

ICS 03.100.70

CCS A01

# 团 体 标 准

T/CMEAS XXXX-XXXX

## 制药企业质量管理体系评估与建设指南

Guideline for pharmaceutical quality system assessment and organization

(征求意见稿)

XXXX - XX - XX 发布

XXXX - XX - XX 实施

中国医药教育协会发布

# 目 次

前 言 .....	II
引 言 .....	III
1 范围 .....	1
2 规范性引用文件 .....	1
3 术语和定义 .....	1
4 国内外 GxP 质量体系建设的期望和评估要点 .....	3
4.1 质量管理体系 .....	3
4.2 确认与验证系统 .....	32
4.3 物料和产品 .....	43
4.4 厂房和设备 .....	55
4.5 计算机化系统管理 .....	62
4.6 生产管理 .....	73
4.7 实验室管理 .....	78
5 国内外 GMP 认证准备和迎检要点 .....	89
5.1 认证准备要点 .....	89
5.2 迎检策略的制定 .....	90
5.3 迎审团队的建立 .....	90
5.4 迎审团队的培训 .....	90
5.5 现场审计过程中配合检查员的检查 .....	90
参 考 文 献 .....	91

## 前 言

本文件按照 GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

本文件由上海鼎峰教育科技有限公司提出。

本文件由中国医药教育协会归口。

本文件起草单位：上海鼎峰教育科技有限公司、华润双鹤药业股份有限公司、正大天晴药业集团南京顺欣制药有限公司、中国医药教育协会、杭州融智飞天医药技术有限公司、山东法默康医药科技有限公司、四川汇宇制药股份有限公司、先声药业有限公司、明度智云（浙江）科技有限公司、德斯特（深圳）咨询服务有限公司、深圳市卫光生物制品股份有限公司、北京科威利华科技有限公司、诚达药业股份有限公司、华润三九医药股份有限公司、北京融智飞天教育科技有限公司。

本文件主要起草人：赵冬强、陈红江、陆建胜、赵先亮、景江南、阎明、彭丽、黄庆、林进、毕瑞凤、弓保成、刘阳阳、李鸿阳、张新、王鹏、张强、蔡刚、蔡晔、付慧、田宁、刘刚俊、丁玉江、王栋伟、安治国、彭智勇、徐影、叶非、罗娜、徐金星、王莹、杨爱荣、聂飞、单晓鹏、程芳、王伟东、许文铂、马祥、占小兵、胡士光、李伟举、陈四向、刘明力、黄天行、汪毅、李爱华、李建彬、杨邵华、马洪争、张大鑫、李艳艳。

# 引言

## 0.1 总则

为指导制药企业对自身质量管理体系建设和运行水平进行客观评估，系统化、规范化运用风险管理理念和工具，拓展国际化视野，契合目标市场法规要求，实现质量体系稳健高效运行之目的，特制定此文件。

制药质量体系（Pharmaceutical quality system）是制药企业质量管理和质量运营的前提，也是确保产品实现、建立和保持受控状态、推动持续改进的可靠保障。

质量体系要素和管理职责设计是质量体系核心内容，知识管理和质量风险管理是质量体系的助推器，而法律法规则是质量体系的根基所在。

质量体系是 GMP（药品生产质量管理规范）不可或缺的内核。纵观我国的药品监管历史，尤其是 GMP 的发展史，从中可以看到“行业自愿实施”“国家强制认证”“以风险为基础的严格监管”三个代表性阶段，同时这也是风险理念在不同时期和层面的认知和运用。近年来，我国药品监管与国际接轨趋势愈加明朗，尤其是 2023 年药品检查合作计划（PIC/S）确认国家药品监督管理局的正式申请者身份，这表示未来我们的监管法规和监管标准均将会就这一趋势有所改变。如何适应这种趋势，如何对标“目标市场”，如何准确识别所适用的法规和标准，如何针对性建设质量体系，如何评价质量体系的有效性，如何推动质量体系的有效运行，则是制药行业需要考虑的问题。

## 0.2 目的

本文件将以药品监管法规和要求为基础，以风险理念为纽带，以实践经验和案例为辅助，详细阐述制药企业质量体系要素和管理职责设计的关键点、质量体系评估的标准和策略、改进机会的识别与管理等方法论层面的要点，从而实现帮助制药企业建立并实现稳健高效质量体系的目标。

## 0.3 基本前提

制药质量体系建立、评估和完善目的为符合法律法规和监管要求，故法规符合性是首要考量要素和条件。风险理念贯穿药品全生命周期的始终，监管部门制定法规、政策、指导原则，制药企业执行这些法规内容并实现质量目标。

## 0.4 基本原则

### 0.4.1 基于法规要求

本文件对质量体系要素、管理要求和经验案例的解读均以法规为基础和准则。

### 0.4.2 应用科学知识和风险理念

本文件各模块所涉及方法论将充分运用国内外制药行业久经论证、行之有效、确有根据的科学知识和风险理念进行阐述、解析。

### 0.4.3 尊重客观规律与现实

制药行业的实践告诉我们，质量体系的建设和改进并非是一蹴而就的事情，故本文件各章节内容的编写过程将充分考量并尊重其中的规律性和客观现实，在明确目标的指引下，循序渐进式引导质量体系的构建和提升。



# 制药企业质量管理体系评估与建设指南

## 1 范围

本文件提出了中国制药行业质量管理体系建立、评估和完善的建议。

本文件适用于质量体系提升、执行国内药品法规、国际GMP认证（如FDA、欧盟等）有需求的制药企业。

## 2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

《药品生产质量管理规范（2010年修订版）》及其附录

欧盟GMP及其附录

FDA cGMP《21 CFR 第210部分 - 药品制造、加工、包装或储存的当前良好生产规范；一般规定及第211部分 - 成品药品的当前良好生产规范》（21 CFR Part 210-Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Processing, Packing, or Holding of Drugs; General & Part 211-Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals.）

药品检查合作计划（PIC/S）GMP: The Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme GMP.

世界卫生组织（WHO）GMP: WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products.

ICH Q9 R1 质量风险管理

ICH Q10 药品质量体系

ISPE Baseline 5 调试和确认

ISPE GPG 基于风险管理的调试和确认

## 3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

### 3.1

#### GxP

应用于药品生产、研究、临床、经营等领域的质量管理和合规性规范的统称，包括但不限于以下方面：

GMP（药品生产质量管理规范）（Good Manufacturing Practice）、

GDP（药品供应和管理规范）（Good Distribution Practice）等。

### 3.2

#### 偏差

指任何偏离既定规程的情况，包括任何偏离生产工艺、物料平衡限度、质量标准、检验方法、操作规程等的情况。

### 3.3

#### 重复偏差

在既定的时间间隔内，在相同或等效的系统、设备类型或人员角色中发生的具有相似事件描述和相同根本原因的偏差。

### 3.4

#### 相似偏差

在规定的时间内，在相似设备、部门或功能中多次出现的相似类型（如干燥过程等）和描述（或问题陈述）、类别或子类别的偏差。

### 3.5

#### CAPA

即纠正措施和预防措施，是Corrective Action and Preventive Action的简称。纠正措施：为消除已发现的不合格的原因并防止再发生所采取的措施；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。

### 3.6

#### 变更管理

是一种提出、评估、批准、实施和回顾分析变更的系统性方法。

### 3.7

#### SME

在某一特定领域或方面（例如，质量保证、质量控制、工程管理、自动化技术、药物研发、法规、验证等）拥有特殊资格和特殊技能的个人。

### 3.8

#### 风险评估

识别危害源并对暴露于这些危害源的风险进行分析和评价。

### 3.9

#### 风险降低

是指通过机械、电子、设备、工程、自动化、材料、环境、人员、系统、规程等措施对所识别出的风险进行控制，从而降低风险发生的可能性或严重性。

### 3.10

#### 风险沟通

是指企业和其他风险利益相关方之间分享有关风险和风险管理的信息。

### 3.11

#### CpK

即过程能力指数，是指过程能力满足产品质量标准要求（规格范围等）的程度。

### 3.12

#### 产品召回

是指药品上市许可持有人（以下简称持有人）按照规定的程序收回已上市的存在质量问题或者其他安全隐患药品，并采取相应措施，及时控制风险、消除隐患的活动。

### 3.13

#### API

是指原料药，即 Active Pharmaceutical Ingredient 的简称，指用于生产各类制剂的原料药物，是制剂中的有效成份，由化学合成、植物提取或者生物技术所制备的各种用来作为药用的粉末、结晶、浸膏等。

### 3.14

#### OOS

检验结果超标，是Out of Specification的简称，是指检验结果超出法定标准及企业制定标准的所有情形。

### 3.15

#### OOT

超趋势结果,是Out of Trend Results的简称,是指随时间的变化,产生的在质量标准限度内,但是超出预期期望的一个结果或一系列结果。

### 3.16

#### LIMS

LIMS 是实验室信息管理系统, Laboratory Information Management System的简称。

### 3.17

#### COA

质量检验报告,是Certificate of Analysis的简称,是针对每一批次产品出具的质量证明文件,用于记录该批次产品的具体检测结果,包括各项指标的实测数据。

### 3.18

#### BMS

BMS是建筑设备管理系统, Building Management System的简称。

### 3.19

#### EMS

EMS是洁净厂房环境监视系统, Environmental Monitoring System的简称。

### 3.20

#### URS

用户需求规范,是指使用方对厂房、设施、设备或者其他系统提出的要求及期望。

### 3.21

#### PLC

PLC 是可编程逻辑控制器, Programmable Logic Controller 的简称,是种专门为在工业环境下应用而设计的数字运算操作电子系统。

## 4 国内外 GxP 质量体系建设的期望和评估要点

### 4.1 质量管理体系

#### 4.1.1 文件管理

##### 4.1.1.1 文件管理体系整体要求

4.1.1.1.1 质量管理体系所要求的形成文件的信息应进行控制,以确保:

- a) 依据文件的适用性,确保部门和人员,均能获得适用的文件;
- b) 文件得到妥善保存,防止泄密、不当使用或缺失;
- c) 适用时,组织应对下文件活动进行控制:
  - 1) 分发、访问、检索和使用;
  - 2) 存储和防护,包括保持可读性;
  - 3) 更改的控制(如:版本控制);
  - 4) 保留和处置。

4.1.1.1.2 对于组织确定的策划和运行质量管理体系所必需的来自外部的成文信息,组织应进行适当识别、留存,并予以控制。

4.1.1.1.3 对所保留的、作为符合性证据的文件记录应予以保护,防止非预期的更改。

4.1.1.1.4 文件记录可能以多种形式存在,包括纸质、电子或图像形式。

4.1.1.1.5 所用文件系统的主要目的是建立、控制、监督和记录对药品质量的有直接或间接影响的活动。

##### 4.1.1.2 文件系统结构

4.1.1.2.1 文件系统结构，通常分为质量方针、管理规程、操作规程、报告和记录四个层次，越上层的文件概括性越强，要求高层管理者的参与度越高；越下层的文件越具体化，对于日常生产质量管理活动的指导性越强。

4.1.1.2.2 质量体系成文信息技术内容应与批准许可上市产品保持一致，当有成文信息变更应保留，规定保留时限，以实现变更追溯。

4.1.1.2.3 对于不同文件类型，需规定相应的起草人员、审核人员、审批人员。

4.1.1.2.4 不同类型的文件，需规定相应的文件编号和版本号编制原则。包括但不限于文件、记录、计划、报告等。

#### 4.1.1.3 文件生命周期的管理

文件的生命周期管理包括文件的起草、审核、批准、培训和生效、发放、保存、使用、复审、回收和销毁等。

##### 4.1.1.3.1 文件的起草

4.1.1.3.1.1 文件的起草者应为管理和从事熟悉此项工作的，具备编写能力的人员。

4.1.1.3.1.2 文件的制订应采用“谁使用谁起草”的原则，如涉及两个或两个以上部门时，由主要实施部门起草，几个部门均要实施的文件，由主管部门组织有经验和有资质的人员起草。文件起草时要充分征求相关部门的意见。

4.1.1.3.1.3 文件的起草，应遵序法规和标准成文要求、过程的复杂程度、人员工作素质等因素，必要时附上有关支持性数据。

##### 4.1.1.3.2 文件的审核

4.1.1.3.2.1 文件的审核人首先为此文件编写人的部门负责人或指定对文件工作内容熟悉的人员，若一个文件涉及多个部门，所涉及部门的部门主管或负责人也需进行参与该文件的评审或会签。

4.1.1.3.2.2 审核人应对文件的内容以及格式仔细地复核和校对，确保所负责的审核内容准确无误，评审或会签人员对与本部门有关的内容可执行性负责。

##### 4.1.1.3.3 文件的批准

4.1.1.3.3.1 不同的文件类型，确定不同的批准人员。

4.1.1.3.3.2 需根据文件类型规定必要的批准人员，例如：涉及组织性文件批准者为企业负责人，管理类文件批准者原则上为质量负责人；若该文件为重要文件，该文件在交质量负责人批准后可再交企业负责人批准，此时即有两个批准者。操作类文件，审核或批准人员中至少有一个为质量管理相关人员。

##### 4.1.1.3.4 文件的培训和生效

文件批准后，由编写部门组织相关人员完成培训，培训完成后，文件方可生效执行。

##### 4.1.1.3.5 文件的发放

4.1.1.3.5.1 文件批准后，按照工作职责进行进行分发。对原版文件复制时，不得产生任何差错，复制的文件应当清晰可辨。

4.1.1.3.5.2 发放的文件需加盖用以标明文件受控的印章。

4.1.1.3.5.3 未经批准，文件均不得以任何形式发放给未授权的个人和第三方。

#### 4.1.1.3.6 文件的管理和保存

4.1.1.3.6.1 文件应规定保存时限和方法。

4.1.1.3.6.2 使用电子数据处理系统、照相技术或者其他可靠方式记录数据资料时，应注意：

- a) 有用于读取和打印文本的设备，并且有相应的操作规程。
- b) 使用的计算机化系统必须经过验证。验证中应包括文件扫描程序的精确性和结果。
- c) 记录的准确性、完整性应当经过核对。
- d) 使用电子数据处理系统的，只有经授权的人员方可输入或更改数据，更改的情况应有记录或标记；应当使用密码或其他方式来控制系统的登录；关键数据输入后，应当由他人独立复核。
- e) 用电子方法保存的批生产记录，应当采用磁盘、存储器、纸质副本或其他方法进行备份，以确保记录的安全，并确保数据资料在保存期内便于查阅。

#### 4.1.1.3.6.3 文件的保存方法

- a) 纸质文件和记录需进行妥善保存（如：采取防水、防火、防盗及虫控措施）。
- b) 文件和记录应加以控制，无关人员不得随意获取。
- c) 在文件和记录保存的过程中不得丢失任何信息。
- d) 文件和记录的原件或者复印件在公司中随时备取（需从其他的地方得到记录，可使用电子的方法或者其他可接受的方法）。
- e) 建立合适的存储方法以保证文件和记录能被及时检索，并保证其可读性。
- f) 对于实验室的记录，必须保留所有的原始数据（如运行参数，已获得的数据，计算得到的数据，审计追踪等）。在其保存周期内，电子数据可以以其最初的格式保存或者其他易于获得和读取的其他技术格式保留。
- g) 对于只能在原设备上读取的原始数据，可以基于对工艺、GxP 关键性和技术的可行性的风险评估规定保存周期。
- h) 定期对存档的文件和记录进行回顾检查，如有不需要再保存的文件和记录，应及时进行相应操作。
- i) 文件和记录的销毁活动需进行控制，以确保公司的信息不外泄。
- j) 工作结束后或按规定的時間间隔，所有的文件和记录必须进行规整并置于相应的安全场所进行保存。
- k) 无论在何种阶段和区域，如发生文件丢失或非正常损毁情况，均需发起质量事件进行调查，例如发起偏差，以识别根本原因并制定相应的纠正与预防措施。

#### 4.1.1.3.7 文件的使用

4.1.1.3.7.1 文件的撤销需按照相应管理流程（如变更控制）进行，由相关批准人批准后实施。

4.1.1.3.7.2 文件撤销时，需将发放至各部门的文件收回、销毁，并进行记录，确保其可追溯性。

4.1.1.3.7.3 文件的修订应详述修改原因，必要时附上有关支持性数据。修订意见应由具有权限人员同意，以保证修改的内容合理、可行、不影响产品的质量。

4.1.1.3.7.4 文件修订后，文件编号不变，但版本号要相应进行修改，并记录变更内容，如文件中的修订页中标识。

4.1.1.3.7.5 文件起草人需确保使用现行文件的电子版进行修改。

4.1.1.3.7.6 如有外部组织或机构需获得相关文件，例如：官方机构，包括国家各级药品监督管理部门及其附属机构、其他认证审计机构（如 ISO9001、EMA 等），需由质量负责人批准，且对外提供的文件需要明示“仅供参考”和“保密”。

#### 4.1.1.3.8 文件的复审

根据文件类型规定相应的复审期，以确保符合产品制造现状和现行法规要求。

#### 4.1.1.3.9 文件的回收和销毁

4.1.1.3.9.1 变更后的受控文件发放时，应同时收回已发放的旧版受控文件。

4.1.1.3.9.2 定期对存档的文件进行规整，识别是否有需要（更新、补充或）销毁的文件。

#### 4.1.1.4 文件起草、书写规范

4.1.1.4.1 文件均不得手工书写（需填写的记录内容和签名除外）。

4.1.1.4.2 文件签名不得打印，需亲笔签名，签字时建议用蓝色钢笔或签字笔，防止复印件与原件的混淆。如电子签名，需符合电子签名的要求。

4.1.1.4.3 记录内容填写的数据应清晰，可辨认，并且手写不易擦除，电子记录有权限人可进行填写、查看和修改。在记录类文件中，必须留有足够的空白处以便数据的填写。

### 4.1.2 偏差管理体系

#### 4.1.2.1 偏差管理概述

4.1.2.1.1 制药行业偏差是指任何偏离既定规程的情况，包括任何偏离生产工艺、物料平衡限度、质量标准、检验方法、操作规程等的情况。偏差管理的范围应覆盖 GMP 要求的全部范围，从物料采购，药品生产、质量保证与质量检验、储存、运输及销售等的各个环节，而不应该狭义地仅理解为生产过程的偏差。即在药品的生产、检验、包装或储存、发运等活动发生的过程中发生的任何偏离既定规程的情况，均应作为偏差进行管理。

4.1.2.1.2 建立企业的质量管理机制，预防偏差的发生，是工作的重点；同时，一旦发生了偏差，应有偏差管理程序，对偏差进行及时的处理。把偏差视为改进和提升的机会，推动企业的管理水平不断得到提升。

#### 4.1.2.2 偏差管理流程

##### 4.1.2.2.1 偏差的识别

4.1.2.2.1.1 偏差的识别是偏差处理活动的起点。药品生产企业中所有药品生产质量相关人员均应接受偏差管理程序培训，理解偏差概念并具备识别偏差的能力。特别是一线员工和现场 QA（质量保证人员）关于偏差识别的培训、经验和能力是非常关键的。

4.1.2.2.1.2 发生异常事件，根据偏差定义判断是否属于偏差，确定属于偏差，发现者应立即通知主管领导及质量管理人员。

4.1.2.2.1.3 每一个发现人都有责任上报偏差。

4.1.2.2.1.4 相关人员应及时采取不使情况进一步恶化的必要步骤，应急处理措施如对受影响的产品、物料、设备进行必要的隔离和标识，避免或降低事件造成的危害。上报偏差时需提供相应的证据作为附件。

##### 4.1.2.2.2 偏差的报告

4.1.2.2.2.1 偏差确认后应在规定的时间内上报偏差。

4.1.2.2.2.2 使用简洁、清晰的语言对偏差进行详细的描述，必须忠实于细节。包括但不限于以下：

4.1.2.2.2.3 简短的描述事件：

- a) 偏差发生的日期/时间/地点；
- b) 识别受影响的产品或物料名称/产品批号/代号，设备/编号，数量，过程以及系统等；
- c) 偏差描述(如：人员，发生什么，怎么发生的，在哪里发生的，在什么过程中发生的)；
- d) 已采取的应急处理措施（措施如 4.1.2.2.1.4 应急处理措施）；
- e) 描述事件发生的可能的根本原因（如已识别，例如如何发生，发生的原因）；
- f) 确定初步信息（初步信息是在调查之前关于事件发生的信息，用于偏差进一步调查和风险评估）。

4.1.2.2.2.4 在事件发现时应尽可能多地收集有关信息，以避免因时间流逝而丢失信息，并支持后续调查活动。

4.1.2.2.2.5 一旦获得可支持调查的其他信息，应尽快纳入调查流程。

#### 4.1.2.2.3 偏差的审核

4.1.2.2.3.1 区域负责人审核：区域负责人审核需在规定时限内审核偏差。区域负责人为偏差发生部门负责人，审核的内容通常包括但不限于如下内容：

- a) 偏差的是否及时提交；
- b) 偏差的描述是否清晰；
- c) 偏差的信息是否完整；
- d) 如有信息缺失或错误，退回补充相关内容。

4.1.2.2.3.2 质量部门偏差管理人员审核：区域负责人完成事件的审核后，质量部门偏差管理人员对应在规定时限内审核偏差描述的内容，审核内容通常包括但不限于如下内容：

- a) 偏差的关联性及其完整性，谁、什么时候、在哪里、发生什么、怎么发生的、在什么过程中发生的；
- b) 确认受影响的物料，产品批号，数量，受影响的工序、设备或系统；
- c) 确认实施的紧急措施是否合适及充分；
- d) 如有信息缺失或错误，退回补充或修正相关内容；
- e) 任何延迟必须有正当理由，并记录在偏差事件的描述中。

#### 4.1.2.2.4 偏差的初步评估

4.1.2.2.4.1 质量部门偏差管理人员依据收集的偏差信息，进行初始（初步）评估。

4.1.2.2.4.2 初步评估确定对产品或批次是否存在潜在影响，并在一定程度上了解偏差的范围。

4.1.2.2.4.3 对偏差进行初步评级，结合偏差性质、范围、对产品质量潜在影响的程度等确定偏差等级（如重大偏差、主要偏差、微小偏差等）。

4.1.2.2.4.4 对偏差进行潜在的风险分析，确定偏差风险级别，根据风险级别，确定是否上报质量负责人和企业负责人，并评估是否需要向当地药监局报告。

#### 4.1.2.2.5 偏差的调查

4.1.2.2.5.1 相关部门及专家对偏差展开调查，并在规定时限内完成调查。

4.1.2.2.5.2 必要时，成立包括不同部门的调查小组进行调查。如相关部门提供的调查结果不充分或经调查小组评估需要进一步调查时，则偏差调查负责人或调查小组有权要求和偏差相关的各部门进行补充调查并及时提供调查结果。

4.1.2.2.5.3 偏差调查负责人应组织相关人员展开并在规定时限内完成偏差调查，调查需包括如下内容：

- a) 确认受影响的物料、产品的批次及数量，受影响的工序、设备或系统；

- b) 可能的根本原因（以便选择最可能的原因）；
- c) 受影响批次产品的处置；
- d) 相关更正措施的确定和实施（如返工等）；
- e) 问题的延伸，相同产品可能受影响的之前或后续的批次；
- f) 所有其他可能受此事件影响的产品或系统的回顾；
- g) 纠正预防措施是否充分，是否可避免事件在同一区域或其他区域的再次发生。

4.1.2.2.5.4 应使用相应的风险管理工具和技术手段，以便尽可能确定偏差的根本原因，如“头脑风暴”“五个为什么”“鱼骨图”“5M（人员、设备、物料、方法、环境）”。

- a) 头脑风暴：可能的影响因素和根本原因由调查组成员进行充分讨论。应在调查前成立由关联部门成员组成的调查小组，所有讨论均应进行记录。
- b) 5M(人员、物料、方式、设备、方法)：5个方面的影响因素应逐一进行识别，所有细节均记录于调查记录中。
- c) 鱼骨图：以偏差事件为横线，所有的影响因素等均展示在鱼骨部分进行识别，所有细节记录于调查记录中。
- d) 5Why：调查组成员运用头脑风暴连续提问5次“为什么”。如为复杂偏差事件，可提问更多的“为什么”。每次提问均需有回答。回答时要推测下一个“为什么”。所有的细节均记录于调查确认记录中。
- e) 其他的任何工具。

4.1.2.2.5.5 根本原因的确定：

- a) 必须提供此问题的答案：“为什么会发生偏差？”
- b) 考虑到“人为错误”在大多数情况下是影响因素，而不是一个确定的根本原因。如果怀疑或确认人为错误是根源，则需确保过程、程序或系统的问题没有被忽视。
- c) 偏差调查人员必须专注于发现和确定尽可能多的因素，包括潜在的失败。
- d) 应通过消除那些没有被收集的证据或数据明确证实的可能根本原因，并使用分析工具和技术（例如排序和过滤），将可能原因列表范围缩小到最可能的根本原因。
- e) 在部分个例中，找不到确定的根本原因是可以接受的。只要有充分的足够深的调查记录，且已识别最可能的根本原因即可。
- f) 如果人员差错被认为是根源，应对错误背后的人为因素进行深入的分析。

4.1.2.2.6 偏差影响评估

4.1.2.2.6.1 在识别根本原因的基础上，才能对偏差的影响范围和程度进行正确的评估。偏差影响评估通常包括以下两个主要方面。

4.1.2.2.6.2 对产品质量的影响，包括但不限于对直接涉及批次产品质量的影响，也包括对其他产品的影响和对同产品其他批次的影响。进行偏差影响评估时，应包括已被销售的相关批次产品。

4.1.2.2.6.3 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。

4.1.2.2.6.4 偏差涉及产品/过程的评估：

- a) 质量部门和相关部门评估偏差所涉及的产品/过程的潜在影响和质量风险，给出相应的最终处理建议（拒绝/释放/隔离）。
- b) 界定偏差影响程度时，应考虑的因素和活动包括但不限于：
  - 1) 回顾历史相似事件；
  - 2) 回顾产品、物料、设备、过程和信息系统；
  - 3) 回顾文件和偏差相关的数据；

- 4) 回顾产品相关的数据：如产品质量回顾；
- 5) 必要时，执行额外的分析和产品确认，比如：留样分析、仓储产品的检查；
- 6) 评估收集的信息和采取的纠正措施（如返工）的法规符合性；
- 7) 执行相关的更正措施（如返工等）。
- 8) 对质量管理体系的影响，包括但不限于对验证状态的影响；评估对相关/相似工艺和设备的潜在影响；对上市许可文件/注册文件的影响；对客户质量协议的影响。

#### 4.1.2.2.7 偏差分级的再确认

偏差调查和影响评估结束后，应运用偏差调查中收集的数据，对偏差的分级即风险水平进行再确认。其确认过程应该明确，使用调查期间收集的信息重新评估偏差分级，如偏差的分级发生改变，则应注明原因。

#### 4.1.2.2.8 重复偏差和相似偏差

4.1.2.2.8.1 重复偏差：在既定的时间间隔内，在相同或等效的系统、设备类型或人员角色中发生的具有相似事件描述和相同根本原因的偏差。

4.1.2.2.8.2 相似偏差：在规定的时间内，在相似设备、部门或功能中多次出现的相似类型（如干燥过程等）描述（或问题陈述）、类别或子类别的偏差。

4.1.2.2.8.3 作为偏差调查的一部分，应评估重复出现的情况，以识别重复的偏差。

4.1.2.2.8.4 对于偏差调查需要根据相同根本原因再次发生的次数进行重复分析。

4.1.2.2.8.5 考虑到偏差级别、频率和影响程度，可调整和定义用于确定偏差重复发生的回顾时间间隔（也称为回溯时间间隔）。

#### 4.1.2.2.9 最终风险分析

确认是否需要调整初始分级之后，应使用风险评估工具对偏差产生的风险进行确认。

#### 4.1.2.2.10 产品处理

4.1.2.2.10.1 质量部门决定受影响产品的处理及必要的额外工作（例如扩大检验，额外的稳定性研究等）。

4.1.2.2.10.2 偏差调查应记录对产品安全性、有效性、特性和质量的影响，给出相应的最终处理（拒绝/释放/隔离）。

4.1.2.2.10.3 必要时考虑受影响批次（产品或过程）的持续稳定性考察计划。

4.1.2.2.10.4 偏差结论必须说明关于受偏差影响批次（产品或过程）的处理。

#### 4.1.2.2.11 CAPA 管理

4.1.2.2.11.1 根据调查的结果和偏差的风险程度，对每一个可能的根本原因制订 CAPA。

4.1.2.2.11.2 CAPA 应该避免偏差的再次发生和重复发生。

4.1.2.2.11.3 如果没有制定纠正和预防措施，则应有充分的说明。

#### 4.1.2.2.12 偏差关闭

4.1.2.2.12.1 偏差调查关闭时，应提供如下内容：

- a) 调查结果；
- b) 根本原因分析；
- c) 已经实施的纠正预防措施；

d) 合理的产品或过程处置。

4.1.2.2.12.2 应对调查是否彻底，结论、纠正或预防措施是否合理进行确认。

4.1.2.2.12.3 偏差调查应在规定时限内完成。如有特殊情况，无法在规定时限内完成偏差调查，则偏差调查的延期需经过批准。

#### 4.1.2.3 偏差体系的有效性评估

4.1.2.3.1 应定期对偏差体系运行情况进行有效性评估，其报告需由相关部门进行审核。

4.1.2.3.2 偏差体系的有效性评估报告的内容包括但不限于：

- a) 偏差体系的数据统计分析
- b) 偏差体系趋势分析
- c) 评估偏差管理系统的有效性
- d) 偏差体系必要的改进

#### 4.1.3 变更管理体系

变更管理，是指在变更实施之前，针对拟进行变更的事项进行评估和控制的过程，其目的在于确保变更实施过程中不会引入新的风险。有效的变更管理，既要确保变更事项及时有效地开展，又要保证变更不会导致意外的不良后果。在国际人用药品注册技术协调会《ICH Q10 制药质量体系》指南中，变更管理是一种提出、评估、批准、实施和回顾分析变更的系统性方法。

##### 4.1.3.1 变更的分类

世界各国和相关国际组织的管理规范和指南中，对变更管理分类要求的描述是有差异的，但亦有其共性，即通过不同的等级、不同程度的限定条件，对变更进行分类，同时均强调对产品关键质量特性可能有潜在的重大影响的变更，必须根据要求向药监部门提供相应的研究资料并证明变更对产品质量没有产生影响。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，企业可按照法规要求结合自身实际情况选择适当的分类方法。

常见的变更分类方式，如重大变更、中等变更、微小变更。企业可根据相应的法律法规及相关指导原则要求，对变更进行分类管理。对于注册相关的变更，应执行相关的指导原则的要求，必要时，与药监部门进行适当的沟通。

##### 4.1.3.2 变更的管理流程

规范公司变更的申请和审批流程，确保可能影响产品质量的变更处于受控状态，将变更的潜在影响控制在可接受的程度，及时有效地进行持续改进，确保质量管理体系的法规符合性，企业应建立变更管理程序。

###### 4.1.3.2.1 变更申请的提交

4.1.3.2.1.1 如有变更需求，且经变更申请部门内部评估具有可行性，由变更需求部门提出变更申请。

4.1.3.2.1.2 变更申请需包括但不限于如下内容：

- a) 变更事项
- b) 变更前的状况
- c) 变更后的状况
- d) 受影响的产品
- e) 期望的变更实施时间
- f) 变更理由：原因、必要性、变更后的优势、潜在的风险
- g) 行动计划：包括具体的行动内容、责任人及完成期限

#### 4.1.3.2.2 变更的审核

##### 4.1.3.2.2.1 变更申请部门负责人审核内容：

- a) 变更基本信息；
- b) 变更描述：
  - 1) 期望的变更实施时间；
  - 2) 变更原因, 风险分析和支持性文件；
  - 3) 变更描述, 变更前及变更后的情况以及影响。

##### 4.1.3.2.2.2 质量部门变更管理员审核内容：

对变更申请进行形式审核, 如有信息缺失或错误, 退回进行补充或修改。

#### 4.1.3.2.3 变更评估

4.1.3.2.3.1 质量部门变更管理员根据变更申请的内容, 对变更涉及的范围和部门进行评估, 并组织相关部门的参与人员组成变更评估专家团队 (Subject Matter Expert, SME), 进行变更评估。专家团队通常由相关领域 (主题) 专家 (subject master experts, SME) 组成。

4.1.3.2.3.2 专家团队应是其所在专业领域的专业人员, 具备足够的经验和知识, 能够充分、全面的评估出变更对其所在专业方面的影响。变更评估应基于科学知识和经验从以下角度评估变更可能造成的影响: 技术、经济、安全、法规、公司章程或其他相关方面, 质量部门还应考虑对产品或质量的影响。

##### 4.1.3.2.3.3 变更评估的内容包括但不限于：

- a) 变更对产品质量的影响评估。包括但不限于: 对质量属性 (quality attributes, QA), 尤其是关键质量属性 (critical quality attributes, CQA) 的影响; 对检验方法及方法验证的影响; 可能影响的产品批次及处置措施评估。
- b) 对生产系统的影响, 包括但不限于: 对工艺参数 (process parameters, PP), 尤其是关键工艺参数 (critical process parameters, CPP) 的影响; 对现有的验证状态的影响, 是否需要进行必要的确认和验证工作; 对生产设备、生产环境、生产工艺、生产区域内的相关流程等的影响, 物料是否需要试机等。
- c) 对产品的工艺影响: 生产工艺变更研究评估, 对产品安全性、有效性和质量方面的影响。
- d) 对设备管理影响的评估: 设备引入、安装、运行、预防维修、日常维护等的影响, 厂房与公用系统的影响, 以及仪表校验等。
- e) 对物料影响的评估: 物料进口、转运、入库、仓储、出库等的影响。
- f) 评估 GMP 符合性、对产品的质量风险, 评估变更是否影响验证的状态, 是否需要进行再确认或再验证, 是否影响场地文件。
- g) 对计算机化系统的影响。
- h) 对其他系统的影响, 如对文件体系的影响 (是否需要对现有文件进行修订); 对已有的培训系统的影响 (是否需要增加培训要求); 对组织机构的影响 (是否需要调整组织机构与职责); 对物料管理系统 (是否需要调整物料信息化系统、是否要增加新供应商审核) 等。
- i) 变更是否符合药品上市国家法律法规的要求, 是否需要提交监管机构批准或注册备案。根据药品注册及相关法规的要求, 企业实施某些变更前, 需向药品监管部门递交补充申请或申报备案。
- j) 评估变更是否对环境、职业健康、安全产生不利影响。

