药品生产现场检查手册目录

1. 药品生产监督管理办法 ……（1）
2. 药品生产质量管理规范(2010 年修订) ……（25）
3. 国家食品药品监督管理局公告……（93）
附录 1:无菌药品 ……（94）
附录 2:原料药 ……（115）
附录 3:生物制品 ……（130）
附录 4:血液制品 ……（141）
附录 5:中药制剂 ……（149）
3. 国家食品药品监督管理局关于发布《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》放射性药品附录的公告 ……（158）
附录 6:放射性药品 ……（159）
4. 国家食品药品监督管理总局
关于发布《药品生产质量管理
规范(2010 年修订)》中药
饮片等 3 个附录的公告 ……（167）
附录 7:中药饮片 ……（168）
附录 8:医用氧 ……（177）
附录 9:取样 ……（185）
5. 国家食品药品监督管理总局关于发布《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》计算机化系统和确认与验证两个附录的公告 ……（192）

附录 10:计算机化系统 …… (193)
附录 11:确认与验证 …… (199)
6. 总局关于发布《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》生化药品附录的公告 …… (211)
附录 12:生化药品 …… (212)
7. 国家药监局关于发布《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》临床试验用药品附录的公告 …… (221)
附录 13:临床试验用药品(试行)…… (222)
8. 国家药品监督管理局关于发布除菌过滤技术及应用指南等 3 个指南的通告 …… (237)
附件 1:除菌过滤技术及应用指南 …… (238)
附件 2:无菌工艺模拟试验指南(无菌原料药) … (257)
附件 3:无菌工艺模拟试验指南(无菌制剂) …… (277)
9. 食品药品监管总局关于印发药品生产现场检查风险评定指导原则的通知 …… (298)
1. 严重缺陷(举例) …… (302)
2. 主要缺陷(举例) …… (304)
3. 一般缺陷 (举例) …… (310)

国家市场监督管理总局令

第 28 号

《药品生产监督管理办法》已于 2020 年 1 月 15 日经国家市场监督管理总局 2020 年第 1 次局务会议审议通过，现予公布，自 2020 年 7 月 1 日起施行。

局长　肖亚庆

2020 年 1 月 22 日

药品生产监督管理办法

（2020 年 1 月 22 日国家市场监督管理总局令第 28 号公布）

第一章　总　则

第一条　为加强药品生产监督管理，规范药品生产活动，根据《中华人民共和国药品管理法》（以下简称《药品管理法》）、《中华人民共和国中医药法》、《中华人民共和国疫苗管理法》（以下简称《疫苗管理法》）、《中华人民共和国行政许可法》、《中华人民共和国药品管理法实施条例》等法律、行政法规，制定本办法。

第二条　在中华人民共和国境内上市药品的生产及监督管理活动，应当遵守本办法。

第三条　从事药品生产活动，应当遵守法律、法规、规章、

标准和规范，保证全过程信息真实、准确、完整和可追溯。

从事药品生产活动，应当经所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门批准，依法取得药品生产许可证，严格遵守药品生产质量管理规范，确保生产过程持续符合法定要求。

药品上市许可持有人应当建立药品质量保证体系，履行药品上市放行责任，对其取得药品注册证书的药品质量负责。

中药饮片生产企业应当履行药品上市许可持有人的相关义务，确保中药饮片生产过程持续符合法定要求。

原料药生产企业应当按照核准的生产工艺组织生产，严格遵守药品生产质量管理规范，确保生产过程持续符合法定要求。

经关联审评的辅料、直接接触药品的包装材料和容器的生产企业以及其他从事与药品相关生产活动的单位和个人依法承担相应责任。

第四条 药品上市许可持有人、药品生产企业应当建立并实施药品追溯制度，按照规定赋予药品各级销售包装单元追溯标识，通过信息化手段实施药品追溯，及时准确记录、保存药品追溯数据，并向药品追溯协同服务平台提供追溯信息。

第五条 国家药品监督管理局主管全国药品生产监督管理工作，对省、自治区、直辖市药品监督管理部门的药品生产监督管理工作进行监督和指导。

省、自治区、直辖市药品监督管理部门负责本行政区域内的药品生产监督管理，承担药品生产环节的许可、检查和处罚等工作。

国家药品监督管理局食品药品审核查验中心（以下简称核查中心）组织制定药品检查技术规范和文件，承担境外检

查以及组织疫苗巡查等，分析评估检查发现风险、作出检查结论并提出处置建议，负责各省、自治区、直辖市药品检查机构质量管理体系的指导和评估。

国家药品监督管理局信息中心负责药品追溯协同服务平台、药品安全信用档案建设和管理，对药品生产场地进行统一编码。

药品监督管理部门依法设置或者指定的药品审评、检验、核查、监测与评价等专业技术机构，依职责承担相关技术工作并出具技术结论，为药品生产监督管理提供技术支撑。

第二章　生产许可

第六条　从事药品生产，应当符合以下条件：

（一）有依法经过资格认定的药学技术人员、工程技术人员及相应的技术工人，法定代表人、企业负责人、生产管理负责人（以下称生产负责人）、质量管理负责人（以下称质量负责人）、质量受权人及其他相关人员符合《药品管理法》《疫苗管理法》规定的条件；

（二）有与药品生产相适应的厂房、设施、设备和卫生环境；

（三）有能对所生产药品进行质量管理和质量检验的机构、人员；

（四）有能对所生产药品进行质量管理和质量检验的必要的仪器设备；

（五）有保证药品质量的规章制度，并符合药品生产质量管理规范要求。

从事疫苗生产活动的，还应当具备下列条件：

（一）具备适度规模和足够的产能储备；

（二）具有保证生物安全的制度和设施、设备；

（三）符合疾病预防、控制需要。

第七条 从事制剂、原料药、中药饮片生产活动，申请人应当按照本办法和国家药品监督管理局规定的申报资料要求，向所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门提出申请。

委托他人生产制剂的药品上市许可持有人，应当具备本办法第六条第一款第一项、第三项、第五项规定的条件，并与符合条件的药品生产企业签订委托协议和质量协议，将相关协议和实际生产场地申请资料合并提交至药品上市许可持有人所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门，按照本办法规定申请办理药品生产许可证。

申请人应当对其申请材料全部内容的真实性负责。

第八条 省、自治区、直辖市药品监督管理部门收到申请后，应当根据下列情况分别作出处理：

（一）申请事项依法不属于本部门职权范围的，应当即时作出不予受理的决定，并告知申请人向有关行政机关申请；

（二）申请事项依法不需要取得行政许可的，应当即时告知申请人不受理；

（三）申请材料存在可以当场更正的错误的，应当允许申请人当场更正；

（四）申请材料不齐全或者不符合形式审查要求的，应当当场或者在五日内发给申请人补正材料通知书，一次性告知申请人需要补正的全部内容，逾期不告知的，自收到申请材料之日起即为受理；

（五）申请材料齐全、符合形式审查要求，或者申请人按

照要求提交全部补正材料的，予以受理。

省、自治区、直辖市药品监督管理部门受理或者不予受理药品生产许可证申请的，应当出具加盖本部门专用印章和注明日期的受理通知书或者不予受理通知书。

第九条 省、自治区、直辖市药品监督管理部门应当自受理之日起三十日内，作出决定。

经审查符合规定的，予以批准，并自书面批准决定作出之日起十日内颁发药品生产许可证；不符合规定的，作出不予批准的书面决定，并说明理由。

省、自治区、直辖市药品监督管理部门按照药品生产质量管理规范等有关规定组织开展申报资料技术审查和评定、现场检查。

第十条 省、自治区、直辖市药品监督管理部门应当在行政机关的网站和办公场所公示申请药品生产许可证所需要的条件、程序、期限、需要提交的全部材料的目录和申请书示范文本等。

