

ICS 55.180.99  
CCS C 00

**T/GDPA**  
**广 东 省 药 学 会 团 体 标 准**

T/GDPA X—2025

**药用辅料生产质量管理审核指南**

Guide for Pharmaceutical Excipient GMP Audit

(征求意见稿)

2025-X-X 发布

2025-X-X 实施

广东省药学会 发布

## 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。

本文件由广东省药品检验所（国家药品监督管理局药用辅料质量控制与评价重点实验室）提出。

本文件由广东省药学会团体标准委员会归口。

本文件起草单位：广东省药品检验所（国家药品监督管理局药用辅料质量控制与评价重点实验室）、广东省药学会药用辅料专委会、国际药用辅料协会（中国）有限公司、广东省医药合规促进会。

本文件主要起草人：陈英、李艺、林孜、王粟明、王昱、叶秀金、卢焯雄、徐晓枫、刘晓海、王海、高闪、王彩媚、伍伟聪、刘容、郭雅娟。

本文件指导专家：吴群锐、邹玉婷、李华、邓锋、陈昱、杨德忠、王淼。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别这些专利的责任。



## 引 言

为贯彻执行国家药监局发布的《药品上市许可持有人落实药品质量安全主体责任监督管理规定》（2022年第126号），落实药品上市许可持有人（以下简称“持有人”）的质量主体责任，持有人应当对药用辅料（以下简称“辅料”）供应商进行审核，辅料生产现场检查应按照国家药监局发布的《药品生产质量管理规范（2010年修订）》药用辅料附录（2025年第1号公告）（以下简称“辅料GMP规范”）开展，广东省药学会发布的团体标准《药用辅料生产质量管理规范工作指南》（T/GDPA 1-2024）（以下简称“辅料GMP工作指南”）可以适当参考，以保证购进和使用的辅料符合药用要求和预定用途，并符合辅料GMP规范以及有关辅料关联审评审批等法律法规的要求。

本文件旨在帮助持有人加强对辅料生产企业的审核；也可作为辅料生产企业进行内部审核时及时发现GMP质量体系与产品质量方面的问题和研究对策。



# 药用辅料生产质量管理审核工作指南

## 1 范围

本文件是以质量风险管理原则为基础，识别药用辅料生产质量管理审核工作的关键点，明确现场检查要点，指导持有人或第三方审核机构有序合规地开展对辅料生产企业的审核，以保证持有人购进和使用的辅料符合药用要求和预定用途，并符合辅料GMP规范以及有关辅料关联审评审批等法律法规的要求。

本文件适用于对辅料生产企业质量管理体系开展审核工作。

## 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。

卫生部令第79号 药品生产质量管理规范（2010年修订）

国家药监局2025年第1号 药品生产质量管理规范（2010年修订）药用辅料附录

## 3 质量风险管理原则

3.1 以质量风险管理原则为基础，识别和评估辅料及其供应商的风险因素，确定辅料供应商审核的要点。持有人可基于辅料在药品的实际使用情况，识别和评估每种辅料的质量属性、安全性及其在药品中应用的相关风险，需考虑的内容包括但不限于以下内容。

### 3.1.1 根据每种辅料在药品中的使用需考虑的因素

- a) 药品剂型和用途
- b) 辅料在药品中的作用
- c) 辅料在药品成分中的占比
- d) 对药品关键质量属性已知或潜在的影响
- e) 辅料是否为单一组分
- f) 患者日摄入辅料量
- g) 与患者安全相关的其它因素；

### 3.1.2 在 3.1.1 的基础上识别和评估辅料生产过程的风险因素

- a) 物料关键质量属性
- b) 危害风险
  - 1) 物理危害：金属异物、非金属异物
  - 2) 化学危害：溶剂、金属元素、交叉污染
- c) 生物危害
  - 1) 传染性海绵状脑病和牛海绵状脑病 (TSE/BSE) 风险
  - 2) 病毒污染风险
  - 3) 微生物或内毒素/热原污染风险
  - 4) 血液污染

### 3.1.3 控制措施需考虑的因素

- a) 人员健康
- b) 设备
- c) 物料控制
- d) 生产环境控制
- e) 共线生产
- f) 贮存和运输条件

- g) 供应链复杂程度
- h) 辅料稳定性
- i) 包装完整性

3.2 持有人对辅料的风险识别、分析、评估应考虑辅料生产和使用的全过程，涵盖起始原材料、辅料生产、销售、使用等各个环节。供应商管理应基于质量风险管理原则，对辅料进行分类分级管理。

#### 4 GMP 审核关键点

##### 4.1 防止污染和交叉污染的措施

在辅料生产过程中会因各种反应而产生杂质，因此严格的过程控制对于最大限度地降低杂质水平、减少从生产设备和环境引入的污染风险是至关重要。评估防止污染和交叉污染的措施是否充分和有效，应考虑以下风险因素：

