管理；
- 定义自检活动的记录和报告的保存期限。

图 3-8 自检基本流程图



【实例分析】

● 实例 1

2006 年的一份 GMP 检查报告摘要

Quality audits were not conducted to verify that the quality system is effective in fulfilling your quality system objectives. Specifically, Review of the Internal Audit schedule indicated that the firm has not conducted or established a routine auditing of their complaint handling system.

The firm does not have procedures defining the frequency by which supplier audits will be conducted.

The firm has never audited the supplier of [REDACTION], a component used to manufacture Product X Multi-Purpose Solution.

Contract laboratories/suppliers used in raw material and finished product testing have not been audited at a defined frequency. For example:

- Lab A was last audited on 12/11/98

- Supplier A was last audited on 9/11/01

In addition, the last biennial audit of Lab B was conducted on 12/3/2003.

偏差：没有进行质量审计以确认其质量体系能有效地满足其质量体系目标的要求。

特别是：

审核自检计划时发现该公司未对其投诉处理系统进行常规审计；

该公司没有程序定义供应商审计的频次；

该公司从未审计物料 X 的供应商，该物料是生产 XX 多功能溶液的一种原料；

未按照规定的频次审计负责检验原料和成品的合同试验室（供应商），例如：

---试验室 A 的最后一次审计是在 1998-12-11

---供应商 A 的最后一次审计是在 2001-11-09

此外，对试验室 B 本应两年一次进行审计，但对它的最后一次审计是在 2003-12-03 进行的。

3.6.2 外部检查

【背景介绍】

企业需要建立接受外部检查的程序，保证外部检查的顺利进行。外部检查包括官方检查，客户审计，以及其他非强制性的认证（如：ISO9001）等。官方检查包括定期的 GMP 认证，专项检查/飞行检查，以及工厂改造或扩建而进行的验收检查等。

主要国家和组织负责官方检查的机构如下：

表 3-21 主要国家和组织的官方检查机构

国家	机构
----	----

中国	国家食品药品监督管理局（SFDA）
美国	美国食品药品监督管理局（FDA）
欧盟	欧洲药物评审组织（EMA）（针对制剂药）
	欧洲药品质量与健康保健理事会（EDQM）（针对原料药）
日本	日本药品和医疗器械评价中心(PMDA)
世界卫生组织	
澳大利亚	澳大利亚药物管理局(TGA)

近年来，中国药品监管检查活动有两个特别引人注目的发展：

- 药品 GMP 飞行检查的法规和实践

2006 年 4 月 24 日，国家食品药品监督管理局发布了《关于印发药品 GMP 飞行检查暂行规定的通知》（国食药监安[2006]165 号），从此药品 GMP 飞行检查成为中国药品监管的一种正式方法和重要手段。药品 GMP 飞行检查是药品 GMP 认证跟踪检查的一种形式，指药品监督管理部门根据监管需要随时对药品生产企业所实施的现场检查。

2006 年以来，国家食品药品监督管理局结合各项专项整治行动，通过药品 GMP 飞行检查，纠正了中国药品行业部分企业的不规范行为，消除了药品市场上的一系列质量风险。

从国际上看，美国食品药品监督管理局（FDA）及其它一些主要国家、地区的药品监管机构同样将必要时进行药品 GMP 飞行检查作为一种有效的监管手段。

- 中国药品注册核查的“GMP 化”

我国 2007 年以来年发布的药品注册新法规及其配套管理规定对药品注册核查的方法和标准进行了较大修改。

《药品注册管理办法》（局令 28 号，2007 年 10 月 1 日施行）规定：

第三十五条“临床试验用药物应当在符合《药品生产质量管理规范》的车间制备。制备过程应当严格执行《药品生产质量管理规范》的要求。”

第六十三条“样品应当在取得《药品生产质量管理规范》认证证书的车间生产；新开办药品生产企业、药品生产企业新建药品生产车间或者新增生产剂型的，其样品生产过程应当符合《药品生产质量管理规范》的要求。”

《药品注册现场核查管理规定》（食药监注[2008]255 号，2008 年 5 月 23 日发布施行）附件 1《药品注册研制现场核查要点及判定原则》条规定：

“2.1 样品试制现场是否具有与试制该样品相适应的场所、设备，并能满足样品生产的要求，临床试验用样品和申报生产样品的生产条件是否符合《药品生产质量管理规范》的要求。申报生产所需样品的试制是否在本企业生产车间内进行。”

主要变化体现在：

一是强化了对资料真实性核查及生产现场检查的要求，防止资料造假：在新药批准上市前，药监部门将对企业生产车间、生产过程等进行全面检查，确保能够按照核定处方、工艺、标准生产出合格的药品，不符合要求的，注册部门不予核发批准文号；

二是注册核查抽取的样品从“静态”方式变为现场抽取的“动态”方式，以确保样品的真实性核代表性。对新开办生产企业或新增车间进行生产批准前现场核查，在具备一定条件时可以和药品 GMP 认证同时进行，以减少对企业的重复检查和认证，同时降低监管成本。可见，药品注册核查的方式已经“GMP 化”。药品注册核查的“GMP 化”，无疑对制药企业加大了审计/自检的要求，同时强化了制药企业 GMP 的动态符合性要求。

【实施指导】

企业应建立外部检查的系统，并明确定义相关的职责和活动，外部检查主要包括以下方面要求：

- 职责

外部检查之前需明确各级人员的职责：包括管理层职责、质量管理部门职责、相关业务部门职责、行政后勤部门职责、迎检小组组长职责、迎检小组成员职责、迎检支持小组组长职责、迎检支持小组成员职责等。

- 检查的准备

员工在检查中的行为的培训、检查路线、提前自检。

如果可能，可在检查前与检查员联系，预先安排检查日程表，检查员的交通及食宿安排等

- 检查的安排和实施：

包括预先指定好工厂相关陪同人员

安排检查中回答检查员各类提问的人员

追踪和保管在整个检查环节中提供给检查官员的文件

确保对检查项作出及时回应

- 缺陷的处理

制定有效地纠正和预防措施

监测纠正和预防措施的执行

报告已经完成的纠正和预防措施

外部检查相关的纠正预防措施的管理请参见本指南第 5 章《系统持续改进》

- 提交给检查方的正式报告

缺陷项的整改报告在提交给检查方前，需由有资质的人员审阅，并经质量部门批准。

【要点备忘】

在迎接外部检查过程中，陪同人员的选择尤为重要，需要对相关审计的区域非常了解，在回答检查员的问题时，不要与检查员辩论，回答前应听清和完全理解审计员的问题，如果不确信自己完全理解了审计员的提问，应要求审计员重述或解释其问题，而不是胡乱答复；仅回答审计员提出的问题，给出适当的不多不少的信息，不要长篇大论增加话题。对于自己不清楚的问题，不要试着去回答，可以找上一层主管或其他相关方面的人员给予回答。

回答问题的基本原则：回答的内容应与实际情况相符。

【实例分析】

飞行检查案例：

根据群众举报，国家食品药品监督管理局于 2007 年 10 月派出检查组，对某药品生产企业进行药品 GMP 飞行检查。

经现场检查发现，该公司存在着不能对所生产批号为 A、B 的注射用品种 X 提供真实的生产和检验记录，使用普通冻干粉针剂生产设备进行生产且未经清洁验证，对现场检查隐瞒情况、提供虚假材料以及其他多项违规生产等问题（见下表）：

表 3-22 企业违规案例

1	该公司注射用品种 X（批号 A、B）检验记录液相色谱图谱所标识的采样时间，与其液相色谱工作站中保存的相应电子图谱文件创建时间不符。
2	该公司注射用品种 X（批号 A、B）批生产记录和批检验记录显示生产日期为 2007 年 3 月 16 日和 18 日，但所用西林瓶检验时间为 2007 年 5 月 9 日，且其包装材料收发台帐无 2007 年 3 月领用西林瓶的记录。
3	所生产的注射用品种 Y，其原料药检验中需使用蒸发光检测器，但实际使用的是紫外检测器。
4	天平使用记录随意更改。
5	所生产的注射用品种 X（批号 A、B）未按标准进行热原试验。
6	所生产的注射用品种 X（批号 B）未执行申报处方，自行添加了甘露醇

该公司上述行为违反《药品生产监督管理办法》的有关规定，不符合药品 GMP 认证检查评定标准。经研究，决定收回该公司《药品 GMP 证书》，并对该公司违规行为依法查处。

3.7 产品质量回顾

【法规要求】

《药品生产质量管理规范》2010 修订版：

第八节 产品质量回顾分析

第二百六十六条 应按照操作规程，每年对所有生产的药品按品种进行产品质量回顾分析，

以确认工艺稳定可靠，以及原辅料、成品现行质量标准的适用性，及时发现不良趋势，确定产品及工艺改进的方向。应考虑以往回顾分析的历史数据，还应对产品质量回顾分析的有效性进行自检。

当有合理的科学依据时，可按产品的剂型分类进行质量回顾，如固体制剂、液体制剂和无菌制剂等。

回顾分析应有报告。

企业至少应对下列情形进行回顾分析：

- （一） 产品所用原辅料的所有变更，尤其是来自新供应商的原辅料；
- （二） 关键中间控制点及成品的检验结果；
- （三） 所有不符合质量标准的批次及其调查；
- （四） 所有重大偏差及相关的调查、所采取的整改措施和预防措施的有效性；
- （五） 生产工艺或检验方法等的所有变更；
- （六） 已批准或备案的药品注册所有变更；
- （七） 稳定性考察的结果及任何不良趋势；
- （八） 所有因质量原因造成的退货、投诉、召回及调查；
- （九） 与产品工艺或设备相关的纠正措施的执行情况和效果；
- （十） 新获批准和有变更的药品，按照注册要求上市后应完成的工作情况；
- （十一） 相关设备和设施，如空调净化系统、水系统、压缩空气等的确认状态；
- （十二） 委托生产或检验的技术合同履行情况。

第二百六十七条 应对回顾分析的结果进行评估，提出是否需要采取纠正和预防措施或进行再确认或再验证的评估意见及理由，并及时、有效地完成整改。

第二百六十八条 药品委托生产时，委托方和受托方之间应有书面的技术协议，规定产品质量回顾分析中各方的责任，确保产品质量回顾分析按时进行并符合要求。

国外法规参加：

ICH Q7 2.5; EU GMP section 1.5; CFR 211.180; TGA Technical Guidance on the Interperation of Manufacturing Standards, 1.4; PIC/S **Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products January 2009, including Annexes**

相关法规比较

表 3-23 产品质量回顾要求法规比较

	产品质量回顾要求	中国新版 GMP	ICH Q7A	药 品 (EU)	年度回顾 (美国及其他)
1	对规定周期内所有生产批次进行回顾	√	√	√	√

	(通常为每年)				
2	对起始物料（原料、辅料）、包装材料进行回顾	—	—	√	—
3	关键中间控制、原料、产成品的检验结果（数据分析、趋势、）	√	√	√	√
4	对所有不符合质量标准的批次及其调查的回顾	√	√	√	√
5	所有重大偏差（包括不符合要求）、OOS 及 O 相关的调查、所采取的整改和预防措施的有效性回顾	√	√	√	√
6	生产工艺或检验方法等的所有变更（包括所有返工和再加工）回顾	√	√	√	√
7	对企业已提交/获得批准/被拒绝的上市许可变更申请的审核，包括向第三国（仅用于出口）递交的上市许可申请进行回顾	—	—	√	—
8	稳定性考察的结果及任何不良趋势（对有效期和复检期）	√	√	√	√
9	对所有因质量原因造成的退货、投诉、召回及当时的调查和所采取的整改和预防措施的有效性进行回顾	√	√	√	√
10	对与产品工艺或设备相关的纠正措施的执行情况和效果进行回顾	√	√	√	√
11	相关设备和设施，如空调净化系统、水系统、压缩空气等的确认状态；	√	—	√	—
12	对委托生产或检验的技术协议的回顾分析，以确保内容更新	√	—	√	—

【背景介绍】

1976 年美国 FDA 开始建议药品生产企业对自己生产药品的情况进行定期的总结，旨在通过这种方式促使药品生产企业对产品的各项质量标准进行回顾和评估。在此之后，通过收到来自工业界的各种反馈，FDA 修正了提议，允许各企业建立自己的流程，按照 GMPs 的要求每年对产品有关的各种记录进行回顾，进而评价药品的质量标准。在 1978 年发布的 cGMP 中，FDA 正式引入了产品质量回顾的要求(21 CFR 211.180(e))，并于 1979 年正式开始执行。自颁布开始，FDA 和工业界就按照 21 CFR 211.180(e)的要求开展“产品年度回顾”(“产品年度回顾 product annual review” (PAR) 或者“年度产品回顾 annual product review” (APR))。

2001 年 8 月，FDA 采纳了 ICH Q7A-API GMP 指南，并将其作为工业界指南正式颁布。

2005 年 10 月，欧盟 GMP 指南（欧洲众国通用的 GMP 指南）中也采用了 Q7A 作为 Part II 中的指南要求。指南中的 2.5 和 12.6 中也规定了需要对原料开展产品质量回顾。

现在很多国家的 GMP 指南中已经包括了药品生产企业需要开展产品质量回顾的要求，并在世界各国范围内开始执行。

【实施指导】

- 目的

在药品生产企业开展产品质量回顾的目的,是通过每年定期对药品生产企业生产的所有药品按品种进行分类后,开展产品质量汇总和回顾分析,以确认其工艺和流程稳定可靠程度,以及原辅料、成品现行质量标准的适用性,及时发现出现的不良趋势,从而确定出对产品、工艺、控制过程进行改进的必要性和改进的方法。

- 范围

通常,产品质量回顾的范围包括药品生产企业及附属机构生产的所有医药产品以及合同生产所有医药产品。包括由本公司生产或为本公司生产的所有上市的(国内销售或出口的)原料药、药品以及医疗器械,涉及隔离和暂存、拒收的所有批次。同时药品生产企业也要结合以前的质量回顾结果,确认药品生产的各种趋势,并最终形成一份书面的报告。企业的质量回顾可以根据产品类型进行分类,如固体制剂、液体制剂、无菌制剂等。

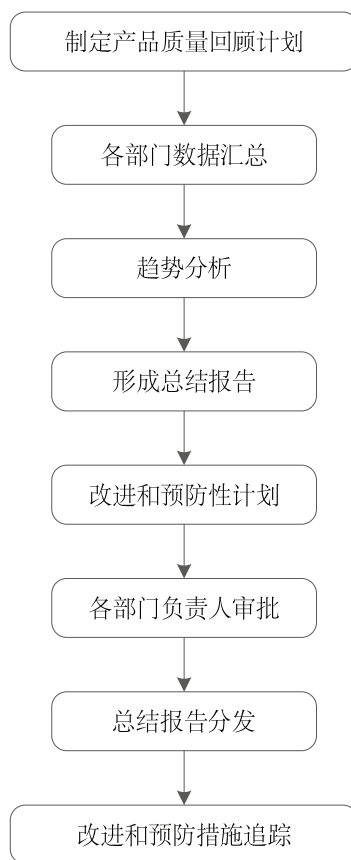
对于本小节中相关设备和设施,如空调净化系统、水系统、压缩空气等的确认状态也可以根据 2.2 基础设施或 2.7 确认和验证的要求包括在该两部分回顾中。

原则上产品质量回顾应覆盖一年的时间,但不必与日历的一年相一致。但如果产品每年生产的批次少于 3 批,则质量回顾可以延期至有 2-3 批产品生产后再进行,除非法规部门对此有特殊要求。

通常企业的产品质量回顾应该在年度生产结束后 3 个月内全部完成,但企业应该在日常生产结束后即完成相关数据的采集、汇总,避免在年度生产结束后才统一进行数据的采集。

企业应该记录需要开展纠正措施的原因,并保证批准的纠正和预防性措施能够及时有效地完成。企业应该建立相应的管理程序,对这些措施的有效性进行审核和管理,在企业的自检过程中还应该对该程序的有效性进行回顾。

图 3-9 产品质量回顾流程



- 责任人

药品生产企业产品质量回顾职责分配可以参照以下方式进行：

- 质量保证部门负责公司产品质量回顾规程的起草、修订、审核、培训，组织企业对生产产品实施质量回顾，并对质量回顾的执行情况进行监督。
- 产品质量回顾负责人负责制定产品质量回顾计划，建立产品质量回顾计划。
- 各相关部门指定负责人协助提供本部门质量回顾相关信息或文件，包括生产、检验、变更、验证、上市申请等，并保证其数据的真实性，必要时需要对本部门提供数据进行趋势分析。
- 产品质量回顾负责人负责收集的信息，对数据（事件）进行趋势分析，异常数据（事件）分析，组织相关部门进行进一步讨论(必要时)，起草质量回顾报告。
- 质量部门负责人组织包括生产、质量控制、质量保证、工程等各部门负责人对产品质量回顾总结报告进行审核，并确认结论的真实性和有效性，必要时需要协调制定行动计划，包括每个措施的责任人，计划完成日期等。
- 质量保证部门将批准的产品质量回顾总结报告的复印件分发至各相关部门。
- 各相关部门按产品质量回顾报告中制定的改进和预防性措施或其他再验证措施及完成时间，按时有效地完成。

- 质量保证部门负责跟踪措施的执行情况,并将其执行情况汇总在下次产品质量回顾报告中。必要时,将整改措施的执行情况对相关部门负责人进行定期通报。在公司每年的内审中,应该对之前的产品质量回顾的完成情况进行检查。

对于有多个工厂共同生产完成的产品,如生产,检验和包装,各工厂需要负责完成各自生产流程范围内的质量回顾报告。如有需求,相关生产步骤的质量回顾应提供给其他工厂以供参考。

【要点备忘】

- 质量回顾规程和计划

各公司应该建立规程对如何开展产品质量回顾进行规定。质量部门相关负责人需要按照公司规程要求,定期制定产品质量回顾计划。规程中应该明确产品质量回顾的范围。

对于按订单组织生产的产品,也可以在确定的订单生产完成后,即启动回顾程序。

- 内容

质量回顾的内容通常分为两个部分:

各项数据的汇总:按照公司规程的要求,对相应时间范围内所有的生产和检验等方面数据进行收集。

最终的总结报告:在完成所有的数据汇总之后,企业在各种数据的基础上,对产品的生产情况(包括偏差、趋势等情况)进行总结。并出具正式的总结报告。

- 各项数据的汇总

产品质量回顾的数据汇总应至少包括生产周期中的以下内容:

- 产品的基础信息,包括产品的名称、规格、包装形式、有效期、处方、批量等等。
- 每种产品的所有生产批号、生产日期、终产品检验结果(物理、化学、微生物等)、关键中间控制检验结果(必要时),成品收率、产品最终放行情况(合格和不合格)等信息的汇总,并需对关键数据进行趋势分析。
- 对生产中涉及的关键工艺参数的统计及趋势评估(仅适用于 API 生产企业)。
- 每种产品的所有生产批次(合格和不合格)所用到的各批次原辅料、中间体和包装材料的信息(特别是来自新供应商的物料)。
- 对产品进行的返工和重加工的原因、涉及数量及处理结果。
- 对所涉及的所有原辅料、包材、中间体、产成品的所有检验结果超规格的批次及其调查结果。
- 所有重大偏差或不符合事件及其调查报告(内容、原因),以及已经采取的纠正和预防性措施的效果。
- 与产品相关的原辅料、包装材料(含印字包材)的变更。
- 产品及其原辅料质量标准、内控标准及分析方法的变更。
- 对生产设施、设备、工艺参数等进行的所有变更(包括内容、申请时间及执行

情况)。

- 对企业已提交/获得批准/被拒绝的上市许可变更申请的审核，包括向第三国（仅用于出口）递交的上市许可申请，以及上市后对相关承诺的执行情况。企业仅需要负责提供本公司上市产品的信息，合同生产产品由委托方给予必要的信息。
- 产品的稳定性实验结果和任何不良趋势(包括试验原因、含量趋势图、异常点分析、各检验项目趋势总结等)。
- 所有与质量相关的退换货、投诉和召回的情况，以及对其进行的调查（包括发生的原因、涉及数量及其最终处理结果）。
- 企业之前对产品工艺或设备开展的整改措施是否有效。
- 生产相关设备和设施的验证状态，如 HVAC、水系统、压缩空气系统等。
- 必要时需要对之前完成的产品质量回顾报告中的纠正预防措施执行结果确认。
- 对药品不良反应的情况进行回顾。
- 对环境监测结果进行回顾。
- 各项技术协议的现行性和有效性。
- 其他信息

- 产品质量回顾总结报告

应包括但不限于以下内容：

- 产品质量回顾具体计划，包括产品质量回顾的具体时间范围和回顾总结完成截止日期。原则上产品质量回顾应覆盖一年的时间，但不必与日历的一年相一致。但如果产品每年生产的批次少于 3 批，则产品质量回顾可以延期至有 3 批产品生产后再进行，除非法规部门对此有特殊要求。
- 对产品质量回顾的总结，应包括：数据趋势：根据所生产产品的检验数据和生产数据，以表或图的形式进行总结并给出评价性的结论，如：质量稳定、某项指标有超标的趋势等。
- 对支持性数据回顾所发现的问题。
- 需要采取的预防和改正行动的建议。
- 预防和改正行动的行动计划和责任人及完成时间。
- 之前产品质量回顾中预防和改正行动的完成情况。
- 通过产品质量回顾，总结当前产品的生产情况及结论。
- 产品工序能力的分析（如果有）

- 审核及批准

当产品质量回顾完成后，应由相关部门负责人进行审核并批准。如果需要预防和改正行动的建议，并明确预防和改正行动的行动计划、责任人及完成时间。由质量部门负责跟踪改进执行的执行，必要时提供阶段性报告。

- 产品质量回顾的分发及存档

企业产品质量回顾的总结报告的复印件应分发至相关部门（必要时）。质量回顾报告原件应有 QA 进行存档，该记录应永久保存。

【实例分析】

● 实例 1

由于 FDA GMP 指南中强制要求企业必须对其所生产的产品开展产品质量回顾，因此在 FDA 对生产企业的 GMP 执行情况进行检查时，也会对企业进行质量回顾的情况进行核查。下面是一封由 FDA 向企业发出的 483 警告信，其中的一条缺陷就是 FDA 在检查过程中发现该企业没有按照规定开展产品质量回顾。

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/EnforcementActivitiesbyFDA/WarningLettersandNoticeofViolationLetterstoPharmaceuticalCompanies/UCM166474.pdf>

ANNUAL REVIEWS

ANNUAL REVIEWS

9. No annual reviews have been conducted on [redacted] products and there was no written procedure for conducting annual reviews for [redacted] products. [FDA-483 item 16]

Your response indicates that an SOP and a protocol for annual reviews have been completed, but that it will take 60 days to complete the annual reviews for the year 2000 production. Please submit a copy of the final reports to this office when they are completed.