省、自治区、直辖市药品监督管理部门颁发药品生产许可证的有关信息，应当予以公开，公众有权查阅。

第十一条 省、自治区、直辖市药品监督管理部门对申请办理药品生产许可证进行审查时，应当公开审批结果，并提供条件便利申请人查询审批进程。

未经申请人同意，药品监督管理部门、专业技术机构及其工作人员不得披露申请人提交的商业秘密、未披露信息或者保密商务信息，法律另有规定或者涉及国家安全、重大社会公共利益的除外。

第十二条 申请办理药品生产许可证直接涉及申请人与

他人之间重大利益关系的，申请人、利害关系人依照法律、法规规定享有申请听证的权利。

在对药品生产企业的申请进行审查时，省、自治区、直辖市药品监督管理部门认为涉及公共利益的，应当向社会公告，并举行听证。

第十三条 药品生产许可证有效期为五年，分为正本和副本。药品生产许可证样式由国家药品监督管理局统一制定。药品生产许可证电子证书与纸质证书具有同等法律效力。

第十四条 药品生产许可证应当载明许可证编号、分类码、企业名称、统一社会信用代码、住所（经营场所）、法定代表人、企业负责人、生产负责人、质量负责人、质量受权人、生产地址和生产范围、发证机关、发证日期、有效期限等项目。

企业名称、统一社会信用代码、住所（经营场所）、法定代表人等项目应当与市场监督管理部门核发的营业执照中载明的相关内容一致。

第十五条 药品生产许可证载明事项分为许可事项和登记事项。

许可事项是指生产地址和生产范围等。

登记事项是指企业名称、住所（经营场所）、法定代表人、企业负责人、生产负责人、质量负责人、质量受权人等。

第十六条 变更药品生产许可证许可事项的，向原发证机关提出药品生产许可证变更申请。未经批准，不得擅自变更许可事项。

原发证机关应当自收到企业变更申请之日起十五日内作出是否准予变更的决定。不予变更的，应当书面说明理由，并

告知申请人享有依法申请行政复议或者提起行政诉讼的权利。

变更生产地址或者生产范围，药品生产企业应当按照本办法第六条的规定及相关变更技术要求，提交涉及变更内容的有关材料，并报经所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门审查决定。

原址或者异地新建、改建、扩建车间或者生产线的，应当符合相关规定和技术要求，提交涉及变更内容的有关材料，并报经所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门进行药品生产质量管理规范符合性检查，检查结果应当通知企业。检查结果符合规定，产品符合放行要求的可以上市销售。有关变更情况，应当在药品生产许可证副本中载明。

上述变更事项涉及药品注册证书及其附件载明内容的，由省、自治区、直辖市药品监督管理部门批准后，报国家药品监督管理局药品审评中心更新药品注册证书及其附件相关内容。

第十七条 变更药品生产许可证登记事项的，应当在市场监督管理部门核准变更或者企业完成变更后三十日内，向原发证机关申请药品生产许可证变更登记。原发证机关应当自收到企业变更申请之日起十日内办理变更手续。

第十八条 药品生产许可证变更后，原发证机关应当在药品生产许可证副本上记录变更的内容和时间，并按照变更后的内容重新核发药品生产许可证正本，收回原药品生产许可证正本，变更后的药品生产许可证终止期限不变。

第十九条 药品生产许可证有效期届满，需要继续生产药品的，应当在有效期届满前六个月，向原发证机关申请重新

发放药品生产许可证。

原发证机关结合企业遵守药品管理法律法规、药品生产质量管理规范和质量体系运行情况，根据风险管理原则进行审查，在药品生产许可证有效期届满前作出是否准予其重新发证的决定。符合规定准予重新发证的，收回原证，重新发证；不符合规定的，作出不予重新发证的书面决定，并说明理由，同时告知申请人享有依法申请行政复议或者提起行政诉讼的权利；逾期未作出决定的，视为同意重新发证，并予补办相应手续。

第二十条 有下列情形之一的，药品生产许可证由原发证机关注销，并予以公告：

（一）主动申请注销药品生产许可证的；

（二）药品生产许可证有效期届满未重新发证的；

（三）营业执照依法被吊销或者注销的；

（四）药品生产许可证依法被吊销或者撤销的；

（五）法律、法规规定应当注销行政许可的其他情形。

第二十一条 药品生产许可证遗失的，药品上市许可持有人、药品生产企业应当向原发证机关申请补发，原发证机关按照原核准事项在十日内补发药品生产许可证。许可证编号、有效期等与原许可证一致。

第二十二条 任何单位或者个人不得伪造、变造、出租、出借、买卖药品生产许可证。

第二十三条 省、自治区、直辖市药品监督管理部门应当将药品生产许可证核发、重新发证、变更、补发、吊销、撤销、注销等办理情况，在办理工作完成后十日内在药品安全信用档案中更新。

第三章　生产管理

第二十四条　从事药品生产活动，应当遵守药品生产质量管理规范，按照国家药品标准、经药品监督管理部门核准的药品注册标准和生产工艺进行生产，按照规定提交并持续更新场地管理文件，对质量体系运行过程进行风险评估和持续改进，保证药品生产全过程持续符合法定要求。生产、检验等记录应当完整准确，不得编造和篡改。

第二十五条　疫苗上市许可持有人应当具备疫苗生产、检验必需的厂房设施设备，配备具有资质的管理人员，建立完善质量管理体系，具备生产出符合注册要求疫苗的能力，超出疫苗生产能力确需委托生产的，应当经国家药品监督管理局批准。

第二十六条　从事药品生产活动，应当遵守药品生产质量管理规范，建立健全药品生产质量管理体系，涵盖影响药品质量的所有因素，保证药品生产全过程持续符合法定要求。

第二十七条　药品上市许可持有人应当建立药品质量保证体系，配备专门人员独立负责药品质量管理，对受托药品生产企业、药品经营企业的质量管理体系进行定期审核，监督其持续具备质量保证和控制能力。

第二十八条　药品上市许可持有人的法定代表人、主要负责人应当对药品质量全面负责，履行以下职责：

（一）配备专门质量负责人独立负责药品质量管理；

（二）配备专门质量受权人独立履行药品上市放行责任；

（三）监督质量管理体系正常运行；

（四）对药品生产企业、供应商等相关方与药品生产相关

的活动定期开展质量体系审核，保证持续合规；

（五）按照变更技术要求，履行变更管理责任；

（六）对委托经营企业进行质量评估，与使用单位等进行信息沟通；

（七）配合药品监督管理部门对药品上市许可持有人及相关方的延伸检查；

（八）发生与药品质量有关的重大安全事件，应当及时报告并按持有人制定的风险管理计划开展风险处置，确保风险得到及时控制；

（九）其他法律法规规定的责任。

第二十九条 药品生产企业的法定代表人、主要负责人应当对本企业的药品生产活动全面负责，履行以下职责：

（一）配备专门质量负责人独立负责药品质量管理，监督质量管理规范执行，确保适当的生产过程控制和质量控制，保证药品符合国家药品标准和药品注册标准；

（二）配备专门质量受权人履行药品出厂放行责任；

（三）监督质量管理体系正常运行，保证药品生产过程控制、质量控制以及记录和数据真实性；

（四）发生与药品质量有关的重大安全事件，应当及时报告并按企业制定的风险管理计划开展风险处置，确保风险得到及时控制；

（五）其他法律法规规定的责任。

第三十条 药品上市许可持有人、药品生产企业应当每年对直接接触药品的工作人员进行健康检查并建立健康档案，避免患有传染病或者其他可能污染药品疾病的人员从事直接接触药品的生产活动。