- a) 人员
- b) 原材料形态（如液态或固态）、原材料性质（如高致敏性或毒性）
- c) 设备类型（如敞开或密闭）
 

注意：工厂中的封闭系统在装料和/或卸料时通常不会关闭。
- d) 设备设施、生产区域的使用情况（如共线或专用）
- e) 生产类型（如连续生产或间歇生产）
- f) 生产环境洁净级别
- g) 包装操作和包装系统
- h) 清洁方式

##### 4.2 变更控制

4.2.1 充分了解辅料生产全过程，并对可能影响辅料质量的变更进行有效控制，以保证不同批次辅料的质量一致性。

4.2.2 检查变更清单或台账，抽查变更的评估、实施、跟踪、关闭和效果评价，确认质量管理部门是否负责变更的控制管理和审批，涉及影响产品质量的重大变更在实施前是否及时通知客户和监管机构（如适用）。

4.2.3 变更类型的确定是否合理，是否从变更的性质、范围、对产品质量潜在影响的程度等方面进行分析。

4.2.4 变更的评估是否分析变更对产品质量的潜在影响，是否进行相关验证、额外的检验和稳定性考察等。

4.2.5 变更实施时，是否确保与变更相关的文件均已修订，所有与变更有关的文件和记录已妥善保管。

##### 4.3 偏差处理

4.3.1 产品放行前是否所有与该批产品有关的偏差均已有明确的解释或说明，或者已经过彻底调查和适当处理；如偏差还涉及其他批次产品，是否一并处理。

4.3.2 重大偏差的调查应开展对辅料质量影响的评估，是否进行额外的检验、对产品有效期影响的分析和稳定性考察等。

4.3.3 检验结果超标的调查是否充分，除非查明原检验结果有误，否则不得对样品进行复检并只根据复检结果合格而出具合格报告；是否采取必要的措施以防止错误重复出现。

##### 4.4 不合格处理

能否确保对不合格物料、中间产品和成品的充分控制，未经质量管理负责人批准不得用于生产或销往客户；是否调查清楚发生不合格的原因，是否按规定处理、监督和记录。

##### 4.5 投诉管理

客户投诉处理是否按规定的程序有效执行，客户对投诉处理的结果是否满意，是否有重复性投诉。针对质量投诉，如报告辅料的某些性能不达标或不适合制剂生产，这些问题可能是辅料生产过程中引入的杂质或批间质量不一致引起的，是否开展合理的质量评估、支持数据是否充分，是否采取措施并有效实施。

##### 4.6 数据完整性

4.6.1 可参考《药品记录与数据管理要求（试行）》的要求，以保证辅料研制、生产、经营活动全过程的信息真实、准确、完整和可追溯。

4.6.2 采用计算机（化）系统生成记录或数据的，应强调每条记录的唯一标识和启用计算机审计跟踪。

#### 4.7 可追溯

建立物料的批次/编号管理系统，以实现物料的双向追溯；每批产品编制唯一的批号，使其能够从生产到放行进行跟踪，确保批次相关记录的可追溯性，以方便产品的查询和调查，这也是GMP的关键要求。

#### 4.8 培训

是否制订培训方案或计划，并经过生产管理负责人或质量管理负责人审核或批准，是否按计划实施培训；培训内容是否与岗位要求相适应，是否包括与辅料相关的法律法规、专业技能、卫生知识、岗位职责、岗位操作等；培训后是否进行培训效果评价或考核，是否确保考核合格后方可上岗。

#### 4.9 确认和验证

是否有文件化的确认和验证审批流程；是否有正式的风险评估确定确认或验证的范围和程度；是否对可能影响产品质量的厂房、设施和设备进行了适当的确认；是否通过工艺验证或过程分析技术确保工艺的稳定可靠；是否对清洁方法进行验证，证明方法的有效性和合理性；是否对无菌或灭菌工艺进行了定期再验证。

### 5 现场检查要点

5.1 根据审核目的和辅料在药品中应用的风险程度确定审核范围，通常应检查辅料生产过程的关键阶段，以确定辅料生产商是否能有效控制生产过程，确保生产过程的稳定性。此外，还应评估辅料生产商交付产品的能力，是否能确保产品质量可控、始终如一地提供符合质量标准的产品。

#### 5.2 生产关键阶段可以包括但不限于以下操作过程

- a) 涉及所需分子、溶剂、惰性载体或载体的相变（如溶解、结晶、蒸发、干燥、升华、蒸馏或吸收）
- b) 相分离（如过滤或离心）
- c) 涉及所需分子的化学变化（如水合、乙酰化或成盐反应中生成的水的去除或添加）
- d) 对含有该分子的溶液进行调整（如pH值调整或黏度调整）
- e) 添加辅料成分、中间体和回收物料的精确称量（如称重或测量体积）
- f) 多组分混合
- g) 对比表面积、粒度或批次均匀性的改变（如粉碎、凝聚或混合）