4.1.3.2.3.4 需监管机构批准或备案的变更, 得到监管机构批准后方可正式实施变更; 需要客户同意的变更, 在得到客户同意后方可实施。上述要求, 应列入实施计划中。

4.1.3.2.3.5 评估意见中应明示所需的行动计划、影响、要求或建议。

#### 4.1.3.2.4 变更批准 (包括变更行动计划的批准)

4.1.3.2.4.1 质量部门负责判定变更等级，并决定：批准或拒绝该变更。

4.1.3.2.4.2 与产品质量及 GMP 法规有关的变更，通常由质量负责人批准。

#### 4.1.3.2.5 变更实施

4.1.3.2.5.1 变更批准后，变更申请人及责任人需根据计划要求在规定时限内完成各项行动和文件修订工作。

4.1.3.2.5.2 如实际实施日期超过批准的期望实施日期，则该变更为超期变更。变更实施过程中，如确有必要须对其中部分内容或计划进行调整，需要按照变更调整进行评估、批准。

4.1.3.2.5.3 如变更后生产的产品对产品关键质量属性、合规性或必须通知药监机构有潜在影响，则须进行隔离。

#### 4.1.3.2.6 变更关闭

4.1.3.2.6.1 变更行动计划执行完毕后，总结变更实施状况（是否行动计划已完成、是否实现既定目的）。

4.1.3.2.6.2 对变更实施情况进行审核，如确定所有行动计划已完成、且实现既定目的，可初步判定变更有效，变更可予关闭。

#### 4.1.3.2.7 变更有效性回顾

4.1.3.2.7.1 根据变更级别在变更关闭前需进行初步有效性回顾，总结有效性回顾的结果，以及是否需要采取后续行动（如启动新的变更等），且需要继续有效性回顾跟踪。

4.1.3.2.7.2 如变更实施情况符合行动计划中的既定标准，则判定为有效，变更可予关闭。如变更实施情况不符合行动计划中的既定标准，则启动变更调整流程评估后续行动计划。

#### 4.1.3.3 变更体系有效性评估

4.1.3.3.1 为保证变更系统有效运行，定期对变更系统运行情况进行评估，内容包括但不限于：

- a) 变更数据统计分析；
- b) 趋势分析；
- c) 变更有效性评估；
- d) 评估变更系统的有效性；
- e) 变更体系必要的改进。

#### 4.1.4 CAPA 管理系统

##### 4.1.4.1 纠正和预防措施前提条件

4.1.4.1.1 任何在产品生产、工艺过程、原材料检验及系统运行过程中发现不符合相关标准或者不符合相关法规要求的，应当进行调查，以确定问题的根本原因，同时视情况制定相应的纠正预防措施。

4.1.4.1.2 任何决定以提高改善为目的的活动，如来自于产品质量监控、工艺过程性能监控、产品质量回顾、质量系统回顾的结论，或者以“对产品和工艺进行监控和提高”为结论的活动都可执行 CAPA 程序。

##### 4.1.4.2 纠正和预防措施来源

企业应建立和实施纠正和预防措施程序。纠正与预防措施的来源可能是产品投诉、产品不合格、产品召回、偏差、OOS/OOT、内外部（包括监管机构）审计的缺陷项、产品年度质量回顾、各质量体系有

效性评估以及工艺性能和产品质量监测的趋势所进行的调查。

#### 4.1.4.3 纠正和预防措施流程管理

##### 4.1.4.3.1 纠正和预防措施（CAPA）创建

4.1.4.3.1.1 为确保 CAPA 创建的准确性，必须对每个质量事件进行风险评估和根本原因的调查；如果没有，应该提供解释和说明。必须充分调查并阐明事件的根本原因或最有可能的根本原因，评估质量事件的风险程度，并定制出适当的 CAPA。

4.1.4.3.1.2 应针对每个改进（如产品和工艺改进），必要时制定 CAPA 计划。

4.1.4.3.1.3 CAPA 至少需包括如下内容：

- a) 导致 CAPA 的质量事件的描述；
- b) 创建日期；
- c) CAPA 的描述；
- d) 完成时限；
- e) 实施负责人；
- f) 是否需要采取临时措施以控制风险；
- g) 衡量 CAPA 有效性的指标及有效性回顾计划和预期完成时限（如适用）。

4.1.4.3.1.4 特别注意的是确保这些纠正与预防措施不能给产品和工艺引入新的风险。

##### 4.1.4.3.2 纠正和预防措施审核批准

4.1.4.3.2.1 CAPA 计划和完成期限应由质量部门和相关责任部门审核同意。CAPA 管理中投入的程度（优先级、资源、时间）应与事件的等级（严重的、主要的或一般的）相适应。如 CAPA 需要资源及预算或者涉及法规相关内容，应考虑实际可行性，制定合理时间，避免 CAPA 超期。

4.1.4.3.2.2 如果 CAPA 包含有效性回顾计划，QA 应进行审核以确保：

- a) CAPA 有效性回顾的标准可以通过客观证据来进行判定。
- b) 并可据此证明措施能够有效消除该根本原因或问题，且 CAPA 能够有效避免其重复发生。
- c) 完成时限制定合理并且可实现。

##### 4.1.4.3.3 纠正和预防措施的实施

4.1.4.3.3.1 已批准的纠正和预防措施必须执行，并及时完成报告。

4.1.4.3.3.2 CAPA 实施负责人负责 CAPA 的实施，确保行动措施有效，在 CAPA 期限内完成，提供行动实施的内容和相关证据。

4.1.4.3.3.3 在 CAPA 实施过程中，任何实际的或预期的延期都必须进行明确，评估导致延期的任何因素。延期调整需要对 CAPA 延期期间存在的潜在风险进行评估，如风险可接受，由责任部门和质量部门批准。如果需要，由质量负责人和企业负责人批准，合理更新实施时限。

##### 4.1.4.3.4 纠正和预防措施的关闭

CAPA 关闭需要质量保证部门确认 CAPA 实施的结果，实施确认后，关闭该 CAPA。如该 CAPA 需要有效性回顾，则 CAPA 关闭后按要求进行相应的有效性回顾。

##### 4.1.4.3.5 CAPA 有效性回顾

4.1.4.3.5.1 CAPA 有效性回顾：

- a) CAPA 在制定时必须明确说明是否需要有效性回顾。如不需要，应给出合理的理由。

- b) 来源于分级为“关键”、“主要”、改进后怀疑不稳定的、极易再次出现事件的 CAPA 进行有效性回顾。
- c) 有效性回顾计划应包括：
  - 1) 用于衡量/评估 CAPA 有效性的标准或准则；
  - 2) 有效性回顾的计划完成时间。

#### 4.1.4.3.5.2 CAPA 有效性回顾的延期管理：

- a) 任何实际的或预期的 CAPA 有效性回顾延期都应进行管理和控制，评估导致延期的任何因素；
- b) 对于在有效性回顾的计划完成时间内无法评判 CAPA 有效性的情况，需进行合理评估并重新制定新的有效性回顾。

#### 4.1.4.3.5.3 CAPA 有效性回顾关闭：

- a) CAPA 有效性回顾活动结束后，执行人在总结回顾情况并审核其是否符合有效性回顾计划中判定的标准并提交。
- b) 质量保证部门审核 CAPA 有效性回顾完成情况，审核回顾活动充分证明整改的有效性，如有支持性证据一并审核。审核标准如下：
  - 1) 如果 CAPA 有效消除了该事件发生的根本原因，并且避免了该事件的重复发生，未引起新的偏差，则该 CAPA 被认为是有效。
  - 2) 如果 CAPA 未能消除该事件发生的根本原因，并且事件重复发生，则该 CAPA 被认为是无效，需要重新制定措施并进行跟踪。

#### 4.1.4.4 纠正预防措施体系的有效性评估

##### 4.1.4.4.1 为保证 CAPA 系统有效运行，定期对 CAPA 系统评估，内容包括但不限于：

- a) 执行 CAPA 数量统计分析；
- b) 趋势分析；
- c) CAPA 有效性评估；
- d) 评估 CAPA 系统的有效性；
- e) CAPA 体系可能需要的改进。

#### 4.1.5 质量风险管理

##### 4.1.5.1 质量风险管理的原则

国际人用药品注册技术协调会《ICH Q9 质量风险管理》两大原则贯穿于质量风险管理的生命周期：其一为质量风险评价应基于科学知识并最终与对患者的保护联系起来；其二为用于风险工作的资源、正式程度应该与所要解决问题的风险水平相适应。

##### 4.1.5.2 质量风险同保护患者相联系

工艺过程中的关键工艺参数、原物料的关键属性和质量保证体系共同保证了制药企业所生产的药品的关键质量属性（如片剂的崩解度、溶出度、含量、杂质等）。关键质量属性直接影响患者用药的有效性和安全性，即制药企业通过控制药品的关键质量属性将产品的质量风险管理与保护患者相关联。

##### 4.1.5.3 风险工作的付出和正式程度与所要解决风险问题的水平相适应

应做到对产品风险工作的付出和正式程度与所要解决的风险问题的水平相适应。一般来说，简单的问题应该用简单的风险管理工具（如比较矩阵）来处理，所记录的内容、证据也应该简化。国际人用药品注册技术协调会 ICH Q9 也允许公司采用非正式的质量风险评估工具（如会议记录）来记录关于质量

风险的决定。相反，如果是复杂的问题，就应该用复杂的、详细的质量风险管理工具（如失效模式与影响分析）来解决问题，同时所投入的人力、物力、时间、资源也应该相应得多，而且所记录的内容和证据也应该更详尽。

#### 4.1.5.4 质量风险管理的流程

##### 4.1.5.4.1 质量风险管理过程的开启

质量风险管理是对贯穿于药品生命周期中的质量风险进行评估、控制、沟通和回顾的系统过程。风险管理流程见图 1。

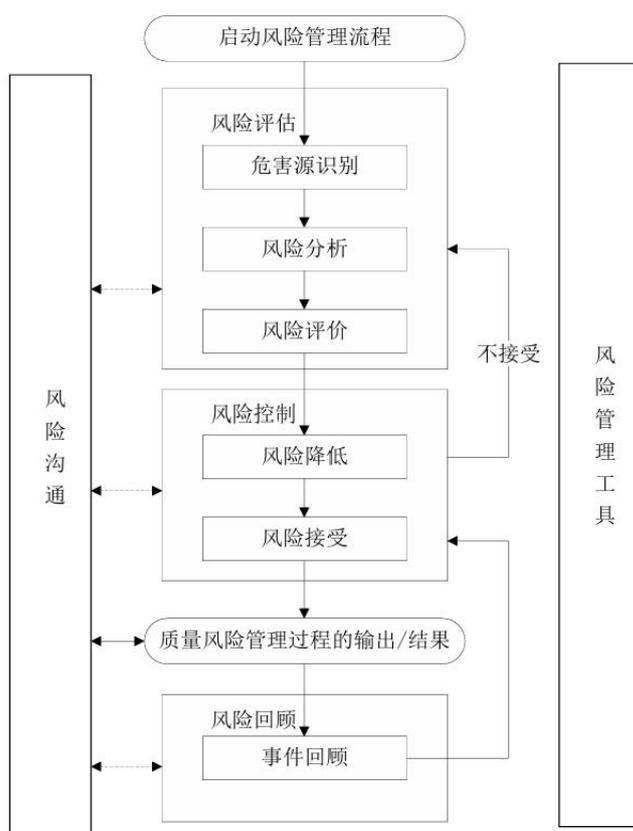


图 1 质量风险流程图（来源于国际人用药品注册技术协调会 ICH Q9（R1））

##### 4.1.5.4.2 质量风险评估的时机

一旦确立需要进行风险评估，那么接下来的问题是什么时间开始进行风险评估？这个问题很关键，因为如果进行的太早，进行风险评估的团队成员可能没有足够的信息进行风险评估，如果进行的太晚，风险评估的结果就不可能被应用到要解决的问题或项目。一般应掌握的原则是确保风险评估的结果可以对项目或要解决的问题起作用。

##### 4.1.5.4.3 确立参加评估的人员

确立了要进行风险评估，同时也确定了进行风险评估的时间，接下来就要确定应有哪些成员参加风险评估。进行风险评估的团队成员一般应包括来自各个相关利益方的成员，如设计研发、生产、工程、质量保证和质量控制人员等。明确团队成员的能力、职责，将自己的经验和知识运用到风险评估中，并

对所提出的行动进行跟踪、完成。对于正式的风险评估项目还应该有一个项目监察员。其任务是保证整个风险管理过程的有效进行，包括选用正确的风险管理工具，确保方法、工具使用的一致性。监察员还应协调相关的专家参与或支持风险评估。公司的决策者则需要支持公司的质量风险管理程序有效执行，明确责任分工，（并）提供资源以及确保风险管理工作的完成。

#### 4.1.5.4.4 启动风险管理的关键方面

启动风险管理项目的第一阶段要解决以下几个关键方面的问题：

- a) 准确描述所要解决的风险问题
  - 1) 准确描述风险问题非常关键。描述太宽泛都会直接影响风险管理项目的输出结果。下面这些例子是一些不好的风险问题描述的例子：如何用质量风险管理满足对“清洁验证”的要求或证明冷库温度超标没有风险。又如什么是注射用水系统的风险或什么是共线生产风险等。
  - 2) 准确描述问题的例子，一般来说要保证问题的描述准确、范围明确。下面是一些描述准确的风险问题例子：如采用矩阵法进行产品 XYZ 的清洁验证的风险是什么，或在制粒（流化床）间 ABC 中引入产品 Q 的风险是什么等。
- b) 确定风险问题的范围
  - 1) 确立风险评估的范围最好的办法是利用工艺流程图。在工艺流程图上识别哪些工序是在一个风险管理项目的范围内，哪些不在这个项目内。
- c) 确立有关该风险问题的关键条件
  - 1) 根据确立的风险问题，评估团队需要记录进行风险评估的重要条件，包括产品、批量、适用法规、供应的市场、采用的设备等条件下。
- d) 收集背景材料相关数据和信息
  - 1) 风险评估团队确立了风险问题的描述，明确了风险问题的范围后就可以选择设定质量风险管理工具进行风险评估。
- e) 质量风险管理计划
  - 1) 有了以上这些信息，风险管理团队就可以起草质量风险管理计划。质量风险管理计划为质量风险管理提供（工作的先后顺序、不同内容截止时间、达到结果等，确保质量风险管理团队不会遗漏任何方面，使其有组织、有计划地进行良好的风险管理。这也是确保质量风险管理的客观性的很重要的方面。质量风险管理计划可以是一个独立的文件，也可以被整合到其他项目管理计划书中。其存在形式不是主要的，关键是其相关的风险管理要素内容应被包含。
  - 2) 一个很好的质量风险管理计划书应至少包括以下几点内容：
    - (1) 风险评估的要求和原则
    - (2) 问题的描述和过程分析
    - (3) 所采用的风险评估工具及其赋值定义和接受标准
    - (4) 项目时间表
    - (5) 风险沟通要求
    - (6) 所建议的风险控制措施
  - 3) 质量风险管理计划的起草人和批准人由各个公司自己的政策或规程决定。质量风险管理计划完成后就可以进入质量风险管理的下一个步骤，即质量风险评估。

#### 4.1.5.5 质量风险评估

##### 4.1.5.5.1 风险评估的定义

根据国际人用药品注册技术协调会ICH Q9 (R1)，风险评估的定义是“识别危害源并对暴露于这些危害源的风险进行分析和评价”。这个定义清楚地指出了风险评估的三个方面：识别危害源、对暴露于这些危害源的风险进行分析和评价。

#### 4.1.5.5.2 风险评估需要解决的四个问题

4.1.5.5.2.1 风险评价的完成标志着风险评估过程的完成。需要强调的是，只要进行风险评估，就应要经过这三个步骤：风险识别、风险分析和风险评价。

4.1.5.5.2.2 这三个步骤可以确保回答下面四个关键问题：

- a) 什么会出错；
- b) 出错的严重程度；
- c) 出错的可能性有多大；
- d) 风险是否可以被接受。

4.1.5.5.2.3 风险评估的三个方面分别解答以上四个问题。风险识别回答的问题是“什么会出错”，风险分析回答“出错的严重性是什么”和“出错的可能性是什么”，而风险评价则是根据以上的分析和所制定的风险接受标准来衡量所识别出的“风险是否可以被接受”。

#### 4.1.5.6 质量风险控制

在风险评估过程中识别出的高风险必须进入下一个阶段进行风险控制。风险控制包括风险降低和风险接受。

##### 4.1.5.6.1 风险降低

###### 4.1.5.6.1.1 风险降低的定义

风险降低是指可通过机械、电子、设备、工程、自动化、材料、环境、人员、系统、规程等措施对所识别出的风险进行控制，从而降低风险发生的可能性或严重性。

###### 4.1.5.6.1.2 风险降低的含义

根据零风险是不可能被科学地实现的原则，风险被降低到零是不可能现实的。也就是说风险控制措施被执行之后仍然会有残留风险。当风险已经被控制到了可接受的情况下，就可以接受该风险。风险管理流程图中的从风险控制返回到风险评估的箭头的真正含义就是评估措施后的风险的可能性或严重性降低程度，然后再重新分析打分，确定风险是否被降低到可接受的范围内。

###### 4.1.5.6.1.3 风险降低的措施

用于降低风险或控制风险的措施有很多，如人员培训、验证、改进工艺等等。

###### 4.1.5.6.1.4 风险控制的一般原则

风险控制的一般原则是：对于“不可容忍”的高风险、“不可接受”的中等风险最好有两层控制措施；而靠人员按操作规程进行的控制是最低层次的控制，而且总是要有附加的第二层控制。

##### 4.1.5.6.2 风险接受

4.1.5.6.2.1 执行风险控制措施的目的是为了将风险降低到可接受的水平。

4.1.5.6.2.2 这些被接受的风险被称为残留或剩余风险。将风险降低到可接受的水平，并接受这些残留风险的过程被称为风险接受。

4.1.5.6.2.3 风险是否被降低到了可被接受的程度或者水平取决于事先策划的可接受标准。

#### 4.1.5.7 风险管理的结果

4.1.5.7.1 当风险管理团队完成了风险控制计划，并且对识别出的风险完成了相应流程工作，就可以报告风险管理的结果或输出，如编写风险管理报告。

4.1.5.7.2 质量风险管理的输出和结果应当被记录和沟通。风险管理的结果通常是被记录在一个报告中，包括风险评估的结果和风险控制的措施和决定。风险管理输出结果的详尽程度应当与所讨论的风险问题的水平相适应。形成报告有利于风险管理结果的沟通和后续的风险回顾及日常风险管理。

4.1.5.7.3 风险管理的输出结果应包括的方面：

- a) 风险问题的表述；
- b) 范围；
- c) 条件；
- d) 参加的团队组成和职责；
- e) 所使用的风险管理工具及其选择的理由；
- f) 打分的范围和行动点的临界值及风险水平分级条件；
- g) 结果总结包括可接受的风险；
- h) 需要跟进的行动、控制措施、负责人和时限。

4.1.5.7.4 风险管理的结果和输出必须与企业负责人沟通，必要时与其他利益相关方进行沟通。

#### 4.1.5.8 风险沟通

4.1.5.8.1 风险沟通是指企业和其他风险利益相关方之间分享有关风险和风险管理的信息。风险沟通应当贯穿于质量风险管理的整个过程，包括风险评估的结果和风险控制 and 风险接受的决定，但是风险管理的结果和输出是必须要进行沟通的。风险沟通是为了确保及时将高风险、关键的决定或需要进行的行动提供给利益相关方。风险沟通包括内部沟通和外部沟通。外部沟通主要是指与监管机构的沟通，也可以包括与供应商、承包商或客户的沟通。

4.1.5.8.2 风险沟通可以通过专门的途径或已有的沟通渠道进行沟通，比如质量管理体系中的管理评审、根据法律法规所需进行的申报等等。风险沟通的形式可以是多种多样，包括邮件、会议、备忘录和行动计划等等。风险沟通的内容包括风险管理的各个方面，比如风险存在形式、性质、发生的几率和严重性，以及风险接受和控制措施等等。

4.1.5.8.3 风险沟通中，最值得注意的是采用接收方可以理解的语言进行沟通。这样做的目的是为了减少由于各利益相关方对于所沟通的风险的认知不同而形成的对这些风险不正确的判断或偏见。

#### 4.1.5.9 风险回顾

4.1.5.9.1 公司应建立机制对质量风险和影响质量风险的事件的进行回顾，这个过程就是风险回顾。风险回顾的频率和投入的资源取决于风险水平。

4.1.5.9.2 质量风险管理是药品质量管理体系中持续改进的一个部分。随着公司经验的积累，信息的获得，知识的更新以及对产品和工艺的进一步了解，前期基于这些信息所产生的质量风险管理文件也需要随之更新。公司质量风险管理文件应制定风险回顾的机制或条件，即在什么情况下应该进行风险回顾或基于怎样的频率进行风险回顾。这些规程应被纳入到公司的质量管理体系文件中。

4.1.5.9.3 风险回顾一般是基于质量事件或定期进行。基于事件的风险回顾包括偏差、客户投诉、变更等会影响风险的严重性或发生可能性的赋值的事件。定期的风险回顾往往和公司的质量管理体系中的管理评审、产品年度质量回顾等体系相结合。风险回顾的结果可能会导致更新或修改前期的质量风险管理文件，从而体现风险回顾的结果。

#### 4.1.5.10 质量风险管理工具

4.1.5.10.1 采用正确的质量风险管理工具，对于确保正确的质量风险管理至关重要。国际人用药品注册技术协调会 ICH Q9 (R1) 列出了一些常用的风险管理工具，如图 2 所示。这些风险管理工具由下而上，其复杂性逐渐提高；自左向右，其正式程度也逐渐提高。

4.1.5.10.2 风险评估可根据评估内容，选择适合的风险评估工具，具体可见图 3 质量风险管理工具选择的决策树。

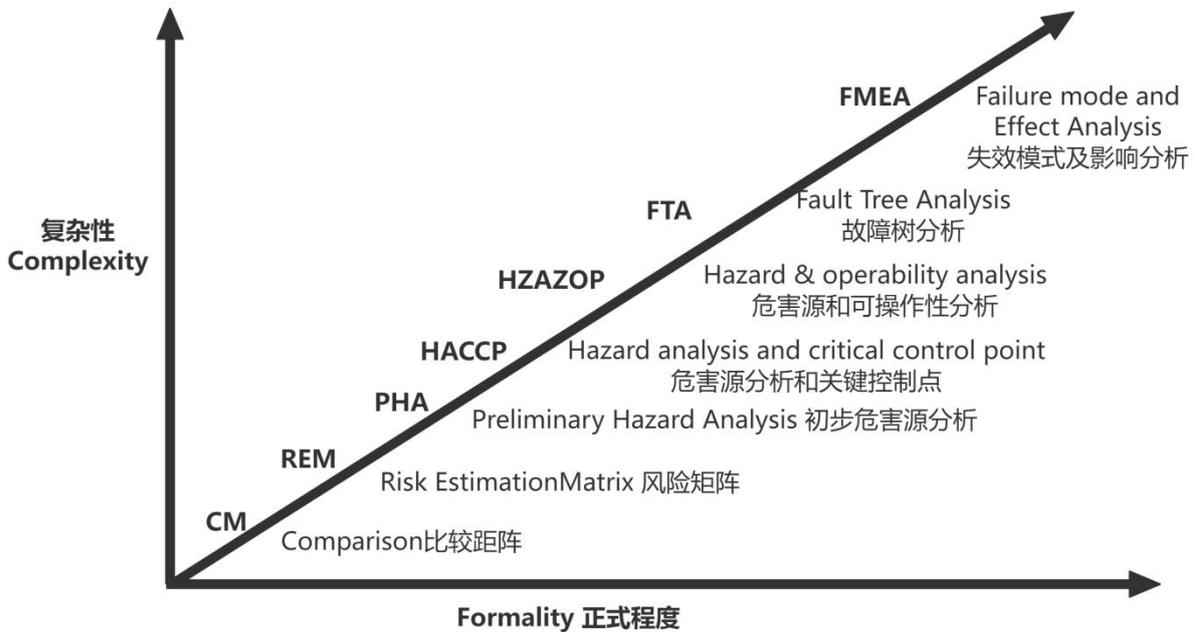


图 2 风险管理工具

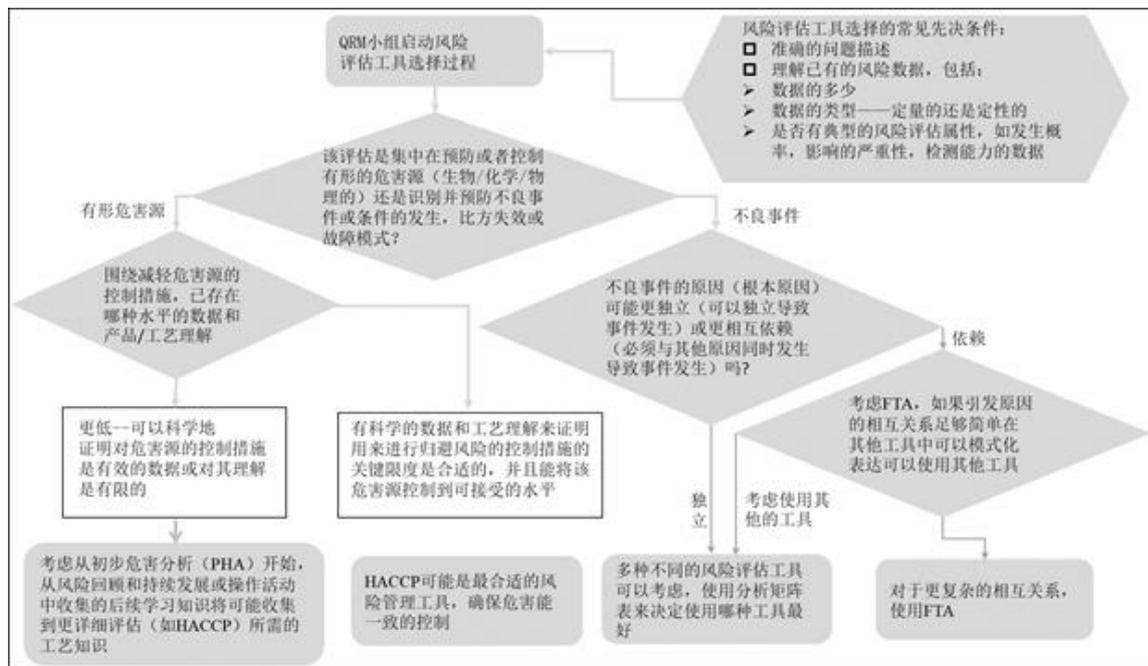


图 3 质量风险管理工具选择的决策树

4.1.5.10.3 风险评估可根据评估内容，选择风险评估工具，具体可见表 5

表 5 质量风险管理工具选择矩阵

需要考虑的方面 <sup>↵</sup>	FMEA <sup>↵</sup>	FTA <sup>↵</sup>	Fishbone <sup>↵</sup> /Ishikawa <sup>↵</sup>	HACCP <sup>↵</sup>	HAZOP <sup>↵</sup>	PHA <sup>↵</sup>	RR&F <sup>↵</sup>
如果对工艺/产品/系统的了解是有限的（如生命周期到早期阶段） <sup>↵</sup>	× <sup>↵</sup>	√1 <sup>↵</sup>	√ <sup>↵</sup>	× <sup>↵</sup>	√1,2 <sup>↵</sup>	√ <sup>↵</sup>	√2 <sup>↵</sup>
如果对工艺/产品/系统的了解是高度丰富的（如生命周期到早期阶段） <sup>↵</sup>	√ <sup>↵</sup>	√ <sup>↵</sup>	√ <sup>↵</sup>	√ <sup>↵</sup>	√ <sup>↵</sup>	× <sup>↵</sup>	√ <sup>↵</sup>
如果问题描述简单，或者简练的评估是合适的 <sup>↵</sup>	√2 <sup>↵</sup>	√ <sup>↵</sup>	√ <sup>↵</sup>	√2 <sup>↵</sup>	√2 <sup>↵</sup>	√ <sup>↵</sup>	√ <sup>↵</sup>
如果问题描述高度复杂，或者要求详细的评估 <sup>↵</sup>	√ <sup>↵</sup>	√1 <sup>↵</sup>	× <sup>↵</sup>	√ <sup>↵</sup>	√1 <sup>↵</sup>	× <sup>↵</sup>	× <sup>↵</sup>
如果要求风险评级 <sup>↵</sup>	√ <sup>↵</sup>	× <sup>↵</sup>	× <sup>↵</sup>	× <sup>↵</sup>	× <sup>↵</sup>	√ <sup>↵</sup>	√ <sup>↵</sup>
如果检测风险的能力受限 <sup>↵</sup>	× <sup>↵</sup>	√ <sup>↵</sup>	√ <sup>↵</sup>	√ <sup>↵</sup>	! <sup>↵</sup>	! <sup>↵</sup>	! <sup>↵</sup>
如果数据的性质更加定性化 <sup>↵</sup>	× <sup>↵</sup>	√ <sup>↵</sup>	√ <sup>↵</sup>	× <sup>↵</sup>	√2 <sup>↵</sup>	√ <sup>↵</sup>	√ <sup>↵</sup>
如果风险数据的性质更加量化 <sup>↵</sup>	√ <sup>↵</sup>	√ <sup>↵</sup>	× <sup>↵</sup>	√ <sup>↵</sup>	√ <sup>↵</sup>	√ <sup>↵</sup>	√ <sup>↵</sup>
如果要求证明风险控制的有效性 <sup>↵</sup>	√ <sup>↵</sup>	× <sup>↵</sup>	× <sup>↵</sup>	√ <sup>↵</sup>	× <sup>↵</sup>	× <sup>↵</sup>	× <sup>↵</sup>
如果风险的识别是一个挑战，如果需要揭示隐藏的风险，或者如果要求结构化的头脑风暴 <sup>↵</sup>	× <sup>↵</sup>	√ <sup>↵</sup>	√ <sup>↵</sup>	× <sup>↵</sup>	√ <sup>↵</sup>	× <sup>↵</sup>	× <sup>↵</sup>
√ 在这种考虑下，工具可能是合适的并且设计用于此的，或者可以按这种方式执行。 <sup>↵</sup> × 在这种考虑下，工具可能更少(或没有)的能力实现和对于任务要么过分复杂和过分简单。 <sup>↵</sup> ! 工具可能适用，然而，由于对某些发生可能性的评级方面的挑战，证明其有效性有限，如果能在第一时间检测这些风险的方式有限，对风险可能性的评级可能受到挑战。 <sup>↵</sup> 1 对于这种类型的评估，这种工具的头脑风暴能力可能特别有益。 <sup>↵</sup> 2 对这种工具的能力可以缩减以适应定性的或更简单的评估。 <sup>↵</sup>							

#### 4.1.5.11 质量风险管理体系的有效性评估

4.1.5.11.1 定期进行质量风险管理体系有效性评估，并经过相关部门审核，建议经过质量负责人批准。

4.1.5.11.2 质量风险管理体系有效性评估建议包括如下内容：

- a) 质量风险主计划完成情况
- b) 行动计划完成情况
- c) 高质量风险情况

#### 4.1.6 年度质量回顾管理

##### 4.1.6.1 概述

4.1.6.1.1 产品质量回顾是指企业针对一系列的生产和质量相关数据的回顾分析，以评价产品生产工艺的一致性及相关物料和产品质量标准的适用性，以对其趋势进行识别并对不良趋势进行控制，从而确保产品工艺稳定可靠，符合质量标准的要求，并为持续改进产品质量提供依据。

4.1.6.1.2 通过定期（通常为每年，可以为滚动的 12 个月）对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，从而确定对产品、工艺、控制过程进行改进的必要性和改进的方法。

##### 4.1.6.2 产品质量回顾计划

4.1.6.2.1 产品质量回顾必须包括 12 个月的生产周期数据，但不一定与一个日历年起始时间一致。

4.1.6.2.2 年度回顾计划必须包括但不限于：产品名称、回顾周期、预计完成日期等。

4.1.6.2.3 新产品：对于新批准的产品，年度回顾计划需要考虑新产品的质量回顾。

4.1.6.2.4 停产产品：对于已停产的产品，需继续进行产品年度质量回顾直至达到最后生产的批次到有效期为止。停产期间的产品年度报告至少包含稳定性数据以及对投诉，质量相关退货和召回的回顾。如取消停产产品质量回顾计划，需在相关变更中详细的列出最后生产批次的基本信息，包括但不限于产品批号、生产日期、有效期至及放行情况。需经质量部门确认审核批准后，方可予以取消。

4.1.6.2.5 转移到其他生产场地的产品：转移方的工厂会生成一个年度回顾报告，其中包含之前生产批次中的所有数据。转移方的工厂会起草产品年度质量回顾，直到市场上最后一个产品到有效期。否则，需将包含在成品产品年度质量回顾中的所有数据发送到新的生产场地，涵盖在对方的产品年度质量回顾报告中。

4.1.6.3 产品质量回顾的报告至少要包括下列内容：

4.1.6.3.1 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。

4.1.6.3.2 每种产品的所有生产产品批号、生产日期、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（放行和拒绝）等信息的汇总，并需对关键数据进行趋势分析。