第三十一条 药品上市许可持有人、药品生产企业在药品生产中，应当开展风险评估、控制、验证、沟通、审核等质量管理活动，对已识别的风险及时采取有效的风险控制措施，以保证产品质量。

第三十二条 从事药品生产活动，应当对使用的原料药、辅料、直接接触药品的包装材料和容器等相关物料供应商或者生产企业进行审核，保证购进、使用符合法规要求。

生产药品所需的原料、辅料，应当符合药用要求以及相应的生产质量管理规范的有关要求。直接接触药品的包装材料和容器，应当符合药用要求，符合保障人体健康、安全的标准。

第三十三条 经批准或者通过关联审评审批的原料药、辅料、直接接触药品的包装材料和容器的生产企业，应当遵守国家药品监督管理局制定的质量管理规范以及关联审评审批有关要求，确保质量保证体系持续合规，接受药品上市许可持有人的质量审核，接受药品监督管理部门的监督检查或者延伸检查。

第三十四条 药品生产企业应当确定需进行的确认与验证，按照确认与验证计划实施。定期对设施、设备、生产工艺及清洁方法进行评估，确认其持续保持验证状态。

第三十五条 药品生产企业应当采取防止污染、交叉污染、混淆和差错的控制措施，定期检查评估控制措施的适用性和有效性，以确保药品达到规定的国家药品标准和药品注册标准，并符合药品生产质量管理规范要求。

药品上市许可持有人和药品生产企业不得在药品生产厂房生产对药品质量有不利影响的其他产品。

第三十六条 药品包装操作应当采取降低混淆和差错风

险的措施，药品包装应当确保有效期内的药品储存运输过程中不受污染。

药品说明书和标签中的表述应当科学、规范、准确，文字应当清晰易辨，不得以粘贴、剪切、涂改等方式进行修改或者补充。

第三十七条 药品生产企业应当建立药品出厂放行规程，明确出厂放行的标准、条件，并对药品质量检验结果、关键生产记录和偏差控制情况进行审核，对药品进行质量检验。符合标准、条件的，经质量受权人签字后方可出厂放行。

药品上市许可持有人应当建立药品上市放行规程，对药品生产企业出厂放行的药品检验结果和放行文件进行审核，经质量受权人签字后方可上市放行。

中药饮片符合国家药品标准或者省、自治区、直辖市药品监督管理部门制定的炮制规范的，方可出厂、销售。

第三十八条 药品上市许可持有人、药品生产企业应当每年进行自检，监控药品生产质量管理规范的实施情况，评估企业是否符合相关法规要求，并提出必要的纠正和预防措施。

第三十九条 药品上市许可持有人应当建立年度报告制度，按照国家药品监督管理局规定每年向省、自治区、直辖市药品监督管理部门报告药品生产销售、上市后研究、风险管理等情况。

疫苗上市许可持有人应当按照规定向国家药品监督管理局进行年度报告。

第四十条 药品上市许可持有人应当持续开展药品风险获益评估和控制，制定上市后药品风险管理计划，主动开展上市后研究，对药品的安全性、有效性和质量可控性进行进一步

确证，加强对已上市药品的持续管理。

第四十一条 药品上市许可持有人应当建立药物警戒体系，按照国家药品监督管理局制定的药物警戒质量管理规范开展药物警戒工作。

药品上市许可持有人、药品生产企业应当经常考察本单位的药品质量、疗效和不良反应。发现疑似不良反应的，应当及时按照要求报告。

第四十二条 药品上市许可持有人委托生产药品的，应当符合药品管理的有关规定。

药品上市许可持有人委托符合条件的药品生产企业生产药品的，应当对受托方的质量保证能力和风险管理能力进行评估，根据国家药品监督管理局制定的药品委托生产质量协议指南要求，与其签订质量协议以及委托协议，监督受托方履行有关协议约定的义务。

受托方不得将接受委托生产的药品再次委托第三方生产。

经批准或者通过关联审评审批的原料药应当自行生产，不得再行委托他人生产。

第四十三条 药品上市许可持有人应当按照药品生产质量管理规范的要求对生产工艺变更进行管理和控制，并根据核准的生产工艺制定工艺规程。生产工艺变更应当开展研究，并依法取得批准、备案或者进行报告，接受药品监督管理部门的监督检查。

第四十四条 药品上市许可持有人、药品生产企业应当每年对所生产的药品按照品种进行产品质量回顾分析、记录，以确认工艺稳定可靠，以及原料、辅料、成品现行质量标准的

适用性。

第四十五条 药品上市许可持有人、药品生产企业的质量管理体系相关的组织机构、企业负责人、生产负责人、质量负责人、质量受权人发生变更的，应当自发生变更之日起三十日内，完成登记手续。

疫苗上市许可持有人应当自发生变更之日起十五日内，向所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门报告生产负责人、质量负责人、质量受权人等关键岗位人员的变更情况。

第四十六条 列入国家实施停产报告的短缺药品清单的药品，药品上市许可持有人停止生产的，应当在计划停产实施六个月前向所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门报告；发生非预期停产的，在三日内报告所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门。必要时，向国家药品监督管理局报告。

药品监督管理部门接到报告后，应当及时通报同级短缺药品供应保障工作会商联动机制牵头单位。

第四十七条 药品上市许可持有人为境外企业的，应当指定一家在中国境内的企业法人，履行《药品管理法》与本办法规定的药品上市许可持有人的义务，并负责协调配合境外检查工作。

第四十八条 药品上市许可持有人的生产场地在境外的，应当按照《药品管理法》与本办法规定组织生产，配合境外检查工作。

第四章 监督检查

第四十九条 省、自治区、直辖市药品监督管理部门负责对本行政区域内药品上市许可持有人，制剂、化学原料药、中

药饮片生产企业的监督管理。

省、自治区、直辖市药品监督管理部门应当对原料、辅料、直接接触药品的包装材料和容器等供应商、生产企业开展日常监督检查，必要时开展延伸检查。

第五十条 药品上市许可持有人和受托生产企业不在同一省、自治区、直辖市的，由药品上市许可持有人所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门负责对药品上市许可持有人的监督管理，受托生产企业所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门负责对受托生产企业的监督管理。省、自治区、直辖市药品监督管理部门应当加强监督检查信息互相通报，及时将监督检查信息更新到药品安全信用档案中，可以根据通报情况和药品安全信用档案中监管信息更新情况开展调查，对药品上市许可持有人或者受托生产企业依法作出行政处理，必要时可以开展联合检查。

第五十一条 药品监督管理部门应当建立健全职业化、专业化检查员制度，明确检查员的资格标准、检查职责、分级管理、能力培训、行为规范、绩效评价和退出程序等规定，提升检查员的专业素质和工作水平。检查员应当熟悉药品法律法规，具备药品专业知识。

药品监督管理部门应当根据监管事权、药品产业规模及检查任务等，配备充足的检查员队伍，保障检查工作需要。有疫苗等高风险药品生产企业的地区，还应当配备相应数量的具有疫苗等高风险药品检查技能和经验的药品检查员。