#### 5.3 检查要点

下述检查要点不可能详尽所有检查细节，也不可能包括每种辅料详细的具体特征，辅料生产现场检查应根据审核目的和辅料GMP规范进行，可适当参考辅料GMP工作指南，评估辅料生产商生产质量管理体系的执行是否规范。下表仅作为现场审核时的参考，持有人应严格遵循风险评估的理念，对与质量相关联的风险点需重点关注和检查确认。

一、机构与人员		
序号	检查项目	检查要点
1	企业组织机构	是否能提供企业组织机构图；组织机构与部门设置是否合理，是否与企业规模和生产模式相适应；质量管理部门是否独立，并有效履行质量保证和质量控制的职责。
2	部门及岗位职责	是否书面规定了每个部门和每个岗位的职责，是否与实际执行相符；职责委托他人是否已采取合理控制措施，是否发生质量管理部门人员将职责（除取样）委托给其他部门的人员。
3	关键人员	质量管理负责人和生产管理负责人是否互不兼任，资质是否符合要求，是否具有相关专业和从业经验，是否能胜任相关工作。

4	培训	是否制订培训计划，是否按计划开展培训，是否评价培训效果，是否保存培训记录。
5	人员卫生	是否按规定进行体检；现场人员着装、卫生是否符合规定。
<b>二、厂房与设施</b>		
序号	检查项目	检查要点
1	厂房设施	厂房设施的运行、清洁和维护是否可避免对产品的污染、交叉污染、混淆和差错的风险；多产品共用前是否开展可行性评估。
2	生产区	是否按照工艺合理布局；是否根据药用辅料的用途和特点确定对生产厂房和设施的洁净度级别要求；洁净区是否符合相应的洁净度要求，是否开展定期监测。
3	仓储区	贮存条件（如温湿度、避光）是否与规定的一致；区域划分是否合理、标识是否清晰；不合格的物料或产品是否隔离存放。
4	质量控制区	实验室的设置是否能满足检验要求。
5	其他	废弃物的处理是否符合规定。
<b>三、设备</b>		
序号	检查项目	检查要点
1	总则	设备的设计、选型、安装、改造和维护是否符合预定用途；是否制订设备使用、清洁、维护和维修的操作规程，并与实际操作相符，以及生产设备是否在确认的参数范围内使用，设备清洁是否能防止对产品的污染；关键设备是否进行确认。
2	工艺用水、用气	工艺用水、用气是否能符合产品工艺要求，是否开展定期监测。
3	计量仪器	是否配备有适当量程和精度的衡器、量具、仪器和仪表，是否按照文件规定进行校准和检查。
4	计算机化系统	计算机化系统是否适合其预期目的；是否防止未授权的用户访问系统；数据是否满足真实性和可追溯性的要求，是否定期备份。
<b>四、文件管理</b>		
序号	检查项目	检查要点
1	总则	是否建立包括质量方针在内的完整的质量管理体系文件；文件制订、批准、分发等操作是否按照文件管理规程执行，现场使用的文件是否为批准的现行版本；记录填写是否及时、准确、可追溯；是否规定文件和记录的保存期限并执行；是否允许电子签名的使用，电子签名是否真实、安全。
2	工艺规程	每种辅料是否制订工艺规程，是否明确生产使用的每种原材料或中间产品的投料量或投料比、生产操作步骤和工艺参数范围。
3	批记录	主生产指令是否经过质量部门的复核和发放至生产车间；是否记录每批产品生产和质量控制相关的所有信息，是否真实、可追溯生产全过程；记录是否与批准的工艺规程和相关操作规程的要求相符合。
<b>五、物料与产品</b>		
序号	检查项目	检查要点
1	总则	是否建立批/编号管理或其他途径，实现对辅料生产过程中所使用的物料追溯；物料的采购、接收、储存、发放是否符合规定，物料和产品的标识是否清晰、正确；辅料包装的标签是否完整；对不合格的物料、中间产品和成品是否进行调查、评估和制订处理方案，处理是否经质量管理负责人或其授权人员批准，并有记录。
2	供应商	是否对生产用物料供应商的确定及变更进行质量评估，必要时是否对主要物料供应商（尤其是生产商）的质量体系进行现场质量审核；质量管理部门是否根据质量评估和审核情况批准合格供应商名单，并发放给相关部门；是否与主要物料供应商签订质量协议；是否建立供应商质量档案。
<b>六、确认与验证</b>		