4.1.6.3.3 对生产中涉及的关键工艺参数的统计及趋势评估。

4.1.6.3.4 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）。

4.1.6.3.5 对产品进行返工和重加工的原因、涉及数量及处理结果。

4.1.6.3.6 对涉及的所有原辅料、包材、中间体、成品的所有检验结果超标准的批次及其调查结果。

4.1.6.3.7 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措施的效果。

4.1.6.3.8 与产品相关的原辅料、包装材料（含印字包材）的变更。

4.1.6.3.9 产品及其原辅料质量标准、内控标准及分析方法的变更。

4.1.6.3.10 对生产设施、设备、工艺参数等进行的所有变更。

4.1.6.3.11 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。

4.1.6.3.12 企业仅需要负责提供本企业上市产品的信息，合同生产产品由委托方给予必要的信息。

4.1.6.3.13 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）。

4.1.6.3.14 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）。

4.1.6.3.15 企业之前对产品工艺或设备开展的整改措施是否有效。

4.1.6.3.16 生产相关设备和设施的验证状态，如 HVAC 系统、纯化水系统、压缩空气系统等。

4.1.6.3.17 对之前完成的产品质量回顾报告中的纠正和预防措施执行结果确认。

4.1.6.3.18 对药品不良反应的情况进行回顾

4.1.6.3.19 对环境监测结果进行回顾。

4.1.6.3.20 委托生产，委托检验等情况。

4.1.6.3.21 各项技术协议的现行性和有效性。

4.1.6.3.22 其他信息。

4.1.6.4 产品质量回顾总结报告应包括但不限于以下内容：

4.1.6.4.1 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；

4.1.6.4.2 对产品质量回顾的数据趋势和总结：

a) 相关数据的分析和解释。

- b) 对于超过统计分析的趋势需要调查和说明，并与上一回顾周期的分析结果作比较，分析结果差异和原因，同时确认和评估是否需要纠正预防措施或再验证。
- c) 趋势分析，图表和基本统计学被推荐使用。
- d) 例如 统计分析采用 CpK，计算 CpK 值时应至少包括一定批次的数值（30 个数值精度更高），如果在回顾周期内，生产批次的数量较少，可包括之前 2 到 3 年生产的产品。
- e) CpK 值应至少不小于 1.0，CpK 小于 1.0 时应进行评估和解释。

4.1.6.4.3 对支持性数据回顾所发现的问题；

4.1.6.4.4 需要采取的预防和改正行动的建议；

4.1.6.4.5 预防和改正行动的行动计划和责任人及完成时间；

4.1.6.4.6 之前产品质量回顾中预防和改正行动的完成情况；

4.1.6.4.7 通过产品质量回顾，总结当前产品的生产情况及结论；

4.1.6.4.8 产品工艺性能的分析（如果有）。

#### 4.1.6.5 期限和延期管理

4.1.6.5.1 产品年度质量回顾应在管理文件中规定在回顾周期结束后的多少个日历日内完成。

4.1.6.5.2 应规定产品质量回顾可能出现延期的情况，延期的控制流程，如果不能遵守延期的年度回顾计划，则建议进行偏差调查。

#### 4.1.6.6 产品年度质量回顾中原始数据管理

4.1.6.6.1 产品年度质量回顾中原始数据包含产品批次信息、关键工艺参数、关键生产过程控制数据、各工序收率及物料平衡数据、原辅料检验数据、成品检验数据、稳定性考核数据等。

4.1.6.6.2 各职能部门将参与产品年度质量回顾报告的评审、审核及批准，以确保其数据在最终产品年度质量回顾报告中得到了正确的体现。

#### 4.1.6.7 产品质量回顾的审核及批准

4.1.6.7.1 当产品质量回顾完成后，应由质量负责人和相关部门负责人进行审核并批准。

4.1.6.7.2 如果需要改进行动的建议，则应明确改进行动的行动计划、责任人及完成时间。

4.1.6.7.3 由质量保证部门人员负责跟踪纠正与预防措施的执行，必要时提供阶段性报告。

#### 4.1.6.8 产品质量回顾的分发及存档

4.1.6.8.1 企业产品质量回顾的总结报告必要时应分发至相关部门，质量回顾报告原件由质量部门进行存档，该记录应根据企业的文档保存要求进行保存。

### 4.1.7 投诉

#### 4.1.7.1 概述

4.1.7.1.1 投诉：在产品放行后，任何以书面的、电子的或口头沟通形式反馈的与产品特性、质量、稳定性、可靠性、安全性、有效性或产品的性能有关的缺陷。

4.1.7.1.2 缺陷等级：对产品质量投诉，根据缺陷进行分级。缺陷等级分类举例见表 6：

表6 缺陷等级分类举例

缺陷等级	定义
一级	可能威胁生命或对健康造成严重风险的缺陷。[根据 EMA] 使用缺陷产品有可能对健康造成严重的负面结果，甚至死亡[根据 FDA]

二级	可能造成疾病或误诊的非一类缺陷。[根据 EMA] 使用缺陷产品可能对健康造成暂时的或医学上可逆的负面后果，或不大可能对健康造成严重的后果。 [根据FDA]
三级	可能不会对健康造成严重危害的缺陷，但是可能出于其它原因已发起了召回。[根据 EMA] 使用缺陷产品不大可能对健康产生负面后果。[根据 FDA]
四级	缺陷不会导致任何不良反应。但用户使用可能受限，或可能破坏产品的市场形象

#### 4.1.7.2 投诉的流程

##### 4.1.7.2.1 投诉信息的接收

企业接收到投诉信息，记录投诉的相关内容，尽量与投诉者确认如下信息：产品名称、产品批号、产品规格、包装规格、接收日期、投诉描述、投诉样品信息等。

##### 4.1.7.2.2 投诉初步评估

在规定时间内完成投诉评估，评估缺陷的严重程度和潜在召回风险，对投诉进行初步分级。根据缺陷等级，例如对客户存在潜在风险，在规定时间内上报质量负责人，并在接到投诉规定内完成初步调查，初步调查报告必须提供可能的证据，以支持对于投诉的严重性、可能原因和受影响范围等评估。

##### 4.1.7.2.3 投诉调查

4.1.7.2.3.1 使用调查工具进行投诉调查，例如“头脑风暴”“五个为什么”“鱼骨图”、“5M：人员、设备、物料、方法、环境”。

4.1.7.2.3.2 建议投诉从以下几个方面（但不局限于此）展开调查：

- a) 投诉历史记录调查，应至少调查最近 3 年的投诉历史；
- b) 同产品批号留样产品检查；
- c) 如果收到样品，应检查投诉样品；
- d) 分析描述的缺陷或观察到的缺陷（当收到投诉样品时）；
- e) 与此投诉相关的质量记录调查，包括偏差、变更控制等；
- f) 相关记录调查（批生产记录、设备记录等）；
- g) 原因调查，并根据原因制定整改或预防措施；
- h) 其它产品和同产品其它批次该缺陷发生的可能性的评估；
- i) 如有必要时，应调查产品的注册档案。

4.1.7.2.3.3 如果怀疑或确认是人为错误产生的质量缺陷，应该有正当的理由和解释，确保流程、程序、系统错误和问题被调查过。

4.1.7.2.3.4 投诉调查需规定调查期限，投诉调查由于特殊原因超过调查期限要求，延期需经过批准。

##### 4.1.7.2.4 投诉关闭

4.1.7.2.4.1 根据投诉调查，完成投诉调查报告，调查报告必须指明涉及的产品名称、过程或服务以及投诉的性质。

4.1.7.2.4.2 投诉调查报告必须收集适当的数据，以支持结论。

4.1.7.2.4.3 投诉调查需要由调查相关部门负责人审核，由质量负责人批准。

4.1.7.2.4.4 评估产品是否存在潜在召回风险。若存在潜在召回风险，按照产品召回流程进行处理。

4.1.7.2.4.5 根据调查的结果，对投诉进行最终的缺陷分级，并调查结束后对风险进行再次评估。

4.1.7.2.4.6 根据调查的结果，公司应决定是否需要通知药监机构。

4.1.7.2.4.7 调查结果告知客户。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，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，企业可以设定一个时限，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。

#### 4.1.7.2.5 投诉重启

4.1.7.2.5.1 如投诉关闭后有信息更新或收到样品，需重新开启投诉调查，并更新调查报告。

4.1.7.2.5.2 重启投诉调查需要在调查报告中进行备注，至少应备注重启的原因以及重启的时间。

#### 4.1.7.2.6 纠正预防措施

4.1.7.2.6.1 根据调查的结果和投诉的影响程度，针对每一个可能的根本原因制订CAPA。

4.1.7.2.6.2 根据投诉的等级规定进行CAPA有效性回顾，例如对于缺陷等级一级、二级、三级进行有效性回顾。

4.1.7.2.6.3 如果没有纠正和预防措施，则应有充分的理由和说明。

#### 4.1.7.3 投诉样品管理

4.1.7.3.1 收到的投诉样品，对其进行编号。

4.1.7.3.2 投诉样品规定保存时限，例如保存时限依据产品过效期后一年和投诉样品收到后一年，按时间较晚者计算。

#### 4.1.7.4 投诉体系有效性评估

4.1.7.4.1 定期对投诉体系进行有效性评估，被相关部门负责人审核批准。

4.1.7.4.2 有效性评估报告内容至少应包括但不限于：

- a) 流程执行的相关性和有效性评估（投诉接收量，关闭时间等）；
- b) 纠正预防措施的有效性（对公司原因造成的投诉进行原因分析和追踪纠正预防措施的，等级分类，是否重复发生等）；
- c) 回顾投诉的关键指标完成情况，投诉率需作为公司质量绩效指标的一部分进行管理；
- d) 投诉缺陷分类、等级等。

#### 4.1.7.5 投诉记录的要求

4.1.7.5.1 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。

4.1.7.5.2 投诉的内容和性质，包括投诉的原始信函或文件等。

4.1.7.5.3 投诉调查报告和纠正预防措施；对投诉人或公司的答复（包括答复内容和时间）；对投诉发起的纠正和预防措施的跟踪；投诉产品的处理，相关产品批号产品的处理；任何投诉人对投诉的补充及投诉答复的反馈。

4.1.7.5.4 关闭投诉的时间及理由。

4.1.7.5.5 另外，企业应建立投诉台账，对投诉进行登记编号，以便于对投诉进行识别、沟通和统计分析。

4.1.7.5.6 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通知，投诉记录文件，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等。投诉档案应按要求进行存档。

#### 4.1.8 召回管理

##### 4.1.8.1 概述

4.1.8.1.1 产品召回，是指药品上市许可持有人（以下简称持有人）按照规定的程序收回已上市的存在质量问题或者其他安全隐患药品，并采取相应措施，及时控制风险、消除隐患的活动。

4.1.8.1.2 责令召回：由监管机构责令召回的情况。

4.1.8.1.3 模拟召回：模拟每个实体进行召回模拟，以测试流程的有效性，并在必要时确定哪些要点需要改进，以及员工是否需要额外的培训。

4.1.8.1.4 主动召回：由公司决定实施的召回。

4.1.8.1.5 召回委员会：提供召回决议的团队，例如组成成员：质量负责人、质量授权人、生产负责人、企业负责人。

4.1.8.1.6 召回管理团队：组成的团队，负责管理召回操作部分（召回执行）。在决定召回后，召集各相关支持部门成立召回管理团队，以确保召回的实施、沟通和跟进。例如质量负责人、质量授权人、生产负责人、企业负责人、质量部门、生产部门、市场部门。若产品有国际销售的，则由国外代理商负责境外市场产品召回的协调，包括与所在国的药监部门沟通和报告。

#### 4.1.8.2 召回启动

##### 4.1.8.2.1 责令召回

4.1.8.2.1.1 责令召回：监管机构（HA）因质量事件、安全或监管原因而要求的召回。

4.1.8.2.1.2 评估责令召回信息，以确认：

- a) 根据确认缺陷、范围、召回级别和召回程度（除非监管机构已经定义）；
- b) 受影响的国家/地区和客户（如由公司提供产品客户）；
- c) 已流入市场的批次列表（可追溯）。

4.1.8.2.1.3 责令召回可能会触发针对其他国家、批次或产品的进一步主动召回建议。应根据当地法规和监管机构的意见对召回进行分类。

4.1.8.2.1.4 寻求任何必要的专家建议和评估，例如：

- a) 对质量事件进行评估；
- b) 法律建议和监督；
- c) 沟通、商业建议。

4.1.8.2.1.5 责令召回通知召回委员会。

4.1.8.2.1.6 制定召回实施的行动计划。

##### 4.1.8.2.2 主动召回

4.1.8.2.2.1 收集相关信息，以评估是否需要执行主动召回，并确定其范围和分类。

4.1.8.2.2.2 寻求任何必要的专家建议和评估。

4.1.8.2.2.3 可根据事件情况、当地法规，和监管机构的意见，建议召回的分级分类。

4.1.8.2.2.4 召回委员会形成召回建议。

4.1.8.2.2.5 确定召回管理团队。

4.1.8.2.2.6 召回决策委员会提交主动召回建议。

4.1.8.2.2.7 提交的信息可包括：

- a) 事件描述；
- b) 调查摘要；
- c) 召回建议的评估和理由，包括召回程度和级别的建议、健康危害评估（如需）以及对持续供应的影响；
- d) 准确、完整的相关产品代码和批次列表，包括受影响的国家/地区和其他受影响的运营单位。

4.1.8.2.2.8 召回委员会在完成召回建议的决策。

4.1.8.2.2.9 该决定必须得到所有强制性参与者的一致和正式的认可。

#### 4.1.8.3 内部沟通：

4.1.8.3.1 向相关人员传达召回决定。

4.1.8.3.2 通知所有相关国家/地区的分支机构和实体，即负责管理受召回决定影响的市场的合作伙伴的各分支机构和实体。

4.1.8.3.2.1 当召回仅影响一个国家/地区，通知相关国家/地区的分支机构。

4.1.8.3.2.2 将召回决定及时传达给其它没有被召回直接影响的国家/地区的分支机构或实体，即召回产品在相关的市场上市，但不涉及召回批次。

4.1.8.3.3 根据当地法规评估是否需要通知当地监管机构。

对于中国，如果召回符合以下任一标准，通知药监机构：

- a) 与中国境内上市药品为同一品种，但不涉及中国境内药品规格、批次或剂型的；
- b) 与中国境内上市药品共用生产线的生产的产品。

对于欧洲，如果某个欧洲国家主管部门发布潜在的产品警报，必须及时通知欧洲所有其他国家。

- a) 向每个受影响国家/地区以下职能部门的当地代表传达召回决定。

#### 4.1.8.4 召回实施

4.1.8.4.1 根据相关法规准备必要的信息和支持文件。

4.1.8.4.1.1 召回通信包：给监管机构的信息函、给客户的通知函，以及其他相关文件（例如，质量调查报告、危害评估报告）。

4.1.8.4.1.2 支持媒体沟通的通信包：备用声明、在需要的情况下供面向客户的岗位使用的问答文件（例如，客户服务团队）。

4.1.8.4.1.3 相关负责分销的实体负责人负责协调管理流向追溯。

4.1.8.4.2 定义在受影响国家/地区停止产品分销的时限，和实施召回的时限。尽快冻结仍在公司管控的批次。

4.1.8.4.3 在启动产品召回之前准备好必要的信息和支持文件。

4.1.8.4.4 冻结产品与可用库存隔离，直到确定最终决定。

4.1.8.4.5 召回管理团队与各相关国家/地区的分支机构、或管理分销伙伴的实体合作，确保召回在受影响国家/地区的实施。

4.1.8.4.6 召回管理团队跟进召回的实施，直至召回结束。

#### 4.1.8.5 召回外部沟通

##### 4.1.8.5.1 向监管机构发布召回通知

4.1.8.5.1.1 结合当地要求，向监管机构提交召回通知函。

4.1.8.5.1.2 针对主动召回：

- a) 根据当地法规要求，将召回提案通知受影响国家/地区的监管机构；
- b) 如果需要，获得监管机构的同意以继续进行召回；
- c) 针对质量事件导致的召回，根据当地法规：通知批次产品制造的国家/地区的监管部门。

4.1.8.5.1.3 联系人：根据法规，在适用的情况下，向地区主管部门（例如，欧洲药品管理局）提交召回通知函以期批准。

- a) 如果召回产品是根据集中程序注册的，根据产品注册档案中的联系人信息确定授权人。

#### 4.1.8.5.2 向市场/客户发布召回通知

4.1.8.5.2.1 根据与监管机构确认的召回级别和范围（例如客户），确保召回通知向下游的发布。

4.1.8.5.2.2 确保所有接收过召回产品的客户均收到了召回通知。

a) 企业不负责向平行交易商分享召回信息，通常由当地监管机构负责。

#### 4.1.8.5.3 召回实施的沟通和跟进直至结束

4.1.8.5.3.1 实施召回，确认完成监管机构召回通知，确认完成下游召回通知，以及任何问题或咨询。

4.1.8.5.3.2 定期跟踪记录召回产品的退回，包括退回产品的数量平衡和相关销毁证据。

4.1.8.5.3.3 正式结束召回。

#### 4.1.8.6 召回退回产品的管理

4.1.8.6.1 受影响批次的剩余退回产品和剩余库存被明确标识为“召回”，并存储在隔离区域，以防止产品被放行至客户。

a) 召回的产品从客户退回至公司、第三方物流、分销合作伙伴或授权的销毁供应商。

4.1.8.6.2 定期记录退回产品的跟进和销毁。

a) 此更新应考虑已流通的产品数量和已退回的产品数量的数量平衡。

#### 4.1.8.7 召回退回产品的管理

4.1.8.7.1 根据当地法规，无论是需要批准还是仅进行告知，在召回结束时与监管机构进行沟通。

a) 在没有当地法规的情况下：建议在至少一个月无任何新的退货且产品已销毁的情况下，在当地层面关闭召回，除非在特定情况下产品不允许销毁。

4.1.8.7.2 批准在各国家/地区当地销毁退回的产品。

a) 除非当地未授权销毁。

4.1.8.7.3 以下内容确认后，关闭召回：

a) 与召回相关的文档均准确无误，并记录在召回文件中记录数据（例如：数量平衡、销毁文件）。

b) 数量完成总体核对后，同意销毁（如需药监机构同意，需经过药监机构同意），完成的销毁文件应存档在召回档案中。

c) 与召回相关的文档均准确无误，并记录在召回数据库中。

4.1.8.7.4 召回关闭后，更新任何缺失的信息（例如，额外退回）。

#### 4.1.8.8 原料药要求

当需要召回的原料药未用于任何公司的成品中，并且已经发运离开公司的控制范围，相关批次应从客户处退回。

#### 4.1.8.9 定期评估召回流程的有效性

4.1.8.9.1 通过模拟召回，定期评估召回和退货流程的适宜性、充分性（至少每三年一次，除非发生实际召回）。该流程应在非工作时间进行，并应选择供应链有代表性的、已流通批次。

4.1.8.9.2 对召回流程步骤的有效性进行评估。

4.1.8.9.2.1 模拟召回执行前，不应提前告知参与者：

a) 在执行前仅通知参与确定模拟召回范围、情景和日期的人员。

b) 在执行期间，所有书面沟通均应在主题标题中包含“模拟召回”字样。

4.1.8.9.2.2 模拟召回的关键步骤如下：

- a) 模拟召回的准备;
- b) 模拟召回执行;
- c) 模拟召回结束会议;
- d) 模拟召回有效性评估;
- e) 模拟召回关闭。

4.1.8.9.3 制定所需的 CAPA 以改进召回流程。

4.1.8.9.4 如果发现行动逾期或存在未执行的行动，应提供合理的解释说明。

4.1.8.9.5 模拟召回期间要执行的活动：

- a) 对于在召回过程中负责联系监管机构的每个实体，应提供相应监管机构的最新联系列表（包括地址和电话号码），如适用；
- b) 应提供外部客户的最新联系列表（包括地址和电话号码），如适用；
- c) 如适用，有处理召回产品退回的程序和系统；
- d) 详细的流向追踪和库存清单；
- e) 建立拟召回管理团队，如适用；
- f) 模拟召回数量平衡。

#### 4.1.9 人员机构、培训管理

##### 4.1.9.1 人员机构

###### 4.1.9.1.1 药品生产企业机构设置

4.1.9.1.1.1 企业应建立正式的书面组织机构图，编辑每个部门和每种岗位员工的书面工作职责描述，以明确企业的部门设置、岗位配备、接口关系、工作职责等。

4.1.9.1.1.2 适当的人员赋以适当的责任和权限，人员分配于组织机构。对一个企业而言，组织机构就是为了实现企业的目标，以业务流程、工作流程、信息流程为基础，通过分工与协调，使承担一定责权角色结构的人整合起来的有机体。

4.1.9.1.1.3 GMP 对制药企业的组织机构的总体要求是既要适应现代化的生产及其企业经营战略，也要适应实施质量保证（QA）与 GMP 工作。各国 GMP 管理法规均要求企业要有健全的组织和明确的职责，并建立一个独立而权威的质量部门，但不规定制药企业应当有什么样的组织机构，采用何种管理模式。而按照 TQM(Total Quality Management)的观点：现代制药企业组织内的各个部门分别对药品质量担负各自的责任。

4.1.9.1.1.4 组织机构由相应人员组成，企业应当按法规配备足够数量并具有适当资质（含学历、培训和实践经验）的管理和操作人员，并应明确规定每个部门和每个岗位的职责。岗位职责不得遗漏，交叉的职责应当有明确规定。每个人所承担的职责不应当过多。

###### 4.1.9.1.2 岗位职责

企业管理层应当将质量职责赋予适当的组织机构，以落实相应质量方针和质量体系的运行。质量并不仅仅是质量部门的职责，不同层次的人员以及供应商、经销商应当共同参与并承担各自的责任，责任和决策权力的明确分配是履行质量职责最基本的原则。

各部门职责应明确并形成书面文件，职责的分配要注意既不遗漏必要的职责，也要避免不同机构部门的职责重叠。

制药企业对不同岗位的人员均应有详细的书面工作职责说明，有相应的职权，岗位人员按职责分配于相应部门，各部门指定的负责人；但质量部门人员的职责不可委托给其他部门的人员，只可委托给本

部门具有同样资质的人员。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。

#### 4.1.9.1.3 管理职责

4.1.9.1.3.1 企业高层管理职责: 高级管理层对确保有一个有效的药品质量体系来达成质量目标负最终责任, 其作用、职责和职权应在全公司内以明确、传达和执行。管理层应该:

- a) 参与有效药品质量体系的设计、实施、监测和维护;
- b) 给予药品质量体系有力的、清晰可见的支持, 并确保其在整个组织内的实施;
- c) 确保具有一个及时有效的沟通和上传程序, 可以确保质量问题及时有效的沟通和上报;
- d) 明确与药品质量体系相关的组织机构中岗位和部门的作用、职责、职权和相互关系; 确保组织的层级传达并理解这些相互作用; 设立履行药品质量体系职责的独立质量机构是地区法规所要求的, 如质量管理部门;
- e) 实施工艺性能和产品质量以及药品质量体系的管理回顾分析;
- f) 提倡持续改进;
- g) 提供适当的资源。

#### 4.1.9.1.3.2 质量方针:

- a) 最高领导负责建立企业的质量方针, 质量方针是叙述公司质量相关的整体意愿和方向, 包括符合现行法规要求的期望, 并应有助于制药质量体系的持续改进。
- b) 质量方针应被公司内层次的人员沟通理解, 且应被定期评价以得到持续的效果。

#### 4.1.9.1.3.3 质量目标:

- a) 作为质量策划的一部分, 最高管理者应当保证执行质量方针所需的质量目标, 并组织内沟通。
- b) 质量目标应与公司战略相结合, 与质量方针相一致。
- c) 质量目标应得到公司相关层级的支持, 管理层应当提供适宜的资源 and 培训达到质量目标。
- d) 根据质量目标设定的衡量关键管理、性能指标应当要被建立, 监控, 定期沟通并起到相应的作用。

#### 4.1.9.1.3.4 资源管理:

- a) 管理层应当确定和提供充足的合适资源(人员, 资金, 物质, 设施和设备)以实施和保持企业质量体系, 并能持续地提高其有效性。
- b) 管理层还应当确保能源被适宜地应用于特定的产品, 工艺或场地。
- c) 内部沟通
- d) 管理层应当确保在组织内建立并实施了适宜的沟通过程。该沟通过程应确保公司内层级间的适宜信息流。
- e) 沟通过程应确保产品质量问题和制药质量体系问题能被及时地上报至适宜的管理岗位。

#### 4.1.9.1.3.5 管理评审

- a) 最高管理层应当通过管理评审来评价制药质量体系控制, 以保证其持续适宜性、充分性和有效性。
- b) 管理层应当评估各工作流程适宜性、充分性和产品质量定期回顾的结论, 及制药质量体系定期评审的结论。

#### 4.1.9.1.4 集团化企业面临的质量挑战

4.1.9.1.4.1 集团化管理的企业, 分子公司众多, 任何一个分子公司出现质量问题, 都会危及母公司的安全, 尤其是跨国企业, 每个分子公司的人员情况不同, 不同国家对质量的要求不一样, 更增加了质

量管理工作的复杂性。因此，如何管理好集团的质量工作，如何确保各分子公司履行应承担的质量管理职责，是每一个集团化医药企业应面临的课题。

4.1.9.1.4.2 为了使得集团化企业和集团之下的各个企业都能够有效履行其质量管理职责。目前主流的质量管理方式有两种：集中式和分散式。

a) 集中式：

- 1) 一般系指集团总部设置统一的最高质量管理机构，负责整个集团的质量管理工作，形成中央集权的形式。
- 2) 优点是有助于各分子公司统一质量管理标准，总部可以强有力地推进各分子公司质量管理工作。
- 3) 缺点是由于各分子公司的外部环境和内部情况不同，可能会导致管理方式不切合分子公司当地的实际情况。

b) 分散式：

- 1) 一般系指集团总部不设置、或仅仅设置人数不多的最高质量管理机构，主要负责集团质量管理的方针政策制定，检查并考核各分子公司的质量管理工作结果，但不干涉各分子公司质量管理的不过程程和具体业务，各分子公司的质量管理机构向自身分子公司的企业负责人负责。
- 2) 优点是各分子公司可以因地制宜，制定负责自身发展阶段的质量管理目标，并履行质量管理职责。
- 3) 缺点是总部的控制力较弱，分子公司质量水平参差不齐，影响整个集团的质量管理体系水平的提高。

#### 4.1.9.2 培训管理

##### 4.1.9.2.1 人员培训

4.1.9.2.1.1 制药生产企业的工艺开发、转移、生产，原辅料、中间体、成品的检测、检验、放行，生产设备的选型、安装、验证、使用，各类文件的制定执行等等，各个环节均由人员执行，因此人是影响药品质量最重要的因素之一。因此，员工的素质、技能对整个药品生产企业和药品的质量起着至关重要的作用。

4.1.9.2.1.2 由于药品的特殊性，其生产应严格控制，确保产品质量符合要求，因此与药品的生产及质量管理相关的人员都需要具有相应的专业知识和实践经验。

##### 4.1.9.2.2 培训管理流程

4.1.9.2.2.1 管理层应提供适当的资源和培训来实现质量目标。为了建立一个完善的质量保证体系，要建立从产品设计、研发、生产、储运、销售等各个环节完善的标准操作规程、工艺规程、质量标准及检验方法、验证方案等文件，并对相关员工进行充分培训，确保其理解所从事的工作，遵守规程的要求，并正确地做好记录。

4.1.9.2.2.2 培训流程可以定义在企业的培训管理程序中。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、培训结果、培训文件等重要的 GMP 培训因素。

##### 4.1.9.2.3 培训矩阵

4.1.9.2.3.1 培训矩阵规定了职位具体的技能要求和培训课程，定期回顾更新培训矩阵。

4.1.9.2.3.2 在国家，行业，集团标准发生重大变化时将更新。

4.1.9.2.3.3 培训矩阵如需更新，更新时需要明确受影响的部门及岗位，受影响部门对本部门相关岗位员工资质进行回顾，以确保员工具备充足的知识 and 专业的 GMP 能力去履行工作任务。

#### 4.1.9.2.4 培训需求

4.1.9.2.4.1 新员工入职培训：新员工在入职后，均应进行新员工入职培训和新员工资质培训。

4.1.9.2.4.2 人员资质培训：在新员工入职培训课程的基础上，各部门参考培训矩阵，结合员工实际技能和经验等，制定人员资质培训计划。人员资质培训计划经部门负责人批准后，组织实施资质培训并进行考核。

4.1.9.2.4.3 岗位职责变更员工资质培训：当员工岗位职责发生变化，需重新制定岗位职责，部门根据其新的岗位职责制定资质培训计划并经部门负责人批准确认，然后进行培训和考核，并授予相关资质。长时间不在岗位，需重新评估其工作资质，评估培训需求，实施适当的资质确认和培训更新（例如，在个人长期脱离岗位期间生效的程序）。

4.1.9.2.4.4 对于关键岗位的培训，制定培训方案或计划时，建议增加实操性培训，例如 QC 岗位。

4.1.9.2.4.5 GMP 持续培训：培训频率应足以确保人员保持最新并更新 GMP 及其分配的任务。使员工保持熟练和专业的 GMP 能力去履行工作任务，需拟定年度 GMP 培训计划并执行完成。如：保证相关培训能跟上业界最新的发展趋势；现存质量文件的更新和修订的培训；针对偏差、纠正和预防措施及审计观察项而展开的特别培训等必要的培训。

#### 4.1.9.2.5 培训计划

4.1.9.2.5.1 培训计划是企业实施培训的一个重要工具。

4.1.9.2.5.2 培训计划实施培训的目的就是保证员工持续地获得需要的培训。

4.1.9.2.5.3 建议培训计划需要包含：培训对象（培训的部门或岗位）、培训课程（培训内容）、培训周期、方法。质量部门在拟定年度 GMP 培训计划时，需明确年度 GMP 培训的具体需参训人员，计划培训时间等因素，跟踪和回顾年度 GMP 培训计划的执行情况。应当有经生产管理负责人或质量管理负责人审核或批准的年度 GMP 培训计划。

#### 4.1.9.2.6 培训的执行

4.1.9.2.6.1 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。培训的方式一般如下：

- a) 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。
- b) 岗位实际操作学习：培训者讲解、演示，被培训者、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。
- c) 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。
- d) 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。例如：电工、焊接、压力容器的操作等。必须有资质的培训机构的培训并获得相应的资质证书。
- e) 其他形式：例如通过 GMP 培训软件，使员工以有趣、互动的形式学习 GMP 相关的知识，或者通过视频教程来学习有关操作的内容。

4.1.9.2.6.2 培训实施环节应重视培训教材的质量及讲师的专业性，这直接关系到培训的结果和效果。培训讲师是一类特殊人员，通常为企业管理人员，或某业务领域的专业人员，或为文件的起草人、审核人或批准人，企业可以建立培训讲师名单，并指定各讲师可开展的培训科目或专题。

4.1.9.2.6.3 为保证培训效果，一次培训内容不宜安排太多，以便于员工理解与领会。为便于增强培训效果，建议多采用互动方式和现场操作方式进行。

#### 4.1.9.2.7 培训有效性考核和评估

4.1.9.2.7.1 培训实际效果的评估分为即时培训效果评价和定期培训效果评估，即时培训效果评价指每次培训后要进行的考试或效果评价。即时培训效果评价的方式可灵活多样，包括现场提问与讨论、现场操作或模拟操作、试卷等考评方式。现场提问的考评方式应考虑参加培训的人数，设定一定数量的问题。

4.1.9.2.7.2 培训的评估方式应该根据培训的主题采取合适的方式进行，例如：学员评估，学员的完成率，自我评估，主管负责人通过观察学员在工作中的表现进行培训效果的评估，培训后的调查问卷，现场操作，答辩/提问、笔试、培训报告等。为了预防一些偏差的重复发生，受训者的负责人和培训代表也应参与到培训评估方式的选择，执行和评估文件的准备工作当中。

4.1.9.2.7.3 对于未通过培训考核的员工，需安排其重新培训及评估，并直到其通过为止。

4.1.9.2.7.4 基于评估结果，回顾目前已经实施的培训，制定补充培训计划。

#### 4.1.9.2.8 培训教材

4.1.9.2.8.1 在培训过程中，至少如下培训需要有正式的教材和试卷：年度 GMP 培训计划中所列培训、新员工培训中的 GMP 培训。

4.1.9.2.8.2 开发培训教材的人应在这个领域有充足的知识储备，培训教材应由这个领域的专家，或相当于专家的其它同事，或负责人在开课前进行审核。GMP 培训教材需经质量部门的批准。

#### 4.1.9.2.9 培训档案

4.1.9.2.9.1 培训记录至少应包括每次培训签名表、培训教材、考试试卷等。

4.1.9.2.9.2 应给每位员工建立一份培训档案。培训档案应按类存放，以便查找。如公司级年度培训档案、部门级年度培训档案、年度培训计划和总结。

4.1.9.2.9.3 员工档案中通常还应保存每位员工的“手写签名”，以防止代替签名。

4.1.9.2.9.4 企业应制定合适的培训记录保存期限。

4.1.9.2.9.5 对于验证批相关的培训记录，建议结合产品生命周期制定保存期限。

#### 4.1.9.2.10 特殊岗位的持证上岗

对特殊工种的人员和特殊技能操作的人员，可委托有资格培训的机构培训，考核取得资格证书后，持证上岗。如危险化学品从业人员证、制冷作业人员证、剧毒品仓管人员证等。

#### 4.1.9.2.11 培训体系有效性评估

4.1.9.2.11.1 定期对培训体系进行有效性评估，需要相关部门进行审核。

4.1.9.2.11.2 培训体系的有效性评估报告内容，包括但不限于：

- a) 培训体系的数据统计分析
- b) 培训体系趋势分析
- c) 人员资质的有效性评估
- d) 培训体系的有效性评估
- e) 培训体系是否需要必要的改进