第五十二条 省、自治区、直辖市药品监督管理部门根据监管需要，对持有药品生产许可证的药品上市许可申请人及其受托生产企业，按以下要求进行上市前的药品生产质量管

理规范符合性检查：

（一）未通过与生产该药品的生产条件相适应的药品生产质量管理规范符合性检查的品种，应当进行上市前的药品生产质量管理规范符合性检查。其中，拟生产药品需要进行药品注册现场核查的，国家药品监督管理局药品审评中心通知核查中心，告知相关省、自治区、直辖市药品监督管理部门和申请人。核查中心协调相关省、自治区、直辖市药品监督管理部门，同步开展药品注册现场核查和上市前的药品生产质量管理规范符合性检查；

（二）拟生产药品不需要进行药品注册现场核查的，国家药品监督管理局药品审评中心告知生产场地所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门和申请人，相关省、自治区、直辖市药品监督管理部门自行开展上市前的药品生产质量管理规范符合性检查；

（三）已通过与生产该药品的生产条件相适应的药品生产质量管理规范符合性检查的品种，相关省、自治区、直辖市药品监督管理部门根据风险管理原则决定是否开展上市前的药品生产质量管理规范符合性检查。

开展上市前的药品生产质量管理规范符合性检查的，在检查结束后，应当将检查情况、检查结果等形成书面报告，作为对药品上市监管的重要依据。上市前的药品生产质量管理规范符合性检查涉及药品生产许可证事项变更的，由原发证的省、自治区、直辖市药品监督管理部门依变更程序作出决定。

通过相应上市前的药品生产质量管理规范符合性检查的商业规模批次，在取得药品注册证书后，符合产品放行要求的

可以上市销售。药品上市许可持有人应当重点加强上述批次药品的生产销售、风险管理等措施。

第五十三条 药品生产监督检查的主要内容包括：

（一）药品上市许可持有人、药品生产企业执行有关法律、法规及实施药品生产质量管理规范、药物警戒质量管理规范以及有关技术规范等情况；

（二）药品生产活动是否与药品品种档案载明的相关内容一致；

（三）疫苗储存、运输管理规范执行情况；

（四）药品委托生产质量协议及委托协议；

（五）风险管理计划实施情况；

（六）变更管理情况。

监督检查包括许可检查、常规检查、有因检查和其他检查。

第五十四条 省、自治区、直辖市药品监督管理部门应当坚持风险管理、全程管控原则，根据风险研判情况，制定年度检查计划并开展监督检查。年度检查计划至少包括检查范围、内容、方式、重点、要求、时限、承担检查的机构等。

第五十五条 省、自治区、直辖市药品监督管理部门应当根据药品品种、剂型、管制类别等特点，结合国家药品安全总体情况、药品安全风险警示信息、重大药品安全事件及其调查处理信息等，以及既往检查、检验、不良反应监测、投诉举报等情况确定检查频次：

（一）对麻醉药品、第一类精神药品、药品类易制毒化学品生产企业每季度检查不少于一次；

（二）对疫苗、血液制品、放射性药品、医疗用毒性药品、

无菌药品等高风险药品生产企业，每年不少于一次药品生产质量管理规范符合性检查；

（三）对上述产品之外的药品生产企业，每年抽取一定比例开展监督检查，但应当在三年内对本行政区域内企业全部进行检查；

（四）对原料、辅料、直接接触药品的包装材料和容器等供应商、生产企业每年抽取一定比例开展监督检查，五年内对本行政区域内企业全部进行检查。

省、自治区、直辖市药品监督管理部门可以结合本行政区域内药品生产监管工作实际情况，调整检查频次。

第五十六条 国家药品监督管理局和省、自治区、直辖市药品监督管理部门组织监督检查时，应当制定检查方案，明确检查标准，如实记录现场检查情况，需要抽样检验或者研究的，按照有关规定执行。检查结论应当清晰明确，检查发现的问题应当以书面形式告知被检查单位。需要整改的，应当提出整改内容及整改期限，必要时对整改后情况实施检查。

在进行监督检查时，药品监督管理部门应当指派两名以上检查人员实施监督检查，检查人员应当向被检查单位出示执法证件。药品监督管理部门工作人员对知悉的商业秘密应当保密。

第五十七条 监督检查时，药品上市许可持有人和药品生产企业应当根据检查需要说明情况、提供有关材料：

（一）药品生产场地管理文件以及变更材料；

（二）药品生产企业接受监督检查及整改落实情况；

（三）药品质量不合格的处理情况；

（四）药物警戒机构、人员、制度制定情况以及疑似药品

不良反应监测、识别、评估、控制情况；

（五）实施附条件批准的品种，开展上市后研究的材料；

（六）需要审查的其他必要材料。

第五十八条 现场检查结束后，应当对现场检查情况进行分析汇总，并客观、公平、公正地对检查中发现的缺陷进行风险评定并作出现场检查结论。

派出单位负责对现场检查结论进行综合研判。

第五十九条 国家药品监督管理局和省、自治区、直辖市药品监督管理部门通过监督检查发现药品生产管理或者疫苗储存、运输管理存在缺陷，有证据证明可能存在安全隐患的，应当依法采取相应措施：

（一）基本符合药品生产质量管理规范要求，需要整改的，应当发出告诫信并依据风险相应采取告诫、约谈、限期整改等措施；

（二）药品存在质量问题或者其他安全隐患的，药品监督管理部门根据监督检查情况，应当发出告诫信，并依据风险相应采取暂停生产、销售、使用、进口等控制措施。

药品存在质量问题或者其他安全隐患的，药品上市许可持有人应当依法召回药品而未召回的，省、自治区、直辖市药品监督管理部门应当责令其召回。

风险消除后，采取控制措施的药品监督管理部门应当解除控制措施。

第六十条 开展药品生产监督检查过程中，发现存在药品质量安全风险的，应当及时向派出单位报告。药品监督管理部门经研判属于重大药品质量安全风险的，应当及时向上一级药品监督管理部门和同级地方人民政府报告。

第六十一条 开展药品生产监督检查过程中，发现存在涉嫌违反药品法律、法规、规章的行为，应当及时采取现场控制措施，按照规定做好证据收集工作。药品监督管理部门应当按照职责和权限依法查处，涉嫌犯罪的移送公安机关处理。

第六十二条 省、自治区、直辖市药品监督管理部门应当依法将本行政区域内药品上市许可持有人和药品生产企业的监管信息归入到药品安全信用档案管理，并保持相关数据的动态更新。监管信息包括药品生产许可、日常监督检查结果、违法行为查处、药品质量抽查检验、不良行为记录和投诉举报等内容。

第六十三条 国家药品监督管理局和省、自治区、直辖市药品监督管理部门在生产监督管理工作中，不得妨碍药品上市许可持有人、药品生产企业的正常生产活动，不得索取或者收受财物，不得谋取其他利益。

第六十四条 个人和组织发现药品上市许可持有人或者药品生产企业进行违法生产活动的，有权向药品监督管理部门举报，药品监督管理部门应当按照有关规定及时核实、处理。

第六十五条 发生与药品质量有关的重大安全事件，药品上市许可持有人应当立即对有关药品及其原料、辅料以及直接接触药品的包装材料和容器、相关生产线等采取封存等控制措施，并立即报告所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门和有关部门，省、自治区、直辖市药品监督管理部门应当在二十四小时内报告省级人民政府，同时报告国家药品监督管理局。