序号	检查项目	检查要点
1	生产厂房、设施及设备	生产厂房、设施及设备是否通过合适的确认过程以确保其符合预期用途。
2	生产工艺	采用新的生产处方或生产工艺前, 是否通过工艺验证以确定产品的关键质量属性、影响产品关键质量属性的关键工艺参数、常规生产和工艺控制中的关键工艺参数范围, 证明工艺的稳定性, 确保常规生产的适用性; 取样是否具有代表性。
3	设备清洁	主要设备、容器清洁消毒方法是否开展验证并证明其有效性。
4	再确认/再验证	是否按文件规定定期开展再确认/再验证。

### 七、生产管理

序号	检查项目	检查要点
1	产品批号	每批产品是否编制唯一的批号以确保可追溯性; 批号的划分是否符合规定。
2	生产环境	生产过程是否在受控条件下持续稳定地运行, 是否有足够地措施保护产品和物料免受微生物或其他污染; 生产洁净区是否进行生产环境监测并记录。
3	中间控制	是否按文件规定进行生产的中间检查、取样和检测, 防止不合格的中间产品流入下道工序。
4	回收	是否按照文件规定进行物料和溶剂的回收、检测和记录, 并证明不会对产品质量有不利影响。
5	混合	辅料或中间产品混合是否进行控制并有记录; 混合后的批次是否进行检验; 是否确保不合格批次不与合格批次相互混合; 混合批次的有效期/复验期的确定是否经过充分科学的论证。
6	包装	是否按照文件规定操作, 避免发生混淆或贴错标签等差错。
7	复核	关键原料的称量或分装操作是否有复核, 以核实所用物料正确无误。
8	物料平衡	每批产品是否按规定检查产量和物料平衡, 确保物料平衡符合设定的限度。
9	清场	是否按文件规定进行清场并记录; 更换品种时, 是否对设备进行彻底的清洁, 以防止污染和交叉污染。
10	标识	现场的各类标识是否清晰, 以防止混淆和差错。

### 八、质量控制与质量保证

序号	检查项目	检查要点
1	实验室管理	是否根据质量标准制定检验规程; 是否按照取样规程进行取样, 取样样品是否具有代表性; 是否按照检验规程进行检验和有可追溯的记录, 并出具检验报告; 是否按照规定进行产品留样; 标准品或对照品、试剂、试液、培养基和检定菌是否按照规定进行管理, 标识是否清晰正确, 并有记录和可追溯; 培养基是否进行适用性检查。
2	检验方法	是否按照批准的方法完成辅料所必需的检验; 采用新的或法定标准均未收载的检验方法、变更检验方法等是否按规定对检验方法进行验证。
3	放行	是否按照规定进行物料和产品放行; 每批产品均是否由质量管理负责人或其授权人员签名批准放行。
4	稳定性考察	是否制定稳定性考察计划, 并定期进行测试和记录。稳定性数据是否可以支持辅料的预期使用期限。
5	变更	是否按照规定对所有影响产品质量的变更进行评估、实施、跟踪、关闭和效果评价; 涉及影响产品质量的重大变更是否在实施前通知客户和监管机构; 质量管理部门是否负责变更控制管理, 并保存所有变更相关的文件和记录。
6	偏差	是否按照规定对偏差进行评估、处理和记录; 重大偏差是否质量管理部门是否负责调查。
7	返工和重新加工	是否严格按照规定对返工或重新加工过程进行调查、评估和记录; 是否证明返工后的产物符合质量标准, 并不低于其它合格产品, 且造成返工辅料不合格的

		原因并非工艺缺陷；是否按照经验证的操作规程进行重新加工，是否证明重新加工后的产物与原工艺生产的产品质量相同；返工或重新加工是否经过质量部门审批。
8	客户投诉	是否按照规定对投诉进行登记、评价、调查、处理和记录。
9	客户管理	是否按规定评估与客户签订的购销合同，确保合同的准确性和有效性；是否配合客户审核，并对审核结果及时反馈。
10	召回	是否定期对召回系统的有效性进行评估。
<b>九、委托生产与委托检验</b>		
序号	检查项目	检查要点
1	总则	委托双方是否签订书面合同和质量协议，明确规定各方责任和义务、委托生产或委托检验的内容及相关的技术事项；是否确保委托双方质量管理体系有效衔接和有效沟通；合同的内容是否涵盖了从物料采购到成品放行全过程的活动。
2	委托方	委托方是否设立与研发、生产、销售、客户投诉和客户管理服务等相关的管理部门；是否配备足够的管理人员，关键人员的资质是否符合规定；是否对受托方的条件和能力进行现场评估；对受托方的监督是否符合规定；对偏差的调查和处理、变更控制是否按規定执行；是否负责产品上市放行，放行前是否经质量管理人员批准；是否对受托方进行定期现场审核。
3	受托方	受托方是否按照质量协议和辅料 GMP 规范的要求组织生产；是否配合委托方的审核，并对审核发现的缺陷落实整改。
<b>十、产品发运与召回</b>		
序号	检查项目	检查要点
1	总则	每批产品的发运是否记录并可追溯；是否评估召回系统的有效性；存在安全隐患的产品是否实施召回。
<b>十一、分析与改进</b>		
序号	检查项目	检查要点
1	总则	是否进行定期的回顾和科学合理的数据分析，以有效控制辅料批内批间的差异，持续改进质量管理体系、产品质量和生产工艺；是否按照规定定期组织对企业进行自检，不符合项是否及时采取纠正和预防措施。