### 4.2 确认与验证系统

#### 4.2.1 验证主计划

##### 4.2.1.1 验证主计划的要求

- 4.2.1.1.1 企业需要建立验证主计划，并至少每年更新一次。
- 4.2.1.1.2 制定下一年度验证主计划前需完成对前一年验证主计划的总结，并形成报告。
- 4.2.1.1.3 验证主计划的报告是对验证主计划执行情况的汇总和验证结果的概括分析。
- 4.2.1.1.4 验证主计划是对企业验证的总体概括和验证的总体计划，包括设备确认、仪器确认、公用系统确认、分析方法验证、清洗验证、工艺验证、计算机控制系统验证和运输确认等。
- 4.2.1.1.5 对于一些大型和复杂的项目，可以准备一份单独的验证计划以做更清晰的阐述。
- 4.2.1.1.6 验证主计划中应包括验证内容，验证负责部门，验证实施的计划日期。
- 4.2.1.1.7 验证计划的完成时间可以在预期时间加上一定的缓冲时间例如一个月内完成，如果不能在验证主计划设定的时间内完成验证或确认，需要规定流程，例如采用偏差进行管理。

#### 4.2.1.2 验证主计划内容：

##### 4.2.1.2.1 包括但不限于以下内容：

- a) 企业简介；
- b) 验证组织及各部门的职责；
- c) 企业设施、设备、系统、方法、工艺的简要介绍及确认和验证的状态；
- d) 验证和确认的变更和偏差的管理；
- e) 制定可接受标准的指导原则；
- f) 验证和确认的原则和策略；
- g) 验证的方法和相关的支持程序；
- h) 再验证策略；
- i) 具体实施验证计划。

##### 4.2.1.2.2 验证主计划中各个分支主计划的起草

###### 4.2.1.2.2.1 设备、设施和公用系统验证与确认分计划清单

- a) 分计划中只包括关键的设备、设施和系统。
- b) 设备名称，编号，型号，首次确认日期，后续每次确认的日期，截至最近一次确认的日期以及验证状态必须包括在清单中。
- c) 实验室仪器及设备可以作为一个独立的计划清单。

###### 4.2.1.2.2.2 计算机化系统验证分计划清单

- a) 只有定义为 GMP 相关计算机化系统需要列在清单中。
- b) 计算机系统的名称，系统编号，首次验证日期，后续每次验证的日期，截至最近一次验证日期以及验证状态需要包括在清单中。

###### 4.2.1.2.2.3 清洁确认分计划清单

- a) 适用于直接接触产品的设备的清洗程序都需要包括在清单中。
- b) 清洗程序的编号、适用的设备、设备的编号，首次验证日期，后续每次验证的日期，截至最近一次验证的日期以及验证状态，需要包括在清单中。

###### 4.2.1.2.2.4 分析方法验证分计划清单

- a) 所有成品的分析方法，原辅料的分析方法，中间过程分析方法以及清洗验证的分析方法都应该包括在清单中。
- b) 分析方法的编号，适用的产品/物料，包括检测项目（需要进行验证的项目），首次验证日期，后续每次验证的日期，截至最近一次验证日期以及验证状态都应该包括在清单中。

###### 4.2.1.2.2.5 产品工艺验证分计划清单

- a) 所有在本企业进行生产的产品的工艺均应包括在清单中。

- b) 生产工艺的编号, 相关的产品, 首次验证日期, 后续每次验证的日期, 截至最近一次验证时间及验证状态应该包括在清单中。
- c) 没有进行商业化生产的产品, 可以不包括在清单中。

#### 4.2.1.3 验证主计划中验证计划的准备

- 4.2.1.3.1 验证计划中应包括验证内容, 验证负责部门, 验证实施的计划日期。
- 4.2.1.3.2 验证主计划中包括周期性再验证计划和周期性回顾计划。

### 4.2.2 工艺验证

#### 4.2.2.1 工艺验证生命周期的方法

4.2.2.1.1 工艺验证包括了产品和生命周期的一系列活动, 分为三个阶段:

- a) 阶段 1 - 工艺设计: 生产工艺在该阶段建立, 其制定依据来自于研发和放大生产活动中获得的知识。
- b) 阶段 2 - 工艺性能确认: 该阶段会对已完成设计的工艺进行确认, 证明工艺能够用于生产并具有重现性。
  - 1) 该阶段分成 2 个子部分, 2a 阶段和 2b 阶段。
  - 2) 2a 阶段: 完成设施、设备和公用系统的确认, 这是工艺性能确认的先决条件;
  - 3) 2b 阶段: 工艺性能确认(PPQ), 旨在证明对工艺可变性的控制以及生产满足预定质量属性的产品的能力。
- c) 阶段 3 - 持续性工艺确认: 在日常生产中, 持续确保工艺在一个受控的状态中。

#### 4.2.2.2 工艺设计

4.2.2.2.1 工艺设计用于新产品的工艺开放, 或产品生产工艺发生显著变化, 如处方变化、生产参数变化、增加或删除工艺步骤等。

4.2.2.2.2 在工艺设计时应考虑生产设备的功能和限制、物料批次的差异性、人员因素、环境条件、检测分析等因素。

4.2.2.2.3 应设计合适的试验来测试不同变量以获得工艺知识, 如物料性状或工艺参数。产品的研究结果应体现在研究报告中, 包括:

- a) 物料的质量属性, 特别是关键物料的质量属性;
- b) 设备和工艺参数, 特别是关键工艺参数(CPP);
- c) 过程控制;
- d) 中间体和成品质量属性, 特别是关键的质量属性(CQAs)。

4.2.2.2.4 工艺设计报告应对工艺性能确认阶段所设定的工艺参数范围提供合理的建议, 这是工艺性能确认的前提。

4.2.2.2.5 在进行产品转移时, 生产工艺的确立应基于研究报告和历史的生​​产经验及相关文件。在产品转移时, 若关键的生产设备、物料来源、工艺参数等发生变更时, 建议至少进行一批试验批(工程批)生产。

4.2.2.2.6 必要时, 为了降低商业化生产批次的质量风险, 相应的控制策略可在工艺设计阶段进行调整。

#### 4.2.2.3 工艺性能确认

##### 4.2.2.3.1 总则

4.2.2.3.1.1 工艺性能确认需要能够代表常规工艺和设施设备的最终设计状态，该工艺的建立是基于良好的科学原理，并遵循 GMP 的要求执行。

4.2.2.3.1.2 工艺性能确认的设计很大程度上依赖于从阶段 1 工艺设计阶段获得的数据，包括从产品生命周期中已经获得的知识、记录于工艺设计报告中的信息等。

4.2.2.3.1.3 工艺性能确认的批次的确定基于质量风险管理的原则，以证明产品质量持续稳定。通常在最初的验证中，工艺性能确认应包括至少三个连续的生产批次。

4.2.2.3.1.4 工艺性能确认的批量应与商业化生产批次的批量一致，当批量发生改变时，应基于评估确认是否需要重新进行验证。

#### 4.2.2.3.2 实施前提

4.2.2.3.2.1 所有使用设备、设施、公用系统及计算机系统等必须满足生产条件并完成相应验证工作。

4.2.2.3.2.2 生产过程中使用的所有关键仪器、仪表应经过确认或校验，并在有效期内。

4.2.2.3.2.3 分析方法：

- a) 对于在日常生产过程中使用到的过程控制和产品放行指标的检测方法，方法学验证必须在工艺性能确认前完成。
- b) 对于在工艺性能确认过程中使用到的非常规的分析方法，方法学验证的具体要求取决于该方法和其检验数据的用途。

4.2.2.3.2.4 所有原辅料经过检验，符合质量标准要求。

4.2.2.3.2.5 清洁程序已经建立，必要时，在验证期间可根据收集的数据进行适当的调整。

4.2.2.3.2.6 操作人员已经完成了培训，具有上岗资质，并且经过验证方案的培训。

4.2.2.3.2.7 批生产记录已经被建立。

4.2.2.3.2.8 关键的生产工艺步骤被定义，选择关键的工艺步骤必须有合理的解释。

4.2.2.3.2.9 在验证开始前，关键的工艺参数和限度必须被建立，并在验证期间被监控。

4.2.2.3.2.10 可能影响工艺验证的支持性程序已经被建立，如设备操作程序、清洗程序。

4.2.2.3.2.11 如需进行产品的稳定性考察，应确认产品稳定性考核方案已经批准。

#### 4.2.2.3.3 执行

4.2.2.3.3.1 工艺性能确认是一个复杂的项目，包括很多不同的活动，应进行很好的策划，并考虑以下因素：

- a) 产品的类型，属性和法规要求；
- b) 在工艺研究或产品转移中获取的信息；
- c) 整个项目的计划；
- d) 设备和厂房的设计和确认；
- e) 物料的确认证；
- f) 中间体、中间产品或成品的标准；
- g) 批生产记录和 SOP；
- h) 分析方法的验证；
- i) 人员培训；
- j) 微小变更的累积。

4.2.2.3.3.2 关键质量属性和关键工艺参数：

- a) 关键质量属性（CQA）和关键工艺参数（CPP）的确定应基于所有风险评估的结论、研究数据和工艺知识。工艺性能确认方案应明确关键工艺参数和关键质量属性及其控制范围。

- b) 工艺参数和质量属性定义为关键或者非关键的依据应在工艺研究报告中清楚的描述,包括风险评估的结论。
- c) 关键工艺参数(CPP)和关键质量属性(CQA)的识别及确立是成功进行工艺验证和在产品生命周期中维持生产工艺可持续性的关键。
- d) 生产文件应和工艺性能确认文件保持一致,如关键工艺参数和关键质量属性。
- e) 在工艺性能确认(PPQ)阶段,应评估是否需要进行操作参数范围的测试,如果工艺设计阶段的数据或者其他科学的评估可以用于支持操作参数范围的建立,则不需要在工艺性能确认过程中进行相应测试。

#### 4.2.2.3.3.3 取样计划:

- a) 检测和测试的水平应该能提供足够的的数据以证明生产的稳定性。
- b) 取样计划应包括取样数量、取样位置、取样频率、取样方法、取样保护措施等,方案中应设计取样表格用于取样时记录。

#### 4.2.2.3.3.4 工艺过程中的关键步骤、关键项目应纳入验证范围。

4.2.2.3.3.5 如果工艺性能确认失败,必须进行调查,根据调查的结果制定相应的纠正和预防措施,包括重新进行工艺设计。如有必要,相应措施完成后,可以重新进行工艺性能确认。

4.2.2.3.3.6 对于非工艺原因(如机器故障,能源供应问题)引起的失败,应增加工艺性能确认批次,保证至少具备三个连续成功批次的工艺性能确认数据。

4.2.2.3.3.7 验证的工艺参数不应与注册申报资料相矛盾,若经验证工艺参数不符合注册申报资料,需通知注册部门重新注册,在被批准后,该批产品才能被放行。

4.2.2.3.3.8 工艺性能确认批次放行的条件应该预先定义。

#### 4.2.2.4 持续性工艺确认

持续性工艺确认包括两个阶段:3a 阶段 首次工艺核实,3b 阶段 持续性工艺核实。

##### 4.2.2.4.1 首次工艺核实(3a)

4.2.2.4.1.1 收集的数据应可以用于监测相关工艺的趋势,以评估原辅料或者中间体,以及成品的质量。

4.2.2.4.1.2 数据应进行整理分析,目的是在于发现工艺的波动或者不利趋势。

4.2.2.4.1.3 对于所有的新产品,应根据工艺性能确认的结果,建立首次工艺核实方案,方案中应包括需要测试的参数、频率,统计学分析的方法等。

4.2.2.4.1.4 使用控制图和合适的警戒限和行动限追溯过程控制和成品的检测结果。

4.2.2.4.1.5 某些情况下,对运行参数的额外分析可以提供统计上合理的数据,以优化工艺并增强工艺控制能力。

##### 4.2.2.4.2 持续性工艺核实(3b)

4.2.2.4.2.1 持续性工艺核实 3b 定期进行,使用统计学方法用于检测工艺性能,和识别工艺的差异性。

4.2.2.4.2.2 产品质量相关的工艺和产品的数据应被收集和分析。这些数据应包括:

- a) 关键工艺参数的趋势;
- b) 原辅料的质量属性;
- c) 半成品的质量属性;
- d) 成品的质量属性。

4.2.2.4.2.3 使用统计学方法或者趋势图对这些数据进行分析以证明在整个工艺过程，产品的质量属性被有效的控制。控制图可以用来支持警戒限和行动限的设定。

4.2.2.4.2.4 趋势信号如超过控制范围的结果或者超趋势的结果应该报告，应评估对工艺和产品的影响。

#### 4.2.2.5 工艺再验证

4.2.2.5.1 当工艺或设备发生显著性变化时，应进行工艺再验证。以下变更可以要求进行再验证：

- a) 物料的变更（如生产厂家、等级以及质量标准的变化）；
- b) 工艺参数的变更（如混合或者发酵的时间）；
- c) 设备的变更（如增加额外的自动监测设备）；
- d) 生产区域或者辅助性系统的变更（如生产场地的重新布局或者新的共用系统）；
- e) 产品质量标准的变更。

4.2.2.5.2 当生产设备发生变更时，需根据实际变更情况，评估是否需要进行再验证。当发生重大变更时（如产品生产场地转移）需进行再验证。

4.2.2.5.3 根据产品年度质量回顾建议或偏差调查报告评估结果，必要时进行工艺再验证。

#### 4.2.3 清洁验证

##### 4.2.3.1 原则

4.2.3.1.1 通常，清洁验证适用于：

- a) 直接接触产品的设备、设施和系统；
- b) 不接触产品，但是可能会对产品的质量、纯度、安全性、有效性产生影响的设备、设施和系统。

4.2.3.1.2 专用设备和非专用设备都应进行清洁验证，可接受标准可以不同，但必须有科学的、合理的评估。

4.2.3.1.3 直接接触产品的设备（专用和非专用）的清洁验证项目检查，包括但不限于以下项目：

- a) 目检：应无可视残留；
- b) 如适用，应无异味；
- c) 活性成份残留；
- d) 微生物/内毒素残留；
- e) 若清洗过程中使用除水、乙醇外的其它清洁剂，则需进行清洁剂残留量的检查；
- f) 辅料：辅料通常不作为关键的污染源，若该辅料较难清洗，则需进行辅料残留量的检查。

4.2.3.1.4 对于非直接接触产品的设备、设施，检查项目应包括但不限于以下项目：

- a) 目检，应无可视残留；
- b) 如适用，应无异味；
- c) 微生物残留，如经过评估需要；

4.2.3.1.5 产品残留限度标准

4.2.3.1.6 清洁验证应包括设备使用后至清洁前的间隔时间和设备清洁后的保存时限的验证。

4.2.3.1.7 清洁验证的次数应当根据风险评估确定，如残留物，通常应当至少进行连续三次。

4.2.3.1.8 对于人工清洗的清洗程序，在验证过程中应有不同的操作人员执行。

4.2.3.1.9 残留物“（只写）测试直至合格”，在清洁验证中是不被允许的。

4.2.3.1.10 清洁验证完成后，应有监控程序来保证清洗程序的验证状态没有漂移。

##### 4.2.3.2 研发阶段产品的清洁确认

- 4.2.3.2.1 在产品研发如产品设计阶段，或者产品转移阶段，可以使用清洁确认的方法。
- 4.2.3.2.2 清洁确认也适用于研发临床 II 期药品或者 API（如批量变化，小批量产品，不频繁生产）。
- 4.2.3.2.3 在一些特殊情况下，产品检测分析方法未建立，或者有效剂量数据未知，可以使用活性成分或者清洁剂的一些默认限度作为清洁确认的可接受标准，如分析方法的定量限等，也可以使用 TOC（总有机碳）等方法进行检测。
- 4.2.3.2.4 当临床 III 期的产品在企业进行商业化规模生产时，应按照对商业化生产的产品的要求，建立清洁确认的可接受标准。

#### 4.2.3.3 清洁验证的评估

进行清洁验证前，应进行评估，以确定验证的范围、程度以及可接受标准，通常应包括以下内容：

- 4.2.3.3.1 所有产品都应进行风险评估，并按照 OEB 等级对产品进行分类，OEB 是指基于员工安全的目的，使用产品毒性数据进行计算，按照可接受日暴露剂量进行分类。
- 4.2.3.3.2 相关产品的批量、成分、毒性、可清洁程度和可溶解性等。
- 4.2.3.3.3 每一个产品成分的性质。
- 4.2.3.3.4 涉及清洁剂/消毒剂的成分的，其毒性、可清洁程度和可溶解性等性质，需证明符合性。
- 4.2.3.3.5 设施设备需明确适用内容，如：
  - a) 生产区域的清洗程序；
  - b) 专用或者非专用的设备；
  - c) 设备直接接触产品或者非直接接触产品；
  - d) 交叉污染的风险，如活性成分之间，或者其他物质如清洁剂等之间的交叉污染；
  - e) 潜在的微生物污染；
  - f) 设备的复杂程度以及设备的可清洁性；
  - g) 最难清洁的部位；
  - h) 设备的清洗程序，人工清洁或者自动清洁；
  - i) 直接接触产品/物料的表面积；
  - j) 清洁程序的适宜性，如设备表面的性质（如不锈钢的化学兼容性）；
  - k) 生产产品的批量，批次和生产时间；
  - l) 存放时间，如从结束使用到开始清洁的时间。
- 4.2.3.3.6 制剂工艺的类型。
- 4.2.3.3.7 在线清洁（CIP）、设备设计、管道状态、焊接、使用频率、回收。
- 4.2.3.3.8 如有产品、设备等变更时，应重新进行评估。

#### 4.2.3.4 共线产品清洁验证的方法—矩阵法

- 4.2.3.4.1 矩阵法通常适用于多产品共线的情况，清洁验证矩阵中应包括一系列的特征参数，以确定一个或者一定数量的样本可以代表一个组的情况，通常，应考虑产品、设备链，生产工艺，清洗程序等，并通过风险评估的方式被记录。
- 4.2.3.4.2 矩阵法可以适用于以下几种情况：
  - a) 生产多种特征相似的产品；
  - b) 几个相似的设备使用同一个清洗程序进行清洗。
- 4.2.3.4.3 对每一设备的每一清洗程序建议均进行验证。
- 4.2.3.4.4 目标产品的选取应进行风险评估，并形成文件。目标产品的选取从以下几个方面考虑：
  - a) PDE（每日允许暴露量）；
  - b) 溶解度，应有相应的科学数据，如药典中数据；

- c) 产品浓度或者有效剂量;
  - d) 可清洁性;
  - e) 毒性, 如LD50 值;
  - f) 产品的生产情况, 如批次, 生产时间等;
  - g) 产品性质和化学结构。
- 4.2.3.4.5 当这些条件不足以清楚的定义单个最差风险产品情况时, 可以有多个最差情况。
- 4.2.3.4.6 最差产品的评估以及清洁验证次数的决定应在风险评估或者在清洁验证方案中描述。
- 4.2.3.5 设备待清洗时间和清洗后存放时间
- 4.2.3.5.1 待清洗时间(设备使用后至清洁前的间隔时间)
- 4.2.3.5.1.1 设备的待清洗时间应根据工艺和用户的需求确定。
- 4.2.3.5.1.2 验证应能证明, 即使是在最差的待清洗时间下, 清洗程序也能够有效的进行清洁。
- 4.2.3.5.1.3 待清洗时间的验证应连续进行三次。验证过程中放置的最短待清洗时间即为经过验证的最长待清洗时间。
- 4.2.3.5.2 清洗后存放时间(设备清洁后的保存时间)
- 4.2.3.5.2.1 清洗后存放时间的验证应提供足够的证据证明设备在日常清洗和存放后不会有非预期污染的增加。
- 4.2.3.5.2.2 设备应在干燥的环境下储存, 设备中不得有残留的积水。
- 4.2.3.5.2.3 清洗后存放时间的验证应连续进行三次。验证过程中最短的清洗存放时间即为经过验证的最长存放时间。
- 4.2.3.6 测试方法
- 4.2.3.6.1 目测法
- 4.2.3.6.1.1 通常情况下应该首先对已清洁的设备内表面进行目测以确定清洁的效果。
- 4.2.3.6.1.2 目测法是为了确认无任何可见残留、无异味(如适用)。
- 4.2.3.6.1.3 目视检查应包括整个设备可见的, 与产品直接接触的表面, 特别是设备上经评估的最差残留位置。
- 4.2.3.6.1.4 目测的方法应该被详细的描述。相关的人员应该被充分的培训, 了解设备的最差点以观察可能的残留。
- 4.2.3.6.2 擦拭法
- 4.2.3.6.2.1 对于不规则的设备表面, 可使用擦拭法进行取样, 在方案中注明。该方法可用于活性成分残留、清洁剂残留和微生物残留的取样。
- 4.2.3.6.2.2 取样点的取样面积, 或者对于一些小部件多次取样后的总面积。取样面积必须在方案或者批准的程序中明确描述。
- 4.2.3.6.3 淋洗法
- 4.2.3.6.3.1 当设备表面不能用擦拭法取样时, 可选用淋洗法。该方法可用于活性成分残留, 清洁剂残留和微生物残留的取样。
- 4.2.3.6.3.2 应根据检测方法的灵敏度来规定淋洗量。

#### 4.2.3.6.4 直接接触法

该方法适用于平整的设备表面，只用于微生物残留的取样。

#### 4.2.3.6.5 取样点的选择

选择设备表面的最差情况进行取样，如最难清洗的部位，残留水平最高的部位。

#### 4.2.3.6.6 限度

将依据1/1000日有效剂量和10ppm计算的限度和依据PDE或者估计PDE值计算的限度进行比较，选择最低值作为清洁验证最终的可接受限度。

#### 4.2.3.7 清洁验证状态维护

4.2.3.7.1 依据设备的清洗验证结果进行最差残留位置的修正。设备清洗验证结果状态可以通过周期性的测试和回顾结果，对设备清洁)进行维护。

4.2.3.7.2 周期性测试和回顾报告中应包括最终的结论。

#### 4.2.3.8 清洁再验证

4.2.3.8.1 在设备清洁验证中，应评估是否需要周期性再验证，以确定清洁程序与初始的验证状态一致，并且其可接受标准始终有效。

4.2.3.8.2 由偏差、变更引起的再验证。

4.2.3.8.3 任何对生产系统的变化都应评估对相关清洗程序的影响，是否需要再进行再验证，这些变化可以包括：

- a) 新产品的引进或者退役；
- b) 待清洗设备的变化或者清洁剂变化；
- c) 用于清洗活动的设备的变化，如 CIP 站；
- d) 清洗程序的变化或者建立新的清洗程序；
- e) 相关产品处方，剂量，批量或者批次大小变化；
- f) 生产工艺的变化，影响到了设备的受污染程度。

4.2.3.8.4 变更后是否需要再进行清洗验证或者清洗验证次数应根据变更的复杂程序和对产品质量的影响确定。

4.2.3.8.5 对于新产品或者新设备引入，评估是否需要再进行清洗验证或者清洗验证次数应根据变更的复杂程序和对产品质量的影响确定。

#### 4.2.4 设备确认

##### 4.2.4.1 设备确认概述

企业的生产设备、检验仪器均要进行确认，并保持持续的验证状态。设备确认是对设备的硬件、软件及各功能进行测试，确保设备的各项指标能达到预期的要求，以保证持续、稳定的生产出符合预期质量要求的产品。对于设备确认，主要依据 ISPE Baseline 5《调试和确认》和 ISPE GPG《基于风险管理的调试和确认》进行。

##### 4.2.4.2 设备确认生命周期

4.2.4.2.1 设备全生命周期管理通常包括设备供应商的选择、设备的设计、选型、采购、安装、调试、确认、校准、使用和清洁、维护与维修、退役等各阶段。设备在其全生命周期的各个阶段，应符合国内外 GMP 的标准与法规要求。企业应制定相应的管理规范和操作标准。

4.2.4.2.2 设备包括生产设备、检验设备以及其他公用设施：

- a) 生产设备：用于产品生产、加工、包装的设备等。
- b) 检验设备：用于产品检测、分析的设备、仪器等。
- c) 其他公用设施：空调净化系统、制药用水系统、纯蒸汽系统、洁净压缩空气系统等。

4.2.4.2.3 设备确认和设备生命周期密切相关，涵盖设计、建造、确认、使用维护，直到终止退役。通常包括用户需求说明（URS）、设计确认（DQ）、工厂验收测试（FAT）/现场验收测试（SAT）、安装确认（IQ）、运行确认（OQ）、性能确认（PQ）、-周期性再确认/变更后的补充确认、-退役确认。

4.2.4.2.4 根据 ISPE 调试与确认第二版，基于产品的关键质量属性（CQAs）和关键工艺参数（CPPs）输出设备的关键设计要素（CDEs）和关键方面（CAs）并进行确认以保证 COAs 和 CPPs 可以得到有效稳定的呈现。

4.2.4.2.5 用户需求说明（URS）：

- a) 用户需求说明（URS）是设备设计、制造以及后续调试与确认的基础与依据。
- b) 建议企业对可能影响产品质量的系统或直接影响系统制定 URS。URS 可以是单独正式的 URS 文档，也可以将 URS 的说明包含在其他文件中，例如采购清单，功能规范，变更申请或者数据表等。
- c) 通常 URS 制定应考虑内容包括但不限于：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，同时应考虑药品本身的特点以及工艺方面的要求。
- d) 通常 URS 须经系统所有者（操作使用部门）、相关专业的专家评审及质量部门批准。非单独正式的 URS 文档也应考虑进行审批。
- e) URS 的变更通常涉及到设备设计的变化，企业需考虑通过变更程序进行管理。
- f) 用户需求说明是起草所有验证文件的基础，在整个验证的生命周期中，都应该被追溯。

4.2.4.2.6 DQ:

DQ是以文件的形式记录和证明设备的设计符合GMP的要求和用户需求标准。确认设计能够充分控制系统风险评估识别的产品质量和患者安全风险。还应当对用户需求说明中的要求进行确认。通常，以下项目需要注意：

- a) 设施、设备和系统的设计符合 GMP 和用户需求标准的保证；
- b) 关键设施和服务器的连接以及技术图纸；
- c) 设备表面和材料的标准；
- d) 关键参数的可接受标准；
- e) 软件的描述，包括：控制系统和数据获取系统；
- f) 对于实验室设备，如果适用，应确认与药典的符合性。

设计确认文件应包括设计确认方案和报告，以及由供应商提供的一些技术资料，如TS，FS或者技术图纸等。

4.2.4.2.7 IQ:

安装确认（IQ）是通过对最终安装状态的检查，以证明设备的制造和安装符合设计标准。安装确认通常包括但不限于以下检查内容：

- a) 技术资料情况。例如，按照设计标准核查图纸、操作说明书、维护手册、备品备件清单等是否齐全，是否已收集和整理归档。
- b) 设备信息参数情况。例如，核对铭牌信息、采购单等是否与设计标准一致。

- c) 直接接触产品的设备结构、材质、表面抛光度情况，设备使用的其他物质(如润滑剂、冷却剂等)是否符合设计标准要求。
- d) 设备安装连接是否正确。例如：
  - 1) 现场安装是否与竣工图纸一致，包括工艺流程图、电气自控图等；
  - 2) 组件、仪表是否与设计清单一致；
  - 3) 设备与公用设施连接情况；
  - 4) 系统管路焊接、坡度、死角、酸洗/钝化等情况；
  - 5) 设备及管路标识情况。
- e) 用于控制或测量用的仪器、仪表校准情况。
- f) 自动控制系统安装情况（如涉及），例如控制柜、应用程序软件安装等。
- g) 安装设备的清洁情况。

#### 4.2.4.2.8 OQ:

运行确认（OQ）是通过相关功能测试，以证明设备运行符合设计要求。运行确认通常包括但不限于以下检查内容：

- a) 运行测试项目根据设计标准进行制定。功能测试通常包括：设备基本功能、自控系统功能（如系统报警、设备自动控制等）、安全功能（例如设备急停、报警联锁等）等。应提供书面证据证明公用设施、系统或设备均能符合预期使用要求。
- b) 运行确认时，应设计测试以证明设备相关参数在其整个正常运行范围内及其运行条件的上下限（包括最差条件）都能符合使用要求，如果挑战设备操作参数上下限，测试次数应能够确保结果可靠。

#### 4.2.4.2.9 PQ:

设备性能确认（PQ）是通过在正常操作方法和工艺条件下证明设备能够有效且可重复运行，符合预定使用要求，保留相关证据。性能确认应包括，但不局限于以下内容：

- a) 性能确认时进行最差条件的挑战，比如最大或者最小的装载量，温度，压力或者其他关键参数。
- b) 使用生产物料、空白物料，适当的替代品或者模拟产品，以最差条件的批量在正常的操作条件下进行测试，应对使用的批量，及测试过程中的取样频率和取样量进行评估，并在方案中描述。
- c) 测试范围应包括所有工艺的参数范围，除非有工艺开发阶段的文件能证明操作参数的适用性。

#### 4.2.4.3 再确认：

4.2.4.3.1 设备首次确认完成之后，通过日常维护保养、定期校准、定期再确认等方式对其确认状态进行维护，同时应当进行定期评估，以确认它们持续保持验证状态。

4.2.4.3.2 设备确认完成后，如发生变化应通过变更管理进行控制。当出现下列情况时，应考虑进行再确认：

- a) 经历重大维修，或更换关键部件；
- b) 设备、仪器的安装地点发生变化；
- c) 软件或硬件升级；
- d) 由偏差，数据超出标准或数据趋势分析引起；
- e) 设备反复出现故障。

4.2.4.3.3 设备周期再确认的频率可通过风险评估方式确定。

#### 4.2.4.4 周期性回顾

4.2.4.4.1 周期性的进行回顾以确保确认的状态没有发生漂移。

#### 4.2.4.5 变更控制

4.2.4.5.1 设备或系统的变更应被详细描述，当出现变更时，应评估其确认状态是否改变。若评估确认状态受影响，应进行合适的再确认。

#### 4.2.5 验证状态的维持及定期回顾

##### 4.2.5.1 变更后再验证或确认

4.2.5.1.1 当设备、工艺、清洁方法及检验方法发生有形变更时，应进行全面评估。评估必须有充足、详细的文件支持，并最终批准。以便确认变更后系统是否仍处于原验证状态，如果原验证状态改变，应实施再验证。

##### 4.2.5.2 因偏差而进行的再验证

4.2.5.2.1 当在日常生产活动中出现偏差，经调查和评估需要进行再验证的应进行再验证。

##### 4.2.5.3 因周期性回顾而进行的再验证

4.2.5.3.1 若周期性回顾中发现任何异常趋势，建议对工艺、设备、系统、方法进行再验证。

##### 4.2.5.4 周期性再验证和再确认

4.2.5.4.1 当设备、工艺、清洁方法及检验方法长期使用未发生变更时，公司需评估再验证和再确认周期。

##### 4.2.5.5 产品的退市

4.2.5.5.1 回顾该产品在整个周期质量稳定情况，对产品各年度回顾以及持续确认情况进行总结，包括产品召回、客户投诉、偏差、变更等情况，确保该产品在生命周期内的工艺稳定，符合用户要求。

##### 4.2.5.6 设备的退役

4.2.5.6.1 设备故障退役时应进行评估上次设备确认至退役期间内设备状态，是否可能存在质量风险。

4.2.5.6.2 计划性退役时应在退役前进行检查确认，证明自上次设备确认至退役期间内，设备的运行状态仍处于相应受控状态。

#### 4.3 物料和产品

##### 4.3.1 供应商管理

###### 4.3.1.1 背景

随着委托生产、委托检验或者委托服务趋势日益增长及供应商的全球化，制药行业的供应链变得越来越复杂，使得制药企业更加依赖供应商，也更容易受到供应商相关风险的影响，这些风险不仅限于质量或合规性问题，供应商管理不善也可能导致业务连续性或声誉风险。此外，监管机构现在提高了对供应商管理的关注度。

###### 4.3.1.2 供应商管理范围

###### 4.3.1.2.1 开发期望及审核要点

4.3.1.2.1.1 作为供应商管理，企业首先需要确认管理范围，供应商管理范围可分为以下 3 个部分：

- a) 企业药品生产所需的起始物料、溶剂、包材(如一级、二级和三级包装)、组件、API、辅料、备件、某些产品接触材料(如设备垫片、密封件)等；

- b) 检验所需的试剂、培养基、对照品等；
- c) 第三方服务商，例如：用于委托检验的合同实验室、用于产品存放的第三方库房、用于产品运输的供应商、校准单位、软件供应商、虫害控制承包商、第三方验证机构等。

4.3.1.2.1.2 日常管理中企业通常会重点关注生产用物料的供应商，而忽略对产品接触材料(如设备垫片、密封件)、第三方服务商的管理。

#### 4.3.1.3 供应商选择

##### 4.3.1.3.1 文件准备

4.3.1.3.1.1 企业采用风险评估的方式确认相关物料及服务的关键性后建立其标准要求，所有同药品生产有关的物料都需要建立质量标准，标准依据来源于行业标准、法规标准、药典标准、供应商标准或工艺的特殊要求。应特别注意标准建立时要充分结合药品的工艺特性，避免出现标准设立过高导致无供应商可达到标准，或标准设置过低导致药品生产质量不满足要求。同时企业需重点关注与产品直接接触的关键耗材的标准的建立，例如硅胶管、滤膜、无菌取样袋等，部分企业会出现未建立此类标准的情况。

4.3.1.3.1.2 供应商管理文件，应包含其全生命周期：供应商的筛选、评估、批准、撤销，以确认供应商体系合规性。

##### 4.3.1.3.2 物料及服务要求和关键性识别

企业可根据国际人用药品注册技术协调会(ICH)指南 Q8(药品开发)、Q9(质量风险管理)、Q10(药品质量体系)和 Q12(药品生命周期管理的技术和法规考虑因素)识别物料和服务的关键性，部分材料和/或服务关键性识别示例见表 7：