● 实例 2

下面是某企业对生产的 ABC 25mg 片所进行的产品质量回顾案例，案例中通过产品生产和检验的各项数据进行汇总分析，最终产品质量和生产情况作出总结。

○ 产品物料使用信息汇总

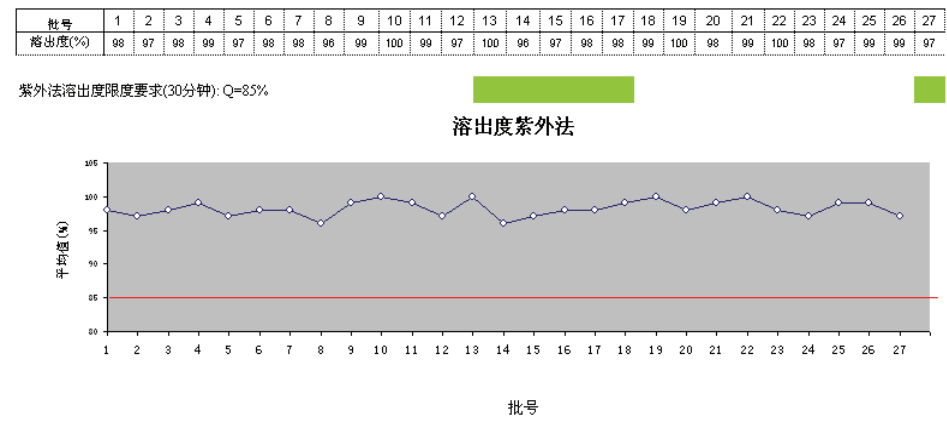
产品物料使用信息								
2009.01.01-2009.12.31								
序号	批号	生产物料批号						
		物质A	物质B	物质C	物质D	物质E	物质F	物质G
1	Z001	A0001	B0001	C0001	D0003	E0202	F301	G1001
2	Z002	A0002	B0001 B0002	C0001	D0003	E0202	F302	G1002
3	Z003	A0003	B0003	C0001	D0009	E0202	F303	G1003
4	Z004	A0004	B0004	C0001	D0009	E0202	F303	G1004
5	Z005	A0005	B0004 B0005	C0001	D0013	E0202	F303	G1005
6	Z006	A0006	B0006	C0001	D0013	E0202	F303	G1006
7	Z007	A0007	B0007	C0003	D0013	E0202	F304	G1007

○ 实验室数据汇总

				2009年ABC 25mg 片检验数据汇总																							
				序号	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	
				批号	ABC1	ABC2	ABC3	ABC4	ABC5	ABC6	ABC7	ABC8	ABC9	ABC10	ABC11	ABC12	ABC13	ABC14	ABC15	ABC16	ABC17	ABC18	ABC19	ABC20	ABC21	ABC22	
包装阶段	溶出度紫外法	Q=85%	平均值	98	98	96	99	100	99	97	100	96	97	98	98	99	100	98	99	100	98	97	99	99	97		
	水分	≤4.5%		4.36	5.24	5.02	5.48	5.18	5.38	5.05	5.18	4.64	4.66	4.76	4.25	4.44	4.31	4.40	4.44	4.27	4.86	3.79	3.52	4.49	4.26		
	其他问题			无	无	无	无	无	无	无	无	无	无	无	无	无	无	无	无	无	无	无	无	无	无		

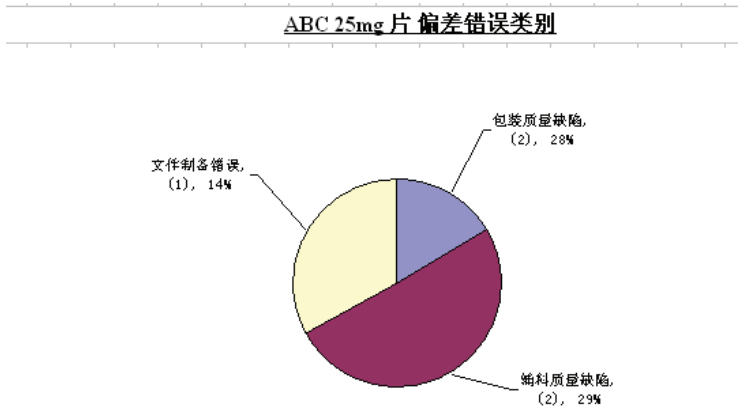
○ 实验数据趋势分析

ABC 25mg片 溶出度紫外法



○ 偏差类别分析（百分比）

偏差类别分析（百分比）



● 产品质量回顾结论

ABC 25mg片 2009年度产品质量回顾结论																			

本年度共我公司共生产ABC 25mg片27批，共发生6次偏差，进行了3次验证，本年度此产品生产共发生4次变更。经过对实验和生产各项数据的汇总和趋势分析，可以确认产品生产过程稳定可靠，符合相关标准要求，没有发生不良趋势。

4 变更管理

【背景介绍】

药品生产在很多方面是依赖稳定、一致和持续的可控的状态以确保产品的质量、安全性和有效性的。例如：企业建立标准的操作规程和对人员进行有效的培训是为了确保所有操作是以可控的方式进行的；对生产过程进行验证是为了证明工艺是可控的并且能持续稳定的生产出符合预定质量标准的产品的；对所用的设备进行确认是为了确保它能始终如一地正常运行。一旦所建立起来的规程、设备和工艺发生了变化，无疑会引发人们对产品质量的担心。但是如果能够预先对变更可能带来的影响进行充分的评估，尽量降低风险，实施有效的变更管理，这些顾虑是可以消除的。

世界各国药政机构和重要的国际组织已经意识到变更是不可避免的，而变更管理是保持高质量产品的关键。因而国际上主要的 GMP 法规或指南均对变更管理给与高度关注并作了相应的规定。ICH 于 2008 年发布了三个重要的文件，即 Q8 药物开发、Q9 质量风险管理和 Q10 制药质量体系。其中 Q10 谈到了制药质量体系的 4 个重要的要素，其中之一便是变更管理。这一文件可以说是对 GMP 法规的重要补充，对制药行业提出了更高要求。

欧盟药品管理局（EMA）在其官方网站上发布了针对欧盟 GMP 第一章与第二章的修订征求意见稿，在修订稿中明确表示即将使 ICH 发布的 Q10“制药质量体系”指南成为欧盟 GMP 的第 21 附件，同时在这个修订征求意见稿中，将 Q10 的理念分别整合到了欧盟 GMP 第一部分的第一章与第二章中。这也是欧盟 GMP 在引入 Q9 质量风险管理后的又一次重大修订。这一修订说明欧盟将药品生产质量管理的理念从质量保证管理上升到了质量体系管理；

美国 FDA 对于变更控制系统亦给予高度关注，并将其作为 GMP 审计的重要内容。FDA 正在修订 GMP 法规关于已批准的 NDA 和 ANDA 变更的规定，并希望朝着“基于管理的法规”的目标迈进。这将为生产企业提供更大的灵活性和自由度但同时强调每个生产者自身应具备有效的变更控制系统。

【法规要求】

各种 GMP 法规和指南对变更管理规定的详略程度、侧重点有所不同。下表比较了世界上主要 GMP 和指南在变更管理规定上的异同点。以中国最新 2010 版 GMP 为主线，对比其他各主要法规，存在不同或比国内法规要求更严格的，则总结性地列出，内容基本一致的，仅保留法规条目号。

表 4-1 各主要 GMP 法规和指南对变更管理规定的对比表

内容	2010 版中国 GMP	美国 GMP	欧盟/ 澳大利亚 GMP	加拿大 GMP 指南	ICHQ7	ICHQ10
变更定义			Annex 15 Glossary 变更控制是由适当学科合格代表对可能影响厂房、系统、设备或工艺的验证状态的变更提议或实际的变更进行审核的一个正式系统。其目的是为了使用系统维持在验证状态而确定需要采取的行动并对其进行记录。			
变更适用的范围	第二百四十九条 应建立操作规程规定原辅料, 包装材料, 质量标准, 检验方法, 操作规程, 厂房, 设施, 设备, 仪器, 生产工艺和计算机软件变更的申请, 评估, 审核, 批准和实施. 质量管理部门应指定专人负责变更控制.		Annex 15: 43	C02.011 Interpretation 4	13.10 (针对 API) 13.11	变更管理应贯穿整个产品生命周期, 在产品生命周期的不同阶段, 变更管理应用的程度不同, 商业生产阶段应建立正式的变更管理系统
变更分类	第二百五十条 任何申请的变更都应评价其对产品质量的潜在影响. 企业可以根据变更的性质, 范围, 对产品质量潜在的影响程度将变更分类(如主要, 次要变更). 判断变更所需的验证, 额外的检验以及稳定性考察应有				13.13	

变更申请	科学依据.					
	第二百五十一条 任何与本规范有关的变更经申请部门提出后,应由质量管理部门评估、审核和批准。制定变更实施的计划,明确实施的职责分工,并监督实施。变更实施应有相应的完整记录。	211.100	Annex 15: 44 强调变更的评估应包含“风险分析”	C02.015 Interpretation 5	13.12 13.17 影响 API 质量的变更 应及时通知相应的制剂生产商	
	变更评估 (包括确定是否需要再验证等工作)				● 基于风险的评估 ● 基于知识的评估 ● 由不同领域的专家评估 ● 应评估对注册的影响	
变更批准	第二百五十条 任何申请的变更都应评价其对产品质量的潜在影响。.....判断变更所需的验证,额外的检验以及稳定性考察应有科学依据。					
变更实施	第二百四十八条 企业应建立变更控制系统,对所有影响产品质量的变更进行评估和管理。需要经药品监督管理部门批准的变更应在得到批准后方可实施。 第二百五十三条 变更实施时,应确保与变更相关的文件均已修订。				13.14	
变更实施后的评估	第二百五十二条 改变原辅料,与药品直接接触的包装材料,生产工艺,主要生产设备以及其它影响药品质量的主要因素时,还应发生变更实施后最初至少三个批次的药品质量进行评估。如果变更可能影响药品的有效				13.15 13.16	变更执行后,应评估是否达到预期的目的,是否对产品质量产生不良影响。

	期, 则质量评估还应包括对变更实施后生产的药品进行稳定性考察.					
文件和记录	第二百五十四条 质量管理 部门应保存所有变更的文件和记录. 第二百四十八条 企业应建立变更控制系统,..... 第二百四十九条 应建立操作规程规定.....变更的申请, 评估, 审核, 批准和实施. 第二百五十一条变更实施应有相应的完整记录	211.100	Annex 15: 44	C02.015 Interpretation 5	13.10 13.11	
人员	第二百四十九条质量管理 部门应指定专人负责变更控制. 第二百五十一条变更 经申请部门提出后, 应由 质量管理部评估, 审核和 批准, 制定变更实施的计划, 明确实施的职责分工, 并监督实施.	211.100..... 由 合适的部门起 草、审核和批准 并由质量控制 部门审核和批准		C02.015 Interpretation 5	13.12..... 由 合适的部门 起草、审核和 批准并由质量 部门审核 和批准	

从上表可以看出：

- 中国的规定在详细程度和内容上与 ICHQ7 基本一致，唯一不同之处是 ICHQ7 针对 API 的变更管理。而中国的规定是适用于药品。
- 欧美对于变更管理的规定只有简短的几条，主要强调变更控制的目的是要确保系统处于验证状态，同时提到风险分析。
- ICHQ10 代表了最新的管理理念。强调变更管理应贯穿产品生命周期、基于知识和风险的评估方法和变更管理系统的有效性

以下是各主要法规关于变更管理规定的摘录：

《药品生产质量管理规范》2010 修订版：

第十章 质量控制与质量保证

第四节 变更控制

第二百四十八条 企业应建立变更控制系统，对所有影响产品质量的变更进行评估和管理。需要经药品监督管理部门批准的变更应在得到批准后方可实施。

第二百四十九条 应建立操作规程规定原辅料，包装材料，质量标准，检验方法，操作规程，厂房，设施，设备，仪器，生产工艺和计算机软件变更的申请，评估，审核，批准和实施。质量管理部门应指定专人负责变更控制。

第二百五十条 任何申请的变更都应评价其对产品质量的潜在影响。企业可以根据变更的性质，范围，对产品质量潜在的影响程度将变更分类(如主要，次要变更)。判断变更所需的验证，额外的检验以及稳定性考察应有科学依据。

第二百五十一条 任何与本规范有关的变更经申请部门提出后，应由质量管理部门评估，审核和批准，制定变更实施的计划，明确实施的职责分工，并监督实施。变更实施应有相应的完整记录。

第二百五十二条 改变原辅料，与药品直接接触的包装材料，生产工艺，主要生产设备以及其它影响药品质量的主要因素时，还应对变更实施后最初至少三个批次的药品质量进行评估。如果变更可能影响药品的有效期，则质量评估还应包括对变更实施后生产的药品进行稳定性考察。

第二百五十三条 变更实施时，应确保与变更相关的文件均已修订。

第二百五十四条 质量管理部门应保存所有变更的文件和记录。

美国联邦法规 Part 211- cGMP 关于变更控制的规定：

211.100 为确保药品的特性、规格、质量和纯度，应建立书面的生产和工艺控制规程。这些书面的规程，包括**任何变更**，应由合适的部门起草、审核和批准并由质量控制部门审核和批准。

澳大利亚 / 欧盟 GMP：附录 15 关于变更控制的规定：

定义

变更控制是由适当学科的合格代表对可能影响厂房、系统、设备或工艺的验证状态的变更提议或实际的变更进行审核的一个正式系统。其目的是为了使系统维持在验证状态而确定需要采取的行动并对其进行记录。

变更控制

43. 对于起始物料、产品组分、工艺设备、工艺环境（或地点）、生产或检验方法的变化或任何其他影响产品质量或工艺重现性的变化，应有书面规程描述所应采取的行动。

44. 所有可能影响产品质量或工艺重现性的变更应提出正式的申请，并记录和认可。厂房、系统和设备的变更对产品的可能的影响应经过评估，包括风险分析。应确定是否需要再确认和再验证以及再确认和再验证的程度。

加拿大 GMP 指南关于变更控制的解释：

C.02.011 解释 4. “对于可能影响产品质量或工艺重现性的生产工艺、设备或物料的变更应经过验证后才可执行。”

C.02.015 解释 5. “应建立变更控制系统以提供持续的工艺优化的机制和保障持续控制状态。所有变化应经过适当的记录、评估和质量控制部门的批准并能识别其生效日。任何重大的变化可能需要再验证。”

ICH Q7 step 4 关于变更控制的规定：

13. 变更控制

13.10 应建立正式的变更控制系统以评估所有可能影响中间体或活性成分的生产和控制的变更。

13.11 应建立书面的规程对原料、质量标准、分析方法、厂房、支持系统、设备（包括计算机硬件）、工艺步骤、标签和包装材料及计算机软件的变更的识别、文件记录、适当的审核和批准做出规定。

13.12 任何 GMP 相关的变更提议应由合适的部门起草、审核和批准并经质量部门的审核和批准。

13.13 应评估变更对中间体或活性成分质量的潜在影响。应对变更进行分类以确定适当的检验、验证和文件的水平。根据变更的性质和范围，以及变更对工艺的影响程度，对变更进行分类（例如，主要或次要）。判断变更所需的额外的检验和验证，应有科学依据。

13.14 执行已批准的变更时，应有适当的措施确保所有受影响的文件得到修改。

13.15 变更执行后，应对变更后首次生产的或检验的产品批次进行评估。

13.16 应评估关键变更对复检期或效期的潜在影响。如果必要，应对变更后的中间体或活性成分取样进行加速稳定性考察或将其加入稳定性监测项目中。

已建立的变更控制程序应能确保影响活性成分质量的变更及时通知相应的制剂生产商。

ICHQ10 “制药质量体系” 关于变更管理的描述

ICH Q10 制药质量体系 第 12 版

Iii) 变更管理系统

革新创造，持续改进，工序能力和产品质量检测及改进预防行动促进了变更。为了更好地评估，批准和执行这些变更，企业应建立有效的变更管理系统。通常首次提交注册文件之前和提交注册文件之后的变更管理程序会有所不同，对已注册文件的变更，可能需要遵守地区法规的要求。

变更管理系统应能确保及时有效地进行持续改进，同时确保不会产生不良的后果。

变更管理系统应包括下列内容，并与产品生命周期的不同阶段相适应：

- （1）应使用质量风险管理的方法对变更进行评估。评估的水平和形式应与风险水平相适应。应按照地区法规的要求，评估并确定变更是否影响注册。
- （2）所有变更应进行适当的评估。应评估变更对上市许可的影响，包括设计空间，已建立的，和/或基于目前对产品和工艺的理解。正如 ICHQ8 中所指出的，在设计空间范围内的变动不认为是变更（从注册文件角度）。但是从制药质量体系的观点看，所有变更都应经过企业变更管理系统的评估。
- （3）变更应由不同领域，例如，药物研发，生产，质量，注册事务和医学领域的具有足够经验和知识的专家组进行评估，以确保变更在技术上的合理性。并应建立预期的可接受的标准。
- （4）执行变更后，应评估变更是否已达到预期的目的，是否对产品质量产生不良影响。
- （5）对于已上市产品的变更应评估对注册申请/批准的影响。

表 4-2 变更管理系统在整个产品生命周期中的应用

研发	技术传递	生产	产品终止
变更是研发过程中固有的部分,应进行记录;变更管理的程度应随产品研发的不断推进而增强。。	技术传递过程中对工艺的调整应有记录和管理。	商业生产阶段应建立正式的变更管理系统。质量部门应对其进行监管以确保适当的基于科学和风险的评估。	产品终止后的任何变更应经过适当的变更管理程序。

【技术要求】

- 基于知识的评估
- ICHQ10 “制药质量体系” 关于变更管理的描述中强调: 对变更的评估应当基于对产品和工艺的知识。
- ICHQ8 “药物研发” 讨论了质量源于设计（QbD），其中包括设计空间的确定，即在设计空间范围内生产，产品可以符合预定的质量特性。在设计空间范围内变动不认为是变更。设计空间最初是基于研发过程中的变更而获得的知识确立的。但随后却是通过产品生命周期过程中的变更而获得的知识重新界定的。并使用这些知识建立工艺、质量标准

和控制方法。生命周期中获得的额外的知识可以用来扩大设计空间。

设计空间在 ICHQ8 中被定义为“被证明能够提供质量保证的输入变量和工艺参数的多维联合和相互作用。在设计空间范围内操作，产品将符合设定的质量特性。”所以在设计空间以外的对“输入变量”或“工艺参数”的任何改变将被认为是变更。因此，基于知识的变更控制系统的关键是确定用来定义设计空间的这些输入变量和工艺参数，并了解这些“输入变量”或“工艺参数”的变化带来的影响。输入变量的例子可以包括：原辅料、厂房和设备、分析方法、工艺步骤和支持系统。可能影响这些输入变量的变更包括：质量标准的变更、供应商的变更、包装材料的变更、计算机软件和硬件的变更、指导书和规程的变更。质量标准的变更必须基于对质量标准中定义的物料的关键指标的了解和变更可能对物料、工艺、产品和患者带来的潜在影响的评估。

- 基于风险的评估

ICHQ10“制药质量体系”关于变更管理的描述中强调：对变更的评估应当使用质量风险评估的方法。

评估变更对质量、工艺、系统、文件、培训，EHS 等各方面的潜在影响可以使用风险评估方法。以变更对工艺验证的影响为例：在确定是否需要验证，验证的程度如何（包括，确定验证批次、多剂型多剂量的产品确定验证的剂型和剂量、采用的验证方法：前瞻性验证、回顾性验证，还是同步验证，验证某个生产步骤还是整个工艺全验证，等）可以使用风险评估方法。

ICHQ9“质量风险评估”讨论了风险评估的方法、程序和工具。本指南 6. 质量风险管理中亦详细描述了实施风险评估的具体步骤。可参照执行。

【实施指导】

4.1 定义

欧盟 GMP 指南附录 15 的术语表中关于变更控制的定义如下：

变更控制是由适当学科的合格代表对可能影响厂房、系统、设备或工艺的验证状态的变更提议或实际的变更进行审核的一个正式系统。其目的是为了使系统维持在验证状态而确定需要采取的行动并对其进行记录。

4.2 适用范围

任何可能影响产品质量或重现性的变更都必须得到有效控制，变更的类型包括但不限于如下所列：

- 原辅料的变更
- 标签和包装材料的变更
- 处方的变更
- 生产工艺的变更
- 生产环境（或场所）的变更
- 质量标准的变更
- 检验方法的变更
- 有效期，复检日期，贮存条件或稳定性方案的变更
- 验证的计算机系统的变更

- 厂房、设备的变更
- 公用系统的变更
- 产品品种的增加或取消
- 清洁和消毒方法的变更
- 其他

不涉及产品的其他变更不在本文讨论范围内。

4.3 分类

根据变更的性质、范围和对产品质量潜在的影响程度以及变更是否影响注册、变更时限等，可以有不同的分类方法，公司可根据自身实际情况选择适当的分类方法。变更分类包括但不限于如下所列：

- 主要变更：对产品关键质量特性可能有潜在的重大影响，并需要主要的开发工作（如：稳定性试验、对比试验和再验证等）以确定变更的合理性。
- 次要变更：对产品的关键质量特性不大可能产生影响，亦不会使生产工艺发生漂移，因而无需主要的开发工作便可批准执行的变更。
- 涉及注册的变更：超出目前注册文件的描述，需要报告或报送药品监督部门批准的变更。
- 不涉及注册的内部变更：注册文件中无描述或在注册文件描述的范围内，无需报送药品监督部门批准的变更。
- 永久变更：批准后将长期执行的变更。
- 临时变更：因某种原因而作出的临时性的改变，但随后将恢复到现有状态。