## 6 现场审核文件要求

- 6.1 辅料质量风险管理应结合到持有人的生产质量管理体系中，持有人应针对辅料所适用的辅料 GMP 规范的要求和风险评估以确定审核要求，提供给审核人员开展检查。
- 6.2 审核人员在实施检查前，应当根据审核要求制定检查方案，明确检查事项、时间和检查方式等，并与辅料生产商进行充分沟通和确认。审核人员应当严格按照检查方案实施检查，并如实做好检查记录。现场检查时，检查方案如需变更的，应结合质量安全风险情况进行综合评估，并经持有人质量管理人员批准方可变更。
- 6.3 审核人员应当对现场检查情况进行分析汇总，基于充分的风险评估基础上作出审核结论，并根据审核结果对检查中发现的问题与辅料生产商进行充分沟通和确认。应考虑与辅料生产商共享审核所产生的相关信息或风险评估，以促进其持续改进。

## 7 现场审核程序

- 7.1 审核人员可由 GMP 质量专家、检验人员、工艺技术人员、设备工程师和其他与审核范围和目的相适应的人员组成，应具备符合要求的资质和能力。审核人员应当严格遵守保密规定，不得泄露被检查企业的技术或者商业秘密等信息。

### 7.2 审核依据

以辅料 GMP 规范为准则, 可适当参考辅料 GMP 工作指南。

### 7.3 审核流程

#### 7.3.1 审核前的准备工作

成立审核组, 制订审核计划或方案

#### 7.3.2 审核通知

审核组与辅料供应商进行沟通和明确供应商需要提前准备的工作。

建议审核前将《供应商调查表》发给供应商填写, 审核组根据供应商填写的调查表进一步了解供应商的基本情况, 再结合质量风险管理原则制订审核重点。

#### 7.3.3 实施现场审核

审核组按照审核计划或方案落实分工及开展现场审核, 现场审核流程如下:

##### a) 首次会议

明确本次审核的目的、范围、要求等; 供应商介绍企业概况; 双方对本次审核工作进行沟通交流等。

##### b) 现场检查

包括但不限于厂房设施、公用系统、设备、生产区、仓储区、检验区的检查。

##### c) 资料检查

包括但不限于辅料生产质量管理体系文件和记录的检查。

##### d) 末次会议

审核组汇报审核情况、审核结论、缺陷项及整改建议; 双方对汇报内容讨论交流; 确认前次审核缺陷整改是否已完成等。

#### 7.3.4 制订审核报告、缺陷整改通知

审核组基于现场审核情况及风险评估作出审核结论, 并完成审核报告, 同时对缺陷项目进行描述并通知供应商。

#### 7.3.5 整改计划或报告

供应商针对缺陷项目进行整改, 制订整改计划或报告, 并及时反馈给审核组。供应商后续应按照整改计划提供书面的整改支持性材料, 并经审核组确认符合要求后才可结束此次审核。如供应商提供的整改计划或整改结果始终不能满足审核组要求, 应重新评估审核结论, 必要时更新审核结论并以文件形式记录。

#### 7.3.6 注意事项

##### a) 审核员应遵守双方约定的保密要求;

##### a) 审核员应遵守职业道德准则, 秉持客观、公正、友好的态度;

##### b) 审核员应遵守供应商的安全指引和管理规定;

##### c) 拍照前应征得供应商同意;

##### d) 应明确审核范围, 质量审核通常不涉及环保、消防等范畴;

##### e) 如多个企业联合审核, 应协商好检查路线, 尽量减少对供应商的生产影响

##### f) 所有的区域都应有适当的照明, 确保满足生产操作要求。

### 7.4 缺陷描述要点

#### 7.4.1 缺陷描述应能真实、客观反映被检查企业的实际情况, 避免使用带有偏见、夸大、推测的语句;

#### 7.4.2 缺陷中如涉及的文件、设备、人员、物料等时, 应写明相关信息, 如文件名称及编号、设备名称及编号、人员姓名及岗位、物料规范名称及批号等; 涉及不同品种或相同品种不同规格的, 应写明具体品种和规格;

#### 7.4.3 缺陷内容可包括问题缺陷、检查证据, 以及违反规范或指南的条款号等。

### 7.5 缺陷类型

#### 7.5.1 现场审核中发现的缺陷类型分为“严重缺陷”、“主要缺陷”和“一般缺陷”, 其风险等级依次降低, 即风险高为“严重缺陷”, 风险较高为“主要缺陷”, 风险一般为“一般缺陷”。(具体举例见附件 1~3)。

### 7.5.2 严重缺陷

严重缺陷是指与辅料 GMP 要求有严重偏离, 产品可能严重影响药品质量的缺陷。属于下列情形之一的为严重缺陷:

- a) 与药用辅料 GMP 要求有严重偏离, 给产品质量带来严重风险的;
- b) 导致药品产生严重质量缺陷, 可能对药品使用者造成危害或存在健康风险;
- c) 存在文件、数据、记录等不真实的情况;
- d) 存在多项关联的主要缺陷, 经综合分析表明质量管理体系中某一系统不能有效运行。

### 7.5.3 主要缺陷

主要缺陷是指与药用辅料 GMP 要求有较大偏离的缺陷。属于下列情形之一的主要缺陷:

- a) 与药用辅料 GMP 要求有较大偏离, 给产品质量带来较大风险的;
- b) 不能按要求放行产品, 或质量管理负责人不能有效履行其放行职责;
- c) 存在多项关联一般缺陷, 经综合分析表明质量管理体系中某一系统不完善。

### 7.5.4 一般缺陷

一般缺陷是指偏离药用辅料 GMP 要求, 但尚未达到严重缺陷和主要缺陷程度的缺陷。

## 7.6 风险评定原则

7.6.1 对现场审核所发现的缺陷, 应综合考虑药用辅料的品种特性、不同来源、生产工艺, 以及在药品中的作用等风险因素, 综合判定其风险高低。

### 7.6.2 风险评定应遵循以下原则

- a) 所评定的风险与缺陷的性质和出现次数有关。
- b) 所评定的风险与产品风险类别有关。
- c) 所评定的风险与企业的整改情况有关。

7.6.3 当企业重复出现前次检查发现的缺陷, 表明企业没有整改, 或没有采取适当的预防措施防止此类缺陷再次发生, 风险等级可根据具体情况上升一级。

注: 高风险药用辅料一般包括用于注射剂、眼用制剂、吸入制剂或其他无菌制剂等的药用辅料。

## 7.7 审核结论

7.7.1 只有一般缺陷, 或者所有主要和一般缺陷的整改情况证明企业能够采取有效措施进行改正的, 评定结果为“符合”;

7.7.2 有严重缺陷或有多项主要缺陷, 表明企业未能对产品生产全过程进行有效控制的, 或者主要和一般缺陷的整改情况或计划不能证明企业能够采取有效措施进行改正的, 评定结果为“不符合”。

## 8 缺陷举例

### 8.1 严重缺陷(举例)

8.1.1 本部分列举了部分严重缺陷, 但并未包含该类缺陷的全部。

#### 8.1.2 厂房与设施

- a) 空气净化系统在生产需要时不运行。
- b) 空气净化系统存在不足导致产生大范围交叉污染, 未及时采取有效的纠正预防措施, 仍继续生产。
- c) 洁净区内虫害严重。

#### 8.1.3 设备

- a) 用于高风险产品生产的关键设备未经确认符合要求, 且有证据表明其不能正常运行。
- b) 纯化水系统或/和注射用水系统不能正常运行, 难以保证稳定提供质量合格的工艺用水并造成产品质量受到影响。
- c) 有证据表明产品已被设备上的异物(如润滑油、机油、铁锈和颗粒)严重污染, 且未采取措施。
- d) 非专用设备用于高风险产品生产时, 生产设备的清洁方法未经有效验证。

- 8.1.4 生产管理
- a) 无书面的工艺规程或工艺规程与药审中心原辅包平台登记资料要求不一致, 或未按照登记信息要求组织生产。
  - b) 生产处方或生产批记录显示有重大偏差或重大计算错误, 导致产品不合格并投放到市场。
  - c) 伪造或篡改生产和包装指令、记录, 或不如实进行记录。
- 8.1.5 质量管理
- a) 未建立有效的质量管理系统, 质量管理部门不是明确的独立机构, 缺乏真正的质量决定权, 有证据表明质量管理部门的决定常被生产部门或管理层否决。
  - b) 有证据证明药用辅料不符合登记资料中规定的质量要求已上市放行并销售。
- 8.1.6 质量控制与质量保证
- a) 质量标准内容不完整, 批准放行销售前, 未按照质量标准完成对产品的全项检验。
  - b) 伪造/篡改或不如实记录检验结果/伪造检验报告。
  - c) 发生影响产品质量的重大变更(如结构组成、生产工艺、生产场地等)未进行研究, 未更新药审中心原辅包登记平台信息, 未及时告知药品上市许可持有人。
- 8.1.7 无菌产品
- a) 菌工艺未经验证。
  - b) 首次无菌检查不合格未进行彻底调查, 只根据复试结果批准放行产品。