表 7 材料及服务关键性识别示例

风险级别	材料	服务
高	注册产品的起始物料、中间体、API、辅料、产品包装材料	放行或稳定性测试的合同实验室 合同制造商；产品的外部仓库 IT 服务（影响放行）
中	产品直接接触关键耗材，如过滤器 公用介质，如氮气、API 生产的关键试剂	非放行测试的合同实验室 校准服务公司
低	API 生产基础化学试剂或非关键试剂、清洁溶剂或试剂	虫害控制 IT 服务（不影响放行）

##### 4.3.1.3.3 确定供应商要求

企业可从以下几个方面确认供应商的要求：

- a) 供应商产品技术和运营能力。
- b) 质量和监管合规体系。
- c) 关系协调和业务能力。
- d) 供应商运营系统和业务连续性。

##### 4.3.1.4 供应商初筛

4.3.1.4.1 根据已经批准的质量标准筛选符合要求的潜在供应商。

4.3.1.4.2 筛选潜在供应商：收集供应商质量基本信息和其产品的安全信息。

##### 4.3.1.5 质量参考法规、指南和质量控制等级

- 4.3.1.5.1 基于公司需求、来源和物料或服务的预期使用目的，确定适用的质量参考法规或指南。
- 4.3.1.5.2 对其质量控制等级进行分析，控制等级需与所提供物料或服务的关键程度相适应，控制策略可能是：
- a) 审计类型（如审计问卷、远程审计或现场审计）和审计频率；
  - b) 签订质量协议的必要性；
  - c) 质量文件的审核。

#### 4.3.1.6 供应商批准流程

- 4.3.1.6.1 批准过程中，应提供物料所必须的信息和知识（如质量标准等）。
- 4.3.1.6.2 如有法规要求（基于产品注册档案），任何 GMP 物料相关的分包行为必须经双方共同批准。如发生对物料 GMP 活动的分包情况，供应商所承担职责不发生转移，其仍需就整体物料供应行为负责。
- 4.3.1.6.3 在正式与供应商交换保密信息之前，需评估签署保密协议的必要性。
- 4.3.1.6.4 样品或试验批（如需要），物料需能符合所有质量要求。
- 4.3.1.6.5 工艺验证（如需要）。
- 4.3.1.6.6 按照要求进行审计。

#### 4.3.1.7 供应商审计

审计是评估供应商是否符合需求的最有力工具之一。企业需要在文件中明确需要进行现场审计的供应商类型，确定审核的范围和标准（如 GMP、ISO、IPEC、API 制造商标准、质量协议）是很重要的。如企业存在集团化的多个工厂，通过在集团内设置共享审计职能部门来集中管理集团内共有供应商审计，或者各子企业之间联合执行共有供应商审计或子企业之间互认、共享审计结果。

##### 4.3.1.7.1 审计类型

供应商审计通常包括如下几种类型：

###### 4.3.1.7.1.1 从审计方式类型可分为：

- a) 现场审计：现场审计是获得供应商质量管理体系、技术能力，如人员、设备、设施等的最有效方式。
- b) 远程审计：当供应商现场审计不可行、为具有良好审核历史的知名供应商、供应商时，应考虑使用远程审计。
- c) 文件审计：即调查问卷审计，适用于不需要现场审计的供应商。

###### 4.3.1.7.1.2 从审计员来源可分为：

- a) 自行审计：本企业人员进行审计。
- b) 外部审计：需是经资质评估符合要求的顾问或合同商。

###### 4.3.1.7.1.3 从审核类型可分为：

- a) 首次审计：新增物料&服务的首次审计。
- b) 周期性审计：根据合格供应商规定的审计频率定期进行审计。
- c) 临时审计：因为质量或合规性等问题临时发起的审计。

##### 4.3.1.7.2 审计频率

- 4.3.1.7.2.1 宜根据物料对产品的潜在风险或影响确定审计的方式和频率。
- 4.3.1.7.2.2 根据供应商审计频率、产品/物料的特性及上一年度供应商审计实施情况的回顾和分析结果，每年对主要物料供应商制定年度审计计划。供应商年度审计计划中需要涵盖对上一年度供应商审计实施情况的回顾和分析。

#### 4.3.1.7.3 使用审计问卷进行审计

4.3.1.7.3.1 审计问卷必须由质量管理部门批准。

4.3.1.7.3.2 企业需要注意核实供应商提供的问卷的完整性，符合要求后方可接受，否则需要按照企业的要求进行补充。问卷必须包括但不限于下列事项：

- a) 质量架构（适用于物料和服务）；
- b) 质量体系（适用于物料和服务）；
- c) 厂房设施和设备（适用于物料，也可能适用于服务）；
- d) 生产流程（如适用于物料或服务）；
- e) 运输（如适用于物料或服务）；
- f) 物料安全性（如适用于物料）。

#### 4.3.1.7.4 现场审计流程

##### 4.3.1.7.4.1 审计前准备

准备以下资料（不限于）：

- a) 供应商提供给本公司的物料/服务等清单；
- b) 供应商联系人；
- c) 商业交易历史（如每年的采购批次，采购数量，退货情况）；
- d) 确定该审计所应遵循的法规和标准；
- e) 前次的审计报告, 不符合项及供应商的反馈和整改情况追踪；
- f) 审计申请方与供应商合作期间，由该供应商原因发生的质量问题（若有），供货情况、到货合格率等历史信息；
- g) 最近批次的供应商与审计申请方的 COA（检验报告，若需要）；
- h) 自上次审计后（或 1 年内）的主要变更；
- i) 公司接收的产品批号，存在投诉的产品批次使用的物料产品批号；
- j) 是否有质量协议；
- k) 供应商的资质状态（信得过/批准/潜在）；
  - 1) 供应商基本信息，组织架构，技术标准，产品工艺等。
  - 2) 最近批次的 COA，包括公司和供应商双方。
  - 3) 物料在特性及生产过程中与本公司注册批件，适应性证书文件的符合性。
- l) 审计组长应根据收集的产品、物料、供应商等信息开始审计准备工作；
- m) 确定审计日程。

##### 4.3.1.7.4.2 审计过程

- a) 首次会议
  - 1) 审计组长，向供应商代表介绍审计组成员、审计目的和确认日程安排，上次审计的缺陷整改回顾。
- b) 审计现场：
  - 1) 审计可以从现场检查开始，通过现场观察、审阅相关的批生产记录、程序、质量标准和各种记录、台帐、询问等方式了解该供应商的总体情况和质量管理水平。
  - 2) 上次审计所发现的问题应进行跟踪，检查整改情况。
  - 3) 供应商或承包商交付多种物料或服务时，则至少需评估其质量体系。
- c) 审计范围：审计范围应包括至少以下体系：
  - 1) 供应商资质证明文件；

- 2) 人员机构;
  - 3) 程序清单;
  - 4) 厂房设施和设备;
  - 5) 质量标准;
  - 6) 质量体系(包括物料和产品的放行);
  - 7) 厂房图纸;
  - 8) 物料管理;
  - 9) 生产工艺流程和生产管理;
  - 10) 包装和标签;
  - 11) 实验室管理、设备、仪器、检验报告;
  - 12) 计算机化系统。
- d) 末次会议
- 1) 审计组长需向供应商至少列举关键和主要的不符合项，如果需要可以提出改进建议。
  - 2) 需讨论不符合项、澄清特定事项及总结。
- e) 审计报告
- 1) 审计完成后需要审计报告。
  - 2) 审计报告内容，建议应至少包含如下内容：
    - (1) 供应商名称和地址;
    - (2) 审计类型;
    - (3) 物料类型;
    - (4) 双方的主要参与者;
    - (5) 审计的物料或服务;
    - (6) 审计的法规或质量依据;
    - (7) 不符合项;
    - (8) 是否符合目前的质量法规;
    - (9) 是否需要部分问题进行再次审计确认;
    - (10) 是否可以接受;
    - (11) 前次审计结果及整改完成情况;
    - (12) 前次审计未能如期完成的 CAPA。
  - 3) 审计报告应简明清晰，以使质量部门可以对审计有准确完整的了解，且有足够信息评估供应商的适用性。
  - 4) 审计不符合项判定和分类：
    - (1) 关键不符合项;
    - (2) 主要不符合项;
    - (3) 一般不符合项。
  - 5) 最终审计结论及处理方式：
    - (1) 可接受;
    - (2) 有条件接受;
    - (3) 不可接受的。
  - 6) 审计整改情况跟踪
    - (1) 跟踪其整改措施的实施情况，直至其关闭。

#### 4.3.1.7.5 远程审计

远程审计不是在供应商所在场地进行，而是审核员通过电信工具(如电话会议或视频会议)进行沟通。建议不要对新供应商的初始资格审核使用这种类型的审计方式。

#### 4.3.1.7.6 特殊审计的管理

4.3.1.7.6.1 如需外包审计，则实施审计的第三方需经过质量部门的评估和批准。

4.3.1.7.6.2 需与实施审计的第三方签订质量协议，明确双方职责、审计实施方式和特（定）殊要求。

#### 4.3.1.8 供应商日常管理

4.3.1.8.1 供应商审计：对供应商实施审计。

4.3.1.8.2 供应商的年度质量评估。建议包括如下内容：

- a) 偏差数量、重复偏差数量、偏差等级；
- b) 变更情况；
- c) 质量审计结果；
- d) 来料检验的一次合格率；
- e) 内部和委托检验结果的趋势；
- f) 单一供应商状态及计划。

4.3.1.8.3 在现有关键供应商符合要求的情况下，不得随意更改。如因成本优化、厂家质量问题、供货周期等确实需要更换的需要按照企业内部变更流程进行充分的评估。

#### 4.3.1.9 供应商档案管理

4.3.1.9.1 药品上市许可持有人应建立并维护供应商档案，如有委托行为，其职责不得委托给受托生产企业。

4.3.1.9.2 供应商档案一般包括：供应商资质证明文件、物料质量安全调查表、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、供应商审计问卷、供应商整改措施答复、产品稳定性考察报告、供应商年度质量评估报告（批准后，可统一存档）等。

#### 4.3.1.9.3 信息化系统的供应商档案管理

可通过信息化系统对供应商档案、供应商状态、审计计划、年度评分等进行管理，该系统需要完成计算机化系统验证，并保证数据的可追溯性。

#### 4.3.1.10 质量协议管理

4.3.1.10.1 质量协议目的是定义明确产品和服务的质量标准和双方各自的责任。确保（质量）要求清楚地传达给供应商，并在整个产品生命周期中得到维护。

4.3.1.10.2 质量协议应明确双方的沟通流程以及质量审计的约定。

4.3.1.10.3 通常质量协议的条款包括以下几点：

- a) 供应商必须按照注册批准的工艺进行生产。
- b) 供应商需符合的质量标准：应将企业自身的质量标准作为质量协议的附件，若供应商不满足其企业标准应在协议中注明供应商执行的标准。这点是需要要在协议里面特别注明的。
- c) 供应商必须确保所供应产品的质量符合药品企业和法规要求。
- d) 供应商不得擅自更改生产工艺，对生产工艺所作的任何更改需要及时通知药品企业。
- e) 供应商必须按照完善的质量系统管理产品的整个流程。
- f) 供应商物料的运输必须符合相关要求。
- g) 供应商有义务协助进行偏差调查。
- h) 供应商发生的任何可能影响产品质量的重大偏差必须及时通知。

i) 供应商起始物料的来源必须符合协议要求。

#### 4.3.2 物料放行管理

##### 4.3.2.1 建设期望及审核要点

4.3.2.1.1 物料放行涉及到物料的取样、取样原则、检验标准、供应商管理、仓储管理、物料状态管理等一系列内容，需要组成完整的质量管理体系；物料放行流程仅为物料生命周期管理的一部分。

4.3.2.1.2 针对不同的物料进行分类评估其放行的原则和依据，以制定合理的放行要求，比如对于生产物料、包材、耗材的放行要求。

4.3.2.1.3 基于物料的性质、用途和风险评估，可以建立部分物料的部分检验项目豁免检验的程序，但必须有充分足够的科学依据和风险控制措施，详见部分检验项目豁免检验部分。

##### 4.3.2.2 物料接收

4.3.2.2.1 企业应建立物料接收的操作规程，所有到货物料均应当检查，并确认供应商已经质量管理部门批准的合格供应商。物料的外包装应当有标签，并注明相应的信息。必要时，还应当进行外包装清洁，发现外包装损坏或其他可能影响物料质量的问题，应当向质量管理部门报告并进行调查和记录。

4.3.2.2.2 物料接收均应当有记录。

4.3.2.2.3 物料接收后应考虑物料在收货区暂存的时限，对于特殊储存要求的物料（如温度），应转移至相应储存区域，并有转移时间限制。

4.3.2.2.4 对于特殊存储要求的物料，例如冷藏或冷冻存储要求的物料，应要求供应商配备温度监控，仓库接收物料时检查温度是否符合储存条件要求。

4.3.2.2.5 对于一些特殊物料，如麻醉药品、精神药品、医疗用毒性药品、放射性药品、药品类易制毒化学品或贵重物料，在物料验收符合上述基本要求的同时，还需要每批称重、核对重量、双人复核。

4.3.2.2.6 对于其他耗材（如生产耗材、消毒剂、非辅料气体、润滑油、检验耗材等），企业应根据风险评估确定其验收和放行的程序；比如评估为关键耗材和一般耗材，关键耗材的管理参考原辅料和包材的管理流程，一般耗材可简化其管理和放行程序，但需确保其供应商可追溯性。

4.3.2.2.7 对于难以精确按产品批号分开的大宗原料、溶媒等物料，企业应制定相应的产品批号编制原则，在与已入库物料（如溶剂或储槽中的物料）混合前应按规定验收检验合格。

4.3.2.2.8 物料仓储借助计算机系统管理，应确保该计算机化系统经过验证，所有物料信息可追溯。

##### 4.3.2.3 物料请验

4.3.2.3.1 对于需要检验放行的物料或耗材，对接收的物料按企业内部产品批号请验。检验部门根据请验单及时取样，根据物料检验结果对物料做出放行或拒收处理。

4.3.2.3.2 请验操作可使用 LIMS 系统进行，需注意 LIMS 系统与计算机化仓储管理系统的对接。

##### 4.3.2.4 物料取样

4.3.2.4.1 应制定有效措施防止取样操作对物料、取样的样品造成污染，并防止物料、取样的样品之间发生交叉污染。对于高毒性，高活性，高致敏性等特殊物料的取样，可考虑使用隔离器进行取样操作。

4.3.2.4.2 取样操作要保证样品的代表性。一般情况下所取样品不得重新放回到原容器中。

4.3.2.4.3 取样应填写取样记录。一次接收数个批次的物料，应当按批取样、检验、放行。

4.3.2.4.4 已取样的物料和产品的外包装上应贴上取样标识，标明取样量、取样人和取样日期。

4.3.2.4.5 对于物料一般采用简单随机取样原则。

4.3.2.4.6 通常，只有对每一个包装容器取样，并逐个样品进行鉴别后，才能确保整批起始物料鉴别无误。

4.3.2.4.7 取样人员需要经过授权。

4.3.2.4.8 应有批准的操作规程取样。操作规程应当详细规定如下内容：

- a) 取样方法；
- b) 所用器具；
- c) 样品量；
- d) 分样的方法；
- e) 存放样品容器的类型和状态；
- f) 取样后剩余部分及样品的处置和标识；
- g) 取样注意事项；
- h) 贮存条件；
- i) 取样器具的清洁方法和贮存要求。

#### 4.3.2.5 物料的放行程序

##### 4.3.2.5.1 质量标准的建立

4.3.2.5.1.1 所有同药品生产有关的物料都需要建立质量标准，标准依据来源于行业标准、法规标准、药典标准、供应商标准或工艺的特殊要求。

4.3.2.5.1.2 对于需要检测放行的耗材，同样需要建立耗材的质量标准，按照物料放行流程进行检测放行。

##### 4.3.2.5.2 部分检验项目豁免检验

4.3.2.5.2.1 企业可以根据物料的性质、用途和风险程序建立免于检验的物料清单。可以通过核验生产企业检验报告或材质证书或其他的受制方式做放行处理。如：对于润滑油的放行，以生产企业检验报告和食品级材料证书，并进行外观检查，如合格则可以放行。

4.3.2.5.2.2 EU-GMP 药品生产企业应该按照经注册批准的物料要求对物料进行检验。可使用经过批准的物料生产商的部分或全部检验数据，但至少应按照 EU-GMP 附件 8 对每批进行鉴别实验。

4.3.2.5.2.3 EU-GMP 引用外来监测结果的缘由要充分并要符合以下要求：

- a) 对物料的转运（运输，批发，储存及送达）的控制特别关注，要保证其物料的质量特性在转运过程中不发生变化。
- b) 企业自行或委托第三方要对生产商定期进行审计。根据生产场地的风险情况，定期对其物料取样和检验进行评估以保证其质量符合 GMP 要求和批准的注册标准。
- c) 生产商或供应商提供的物料的检验报告要经有相应经验和资质的人员签字。除非有其他的独立分开的声明，签字时应保证每批均经过检验并符合认可的质量标准。
- d) 药品生产商要对原辅料的生产商有一定的了解（包括物料供应商情况）。在减少检验项目前，对以前接收到的批次的检验情况要进行评估。对任何生产过程及检验的重大变化都应进行评判。
- e) 药品生产商可根据风险评估，应定期对其提供的物料进行全项检查（或委托其他实验室进行），其结果与物料生产商或供应商提供的检验报告单进行比对以确定其结果的可靠性。如果发现结果有不一致，应该进行调查并采取一定措施，同时停止使用物料生产商或供应商的检验报告直到应采取的措施完成。
- f) 需要特别注意的是，企业需要对免检物料建立书面的清单，以及书面的评估记录，以评估和追溯物料免检评估流程。

4.3.2.5.2.4 对于免检物料和减少检验项目的物料，企业需要制定充分的评估依据，并对供应商状态进行审核和持续监控。

4.3.2.5.3 放行审核，需要逐条复核以下资料信息正确无误方可执行放行操作：

- a) 物料供应商经过审核和批准。
- b) 物料的接收、储存、取样和检验无异常。
- c) 检验方法已经过验证(若适用)。
- d) 按照现行质量标准完成了所有的检验，所有的数据真实、完整、可以追溯，检验结果合格并已获得检验报告单。
- e) 已获得供应商提供的检测报告，并一一审核。
- f) 确认与物料有关的变更或偏差及 OOS/OOT 已执行相应评估和处理，处理结果符合要求。

4.3.2.5.4 放行得到批准后，物料状态转为合格，如使用计算机化仓储管理系统则可在系统中对其状态进行修改。

4.3.2.5.5 因偏差或其他异常情况影响到的已放行物料，应将受影响的物料做好隔离并粘贴受控的标签或在计算机化仓储管理系统中对其状态进行限制避免出现误用，等待调查评估后决定物料的处理。

#### 4.3.2.6 记录保存

4.3.2.6.1 记录的保存时限，通常物料相关检验和放行以及标签记录应保存至用于生产的产品最后一个批次有效期后一年。

### 4.3.3 产品放行

#### 4.3.3.1 建设期望及审核要点

要特别注意的是成品放行是质量授权人（QP）或转授权人的职责。

#### 4.3.3.2 成品取样

4.3.3.2.1 应制定有效措施防止取样操作对产品和抽取的样品造成污染，并防止产品和抽取的样品之间发生交叉污染。

4.3.3.2.2 取样操作要保证样品的代表性。

4.3.3.2.3 一般情况下所取样品不得重新放回到原容器中。

4.3.3.2.4 成品的取样应考虑生产过程中的偏差和风险。

4.3.3.2.5 对于无菌检查样品的取样，取样件数应按照中国 GMP 无菌药品附录的规定，结合《中华人民共和国药典》附录无菌检查法中批出厂产品最少检验数量的要求。

4.3.3.2.6 应当按照经批准的操作规程取样，操作规程应当详细规定：

- a) 经授权的取样人；
- b) 取样方法；
- c) 所用器具；
- d) 样品量；
- e) 分样的方法；
- f) 存放样品容器的类型和状态；
- g) 取样后剩余部分及样品的处置和标识；
- h) 取样注意事项；
- i) 贮存条件；
- j) 取样器具的清洁方法和贮存要求。

#### 4.3.3.3 放行审核

##### 4.3.3.3.1 批生产记录 and 产品质量评价

4.3.3.3.1.1 质量部门审核人员需经过培训和考核，经资质确认合格后才能审核批生产记录。

4.3.3.3.1.2 批生产记录审核人员对批生产记录、批检验记录后，对产品记录进行审核，对产品进行质量评价。

4.3.3.3.1.3 审核结论，明确批产品各项记录是否符合规定。

##### 4.3.3.3.2 批产品放行或拒绝

4.3.3.3.2.1 企业质量授权人或转授权人审核批审查记录、批检验记录，确认产品的生产工艺参数、过程控制结果是否与批生产记录中的要求一致、产品检验结果符合质量标准要求。

4.3.3.3.2.2 批产品相关偏差已关闭。

4.3.3.3.2.3 确认变更已关闭（若无法关闭时应说明是否影响产品释放）。

4.3.3.3.2.4 确认验证报告已批准。

4.3.3.3.2.5 根据审核结果对产品进行放行。

4.3.3.3.3 作为委托方或受托方进行产品放行时，需要特别注意产品状态的受控，企业需要建立详细的流程和职责，约定生产商与 MAH 之间的职责，确定出厂放行和上市放行的职责。

4.3.3.3.4 作为委托方或受托方进行药品生产时，应分别建立委托方放行或受托方放行的档案和管理流程，约定双方对于产品放行需要提供的技术资料及保存职责，通常包括产品的批生产记录、放行审核记录、产品检验报告单、其他（如留样记录或照片、偏差报告或目录、产品说明书、欧盟产品追溯码等适用的资料）。

4.3.3.3.5 欧盟/欧洲经济区内每一批药品在欧盟及欧洲经济区内销售或出口前，必须获得 MAH 质量授权人出具的证明。

#### 4.3.4 不合格品管理

##### 4.3.4.1 原则

4.3.4.1.1 凡不合格物料不得投入生产，不合格中间产品、待包装产品不得流入下一工序，不合格成品不得上市。

4.3.4.1.2 任何情况下出现的不合格品均应按企业内部制定的偏差、投诉、OOS 或其他既定程序组织调查或处理。

4.3.4.1.3 生产区域的不合格物料和产品必须采取有效的隔离措施，存放于规定的地点，不得对生产区环境和产品产生污染。

4.3.4.1.4 质量部门确认不合格后做出不合格决定。

##### 4.3.4.2 标识和隔离

4.3.4.2.1 质量部门做出“不合格”决定后，需要粘贴不合格签。不合格标签一般为红色，有明显的提示作用。“不合格”标签的制作、发放和数量平衡需要有文件记录。

4.3.4.2.2 质量部门或其授权的人员要及时赋予不合格品的质量状态标识，或由计算机化信息系统（应确保计算机化系统的设计能够符合预定用途，经过验证，确保系统中的不合格品与实际相符、质量状态明确，确保一致性和可追溯性，从而避免物料或产品的混淆）限制其被领用。

4.3.4.2.3 不合格品应与其他产品分开存放，杜绝不合格品被误用的可能性。

4.3.4.2.4 如果不合格品是麻醉药品、精神药品、医疗用毒性药品、放射性药品、药品类易制毒化学品，及含有这些物质的产品，企业应当依据国家及地方颁布的相关法规要求，对有毒有害的不合格品进行存储。

#### 4.3.4.3 不合格的处理

4.3.4.3.1 企业应对不合格品的来源进行调查，调查范围应涵盖不合格品产生的所有原因及可能受到的影响。并根据调查结论确定对不合格品的处理方式，以及是否需要制定相应的纠正和预防措施。

4.3.4.3.2 对于不合格品需要销毁处理的，必须确保销毁记录的真实、正确、可靠。

4.3.4.3.2.1 如不合格品采用委托其他公司处理，宜选择有资质的销毁公司进行专业的销毁。而不合格品的销毁公司需有相应资质，并有责任向企业出示官方许可证明和企业资质证明。

4.3.4.3.2.2 不合格品销毁时，需要对不合格品的销毁过程进行监督和管理，确保不合格品的有效销毁，例如现场监督的方式或销毁公司提供销毁全过程的视频和(或)相应记录的方式。

#### 4.3.5 退货管理

##### 4.3.5.1 总则

4.3.5.1.1 任何退货产品的处理均须进行记录，包括处理日期。

4.3.5.1.2 制药企业和相应的产品销售国家或地区的相关部门签署质量协议，规定双方的职责。

##### 4.3.5.2 退货产品的接收和检查

4.3.5.2.1 仓库人员在接收营销提供的退货处理单据和产品时，对退货产品进行检查。

a) 退货产品的品名，物料代号，数量，产品批号，规格。

b) 退货原因。

4.3.5.2.2 退货产品专用区域隔离存放，粘贴标识，防止差错和混淆，等待进一步处理。同时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。

4.3.5.2.3 若退货原因为投诉或召回，质量保证部门按照投诉和产品召回流程执行。

##### 4.3.5.3 退货产品质量评估

4.3.5.3.1 任何退货评估应由质量部门执行：

4.3.5.3.1.1 与生产缺陷有关；

4.3.5.3.1.2 期望实施：

a) 挽救

b) 重新贴签

c) 重新分销

d) 重新销售

e) 处理

4.3.5.3.2 此评估应考虑如下方面：

a) 是否有上市许可持有人或生产企业质量授权人提供的正式指导文件；

b) 退货产品的参考信息、产品批号和有效期是否与交货文件相符；

c) 产品特性和储存条件（如温敏产品），基于初始运输、储存和返回；

d) 由货运承包商发运后经历的时间；

e) 产品发运过程的追溯；

f) 安保措施（如防篡改的证据）。

4.3.5.3.3 作为评估的一部分，如下方面必须予以考虑：

a) 取样和重新检验的要求；

b) 产品符合其注册档案。

4.3.5.3.4 已出厂的产品退货应予以销毁，除非其质量能够确保。如符合下列要求，可以恢复为销售库存：

- a) 当地法规许可；
- b) 产品原始包装未打开和外包装未破损；
- c) 无证据证明有篡改或损坏发生且密封完好（如适用）；
- d) 产品追溯码为激活状态（如适用）；
- e) 产品运输、储存和处理已有既定标准，且有完整记录证明自发运后始终符合此要求。对于温敏产品，需特别注意；
- f) 装运文件或装箱单准确可证明装运内容物；
- g) 剩余产品有效期可接受；
- h) 产品由被授权人员进行检测和评估。

4.3.5.3.5 满足以下所有条件的退货可以进行重新包装：

- a) 产品原始包装未打开和外包装未破损；
- b) 封箱胶带和打包带无破损，纸箱无胶带打开的痕迹；
- c) 有数据表明该产品自发货后的运输、储存均符合产品的贮存条件。

#### 4.3.5.4 退货产品处理

4.3.5.4.1 质量部门应给退货产品的最终处理意见，如：

- a) 拒绝；
- b) 再包装；
- c) 根据质量决策进行处理。

4.3.5.4.2 退货产品处理意见为不合格的

对于判为不合格的退货，按照不合格品进行处理。

4.3.5.4.3 退货产品处理意见为重新包装的，需要进行以下工作：

- a) 重新包装的产品批号编配，提示二次包装。
- b) 重新包装的退货产品的取样和检测。
- c) 退货重新包装产品的放行。

#### 4.3.6 发运管理

##### 4.3.6.1 发货检查

4.3.6.1.1 需求部门制定发运通知，提供给仓储部门。

4.3.6.1.2 仓储部门按照发运通知单对以下信息进行核对：

- a) 根据发运通知单，仓库人员需对发运产品的名称、规格、产品批号、数量、控制号、储存条件、放行状态进行确认，确保满足发运需求；
- b) 发运人员需对本次产品发运路线、运输方式进行确认。
- c) 运输承运商确认，在合格供应商清单内。

4.3.6.1.3 仓储部门人员应检查和记录运输车的车况，若涉及冷链运输，运输方需提供冷藏车。

##### 4.3.6.2 产品发运

4.3.6.2.1 运输时的运输条件需满足产品质量要求，发运过程的条件未发生偏差，如温度，或是偏差经评估不会影响产品质量，才被接受。

4.3.6.2.2 产品发运时应优先选择工作日到达目的地，特别是对温度有要求的。对于冷链运输，要特别注意产品中转等待时需存放在温度受控区，避免运输温度超标。

#### 4.3.6.3 产品发运要求

4.3.6.3.1 检查是否有书面程序规定，确保成品的发运按照先进先出的原则、近效期先出的原则执行。此书面程序是否有效执行。

4.3.6.3.2 产品的运输条件是否有规定。产品是否按照规定的运输条件运输。

4.3.6.3.3 对于产品的运输路线，运输条件及运输工具是否经过评估和(或)确认。

4.3.6.3.4 运输工具内相应的温度监控仪等是否经过校验。

4.3.6.3.5 对承运商是否有适当的控制和监控，如协议、合同和承运商审计等。

### 4.4 厂房和设备

#### 4.4.1 厂房设施管理

##### 4.4.1.1 概述

在制药行业中，厂房设施的稳定运行是确保药品生产质量与安全的核心基础。规范的厂房设施管理不仅能够提升生产效率，还能有效预防污染、交叉污染、混淆和差错。

##### 4.4.1.2 定义

制药企业的厂房设施是指用于药品生产所需的建筑物以及与工艺配套的各种系统，依据不同的产品需求，通常情况具备各自的特点。包括实际的厂房建筑，如生产车间、仓库等，还包括与之配套的空调净化系统、制药用水系统、工艺气体系统、给排水、配电、照明等设施。厂房按功能区分为生产区、仓储区、质量控制区、辅助区等。

##### 4.4.1.3 厂房设施建设管理

###### 4.4.1.3.1 基本要求：

企业应根据产品及工艺要求，建设合适的生产厂房，最大限度避免污染、交叉污染、混淆和差错的发生，为药品生产创造良好条件。

###### 4.4.1.3.2 选址：

- a) 应在大气含尘、含菌浓度低，无有害气体，自然环境好，对药品质量无有害因素，卫生条件较好的区域；
- b) 应远离铁路、码头、机场、交通要道以及散发大量粉尘和有害气体的工厂、贮仓、堆场等严重空气污染的区域，避开水质污染、振动或噪声干扰的区域；
- c) 药品生产厂房与市政交通干道之间距离应适宜；
- d) 排水良好，应无洪水淹没危险；
- e) 目前可预见的市政区域规划，不会使厂址环境产生不利于药品质量的影响；
- f) 供水、供电、供气应结合企业生产的规模，并考虑以后扩建的需求；
- g) 环保与安全要求应充分考虑，满足国家相关法律法规要求。

###### 4.4.1.3.3 设计、布局：

- a) 厂区人流物流应区分管理，不得混淆；
- b) 厂区内布局应合理，降低各个功能区域之间的相互影响；
- c) 不应种植对药品生产产生不良影响的植物；
- d) 生产区、仓储区、质量控制区、辅助区等总体布局应合理，建筑布局考虑风向的影响；

- e) 锅炉房、危险品库、动物房位置应合理且便于管理，设于厂区安全位置；
- f) 防虫防鼠措施应做完善的考虑，可选择专业的机构委托管理；
- g) 遵循 GMP 及相关建筑设计标准，确保消防、配电、暖通、给排水及节能等方面符合标准；
- h) 厂房的设计应遵循实用优先的原则；
- i) 各生产厂房的间隔应充分考虑消防、安全、设备设施维修维护的作业空间要求；
- j) 进入厂房的人员穿着、行为、健康应受控，生产区、仓储区、质量控制区、辅助区等相应区域应有区分受控管理。

#### 4.4.1.3.4 建造、使用、变更与维护保养

- a) 应具备符合生产工艺和产品要求的照明、温湿度控制和通风设备设施，洁净厂房换气次数符合设计要求和标准[标准参见《医药工业洁净厂房设计标准》（GB50457-2019）]；
- b) 应制定洁净室（区）温湿度控制的管理文件，设置调控设施并在代表性位置安装监测设施，定期监测并记录；应制定温湿度监控装置的使用、维护、校验的相关书面程序并记录；
- c) 厂房设计建造应当便于清洁、操作和维护要求；
- d) 应当综合考虑药品的特性、工艺和预定用途等因素，确定厂房、生产设施和设备多产品公用的可行性，并有相应评估报告；
- e) 应建立厂房设施的日常检查流程，制定厂房设施完好标准；
- f) 应制定维修计划，并对厂房定期进行维修保养，确保厂房在运行中始终能够满足生产工艺要求；
- g) 相关的检查、维护操作应有记录，如维修维护对生产环境造成影响应进行风险评估，并经监测合格后批准方可使用；
- h) 应当保存厂房、公用设施、固定管道建造或改造后的竣工图纸；
- i) 应图纸受控管理，图纸的信息应与实际布局一致；
- j) 厂房、设施若有变更应当进行风险评估，变更后归档相应图纸档案。

#### 4.4.1.3.5 验证与确认

- a) 关键性厂房在正式使用前必须经过验证，验证内容包括洁净度级别、气流流型、风速、压差、温湿度、照度等指标，特殊情况还应对厂房气密性进行测试；
- b) 厂房、设施确认的范围应满足使用要求，且通过预防性维护保养、校验等措施来保持持续的验证状态；
- c) 应保存完整清晰的验证文件和记录。必要时，可以使用视频、照片等影像资料作为记录；
- d) 验证过程中发生的变更，应根据变更过程对验证结论影响程度的评估结果来确认验证继续实施还是重新制定方案再实施。