4.4 程序

A. I 级变更程序（不影响注册的内部变更程序）

任何变更都应该经过如下程序：

- 变更申请
- 变更评估
- 变更批准
- 跟踪变更的执行
- 变更效果评估
- 变更关闭

（1）变更申请

变更发起人应起草一份变更申请，变更申请至少包括但不限于如下内容：

- 变更描述
- 变更理由

- 受影响的文件和产品
- 受影响的生产厂、承包商、API 的接收厂和客户等
- 支持变更的追加文件
- 行动计划
- 变更申请人和批准人的签名

变更申请应首先提交变更系统管理员进行编号、登记和审核，合格后交相关部门和人员间进行传阅和评估。

(2) 变更评估

变更应由相关领域的专家和有经验的专业人员组成专家团队进行评估，例如由生产，质量控制，工程，物料管理，EHS，药政法规和医学部门的人员等组成专家团队评估变更可能带来的影响并确定应采取的行动包括是否需要开发性的研究工作以确保变更在技术上的合理性。这些开发性的工作可能包括但不限于如下内容：

- 稳定性研究
- 生物等效性研究
- 验证和（或）确认研究
- 小规模和（或）试验批生产

应制定预期可接受的评估标准。可接受的标准应根据产品质量标准、结合相关的验证、稳定性、溶出对比等通用指南而制定，并应在研究方案中描述并经过质量和相关部门的批准。

可以使用质量风险管理系统来评估变更，评估的形式和程度应与风险水平相适应。

应评估变更是否会对注册产生影响。不涉及注册的变更可以按内部程序批准。涉及注册的变更应按“B. II 级变更程序（涉及注册的变更程序）”操作。

评估的结果应由相关部门和质量负责人批准。

(3) 变更批准

批准变更至少要提供如下信息：

- 开发性工作所产生的所有支持数据
- 需要的其他文件和信息
- 变更批准后应采取的行动（例如：修改相关文件、完成培训）
- 行动计划和责任分工

变更必须得到相关部门和质量部门的批准。

变更如果影响到其他生产厂、承包商、API 的接收厂和客户等，则应通知外部并获得其认可。

(4) 变更执行

只有得到书面批准后，方可执行变更。应建立起追踪体系以保证变更按计划实施。

(5) 变更效果的评估

变更执行后应进行效果评估，以确认变更是否已达到预期的目的。对于次要或明显的变更评估可以作为变更执行过程的一部分。但是，对于影响和范围较大的变更，评估要在得到了适当数据的基础上进行。

(6) 变更关闭

当变更执行完毕，相关文件已被更新，重要的行动已经完成，后续的评估已进行并得出变更的有效性结论后，变更方可关闭。

B. II 级变更程序（涉及注册的变更程序）

涉及注册的变更除需经过内部审批外，还需通过相关市场的药监部门的批准。通常，涉及注册的变更还需提供如下附加方面的信息：

- 受影响的市场
- 变更的注册要求
- 跨国公司的全球性审批
- 制备注册文件
- 申请注册的策略
- 注册批准后的通知
- 存在不同批准时限的全球性变更的执行策略

世界各地或国家对于涉及注册的变更有不同的分类、注册文件的要求和报告、备案或注册审批的规定。应遵守不同地区或国家的要求。涉及国内变更注册应符合 242 号令的规定。

C. 委托生产的变更

委托生产的变更应依据委托方和受托方所签署的协议执行，但最低限度是 II 级变更需要报告委托方并通过委托方获得药监部门的批准后，受托方才能实施。

D. 小结

任何影响产品质量或注册的变更应通过正式的变更程序加以控制。变更控制系统应包括从变更申请、到执行和效果评估的全过程。所有涉及注册的变更还应通过药监部门的批准。

【要点备忘】

(1) 谁来发起变更？

变更通常由变更发生的部门发起，例如：

- | | |
|-----------------|---------|
| ○ 生产工艺，处方，设备的变更 | 生产部负责 |
| ○ 质量标准、检验方法的变更 | 质量部负责 |
| ○ 原辅料供应商的变更 | 物料管理部负责 |
| ○ 计算机系统的变更 | IT 负责 |
| ○ 公用系统变更 | 工程部负责 |

(2) 变更应评估哪些方面？

变更评估是变更控制系统中最重要的部分, 因为评估全面与否将直接影响到变更的结果。变更通常评估下列方面的内容:

- 对产品质量的影响
 - 质量标准
 - 检验方法及方法验证
 - 稳定性研究
 - 生物等效研究
 - 小规模和(或)试验批生产
 - 工艺验证
 - 杂质概况
 - 其他
- 对法规的影响
 - 是否影响注册
 - 是否需要 GMP 认证
- 对 EHS 的影响
- 对其他系统的影响
 - 标签和包装
 - 计算机系统
 - 培训系统
 - 文件系统
 - 质量协议
 - 通用工程系统
 - 物料管理
 - 其他

(3) 谁来审核批准变更?

- 变更控制系统的管理员应负责变更申请文件的形式审查, 即确保表格填写齐全, 内容准确, 所附资料完整, 符合规程的要求。
- 各领域的专家应负责评估变更对本领域可能带来的影响。例如, 质量和生产专家负责评估变更对产品质量的影响; 法规专家将评估变更是否影响注册, 是否需要 GMP 认证。EHS 专家将评估变更对 EHS 方面的影响, 等等。
- 最终批准应由质量负责人和相关部门负责人批准。

(4) 何时执行变更?

- 对于不影响注册的内部变更, 在得到内部批准后即可执行变更。

- 对于影响注册并涉及多个市场的变更，不仅需要内部批准，还应得到不同国家的注册批准才可执行变更。因为产品注册在不同国家的批准时间不同，因而应制定适当的变更执行的策略。执行策略包括但不限于如下所列：
 - 在获得所有市场批准后执行变更。如果可能，应尽量采用此策略。
 - 保留两套程序。对获得变更批准的市场，执行变更；未获得变更批准的市场，执行旧的程序；
 - 建立充足库存以确保供应未获得变更批准的市场；对已获得变更批准的市场，执行变更；
 - 对已获得变更批准的市场执行变更；不能向未获得批准的市场供应变更的物料。
 - 在未获得所有受影响的市场的批准前，如果考虑执行变更，应进行风险评估。并确认变更至少已经报送所有受影响的市场。同时在产品投放市场前还应考虑当地法规的要求和限制规定。

(5) 变更效果的评估

与产品质量相关的重大变更执行后，应评估其效果。目的是为了确认变更是否已经达到预期的目的，而未产生不良的后果。这是人们容易忽略的环节，但却是非常重要的内容。因为批准变更时由开发性研究所获得的支持性数据十分有限。仍需变更执行后积累适当数据作进一步确认。中国 2010 版 GMP 要求变更执行后至少进行最初三个批次的药品质量评估，如果变更可能影响药品的有效期，则质量评估还应包括对变更实施后生产的药品进行稳定性考察。企业对产品的长期的监测数据：如，使用质量系统中的一些重要的工具包括：偏差报告、投诉处理、年度数据回顾及工序能力和产品质量的持续监测等将为产品变更后的质量提供有力的证据和反馈。通过以上评估，如果发现任何质量相关的问题，应进行调查并确认是否是变更所引起的。如果是，应重新评估变更并作出处理行动。

【实例分析】

● 实例 1

美国 FDA cGMP 检查中发现的有关变更管理方面的问题举例：

- Inadequate standard operating procedures to ensure that records are included with validation documentation, maintained and updated when changes were made.
标准操作规程不足以确保发生的变更随验证文件记录、保存并更新。
- Our inspection revealed the following deviations from cGMP: failure to coordinated change control programs for different departments.
检查发现：变更控制程序缺乏不同部门间的配合。
-and to assure that such procedures, including any changes, are reviewed and approved by the appropriate organizationanl units and reviewed and approved by quality control in that written procedures do not provide for Quality Compliance Group review and approval prior to the initiation of reporcessing
.....应确保这样的程序，包括任何变更，应经过适当部门的审核和批准，并经过质量控制部门的审核和批准。在返工开始前，未能有质量部门进行审核和批准。

- We have reviewed your response to observation 5a and the revised SOP. It is our view that virtually all reworks, in the absence of a previously approved protocol, would constitute changes that have substantial potential to have an adverse effect on the identity, strength, quality, purity, or potency of the product pursuant to 21 CFR 601.12(b)

我们审核了贵公司对问题 5a 的回答以及更新后的 SOP。我们的意见是：依据 21CFR601.12 (b)，事实上，在没有事先批准的方案下进行的所有的返工都可能引起变化，以致对产品的特性、规格、质量、纯度和含量产生潜在的不良影响。

- The system design documentation has not been maintained or updated throughout the life of the software dating back to 1985 despite significant changes and modification that have taken place. These include program code, functional/structural design, diagrams and text.

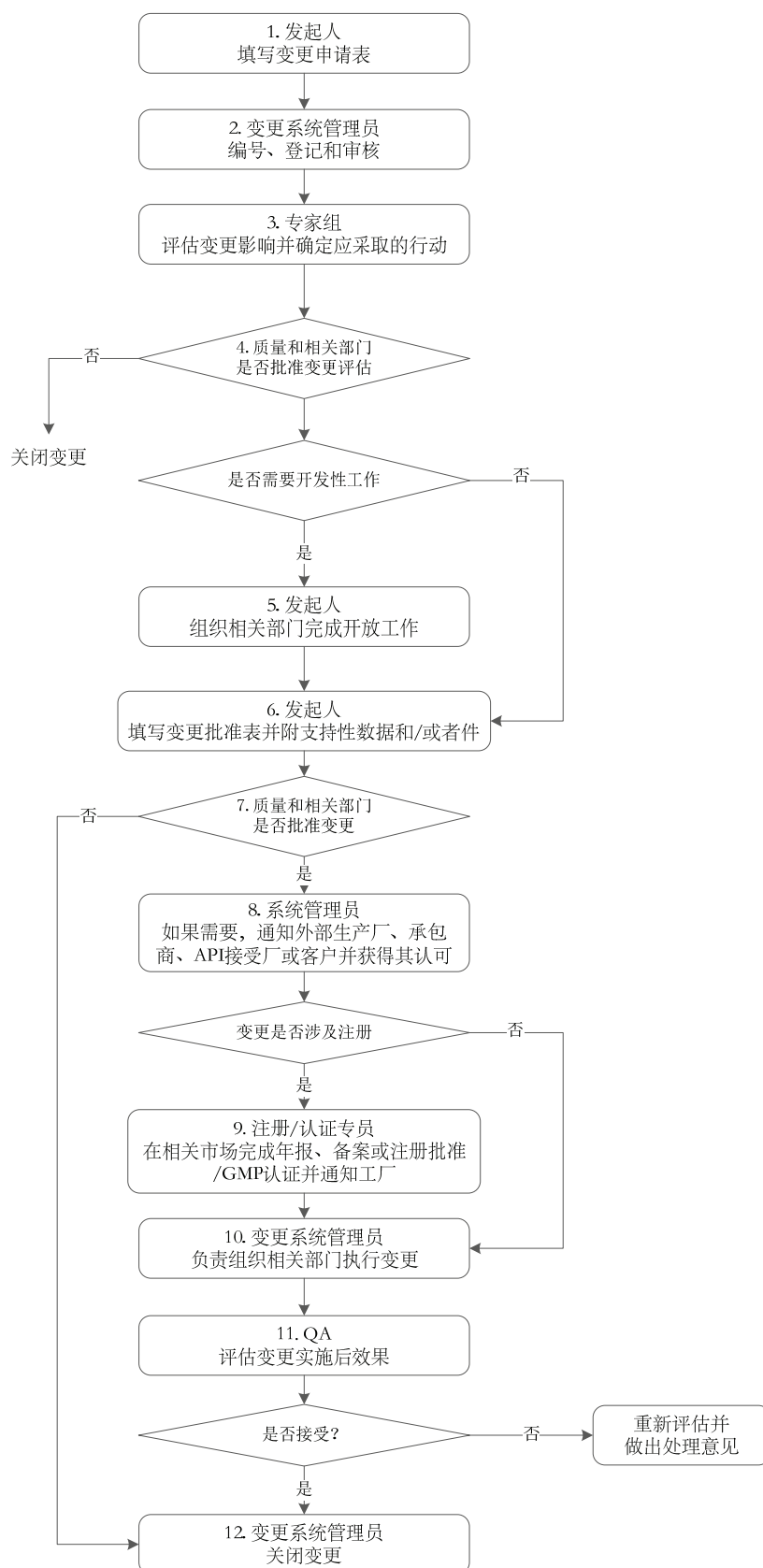
自 1985 年至今，在软件的整个生命周期中，尽管发生了显著的变更和修改，但却没有对系统设计文件进行维护或更新。这包括程序代码，功能/结构设计，图表和文字。

- 实例 2

以下内容仅作为变更管理流程示例，企业应结合自身实际采用预先批准的变更流程进行变更控制。

(1) 变更流程

图 4-1 典型的变更管理流程



* 变更的评估、审核和批准过程中，如果发现提交的表格信息不足、所附文件资料不全或存在其他问题，文件将被返回至变更发起人，直至其补充完整、符合要求才可进入下一步骤。所以审核批准可能是一次或多次的过程。

(2) 变更申请表

表 4-3 某企业变更申请表

公司	变更申请表 第 X 页， 总页码 X-	变更编号:
----	----------------------------	-------

变更题目:

变更类型:

产品/物料名称: 涉及的受控文件号: 受影响的产品:

变更描述:

变更前:

变更后:

理由:

附件:

变更发起人/日期:

变更影响评估:

评估人/日期

对产品质量的影响

- 质量标准
- 检验方法及方法验证
- 稳定性研究
- 生物等效研究
- 小规模和（或）试验批生产
- 工艺验证
- 杂质概况
- BSE/TSE
- 其他

对法规的影响

- 是否影响注册
- 是否需要 GMP 认证

对其他系统的影响

- EHS
- 标签和包装
- 计算机系统
- 培训系统
- 文件系统
- 质量协议
- 通用工程系统
- 物料管理
- 其他

受影响的生产厂/承包商/API 的接收厂/客户:			
受影响的市场:			
根据评估结果制定行动计划 (包括开发性工作和其他行动):			
任务	部门	负责人	预计完成日期
1			
2			
3			
4			
5			

批准选项		审阅人签名/日期	意见
变更系统管理员	批准 ☐ 否决 ☐		
☐ 生产负责人	批准 ☐ 否决 ☐		
☐ 物料管理部 负责人	批准 ☐ 否决 ☐		
☐ 工程部负责人	批准 ☐ 否决 ☐		
☐ 质量部负责人	批准 ☐ 否决 ☐		
☐ 其他	批准 ☐ 否决 ☐		

(3) 变更批准表

公司	变更批准表 - 第 267 页, 总页码 1-	变更编号:
变更题目:		变更类型:

变更内容:

理由:

支持性文件:

执行变更需采取的行动

部门

负责人

预计完成日期

1。

2。

3。

4。

5。

变更发起人/日期:

批准选项		审阅人签名/日期	意见
变更系统管理员	批准 ☐ 否决 ☐		
☐ 生产部负责人	批准 ☐ 否决 ☐		
☐ 物料管理部 负责人	批准 ☐ 否决 ☐		
☐ 工程部负责人	批准 ☐ 否决 ☐		
☐ 质量部负责人	批准 ☐ 否决 ☐		
☐ 其他	批准 ☐ 否决 ☐		

(4) 变更执行追踪表

公司	变更执行追踪表 - 第 268 页， 总页码 1-	变更编号:
----	------------------------------	-------

日期:

题目:

执行变更需采取的行动:

部 门	任务	责任人	预计完成日期	结果
-----	----	-----	--------	----

☐ 生产部				
☐ 质量部				
☐ 物 料 管 理 部				
☐ 工程部				
☐ 其他				

变更效果评估（如果需要）：

QA 签字/日期

变更关闭：
执行变更相关的所有行动已经完成，可以关闭。

变更系统管理员签

字/日期

5 系统持续改进

5.1 概述

质量管理体系的持续改进分为三个层面：个体性缺陷的补救（或改正）措施；纠正措施及预防措施；管理系统自身的不断优化和改进。

- 个体性缺陷：个体性缺陷的管理见本指南《第三章：质量保证要素》，本章不再论述。
- 纠正措施及预防措施（CAPA³⁰）：

针对质量活动中发生或发现的不符合事项或具有潜在不符合趋势（包括：投诉、偏差、OOS、内外部审计发现的缺陷、趋势分析发现的潜在趋势等），不能仅仅只对个体缺陷实施纠正，应进一步分析是否在此项管理中存在共性缺陷³¹，找出其根本原因并采取预防措施。此类不符合或缺陷很多时候表现为同类缺陷反复、多部门发生。如：同一设备反复出现故障，重复发生的质量投诉或偏差等。这种情况预示着：程序本身可能存在缺陷、而造成缺陷的根本原因没有消除。CAPA 系统不仅从个体性缺陷的角度，结合具体问题采取纠正措施和预防措施，而且通过对单一缺陷的统计、分析评估、追踪管理，进而发现共性的缺陷并采取纠正措施和预防措施，从而实施持续改进。本章 5.2 节将详细阐述 CAPA 的要求和实施方法。

- 管理评审：

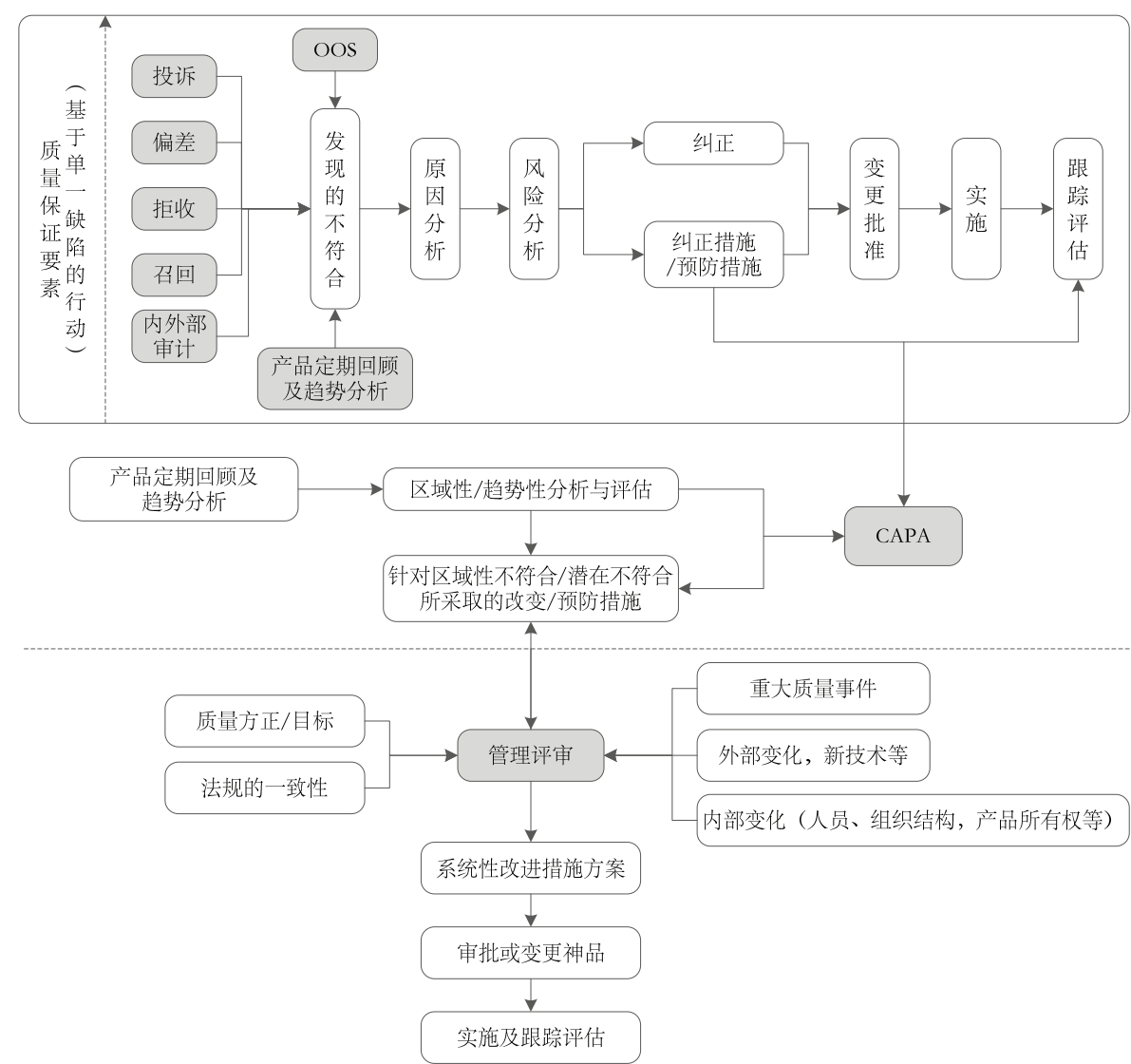
实现质量管理体系的目标，是追求质量管理体系绩效的必然结果。因此，质量方针、目标是否适宜、完成情况如何，质量体系³²各要素及其程序之间、体系内部和外部的要素之间是否协调一致，资源配置是否合理等，也要被评估、审核、纠正和预防，以使质量管理体系始终适宜且运行有效。管理评审正是对管理体系本身的绩效、适宜性和有效性进行评审，从而实施持续改进。本章 5.3 节将详细阐述管理评审的要求和实施方法。

³⁰ CAPA: Corrective Actions and Preventive Actions 改进和预防活动的总称

³¹ 缺陷：未满足与预期或规定用途有关的要求（ISO9000:2000）。

³² 体系(系统)：相互关联或相互作用的一组要素（ISO9000:2000）。

图 5-1 三个层面的持续改进之间的关系



5.2 纠正和预防措施

【背景介绍】

CAPA 体系最初没有在欧盟 GMP 指南中说明。但是在某些程序中，如偏差处理程序，CAPA 的方法实际上一直在使用着，尽管不是作为一个独立的 CAPA 体系为人所知的。事实上，大多数情况下，导致缺陷的根源不会是单一的、孤立的，因此，纠正措施和预防措施往往涉及到如：程序、培训、资源等要素的纠正和更新，即：表现为区域性的行动。CAPA 在医疗器械领域的法规及 ISO 9001 以及 FDA CFR 820 中是作为一个体系要素的，但是在制药行业，CAPA 体系日益被用作一个单独的管理管理工具。