第六十六条 省、自治区、直辖市药品监督管理部门对有

不良信用记录的药品上市许可持有人、药品生产企业，应当增加监督检查频次，并可以按照国家规定实施联合惩戒。

第六十七条 省、自治区、直辖市药品监督管理部门未及时发现生产环节药品安全系统性风险，未及时消除监督管理区域内药品安全隐患的，或者省级人民政府未履行药品安全职责，未及时消除区域性重大药品安全隐患的，国家药品监督管理局应当对其主要负责人进行约谈。

被约谈的省、自治区、直辖市药品监督管理部门和地方人民政府应当立即采取措施，对药品监督管理工作进行整改。

约谈情况和整改情况应当纳入省、自治区、直辖市药品监督管理部门和地方人民政府药品监督管理工作评议、考核记录。

第五章 法律责任

第六十八条 有下列情形之一的，按照《药品管理法》第一百一十五条给予处罚：

（一）药品上市许可持有人和药品生产企业变更生产地址、生产范围应当经批准而未经批准的；

（二）药品生产许可证超过有效期限仍进行生产的。

第六十九条 药品上市许可持有人和药品生产企业未按照药品生产质量管理规范的要求生产，有下列情形之一，属于《药品管理法》第一百二十六条规定的情节严重情形的，依法予以处罚：

（一）未配备专门质量负责人独立负责药品质量管理、监督质量管理规范执行；

（二）药品上市许可持有人未配备专门质量受权人履行

药品上市放行责任；

（三）药品生产企业未配备专门质量受权人履行药品出厂放行责任；

（四）质量管理体系不能正常运行，药品生产过程控制、质量控制的记录和数据不真实；

（五）对已识别的风险未及时采取有效的风险控制措施，无法保证产品质量；

（六）其他严重违反药品生产质量管理规范的情形。

第七十条 辅料、直接接触药品的包装材料和容器的生产企业及供应商未遵守国家药品监督管理局制定的质量管理规范等相关要求，不能确保质量保证体系持续合规的，由所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门按照《药品管理法》第一百二十六条的规定给予处罚。

第七十一条 药品上市许可持有人和药品生产企业有下列情形之一的，由所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门处一万元以上三万元以下的罚款：

（一）企业名称、住所（经营场所）、法定代表人未按规定办理登记事项变更；

（二）未按照规定每年对直接接触药品的工作人员进行健康检查并建立健康档案；

（三）未按照规定对列入国家实施停产报告的短缺药品清单的药品进行停产报告。

第七十二条 药品监督管理部门有下列行为之一的，对直接负责的主管人员和其他直接责任人员按照《药品管理法》第一百四十九条的规定给予处罚：

（一）瞒报、谎报、缓报、漏报药品安全事件；

（二）对发现的药品安全违法行为未及时查处；

（三）未及时发现药品安全系统性风险，或者未及时消除监督管理区域内药品安全隐患，造成严重影响；

（四）其他不履行药品监督管理职责，造成严重不良影响或者重大损失。

第六章　附 则

第七十三条　本办法规定的期限以工作日计算。药品生产许可中技术审查和评定、现场检查、企业整改等所需时间不计入期限。

第七十四条　场地管理文件，是指由药品生产企业编写的药品生产活动概述性文件，是药品生产企业质量管理文件体系的一部分。场地管理文件有关要求另行制定。

经批准或者关联审评审批的原料药、辅料和直接接触药品的包装材料和容器生产场地、境外生产场地一并赋予统一编码。

第七十五条　告诫信，是指药品监督管理部门在药品监督管理活动中，对有证据证明可能存在安全隐患的，依法发出的信函。告诫信应当载明存在缺陷、问题和整改要求。

第七十六条　药品生产许可证编号格式为“省份简称 + 四位年号 + 四位顺序号”。企业变更名称等许可证项目以及重新发证，原药品生产许可证编号不变。

企业分立，在保留原药品生产许可证编号的同时，增加新的编号。企业合并，原药品生产许可证编号保留一个。

第七十七条　分类码是对许可证内生产范围进行统计归类的英文字母串。大写字母用于归类药品上市许可持有人和

产品类型，包括：A 代表自行生产的药品上市许可持有人、B 代表委托生产的药品上市许可持有人、C 代表接受委托的药品生产企业、D 代表原料药生产企业；小写字母用于区分制剂属性，h 代表化学药、z 代表中成药、s 代表生物制品、d 代表按药品管理的体外诊断试剂、y 代表中药饮片、q 代表医用气体、t 代表特殊药品、x 代表其他。

第七十八条 药品生产许可证的生产范围应当按照《中华人民共和国药典》制剂通则及其他的国家药品标准等要求填写。

第七十九条 国家有关法律、法规对生产疫苗、血液制品、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等另有规定的，依照其规定。

第八十条 出口的疫苗应当符合进口国（地区）的标准或者合同要求。

第八十一条 本办法自 2020 年 7 月 1 日起施行。2004 年 8 月 5 日原国家食品药品监督管理局令第 14 号公布的《药品生产监督管理办法》同时废止。

中华人民共和国卫生部令

第 79 号

《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》已于 2010 年 10 月 19 日经卫生部部务会议审议通过,现予以发布,自 2011 年 3 月 1 日起施行。

部长　陈竺

二〇一一年一月十七日

药品生产质量管理规范
(2010 年修订)

第一章　总　则

第一条　为规范药品生产质量管理,根据《中华人民共和国药品管理法》、《中华人民共和国药品管理法实施条例》,制定本规范。

第二条　企业应当建立药品质量管理体系。该体系应当涵盖影响药品质量的所有因素,包括确保药品质量符合预定用途的有组织、有计划的全部活动。

第三条　本规范作为质量管理体系的一部分,是药品生产管理和质量控制的基本要求,旨在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,确保持续稳

定地生产出符合预定用途和注册要求的药品。

第四条 企业应当严格执行本规范，坚持诚实守信，禁止任何虚假、欺骗行为。

第二章 质量管理

第一节 原 则

第五条 企业应当建立符合药品质量管理要求的质量目标，将药品注册的有关安全、有效和质量可控的所有要求，系统地贯彻到药品生产、控制及产品放行、贮存、发运的全过程中，确保所生产的药品符合预定用途和注册要求。