#### 4.4.1.4 空调净化系统

##### 4.4.1.4.1 概述

4.4.1.4.1.1 采暖通风与空气调节系统（heating ventilation and air conditioning, HVAC 系统），在我国 GMP 中称为空调净化系统。是药品生产质量控制系统的的重要组成部分，药品生产企业 HVAC 系统主要通过对药品生产环境的温湿度、悬浮粒子、微生物等的控制和监测，确保环境参数符合药品生产要求，避免污染和交叉污染的发生，同时为操作人员提供舒适的生产环境。

4.4.1.4.1.2 在药品全生命周期内，空调净化系统管理应遵从“质量源于设计”（QbD）理念，建立基于质量风险管理的科学方法。

##### 4.4.1.4.2 空调净化系统原理

4.4.1.4.2.1 空调净化系统通常由初效过滤器、制冷段、风机段、加热段、加湿段、中效过滤器、高效过滤器（HEPA 过滤器）等，辅以风管、风阀、消声段及其保温、风口、除尘排风装置、消防安全装置，监测和自控装置等构成。

4.4.1.4.2.2 按照空气处理流程，空调净化系统分为：新风系统，送风系统，回/排风系统。

4.4.1.4.2.3 按照回风形式不同，空调净化系统分为：一次回风系统，二次回风系统，全新风系统，全循环系统等。

#### 4.4.1.4.3 主要内容

围绕空调净化系统的布局设计、确认与再确认、日常运行、维护及保养、监测结果、在线控制和监测系统、空调净化系统年度质量回顾进行要点阐述。

##### 4.4.1.4.3.1 布局设计

- a) 应按照生产流程及各工序要求的洁净度级别设计，做到布局合理、便于操作、利于空气洁净度控制。
- b) 空调的布置与送风布局图应与设计要求一致，做到有效防止污染和交叉污染。
- c) 应根据药品品种、生产操作要求配置空调净化系统。
- d) 应保证洁净区与非洁净区之间、不同洁净区之间的压差不低于 10 帕斯卡，当涉及致病性、剧毒、放射性或活病毒、活细菌的物料与产品时，应基于风险评估的结果确定压差梯度。
- e) 相同洁净度级别的不同区域之间，应当保持适当的压差梯度。

##### 4.4.1.4.3.2 确认与再确认

- a) 应有确认和验证主计划，计划内应做明确工作要求。
- b) 新建厂房的空调净化系统应符合 DQ、IQ、OQ、PQ 的要求。
- c) 应规定空调净化系统的再确认周期，并按要求进行再确认。
- d) 进行性能确认时，对包括但不限于温湿度、压差、风量/风速/换气次数、关键区域气流流型、过滤器完整性、照度、自净时间、噪声、洁净度等级悬浮粒子/微生物等指标进行确认。特殊场景上应开展气密性测试。
- e) 如系统发生变更，应进行适当的再确认。
- f) 应对空调净化系统的消毒或灭菌效果进行确认。

##### 4.4.1.4.3.3 日常运行、维护及保养

- a) 空调净化系统应建立相关的管理规程、操作记录等。
- b) 实施定期清洁、消毒及检测，确保系统稳定运行，并有相关记录。
- c) 空调净化系统有经过质量部门审批的维护和保养计划，并依据计划和相关要求实施。
- d) 空调净化系统的机组运行记录应完整，应制定空调净化系统使用、清洁、维护保养的 SOP。
- e) 对空调净化系统的过滤器进行定期检查和更换，确保其过滤效率符合设计要求。
- f) 关键级别区域，高效过滤器的品牌及型号更换应进行变更管理。

##### 4.4.1.4.3.4 在线控制和监测系统（BMS 和 EMS）

- a) BMS 和 EMS 应与空调净化系统机组同步，并进行相关确认。
- b) 应制定明确的文件，对 BMS、EMS 进行权限分级、数据备份。
- c) 应制定空调净化系统的关键参数（如温湿度、压差等）的监测要求，并设置报警功能。
- d) 年度质量回顾
- e) 应有相应的文件规定对空调净化系统进行年度质量回顾。
- f) 应按要求对监测和运行数据进行年度统计分析，对异常趋势进行调查和处理。

#### 4.4.1.5 制药用水系统

#### 4.4.1.5.1 概述

4.4.1.5.1.1 制药用水通常指工艺过程中用到的各种质量标准的水。对制药用水的定义和用途，通常以《中华人民共和国药典》为基准。

4.4.1.5.1.2 现行版《中华人民共和国药典》中所刊载的制药用水，因其使用的范围不同而分为纯化水、注射用水和灭菌注射用水。通常纯化水水源为饮用水。

#### 4.4.1.5.2 制备原理介绍

##### 4.4.1.5.2.1 纯化水制备

- a) 纯化水制备系统流程包括膜过滤、离子交换、连续电除盐技术（EDI）等，其中膜过滤可细分为微滤、超滤、纳滤、反渗透（RO）。常见的纯化水制备预处理系统包括石英砂过滤→活性炭过滤→离子交换树脂→，经保安过滤器过滤后再进行的处理工艺包括 RO→RO→EDI、RO→RO、RO→EDI 等多种工艺。

##### 4.4.1.5.2.2 注射用水制备

- a) 《中华人民共和国药典》规定注射用水为纯化水经蒸馏所得的水，因此，蒸馏法是目前我国药典认可的制取注射用水的唯一方法，原水必须采用符合《中华人民共和国药典》标准的纯化水。
- b) 注射用水的制备通常通过三种蒸馏方式获得：①单效蒸馏 ②多效蒸馏 ③热压式蒸馏

##### 4.4.1.5.2.3 纯蒸汽制备

- a) 纯蒸汽发生器通常由蒸发器、分离装置、预热器、取样冷却器、阀门、仪表和控制部分等组成。分离空间和分离装置可以与蒸发器安装在一个容器中，也可以安装在不同的容器中。
- b) 纯蒸汽发生器通常由工业蒸汽作为热源，采用蒸发器（换热器）和分离装置（蒸馏柱）进行热量交换并产生蒸汽，从而进行有效的汽-液分离以获取纯蒸汽。

#### 4.4.1.5.3 制药用水的储存和分配系统

4.4.1.5.3.1 纯化水、注射用水的储存、分配系统通常由储罐、循环泵、循环管路、控制系统及不同使用点组成。储罐的大小应可承受最大使用量，其循环泵的流量应该大于峰值流量和回水流量之和。

4.4.1.5.3.2 储存、分配系统的设计和施工均应按照卫生级产品的标准进行。

#### 4.4.1.5.4 主要内容

围绕制药用水系统的布局设计、确认与再确认、日常运行、维护及保养、水质监测、在线连续监测系统、制药用水及纯蒸汽系统年度质量回顾进行要点阐述。

##### 4.4.1.5.4.1 布局设计

- a) 应按照 URS 的相关要求进行制药用水系统的设计。
- b) 纯化水、注射用水的制备、储存和分配应能防止微生物的滋生。
- c) 水处理设备及其输送系统的设计、安装、运行和维护应确保制药用水可达到设定的质量标准。
- d) 应有工艺流程示意图表明纯化水、注射用水制备、储存和使用回路。
- e) 用于灭菌的纯蒸汽质量确认的参数应包括：不凝性气体，干度值和过热值。
- f) 应对呼吸器进行管理，并定期进行完整性测试与更换。

##### 4.4.1.5.4.2 确认与再确认

- a) 年度验证计划应包括制药用水系统、纯蒸汽系统，应符合 DQ、IQ、OQ、PQ 的要求。
- b) 应对制药用水系统、纯蒸汽系统在验证/再确认有明确规定，或者基于风险评估的结果确定持续监测要求。
- c) 生产参数/生产能力确认，包括但不限于温度、电导率、压力、流速应满足设计要求。

#### 4.4.1.5.4.3 日常运行、维护及保养

- a) 应建立相关的 SOP，制定岗位操作、系统清洗、消毒、异常处理、维护保养等程序。
- b) 制药用水系统、纯蒸汽系统应有经过质量部门审批的维护和保养计划，并依据计划和相关要求实施。
- c) 制药用水系统、纯蒸汽系统的运行记录应完整。
- d) 分配系统应制定明确的各关键参数警戒限和纠偏限。

#### 4.4.1.5.4.4 水质监测

- a) 应制定取样程序，明确取样点、取样频次、监测项目以及合格标准。
- b) 应制定取样计划以及周期制定依据等。
- c) 对取样的样品应明确放置时间以及规定的存储条件。
- d) 应对制药用水系统水质趋势进行分析统计。
- e) 应规定系统及水质异常后的处置措施，如水质监测结果超出警戒限、纠偏限。

#### 4.4.1.5.4.5 在线连续监测系统

- a) 在线监测 TOC 和电导率的水质，应能满足要求。
- b) TOC 分析仪和电导率分析仪，安装位置应合理；水质异常时，系统应能够使不合格的制药用水及时排放至系统外，且不会污染到储罐内的水质。
- c) 应进行了相关的系统确认及监测数据管理。

#### 4.4.1.5.4.6 年度质量回顾

- a) 应对制药用水系统和纯蒸汽系统进行定期回顾分析。
- b) 应按要对监测和运行数据进行年度统计分析，对异常趋势进行调查和处理。

### 4.4.1.6 工艺气体系统

#### 4.4.1.6.1 概述

4.4.1.6.1.1 药品生产企业在生产过程中需要使用各种气体，按照其用途可分为两类：工艺用气和动力用气。工艺用气一般与工序产品接触，有可能影响到产品质量，需根据气体对于产品的影响程度来评估是否为直接影响系统；动力用气则主要是给设备运行或气动阀门提供动力，属于间接影响系统，当动力用气排放点在洁净区时，应当在管路前端加装过滤装置。

4.4.1.6.1.2 一般涉及气体包括：压缩空气、氮气、氧气、二氧化碳。

4.4.1.6.1.3 压缩空气的质量标准通常可参考 ISO 8573-1 《压缩空气：杂质和纯度等级》来进行选择。氮气、氧气、二氧化碳通常应根据工艺需求来确定纯度的需求，含水量其他质量标准指标，可参考我国、美国、欧洲等药典中关于药用气体的要求，亦可结合国家标准制定适合企业产品工艺用气的质量标准。

#### 4.4.1.6.2 主要内容

围绕工艺气体系统的设计、工艺要求、确认与再确认、日常运行、维护及保养进行要点阐述。

##### 4.4.1.6.2.1 设计、工艺要求

- a) 工艺气体制备装置的配置应符合工艺及产品要求。
- b) 进入无菌生产区的工艺气体，应经过除菌过滤，应定期检查除菌过滤器和呼吸过滤器的完整性。
- c) 应定期监测压缩空气和其他气体的质量。
- d) 工艺气体的取样点的设置、检测项目、检测方法、接受标准及记录应符合要求。
- e) 气体的配置与布局设计应符合安全法律法规要求，根据工艺需求设计气体供应系统，确保气体纯度、压力及流量满足要求，并设置安全保护装置。

#### 4.4.1.6.2.2 确认与再确认

- a) 年度验证计划应包括工艺气体系统，应符合 DQ、IQ、OQ、PQ 的要求。
- b) 应根据工艺气体系统使用要求和使用环境，通过风险评估确认检测项目和接受标准。
- c) 应进行工艺气体系统的定期再确认或回顾。
- d) 应对监测数据进行趋势分析。
- e) 应对工艺气体进行年度质量回顾

#### 4.4.1.6.2.3 日常运行、维护及保养

- a) 应建立相关的 SOP，制定岗位操作、异常处理、维护保养等程序。
- b) 工艺气体系统应有经过质量部门审批的维护和保养计划，并依据计划和相关要求实施。
- c) 建立气体质量控制体系，对工艺气体的纯度、压力及流量等关键参数进行定期监测和记录。
- d) 实施气体质量监测与性能测试，确保气体供应稳定可靠。
- e) 应建立应急预案，应对气体泄漏或系统故障。
- f) 规范气体储存区域，确保安全储存与供应。操作人员需接受专业培训。

### 4.4.2 设备管理

#### 4.4.2.1 设施，公用系统，设备总的管理要求。

公司用于药品生产质量管理规范的设施，公用系统，设备都必须按照法规和标准要求进行设计，(、) 建造、运行、维护、退役，并进行相应控制，以保证产品的质量，并保证人员和设备的安全，同时能满足当地的法规和公司文件要求。

4.4.2.2 GMP 相关设备必须符合批准的设备、设施的用户需求的规范细则，必须考虑以下要求：

4.4.2.2.1 设计过程中，同时应考虑设备的安装应考虑避免产生污染和交叉污染的风险。

4.4.2.2.2 固定管路必须要有标识，这些标识应清晰标示管内物质和流向。

4.4.2.2.3 在生产区域的管道，灯具，通风点和其他需求，必须在设计和施工时考虑到易于清洁并尽量减少清洁的需要。

4.4.2.2.4 生产设备必须在设计、安装和维护的方面均符合其用途。设备的安装应符合预定，并有效防止非预期污染。

4.4.2.2.5 生产设备应易于清洁，没有卫生死角，设备的清洁必须符合批准的程序要求，储存在清洁、干燥的环境中。清洁所用设备必须保证不成为污染源，必须遵守清洁消毒质量标准中的规定。

4.4.2.2.6 生产设备不可对产品造成任何风险，接触产品的设备表面不能是活性的、添加有吸附性的，以避免影响产品质量或者造成其他风险。

4.4.2.2.7 测量的设备和仪表的量程和精度必须符合使用标准，达到用户需求的标准，关键仪表应被校准合格。

4.4.2.2.8 有缺陷的设备，如有可能必须从生产和质量控制区域移出，若确定不能移出，应至少标识为不可使用。

4.4.2.2.9 对设备性质进行评估，可分为关键设备和非关键设备，并建立所有设备清单，并记录评估过程确定哪些属于关键设备。评估结论要批准。

#### 4.4.2.3 设备的使用和维护

4.4.2.3.1 每台设备建立唯一的身份标识—设备编号。

4.4.2.3.2 每台设备设置状态标识包括，例如：确认中、维修中、安装中、使用中、停用中、备用中、停用等。

4.4.2.3.3 设备标签、铭牌应该被设计成安全和永久的被固定，不受温度变化的影响，清晰的和不可修改的。（比如不受温度和光的影响）。

- 4.4.2.3.4 设备应建立标准操作和清洁规程，应对设备的名称、用途、基本结构、工作原理等进行描述，对操作和清洁步骤和内容进行细化描述，明确每一步骤应达到的状态。
- 4.4.2.3.5 对操作注意事项，如安全事项、异常情况处理等进行明确说明。
- 4.4.2.3.6 应细化安装/拆卸的顺序步骤，建立详细的检查内容规定。
- 4.4.2.3.7 设备使用部门应建立相应的设备使用记录，设备使用台账应包括正常生产、清洁、维修、验证等所有相关活动。
- 4.4.2.3.8 若设备在使用过程中出现任何故障或异常情况，维修后设备需评估影响。
- 4.4.2.3.9 按批准的预防维修计划进行预防维修，预防性维护后需进行测试评估设备状态。
- 4.4.2.3.10 设备的关键部件或关键功能，发生改变后，需规定流程控制，例如变更。

#### 4.4.3 环境监测

##### 4.4.3.1 概述

- 4.4.3.1.1 为确保洁净区的净化环境符合各洁净级别要求，需对洁净区环境定期监测。
- 4.4.3.1.2 监测内容为悬浮粒子、沉降菌、浮游菌和表面微生物等。

##### 4.4.3.2 标准

- 4.4.3.2.1 可综合参考 GMP2010、中国药典 2020 版、ISO14644、EU-GMP 标准。
- 4.4.3.2.2 标准不同时取相对严格者，或根据当地的法规要求建立公司的洁净区环境监测标准。
- 4.4.3.2.3 新建洁净区按法定标准，警戒水平和行动水平根据验证数据进行评估后再建立，年度回顾根据趋势分析进行更新。

##### 4.4.3.3 监测频率

- 4.4.3.3.1 环境监测可分为静态检测和动态监测。
- 4.4.3.3.2 动态环境监测应在相关生产操作的背景下正确进行，静态和动态的取样位置必须经过风险分析进行确认。
- 4.4.3.3.3 动态监测关键区域、监测的项目和取样位置的确定原则：按风险分析，依据产品暴露的状况，主要生产设备的状况、以及产品的染菌情况，分别确定为关键区并确定取样位置。取样点确定后，为避免干扰生产，可以在取样点附近适当移动，取样时邻近操作、物料暴露处。
- 4.4.3.3.4 沉降菌和浮游菌可在生产开始后任意时间段采样；表面微生物在生产末期采样。
- 4.4.3.3.5 企业应建立洁净区的环境测试频率。
- 4.4.3.3.6 有批准的监测采样点分布图。
- 4.4.3.3.7 洁净区域新增或改变环境监测位点时，应对监测点设置的合理性进行评估。
- 4.4.3.3.8 洁净区空调改造，房间功能发生变化或房间维修等，依据相关变更行动计划或验证方案进行相关的环境监测。

##### 4.4.3.4 测定条件

- 4.4.3.4.1 被测洁净室(区)温、湿度应与其生产工艺要求相适应，同时应满足测试仪器的使用范围。
- 4.4.3.4.2 在静态测试时，对单向流洁净室(区)而言，测试宜在净化空气调节系统正常运行时间不少于 10 分钟后开始。对非单向流洁净室(区)，测试应在净化空气调节系统正常运行不少于 30 分钟后开始。
- 4.4.3.4.3 静态测试时，室内人员不得多于 2 人。
- 4.4.3.4.4 静态检测取样前先检查房间的状态是已清洁状态。

#### 4.4.3.5 环境监测人员要求

4.4.3.5.1 应具备微生物学或相近专业知识的背景，熟悉 GMP 关于微生物和洁净区监测和控制等相关知识和能力。

4.4.3.5.2 环境监测人员上岗前，应接受微生物岗位相关程序 and 要求的培训，以及环境监测相关设备操作的培训。

4.4.3.5.3 应通过微生物岗位相关程序的理论和操作考核，并获得上岗资格后才能履行对洁净区环境测试的职责。

#### 4.4.3.6 结果及处理

4.4.3.6.1 结果超限时，需规定处理流程，及时通知相关部门，进行调查并评估影响。

4.4.3.6.2 建立环境监测数据库，根据验证的结果建立警戒限，当发生空调系统发生重大改变而进行重新验证时，需更新警戒限。

4.4.3.6.3 如果有霉菌检出，需进行评估，评估内容必须包括生产的产品、相关设备、操作及过程。

4.4.3.6.4 需进行菌种鉴定。

4.4.3.6.5 应定期进行环境监测完成情况和结果超标情况回顾。如在回顾的过程中发现未能及时完成动态监测的情况，对其影响做相关的评估，依据评估结果，必要时采取相应措施。后继有生产活动时，需要及时监测。

### 4.5 计算机化系统管理

#### 4.5.1 计算机化系统分类及管理

##### 4.5.1.1 计算机化系统定义

4.5.1.1.1 计算机化系统：由一系列硬件和软件组成，以满足制药企业在药品生产质量管理过程中特定的功能系统。

##### 4.5.1.2 计算机化系统的分类

4.5.1.2.1 计算机化系统由硬件和软件组成，计算机系统软硬件分为标准软硬件和定制类软硬件两类。

4.5.1.2.2 硬件分为标准硬件和定制硬件，具体说明如表 8 所示。

表8 硬件分类说明表

序号	硬件分类	说明	举例
1	标准硬件	即具有标准的硬件，可以通过用户指定的型号、规格作为标准直接向供应商处购买	开关、标准的单片机模块、标准的 PLC 模块等
2	定制硬件	即对标准硬件的补充，用户无法在供应商处直接采购满足自身需求的硬件，需要根据用户需求制作定制化的硬件	通风送风的管道、接线线路、纯化水的管道等

4.5.1.2.3 软件可分为四类，分别为基础设施软件、不可配置软件、可配置软件、定制应用软件，具体说明如表 9 所示。

表9 软件分类说明表

序号	软件分类	说明	举例
1	基础设施软件	作为搭建应用程序的基础，用于管理操作环境的软件	操作系统、数据库引擎、编程语言等

2	不可配置软件	可以直接下载并使用的软件，只能输入参数并记录数据，不能通过配置软件满足特定要求	标准化的商业软件包、实验室分析工作站（GC/UV 等）等
3	可配置软件	可以根据用户要求对软件进行配置以满足特定的要求，但是软件代码不能更改	配液系统、灌装系统、ERP、采样系统等
4	定制应用软件	可以根据用户要求设计程序并且编制源代码以满足客户需求	内外部设计研发的 IT 程序、定制固件等

#### 4.5.1.3 计算机化系统生命周期的管理

计算机化系统生命周期共分为四个阶段，四个阶段分别为：概念提出阶段、项目实施阶段、系统运行阶段、系统退役阶段。

##### 4.5.1.3.1 概念提出阶段

4.5.1.3.1.1 概念提出阶段，公司根据业务需求和收益来考虑是否实现其一个或多个业务流程的自动化。

4.5.1.3.1.2 通常这个阶段，会提出初始需求并考虑可能的解决方法。

4.5.1.3.1.3 通过对范围、成本和收益的初步认识，来决定是否需要进入到项目实施阶段。

4.5.1.3.1.4 概念阶段的活动主要取决于公司提出并确认项目启动的方法。

##### 4.5.1.3.2 项目实施阶段

4.5.1.3.2.1 项目实施阶段对以下项目进行阐述：

a) 计划：可能包括制定项目计划书、需求、开展供应商评估、规定验证活动的范围和形式。

b) 规范、配置和/或编程。

c) 验证：可能包括多个阶段的审查和测试，基于系统的风险性、复杂性和新颖性，测试一般包括正常情况测试、故障情况测试、可重复性测试、性能测试、结构测试等。

d) 报告与发布：包括验收、放行与投入使用。

4.5.1.3.2.2 项目阶段还应制定合适的风险管理流程、变更和配置管理流程。

4.5.1.3.2.3 整个项目阶段的活动均是基于风险的决策而进行的。

##### 4.5.1.3.3 系统运行阶段

4.5.1.3.3.1 系统运行通常是最长的阶段，是由确定的、及时更新的、具有可操作的规程来对其进行管理。

4.5.1.3.3.2 一旦系统通过了验收并发布使用，维护系统合规性并符合预订用途必须贯彻落实在整个运行阶段。

4.5.1.3.3.3 系统的使用、维护和管理使用最新的，以文件形式存档的规程进行培训。

4.5.1.3.3.4 系统运行过程：变更、偏差等。

##### 4.5.1.3.4 系统退役阶段

4.5.1.3.4.1 系统退役是最后一个阶段，该阶段是对数据进行保留、迁移还是销毁，对这些过程进行管理。

4.5.1.3.4.2 退役活动必须进行变更管理，有计划地进行，必须受控，而且应有文件记录。

a) 在系统退役开始前，应针对软件 and 数据的存档或迁移进行评估，用于数据归档或迁移的系统是否被测试和文件记录，迁移完成后是否进行了数据的可恢复性，可读性及完整性。

- b) 不论采用何种方式进行数据归档（电子，纸质，两种或其他），数据的内容和含义必须在数据存档期间保持一致。
- c) 如果对计算机化系统的变更导致对归档的 GMP 数据产生影响，必须确保有能力恢复和测试数据。
- d) 审计追踪：审计追踪应与数据一起迁移，如技术不可行，原有的审计追踪可随时检索获取。

#### 4.5.1.3.4.3 退役计划所需要信息包括：

- a) 对历史数据和记录的保存和销毁需求；
- b) 对当前软硬件配置，以及带有接口的系统、设备或仪器的识别；
- c) 对所有依赖于本系统数据或记录的外部系统识别。

#### 4.5.1.3.4.4 系统退役报告：包括实施过程和结果。

### 4.5.1.4 计算机化系统日常管理

#### 4.5.1.4.1 计算机化系统清单管理

##### 4.5.1.4.1.1 企业应该具备计算机化系统清单。

##### 4.5.1.4.1.2 计算机系统清单应该列出企业所有的计算机化系统。

4.5.1.4.1.3 清单内容建议包括如下内容：是否 GMP 相关，系统的名称和版本，系统供应商，系统状态，所属部门，GMP 关键性分级，软硬件分类，是否具备电子记录和电子签名。

##### 4.5.1.4.1.4 清单应定期进行维护，保持最新状态。

4.5.1.4.1.5 当有新的系统被验证或对于现有的某个系统进行重大改变时都应该进行更新。如版本、状态和关键性分级等。

#### 4.5.1.4.2 人员管理

4.5.1.4.2.1 所有参与计算机化系统的开发，维护或使用的人员都应该有适当的培训获得资质确认，访问级别（应该有相关的培训记录）、权限的设置与其职责相符。

4.5.1.4.2.2 应当由适当的专业人员，对计算机化系统的设计、验证、安装和运行等方面进行培训和指导。

4.5.1.4.2.3 计算机化系统用户申请，变更或冻结都需要填写申请并获得批准。

4.5.1.4.2.4 系统的管理员的权限要控制，管理员不应有在计算机化系统中进行任何业务流程操作的权限。

#### 4.5.1.4.3 权限管理

4.5.1.4.3.1 权限分级：根据权责对权限分级管理，以限制授权人员操作。

4.5.1.4.3.2 权限分布列表。

4.5.1.4.3.3 用户权限需要审批，包括新用户、变更、禁用。

4.5.1.4.3.4 定期进行权限回顾。

4.5.1.4.3.5 用户拥有独立的账户。

4.5.1.4.3.6 远程访问需经过批准后，才可访问。

#### 4.5.1.4.4 时钟同步

4.5.1.4.4.1 日期和时间格式要求。

4.5.1.4.4.2 时区要求。

4.5.1.4.4.3 定期时钟同步确认。

#### 4.5.1.4.5 病毒防护

4.5.1.4.5.1 安装了合适的防护程序并周期性升级病毒库。

4.5.1.4.5.2 系统管理文件或其它适当的文件中明确升级的频率。

4.5.1.4.5.3 计算机化设备，为防止病毒攻击，若需要外接媒介，应使用专用的媒介。

#### 4.5.1.4.6 审计追踪

4.5.1.4.6.1 有电子记录的系统必须具备且开启审计追踪功能。

4.5.1.4.6.2 计算机化系统记录输入和确定关键数据人员的身份，每次修改已输入的关键数据应该经过审批，并记录理由，审计追踪中记录。

4.5.1.4.6.3 所有对 GMP 相关数据的更改和删除，其原因均应被记录下来，必须标识日期、时间、更改人员。

4.5.1.4.6.4 系统应具备审计追踪功能，并应可以转换生成清晰的表格。

4.5.1.4.6.5 审计追溯需要定期回顾，依据系统的关键性以及产品释放或产生 GMP 相关影响发生前。

#### 4.5.1.4.7 业务持续和灾难恢复

4.5.1.4.7.1 业务持续计划（BCP）：包含在系统崩溃情况下为确保业务正常进行而采取的非系统操作方法一份指导文件。

4.5.1.4.7.2 业务持续过程：GMP 计算机化系统不可用时，应该执行 BCP 管理关键业务的操作，确保产品质量、病患和消费者安全或者数据完整性。专用系统或者支持常见及类似业务流程的系统，BCP 的过程需要记录成文档。

4.5.1.4.7.3 灾难恢复计划（DRP）：包含在系统崩溃后为恢复系统而采取的技术性措施的一份指导文件。

4.5.1.4.7.4 灾难恢复计划（DRP）应描述从生产环境转移到灾难恢复环境的准备使用的技术过程，以及从灾难恢复环境迁移到已修复的生产环境的步骤。

#### 4.5.1.4.8 计算机化系统供应商管理

4.5.1.4.8.1 如果有第三方（例如供应商、服务提供商）进行服务，则企业应与所有第三方签订正式协议，这些协议应包括对第三方责任的清楚描述，例如：

a) 软件供应商：提供软件开发、安装、测试、设置参数、验证、维护（例如通过远程通道）、云服务等服务。

b) 实施服务提供商：提供安装、测试、设置参数、验证、云服务等服务。

c) 验证服务提供商：提供设置参数、验证等服务。

4.5.1.4.8.2 供应商是否合格、是否可靠是选择产品和服务商时重要考察因素。

4.5.1.4.8.3 是否需要进行审计应基于风险评估。

4.5.1.4.8.4 与商业化的成套产品一起提供的文件记录应由使用部门进行审核，保证其满足用户使用需求。

4.5.1.4.8.5 与软件和已实施计算机系统供应商或开发商相关的质量体系和审计信息，如检查人员要求，应可以提供。

### 4.5.2 数据生命周期管理

#### 4.5.2.1 数据管理要求

4.5.2.1.1 对于同一 GxP 数据存在同时被多个系统进行记录的情况（包括但不限于以下情况：同时存在计算机化系统自动记录及人员手工记录的纸质/电子数据；同时存在两个或多个计算机化系统进行记录的电子数据），应当有文件明确规定以哪一种数据作为主数据。

4.5.2.1.2 为满足质量审计的目的，存储的电子数据应该能够打印成清晰易懂的文件。

4.5.2.1.3 当采用计算机化系统放行产品时，计算机化系统应当能明示和记录放行产品人员的身份。

4.5.2.1.4 对于支持批放行的记录，应可以生成打印件以证明在原始数据输入后是否有被更改。

4.5.2.1.5 对于采用手工输入的关键数据，应当复核输入记录以确保其准确性。这个复核可以由另外的操作人员复核或采用经验证的电子方式。必要时，系统应当设置复核功能，确保数据输入的准确性和数据处理过程的正确性。

4.5.2.1.6 当系统将数据打印出来后，建议在纸上签名，该纸上必须包含足够的信息去关联唯一的电子记录和签名。

#### 4.5.2.2 数据的备份恢复

4.5.2.2.1 备份的媒介包括：

- a) 备份的数据归档到另一个服务器（不是到同一个服务器的其他共享区域）
- b) 光盘
- c) 磁带
- d) 备份的数据打包至移动媒介，然后人工转移到上述媒介。

4.5.2.2.2 选择媒介根据媒介的制造商建议选择和使用媒介，考虑如下内容：

- a) 推荐服务周期；
- b) 合格的存储环境条件；
- c) 存储期限的验证和媒介的更新（媒介的存储期限到期后，需更换新的媒介）。

4.5.2.2.3 软件备份：软件备份目的是确保在系统故障时，或在升级开发、运行期间发现问题进行修复后，能够得到经验证的且正确的软件版本，且能在第一时间正确的恢复该软件。

4.5.2.2.4 软件备份范围涵盖系统要求的所有软件组件（如操作系统、分层式软件和工具、基础产品、制定代码、配置与数据），以确保整个系统都能够恢复。

4.5.2.2.5 任何计算机化系统产生或管理的数据必须遵守合适的备份及恢复流程，备份恢复流程应经过验证，确保在系统故障或瘫痪恢复到正确的备份状态。

- a) 软件备份频率
- b) 项目实施期间
- c) 软件修改后
- d) 定期进行软件备份（基于风险）
- e) 建议至少保存两代备份副本，一份是现在的，一份是最后一次修改之前的

4.5.2.2.6 数据备份包括网络连接的及单独的计算机化系统。

4.5.2.2.7 备份的频率

- a) 数据的备份必须周期性的进行，备份的频率依据业务需求来决定。对有电子记录的系统，应建立备份计划并按时进行数据备份，备份文件命名必须遵循一定规则要求。
- b) 备份的频率、备份计划内容必须预先定义，可包含方法、记录、审计追踪等。
- c) 备份计划完成后，检查备份状态，如果发现备份失败，必须重新执行备份。
- d) 如果硬件或软件变更，需基于风险进行相应的数据备份。

4.5.2.2.8 典型的备份计划包括：

- a) 日备份：日备份适用于每天结束后保存应用程序、程序库、文件夹、路径及数据文件。这些媒介应保存至下一个周备份顺利的执行。

- b) 周备份：周备份适用于每周结束后保存应用程序、程序库、文件夹、路径及数据文件。这些媒介应保存至下一个月备份顺利的执行。
  - c) 月备份：月备份适用于每月结束后保存操作系统、系统配置、应用程序、程序库、文件夹、路径及数据文件。这些媒介应保存至下一个年备份顺利的执行。
  - d) 年备份：年月备份适用于每年最后一天保存操作系统、应用程序、程序库、文件夹、路径及数据文件作为以后的参考。
  - e) 依据类型，大小，数据生成的频次，其他类型的备份计划也可能适用于特定的计算机系统。
- 4.5.2.2.9 媒介的保存：
- a) 备份的媒介由系统管理员进行远离计算机化系统的异地存储。月备份及年备份媒介不得放在现场，其他备份可以放在现场。备份的存储地应有进入控制及防火及其他环境灾害的设施。
  - b) 备份的媒介应周期性的测试，以减少数据退化的可能。
- 4.5.2.2.10 数据恢复的触发：
- a) 当用户，系统管理员确定计算机系统存在问题，包括数据或软件的损坏，应依据程序申请数据恢复，技术管理员查找要求的数据并尝试恢复。
  - b) 如果在非工作时间，应能联系到系统管理员。
- 4.5.2.2.11 数据恢复的测试：
- a) 从备份媒介进行数据的恢复必须定期测试，确信数据可以恢复。数据恢复包括选择文件及整个系统的恢复。数据恢复的测试应包括在程序中。
  - b) 数据恢复测试的执行及结果必须记录并被批准。
- 4.5.2.3 数据的归档查询
- 4.5.2.3.1 记录和数据不再变动，进行存档。
- 4.5.2.3.2 数据的归档周期及数据类型应定义并记录。数据的归档应依据程序进行操作。
- 4.5.2.3.3 归档程序应能保证数据可以重新取回，查阅并往往比计算机化系统的生命周期长。
- 4.5.2.3.4 采用的媒介及替换：归档的媒介应周期性的测试（如每年）或依据媒介的寿命替换。测试应防范数据退化的风险。
- 4.5.2.3.5 数据重新取回：用户对已存档数据重新取回的申请应由质量部门批准，批准后由系统管理员查找要求的数据并将其恢复到指定的位置。
- 4.5.2.3.6 对重新取回的数据进行测试：对从归档的媒介重新取回的数据进行周期性的测试，以确认数据可以成功的重新取得。
- 4.5.2.4 数据迁移
- 4.5.2.4.1 系统退役阶段是对数据进行管理，是否保留、迁移还是销毁，对这些过程进行管理。
- 4.5.3 计算机化系统验证
- 4.5.3.1 验证策略
- 4.5.3.1.1 验证的进行，以用户需求为基础。
- 4.5.3.1.2 验证活动贯穿于计算机化系统的整个生命周期，包括需求定义、设计、开发、配置、确认、运行、维护和退役。
- 4.5.3.1.3 风险评估的方法用于计算机控制系统的整个生命周期。包括但不限于：GxP 评估、系统影响评估、功能风险评估，以及系统的变更、退役等情况需执行的风险评估。
- 4.5.3.1.4 测试步骤的结果需要以文件的形式记录，如截屏、打印记录等。