在生产、质量控制以及系统运行的过程中经常会有不期望的情况发生，那么除了进行纠正消除现实的危害以外，也必须采取纠正措施和预防措施，以确保相同或类似的危害不再发生。

因此，在多数情况下纠正之后要有纠正措施和预防措施，例如在进行如下处理时：

- 偏差
- 拒收
- 召回
- OOS
- 投诉
- 内部或外部审计检查的缺陷项
- 趋势分析

首先要进行补救或改正，随后要采取纠正措施和预防措施。这个体系叫 CAPA 体系（纠正和预防措施）。一般而言，在程序或产品出现问题时必须始终按照 CAPA 体系的方法进行管理。

【法规要求】

《药品生产质量管理规范》2010 修订版：

第十章 质量控制与质量保证

第六节 纠正和预防措施

第二百六十条 企业应建立纠正和预防措施系统，对投诉、召回、偏差、自检或外部检查结果、工艺性能和质量监测趋势等进行调查并采取纠正和预防措施。调查的深度和形式应与风险的级别相适应。纠正和预防措施系统采用的方法应能改进产品和工艺，增进对产品和工艺的理解。

第二百六十一条 企业应建立实施纠正和预防措施的操作规程，内容包括：

- 1.对投诉、召回、偏差、自检或外部检查结果、工艺性能和质量监测趋势以及其它来源的质量数据进行分析，确定已有和潜在的质量问题。必要时，应采用适当的统计学方法；
- 2.调查与产品、工艺和质量保证系统有关的原因；
- 3.确定所需采取的纠正和预防措施，防止问题的再次发生；
- 4.评估纠正和预防措施的合理性、有效性和充分性；
- 5.对实施纠正和预防措施过程中所有发生的变更应予以记录；
- 6.确保相关信息已传递到质量授权人和预防问题再次发生的直接负责人；
- 7.确保相关信息及其纠正和预防措施已通过高层管理人员的评审。

第二百六十二条 实施纠正和预防措施应有文件记录，并由质量管理部门保存。

5.2.1 术语及定义

在制药行业，对纠正和预防措施的常见的理解是：

表 5-1 制药行业对纠正和预防措施常见的理解

纠正措施	纠正措施是指为直接消除所发现的问题所采取的措施。
预防措施	预防措施是指为防止所发现的错误或缺陷在将来重复发生，或防止该错误或缺陷更严重而采取的措施。

DIN EN 9000:2000 的定义与上述定义有所不同：

表 5-2 DIN EN 9000:2000 对纠正和预防措施的定義

DIN EN 9000:2000 中不合格、纠正和预防措施的定義
3.6.2 不合格（不符合） nonconformity 未满足要求（3.1.2）
3.6.5 纠正措施 为消除已发现的不合格(3.6.2)或其他不期望情况的原因所采取的措施 ■ 注 1：一个不合格可以有若干个原因。 ■ 注 2：采取纠正措施是为了防止不合格再发生，而采取 <u>预防措施</u> (3.6.4)是为了防止不合格发生。 ■ 注 3：纠正(3.6.6)和纠正措施是有区别的。
3.6.6 纠正 为消除已发现的 <u>不合格</u> (3.6.2)所采取的措施 ■ 注 1：纠正可连同 <u>纠正措施</u> (3.6.5)一起 <u>实施</u> 。 ■ 注 2： <u>返工</u> (3.6.7)或 <u>降级</u> (3.6.8)可作为纠正的 <u>示例</u> 。
3.6.4 预防措施 为消除潜在 <u>不合格</u> (3.6.2)或其他潜在不期望情况的原因所采取的措施 ■ 注 1：一个潜在不合格可以有若干个原因。

在美国医疗器械法规 CFR 21 Part 820.100，ICH Q7A，2010 年新版中国 GMP 中均未以定义的形式论述“纠正措施”和“预防措施”。

在 FDA 质量体系指南和 ICH Q10 中均给出了具体的定义，FDA 质量体系指南中的定义与 ISO 9000:2005 和 CFR 21 Part 820.100 基本一致，但针对“不合格”和“改正”做了少量调整。

表 5-3 FDA 对纠正和预防措施的定義

FDA 质量体系指南的定义

Non-conformity – A deficiency in a characteristic, product specification, process parameter, record, or procedure that renders the quality of a product unacceptable, indeterminate, or not according to specified requirements
CAPA – Corrective and preventive action: A systematic approach that includes actions needed to correct (“correction”), prevent recurrence (“corrective action”), and eliminate the cause of potential nonconforming product and other quality problems (preventive action) (21CFR 820.100)
Correction – Repair, rework, or adjustment relating to the disposition of an existing discrepancy 改正 –为消除已发现的不合格所采取的修理、重新加工或调整（等）措施
Corrective Action – Action taken to eliminate the causes of an existing discrepancy or other undesirable situation to prevent recurrence
Preventive Action – Action taken to eliminate the cause of a potential discrepancy or other undesirable situation to prevent such an occurrence

ICH Q10 直接引用了 ISO 9000:2005 关于纠正措施和预防措施的定义。

表 5-4 ICH Q10 对纠正和预防措施的定義

ICH Q10 的定义
Corrective Action: Action to eliminate the cause of a detected non-conformity or other undesirable situation. NOTE: Corrective action is taken to prevent recurrence whereas preventive action is taken to prevent occurrence. (ISO 9000:2005) 纠正措施 为消除已发现的不合格或其他不期望情况的原因所采取的措施 ■ 注：采取纠正措施是为了防止不合格再发生，而采取 <u>预防措施</u> 是为了防止不合格发生。
Preventive Action: Action to eliminate the cause of a potential non-conformity or other undesirable potential situation. NOTE: Preventive action is taken to prevent occurrence whereas corrective action is taken to prevent recurrence. (ISO 9000:2005) 预防措施 为消除潜在 <u>不合格</u> (3.6.2)或其他潜在不期望情况的原因所采取的措施 ■ 注：采取预防措施是为了防止不合格发生，而采取 <u>纠正措施</u> (3.6.5)是为了防止不合格再发生。

制药企业在建立 CAPA 程序时，应明确定义本公司采用的术语。一个趋势是各国的制药行业法规都在向 ICH 指南看齐，而 ICH 指南趋向于与 ISO 标准取得一致，因此，尽管不

是强制性的（因为 2010 年新版中国 GMP 中没有定义），建议企业采用 ICH Q10 和 ISO 标准中的术语定义。

在审计或检查时，弄清楚被考察的公司使用的术语的具体内容是很重要的，这可以防止对该公司 CAPA 系统的结构产生大的误解。

【实施指导】

5.2.2 CAPA 系统的设计

CAPA 系统通常有下列两种常见的类型，但并不排斥其他模式。企业可以根据自身的特点，设计符合自己的 CAPA 体系。

● 集中型 CAPA 系统

即企业建立一个统一的 CAPA 程序，该程序明确定义与其上游输入系统（如偏差、投诉等）的关系，从企业定义的某个环节开始，原来分散在各个独立系统中的 CAPA 活动就集中到一个整合的 CAPA 系统中进行统一跟踪和管理，上游输入系统与（集中型）CAPA 系统通过各个事件或项目的唯一识别编号清楚地联系起来。

下表是集中型 CAPA 系统的管理表格举例

表 5-5 集中型 CAPA 系统管理表格

分散输入					集中管理				
独立系统	识别编号 (ID)	事件或项目	根本原因调查	改正	纠正措施	预防措施	完成情况跟踪	有效性评估	CAPA 最终关闭
投诉									
召回									
偏差									
OOS									
自检									
外部检查									
供应商审计									
工艺性能									

和质量监测趋势										
其它来源										

这种体系的优点：集中统一的处理、统计、跟踪和关闭，强化了在持续改进各个上游输入系统的功能的同时，能从区域的角度评估并采取改进和预防措施，能够更容易地给公司质量管理部门和管理层提供关于所有 CAPA 的全面情况，更方便进行整体性的统计分析和绩效评价；

这种方式保留了各个上游输入系统的独立性和灵活性，每个系统都可以根据自身的特点进行设置和管理。

其缺点是两个阶段的程序相互独立，为了将两个阶段联系起来必须通过唯一识别编号进行参照索引，也必须指定专人进行集中统计、跟踪。这也意味着在传递过程中信息可能丢失或传递错误，只有把两个阶段的所有文件汇总起来才能获得该 CAPA 清晰、完整的全面信息。

● 分散型 CAPA 系统

第二种情况是将 CAPA 体系分散于各个相关的体系中，即在在每一个独立系统的问题时，使用的同一份表格完成所有的 CAPA 活动直至最后关闭 CAPA。

下表是分散型 CAPA 系统的管理表格举例：

表 5-6 分散型 CAPA 系统管理表格

高层质量管理文件（例如《质量管理手册》）								
描述分散型 CAPA 系统的设计和整体结构								
从发现问题开始（输入），到最终关闭 CAPA 项目，整个过程的各项活动通过一份完整连续的表格完成。								
独立系统	识别编号 (ID)	事件或项目	根本原因调查	纠正	纠正措施 预防措施 (CAPA)	完成情况跟踪	有效性评估	CAPA 最终关闭
投诉								
召回								
偏差								
OOS								

自检								
外部 检查								
供应 商审 计								
工艺 性能 和质 量监 测趋 势								
其它 来源								

这种体系的优点是：CAPA 活动是一个具有漫长的、多个环节的质量管理过程，从发现问题开始，到最终关闭 CAPA 项目，大量的信息和活动通过一份完整连续的表格完成，可以避免不同阶段/系统之间进行传递时信息丢失或传递错误。

缺点是：不同子系统的水平可能参差不齐，分散型的 CAPA 体系无助于借助水平较高的系统将所有系统进行迅速地提高；另外，分散型 CAPA 系统需要借助额外的统计报告活动，才能发现区域性的缺陷，才能给公司质量管理部门和公司管理层提供一个清晰、全面的 CAPA 情况总结。

5.2.3 CAPA 程序的内容

无论企业选择哪种类型的 CAPA 体系，都应当在文件中明确描述体系的结构，定义相关的流程，规定相应的职责。这可以通过独立的 CAPA 程序，或者质量管理手册等文件中的描述来完成。包括：如何启动 CAPA 程序、如何报告和跟踪、职责分配、合适或如何评估 CAPA 的效果、如何管理 CAPA 过程中形成的文件、何时或如何同管理层沟通等。

如前面章节所述，偏差、投诉等问题通常需要一个由质量管理部门领导的跨职能（跨学科）团队进行调查处理，相同的团队可以负责其后续 CAPA 的管理。必要时，管理层的支持和批准也是 CAPA 所需要的。

- 就导致缺陷的原因而言，通常包括但不限于：
- 程序或要求缺陷，包括：没有规定或要求的描述不充分、与法规有差异、不具有可操作性等。如：缺乏设备维护程序、生产操作指导描述不清晰等。
 - 没有按要求执行，包括：培训或人员资格确认不充分、缺乏资源等。如：工艺参数设计与控制手段不匹配、偏差调查没有发现根本原因、未按批准的程序进行取样或检验等。

而针对这些缺陷的纠正和预防措施，通常包括但不限于：

- 改进员工培训效果、提高人员管理绩效
- 更新程序、操作指导、分析方法，增加内部控制标准等
- 改进职责分配
- 增加检查频次、改进检查的方式
- 增加资源投入、更新设备
- 优化工艺过程
- 改变工作优先级别

需要指出的是，加强培训并不是唯一的预防措施，在某些情况下，通过优化结构或是简化文件或程序也可以取得改进。

在极少数情况下，尽管对问题进行了彻底的调查，但不需要或者不能制定相应的预防措施，此类决策及其理由必须书面记录。这些记录对将来的 CAPA 决策具有很大的价值。

所有的纠正预防措施都应明确定义行动的具体内容（What to do），谁负责执行（Who to do），完成期限（When to complete the CAPA），谁负责跟踪其完成情况（Who to follow it up），谁负责评估其有效性（Who to evaluate its effectiveness），谁负责最终关闭该项 CAPA（Who to decide its final closure）。

CAPA 执行过程中，可能会与其它系统链接起来，比如变更系统、风险管理系统，在 CAPA 程序中应明确描述 CAPA 系统与其它系统的链接关系。

应制定各步骤的合理时限，如果在执行中超出期限，应给予特殊关注。

所有的 CAPA 行动都要进行跟踪直至执行完毕，并且在最终关闭之前应评估其有效性。

5.2.4 CAPA 系统的统计分析及应用

对于由调查研究质量管理要素活动中的发现而产生的纠正措施和预防措施，制药企业应通过管理体系来执行这些措施。应运用结构化的调查研究方法来确定根本原因。调查研究的努力水平和正式程度应与风险水平相当。

企业可以针对 CAPA 系统的运行情况进行各种统计分析，例如不同 CAPA 来源的比例及其变化趋势，每月/季度新增 CAPA 的数目及其变化趋势，每月/季度完成 CAPA 的数目及其变化趋势，以及其它可能的分析。企业应根据自身质量管理体系、品种和工艺的具体情况，选择对改进质量体系、工艺性能和产品质量真正有意义的项目进行统计分析。

分析的结果应及时报告企业管理层，并至少应在管理评审中予以评估。

CAPA 的方法应用应贯穿整个产品生命周期。CAPA 系列方法应使产品和工艺得到提高，产品和工艺的理解得到加强。

表 5-7 纠正措施和预防措施在整个产品生命周期内的应用

开发	技术转移	生产	产品终止
对于开发产品或工艺变量，CAPA 的方法是	CAPA 可被用作反馈、前馈和持续改	应运用 CAPA，并应	在产品终止后，应继续 CAPA。应考虑还在市

有用的。纠正措施和预防措施的方法能够被整合在反复设计和开发过程之中。	进的有效体系。	评估其效果。	场上的产品的影响及可能会受到影响的产品。
------------------------------------	---------	--------	----------------------

【实例分析】

● 实例 1

FDA 警告信

VI. Failure to establish and follow adequate written procedures applicable to the quality control unit [21 CFR 211. 22]. For example, [redacted] requires that QA verify implementation of corrective actions. Corrective action was not implemented in response to CAPA 05-00044, which was initiated in response to OOS investigation 05-1-2-0025. The OOS investigation, dated October 14, 2005 identified [redacted] The CAPA was issued on October 18, 2005 and QA verified corrective action on March 1, 2006. However, the proposed corrective action, [redacted] had not yet been implemented at that time. Effective corrective action, replacement of the scale, was not implemented until March 31, 2006, after three additional out of specification pre-fill assays were assigned the same root cause.

分析说明：该公司的 CAPA 程序要求 QA 部要对改进措施进行核查。该公司在 2005 年 10 月 14 日启动 OOS 调查，QA 在 18 日签署 CAPA，直到 2006 年 3 月 1 日 QA 才核查其改进措施，而此时，提议的改进措施仍然没有被实施，直到 2006 年 3 月 31 日才完成改进措施，在此期间又有三个批次的含量分析出现 OOS，其原因被发现与第一次相同。因此，检察官认为该公司的 CAPA 程序没有被执行。

5.3 管理评审

【背景介绍】

建立并保持质量管理体系的有效运行，是确保药品生产符合 GMP 要求的前提和基础。ISO 体系有明确的管理评审要求。2010 年版《中国药品生产质量管理规范》没有单独的条款就持续改进质量管理体系进行陈述。但下列法规要去对质量管理体系本身提出了要求。

质量管理体系本身也需要持续改进和不断完善。随着时间的推移，企业内部和外部环境会发生变化，质量方针和目标是否依然是适宜的是有效的、质量目标绩效如何、部门职责是否合适、各程序之间是否协调、资源配置是否合适等需要不断地进行评估和改进。各种质量要素的变化也会给质量管理以及产品质量本身带来影响。管理评审的目的正是就上述情况进行评估，以保持管理体系自身的适宜性、充分性和有效性。通过管理评审，使管理体系自身获得持续改进。公司应建立管理体系评审程序实施管理评审。

管理体系评审活动包括下列三个部分：

- 启动管理体系评审活动的时机;
- 管理评审的内容;

- 管理评审活动的成果。

【法规要求】

《药品生产质量管理规范》2010 修订版：

第一章 总则

第二条，药品生产应建立药品质量管理体系，包括影响药品质量的所有因素，是确保药品质量符合预定用途所需的有组织、有计划的全部活动总和。

第五条，企业可以采用经过验证的创新或改进的方法，达到本规范的要求。

解读：为了满足 GMP 要求，企业可以采取任何更加有效的方法，但该方法需要验证。

第二章 质量管理

第一节 原则

第六条，企业应建立并实施符合质量管理体系要求的质量目标，将药品注册中有关安全、有效和质量可控的所有要求，系统地贯彻到药品生产、控制及产品放行、发运的全过程中，确保所生产的药品适用于预定的用途，符合药品标准和规定的要求。

第七条，企业高层管理人员应确保实现既定的质量目标，各部门不同层次的人员以及供应商、经销商应共同参与并承担各自的责任。

第二节 质量保证

第九条，质量保证系统是质量管理体系的一部分。企业必须建立质量保证系统，以完整的文件形式明确规定，并监控其有效性。

【技术要求】

（1）管理评审程序启动的时机

当发生下列情况时，应启动管理评审程序：

- 有计划的一定的时间间隔，如，一年。
- 出现新的法规、指南、质量事件，可能会给质量管理体系运行带来影响时。
- 外部环境发生重大变化，影响到公司经营策略和方针时。
- 产品所有权（包括专利保护期等）的变化时。
- 公司组织机构、人员、生产结构（如：生产品种的改变、增加新的生产车间、引进或将某过程委托等）发生重大变化，可能会影响到质量管理体系有效运行时。
- 发生严重的质量事故、事件、投诉时。
- 新技术对质量管理体系可能带来影响时。

（2）管理评审的内容应当包括：

- 质量方针的适宜性；

- 质量体系目标的完成情况；
- 质量体系运行有效性的监测指标。

通过评估、分析下列反应质量体系运行有效性的指标，发现质量管理体系可能存在的系统性的缺陷或趋势，如：

- 分析客户投诉情况，从管理体系层面上关注是否存在类似风险、管理缺陷是否已经改进、预防机制是否有效等方面。
 - 偏差所反应的趋势或系统性问题。
 - CAPA 所反应的趋势或系统性问题。
 - 可能影响质量管理体系的变更及其实施效果。
 - 外部反馈的信息分析。
 - 自我评估活动，如：风险分析、趋势分析、内部审计等对质量管理体系的影响。
 - 外部评估活动，如：客户审计、当局审计、认证机构的审计等对质量管理体系的影响。
- 以往管理评审所制定的改进措施的跟踪评估

（3）管理评审的成果

管理评审的成果，应包括与以下方面有关的任何决定和措施：

- 质量管理体系及有关过程有效性的改进。
- 配置或重新分配资源、人员培训等。
- 修订质量方针、质量目标、程序等管理性文件。
- 以文件的形式，及时有效地将评审及相关活动的结果与管理层沟通，包括向更高级别的管理层通报。

【实施指导】

当 5.3.1 项所涉及的情况发生时，质量管理部门应首先评估其是否会对本公司现行的质量管理体系带来影响、影响有多大，或是单一、偶然性事件，还是反映出质量管理体系本身存在缺陷。如果质量管理部门经过评估后发现，可能需要进一步评估其、或其已经导致对质量管理体系的影响，那么，质量管理部门应向高层管理者申请启动质量管理体系评审程序。如果事件本身是单一偶然性事件，其不会影响到现有质量管理体系的运行或其不是由于质量管理体系本身的缺陷所导致，则只需要就事件本身进行改进或采取预防措施，则不需要启动质量管理体系评审程序。但一般情况下，每年应至少进行一次公司全范围的管理体系评审活动。

质量管理部门应编写计划、组织会议，或安排生产、采购、QC、仓储等各部门进行自检、数据或信息统计与分析等活动，就 5.2 项提到的相关内容，进行准备工作，包括：统计及分析相关数据、分析问题的具体原因、明确影响的范围及内容、改进/预防工作计划及方案等。

通过上述活动，对事件的影响、原因、管理体系改进的具体措施、工作计划等形成书面文件，如果需要，经管理层批准后实施。

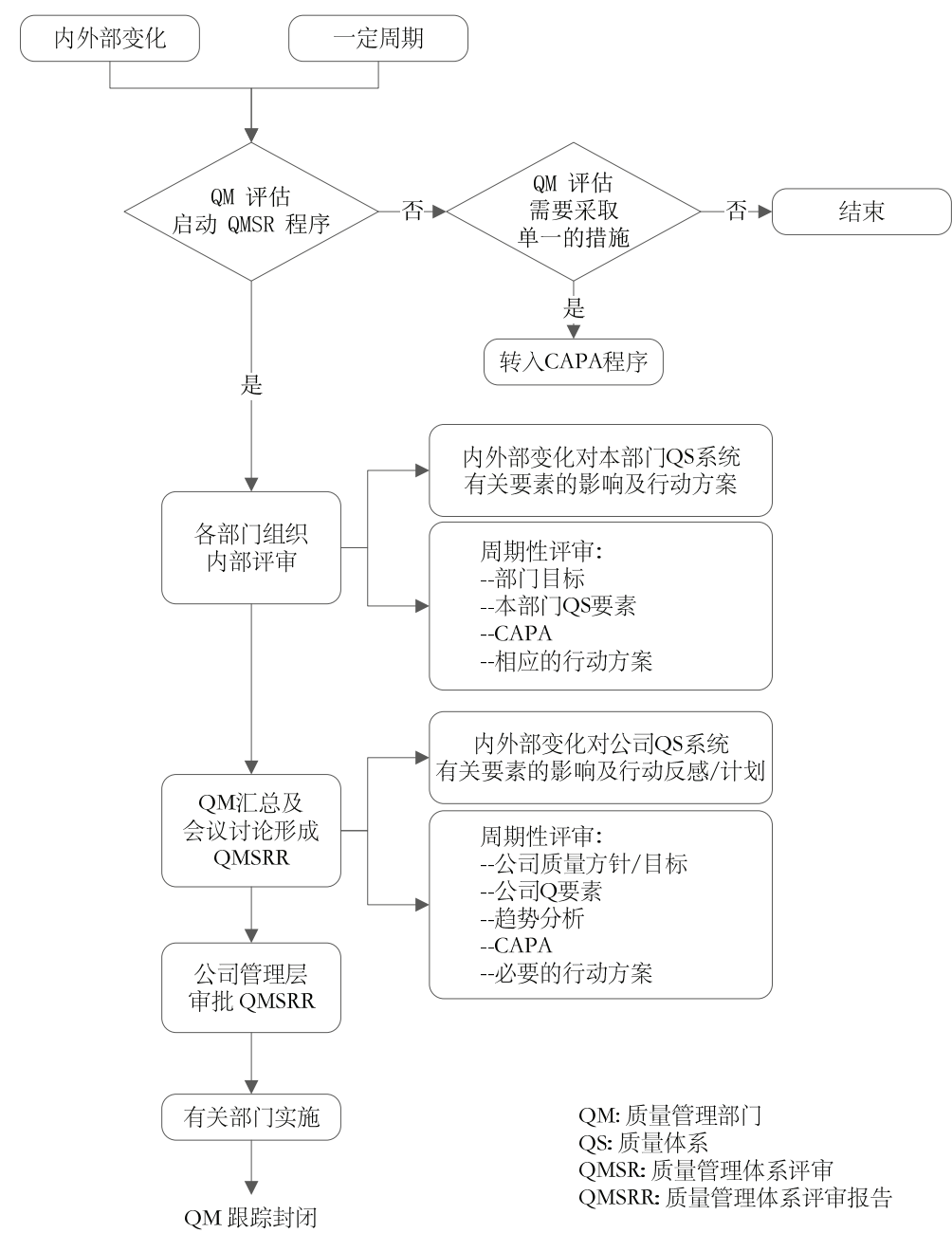
质量管理部门应对实施过程进行监督，对实施结果进行跟踪评估。发现偏差应予以纠正或采取补充完善措施。