第六条 企业高层管理人员应当确保实现既定的质量目标，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。

第七条 企业应当配备足够的、符合要求的人员、厂房、设施和设备，为实现质量目标提供必要的条件。

第二节 质量保证

第八条 质量保证是质量管理体系的一部分。企业必须建立质量保证系统，同时建立完整的文件体系，以保证系统有效运行。

第九条 质量保证系统应当确保：

（一）药品的设计与研发体现本规范的要求；

（二）生产管理和质量控制活动符合本规范的要求；

（三）管理职责明确；

（四）采购和使用的原辅料和包装材料正确无误；

（五）中间产品得到有效控制；

（六）确认、验证的实施；

（七）严格按照规程进行生产、检查、检验和复核；

（八）每批产品经质量受权人批准后方可放行；

（九）在贮存、发运和随后的各种操作过程中有保证药品质量的适当措施；

（十）按照自检操作规程，定期检查评估质量保证系统的有效性和适用性。

第十条 药品生产质量管理的基本要求：

（一）制定生产工艺，系统地回顾并证明其可持续稳定地生产出符合要求的产品；

（二）生产工艺及其重大变更均经过验证；

（三）配备所需的资源，至少包括：

1. 具有适当的资质并经培训合格的人员；

2. 足够的厂房和空间；

3. 适用的设备和维修保障；

4. 正确的原辅料、包装材料和标签；

5. 经批准的工艺规程和操作规程；

6. 适当的贮运条件。

（四）应当使用准确、易懂的语言制定操作规程；

（五）操作人员经过培训，能够按照操作规程正确操作；

（六）生产全过程应当有记录，偏差均经过调查并记录；

（七）批记录和发运记录应当能够追溯批产品的完整历史，并妥善保存、便于查阅；

（八）降低药品发运过程中的质量风险；

（九）建立药品召回系统，确保能够召回任何一批已发运

销售的产品；

（十）调查导致药品投诉和质量缺陷的原因，并采取措施，防止类似质量缺陷再次发生。

第三节　质量控制

第十一条　质量控制包括相应的组织机构、文件系统以及取样、检验等，确保物料或产品在放行前完成必要的检验，确认其质量符合要求。

第十二条　质量控制的基本要求：

（一）应当配备适当的设施、设备、仪器和经过培训的人员，有效、可靠地完成所有质量控制的相关活动；

（二）应当有批准的操作规程，用于原辅料、包装材料、中间产品、待包装产品和成品的取样、检查、检验以及产品的稳定性考察，必要时进行环境监测，以确保符合本规范的要求；

（三）由经授权的人员按照规定的方法对原辅料、包装材料、中间产品、待包装产品和成品取样；

（四）检验方法应当经过验证或确认；

（五）取样、检查、检验应当有记录，偏差应当经过调查并记录；

（六）物料、中间产品、待包装产品和成品必须按照质量标准进行检查和检验，并有记录；

（七）物料和最终包装的成品应当有足够的留样，以备必要的检查或检验；除最终包装容器过大的成品外，成品的留样包装应当与最终包装相同。

第四节　质量风险管理

第十三条　质量风险管理是在整个产品生命周期中采用前瞻或回顾的方式，对质量风险进行评估、控制、沟通、审核的系统过程。

第十四条　应当根据科学知识及经验对质量风险进行评估，以保证产品质量。

第十五条　质量风险管理过程所采用的方法、措施、形式及形成的文件应当与存在风险的级别相适应。

第三章　机构与人员

第一节　原　则

第十六条　企业应当建立与药品生产相适应的管理机构，并有组织机构图。

企业应当设立独立的质量管理部门，履行质量保证和质量控制的职责。质量管理部门可以分别设立质量保证部门和质量控制部门。

第十七条　质量管理部门应当参与所有与质量有关的活动，负责审核所有与本规范有关的文件。质量管理部门人员不得将职责委托给其他部门的人员。

第十八条　企业应当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，应当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。

所有人员应当明确并理解自己的职责，熟悉与其职责相

关的要求，并接受必要的培训，包括上岗前培训和继续培训。

第十九条 职责通常不得委托给他人。确需委托的，其职责可委托给具有相当资质的指定人员。

第二节 关键人员

第二十条 关键人员应当为企业的全职人员，至少应当包括企业负责人、生产管理负责人、质量管理负责人和质量受权人。

质量管理负责人和生产管理负责人不得互相兼任。质量管理负责人和质量受权人可以兼任。应当制定操作规程确保质量受权人独立履行职责，不受企业负责人和其他人员的干扰。

第二十一条 企业负责人

企业负责人是药品质量的主要责任人，全面负责企业日常管理。为确保企业实现质量目标并按照本规范要求生产药品，企业负责人应当负责提供必要的资源，合理计划、组织和协调，保证质量管理部门独立履行其职责。

第二十二条 生产管理负责人

（一）资质：

生产管理负责人应当至少具有药学或相关专业本科学历（或中级专业技术职称或执业药师资格），具有至少三年从事药品生产和质量管理的实践经验，其中至少有一年的药品生产管理经验，接受过与所生产产品相关的专业知识培训。

（二）主要职责：

1. 确保药品按照批准的工艺规程生产、贮存，以保证药品质量；

2. 确保严格执行与生产操作相关的各种操作规程；

3. 确保批生产记录和批包装记录经过指定人员审核并送交质量管理部门；

4. 确保厂房和设备的维护保养，以保持其良好的运行状态；

5. 确保完成各种必要的验证工作；

6. 确保生产相关人员经过必要的上岗前培训和继续培训，并根据实际需要调整培训内容。

第二十三条 质量管理负责人

（一）资质：

质量管理负责人应当至少具有药学或相关专业本科学历（或中级专业技术职称或执业药师资格），具有至少五年从事药品生产和质量管理的实践经验，其中至少一年的药品质量管理经验，接受过与所生产产品相关的专业知识培训。

（二）主要职责：

1. 确保原辅料、包装材料、中间产品、待包装产品和成品符合经注册批准的要求和质量标准；

2. 确保在产品放行前完成对批记录的审核；

3. 确保完成所有必要的检验；

4. 批准质量标准、取样方法、检验方法和其他质量管理的操作规程；

5. 审核和批准所有与质量有关的变更；

6. 确保所有重大偏差和检验结果超标已经过调查并得到及时处理；

7. 批准并监督委托检验；

8. 监督厂房和设备的维护，以保持其良好的运行状态；

9. 确保完成各种必要的确认或验证工作，审核和批准确认或验证方案和报告；

10. 确保完成自检；

11. 评估和批准物料供应商；

12. 确保所有与产品质量有关的投诉已经过调查，并得到及时、正确的处理；

13. 确保完成产品的持续稳定性考察计划，提供稳定性考察的数据；

14. 确保完成产品质量回顾分析；

15. 确保质量控制和质量保证人员都已经过必要的上岗前培训和继续培训，并根据实际需要调整培训内容。

第二十四条 生产管理负责人和质量管理负责人通常有下列共同的职责：

（一）审核和批准产品的工艺规程、操作规程等文件；

（二）监督厂区卫生状况；

（三）确保关键设备经过确认；

（四）确保完成生产工艺验证；

（五）确保企业所有相关人员都已经过必要的上岗前培训和继续培训，并根据实际需要调整培训内容；

（六）批准并监督委托生产；

（七）确定和监控物料和产品的贮存条件；

（八）保存记录；

（九）监督本规范执行状况；

（十）监控影响产品质量的因素。

第二十五条 质量受权人

（一）资质：

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

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

(二)主要职责:

1. 参与企业质量体系建立、内部自检、外部质量审计、验证以及药品不良反应报告、产品召回等质量管理活动;

2. 承担产品放行的职责,确保每批已放行产品的生产、检验均符合相关法规、药品注册要求和质量标准;

3. 在产品放行前,质量受权人必须按照上述第 2 项的要求出具产品放行审核记录,并纳入批记录。

第三节 培 训

第二十六条 企业应当指定部门或专人负责培训管理工作,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培训方案或计划,培训记录应当予以保存。

第二十七条 与药品生产、质量有关的所有人员都应当经过培训,培训的内容应当与岗位的要求相适应。除进行本规范理论和实践的培训外,还应当有相关法规、相应岗位的职责、技能的培训,并定期评估培训的实际效果。

第二十八条 高风险操作区(如:高活性、高毒性、传染性、高致敏性物料的生产区)的工作人员应当接受专门的培训。

第四节　人员卫生

第二十九条　所有人员都应当接受卫生要求的培训，企业应当建立人员卫生操作规程，最大限度地降低人员对药品生产造成污染的风险。

第三十条　人员卫生操作规程应当包括与健康、卫生习惯及人员着装相关的内容。生产区和质量控制区的人员应当正确理解相关的人员卫生操作规程。企业应当采取措施确保人员卫生操作规程的执行。