4.5.3.1.5 自动测试工具必须在使用前进行确认。

4.5.3.1.6 计算机化系统的验证可以与设备确认合并，也可以独立于设备确认。

4.5.3.1.7 验证过程中，可以使用供应商提供的确认文件，但是文件必须是完整的，准确的，符合 GxP 要求的，并且经过工厂的批准。

4.5.3.1.8 测试内容必须包含 URS 中范围。

4.5.3.1.9 按照软件系统类别，对照不同验证阶段，可参照表 10 进行各阶段的验证活动。

表 10 不同软件类别各阶段的验证活动

系统验证阶段	阶段细分	实施验证活动	软件分类			
			基础设施软件	不可配置软件	可配置软件	定制应用软件
系统立项	—	开展可行性分析	适用	适用	适用	适用
系统实施	计划阶段	制定实验验证计划	适用	适用	适用	适用
		开展供应商评估	—	—	适用	适用
	设计阶段	用户需求说明	适用	适用	适用	适用
		系统设计说明	—	—	适用	适用
	测试阶段	源代码编程/测试	—	—	—	适用
		工厂验收测试	—	—	适用	适用
		现场验收测试	—	—	适用	适用
	确认阶段	设计确认	—	—	适用	适用
		安装确认	适用	适用	适用	适用
		运行确认	—	—	适用	适用
性能确认		—	适用	适用	适用	
系统运行	—	问题报告	适用	适用	适用	适用
		变更控制	适用	适用	适用	适用
		系统管理	适用	适用	适用	适用
系统退役	—	编制退役报告	适用	适用	适用	适用
备注 1：“—”表示“无”						
备注 2：表格中活动排列不代表实际执行顺序，系统验证活动顺序及内容应依据实际需求以及系统的性质、复杂性、新颖性进行确定						

#### 4.5.3.2 用户需求（URS）

4.5.3.2.1 用户需求规范（URS）应基于用户业务业务流程的需求设计，需求的范围和细节应与系统风险、复杂性和新颖性相称。规定计算机化系统软件和功能和技术要求，且应包括信息安全和数据完整性方面的要求。

4.5.3.2.2 用户需求和标准应该包括但不限于以下内容：

- a) 所用软件的描述，包括版本；
- b) 硬件配件和操作系统的要求；
- c) 功能需求；
- d) 数据需求；
- e) 技术需求；
- f) 界面需求；
- g) 环境需求；
- h) 应遵守的约束条件；

i) 生命周期的需求。

#### 4.5.3.3 FAT (如适用)

4.5.3.3.1 计算机系统硬件、软件组装、安装调试完成后能正常运行并能满足功能的设计需求，需要时制定针对系统的工厂验收测试计划。

4.5.3.3.2 对系统相关的设备硬件和软件的功能进行逐一确认。

#### 4.5.3.4 SAT

4.5.3.4.1 现场验收测试的内容与工厂验收测试内容基本一致，并包括在工厂不具备测试条件内容。可从以下几个方面实施测试活动：

- a) 系统软件版本记录：确定并记录控制系统软件版本号，便于软件版本控制。
- b) I/O 输入输出测试，模拟量信号测试，确保 PLC 及相关模块功能完好。
- c) 软件功能确认：系统功能逐一确认。
- d) 报警连锁测试：报警逐一测试，确认报警和连锁是否正常。
- e) 用户登录测试，权限测试，审计追踪测试，数据备份测试。

#### 4.5.3.5 设计确认

4.5.3.5.1 通过审核相关的文件，确认系统的设计符合标准操作流程、用户需求及相关的法规需求。

4.5.3.5.2 对于定制应用软件软件，用于 GxP 关键系统的软件，需要进行代码审核，代码审核应由不同于开发者的有资质的人员实施。

4.5.3.5.3 对于不符合 URS 的项目进行评估。

#### 4.5.3.6 安装确认

4.5.3.6.1 安装确认检查系统硬件和软件部分已经依据标准和要求的操作环境安装，包括验证环境和生产环境，相应的文件已经到位。

4.5.3.6.2 安装确认主要内容：

- a) 所有安装的装置/设备及序列号的清单，包括特定的型号，以及硬件的版本，特别是 GxP 相关的部件。
- b) 系统连接示意图，主要部件和同外部系统的连接。
- c) 使用和维护过程中需要使用的由供应商提供的文件清单（用户手册、构造文件、技术图纸）。
- d) 供应商提供的支持软件的清单。
- e) 为应用软件创建的特定软件的列表。
- f) 操作环境的符合性。
- g) 检查系统正确安装的测试的清单（大多供应商提供）。
- h) 传感器，阀门，发动机或者制动器的环路测试（也叫同步测试），确认设备的物理控制元件按照逻辑控制程序中被正确的连接。

#### 4.5.3.7 运行确认

4.5.3.7.1 运行确认确保系统在所有预期的控制模块和指定的操作范围内均按照预期运行。

4.5.3.7.2 如果数据会进行格式变动，或者转移至另外一个系统，那么验证中必须确认在转移、变动过程中，数据的有效值或者意义没有任何变化。

4.5.3.7.3 运行确认通常包括以下内容：

- a) 启动/关闭；

- b) 安全和访问控制;
- c) 审计追踪;
- d) 电子记录和电子签名;
- e) 数据校验;
- f) PID 控制器;
- g) 报警;
- h) 人机交互界面;
- i) 自动化控制模块/流程;
- j) 数据采集;
- k) 参数管理 (如工艺处方、检验方法、QA 审批流);
- l) 接口;
- m) 报表;
- n) 数据备份和恢复;
- o) 灾难恢复计划。

#### 4.5.3.8 性能确认

4.5.3.8.1 确认系统运行过程的可控性、稳定性和有效性是否满足标准要求。

4.5.3.8.2 性能确认应该包括的内容:

- a) 所有的安装和运行确认活动已经完成;
- b) 用户和系统管理员 (必要) 已经被培训, 并存有培训的证据;
- c) 用户已经有正确的权限, 并有权限批准的文件;
- d) 所有的必须的文件已经生效;
- e) 主数据, 处方等已经完成上传;
- f) 数据已经被正确的转移入系统 (如适用);
- g) 生产环境中系统功能能够正确的运行, 实施工艺步骤, 满足用户需求。

#### 4.5.3.9 遗留计算机化系统验证

4.5.3.9.1 遗留计算机化系统定义: 未经过充分验证的已有的 GxP 计算机化系统称为遗留系统。

4.5.3.9.2 遗留计算机化系统验证原则:

- a) 遗留计算机化系统初步评估;
- b) 遗留计算机化系统的差距分析;
- c) 遗留计算机化系统实施计划;
  - 1) 需要升级的改造的系统, 制定计划进行实施。
  - 2) 未涉及系统升级改造的系统, 制定计划时可以省略不相关步骤。

#### 4.5.3.10 计算机化系统周期性回顾

4.5.3.10.1 根据风险分级确定周期性回顾的周期, 确认其处于验证状态并符合 GxP 的要求。

4.5.3.10.2 制定周期性回顾计划, 包括所有的计算机系统。

4.5.3.10.3 每个系统都应有一份回顾报告, 必须经过使用部门和质量部门批准。

4.5.3.10.4 报告中所有要求的预防纠偏措施已经被执行, 周期性回顾报告应该被更新并被批准, 以更新最新的验证状态。

4.5.3.10.5 周期性评估报告: 有效地评估和正式的结论来评价验证状态。

#### 4.5.4 验证计划、方案、报告

##### 4.5.4.1 验证方案管理

4.5.4.1.1 方案的特定内容随系统和工艺的不同而不同，方案建议包括但不限于以下项目：

- a) 目的；
- b) 组织及责任；
- c) 设备/系统描述；
- d) 测试项目，方法，可接受标准；
- e) 文件要求；
- f) 用于进行测试过程及结果记录的表格等；
- g) 由供应商提供的验证方案，如适用；
- h) 确认/验证方案应详细描述测试的方法。

##### 4.5.4.2 供应商提供验证的管理

###### 4.5.4.2.1 供应商提供的验证/确认方案的管理

供应商提供的验证方案应作为企业验证方案的附件与企业验证方案一起会审，批准和存档。

###### 4.5.4.2.2 供应商验证/确认过程管理

如果供应商负责进行相应项目的确认和验证，建议进行如下管理：

- a) 至少有一位指定的企业人员同供应商的技术人员共同参加确认和验证活动，在这种情况下，供应商的技术人员将填写原始记录，企业参加人员负责复核数据。
- b) 双方人员应签署名字和日期，并对所填写内容负责。

##### 4.5.4.3 验证过程数据记录管理

###### 4.5.4.3.1 数据依据批准的验证方案记录。

###### 4.5.4.3.2 数据应及时记录。

###### 4.5.4.3.3 测试应记录原始数据。

###### 4.5.4.3.4 原始数据是数据的源头，是没有经过计算和处理的数据，是得出测试结论的依据。

###### 4.5.4.3.5 原始数据包括但不限于以下数据：

- a) 设备仪表或 PLC 显示屏幕上直接显示的需要手工记录的数据，如温度，压力，速度等等；
- b) 设备或计算机系统自动打印的工作参数，工作图谱；
- c) 温湿度记录仪打印出来的温湿度趋势图和温湿度数据；
- d) 计量器具称量/测量的数据，如电子称/天平，尺子，温度计，压差表等等，包括目视观察到的数据，也包括打印出来的数据；
- e) 人员培训记录；
- f) 人员目视检查观察到的结果；
- g) 测试物料/包装材料的追溯性记录，如名称，代号，产品批号等；
- h) 房间/设备/计量器具的型号/编号；
- i) 测试的日期/时间；
- j) 测试/操作/复核人员的签名；
- k) 计算机系统截屏或拍照获得的界面显示。

##### 4.5.4.4 培训和验证文件管理

4.5.4.4.1 验证方案批准后，在方案执行前，所有涉及人员需要培训。

4.5.4.4.2 验证记录需要受控下发。

4.5.4.4.3 报告附件和记录的对应关系需要有清晰的索引（记录在相关的项目下），方便查找文件。

#### 4.5.4.5 确认/验证报告

4.5.4.5.1 报告是对方案执行情况的总结和汇总，应至少包括但不局限于以下内容：

- a) 目的和范围。
- b) 测试结果的汇总。
- c) 偏差及 OOS：记录偏差/OOS 的内容，发生的章节，状态以及相应的整改预防措施。
- d) 结论：应该有一个清晰的申明验证/确认是否通过。
- e) 相关的附件清单。

#### 4.5.5 数据可靠性管理

##### 4.5.5.1 原则

4.5.5.1.1 数据应满足 ALCOA 原则：可追踪至产生数据的人，清晰和永久，在活动发生同时记录，原始记录或真实副本。

- a) 准确性：GxP 数据被正确记录，计算，分析和报告。
- b) 完整性：GxP 数据被完整保留，没有遗漏，丢失或删除。
- c) 一致性：命名，计量方法和数值限度定义明确，并应用在 GxP 数据处理的整个过程。
- d) 同时性：GxP 数据的产生时及时记录。
- e) 易识别：GxP 数据以清晰和可读的格式记录。
- f) 原始性：数值代表被第一时间记录的 GxP 数据或原始数据的精准拷贝件，可能通过与原始格式相同或不同的格式保存，如电子记录打印成纸质保存。
- g) 可追溯性：对 GxP 数据的处理可追溯到操作人员和操作历史。
- h) 可信性。

4.5.5.1.2 数据可靠性适用于本章计算机化系统管理范围内的电子数据。

4.5.5.1.3 破坏数据可靠性的事件应立即作为质量事件上报。

##### 4.5.5.2 数据可靠性的保证

###### 4.5.5.2.1 数据的真实性

数据真实性是保证 GxP 数据可靠性的基础，数据的真实性体现在以下方面：

- a) GxP 数据应避免不合规的行为，如伪造和篡改。
- b) GxP 数据应避免因个人能力不足，粗心或不完善的操作规程引起的错误。

###### 4.5.5.2.2 技术性的控制

计算机化系统管理

- a) 用于处理 GxP 数据的计算机化系统必须保证符合其预期用途，包括生命周期的验证确认，设计和维护。
- b) 计算机化系统功能的设计必须考虑最小化运行错误，例如应包括功能独立的数据验证，独立的审计跟踪，标准化的下拉列表，编辑检查数据录入等。
- c) 计算机化系统应根据岗位人员的工作职责，授予其相应级别的操作权限。

- d) 凡是用于采集、处理、报告或保存原始电子数据的计算机化系统，应具备审计追踪功能。审计追踪应显示对数据的所有更改，包括更改的人员，时间，原因，同时保存更改前后的数据。审计追踪的记录需定期回顾。
- e) 标准化程序和记录的设计应尽量避免对数据可靠性的破坏。
- f) 设施设备及体系的设计应为数据可靠性提供便利。

#### 4.5.5.2.3 数据记录规范

4.5.5.2.3.1 人工记录的数据应由操作人本人填写/录入，在个别特殊情况下，可以由非操作人员填写记录，例如：实时记录的行为对产品或者操作有不利的影响，例如无菌操作、解剖等。第二人记录时，需要与开展的活动同步进行，并且需要在记录中指明完整操作活动和记录活动的人员。另外，需要有文件明确规定何种活动适用于第二人进行记录。

4.5.5.2.3.2 GxP 数据的处理应尽量减少人工干预。

4.5.5.2.3.3 处理 GxP 数据时必须避免视觉和听觉上的干扰。

4.5.5.2.3.4 必须对容易出错的 GxP 数据处理提供适当的控制和监管。例如：

- a) 对 GxP 数据处理过程中检测到错误的警报。
- b) 通过对决策方法的培训减少 GxP 数据处理活动中的错误。
- c) 对处理 GxP 数据活动中易出错及紧急事件进行定期练习。
- d) 提供检测和决策工具，如流程图，图表等，用以指导人员对复杂的 GxP 数据处理。
- e) 确保支持 GxP 数据的计算机系统包含清晰的显示和数据处理活动有效的反馈机制，防止操作错误。
- f) 数据转换格式或迁移时，应当确认数据的数值及含义没有改变。

### 4.6 生产管理

#### 4.6.1 技术转移

##### 4.6.1.1 技术转移原则

4.6.1.1.1 技术转移项目应是有计划的、可控的、有组织和有记录的方式进行。转移活动必须按照有序的阶段执行，必须明确定义各阶段的交付成果和成功标准。

4.6.1.1.2 所有技术转移项目需要遵循以下指导原则：

- a) 应建立适合的工作机制以确保有效的管理技术转移项目。应明确定义技术转移项目的管理和决策路径以及角色和职责。转移方和接收方在计划和执行转移活动时应建立紧密合作和有效协调的工作方式。
- b) 起草一份技术转移计划以定义技术转移的目的、范围、终点和成功标准，并提供清晰的转移策略、一致性对比、稳定性研究和注册申报资料，同时应阐明技术转移的路线图、各阶段的转移活动及交付物，也应说明项目转移的关键要素（团队组织、管理、交流、汇报和时间计划等）。
- c) 转移活动应遵照技术转移计划来计划和执行。
- d) 项目关闭前应起草一份技术转移报告，总结转移执行的成果，列出所有与技术转移计划的差异和相应的理由，提供转移方和接收方一致同意的技术转移后计划，以明确持续工艺确认和/或转移方的持续支持，依照预先设定的成功标准对项目进行总结。
- e) 转移方和接收方应就项目文件存档规则达成一致，并定义于技术转移计划中。

##### 4.6.1.2 技术转移阶段

4.6.1.2.1 技术转移包括以下 5 个阶段：

- a) 阶段 1: 组织架构及转移申请;
- b) 阶段 2: 转移计划;
- c) 阶段 3: 工艺与流程准备就绪;
- d) 阶段 4: 项目执行与确认;
- e) 阶段 5: 转移项目关闭与转移后跟踪监视。

4.6.1.2.2 项目转移所需要进行的准备工作都归为阶段 0—前期可行性评估。

4.6.1.2.3 阶段 1~阶段 5 为技术转移项目的整个生命周期。

4.6.1.2.4 阶段 1:组织架构和转移申请

目的: 形成项目组织架构, 建立技术转移提案

- a) 选定技术转移负责人, 建立技术转移团队组织架构, 建立指导委员会, 明确职责与责任;
- b) 技术转移提案, 是一份提供转移预期的概括性项目文件。

4.6.1.2.5 阶段 2: 转移计划

目的: 转移技术知识和建立技术转移计划

主要工作:

- a) 汇总和组织转移知识包;
- b) 对比转移双方进行详尽的差异分析;
- c) 对发现的差异进行质量风险管理并提出技术解决方案以弥补差异或降低风险;
- d) 在考虑到差异分析和降低风险计划的情况下, 制定转移策略及法规策略;
- e) 定义接收方培训需求;
- f) 制定工艺与产品一致性评价策略;
- g) 制定项目的具体转移阶段, 阶段关卡和交付物;
- h) 准备技术转移方案;
- i) 准备详尽的技术转移计划, 以及详尽的项目预算。

4.6.1.2.6 阶段 3: 工艺及流程的准备

目的: 执行技术转移方案中定义的转移前工作并在工艺放大批生产前做好操作准备

主要工作:

- a) 提交工艺转移及新工艺引入的变更申请;
- b) 建立验证主计划;
- c) 建造、制造、改造、安装、调试和确认、进行设施、公用系统、设备的性能确认;
- d) 环境区块划分和清洁程序的验证或确认;
- e) 完成分析方法转移(原材料检验, 过程控制, 中间体检测, API 和成品放行检验, 稳定性检验);
- f) 足够的原材料, 试剂, 消耗品供应;
- g) 工艺, 工序, 人员和文件准备就绪;
- h) 转移方对接收方进行人员培训;
- i) HSE 回顾。

4.6.1.2.7 阶段 4: 项目实施与确认

目的:

- a) 实施商业化批量工艺, 执行工艺确认, 临床注册批, 初期稳定性批或注册批生产, 完成转移执行阶段;
- b) 批准进行工艺确认或临床注册批或初期稳定性批或注册批的生产。

主要工作:

- a) 接收方进行工程运行;
- b) 批准所有操作文件(SOPs, 指导, 批生产记录);

- c) 批准差异分析和风险评估文件；
- d) 回顾工艺确认或临床注册批或初期稳定性批或注册批生产的先决条件；
- e) 进行工艺确认或临床注册批或初期稳定性批或注册批生产；
- f) 完成清洁验证（条件允许时）；
- g) 批准验证主计划报告（条件允许时）；
- h) 启动 PQ 批的稳定性研究（条件允许时）；
- i) 评估转移前后产品一致性；
- j) 法规递交，准备法规审计；
- k) 关闭变更申请。

#### 4.6.1.2.8 阶段 5：项目实施与确认

目的：完成转移，工艺移交，转移后支持达成一致，关闭项目。

主要工作：

- a) 双方讨论交换经验；
- b) 定义转移后转移方需提供的支持，并达成一致；
- c) 创建技术转移报告；
- d) 进行预算回顾；
- e) 从转移方向接收方移交工艺流程责任；
- f) 向法规部门定义接收方的许可证后承诺；
- g) 关闭技术转移项目。

#### 4.6.1.3 技术转移的标准

4.6.1.3.1 技术转移完成后，应收集技术转移获得的知识，并对知识进行总结和回顾，确认已经按照既定标准完成转移，可以进入正式的商业化生产阶段。

4.6.1.3.2 技术转移标准必须可测量并能实现。标准应该包含：

- a) 技术评价；
- b) 项目交期；
- c) 过程中的偏差和变更；
- d) 转移的结论。

4.6.1.3.3 技术转移标准的示例：

- a) 控制策略可行；
- b) 规定的工艺与批准的批量成功操作；
- c) 在现有设备下成功的操作；
- d) 按照技术转移方案执行，并在规定时间内完成；
- e) 成功的工艺验证（列举：关键参数）；
- f) 确认产品控制策略已经从转让方交付至受让方，这些控制策略包含了产品的关键质量属性与规格；
- g) 接收方能够稳定如一的生产出符合关键质量属性标准的产品，通常可认为技术转移是成功的。

### 4.6.2 生产管理

#### 4.6.2.1 生产管理概述

4.6.2.1.1 生产管理是保证药品质量形成的关键过程。生产管理的目的是采取有效措施，最大限度地降低药品生产过程中污染、交叉污染以及混淆、差错等风险，并保证产品质量持续稳定可靠。应使用经

检验合格放行的原辅料、包材，按照和注册工艺一致的经批准的工艺组织生产，并按照批准的文件进行操作。通过批次管理建立从原辅包到中间品、成品等生产制造全过程的生产质量追溯体系。

4.6.2.1.2 口服固体制剂的管理要点在于，生产过程中的粉尘控制、标识管理、共线生产、足够的中间物料储存区域或者有效的隔离措施等，防止污染、交叉污染、混淆和差错。

4.6.2.1.3 无菌制剂的管理要点除了口服固体制剂的管理要点外，还需要重点关注物料及生产环境的微生物负荷、生产过程中无菌、热原/细菌内毒素、微粒控制及人员操作等因素。

#### 4.6.2.2 共线生产

4.6.2.2.1 对于多产品共线的生产企业，企业应按照 GxP 的要求，起草共线的风险评估。共线风险评估的共线的可行性，应遵循《药品共线生产质量风险管理指南》的原则要求进行评估，对法规规定的或基于风险需要使用独立或专用厂房、设施、设备的情况有明确要求。

4.6.2.2.2 企业的厂房设计、设备的选择，是否能够有效的避免污染和交叉污染，

4.6.2.2.3 共线生产评估报告中所识别的风险，应制订合理的风险控制措施，风险控制措施应形成具体的可执行文件。如阶段性生产的，需要在生产计划制定文件里，明确要求阶段性生产的品种；需要专用设备的，在设备管理规程中，明确规定设备的适用范围；需要在文件中，明确规定不得在同一生产操作间同时进行不同品种和规格药品的生产操作等。

4.6.2.2.4 清洁做为共线生产重要的风险控制手段，清洁验证中，应该考虑所有可能共线的产品，确认清洁程序能够满足共线的要求。对于研发阶段或技术转移阶段的产品，可以使用清洁至和合格的方法，来降低共线的风险。

4.6.2.2.5 需要定期对共线生产评估文件进行回顾，确认现有的共线生产措施，能够有效降低共线风险。

#### 4.6.2.3 人员管理

##### 4.6.2.3.1 人员健康

4.6.2.3.1.1 应当建立人员健康档案及人员健康状况主动申报制度。

4.6.2.3.1.2 结合岗位的实际需求，对人员进行体检，例如：进入洁净区的人员，应没有传染性疾病；

4.6.2.3.1.3 涉及目检岗位的人员，定期进行视力检查。

4.6.2.3.1.4 人员出现影响到产品质量状况的健康问题时，应主动上报给车间管理层，车间管理层及时做好相关的安排。

##### 4.6.2.3.2 人员管理

4.6.2.3.2.1 应有合适的程序，确保只有培训合格并完成资质确认的人员，才能上岗进行操作。

4.6.2.3.2.2 洁净区的人员数量，应经过确认，在文件中规定洁净区内最大和最小允许进入的人员数量。应有合适的管理体系，对进入人员的数量，进行管理。

4.6.2.3.2.3 车间管理人员及 QA，应定期对人员的操作规范性，进行检查，发现异常情况时，应及时对人员的操作行为进行纠正。对于屡次发现操作不规范的人员，需要重新进行培训。

4.6.2.3.2.4 应建立取消人员在洁净室工作资格和无资质人员进入洁净环境需监督其工作的的管理文件，不符合工作要求人员评价因素，监测工作行为，（如工作不规范）不良趋势和/或参与的无菌模拟灌装失败。一旦取消资格，应完成再培训和再次资质确认后，才能允许该人员参与操作。

#### 4.6.2.4 生产现场管理

- 4.6.2.4.1 生产开始前应当进行检查，确保设备和工作场所没有上批遗留的产品、文件或记录、与本批产品生产无关的物料，设备处于已清洁及待用状态，设备在验证有效期内。对于一些具备过程控制功能的设备，在生产前，需要对过程控制的有效性进行确认，例如：在线装量测定，需要确认天平的准确性。检查结果应当有记录。
- 4.6.2.4.2 生产期间使用的所有物料、中间产品或待包装产品的容器及主要设备、必要的操作室应当贴签标识或以其他方式标明生产中的产品或物料名称、规格和产品批号，如有必要，还应当标明生产工序。
- 4.6.2.4.3 生产过程中，使用的容器、设备或设施所用标识应当清晰明了，标识的格式应当经企业相关部门批准。除在标识上使用文字说明外，还可采用不同的颜色区分被标识物的状态（如待验、合格、不合格或已清洁等）。
- 4.6.2.4.4 生产过程中，应由已经过批准的操作规程或者记录，操作人员可以按照批准的操作规程和记录，进行准确的操作。对于一些关键的操作点，例如：灭菌柜的装载方式，还需要有清晰的示意图，放置在现场，装载图规定装载方式，应和验证时的装载一致。
- 4.6.2.4.5 生产过程中的一些关键步骤，需要双人复核，例如：原料的称量、配制。
- 4.6.2.4.6 生产过程中，现场应该保持洁净的状态，有粉尘的操作时，应有能够避免粉尘扩散的设施或手段，避免生产现场的粉尘溢出，造成潜在的污染。
- 4.6.2.4.7 每批产品生产阶段完成后必须由生产操作人员清场，并填写清场记录。清场记录内容包括：操作间编号、产品名称、产品批号、生产工序、清场日期、检查项目及结果、清场负责人及复核人签名。清场记录应当纳入批生产记录。
- 4.6.2.4.8 使用自动化系统，进行生产的，需要在生产前，确认调取的程序信息和指令一致，生产结束后，需要确认所有的数据已经保存。
- 4.6.2.4.9 制订了合适的清洁消毒程序，操作人员按照清洁消毒程序的要求进行操作。
- 4.6.2.4.10 暂存在生产区的物料，应按照物料的管理要求管理，在物料规定的存储条件存储，注明物料的名称、产品批号、数量等，物料应尽可能密封，存储区域内，应有足够的间距，防止混淆和差错的可能。
- 4.6.2.4.11 如果生产使用了MES系统，应按照计算机化系统的要求，建立相应的管理程序。

### 4.6.3 包装贴签管理

包装贴签是一个容易产生混淆和差错的区域，国外通报的投诉召回，外包装的缺陷，占了很大比例。包装贴签的要点在于，需要采取有效的措施，避免混淆和差错。

#### 4.6.3.1 包装贴签

- 4.6.3.1.1 包装开始前应当进行检查，确保工作场所、包装生产线、印刷机及其他设备已处于清洁或待用状态，无上批遗留的产品、文件或与本批产品包装无关的物料。检查结果应当有记录。
- 4.6.3.1.2 包装操作前，还应当检查所领用的包装材料正确无误，核对待包装产品和所用包装材料的名称、规格、数量、质量状态，且与工艺规程相符。
- 4.6.3.1.3 包装生产线，应当有标识标明包装中的产品名称、规格、产品批号和批量的生产状态。
- 4.6.3.1.4 有数条包装线同时进行包装时，应当采取隔离或其他有效防止污染、交叉污染或混淆的措施。
- 4.6.3.1.5 单独打印或包装过程中在线打印的信息（如标签中的产品批号或有效期）均应当进行检查，确保其正确无误，并予以记录。如手工打印，应当增加检查频次。
- 4.6.3.1.6 包装期间，产品的中间控制检查应当至少包括下述内容：
- a) 包装外观；

- b) 包装是否完整；
- c) 产品和包装材料是否正确；
- d) 打印信息是否正确；
- e) 在线监控装置的功能是否正常。

4.6.3.1.7 样品从包装生产线取走后不应当再返还，以防止产品混淆或污染。

4.6.3.1.8 因包装过程产生异常情况而需要重新包装产品，必须经专门检查、调查并由指定人员批准。重新包装应当有详细重新包装记录。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时，应当进行调查，未得出结论前，成品不得放行。

4.6.3.1.9 包装结束时，已打印产品批号的剩余包装材料应当由专人负责全部计数销毁，并有记录。如将未打印产品批号的印刷包装材料退库，应当按照操作规程执行。

## 4.7 实验室管理

所有原材料、过程控制、成品、包装材料、化学中间体（如适用）均需建立标准和方法。所有的标准和方法应与适用药典的当前版本保持相符。

### 4.7.1 样品管理

#### 4.7.1.1 对照品管理

对照品的建立应当适用于其预期用途。确认应当清晰地说明并以文件记录。

##### 4.7.1.1.1 采购

4.7.1.1.1.1 对照品应专人管理。

4.7.1.1.1.2 使用工作对照品时，需能追溯至官方对照品或初级对照品，或者有标定资料。如果对照品来源改变，可按照变更控制流程进行。

4.7.1.1.1.3 当同一物质的多个官方标准可从不同的药典中获得时，必须证明选择的合理性（例如监管要求）并评估标识值一致性。

##### 4.7.1.1.2 接收

4.7.1.1.2.1 核对接收的对照品数量是否与申请的一致。

4.7.1.1.2.2 根据对照品 COA 上的规定，核对对照品的中文名、英文名、产品批号、规格、状态（包括外观、包装形式、贮存及运输条件）、有效期、来源、类别。如果对照品是在温度受控条件下运输的，则必须确认在运输过程中已保持温度要求。

4.7.1.1.2.3 对照品含量的确认：

- a) 参考对照品的 COA 说明书或标签。
- b) 如果 COA 附有滴定和液相色谱两种方法测得的含量值时，当实验为滴定法时采用滴定法测得的含量值，当实验为液相色谱法时采用液相色谱法测得的含量值，其他实验方法（如 UV，GC）则采用滴定法测得的含量值为对照品的含量。
- c) 如果对照品的 COA 说明书或标签上注有使用条件（如干燥等）的，按注明的条件使用对照品。

4.7.1.1.2.4 上述三者信息确认无误后，签字确认，并填写对照品台账，台账内容包括：中文名、英文名、代号（生产商提供的固定的代号）、日期、产品批号、规格、状态（包括外观、包装形式、贮存及运输条件）、有效期、数量、瓶号、结存量、来源、类别、记录人/日期、复核人/日期等。

4.7.1.1.2.5 上述三者信息有任一不符合的情况，则按照偏差处理。

4.7.1.1.2.6 对于外部来源提供的分析对照品，不得修改原始标签标识信息。

4.7.1.1.2.7 官方对照品由药典鉴定和认证。收货时不需要额外鉴定。

4.7.1.1.2.8 对照品 COA 存放。

#### 4.7.1.1.3 贮存

4.7.1.1.3.1 按照药典或者 COA 规定对照品的贮存条件进行贮存，且需要定期确认存储条件合格。

4.7.1.1.3.2 需要上锁管理。

#### 4.7.1.1.4 使用

4.7.1.1.4.1 在分析过程中需用到对照品时应向对照品管理员领用（先领用效期短者），对照品领出时需填写对照品台账。

4.7.1.1.4.2 每一个领出的最小包装单位的对照品需放在单独的封口袋中，并在封口袋上贴上对照品标签，并在标签上填写品名、瓶号、用途、领用日期、开瓶日期、有效期、储存条件及产品批号/含量。

4.7.1.1.4.3 对照品用途分为含量测定、有关物质和鉴别、系统适应性。

4.7.1.1.4.4 对照品的使用应按照 COA 使用说明进行使用。对于一次性使用的对照品，在开瓶后按照一次性使用原则执行。对于非一次性使用的对照品，依据稳定性支持性数据，规定对照品的开瓶后有效期和开瓶次数。

4.7.1.1.4.5 检验必须在对照品溶液有效期内完成。对照品溶液有效期按照方法确认时的情况在容量瓶中储存贴上配制试液标签，存放于要求的存储条件下。

4.7.1.1.4.6 对照品管理员应每月查询实验室对照品产品批号和有效期更新情况，将中检所官网发布的停用通知打印报告，逐条核对并双人复核签字。

4.7.1.1.4.7 对于变更效期的对照品，对照品管理员需更新对照品台账中的有效期，对于已经领用出库和开瓶的对照品，应关注已经领用出库和开瓶的对照品，对于更新后效期短于开瓶有效期的，应同时在相应瓶号的对照品标签和对照品台账上同步更新。