## 8.2 主要缺陷(举例)

- 8.2.1 本附件列举了部分主要缺陷, 但并未包含该类缺陷的全部。
- 8.2.2 机构与人员
- a) 未配备足够数量并具有适当资质的人员履行质量管理部门或生产部门的职责, 导致生产质量管理多项工作未落于实处, 产生多次偏差或校验结果超标。
  - b) 关键岗位人员培训不足, 导致多次发生相关的GMP偏差。
  - c) 质量管理负责人和生产管理负责人互相兼任, 不能保证质量管理负责人独立履行职责。
- 8.2.3 厂房与设施
- a) 存在可能导致局部或偶发交叉污染的空气净化系统故障, 未进行维修即组织产品生产。
  - b) 高风险产品未对空气净化系统的过滤器更换、压差监控进行维护/定期确认。
  - c) 高风险产品的辅助系统(如: 纯蒸汽、压缩空气、氮气、捕尘等)未经确认符合要求。
  - d) 有证据表明洁净区内未密封的孔洞表面存在污染(长霉、霉斑、来自以往生产的粉尘等)。
  - e) 原材料取样没有足够的预防措施以防止原材料取样中的污染或交叉污染。
- 8.2.4 设备
- a) 设备未在规定的工艺参数范围内运行。
  - b) 用于关键生产工艺的设备未经确认符合要求。
  - c) 与无菌产品接触的设备或管道垫圈不密封。
  - d) 在线清洁(CIP)设备及在线灭菌(SIP)设备确认内容不完整, 不能证明其运行有效性。
  - e) 专用生产设备的清洁方法(包括分析方法)未经验证。
- 8.2.5 生产管理
- a) 未建立明确的划分产品生产批次的操作规程, 生产批次的划分不能够确保产品的可追溯性和质量均一性。
  - b) 关键生产工艺的验证研究/报告内容不完整(缺少评估/批准)。
  - c) 未严格执行清场管理要求, 导致上次生产的物料、产品流入本次生产, 发生差错或混淆。
  - d) 工艺规程上的主要变更未经批准/无书面记录。
  - e) 生产中的偏差无书面记录, 或未经质量管理部门批准。
  - f) 物料和产品标识、贮存不当, 引起混淆或差错。
  - g) 未经质量管理部门的批准, 生产人员即使用待包装产品、中间产品、原材料和包装材料。
- 8.2.6 质量控制和质量保证
- a) 设施、人员和检验仪器与生产规模不匹配。
  - b) 未建立产品质量标准。

- c) 质量管理部门未能正确核对生产与包装的文件记录，即批准放行产品。
- d) 偏差或超出趋势的情况未按照 SOP 正常调查并做书面记录。
- e) 产品未经质量管理部门批准放行即可销售。
- f) 未经质量管理部门事先批准即进行重新加工/返工操作。
- g) 可能影响产品质量的操作(如运输、贮存等)的 SOP 未经质量管理部门批准/未予以执行。
- h) 有变更管理行为，但未建立变更控制程序。
- i) 检验用实验室系统与现场控制[包括确认、操作、校验、环境和设备维护、标准品(对照品)、各种溶液以及记录保存]无法确保检验结果和所作结论准确、精密和可靠。
- j) 隔离和处理方式不当，会导致召回产品或退货产品重新发货销售。
- k) 发生了可能影响产品质量的变更(如原材料来源、生产过程控制、产品包装等变更)，未经质量管理部门批准，未更新药审中心原辅包登记平台信息或采取年度报告方式上报平台。
- l) 未对成品进行留样或留样数量不足。
- m) 当稳定性考察数据显示产品未到有效期就不符合质量标准时，未采取措施

#### 8.2.7 文件记录

- a) 重要文件、记录未进行有效保存，未按规定的保存期限保存。
- b) 批生产记录填写不完整、修改未签名或未注明原因，导致数据可追溯性不足等。

#### 8.2.8 十、无菌产品

- a) 采用无菌工艺生产的区域对 D 级洁净区域呈负压，D 级洁净区域对非洁净区呈负压。
- b) 房间洁净度等级测试的采样点不够/采样方法不正确。
- c) 采用无菌工艺灌装的产品在无菌灌装时，环境控制/微生物监控不充分。
- d) 厂房与设备的设计或维护未将污染/尘粒产生降到最小的限度。
- e) 纯化水与注射用水系统的维护不当。
- f) 清洁与消毒计划不正确。
- g) 最大限度减少污染或防止混淆的方式/预防措施不当。
- h) 未对产品内包装材料、容器和设备的清洁、灭菌、使用之间的间隔时限进行验证。
- i) 未考虑产品灭菌前的微生物污染水平。
- j) 生产开始到灭菌或过滤之间的间隔时限未经验证。
- k) 无菌检查样品数量不足或不能代表一个完整的生产周期。
- l) 未将灭菌柜每柜次装载的产品视为一个单独的批次进行取样/无菌检查样品未能涵盖所有柜次。
- m) 未使用纯化水作为注射用水系统和纯蒸汽发生器的源水