质量管理体系评审程序应就上述内容进行陈述。

管理评审组织流程如下图 5-2。

需要说明的是：管理评审的形式是多样化的，可以是组织会议，也可以是通过撰写和审批报告，还可以是通过汇总数据并进行评估来完成。特别是企业的部门级别在进行自我评估过程中，应同日常管理工作结合，如与月度、季度、年度工作总结相结合，也可以与项目总结相结合，特别是加强平时的数据统计与评估。应结合企业的规模、产品种类、风险程度、输入因素的影响等，目的是采取切实有效的措施改进管理体系绩效。

图 5-2 管理评审组织流程



【实例分析】

● 实例 1

2010 年国家药品食品监督管理局发布 2010 年版《中国药品生产质量管理规范》，正式实施前，公司的质量管理部门应评估新法规对本公司现行质量管理体系的影响。

由于该版本改动的范围较大、影响的深度和广度较前一版明显加强，因此，必然对很多制药企业的现行质量管理体系产生多方面的影响，应启动管理体系评审程序。

（1）制定计划与评估：

- 将新版 GMP 发给各部门学习。
- 主要负责人参加药监局组织的新版 GMP 培训。
- 对内部人员进行培训。
- 各部门分工负责评估现行管理体系程序、设施、方法等各个方面与新法规的不同，提出解决方案，形成评估报告提交给质量管理部门。
- 质量管理部门审核并汇总各个部门提交的报告，必要时，应组织讨论，确保满足新法规的要求，形成总报告（含改进工作计划、方案）。

（2）沟通与审批：

质量管理部门负责人应将总报告提交给管理层各成员，如果需要，应组织会议进行说明并听取修改意见。评估报告及改进工作计划应按公司的相关管理程序获得批准。

（3）改进措施实施：

根据批准的计划，交相关部门实施，质量管理部门进行跟踪评估。

以上活动应形成文件或记录。

● 实例 2：年度质量管理体系评审

按照质量体系管理评审程序的要求，质量管理部门在 1 月份启动管理评审程序，对上年度质量管理体系运行情况进行评估。

（1）发布管理评审要求

质量管理部门按照《管理评审程序》的要求启动年度管理评审，制定计划，经管理层批准后，下发至各相关部门。计划的内容包括：

- 评审时间范围：上年度 1 月 1 日至 12 月 31 日。
- 完成时间要求：
- 各部门按照 6.3.2 涉及的各项内容进行评估，如：
 - 部门目标完成情况
 - 是否存在被投诉产品类似情况。
 - 是否存在反复发生的偏差，原因分析，影响范围评估、如何改进。
 - CAPA 完成情况说明

产品统计提示, 某杂质有升高的趋势, 其原因是否是由于管理程序本身或其执行过程中存在缺陷, 其他项目是否也存在这一问题, 为什么没有及时发现并有效改进? 是否提示相关管理也存在缺陷?

- 其他要求。
- 审批。

需要说明的是, 质量管理部门需要从整个公司的角度, 评估公司质量方针和质量目标的完成情况及其适宜性, 评估各部门所反映的问题是否带有普遍性, 如果带有普遍性, 则提示需要从公司层面采取措施改进质量管理体系的运行绩效。

(2) 审核并汇总评审报告

质量管理部门审核并汇总各个部门提交的报告, 必要时, 应组织讨论, 确保评审内容涵盖本年度质量管理活动的各个方面、根源分析清楚、改进措施有效, 各方面满足管理评审程序的要求, 形成总报告(含改进工作计划)。

(3) 沟通与审批

质量管理部门负责人应将总报告提交给管理层各成员, 如果需要, 应组织会议进行说明并听取修改意见。评估报告及改进工作计划应按公司的相关管理程序获得批准。

(4) 改进措施实施

根据批准的计划, 交相关部门实施, 质量管理部门进行跟踪评估。

以上活动应形成文件或记录。

【要点备忘】

- 检查中发现 6.1 项中涉及的事项发生时, 如果需要启动管理体系评审, 看该公司是否真正启动并提供文件证据, 评估是否到位, 改进措施是否切实有效。
- 年度管理体系评审中是否包括了 6.2 项中涉及的内容, 评估是否到位, 改进措施是否切实有效。

6 质量风险管理

本章对质量风险管理作了简要的介绍，重点介绍了质量风险管理的应用和风险评估的工具，并给出了质量风险管理的应用的案例。关于质量风险管理更为详细的内容，可以参见 ICH Q9。

【法规要求】

质量风险管理由 ICH 制定，目前已经进入第四阶段（Step 4 2005 年 11 月 9 日），这对于行业及其监管有着重大意义，ICH 文件作为一种全球信息指导，被成熟市场所尊重，不受欧盟、美国和日本等地域限制。欧盟新 GMP 指南对质量风险管理增加了一个附录（附录 20），全面引用了 ICH-Q9。该附录于 2008 年 3 月 1 日生效。中国新版 GMP 增加了质量风险管理的内容，第二章第四节如下：

《药品生产质量管理规范》2010 修订版：

第四节 质量风险管理

第十三条 质量风险管理是在整个产品生命周期中采用前瞻或回顾的方式，对质量风险进行评估、控制、沟通、审核的系统过程。

第十四条 应根据科学知识及经验对质量风险进行评估，以保证产品质量。

第十五条 质量风险管理过程所采用的方法、措施、形式及形成的文件应与存在风险的级别相适应。

【技术要求】

● 定义

ICH Q9 中关于质量风险管理（Quality Risk Management, QRM）的定义为：质量风险管理是质量管理方针、程序及规范在评估、控制、沟通和回顾风险时的系统应用。（ Quality Risk Management (QRM) is the systematic application of Quality management policies, procedures and practices to the tasks of assessing, controlling, communicating and reviewing risk）。(ICH Q9)

● 风险构成

“风险(Risk)”由两个关键因素构成：

- 危害发生的可能性；
- 危害发生的严重性。

有效地管理风险就是对风险的这两个因素的控制。

● 应用范围

质量风险管理（QRM）应用范围很广，可以贯穿于质量和生产的各个方面，包含多种方法和适应性。质量风险管理方法的应用，针对不同的风险所用的方法和文件可以有所不同。对质量风险的评估应该基于科学性和保护患者的出发点，质量风险管理流程和文件的复杂程度

应该与所对应的风险程度相一致。质量风险管理方法的应用，针对不同的风险所用的方法和文件也可以有所不同。

质量风险管理可以应用于，但不仅限于以下方面：

- 确定和评估产品或流程的偏差或产品 投诉对质量和药政法规造成的潜在的影响， 包括对不同市场的影响
- 评估和确定内部的和外部的质量审计的范围
- 厂房设施、建筑材料、通用工程及预防性维护项目或计算机系统的新建或改造的评估
- 确定确认、验证活动的范围和深度
- 评估质量体系，如材料、产品发放、标签或批审核的效果或变化。
- 其他方面的应用

【实施指导】

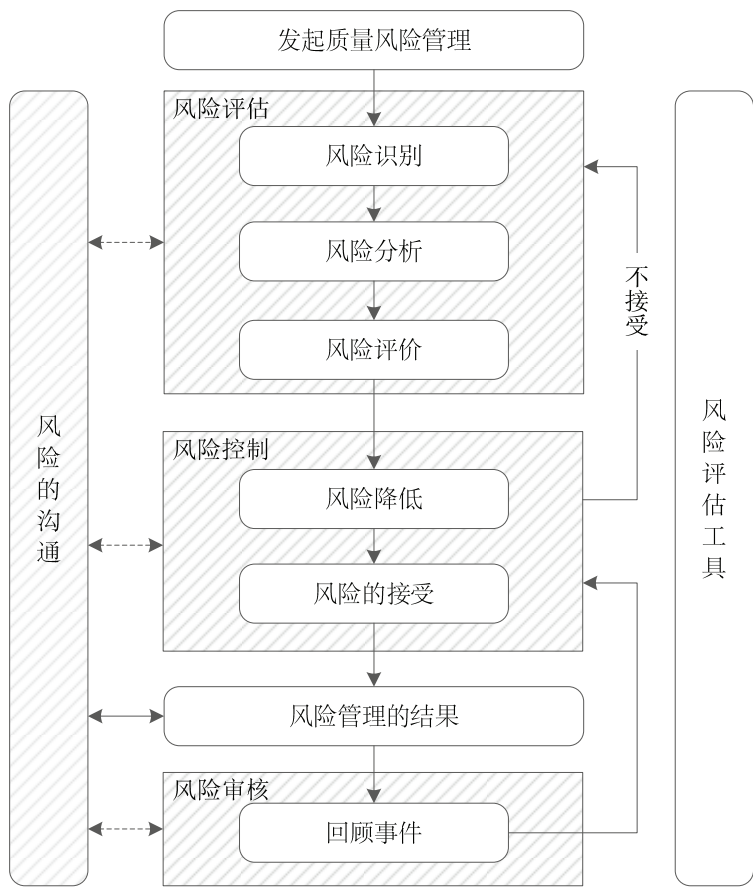
质量风险管理（QRM）是通过掌握足够的知识、事实、数据后，前瞻性地推断未来可能会发生的事件，通过风险控制，避免危害发生。

A. 质量风险管理模式图

质量风险管理的模式有三部分组成：

- 风险评估（Risk assessment）
- 风险控制（Risk Control）
- 风险审核，文件和沟通（Documentation and Communication）

图 6-1 质量风险管理模式图



B. 质量风险管理流程

根据质量风险管理的模式图，质量风险管理流程可以概括为的以下基本步骤：

- 风险识别
- 风险分析
- 风险评价
- 风险控制
 - 风险降低
 - 风险接受
- 风险审核及回顾

C. 质量风险管理步骤的详细说明

(1) 风险识别（Risk identification）

- 确定事件并启动质量风险管理
- 确定风险评估的问题（Define the risk question）
 - 收集和组织信息（Collect and organise information）

在此阶段清楚地确定风险的问题或事件对 QRM 的结果有很重要的影响。通常需要考虑的风险包括对患者的风险；产品不符合标准要求的风险；法规不符合的风险等。在此阶段还需收集背景信息并确定 QRM 项目小组人员及资源配置等。用于识别风险的信息可以包括历史数据，理论分析，成型的意见，以及影响决策的一些利害关系等。

（2）风险分析（Risk analysis）

在进行风险分析时，将要评估风险发生和重现的可能性。也可以考虑测定风险发生或重现的能力。针对不同的风险项目需选择应用不同的分析工具。

- 选择风险评估的工具（Choose risk assessment tool）：参见后续介绍
- 确定风险的因素（Determine risk factors）：如发生的可能性，危害的严重性，可测量性
- 界定风险因素的范围（Define the scales for the risk factors）
- 界定风险的类型或确定风险的矩阵（Define the risk terms and/or develop matrix）
- 确定采取的行动（Determine the threshold for action）

（3）风险评估（Risk evaluation）

应用风险评估的工具（Apply the tool）进行风险评价，风险评价可以确定风险的严重性，将已识别和分析的风险与预先确定的可接受标准比较。可以应用定性和定量的过程确定风险的严重性。风险评估的结果可以表示为总体的风险值，例如：定量的表示为具体的数字，如 0 到 10（百分比 0 到百分比 100）；或定性的表示为风险的范围，如高，中，低。

（4）风险降低（Risk reduction）

确定风险降低的方法（Define risk mitigating measures）。当风险超过可接受的水平时，风险降低将致力于减少或避免风险。包括采取行动降低风险的严重性或风险发生的可能性；应用一些方法和程序提高鉴别风险的能力。需要注意的是，风险降低的一些方法可能对系统引入新的风险或显著提高其他已存在的风险，因此风险评估必须重复进行以确定和评估风险的可能的变化。

（5）风险接受（Risk acceptance）

确定可接受的风险的最低限度。设计理想的 QRM 策略来降低风险致可接受的水平。这个可接受水平由许多参数决定并应该具体情况分别对待。

（6）风险沟通和审核（Ongoing Risk Review）

文件记录和批准（Document and Approve）。当应用 QRM 时，应有必要的风险的沟通以及文件记录和批准。QRM 的决定或行动基于当时的条件下作出，QRM 结果应根据新知识、新环境而更新，根据风险控制项目及水平在必要时进行回顾。

【要点备忘】

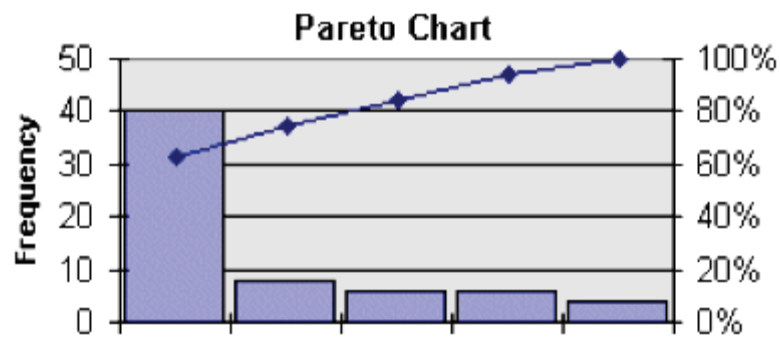
进行质量风险评估时，针对不同的风险项目或数据可选择不同的风险评估工具和方法。这里介绍几种常用的风险评估工具：

（1）常用统计工具

用于收集或组织数据、构建项目管理等，包括：流程图、图形分析、鱼骨图、检查列表等。如：

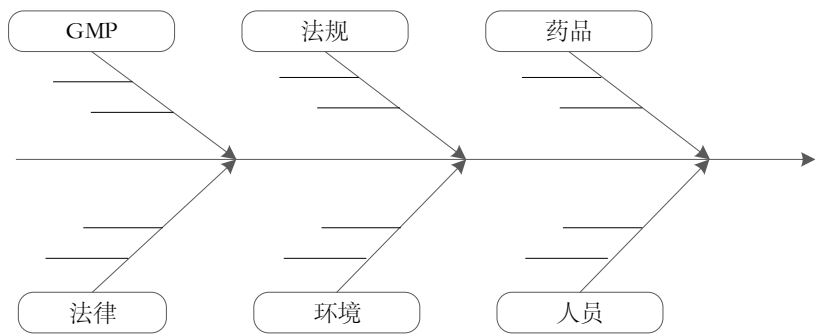
- 帕雷托图模式

图 6-2 用于风险评估的帕雷托图



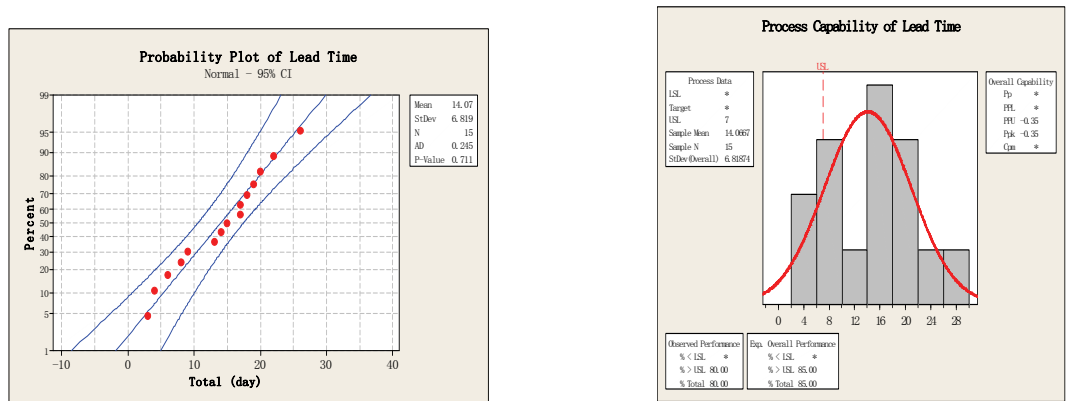
- 鱼骨图：

图 6-3 用于风险评估的鱼骨图



- 统计分析图如：

图 6-4 用于风险评估的统计分析图



这些技术分析数据可用于汇总数据、分析趋势等以帮助完成不复杂的质量偏差、投诉、缺陷等的风险管理。

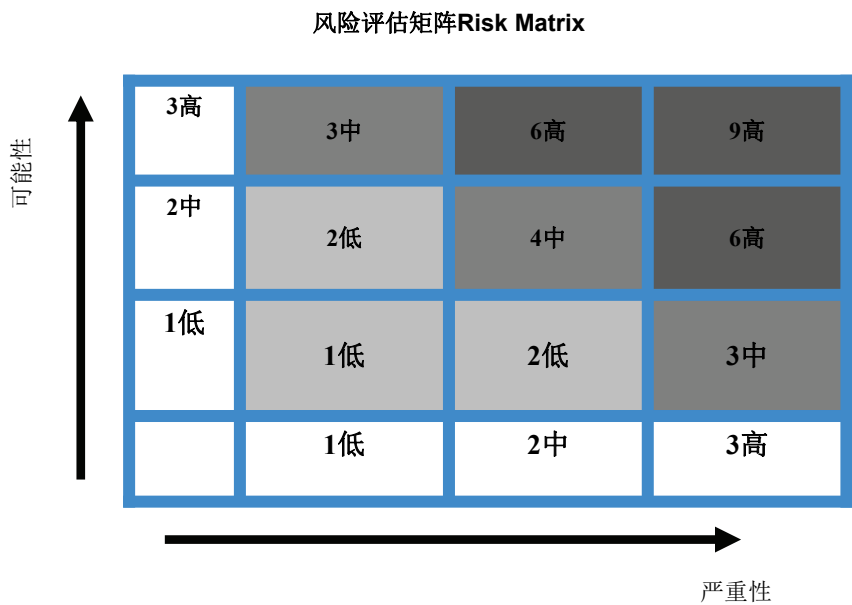
(2) 风险排列和过滤(Risk Ranking and Filtering RRF)

这个方法是将风险因素进行排列和比较，对每种风险因素做多重的定量和定性的评价，权重因素并确定风险得分。

风险评价可以使用 “低/中/高” 或 “1/2/3” 的分类和简单的矩阵。

- 矩阵图：

图 6-5 用于风险评估的矩阵图



- RRF 列表：

表 6-1 用于风险评估的 RRF 表

潜在的风险	风险分析		风险评价
	可能性	严重性	得分
风险 1	低 (1)	高 (3)	中 (3)
风险 2	中 (2)	低 (1)	低 (2)
风险 3	中 (2)	中 (2)	中 (4)

RRF 适用于对事件定性及定量的全面分析。

(3) 事先危害分析 Preliminary Hazard Analysis(PHA)

PHA 用于在事情发生前应用经验和知识对危害和失败进行分析以确定将来可能发生的危害或失败。

这个方法基于在给定的条件下对风险矩阵的开发，包括：

- 严重性的定义和排列：严重，主要，次要，可忽略；
- 发生频次（可能性）的定义和排列：频繁，可能，偶尔，罕见；
- 风险的水平和定义：

- 高：此风险必须降低；
- 中：此风险必须适当地降低至尽可能低；
- 低：考虑收益和支出，降低至尽可能低；
- 微小：通常可以接受的风险。

事先危害分析的矩阵如图：

图 6-6 事先危害分析图（PHA）

可能性	严重性			
	可忽略	次要	主要	严重
频繁	低	中	高	高
可能	低	中	高	高
偶尔	微不足道	中	中	高
罕见	微不足道	低	中	中

PHA 常用于评估产品、过程、厂房设施等前期设计阶段所存在的潜在缺陷。

（4）失败模式效果分析（ Failure Mode Effects Analysis, FMEA)

评估潜在的失败模式和因此对产品性能或结果产生的影响。

一旦失败模式被确定，可应用风险降低来消除、减少或控制潜在的失败。

FMEA 工具依赖于对产品和流程的深入了解，针对每种失败模式确定相应的风险得分。

FMEA 排列标准和失败得分举例如下：

严重性 x 可能性 x 可测定性 = 风险得分

图 6-7 失败模式效果分析（FMEA）打分

序数排列	严重性	发生的频率	可测量性	风险得分
1	潜在的次要伤害且不是永久的伤害；次要的药政法规问题且可以改正	孤立发生	很容易被鉴别的风险并可采取行动避免	1
2	潜在的严重伤害但不是永久的伤害；显著的药政法规问题	发生的可能性中等	中等	8
3	潜在的死亡或永久的伤害；主要的药政法规的问题	某种程度上不可避免	不容易被鉴别的风险，不易采取行动避免	27

失败模式效果分析的矩阵如下：

图 6-8 失败模式效果分析矩阵

风险	行动	风险得分 Risk Scores
高	此风险必须降低	12, 18, 27
中	此风险必须适当地降至尽可能低	8, 9
低	考虑费用和收益, 此风险必须适当地降至尽可能低	3, 4, 6
微小	通常可以接受的风险	1, 2

(5) 危害分析及主要控制点 (Hazard Analysis and Critical Control Points: HACCP)

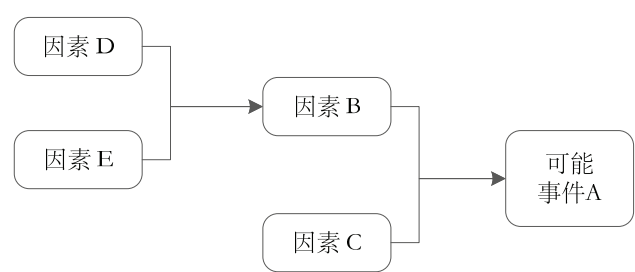
- HACCP 共有 7 步，该工具的应用需基于对过程或产品有深刻的理解。
- 列出过程每一步的潜在危害，进行危害分析和控制；
 - 确定主要控制点 (CCP)；
 - 对主要控制点建立可接受限度；
 - 对主要控制点建立监测系统；
 - 确定出现偏差时的正确行动；
 - 建立系统以确定 HACCP 被有效执行；
 - 确定所建立的系统被持续维持。

HACCP 用于产品的物理、化学性质等危害分析，只有对产品及过程有全面的了解和认识时方可正确地确定控制点，其输出结果可推广用于不同的产品生命周期阶段。

(6) 过失树分析 (Fault Tree Analysis, FTA)

- FAT 是鉴别假设可能会发生过失的原因分析方法。
- FAT 结合过失产生原因的多种可能假设，基于对过程的认识做出正确的判断。
- 基本图形为：

图 6-9 过失树分析图



FTA 用于建立发现过失产生原因的路径，是评估复杂过程中多种因素分析的有效工具。

【实例分析】

● 实例 1:

应用质量风险管理的方法确定仪器设备校验周期

(1) 风险识别

确定风险问题: 根据仪器设备的情况, 如何确定仪器设备的校验周期?