第三十一条　企业应当对人员健康进行管理，并建立健康档案。直接接触药品的生产人员上岗前应当接受健康检查，以后每年至少进行一次健康检查。

第三十二条　企业应当采取适当措施，避免体表有伤口、患有传染病或其他可能污染药品疾病的人员从事直接接触药品的生产。

第三十三条　参观人员和未经培训的人员不得进入生产区和质量控制区，特殊情况确需进入的，应当事先对个人卫生、更衣等事项进行指导。

第三十四条　任何进入生产区的人员均应当按照规定更衣。工作服的选材、式样及穿戴方式应当与所从事的工作和空气洁净度级别要求相适应。

第三十五条　进入洁净生产区的人员不得化妆和佩带饰物。

第三十六条　生产区、仓储区应当禁止吸烟和饮食，禁止存放食品、饮料、香烟和个人用药品等非生产用物品。

第三十七条　操作人员应当避免裸手直接接触药品、与

药品直接接触的包装材料和设备表面。

第四章　厂房与设施

第一节　原　则

第三十八条　厂房的选址、设计、布局、建造、改造和维护必须符合药品生产要求，应当能够最大限度地避免污染、交叉污染、混淆和差错，便于清洁、操作和维护。

第三十九条　应当根据厂房及生产防护措施综合考虑选址，厂房所处的环境应当能够最大限度地降低物料或产品遭受污染的风险。

第四十条　企业应当有整洁的生产环境；厂区的地面、路面及运输等不应当对药品的生产造成污染；生产、行政、生活和辅助区的总体布局应当合理，不得互相妨碍；厂区和厂房内的人、物流走向应当合理。

第四十一条　应当对厂房进行适当维护，并确保维修活动不影响药品的质量。应当按照详细的书面操作规程对厂房进行清洁或必要的消毒。

第四十二条　厂房应当有适当的照明、温度、湿度和通风，确保生产和贮存的产品质量以及相关设备性能不会直接或间接地受到影响。

第四十三条　厂房、设施的设计和安装应当能够有效防止昆虫或其它动物进入。应当采取必要的措施，避免所使用的灭鼠药、杀虫剂、烟熏剂等对设备、物料、产品造成污染。

第四十四条　应当采取适当措施，防止未经批准人员的进入。生产、贮存和质量控制区不应当作为非本区工作人员

的直接通道。

第四十五条 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。

第二节 生产区

第四十六条 为降低污染和交叉污染的风险，厂房、生产设施和设备应当根据所生产药品的特性、工艺流程及相应洁净度级别要求合理设计、布局和使用，并符合下列要求：

（一）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共用的可行性，并有相应评估报告；

（二）生产特殊性质的药品，如高致敏性药品（如青霉素类）或生物制品（如卡介苗或其他用活性微生物制备而成的药品），必须采用专用和独立的厂房、生产设施和设备。青霉素类药品产尘量大的操作区域应当保持相对负压，排至室外的废气应当经过净化处理并符合要求，排风口应当远离其他空气净化系统的进风口；

（三）生产 β－内酰胺结构类药品、性激素类避孕药品必须使用专用设施（如独立的空气净化系统）和设备，并与其他药品生产区严格分开；

（四）生产某些激素类、细胞毒性类、高活性化学药品应当使用专用设施（如独立的空气净化系统）和设备；特殊情况下，如采取特别防护措施并经过必要的验证，上述药品制剂则可通过阶段性生产方式共用同一生产设施和设备；

（五）用于上述第（二）、（三）、（四）项的空气净化系统，其排风应当经过净化处理；

（六）药品生产厂房不得用于生产对药品质量有不利影响的非药用产品。

第四十七条 生产区和贮存区应当有足够的空间，确保有序地存放设备、物料、中间产品、待包装产品和成品，避免不同产品或物料的混淆、交叉污染，避免生产或质量控制操作发生遗漏或差错。

第四十八条 应当根据药品品种、生产操作要求及外部环境状况等配置空调净化系统，使生产区有效通风，并有温度、湿度控制和空气净化过滤，保证药品的生产环境符合要求。

洁净区与非洁净区之间、不同级别洁净区之间的压差应当不低于 10 帕斯卡。必要时，相同洁净度级别的不同功能区域（操作间）之间也应当保持适当的压差梯度。

口服液体和固体制剂、腔道用药（含直肠用药）、表皮外用药品等非无菌制剂生产的暴露工序区域及其直接接触药品的包装材料最终处理的暴露工序区域，应当参照“无菌药品”附录中 D 级洁净区的要求设置，企业可根据产品的标准和特性对该区域采取适当的微生物监控措施。

第四十九条 洁净区的内表面（墙壁、地面、天棚）应当平整光滑、无裂缝、接口严密、无颗粒物脱落，避免积尘，便于有效清洁，必要时应当进行消毒。

第五十条 各种管道、照明设施、风口和其他公用设施的设计和安装应当避免出现不易清洁的部位，应当尽可能在生产区外部对其进行维护。

第五十一条 排水设施应当大小适宜，并安装防止倒灌的装置。应当尽可能避免明沟排水；不可避免时，明沟宜浅，

以方便清洁和消毒。

第五十二条 制剂的原辅料称量通常应当在专门设计的称量室内进行。

第五十三条 产尘操作间(如干燥物料或产品的取样、称量、混合、包装等操作间)应当保持相对负压或采取专门的措施,防止粉尘扩散、避免交叉污染并便于清洁。

第五十四条 用于药品包装的厂房或区域应当合理设计和布局,以避免混淆或交叉污染。如同一区域内有数条包装线,应当有隔离措施。

第五十五条 生产区应当有适度的照明,目视操作区域的照明应当满足操作要求。

第五十六条 生产区内可设中间控制区域,但中间控制操作不得给药品带来质量风险。

第三节 仓储区

第五十七条 仓储区应当有足够的空间,确保有序存放待验、合格、不合格、退货或召回的原辅料、包装材料、中间产品、待包装产品和成品等各类物料和产品。

第五十八条 仓储区的设计和建造应当确保良好的仓储条件,并有通风和照明设施。仓储区应当能够满足物料或产品的贮存条件(如温湿度、避光)和安全贮存的要求,并进行检查和监控。

第五十九条 高活性的物料或产品以及印刷包装材料应当贮存于安全的区域。

第六十条 接收、发放和发运区域应当能够保护物料、产品免受外界天气(如雨、雪)的影响。接收区的布局和设施应

当能够确保到货物料在进入仓储区前可对外包装进行必要的清洁。

第六十一条 如采用单独的隔离区域贮存待验物料，待验区应当有醒目的标识，且只限于经批准的人员出入。

不合格、退货或召回的物料或产品应当隔离存放。

如果采用其他方法替代物理隔离，则该方法应当具有同等的安全性。

第六十二条 通常应当有单独的物料取样区。取样区的空气洁净度级别应当与生产要求一致。如在其他区域或采用其他方式取样，应当能够防止污染或交叉污染。

第四节 质量控制区

第六十三条 质量控制实验室通常应当与生产区分开。生物检定、微生物和放射性同位素的实验室还应当彼此分开。

第六十四条 实验室的设计应当确保其适用于预定的用途，并能够避免混淆和交叉污染，应当有足够的区域用于样品处置、留样和稳定性考察样品的存放以及记录的保存。

第六十五条 必要时，应当设置专门的仪器室，使灵敏度高的仪器免受静电、震动、潮湿或其他外界因素的干扰。

第六十六条 处理生物样品或放射性样品等特殊物品的实验室应当符合国家的有关要求。

第六十七条 实验动物房应当与其他区域严格分开，其设计、建造应当符合国家有关规定，并设有独立的空气处理设施以及动物的专用通道。

第五节 辅助区

第六十八条 休息室的设置不应当对生产区、仓储区和

质量控制区造成不良影响。

第六十九条 更衣室和盥洗室应当方便人员进出,并与使用人数相适应。盥洗室不得与生产区和仓储区直接相通。

第七十条 维修间应当尽可能远离生产区。存放在洁净区内的维修用备件和工具,应当放置在专门的房间或工具柜中。

第五章 设 备

第一节 原 则

第七十一条 设备的设计、选型、安装、改造和维护必须符合预定用途,应当尽可能降低产生污染、交叉污染、混淆和差错的风险,便于操作、清洁、维护,以及必要时进行的消毒或灭菌。