4.7.1.1.4.8 对照品称量前应检查对照品是否在有效期内。

#### 4.7.1.1.5 销毁

超有效期的对照品销毁处理，且进行记录。

#### 4.7.1.2 样品管理

4.7.1.2.1 样本接收时检查样品标签信息与送检资料是否一致。

4.7.1.2.2 样品接收后放置在相应的存放条件，且受控管理。

4.7.1.2.3 样品检验用量需根据检验记录中实际用量进行计算，剩余数量需称量得出。

4.7.1.2.4 需要核对实际剩余的样品数量与记录的检验剩余数量是否一致，并计算物料平衡。

4.7.1.2.5 检验剩余样品销毁需要记录。

4.7.1.2.6 样品的混合：取样后的单样，需要混合后检验，需要确认混均。

#### 4.7.1.3 留样管理

留样应是被取样批的代表性样品。

##### 4.7.1.3.1 成品的留样：

a) 每批产品均应当有留样，所有产品均应每批留样。

b) 留样的包装形式应当与药品市售包装形式相同，应有完整包装。

c) 每批药品的留样数量一般至少应当能够确保按照注册批准的质量标准完成三次全检。

d) 留样产品在放入留样室前应进行包装完整性检查，并记录。

- e) 如企业终止药品生产或关闭的,应当将留样转交受权单位保存,并告知当地药品监督管理部门,以便在必要时可随时取得留样。
- a) 原辅料的留样:
  - a) 生产用每批原辅料均应留样。
  - b) 原辅料的留样应与市售包装形式相同,如无法采用市售包装形式的,可采用模拟包装。
  - c) 原辅料留样的包装容器必须确保整个留样期间都能保护样品,不与样品相互作用,不会造成样品发生物理,化学或微生物的变化。
  - d) 每批原辅料理化试验样品均以混合样作为留样。
  - e) 物料的留样量应当至少满足鉴别的需要;
  - f) 物料的留样应当按照规定的条件贮存。

#### 4.7.1.3.2 包装材料的留样:

- a) 包装材料留样评估留样方式。
- b) 内包材留样应与市售包装形式相同,如无法采用市售包装形式的,可采用模拟包装。
- c) 留样应当按照规定的条件贮存。

#### 4.7.1.3.3 其他补充规定:

- a) 易挥发、不稳定、易爆炸等物料,可不做留样;
- b) 气体、溶剂/溶媒和水,不作留样;
- c) 留样量:除另有规定外,每批三倍的全检量,对于产量小或贵重的物料和成品,可以减少为两倍量。

#### 4.7.1.3.4 留样条件

- a) 按照该产品和物料的贮藏条件分别贮存留样。
- b) 留样室的温湿度应监控。

#### 4.7.1.3.5 留样观察

如不影响留样的包装完整,保存期间内需进行目检,观察内外包装是否正常,并进行记录。

#### 4.7.1.3.6 留样期限

- a) 成品有效期加一年。
- b) 原辅料保存至对应产品有效期后一年。
- c) 包装材料至少保存至产品有效期。
- d) 如果相关规范中指出该物料保持稳定性质的时间较短,则可缩短留样时间。

#### 4.7.1.3.7 到期样品的处理

超过储存期限的样品销毁处理,并进行记录。

### 4.7.2 分析方法验证

#### 4.7.2.1 一般要求

4.7.2.1.1 应尽可能考虑国际人用药品注册技术协调会 ICH 的验证项目。也可根据其它相关公认来源(如 ISO 指南和药典)来检验和计算。计划进行分析方法验证时,应查看相关药典。如果药典有详细规定,应考虑该要求。如果药典的要求严格,应考虑比较严格的要求。

4.7.2.1.2 可根据法规要求、分析方法所需性能和目的来决定验证研究的程度和深度以及可接受标准限度。

4.7.2.1.3 验证研究应根据实验室工作条件下的分析程序的日常应用进行。

4.7.2.1.4 进行分析方法确认或验证时,需配制对照品溶液参与计算结果时考虑至少双对照。

4.7.2.1.5 设计验证方案时，应对所有潜在的变化（如不同设备和人员等）和不确定性进行审查，以便在实验设计中考虑这些因素以确保验证具有代表性。

#### 4.7.2.2 前提

4.7.2.2.1 仪器：所用的仪器必须经过确认、校正并且在有效期内。

4.7.2.2.2 人员：参与分析方法验证的人员应经过充分的培训，熟悉该方法及所使用的仪器。

4.7.2.2.3 对照品：对照品的来源应可靠。一般有 3 个来源：购自法定机构（如中国药品生物制品检定所或 USP 和 EP）的法定对照品；购自可靠的供应商；自备对照品，其纯度和性能可自行检测或由法定检验机构检测。

4.7.2.2.4 材料：所用的材料，包括试剂、实验用容器，均应符合试验要求，不得给实验带来污染、误差。

4.7.2.2.5 稳定性：在进行方法验证前应考察实验溶液和试剂的稳定性，确保在检验周期内试验溶液和试剂是稳定的。

#### 4.7.2.2.6 可接受限度

4.7.2.2.6.1 可根据分析方法的用途和质量标准来制定可接受限度。

4.7.2.2.6.2 可接受限度须基于质量属性的检测要求（例如，来自分析目标概况），建立在分析方法、方法开发和确认过程所得数据以及历史数据基础上。

#### 4.7.2.3 验证项目

##### 4.7.2.3.1 专属性

4.7.2.3.1.1 专属性系指在其他成分（如杂质、降解产物等）可能存在下，采用的方法能正确测定出被测物的特性。鉴别反应、杂质检查和含量测定方法，均应考察其专属性。如方法不够专属，应采用多个方法予以补充。

4.7.2.3.1.2 专属性是每个分析方法的关键基础。因此，应仔细计划和说明实验研究。可通过采用专属性强的方法如液相色谱法或通过专属性较差的方法（如滴定或紫外分光光度法）和专属性强的方法进行比较测试。

4.7.2.3.1.3 基于检验方法对于适当的区分性或可能存在物质无干扰进行描述。包括检查已知物质（可得到的组分，如起始物料、中间体、不同类型的副产物、降解产物和辅料）和强降解产物或加速考核产生的物质。如采用强降解实验（如热、光、酸、碱和氧化物），须注意不能使样品过度降解（如不超过 10% 降解物）而产生二次降解或跟实际储存过程无关的人工降解。

##### 4.7.2.3.1.4 鉴别反应

- a) 产品应能与可能共存的物质或结构相似化合物区分。不含被测成分的供试品，以及结构相似或组分中的有关化合物，应均呈阴性反应。
- b) 可采用经过验证的其它方法来测定专属性强的样品，呈阳性反应和阴性反应的样品，和被分析物结构相近或相似的样品来验证分析方法的专属性。

##### 4.7.2.3.1.5 含量测定和杂质检查

- a) 对于某些含量测定（如免疫学方法），可使用相似的分析物或分子进行研究来证明专属性。
- b) 对于含量测定中所有分析物之外的组分已知并且可获得的情况下，可通过比较单独进行该分析物的检测结果和其它包含可能产生干扰物质的检测结果进行专属性研究。如果该物质未知或不可获得，可通过加入已知量的纯的分析物到样品中，其它组分的浓度恒定，测定该分析物的回收率（标准加入法）。

- c) 对于有关物质测定，当杂质可获得时，可在样品中加入一定量的杂质。当杂质不可获得时，可通过比较该方法与另一个专属性良好的方法（如药典方法或其它经过验证的方法）的结果来验证专属性。
- d) 对于色谱测定法的“选择性”是指将分析物与其它物质分开以便进行后续测定的能力。
- e) 对于色谱分析方法，应证明所涉及色谱峰的充分分离，优先选择日常使用或质量标准
- f) 规定限度的具有代表性的浓度。对于起始物料和产品含量检测的稳定性，应进行峰纯度研究（如峰形分析、色谱、二极管阵列检测或质谱）。
- g) 对于色谱分析方法，应记录代表性的图谱、具有相关分离度的测试样品表、相对保留时间。

#### 4.7.2.3.2 精密度

4.7.2.3.2.1 精密度系指在规定的测试条件下，同一个均匀供试品，经多次取样测定所得结果之间的接近程度。精密度一般用偏差、标准偏差或相对标准偏差表示。

4.7.2.3.2.2 在相同条件下，由同一个分析人员测定所得结果的精密度称为重复性；在同一个实验室，不同时间由不同分析人员用不同设备测定结果之间的精密度，称为中间精密度；在不同实验室由不同分析人员测定结果之间的精密度，称为重现性。

4.7.2.3.2.3 含量测定和杂质的定量测定应考虑方法的精密度。

4.7.2.3.2.4 作为首选方法，精密度优先选择具有代表性样品的检测项目（如 100%测试浓度）来测试。必要时加入杂质或降解产物至一定水平。

4.7.2.3.2.5 须在检测方法中描述样品制备方法。

4.7.2.3.2.6 在某些情况下（如清洗验证）精密度可从在工作范围内加标准样品所得回收率来测定。

4.7.2.3.2.7 精密度研究的目的是评价分析方法在正常使用条件下的变化性。达到这一目的取决于对于影响分析方法变化性因素的研究程度。

#### 4.7.2.3.2.8 重复性

- a) 在规定范围内，取同一浓度（相当于 100%浓度水平）的供试品，不同份数的样品的测定结果进行评价。
- b) 重复性由相同分析员用相同的仪器在较短的时间间隔内进行一次完整的检测，包括样品制备。
- c) 应进行计算并应至少包括以下几点：
  - 1) 偏差；
  - 2) 相对标准偏差；
  - 3) 可置信区间。
- d) 重复性的上限可定义为单个测试系列的或用于中间精密度合并重复性测试的可接受限度。

#### 4.7.2.3.2.9 中间精密度

- a) 中间精密度包括实验室间的变化如分析方法涉及的分析员、日期、仪器、试剂和色谱柱等。对于相应的分析方法，对照品的制备和分析尤为重要。因此，这一层主要涉及日常使用的长期偏差评估。可以通过对于影响因素如轮换分析员、时间、设备或其它可能因素的评估。中间精密度涉及单个报告值的精密度。中间精密度测得偏差可用来定义或优化可报告值的重复数。
- b) 计算过程应包括所有数据的相对标准偏差或方差量分析的相对标准偏差。后者的优势是可以得到因素影响并对所有偏差的重复性和中间精密度进行量化。根据两个精度水平之间的比率可定义所应用方法的耐用性。
- c) 中间精密度的上限可定为可接受限度。

#### 4.7.2.3.2.10 重现性

- a) 重现性是两个或多个不同实验室之间差异的评估，通常通过进行实验室间交叉研究来评估；
- b) 可接受限度可定义为重复性的上限值。

#### 4.7.2.3.3 准确度

4.7.2.3.3.1 准确度系指用该方法测定的结果与真实值或参考值接近的程度，一般用回收率（%）表示。准确度应在规定的范围内测试。

4.7.2.3.3.2 准确度是指系统误差（偏差）。

4.7.2.3.3.3 精密度应用相同的定量方法（校验）来评估。

4.7.2.3.3.4 比较：

- a) 当不能进行加入样品测试时，可将具代表性的样品的结果与对照结果或与第二个准确度良好的方法的检测结果比较来验证固体样品中关键成分或活性物质检测方法。
- b) 计算结果应包括平均值或以下项目中的至少一项：
  - 1) 相对标准偏差；
  - 2) 置信区间。
- c) 平均值或与参考值之间可接受的绝对差应定义为可接受标准。

4.7.2.3.3.5 回收率：

- a) 空白样品对被测组分、仪器吸附、样品制备过程中提取不完全、降解产物的干扰可通过仪器回收率试验来测定，如在空白样品中加入已知量的被测组分。该试验应在相应范围内且尽量接近日常实验条件下进行。矩阵应包括样品中除被测组分外的所有组分（正常情况下的量）。如果不可能得到被测组分外的样品，也可在具代表性的样品中加样（标准加入法）。
- b) 计算结果应包括实际结果与理论结果（加入量）的比值。
- c) 100%最大允许偏差（理论回收率）可定义为可接受限度。应计算回收率以确定趋或浓度依赖性。

4.7.2.3.3.6 推导法

如果纯杂质不可获得或对照绝对值未知，可根据精密度、线性和专属性的验证结果推导准确度。

4.7.2.3.3.7 响应因子

如果活性物质和杂质的分析方法响应浓度不同且后者是通过峰面积归一化法（100%标准）或以主成分外部校正法来测定，应计算校正或响应因子。相对于回收率，应只用杂质来计算响应因子，因为它涉及物质的绝对属性。为减小仪器误差，应采用相同的浓度范围且足够大于定量限来测定杂质和主成分。可采用两条回归线的斜率计算响应因子，或者如果从单个浓度证明线性关系和可忽略的截距，具有适当数目的测定（ $\geq 6$ ）。

#### 4.7.2.3.4 线性

4.7.2.3.4.1 线性系指在设计的范围内，测试结果与试样中被测物浓度直接呈正比关系的程度。

4.7.2.3.4.2 应在规定的范围内测定线性关系。可用贮备液经精密稀释，或分别精密称样，制备一系列供试样品的方法进行测定，至少制备 5 份供试样品。以测得的响应信号作为被测物浓度的函数作图，观察是否呈线性，再用最小二乘法进行线性回归。必要时，响应信号可经数学转换，再进行线性回归计算。

4.7.2.3.4.3 线性应考虑以下两个不同方面：

- a) 在响应矩阵中，结果和被测物浓度的关系；
- b) 供试品溶液中分析响应（测量信号）和被测物浓度的关系。

4.7.2.3.4.4 对于线性的评估，为进行相应回归参数评估并进行统计分析，每个浓度或稀释水平至少进行 2 组独立测试。

4.7.2.3.4.5 微生物含量测定时，每个浓度或稀释水平的数量可以减少至 3 个。

#### 4.7.2.3.5 范围

范围系指能达到一定精密度、准确度和线性，测试方法适用的高低限浓度或量的区间。分析方法的范围应根据具体方法以及对线性、准确度、精密度的结果和要求确定。

#### 4.7.2.3.6 检测限和定量限

4.7.2.3.6.1 检测限系指试样中被测物能被检测出的最低量。药品的鉴别试验和杂质检查方法，均应通过测试确定方法的检测限。

4.7.2.3.6.2 定量限系指试样中被测物能被定量测定的最低量，其测定结果应符合准确度和精密度的要求。杂质和降解产物用定量测定方法研究时，应确定方法的定量限。

4.7.2.3.6.3 根据分析方法是否使用仪器进行分析，可有不同的测定检测限和定量限的方法。

4.7.2.3.6.4 下面所列之外的方法也可接受：

- a) 目测法；
- b) 通过信噪比计算；
- c) 相对空白的标准偏的计算；
- d) 对于标准曲线的计算。

4.7.2.3.6.5 如果定量限或检测限已经通过计算或外推法预估，则须通过对限度或接近限度的一系列已知样品进行独立测定来确定该预估值。

4.7.2.3.6.6 定量限和检测限以及测定过程应进行报告。如果检测限是基于目视法或信噪比法，相关仪器的响应（如色谱图）是可接受的。

#### 4.7.2.3.7 耐用性

4.7.2.3.7.1 耐用性系指在测定条件有小的变动时，测定结果不受影响的承受程度。

4.7.2.3.7.2 在方法开发过程中应考虑耐用性的评估，研究的程度取决于分析方法的类型和用途。

4.7.2.3.7.3 方法参数中的变化提供了在常规使用中的程序的可靠性的估计。

4.7.2.3.7.4 变化的程度（数量和范围）取决于分析方法及其应用的关键性和复杂性。典型的变化因素包括但不限于以下几点：

- a) 提取时间和次数；
- b) 测试仪器的流速；
- c) 萃取剂的组分；
- d) 培养时间；
- e) 稀释步骤；
- f) 测试系统的关键部分（如流动相或色谱柱）；
- g) 试剂（产品批号、供应商）；
- h) 被测溶液的稳定性；
- i) 液相色谱法中典型的变动因素有：流动相的组成和 pH 值、不同厂牌或不同产品批号的同类型色谱柱、柱温、流速等；
- j) 气相色谱法变动因素有：不同厂牌或产品批号的色谱柱、固定相、不同类型的担体、柱温、进样口和检测器温度等；
- k) 用于体内测试的动物；
- l) 环境条件。

4.7.2.3.7.5 如果耐用性研究表明测量容易受到方法参数变化的影响，应建立适当的系统适用性要求或控制以确保日常使用过程中分析方法的有效性。

4.7.2.3.7.6 应评估样品，标准品，对照品和所有关键试剂和物料的稳定性和潜在的冻融循环过程中的降解。

4.7.2.3.7.7 应根据实际数据建立储存、处理条件和有效期。对于稳定性评估，应减少数据的变化性（如通过平均或线性回归）以评估其变化。

4.7.2.3.7.8 为了定期确认检测仪器与相应分析方法的适用性，应根据验证结果和耐用性研究定义系统适用性测试参数。

#### 4.7.2.4 法定方法的确认

4.7.2.4.1 如果严格按照法定要求和相应目的执行，法定方法可认为是经过验证的。任何对于各论的变化都需要进行评估以确定是否需要确认。对于分析方法目的的变化（如使用起始物料的方法用于产品）通常需要进行完整的分析方法验证。这也包括应用于特定产品以外的通则方法，如水分测定法用于非药典产品。

4.7.2.4.2 在分析方法用于实验室常规条件之前须进行该方法适用于相应产品或物料的适用性试验。确认程度直接取决于该方法的复杂性和用于产品的矩阵。

4.7.2.4.3 应记录实验室成功执行方法的能力。除非法定方法不适用，日常使用的法定分析方法不需要进行确认。比如基本的法定方法包括但不限于：干燥失重、炽灼残渣、各种化学方法如酸值和简单的仪器测定方法如 pH 测定。但是，对于已经建立的常规法定方法第一次应用，应考虑任何新的或不同的样品处理以及溶液配制的要求。在这种情况下通常要进行额外研究（通常是精密度）。

##### 4.7.2.4.4 法定方法确认

4.7.2.4.4.1 可以通过方法确认来证明经过批准的方法达到预期目的。应根据预先建立的可接受限度来评估分析方法性能特征。可接受限度取决于分析方法的用途。根据确认研究的完成情况，将数据与可接受标准限度进行比较，得出在实际条件下分析方法用于特定产品的适用性结论，需要有文件记录。

4.7.2.4.4.2 整个验证过程需要有文件记录。

4.7.2.4.4.3 当法定方法中包括系统适用性测试时，该测试应包括在确认过程中。

4.7.2.4.4.4 如果确认数据不能达到可接受限度，需要进行调查并找到原因，制定整改计划，如果可能，应在继续或重复确认前完成（如，培训、请求药典澄清）

#### 4.7.2.5 验证维护和再验证

4.7.2.5.1 对于一个新方法或优化方法的首次验证是提供方法适用性的基础。验证不是单一的事件，而是一个生命周期概念，包括分析方法和产品的生命周期。需要持续保证分析方法的准确度和可靠性。因此，无论是自主的变化还是持续的变化，分析方法都需要持续的被控制。例如，中间精密度可以用对于控制样品的分析数据来更新。

##### 4.7.2.5.2 变更和再验证。

4.7.2.5.2.1 分析方法整个生命周期内必须保持验证状态。

4.7.2.5.2.2 从验证过程中可得到有可接受限度的系统适用性试验。每次检验都需要进行系统适用性试验以确定仪器和方法的实际适用性。

4.7.2.5.2.3 发生变更时需要进行评估是否需要再验证，变更包括但不限于以下情况：

- a) 分析方法转移；
- b) 起始物料供应商变化；
- c) 产品处方或生产工艺变化；
- d) 产品检验发生变化；
- e) 分析方法变化；
- f) 法定方法或法规要求变化；
- g) 持续改进活动；
- h) 设备的变更。

4.7.2.5.2.4 再验证的程度取决于分析方法变化的性质及类别（如含量测定，限度测定等）。所有影响分析方法验证状态的都应按照变更流程处理。

4.7.2.5.2.5 分析方法和相应产品均应处于控制状态，以评估变更对分析方法系统适用性的影响。

4.7.2.5.2.6 关于分析方法，调整 and 变化之间的区别至关重要。只有后者需要重新验证。因此，最重要的是彻底解决耐用性，以便定义分析方法的“耐用空间”。根据定义，可在该空间内进行调整。相反，一旦耐用性范围未定义或缺少耐用性数据，就会产生变化。

4.7.2.5.2.7 然而，在缺少色谱方法的耐用性数据的情况下，可以根据法规要求在相应范围内调节（例如欧洲药典 2.2.46 和美国药典 <621>）。

4.7.2.5.2.8 在分析验证完成后，如果没有深入调查对分析方法特征的影响，不得更改可报告结果的计算规则。

4.7.2.5.2.9 在大多数情况下，如果修改了可报告结果的定义，则必须考虑进行再验证。

#### 4.7.2.5.3 验证状态维护

4.7.2.5.3.1 分析方法维护的目的是确保验证方法经过控制。这可通过持续方法性能确认来实现 CPPV 是通过对在分析方法开发和验证中对适当性能参数来监控来确保。特别是作为分析方法运行的一部分的含量或对照品控制应通过数据控制图来监控。即使数据在可接受范围内并且没有无效检测结果，控制图也可用于主动检测和检测漂移和趋势。

4.7.2.5.3.2 应定期进行分析方法性能测试以确定是否进行再验证、优化或替代该分析方法。

#### 4.7.2.6 附录

##### 4.7.2.6.1 微生物方法验证

4.7.2.6.1.1 微生物方法（包括计数测试）同其它分析方法一样也需要进行验证。

##### 4.7.2.6.1.2 水：

a) 水的检测方法验证应符合微生物计数方法（如薄膜过滤法）的验证原则。对于水的测试方法，应考虑以下几点：

- 1) 验证中应包括典型的常规预期水菌群；
- 2) 优先选择 R2A 作为培养基。

##### 4.7.2.6.1.3 环境监测方法

a) 环境检测的培养基应考虑被监测的环境。某些情况下，环境中可能存在抗微生物物质或消毒剂残留的抑菌性。在这些情况下，环境监测的培养基应加入添加剂（如  $\beta$ -内酰胺酶）以去除或减少消毒剂或中和剂的影响，如果培养基在该被监测环境中使用或处理，应加入抗生素。

##### 4.7.2.6.1.4 生物指示剂

a) 实验室应通过以下项目来进行生物指示剂的确认：

- 1) 菌种鉴定；
- 2) 纯度；
- 3) 孢子计数和中和剂。

b) 负载中孢子回收率方法应进行优化并具有重现性。可参照供应商的方法。

#### 4.7.3 稳定性管理

##### 4.7.3.1 概述

4.7.3.1.1 持续稳定性考察：监测已上市药品的稳定性，以发现市售包装药品与生产相关的任何稳定性问题（如杂质含量特性的变化）。

4.7.3.1.2 加速试验：此项试验是在加速条件下进行。其目的是通过加速药物的化学或物理变化，探讨药物的稳定性，为制剂设计、包装、运输、贮存提供必要的资料。

4.7.3.1.3 长期试验：长期试验是在接近药物的实际贮存条件下进行，其目的是为制定药物的有效期提供依据。

4.7.3.1.4 稳定性样品：用于稳定性考察的样品，根据产品的稳定性检验标准所需检验量和检验次数计算得到。

#### 4.7.3.2 确定稳定性考察样品

4.7.3.2.1 用于稳定性考察的样品应是中试规模以上生产的批次，其处方、工艺和内包装应与上市产品或拟上市产品一致。

4.7.3.2.2 用于持续稳定性考察的样品为市售包装产品，长期稳定性考察应考察至产品有效期。产品进行稳定性考察的样品可采用模拟包装，但所用材料与封装条件与市售包装一致。

4.7.3.2.3 如首次稳定性考察未采用前三批商业批次，则前三批产品及其起始物料应按照通用技术文件（CTD）进行稳定性研究，工艺验证批应符合上述要求。

4.7.3.2.4 配方、辅料、容器、封闭、制造过程、加工设备（包括原材料和供应商）、储存容器和条件等的变化可能影响产品质量或稳定性状况，必须进行新的稳定性研究。

4.7.3.2.5 选择稳定性考察批次，需考虑批组生产模式的影响。

4.7.3.2.6 停产上市产品的稳定性研究必须持续到销售到市场的批次的最后到期日期或最后一个稳定性方案结束时，以较小者为准。

4.7.3.2.7 如果将停止生产并且尚未采取年度批次，则必须采取最后生产的代表性批次。

#### 4.7.3.3 持续稳定性考察的条件及间隔时间

4.7.3.3.1 根据产品选择不同的试验条件及间隔时间。

4.7.3.3.2 产品的稳定性考察条件应根据该产品上市的目标市场的所属的气候带相一致。

4.7.3.3.3 发生了可能对产品质量有影响的变更、偏差的产品应基于风险，根据变更、偏差的结论确定是否需进行稳定性考察，若需进行稳定性考察，应针对每个变更、偏差分别制定稳定性考察的方案。

4.7.3.3.4 对于每个稳定性考察项目，应对其进行风险评估。其检测项目的设计应有全面合理的统计性和科学性理由，覆盖整个货架周期。

#### 4.7.3.4 稳定性考察样品的贮存

4.7.3.4.1 稳定性考察样品的放置要求。

稳定性考察箱中样品的放置方向（倒放、竖放或平放）应使药品和所有可接触到的所有内包装材料之间能充分接触。

4.7.3.4.2 稳定性考核箱的要求

稳定性考核箱应满足以下要求：

- a) 考核箱必须合格，配备校准探头，定期维护，访问控制，并具有足够的尺寸和设计。
- b) 在使用前已通过安装、运行和性能确认，温湿度能达到控制要求。
- c) 稳定性考核箱验证时应以负载模式进行温湿度分布确认。当考核箱贮存区域发生重大变更时，应重新进行温湿度分布确认。
- d) 稳定性考察区域应具有适用于长期试验、加速试验和中间条件试验的备用考察箱，样品可在相应的储存条件下存放。
- e) 保证持续的电源供应。

4.7.3.4.3 稳定性考察样品检验

- 4.7.3.4.3.1 每次从稳定性考察箱中取出稳定性样品后，对稳定性考察样品的外观进行检查。
- 4.7.3.4.3.2 稳定性考察的取样日期不得早于该产品每个取样点的计划取样日期。
- 4.7.3.4.3.3 对已取的样品(包括加速和长期考察的样品)，在检验前应在该产品要求的储存条件下存放。
- 4.7.3.4.3.4 需要规定检验期限。
- 4.7.3.4.3.5 检验最终结果根据稳定性考察方案中的检验标准以及显著变化要求，来审核检验结果是否显著变。
- 4.7.3.4.3.6 对任何已确认的不符合质量标准的结果或重大不良趋势，都应当考虑是否可能对已上市药品造成影响，调查结果以及采取的措施应当报告属地药品监督管理部门。
- 4.7.3.4.3.7 稳定性考察样品在考察取样后，应核对样品名称、产品批号、数量是否与稳定性考察取样记录中剩余数量一致，在稳定性考察结束后对剩余的稳定性考察样品进行销毁处理。
- 4.7.3.4.3.8 在稳定性考察的实施过程中发生任何与程序规定或稳定性考察方法不符合的情况时，按照质量体系进行管理(例如偏差)。
- 4.7.3.4.3.9 因变更、偏差原因引起的稳定性考察以及上一年所有未完成的稳定性考察应列入次年的年度稳定性考核计划中进行追踪。在产品发生重大变更或工艺或包装发生重大偏差时，应根据偏差调查或变更行动计划，决定是否进行稳定性考察。
- 4.7.3.4.3.10 研究取消：当出于监管提交相关的目的而进行的稳定性研究被取消或停止时(例如，为了证明处理期或保质期或变更的合理性)，必须通过相关的质量体系进行管理(例如，变更控制下进行)。

#### 4.7.4 微生物实验室管理

##### 4.7.4.1 概述

- 4.7.4.1.1 微生物质量控制实验室通常应当与生产区分开。
- 4.7.4.1.2 进入关键区域的受控管理。
- 4.7.4.1.3 进入微生物实验室具有更衣流程。
- 4.7.4.1.4 微生物实验室需规定清洁消毒的程序。

##### 4.7.4.2 培养基管理

###### 4.7.4.2.1 培养基的使用要求：

- a) 培养基应从指定的供应商处购买，供应商要从固定的生产厂家购买培养基。
- b) 核对接收的培养基数量是否申请的一致。
- c) 培养基根据各厂家的贮存条件进行贮存。
- d) 培养基规定开瓶日期，开瓶后写明开瓶日期。
- e) 没有开瓶的按照培养基自身的效期。同一培养基开瓶和未开瓶的效期两者取其短。
- f) 对已配制好在培养基适用性检查中的培养基和已通过培养基适用性检查的培养基进行区分。
- g) 培养基按需配制并粘配制标签，浓度按厂家说明配制。
- h) 培养基配制需定义产品批号。

###### 4.7.4.2.2 培养基适用性检查

微生物计数培养基的商品化的预制培养基由脱水培养基或按处方配制的培养基均应进行培养基适用性检查。

培养基适用性检查用对照培养基来源：

- a) 官方(如中检所)对照培养基；
- b) 已通过适用性检查的培养基；

c) 应对配制后的每批培养基进行适用性检查。

#### 4.7.4.3 微生物实验室的环境

4.7.4.3.1 微生物实验室根据洁净级别进行环境监测。

4.7.4.3.2 频率和标准根据法规的洁净级别进行建立。

4.7.4.3.3 环境的监测的监测点需要经过评估。

4.7.4.3.4 环境监测的标准需要确定警戒线和行动线。

### 5 国内外 GMP 认证准备和迎检要点

#### 5.1 认证准备要点

##### 5.1.1 SME 准备及安排

SME（主题专家）应是该专题内容最权威的人员，应是最熟悉的人员，且具备较好的心理素质。

##### 5.1.2 首次会议介绍的准备

首次会议介绍至少包括组织结构，工厂布局，安全信息，产品信息等。

##### 5.1.3 检查室的准备

5.1.3.1 审计用房间应包括（如适用）：

5.1.3.1.1 准备室，用以存放所有审计需要的文件。

5.1.3.1.2 检查室，以便能充分处理审计事项的。

5.1.3.1.3 培训室，用以提供任何与审计官接触的人员提供专家培训。检查室应不会受到其他活动的干扰，远离 GMP 区域，尽可能离准备室（Backroom）比较近。

5.1.3.2 检察员需配备记录员、联络员，检查室不应该有一些无关的人员，观察员等。

##### 5.1.4 准备室的准备

5.1.4.1 准备室应足够大，以容纳准备室小组成员及必须的文件。

5.1.4.2 准备室应当能够连接电话，传真，复印机，质量管理体系，内网与外网网络。

5.1.4.3 审计过程中，文件从准备室借出及归还均应进行相关记录。准备室小组成员需在检查前准备放置好用于提供给审计官的资料包和关键文件。

##### 5.1.5 关键文件的准备

5.1.5.1 关键的文件至少包括：组织结构图，授权书（必要时），岗位描述，培训资料，注册文件包括产品及生产工艺，工厂验证主计划，工厂主文件(site master file),关键清单（例如设备清单,文件清单,偏差清单等），批生产记录，区域布局图，工艺流程，标准，方法，微生物检测及环境监测信息，工艺验证，清洁及分析方法验证，稳定性考核的数据，公用设施信息，制药用水及环境测试数据趋势，HVAC 系统布局图，药品注册批件。

5.1.5.2 现行的产品档案，即实际产品的样品，说明书，外包装等装订成册的卷案也应事先准备好。

5.1.5.3 极有可能被要求提供的概述信息也需要在官方检查之前准备好。

##### 5.1.6 审计官到达时的准备

5.1.6.1 当审计官到达时，安全和接待人员必须联系审计负责人。

5.1.6.2 审计负责人应：

- 5.1.6.2.1 与审计官见面。
- 5.1.6.2.2 确认身份。
- 5.1.6.2.3 拿到纸质的审计通知复印件，如果可以的话（例如 FDA 审计中的 482 表格）。
- 5.1.6.2.4 确认审计的目的。
- 5.1.6.2.5 确认审计的范围。
- 5.1.6.2.6 陪同审计官来到审计室。

5.2 迎检策略的制定

5.2.1 审计官的安排

- 5.2.1.1 审计官的日常安排及接待应在审计官到来前做好准备，包括住宿，交通，饮食等。
- 5.2.1.2 应准备一份更新的各区域的联系电话及联系人，包括接待，安全，审计接待组，部门负责人主管以及所有受影响区域联络人(包括第三方和合同商)。
- 5.2.1.3 安全和接待人员必须经过场地安全程序培训，包括保护商业机密信息（例如：禁止摄像等）。

5.2.2 审计官需要的文件信息

- 5.2.2.1 接到审计官的资料要求后，应当引起重视，记录收到资料要求的日期，分配责任人，确定资料收集的时间，确保资料在要求的时间前准备完善。

5.3 迎审团队的建立

审计前准备时建立迎审团队。

- 5.3.1 通常质量负责人负责组成迎审团队，通常根据检查范围来组成，团队成员可以根据需要进行增减和调整，应包括，准备室组长、记录员和联络员等。

5.4 迎审团队的培训

- 5.4.1 对检查可能涉及的人员进行必要的培训，如回答问题的技巧等。

5.5 现场审计过程中配合检查员的检查

5.5.1 对检查员提问进行回答时：

- 5.5.1.1 不能拒绝；
- 5.5.1.2 确实不会回答时，可将问题转交给更熟知该问题的人员回答。
- 5.5.1.3 不要回答在本岗位之前所从事的岗位的问题。
- 5.5.1.4 只回答和本人岗位相关的问题。
- 5.5.1.5 回答问题时避免出现的话语
  - 5.5.1.5.1 我想这可能是…
  - 5.5.1.5.2 是的，通常是…
  - 5.5.1.5.3 那不是我的问题…
  - 5.5.1.5.4 那太贵了…

### 参考文献

- [1] 《药品生产质量管理规范（2010年修订）》
  - [2] 《药品经营质量管理规范》
  - [3] 《药品注册管理办法》
  - [4] 《药品说明书和标签管理规定》
  - [5] 《药物非临床研究质量管理规范》
  - [6] 《药品进口管理办法》
  - [7] 《药品网络销售监督管理办法》
  - [8] 《处方药与非处方药分类管理办法（试行）》
  - [9] 《医疗机构制剂注册管理办法（试行）》
  - [10] 《药品不良反应报告和监测管理办法》
  - [11] 《药品类易制毒化学品管理办法》
-