收集信息: 历史校验记录; 当前的校验周期; 偏差报告等相关信息; 是否对发放的产品产生影响等。

(2) 风险分析: 选择风险评估工具

本案例应用失败模式效果分析(FMEA), 识别潜在的失败模式, 对风险发生的频率、严重性和可测量性评分 (见表 I、表 II、表 III)

表 I: 仪器设备校验失败的发生频率:

设备校验失败的发生频率 (MTBF--两次失败之间的平均时间)

	风险等级	低	中	高
	数字等级	-1	-2	-3
历史	该 设 备 (通过以往情况 了解发生频率)	两年以上的历史 记录, 低校验超值 率 (MTBF>24 个 月)	低于两年的历 史记录, 低校 验超值率	无历史记录或 无记录表明 MTBF<24 个月
	同样设备	三台或三台以上 同 样 的 设 备 (MTBF>24 个月)	1 或 2 台同样的 设 备 (MTBF>24 个 月)	无同样设备作 为基准
	相 似 设 备 (在计划环境中是 否有设计和功能 相似的设备, 可以 提供预示性数据)	在相似环境中 有多台相似设备(例 如 10 台)(MTBF>24 个 月)	在相似环境中 有几台相似设 备 (MTBF>24 个月)	在相似环境中 无相似设备
环境	温 度 和 湿 度 (操作和存放条件)	温度和湿度稳定, 在厂商建议范围 内	温度和湿度不 稳定, 但在厂 商建议范围内	温度和湿度无 法获知, 可能超 出厂商建议范 围
	输电线/电干扰	非电动设备	使用电池或对 电、雷有良好的 防护	设备所在环境 的用电情况复 杂。强电磁干扰 等
	灰尘/污垢/化学品 /冲洗	设备置于干净、干 燥的区域, 不会被 冲洗	设备置于柜中 或 被 清 洗 区 域, 少量灰尘, 无化学品	设备置于脏乱 的区域, 该区域 频繁清洗或存 有化学品

	振动	设备永久性安置在稳定的环境中	设备是便携的, 经常搬动, 或时有振动	设备受到强振动影响
	有形损坏	设备置于隔离或防护区域	设备所置区域有人物流通过, 对设备有潜在影响	设备所置区域总有人物流通过, 对设备有影响
使用范围	设备受输入的使用范围的影响	唯一的、固定的设置, 在设定为设计功能的中间点运行	设备多项设置在设计功能的 80% 的范围内运行	设备多项设置在设计功能的全部范围内运行
年限	初次使用或已使用一段时间	设备的使用时间大于 3 个月, 但未超过 5 年	设备的使用时间低于 3 个月, 但已超过 5 年	设备的使用时间超过 10 年

表 II: 仪器设备校验失败的严重性:

设备校验失败的严重性

	风险等级	低	中	高
	数字等级	-1	-2	-3
人员安全	设备危险程度与工厂安全	该设备不是安全系统的一部分	该设备是安全系统的一部分, 但有多余的配置	该设备是安全系统的主要部分, 并且没有多余的配置
环境	设备危险程度与操作环境	该设备不是环境系统的一部分	该设备是环境系统的一部分, 但有多余的配置	该设备是环境系统的主要部分, 并且没有多余的配置
GMP/产品	校验失败对产品质量的影响	无影响, 不符合性能标准/期望值的失败校验对产品质量没有不利影响	有间接影响或是直接影响的间接部分, 不符合性能标准/期望值的失败校验对产品质量有不良影响, 但在工艺中保证了后续的 100% 的检验/确认	有直接影响且没有后续的检验/确认, 不符合性能标准/期望值的失败校验对产品质量有不利影响

生产	校验失败对生产运行的影响	不符合性能标准/期望值的失败校验对生产的迅速或效率没有不利影响	不符合性能标准/期望值的失败校验对生产的迅速或效率有不利影响	不符合性能标准/期望值的失败校验将导致生产中断
成本	由校验失败带来的额外费用	校验失败没产生额外费用	校验失败产生少量额外费用	校验失败导致重大损失，甚至返工或拒收
能源	校验失败对能源消耗的影响	校验失败对能源效率和消耗无影响	校验失败引起能源消耗的增加，或效率降低	校验失败引起能源消耗的大幅度增加，或效率急剧降低

表 III：校验失败的可测量性

校验失败的可测量性

	风险等级	低	中	高
	数字等级	-1	-2	-3
自动	关键产品特征/参数的自动确认	对关键产品特征/参数 100%或持续的在线检查/分析（PAT）	对关键产品特征/参数进行定期的在线检查/分析	无关键产品特征/参数的在线检查/分析
手动	人工参与或审核产品质量的确认	对关键产品特征/参数 100%或持续的在线检查/分析	对关键产品特征/参数进行定期的在线检查/分析	无在线检查/分析

（3）风险评估：识别、分析和评价潜在的风险。

从发生频率、严重性和可测量性的角度出发确定仪器设备校验失败的影响：依据前述表 I-III 的各项标准综合、分解各项与之相关的参数。

表 I V：质量风险评估案例

仪器设备	是否重要	相关系统	发生频率	严重性	可测性	风险得分（失败模式）	建议的校验周期		备注
							原周期	建议周期	

温度传感器	Y	WFI	2	2	2		6 个月		
压力计	Y	反应器	3	2	3		12 个月		
湿度传感器	Y	包装间	1	3	1		12 个月		
氧传感器	Y	反应器	3	3	3		6 个月		
RPM 传感器	Y	反应器	1	1	1		18 个月		

表 V：失败模式效果分析的等级标准和失败赋值

应用三分制的失败模式效果分析的等级标准和失败赋值

数字等级	发生频率 (表 I)	严重性 (表 II)	可测量性 (表 III)	最大风险 分值
	仪器使用历史, 环境, 使用范围和年限	人员安全, 环境, GMP/产品, 生产, 成本和能源	自动化操作, 手动操作, 操作人员确认	
1	低	低	低	1
2	中	中	中	8
3	高	高	高	27

分别用将低、中、高风险赋值以数字 1、2、3。每一项标准（发生频率、严重性、可测量性）就会有一个对应的数字作为风险得分。失败风险得分为各项标准得分的乘积。如：

发生频率*严重性*可测量性=风险得分

(4) 风险降低

风险得分	风险描述	仪器设备校验周期的改变
1	可忽略的	36 个月
2	很低	24 个月
3-6	低	原周期的 2 倍 (如 6 个月变为 12 个月)

8	中	原周期的 1。2-1。5 倍(如 3 个月变为 4 个月, 12 个月变为 18 个月)
9-12	中/高	原周期不变
18	高	原周期的 0。5 倍 (如 12 个月变为 6 个月)
27	很高	大大缩短周期 (如 3 个月), 考虑改造设备以降低风险得分

(5) 风险接受

仪器设备校验失败的发生频率、严重性和可测量性都分别评估完成并且达成一致, 即可以定义风险可接受的标准。

使用失败模式效果分析(FMEA)的标准认定风险的等级并完成风险综合评估。

质量风险评估案例最终的 FMEA 表:

仪器设备	是否重要	相关系统	发生频率	严重性	可测性	风险得分 (失败模式)	建议的校验周期		备注
							原周期	建议周期	
温度传感器	Y	WFI	2	2	2	8 (中)	6 个月	9 个月	发生频率中), 严重性 (中), 可测量性 (中)。因此, 延长周期为原周期的 1。5 倍
压力计	Y	反应器	3	2	3	18 (高)	12 个月	6 个月	发生频率 (高或未知), 严重性 (中), 可测量性 (高)。因此, 缩短周期
湿度传感器	Y	包装间	1	3	1	3(低)	12 个月	24 个月	低发生频率, 易测量, 延长周期至 24 个月

氧传感器	Y	反应器	3	3	3	27（高）	6 个月	3 个月	历史记录糟糕，严重性（高），可测量能力表明具有高风险。因此，大幅缩短周期，考虑改造可测量系统以降低风险
RPM 传感器	Y	反应器	1	1	1	1（低）	18 个月	36 个月	可忽略的风险

（6）风险沟通和审核

- 文件和批准：更新设备校验规程并获得批准。
- 沟通：完成相关人员的讨论及培训。
- 新周期的风险审核：设备校验过程及使用过程中监控任何的偏差，如果出现偏差或增加设备校验的新条件或要求需重新评估。

● 实例 2：事先危害分析 Preliminary Hazard Analysis 模版

风险评估名称	
参加人	
起草人/日期	
批准人/日期	

潜在的 风险	风险分析		风险控制措施（如必要）/责任人	风险分析		风险评价
	可能性	严重性		可能性	严重性	得分

- 高：此风险必须降低
- 中：此风险必须适当地降低至尽可能低
- 低：考虑收益和支出，降低至尽可能低
- 微不足道：通常可以接受的风险

可能性	严重性			
	可忽略	次要	主要	严重
频繁	低	中	高	高
可能	低	中	高	高
偶尔	微不足道	中	中	高
罕见	微不足道	低	中	中

● 案例 3：风险排列和过滤 Risk Ranking and Filtering 模版

项目名称	
参加人	
起草人/日期	
批准人/日期	

潜在的风险	风险分析		风险评价
	可能性	严重性	得分

7 质量管理体系文件

【法规要求】

《药品生产质量管理规范》2010 修订版：

第一节 原则

第二节 质量标准

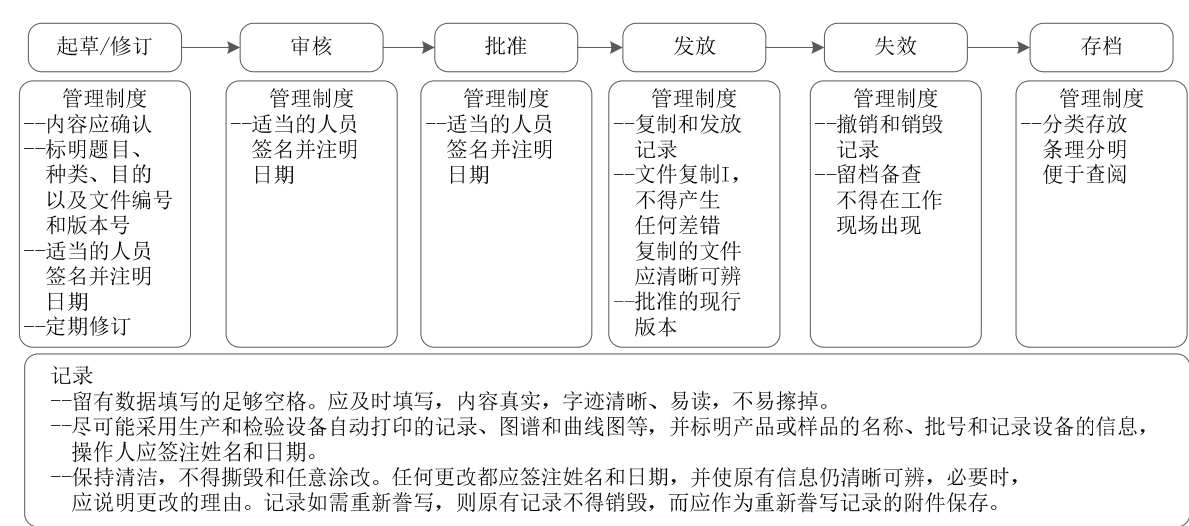
第三节 工艺规程

第四节 批生产记录

第五节 批包装记录

第六节 操作规程和记录

根据法规要求，文件管理在不同的生命周期过程应遵循以下规定：



【背景介绍】

文件管理是质量管理体系的基本组成部分，涉及到 GMP 的各个方面，与生产、质量、储存和运输等相关的所有活动都应在文件系统中明确规定。所有活动的计划和执行都必需通过文件和记录证明。良好的文件和记录是质量管理体系的基本要素。应精心设计、制定、审核和发放文件。文件应按照操作规程管理，内容应清晰、易懂，并有助于追溯每批产品的历史情况。

与 1998 版 GMP 相比较，中国新版 GMP 增加了质量标准、批包装记录的具体要求；同时对文件管理的基本要求、工艺规程和批生产记录的内容进行了更为详尽的描述。

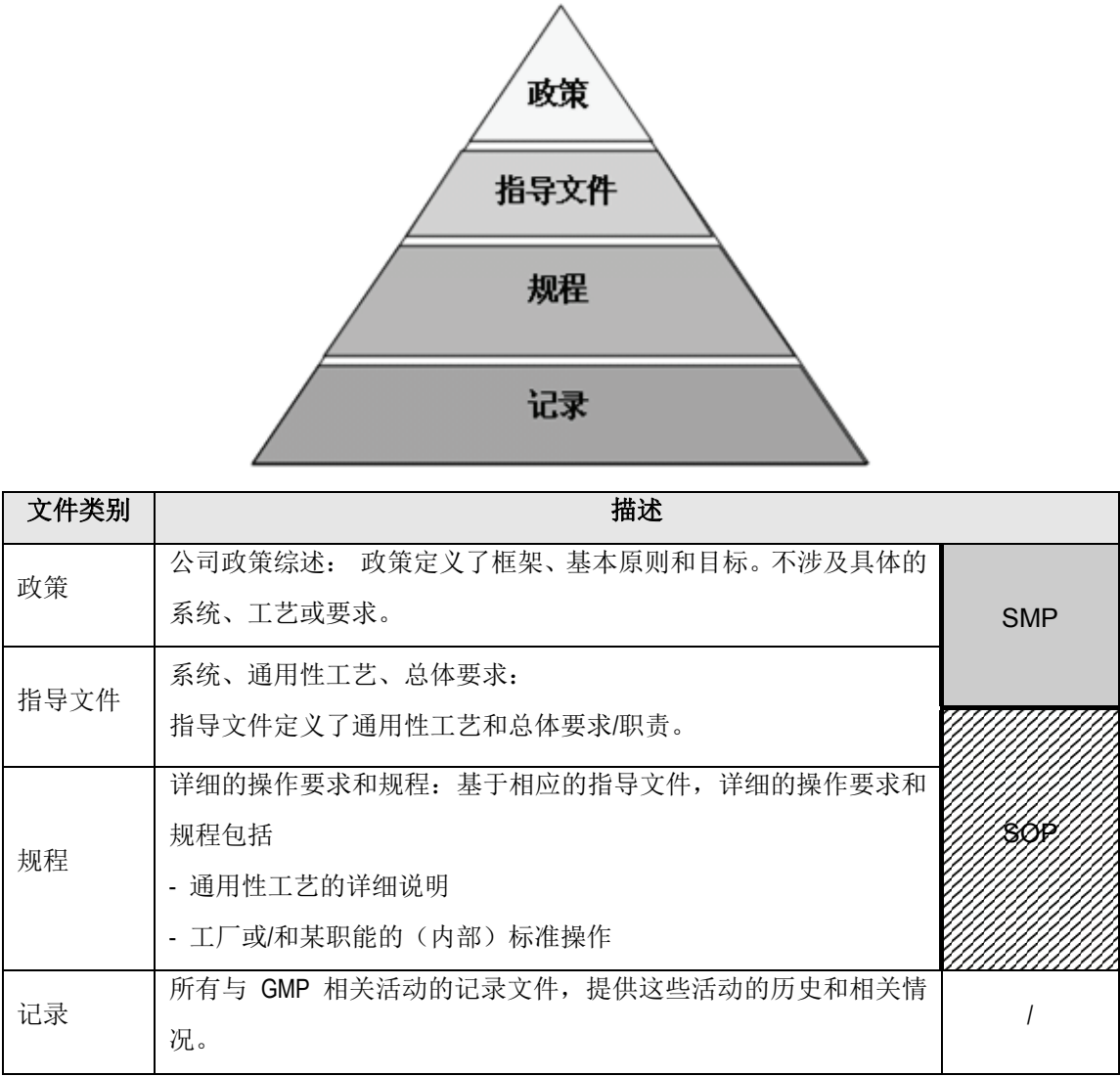
【实施指导】

7.1 文件结构与生命周期

7.1.1 文件体系结构

为确保质量管理体系的有效性，能够全面体现质量管理体系组织结构的文件系统是十分重要的。为了方便有效的管理药厂数量庞大的文件，可以将文件分为下列四个层次进行管理：

图 7-1 文件管理的四个层次



根据公司的规模、组织架构和活动范围，以上四类文件可以有交叉和合并，如指导文件和规程可以合并为一类。有一些企业根据自身的情况使用标准管理规程和标准操作规程两类的文件结构也是可以的。

根据建立的四级文件结构，需要确定每一级别中具体需要编写和执行的文件。

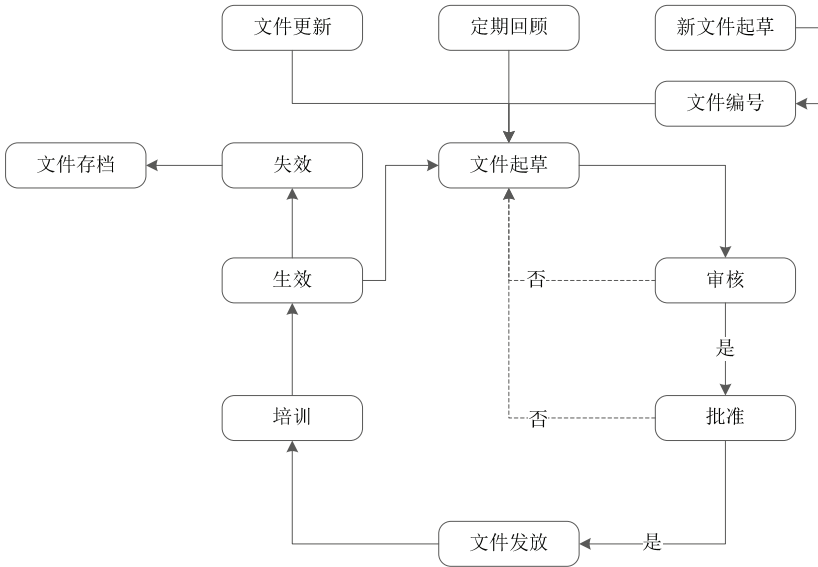
文件类别	文件举例	说明
政策	● 质量手册	● 公司最高管理层负责批准此类文件

	• 工厂主文件 • 工作职责说明书 • 质量目标	• 不需要频繁修订
指导文件	• 生产处方 • 设备的维护和校准 • 确认和验证 • 变更管理 • 偏差管理 • 质量标准 • 监测	• 基于政策内容，相关管理人员负责编写 • 根据政策变更、注册要求、法规更新或新的客户要求随时进行修订或定期回顾更新
规程	• 操作程序	• 基于指导文件的内容，相关的操作部门负责编写 • 根据实际情况随时进行修订或定期回顾更新
记录	• 记录	• 基于规程内容进行编订 • 根据实际情况随时进行修订或定期回顾更新

7.1.2 文件管理的生命周期

同设施、设备和程序的管理一样，文件管理也有相应的生命周期过程，见下图。通过整个生命周期过程的分阶段控制，确保文件管理符合相应的法规和程序要求。

图 7-2 文件管理生命周期示意图



生命周期	描述
------	----

生命周期	描述	
文件起草	- 建立新文件 - 对已有文件进行更新或定期回顾	
审核	<u>格式审核</u>: 对照已规定的文件标准格式检查相应内容（如，文件编号、版本号、字体、字号等）（文件管理人员负责） <u>内容审核</u>: 从法规、技术和管理的角度，确认文件内容（相应部门技术专家或管理负责人）	
批准	文件在使用前必需经过批准，批准人应当是相应部门或领域的负责人	
文件发放、培训和生效	- 批准后的文件可以用于培训 - 不能同时有两个版本的文件在工作现场出现	
	文件发放	- 确保工作现场文件的获取，可根据需要发放文件的纸质版本或授权进入计算机化的文件管理系统查阅文件 - 如需向公司外部使用者提供文件，应有明确规定 - 文件发放应有相应的记录
	培训	为保证文件内容的执行，必须明确文件的培训要求。在文件生效日期前组织相关人员进行培训，并有相应的记录
	生效	生效日期当天文件生效，正式按文件规定内容执行 <u>说明</u>: 文件生效之前，均需要经过适当培训。所以通常情况下文件批准后至生效前需要有一定的时间间隔（如批准日期后 4 周），即设定“批准日期”规定时间段后的日期为文件生效日期（可由文件管理人员根据批准日期设定）。但根据具体情况也可以另行规定，如批准日期即为文件生效日期。
失效	文件失效后，要及时撤销，防止错误使用失效版本的文件	
文件存档	按规定对文件进行保存和归档	
定期回顾	根据规定时限，对文件进行定期回顾，检查文件内容是否是最新的并适用	