### 8.3 一般缺陷(举例)

#### 8.3.1 本附件列举了部分一般缺陷，但并未包含该类缺陷的全部。

#### 8.3.2 机构与人员

- a) 未建立管理组织机构图，未明确规定每个部门的职责。
- b) 生产管理负责人、质量管理负责人资质不符合要求，未明确关键人员的岗位职责。
- c) 未建立并执行培训规程，进入洁净区的工作人员未进行卫生和微生物等方面专门的培训。
- d) 未建立人员健康管理制度，未建立直接接触药用辅料人员的健康档案，未定期开展人员健康检查。
- e) 未建立并执行人员卫生操作规程，洁净区操作人员洁净服穿戴不规范，生产区、仓储区存放食品、饮料、香烟和个人用品等非生产用物品。

#### 8.3.3 厂房与设施

- a) 厂房无有效防止昆虫或者其他动物进入措施。
- b) 洁净区的内表面(墙壁、地面、天棚)存在裂缝，接口不严密。
- c) 未规定洁净区净化监测的周期、标准等要求。
- d) 仓储区不能够满足物料或者产品的贮存条件和安全贮存的要求 2、地漏敞口/无存水弯。
- e) 液体和气体的管道出口处无标志。

- f) 生产区内从事与生产无关的活动。
- g) 休息、更衣、洗手和盥洗设施设置不当，可能对产品造成污染。

#### 8.3.4 设备

- a) 设备与墙面的间距太小而无法清洁。
- b) 洁净区内固定设备的基座连接处未完全密封。
- c) 长期或频繁使用临时性的方法和装置进行维修。
- d) 有缺陷或不用的设备未移出或未贴上适当的标识。
- e) 未定期校准测量器具/无校准记录。
- f) 关键设备无使用记录。

#### 8.3.5 生产管理

- a) 未严格限制未经授权人员进入生产区域。
- b) 进入洁净区和无菌生产区的最多人数控制不当。
- c) 对接收物料的检查不完全。
- d) 未建立清场管理规程，生产结束后未及时进行清场。
- e) 产品生产时称量物料未经他人独立复核。
- f) 生产时的容器、主要设备及必要的操作室未标识生产中的产品或者物料名称、规格和批号。

#### 8.3.6 文件管理

- a) 未建立并执行文件管理操作规程，工作现场出现已撤销的或者旧版文件。
- b) 未建立记录管理操作规程，未明确记录的填写、复核、归档、销毁等管理要求。
- c) 记录填写更改时未签注姓名和日期，原有信息不可辨。
- d) 工艺规程内容不完善，缺少详细的生产步骤和工艺参数说明，所有中间控制方法及标准；中间产品、待包装产品的贮存要求等。
- e) 产品批生产记录可追溯性差，缺少所用主要设备和生产线的编号、中间控制或者实验室控制的结果、各工序操作区使用前后的清场记录等。
- f) 书面清洁规程内容不完整，但厂区处于可接受的清洁状态。

#### 8.3.7 质量管理

- a) 未建立质量方针和质量目标。
- b) 未建立自检管理规程，未按自检管理规程开展自查，未形成自检报告。
- c) 未建立质量管理体系管理评审规程，未按质量管理体系管理评审规程开展评审。

#### 8.3.8 质量控制与质量保证

- a) 未建立物料的质量标准，物料未完成必要的检验未经评估即批准放行。
- b) 无物料取样、检查和检验的 SOP 或相关 SOP 未经批准。
- c) 产品检验记录不完善，如未附检测的图表以及仪器检测图谱，检验人员未签字，未记录检验日期等。
- d) 未建立检验结果超标调查的操作规程。
- e) 过期/报废包装材料的处理不当。
- f) 无原材料留样或原材料留样数量不足。
- g) 留样的贮存条件不正确。
- h) 未建立检验结果超标调查的操作规程。
- i) 未建立变更管理规程。
- j) 未建立偏差处理的操作规程，偏差处理过程无记录。

#### 8.3.9 产品发运与召回

- a) 未建立发运记录或发运记录不完整。
- b) 未建立药用辅料退货的接收、保管、检验和处置的操作规程和记录。

#### 8.3.10 合同管理

未签订并保存质量协议。