对于以上不同生命周期过程的具体描述，在确保文件处于受控状态的前提下，企业可根据自身的实际情况制定相应的管理程序要求。

下面对文件的存档和保存期限进行进一步说明。

文件记录的保存可以是纸质原件或电子表格或准确的副本，如影印件，缩影胶片，单片缩影胶片，或原件的其它精确复制品。关于文件记录的保存期限，对于与批相关的文件和批不相关的文件有不同的要求。

- 批相关的文件

国内关于批相关文件保存期限的要求，只在新版中国 GMP 中有以下描述“与本规范有关的每项活动均应有记录，所有记录至少应保存至药品有效期后一年，确认和验证、稳定性考察的记录和报告等重要文件应长期保存，以保证产品生产、质量控制和质量保证等活动可以追溯（第八章“文件管理”第一节原则中第一百六十八条）”。在保证中国 GMP 要求的前提下，参考欧盟和美国的規定，下表中列出了不同物料批相关文件的建议保存期限。

表 7-1 其他国家或地区关于文件保存期限的要求

文件	公司规定的保存期限	法规依据
记录、方案和相关文件涉及采购、收货、生产（包括清洁、批相关的偏差和批相关的监测）、控制实验（包括实验室记录）、放行、拒收、返工、再加工、储存、发货、运输和退货等。		
中间品、半成品和成品	有效期后 1 年或放行后 5 年，选择较长者	• Directive 2003/94/EC 人用药 - GMP指导原则第9.1条 • 21 CFR 211.180(a)
活性成分、辅料和包装材料	与活性成分、辅料和包装材料有关的产品有效期后 1 年	21 CFR 211.180(b)
用于销售的活性成分	有效期后 1 年或如果有重检期，发货后 3 年	欧盟 GMP 指南 人用药品及兽药第二部分，6.13 章
用于临床试验的半成品和成品	临床试验完成或正式终止后 5 年	Directive 2003/94/EC 人用药GMP指导原则第9.1条

● 批不相关的文件

对于批不相关的文件，相关法规对保存期限没有具体的规定。各公司需要依据产品、工艺的特点等因素，制定相应的保存年限，保证产品生产、质量控制和质量保证等活动可以追溯。有一些文件，如政策、指导文件、SOP 和基准批记录等，应有变更历史记录，记录应长期保存。

7.2 文件种类

质量管理体系中要建立哪些文件？企业要根据自己质量管理体系的范围而定，下表中列出了质量管理体系中应至少包括的 GMP 文件。不同企业之间文件名称可能有所差别，但只要有相应内容的文件即可。具体负责部门，企业可根据各自公司的组织结构而定。需注意，一些与 GMP 不直接相关的领域，如临床研究、开发、IT 领域、市场和销售，与质量相关的活动也必需有相应的文件和记录。

表 7-2 质量管理体系中需要建立的文件

文件类型		QA	生产	工程	QC	物流
负责部门						
管理系统	质量手册	☑	—	—	—	—

负责部门 \ 文件类型		QA	生产	工程	QC	物流
	质量目标	☒	—	—	—	—
管理流程	文件的接受和保存	☒	—	—	—	—
	供应商和委托加工生产商的审计报告	☒	—	—	—	—
	委托生产	☒	—	—	—	—
	工厂主文件	☒	—	—	—	—
资源和资产管理	培训	☒	☒	☒	☒	☒
	人员考核办法	☒	☒	☒	☒	☒
	组织结构图	☒	—	—	—	—
	工作职责说明书	☒	☒	☒	☒	☒
	人员着装和卫生	☒	☒	☒	☒	☒
	环境监测记录	—	—	—	☒	—
	设施和设备的校准和确认	☒	—	☒	—	—
	设备设施的维护、维修和清洁（设备日志）	—	☒	☒	—	—
	操作指南	—	☒	☒	—	—
	房间的清洁程序	—	☒	—	—	—
产品相关流程管理	昆虫和动物控制	☒	—	—	—	—
	工艺和清洁验证	☒	☒	—	☒	—
	起始物料的控制	☒	—	—	☒	—
	取样程序	☒	—	—	☒	—
	检测规程/记录	☒	—	—	☒	—

文件类型		QA	生产	工程	QC	物流
负责部门						
	超标结果的处理程序	☒	—	—	☒	—
	实验室设备的校准和确认	☒	—	—	☒	—
	分析方法验证	—	—	—	☒	—
	标准品和试剂的处理	—	—	—	☒	—
	销售记录	—	—	—	—	☒
	投诉的处理	☒	—	—	—	—
	产品召回	☒	—	—	—	—
	生产记录	—	☒	—	—	—
	质量标准（生产处方）	☒	☒	—	☒	—
	生产偏差的处理措施	☒	☒	☒	☒	☒
	容器的包装和标签	—	☒	—	—	☒
	变更控制程序	☒	—	—	—	—
	验证主计划	☒	—	—	—	—
	放行程序	☒	—	—	—	—
流程管理、分析和改进	自查指南和记录	☒	—	—	—	—

7.2.1 标准操作规程

新版中国 GMP 中定义³³，“标准操作规程是经批准用来指导药品生产活动的通用性文件，如设备操作、维护与清洁、验证、环境控制、取样和检验等”。标准操作规程是企业活动和决策的基础，确保每个人正确、及时的执行质量相关的活动和流程。

标准操作规程根据企业的规定应该有相应的模板和编写要求，一般情况下，应包括以下内容：

³³新版中国 GMP 第 14 章 术语， 第 3 条

- 每页
 - 文件题目/文件编号/版本号
 - 第几页/共几页
- 封面页
 - 公司名称
 - 文件类型—标准操作规程
 - 文件题目/文件编号/版本号（*）
 - 第几页/共几页
 - 适用范围
 - 生效日期（*）
 - 回顾日期
 - 参考文件/替代文件编号
 - 作者、审核人和批准人签名/日期（*）
 - 文件发放（*）
 - 关键字

（*）:根据新版中国 GMP 要求必需包括的内容。

- 正文

1.目的
● 描述文件的目标
2.定义/缩略语
● 解释文件中的定义和缩略语，便于文件的理解
3.职责
● 描述程序中执行者和参与者的责任，如果任务可授权需要明确指出 ● 文件改版、检查和批准的职责
4.设备及材料
● 描述规程执行的过程中需要使用的设备或材料
5.步骤（尽量使用表格、清单和流程图，清晰描述）
● 描述需要完成的任务和达成的目标 ● 使用物料和设备的质量标准 ● 可接受标准，时间要求 ● 使用的文件、表格和模板 ● 偏差处理，如需要

6.附件
• 数据信息、工作流程，如表格、清单等。
7.培训要求
• 部门 • 需培训的岗位
8.变更历史
• 文件编号 • 版本号 • 变更描述 • 生效日期

7.2.2 质量标准

《药品生产质量管理规范》2010 修订版：

第一百七十条 物料和成品应有经过批准的现行质量标准；必要时，中间产品或待包装产品也应有质量标准。

质量标准详细阐述生产过程中所用物料或所得产品必须符合的技术要求。质量标准是质量评价的基础，是保证产品质量、安全性、有效性和一致性的重要因素。

根据中国新版 GMP 的要求，质量标准通常包括以下几类：

表 7-3 GMP 中描述的质量保准

质量标准		内容要求 (见新版中国 GMP) ³⁴	制定依据
物 料 质 量 标 准	原辅料	第一百七十一条	国家药品标准（包括：药典和药品标准） 中国国家标准(GB)
	与药品直接接触的包装材料		
	印刷包装材料		
中间产品和待包装产品		第一百七十二条	中国行业标准(例如，药包材行业标准，YBB) 产品的官方注册文件
成品		第一百七十三条	

³⁴新版中国 GMP 第 8 章 文件管理， 第 2 节 质量标准

		英国药典等) 或国际标准。 2.进口药品包装材料应同时符合进口药品包装材料标准。
--	--	---

质量标准需根据药典、 国家标准或注册文件的变化，进行相应的修订。当药典或有关文件更新时，应检查每个物料相对应的专论、方法等，以确定是否需要更新质量标准。

在药典要求变更后，应进行相应物料的影响分析。

- 标准加严→重新评估检测结果
- 方法变更→评估/风险分析，并且适当时候按照新方法检测
- 新的要求→检测或风险分析

经过一定的过渡期，所有批次的物料应该经过评估或测试以满足新的要求。

7.2.3 工艺规程

《药品生产质量管理规范》2010 修订版：

第一百七十四条 每种药品的每种生产批量均应有相应的经企业正式批准的工艺规程，每种药品的每种规格和每种包装类型均应有各自的包装操作要求。工艺规程的制定应以注册批准的工艺为依据。

第一百七十五条 工艺规程不得任意更改。如需更改，应按相关的操作规程修订、审核、批准。

工艺规程是产品设计、质量标准和生产、技术、质量管理的汇总，是企业组织和指导生产的主要依据和技术管理工作的基础。保证生产的批与批之间，尽可能的与原设计吻合，保证每一药品在整个有效期内保持预定的质量。

根据中国新版 GMP³⁵及企业通常的文件规定的要求，工艺规程应包括如下内容：

生产处方
● 产品名称和产品代码； ● 产品剂型、规格和批量； ● 所用原辅料清单（包括生产过程中可能消失、不在成品中出现的物料），阐明每一物料的指定名称、唯一的代码和用量；如原辅料的用量需要折算时，还应说明计算方法； ○ 产品特性概述(包括产品的物理特性描述，如外观，颜色，形状，单位重量等等)； ○ 针对需要按照效价调整的物料，可描述调整需要的计算方法； ○ 产品质量标准编号，注册标准编号；

³⁵ 新版 GMP 第八章 文件管理 第 3 节 工艺规程 第一百七十八条

生产操作要求
• 对生产场所和所用设备的说明（如操作间的位置和编号、洁净度级别、必要的温湿度要求、设备型号和编号等）； • 关键设备的准备所采用的方法（如清洗、组装、校准、灭菌等）或相应操作规程编号； • 详细的生产步骤说明（如物料的核对、预处理、加入物料的顺序、混合时间、温度等）； • 所有中间控制方法及评判标准； • 预期的最终产量限度，必要时，还应说明中间产品的产量限度，以及物料平衡的计算方法和限度； • 待包装产品的贮存要求，包括容器、标签及特殊贮存条件； • 需要说明的特别注意事项。
包装操作要求
• 以最终包装容器中产品的数量、重量或体积表示的包装规格； • 所需全部包装材料的完整清单，包括包装材料的名称、数量、规格、类型以及与质量标准有关的每一包装材料的代码； • 印刷包装材料的实样或复制品，并标明产品批号、有效期打印位置； • 需要说明的特别注意事项，包括对生产区和设备进行的检查，在包装操作开始前，确认包装生产线的清场已经完成等； • 包装操作步骤的说明，包括重要的辅助性操作条件和所用设备的注意事项、包装材料使用前的核对； • 中间控制的详细操作，包括取样方法及合格标准； • 待包装产品、印刷包装材料的物料平衡计算方法和限度。
备注： • 中国新版GMP规定 ○ 企业通常要求

工艺规程应进行定期回顾，通过变更管理控制其改变。

7.2.4 批记录

根据新版中国 GMP 的规定，批记录（Batch Record，BR）是记述每批药品生产、质量检验和放行审核的所有文件和记录，可追溯所有与成品质量有关的历史和信息。每批药品都应有批记录，包括：

- 批生产记录
- 批包装记录
- 批检验记录

- 药品放行审核记录
- 其他与本批产品有关的记录文件

通过批记录可以追溯所有与产品生产、包装和检验相关的历史和信息，特别是当产品在销售过程中出现质量问题时。基于批记录在药品生产过程中的重要作用，下面就批记录管理过程中的重要控制点和风险点总结如下：

表 7-4 批记录管理的重点控制点和风险点

过程	控制点/风险点
起草	1. 基准批记录依据以下文件制定： • 注册文件 • 现有批量的工艺验证 • 工艺规程 • 质量标准 • 其他相关文件 2. 有统一格式的标准化的模板要求。（批生产/包装记录的格式内容要求见实例分析 7.5.2）
使用	1.为了区别批记录与其他文件，可以使用彩色纸张(如绿色)打印或复印。 2.以现行版基准批记录进行复印或打印。 3.遵循记录填写的要求进行记录。
审核	<u>在任何情况下，质量授权人必须在产品放行前对“必须保证每批已放行产品的生产、检验均符合相关法规、药品注册批准或规定的要求和质量标准；”的要求作出书面承诺，并纳入批记录。</u>
保存	按照相应规定保存。 <i>用电子方法保存的批记录，应采用磁带、缩微胶卷、纸质副本或其它方法进行备份，以确保记录的安全，且数据资料在保存期内应便于查阅。</i>
修订	基准批记录的修正或变更应当根据变更管理的规定程序进行批准。填写变更历史记录。

7.2.5 记录

记录是反映实际生产活动实施结果的书面文件，药品生产的所有环节，从生产到检验到销售都要有记录可查证追溯。记录必须真实、完整，才可以体现生产过程中的实际情况。下面就记录在使用和填写时的一般要求总结如下。各企业在符合相关法律法规要求的前提下，可根据自身的实际情况做出相应的规定。

- 使用的记录格式为经过批准的格式。
- 所记录的信息应及时、真实、清晰、正确、完整。

- 不可使用不规范的缩写去记录文字或单位(如物理或化学单位), 填写记录时应注意数字单位及有效数字与要求一致。
- 在记录中工整地书写文字或数据, 正常情况下应使用蓝色或黑色, 应使用字迹不能擦掉或消退的笔(尽量使用签字笔)。
- 内容与上项相同时应重复抄写, 不得用"... "或"同上"等表示。
- GMP 文件记录不允许使用废纸。
- 只有由本人获得的数据, 才可填入记录中。
- 记录应按表格内容填写齐全。如果操作不需执行, 相应的空格用斜线划掉, 并签名和日期, 必要时写上不需填写的原因。
- 所有文件和记录必须有总页数和页码, 如果页数不够可以加附加页。
- 与产品放行相关的数据从原始数据记录转移到报告单/数据处理系统时, 如果数据转移人没有进行测量/测试/运行的操作, 或转移的时间超过一天, 需要经过第二人的复核签名。结果页需和该记录/文件一起保存, 如果单独保存必须指明地点和保存期限。
- 理论上, 原始数据的更改是不应发生或不可能发生的。原始数据只能在例外的情况下被更正, 例如: 输入错误或书写错误。如果输入的更正是必要的, 更正后原来的信息应仍可读, 更正人应签名和日期。应记录更正原因, 如: 打印错误, 数字调换, 或抄写错误。
- 禁止覆盖, 删除或涂抹任何已填写的数据信息, 更改信息数据应用单线划掉需要更改的内容, 在其上、下或旁边写上正确的内容, 并签名、注明日期和更正原因。

【实例分析】

文件的格式和结构应该统一, 语言简捷易懂, 清晰准确。文件的适用范围和目的应该恰当并易于识别。字体、字号、行间距、段落格式、页眉和页脚等需要在文件模板中规定, 不同类型的文件可以有不同的文件格式要求。

下面介绍几类文件格式, 其具体内容要求可根据企业的实际情况进行相应的调整:

工厂主文件³⁶

A. 基本信息

- 公司的简要描述(包括名称和地址), 与其他工厂的关系, 尤其要提供便于理解生产过程的相关信息。
- 药品生产行为是经由法定资格的主管当局许可的。可引用有法定资格的权威部门发布的相关文件。
- 该工厂执行的任何其他的生产行为。(包含制药和非制药的行为。)
- 工厂的名称和确切的地址, 包括电话、传真和 24 小时接听电话的号码。
- 描述工厂实际生产的产品(见附件中的列表)、和有毒或有害物质处理及生产的方式(用

³⁶ PIC/S PE 008-3 Annex 1 Explanatory notes for industry on the preparation of a site master file

专用设备生产或连续生产)。说明该工厂是否既生产人用药又生产兽药。

- 简短描述工厂（规模、位置和周边环境以及在该工厂的其他生产活动）。
- QA、生产、QC、储运部门的员工数。
- 运用外部的科学方法、分析技术或其他技术进行的生产和检验（如果是，详见第 7 章）。
（外部供应商的名称、地址、电话号码、传真和承担工作的简短描述）。
- 简短描述负责生产的公司的质量管理体系（包括质量政策、QA 部门的职责、内部和外部的检查程序、供应商评估程序、放行程序等）。

B. 人员

- 包含 QA、生产和 QC 的组织架构图。
- 关键人员的资质、经历和职责。
- 基本和在职培训安排，以及培训记录是如何管理的。简要描述培训项目，包括新员工培训和继续培训（包括培训需求的确定，培训方式，培训评估，培训记录等）。
- 生产相关人员的健康要求（体检，疾病汇报系统等）。
- 人员的卫生要求包括着装。

C. 厂房和设备

（1）厂房

- 工厂平面图，生产区简图等。
- 厂房的建筑及其表面结构的特性。
- 简述通风系统。对于有潜在空气污染的关键区域（最好提供示意图）应详细描述。标出无菌药品生产用的房间洁净级别。
- 处理高毒、害和敏感物料的特定区域。
- 简述水系统包括消毒。（最好提供示意图）
- 维护（描述预防性维护计划和记录系统）。

（2）设备

- 简述主要的生产和实验室设备（不需要设备清单）。
- 维护（描述预防性维护计划和记录系统）。
- 确认、验证和校准，包括记录系统。计算机化系统验证的安排。

（3）卫生

- 有效的生产区和设备的书面清洁程序和标准。

（4）文件

- 生产必需文件的准备、修改和发放。
- 在其他地方没有涉及的、与产品质量相关的任何文件（如：空气和水的微生物控制）。

（5）生产

- 简述生产操作，尽可能用流程图的方式描述，并指出重要的参数。
- 起始物料、包装材料、半成品和成品的取样、待验、放行和存储的处理。
- 返工或再加工的处理。
- 拒收物料和产品的处理。
- 简述工艺验证的基本政策。

（6）质量控制

- 描述质量控制系统，QC 部门放行成品的规程。

（7）委托生产和委托检验

（8）发货，投诉和产品召回

- 发货及其记录系统（储运的描述）
- 投诉和产品召回的处理

（9）自检

- 简述自检系统

（10）附录

- 工厂位置图、平面图
- 产品清单
- GMP 证书及生产许可等证明文件的复印件
- 工厂洁净级别图
- 组织结构图
- 流程图（生产工艺、变更管理和投诉等）
- 主要标准操作规程文件清单等

7.2.6 批生产/包装记录

- 每页
 - 物料号
 - 产品名称（*）
 - 规格（*）
 - 生产批号（*）
 - 文件编号（包括版本号）
 - 页号/总页数
 - 批准签名

（*）：根据新版中国 GMP 要求必需包括的内容。

- 封面页

- 物料号
- 产品名称
- 批量
- 文件编号（包括版本号）
- 生效日期日期
- 参考文件
- 批信息：
 - 生产批号
 - 生产日期（仅限包装阶段）
 - 有效期（仅限包装阶段）
 - 生产订单号
 - 批量（仅限非固定批量包装阶段）
- 编制人和复核人的签名

- 内容

以下列出了基准批记录中包括的内容，根据企业的实际情况，在满足相应法规要求的前提下，内容可有所不同：

- (1) 批记录总结

- 由生产和质量相关负责人员对整批进行最后的评估。
 - 如果批记录有偏差，需附偏差报告。
 - 需要时，要报告相关的验证的信息。

- (2) 批记录内容列表

- 批记录所包括的内容的清单及生产结束后生产和 QA 相关人员的初步审查的结果。

- (3) 安全警告

- 列出所有物料的物料安全数据表（MSDS）编号以保证所有相关人员都已受到培训。可确保使用这些物料时可采取适当的处理方法避免事故发生。
 - 陈述所有必要的人身保护措施。
 - 任何与所有步骤相关的重要注意事项。

- (4) 物料清单（BOM Bill of Materials）

- 参考注册文件的单剂量处方。
 - 验证批量的处方、包括物料号、物料名称、数量和单位（参认证验文件和操作规程）。

- (5) 清场及设备清洁度确认

- 列出生产房间号（或者区域位置）和所有将要使用的设备名称和系统号。

- 按照上批的清场记录检查区域状态。
- 检查设备清洁度。

(6) 安装和功能测试

- 安装指南
- 机器功能测试和结果

(7) 物料的接收

- 对照物料接收清单双人复核。

(8) 操作步骤

- 操作指南和记录、包括起始时间、完成时间、操作人签名、复核人签名。
- 凡重要步骤，必须由第二个人检查或者得到相关负责人的批准，并在批记录中进行清晰的描述，例如物料的接收、称量、计算和一些危险的操作。
- 产率和物料平衡。

(9) 中间过程控制 (IPC)

- 取样计划，需描述频率、地点、数量、方法和工具。
- 检验规程和记录包括测试仪器类型、标准、结果和签名。
- 相关负责人评估测试结果。

(10) 转移文件

- 转移文件应当放到批件录指定的页号或者说明应当附到哪页上，例如印刷包装材料的实样、物料标签、设备清洁标签、机器打印信息、称量表等。

(11) 附录

- 其它批相关的文件，例如偏差报告。

说明：批记录中的相关操作需指出所参考的标准操作规程。

参考文献

1. ICH, Q2 (R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology
2. ICH, Guidance for Industry Q7A Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients, 2000
3. ICH Q7A US Based Training Seminars (Q7A Questions and Answer) , 2002
4. ICH, Q9 Quality Risk Management
5. ICH, Q10 Pharmaceutical Quality System
6. European Commission GMP, EudraLex Volume 4, EU guidelines to Good Manufacturing Practice – Medicinal products for human and veterinary use
7. European Commission GMP, Annex 11 Computerized Systems
8. European Commission GMP, Annex 15 Qualification and Validation
9. Directive 2001/82/EC Community Code Relating to Veterinary Medicinal Products
10. Directive 2001/83/EC Community Code Relating to Medicinal Products for Human Use;
11. WHO, good manufacturing practices: main principles for pharmaceutical products (WHO technical report series: No.908) Annex 4
12. WHO, Quality Assurance of Pharmaceuticals – A compendium of guidelines and related materials – Good manufacturing practices and inspection
13. FDA 21 CFR 211 CGMP for finished pharmaceutical
14. FDA 21CFR 210 CGMP in manufacturing, processing, packing, or holding of drugs; general
15. FDA, 483 and warning letters.
16. FDA, Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production
17. FDA, Guideline On General Principles Of Process Validation
18. PIC/S, PI 006-3 Validation Master Plan Installation And Operational Qualification Non-Sterile Process Validation Cleaning Validation
19. PIC/S PE 008-3 Annex 1 Explanatory notes for industry on the preparation of a site master file
20. PIC/S, PI 011 Good Practices for Computerized Systems in Regulated “GxP” Environments
21. PIC/S Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products, January 2009
22. ISPE GAMP5 A Risk-Based Approach to Compliance GxP Computerized Systems GAMP5
23. ISPE Risk-Based Equipment Qualification: A User/Supplier Cooperative Approach
24. ISPE Active Pharmaceutical Ingredients Baseline® Guide Second Edition (June 2007)
25. ISO, ISO 9000: 2005(E) Quality Management System – Fundamentals and Vocabulary
26. ISO, Guidance on the documentation requirement of ISO 9001:2008
27. ISO, 14644-1 Cleanrooms and associated controlled environments – Part 1: Classification of air cleanliness

术语表

质量风险管理（Quality Risk Management, QRM）

质量风险管理是质量管理方针、程序及规范在评估、控制、沟通和回顾风险时的系统应用。

药品不良反应(Adverse Drug Reaction, ADR):

是指合格药品，在正常用法用量（适应症、剂量、给药途径、疗程、相互作用）下，出现的与用药目的无关的或意外的有害反应，即为药品不良反应（包括副作用、后遗、三致）。

药品不良事件（Adverse Drug Event, ADE）:

患者在应用（任何剂量的）药物时出现的不利临床事件，不一定与该药有因果关系。

试运行（Commissioning）

是一种工程学方法，它通过充分的计划、文件记录以及控制管理将设施、系统和设备启动并移交至终端用户，并确保它们符合设计标准以及用户的需求。

校准（Calibration）

是规定条件下，为确定一个测量、记录、控制仪器或系统所指示的量值（尤指称量）或实物量具所代表的量值，与对应的由参照标准所重现的量值之间关系的一系列活动。即用高精度的设备或标准仪器测出实际读数与标称读数之间的偏差，并记录在案。

功能标准（Functional Specification）

功能标准是从供应商角度对系统应具备的功能所进行的描述。测试通常基于功能标准而定。

配置标准（Configuration Specification）

配置标准中应包含系统中所有软件产品的配置情况，其中包括具体的设置和参数。制药企业的 IT 专家应参与配置标准的审核和批准。

设计标准（Design Specification）

客户化系统的设计标准应由供应商提供，描述系统如何被开发和维护，其中应包括系统开发的技术细节，基于功能标准而定。制药企业的 IT 专家应参与设计标准的审核和批准。

质量控制（Quality Control, QC）

是质量管理的一部分，强调的是质量要求。

质量保证（Quality Assurance, QA）

也是质量管理的一部分，强调的是为达到质量要求应提供的保证。质量保证³⁷是一个广义的概念，它涵盖影响产品质量的所有因素，是为确保药品符合其预定用途、并达到规定的质量要求，所采取的所有措施的总和。

质量管理（Quality Management, QM）

是指建立质量方针和质量目标，并为达到质量目标所进行的有组织、有计划的活动。

操作规程

经批准用来指导药品生产的通用性文件，如设备操作，维护与清洁，验证，环境控制，取样和检验等，也称标准操作规程。

成品

已完成生产所有操作步骤和最终包装的产品。

³⁷ Come from WHO – Annex 4 – Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products: Main Principles

产品

指药品的中间产品，待包装产品和成品

待包装产品

尚未进行包装但已完成所有其它加工工序的任何产品

放行

指质量管理部门的质量授权人(物料可由指定人员)对一批物料或产品进行质量评价，作出批准使用或准予投放市场或其它决定的判断的操作。

工艺规程

为生产特定数量的成品，规定所需原辅料和包装材料的数量，加工说明(包括中间控制)，注意事项的一个或一套文件，包括生产处方，生产操作要求和包装操作要求。

批

经一个或若干加工过程生产的具有预期均一质量和特性的一定数量的原辅料，包装材料或成品。为完成某些生产操作步骤，可能有必要将一批产品分成若干亚批，并最终合并成一个均一的批。在连续生产情况下，批必须与生产中具有预期均一特性的确定数量的产品相对应，批量可以是固定数量或固定时间段内生产的产品。

例如：口服或外用的固体，半固体制剂在成型或分装前使用同一台混合设备一次混合所生产的均质产品为一批；口服或外用的液体制剂以灌装(封)前经最后混合的药液所生产的均质产品为一批。

批号

用于识别一个特定批次的具有唯一性的数字和(或)字母的组合

批记录

用于记述每批药品生产，质量检验和放行审核的所有文件和记录，可追溯所有与成品质量有关的历史和信息。

物料

指原料，辅料和包装材料。药品制剂的原料是指原料药；生物制品的原料是指原材料；中药制剂的原料是指中药材，中药饮片和外购中药提取物；原料药的原料是指用于原料药生产的除包装材料以外的其它物料。

物料平衡

产品或物料实际产量或实际用量及及收集到的损耗之和与理论产量或理论用量之间的比较，并适当考虑可允许的正常偏差

中间产品

指完成部分加工步骤的产品，尚需进一步加工方可成为待包装产品

质量标准

详细阐述生产过程中所用物料或所得产品必须符合的技术要求。质量标准是质量评价的基础。

偏差

指偏离已批准的程序（指导文件）或标准的任何情况(Deviation---Departure from an approved instruction or established standard)。

超标结果（Out-of-specification, OOS）

检验结果超出法定标准及企业制定标准的所有情形。例如包括药品申报文件中的注册标准、药典和其它法定标准，制药企业自行建立的内控质量标准或接受标准，也包括工艺过程控制检验标准。

但需要注意，用于监控和/或调整工艺（而非用于生产过程放行）的工艺过程控制检验通常不需要进行 OOS 调查。

超趋势（Out-of-Trend, OOT）

结果在标准之内，但是仍然比较反常，因为这个结果与长时期观察到的趋势不一致。

重新检验（Retesting, Repetition of the analysis）

使用原样品或原样品的一部分进行重复分析。

重复进样（重新复核，reinjection, Repetition of the injection）：

取第一次测定剩余的供试溶液重新进样检测。这个概念在广义上应该包括对依然存在的供试溶液重复实施检验步骤，如取一定量的供试溶液重复滴定步骤）。

重新取样(Resampling)

按照预先确定的计划对一个批次进行重新取样；该取样计划可以与原始计划不同。

产品错误：

分析结果相对于真实值出现偏差是由于生产失败而导致的产品质量不良。非生产工艺相关错误（例如不正确的初始称重，错误的混合时间，操作错误）与生产工艺相关错误（例如工艺验证不充分，生产程序的表述不精确/不正确）之间是存在区别的。

样品错误：

分析结果相对于真实值出现偏差是由于样品准备的失败，例如取样错误，样品混淆，错贴标签，样品质量发生改变等。

关键工艺参数（Critical process parameters, CPP）是指影响关键质量特性的生产工艺过程步骤。关键工艺步骤可以有一个或几个关键过程参数。

关键质量特性 (Critical Quality Attributes, CQA) 指物质（药品或活性成分）具备的直接或间接影响物质安全、鉴别、强度、纯度的物理，化学，微生物方面特性。

预防措施

为消除潜在不合格或其他潜在不期望情况的原因所采取的措施。

■ 注：采取预防措施是为了防止不合格发生，而采取纠正措施(3.6.5)是为了防止不合格再发生。

纠正措施

为消除已发现的不合格或其他不期望情况的原因所采取的措施

■ 注：采取纠正措施是为了防止不合格再发生，而采取预防措施是为了防止不合格发生。

关键词列表

A

安装确认132, 133, 136, 137, 139, 140, 144,
146, 148, 173, 174, 179

B

变更控制20, 48, 68, 97, 122, 129, 150, 154,
169, 173, 179, 186, 188, 266, 267, 268, 269,
271, 272, 273, 274, 278, 279, 280, 327
不合格品 ..77, 78, 80, 111, 218, 219, 220, 221,
222, 223, 226

C

采样点91, 92, 93, 94, 95
操作规程 ..9, 10, 16, 33, 37, 39, 41, 46, 48, 55,
56, 57, 58, 72, 76, 94, 98, 99, 100, 101, 107,
110, 113, 118, 123, 126, 127, 128, 133, 134,
144, 146, 147, 149, 150, 169, 180, 183, 184,
187, 191, 194, 196, 214, 218, 222, 223, 224,
227, 248, 256, 266, 267, 269, 271, 280,
288, 320, 321, 327, 329, 330, 335, 336, 337

CH

产品错误 202
产品发运 63, 235, 246, 248
产品放行 ..9, 10, 13, 15, 23, 24, 57, 62, 97, 98,
100, 101, 109, 110, 111, 115, 121, 122, 128,
129, 131, 194, 197, 221, 244, 297, 332, 333
产品年度回顾 258
产品生命周期 8, 234, 267, 271, 273, 274, 295,
303, 311
产品实现 17, 41, 98
产品投诉 226, 231
产品召回 21, 63, 221, 233, 235, 236, 240, 241,
242, 243, 244, 326, 335
产品质量回顾 ..10, 21, 54, 122, 147, 149, 235,
249, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263,
265
超标 10, 18, 62, 74, 94, 96, 154, 179, 195, 196,
197, 200, 201, 202, 205, 207, 209, 211, 212,
213, 214, 215, 216, 219, 262, 326
超标结果 197, 213
超趋势 202
持续改进 1, 2, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 66, 74,
183, 202, 227, 244, 251, 255, 273, 286, 287,
292, 296

D

代码系统 45
待包装产品 10, 42, 57, 76, 78, 98, 99, 101, 113,

114, 124, 128, 218, 220, 221, 222, 223, 328,
329, 330, 331

F

返工 ..21, 23, 76, 77, 78, 79, 80, 112, 125, 154,
201, 218, 220, 222, 223, 258, 261, 280, 289,
313, 324, 334
放行 9, 10, 14, 18, 24, 44, 55, 56, 57, 60, 61, 62,
66, 77, 80, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103,
106, 110, 111, 112, 113, 120, 121, 122, 125,
127, 128, 129, 130, 131, 149, 152, 154, 169,
176, 183, 188, 190, 194, 195, 198, 199, 200,
201, 202, 203, 204, 208, 211, 213, 214,
217, 218, 221, 224, 225, 226, 227, 261, 324,
327, 331, 332, 334, 335
分析错误 202, 207, 211, 215, 216, 217
分析方法验证 68, 69, 132, 148, 164, 167, 326
分组概念 164
风险分析 ... 18, 38, 39, 71, 137, 139, 147, 152,
155, 159, 179, 181, 190, 191, 199, 219, 268,
271, 272, 298, 305, 306, 308, 311, 317, 319,
329
风险管理 6, 22, 42, 43, 44, 47, 54, 66, 74, 132,
133, 139, 168, 171, 190, 219, 246, 266, 273,
274, 276, 295, 303, 304, 305, 308, 311
风险降低 305, 306, 309, 313
风险接受 305, 306, 315
风险控制 171, 304, 305, 306
风险排列和过滤 308, 319
风险评估 ... 38, 43, 69, 71, 77, 78, 79, 91, 133,
137, 139, 147, 148, 151, 153, 159, 162, 163,
170, 171, 172, 173, 174, 178, 181, 223, 224,
235, 274, 279, 303, 304, 305, 306, 307, 308,
311, 313, 315, 317
风险审核 304, 305, 316
风险识别 305, 311
复验期 47, 59, 65, 114, 115, 124

G

高层管理者 1, 2, 3, 4, 5, 15, 16, 17, 19, 20, 21,
27, 229, 240, 298
工艺规程 ..9, 10, 13, 46, 57, 72, 77, 78, 80, 98,
99, 107, 112, 122, 123, 124, 125, 126, 127,
151, 320, 329, 330, 331
工艺验证 ... 9, 24, 68, 69, 72, 79, 80, 132, 148,
149, 150, 151, 152, 154, 155, 202, 248, 274,
278, 331, 334
功能标准 175, 177, 179
供应商 ..1, 3, 10, 13, 15, 17, 21, 22, 23, 34, 36,
38, 39, 41, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52,

53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 67, 68, 77, 114,
117, 138, 139, 140, 141, 169, 170, 173, 174,
175, 176, 177, 178, 179, 184, 221, 222, 223,
248, 249, 253, 256, 261, 274, 278, 292, 293,
297, 325, 333
管理评审 4, 5, 19, 20, 243, 286, 295, 296, 297,
298, 299, 300, 301, 302
管理职责 1, 2, 21, 26
过失树分析 311

H

环境控制 23, 24, 82, 99, 115, 116, 327
回收因子 164, 165, 167

J

技术转移 23, 66, 67, 68, 70, 71, 74, 295
警戒限度 96, 97
纠偏限度 94, 95, 96, 97
纠正措施 18, 63, 74, 96, 179, 183, 191, 215,
219, 229, 231, 233, 234, 235, 256, 258, 259,
286, 287, 288, 289, 290, 293, 295, 296
纠正和预防措施 .. 74, 212, 221, 246, 250, 251,
255, 256, 287, 288, 289, 290, 294

K

可测定性 310
可能性 19, 20, 39, 113, 187, 198, 200, 240,
303, 306, 308, 309, 310, 317, 319
空白主记录 107

L

离群值检验 198, 203, 211, 212, 215

N

年度产品回顾 258

P

配置标准 175
批包装记录 101, 126, 127, 320, 331
批号 .. 40, 45, 48, 55, 57, 58, 59, 60, 65, 66, 68,
79, 80, 99, 105, 109, 112, 116, 117, 118,
123, 124, 125, 126, 127, 190, 195, 206, 207,
210, 211, 218, 220, 221, 222, 225, 226, 228,
231, 233, 237, 241, 243, 256, 261, 331, 335,
336
批号系统 45, 65
批记录 10, 13, 46, 94, 98, 99, 100, 101, 105,
112, 123, 125, 126, 127, 150, 151, 153, 192,
195, 196, 213, 325, 331, 332, 336, 337
批生产记录 101, 109, 112, 122, 124, 125, 187,
188, 194, 232, 256, 320, 331
偏差 .. 10, 14, 18, 21, 27, 30, 31, 33, 37, 38, 39,
40, 57, 59, 62, 74, 76, 78, 80, 93, 94, 96, 97,
99, 100, 101, 111, 112, 114, 116, 119, 124,
125, 126, 127, 128, 129, 130, 143, 144, 146,

147, 153, 154, 176, 179, 180, 181, 182, 183,
184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191,
192, 193, 194, 195, 196, 198, 200, 202, 203,
206, 207, 210, 211, 213, 219, 220, 221, 226,
240, 251, 253, 256, 258, 261, 262, 264, 279,
286, 287, 288, 291, 292, 293, 294, 298, 299,
301, 304, 308, 310, 311, 316, 322, 324, 326,
328, 336, 337

Q

清洁验证 . 24, 68, 69, 132, 148, 158, 159, 160,
163, 164, 165, 166, 256, 326
趋势分析 18, 19, 20, 24, 82, 97, 154, 183, 187,
192, 202, 213, 227, 234, 235, 260, 261, 264,
286, 288, 298
缺陷 ... 153, 156, 157, 181, 195, 197, 216, 217,
218, 224, 227, 228, 232, 235, 236, 244, 250,
251, 255, 263, 286, 287, 288, 289, 294, 298,
302, 308, 309
确认和验证 . 23, 24, 35, 36, 37, 132, 134, 135,
136, 147, 149, 179, 180, 259, 322, 324

R

人员培训 ... 9, 18, 23, 24, 25, 33, 98, 145, 194,
298

S H

设计标准 36, 136, 175
设计确认 35, 41, 133, 136, 137, 139
生命周期活动 170, 173, 174, 175, 178
失败模式效果分析 309, 310, 311, 313, 315
事先危害分析 309, 317
试运行 35, 36, 41, 147, 148

T

退役 34, 35, 40, 41, 136, 169, 179, 180

W

外包活动 1, 2, 21, 22
外部检查 18, 245, 253, 255, 288
危害分析及主要控制点 310
维修 39, 40, 41, 147, 175, 326
委托检验 10, 22, 103, 246, 248, 335
委托生产 ... 2, 10, 22, 100, 102, 103, 111, 120,
121, 128, 131, 246, 248, 249, 256, 258, 277,
325, 335
未知错误 203
物料分类 43, 44, 48
物料平衡 57, 99, 101, 109, 124, 126, 128, 183,
184, 187, 191, 194, 241, 330, 331, 337

X

系统评审 1, 20
校准 9, 23, 35, 36, 37, 38, 40, 41, 123, 139, 140,
143, 144, 146, 147, 151, 188, 202, 205, 206,

207, 210, 322, 326, 330, 334
性能确认133, 136, 137, 146, 147

Y

严重性 234, 303, 306, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 315, 316, 317, 319
验收测试 36
验证报告80, 149, 153, 176, 180, 181, 182
验证方案 72, 80, 116, 134, 135, 149, 150, 151, 152, 153, 159, 178, 180, 181, 182
验证总计划 132, 134, 135
样品错误 202
用户需求说明137, 138, 139, 170, 171, 173, 179
有效沟通 18
有效期 9, 37, 47, 57, 59, 60, 62, 64, 65, 68, 77, 101, 113, 114, 115, 123, 124, 126, 127, 129, 131, 146, 153, 180, 183, 188, 190, 192, 205, 206, 207, 210, 211, 213, 223, 224, 228, 234, 258, 261, 268, 271, 275, 279, 324, 330, 331, 336
预防措施 18, 20, 21, 28, 39, 74, 183, 185, 186, 187, 189, 191, 194, 202, 207, 208, 212, 214, 217, 219, 229, 231, 233, 234, 235, 237, 240, 243, 244, 250, 251, 255, 256, 258, 262, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 295, 296, 299
预防性维护 ...39, 139, 144, 146, 225, 304, 334
运行确认132, 133, 136, 137, 144, 145, 146, 148

Z

再验证 ..21, 135, 147, 149, 150, 152, 153, 154, 165, 166, 178, 256, 261, 268, 272, 275
在线清洁 160

Z H

质量保证2, 3, 5, 6, 7, 24, 26, 51, 55, 56, 59, 73, 100, 101, 111, 114, 120, 121, 180, 183, 189, 190, 195, 196, 201, 213, 214, 226, 227, 236, 241, 246, 248, 260, 261, 266, 271, 274, 286, 288, 297, 324, 325
质量标准5, 9, 10, 15, 18, 24, 43, 44, 45, 53, 54, 55, 57, 60, 61, 62, 64, 66, 76, 77, 78, 97, 98, 99, 100, 101, 103, 108, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 118, 122, 123, 124, 130, 131, 149, 150, 152, 154, 167, 183, 184, 187, 191, 194, 200, 201, 202, 212, 216, 218, 223, 232, 256, 258, 259, 262, 266, 267, 271, 272, 274, 275, 276, 278, 320, 322, 326, 328, 329, 330, 331, 332
质量方针 1, 4, 5, 15, 16, 19, 32, 286, 296, 298, 302

质量风险管理303, 305
质量管理 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 26, 27, 32, 35, 37, 39, 40, 42, 44, 46, 48, 51, 53, 55, 60, 62, 63, 73, 76, 79, 80, 82, 94, 98, 99, 100, 101, 103, 110, 130, 133, 134, 136, 147, 149, 159, 180, 183, 184, 185, 187, 188, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 202, 207, 209, 213, 214, 217, 218, 221, 222, 223, 227, 229, 231, 233, 236, 237, 240, 241, 246, 248, 254, 255, 256, 266, 267, 268, 269, 271, 286, 288, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 320, 321, 325, 328, 329, 330, 333
质量管理部门2, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 20, 44, 46, 51, 53, 55, 62, 63, 73, 76, 79, 80, 99, 101, 110, 183, 184, 185, 187, 188, 191, 192, 194, 195, 207, 209, 213, 217, 218, 221, 222, 223, 229, 231, 233, 246, 248, 255, 267, 268, 269, 271, 288, 292, 294, 298, 299, 300, 301, 302
质量管理体系 26, 320, 321, 325, 333
质量计划 15, 16
质量控制2, 3, 5, 6, 7, 17, 23, 24, 51, 55, 56, 57, 61, 62, 73, 74, 77, 97, 98, 100, 101, 106, 110, 111, 115, 120, 121, 131, 133, 164, 167, 180, 183, 189, 196, 197, 200, 201, 205, 214, 226, 227, 232, 241, 246, 248, 260, 269, 271, 272, 276, 280, 287, 288, 324, 325, 335
质量目标 ..1, 2, 3, 4, 5, 13, 15, 16, 17, 19, 100, 296, 297, 298, 302, 322, 325
质量授权人 9, 11, 103
质量协议 18, 21, 48, 53, 55, 59, 60, 62, 63, 64, 79, 190, 249, 279

质量源于设计 168, 274
中间产品42, 57, 68, 73, 74, 76, 78, 98, 99, 106, 113, 114, 121, 124, 194, 218, 220, 221, 222, 223, 328, 329, 330
中间控制 ... 66, 73, 74, 75, 79, 97, 98, 99, 115, 116, 117, 120, 121, 124, 125, 127, 128, 131, 150, 151, 152, 256, 258, 261, 330, 331
重复进样202
重新加工 . 23, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 112, 122, 125, 218, 220, 223, 226, 290
重新检验 ... 198, 202, 207, 209, 211, 214, 215, 216, 217
重新取样 202, 211, 215

Z

资源管理 1, 16
自检 ... 10, 14, 18, 33, 154, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 255, 256, 259, 288, 292, 293, 299, 335
组织架构 1, 2, 3, 4, 15, 28, 321, 334