第七十二条 应当建立设备使用、清洁、维护和维修的操作规程,并保存相应的操作记录。

第七十三条 应当建立并保存设备采购、安装、确认的文件和记录。

第二节 设计和安装

第七十四条 生产设备不得对药品质量产生任何不利影响。与药品直接接触的生产设备表面应当平整、光洁、易清洗或消毒、耐腐蚀,不得与药品发生化学反应、吸附药品或向药品中释放物质。

第七十五条 应当配备有适当量程和精度的衡器、量具、仪器和仪表。

第七十六条 应当选择适当的清洗、清洁设备，并防止这类设备成为污染源。

第七十七条 设备所用的润滑剂、冷却剂等不得对药品或容器造成污染，应当尽可能使用食用级或级别相当的润滑剂。

第七十八条 生产用模具的采购、验收、保管、维护、发放及报废应当制定相应操作规程，设专人专柜保管，并有相应记录。

第三节 维护和维修

第七十九条 设备的维护和维修不得影响产品质量。

第八十条 应当制定设备的预防性维护计划和操作规程，设备的维护和维修应当有相应的记录。

第八十一条 经改造或重大维修的设备应当进行再确认，符合要求后方可用于生产。

第四节 使用和清洁

第八十二条 主要生产和检验设备都应当有明确的操作规程。

第八十三条 生产设备应当在确认的参数范围内使用。

第八十四条 应当按照详细规定的操作规程清洁生产设备。

生产设备清洁的操作规程应当规定具体而完整的清洁方法、清洁用设备或工具、清洁剂的名称和配制方法、去除前一批次标识的方法、保护已清洁设备在使用前免受污染的方法、已清洁设备最长的保存时限、使用前检查设备清洁状况的方

法，使操作者能以可重现的、有效的方式对各类设备进行清洁。

如需拆装设备，还应当规定设备拆装的顺序和方法；如需对设备消毒或灭菌，还应当规定消毒或灭菌的具体方法、消毒剂的名称和配制方法。必要时，还应当规定设备生产结束至清洁前所允许的最长间隔时限。

第八十五条 已清洁的生产设备应当在清洁、干燥的条件下存放。

第八十六条 用于药品生产或检验的设备和仪器，应当有使用日志，记录内容包括使用、清洁、维护和维修情况以及日期、时间、所生产及检验的药品名称、规格和批号等。

第八十七条 生产设备应当有明显的状态标识，标明设备编号和内容物（如名称、规格、批号）；没有内容物的应当标明清洁状态。

第八十八条 不合格的设备如有可能应当搬出生产和质量控制区，未搬出前，应当有醒目的状态标识。

第八十九条 主要固定管道应当标明内容物名称和流向。

第五节 校 准

第九十条 应当按照操作规程和校准计划定期对生产和检验用衡器、量具、仪表、记录和控制设备以及仪器进行校准和检查，并保存相关记录。校准的量程范围应当涵盖实际生产和检验的使用范围。

第九十一条 应当确保生产和检验使用的关键衡器、量具、仪表、记录和控制设备以及仪器经过校准，所得出的数据

准确、可靠。

第九十二条 应当使用计量标准器具进行校准，且所用计量标准器具应当符合国家有关规定。校准记录应当标明所用计量标准器具的名称、编号、校准有效期和计量合格证明编号，确保记录的可追溯性。

第九十三条 衡器、量具、仪表、用于记录和控制的设备以及仪器应当有明显的标识，标明其校准有效期。

第九十四条 不得使用未经校准、超过校准有效期、失准的衡器、量具、仪表以及用于记录和控制的设备、仪器。

第九十五条 在生产、包装、仓储过程中使用自动或电子设备的，应当按照操作规程定期进行校准和检查，确保其操作功能正常。校准和检查应当有相应的记录。

第六节 制药用水

第九十六条 制药用水应当适合其用途，并符合《中华人民共和国药典》的质量标准及相关要求。制药用水至少应当采用饮用水。

第九十七条 水处理设备及其输送系统的设计、安装、运行和维护应当确保制药用水达到设定的质量标准。水处理设备的运行不得超出其设计能力。

第九十八条 纯化水、注射用水储罐和输送管道所用材料应当无毒、耐腐蚀；储罐的通气口应当安装不脱落纤维的疏水性除菌滤器；管道的设计和安装应当避免死角、盲管。

第九十九条 纯化水、注射用水的制备、贮存和分配应当能够防止微生物的滋生。纯化水可采用循环，注射用水可采用70℃以上保温循环。

第一百条 应当对制药用水及原水的水质进行定期监测，并有相应的记录。

第一百零一条 应当按照操作规程对纯化水、注射用水管道进行清洗消毒，并有相关记录。发现制药用水微生物污染达到警戒限度、纠偏限度时应当按照操作规程处理。

第六章 物料与产品

第一节 原 则

第一百零二条 药品生产所用的原辅料、与药品直接接触的包装材料应当符合相应的质量标准。药品上直接印字所用油墨应当符合食用标准要求。

进口原辅料应当符合国家相关的进口管理规定。

第一百零三条 应当建立物料和产品的操作规程，确保物料和产品的正确接收、贮存、发放、使用和发运，防止污染、交叉污染、混淆和差错。

物料和产品的处理应当按照操作规程或工艺规程执行，并有记录。

第一百零四条 物料供应商的确定及变更应当进行质量评估，并经质量管理部门批准后方可采购。

第一百零五条 物料和产品的运输应当能够满足其保证质量的要求，对运输有特殊要求的，其运输条件应当予以确认。

第一百零六条 原辅料、与药品直接接触的包装材料和印刷包装材料的接收应当有操作规程，所有到货物料均应当检查，以确保与订单一致，并确认供应商已经质量管理部门

批准。

物料的外包装应当有标签,并注明规定的信息。必要时,还应当进行清洁,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。

每次接收均应当有记录,内容包括:

(一)交货单和包装容器上所注物料的名称;

(二)企业内部所用物料名称和(或)代码;

(三)接收日期;

(四)供应商和生产商(如不同)的名称;

(五)供应商和生产商(如不同)标识的批号;

(六)接收总量和包装容器数量;

(七)接收后企业指定的批号或流水号;

(八)有关说明(如包装状况)。

第一百零七条 物料接收和成品生产后应当及时按照待验管理,直至放行。

第一百零八条 物料和产品应当根据其性质有序分批贮存和周转,发放及发运应当符合先进先出和近效期先出的原则。

第一百零九条 使用计算机化仓储管理的,应当有相应的操作规程,防止因系统故障、停机等特殊情况而造成物料和产品的混淆和差错。

使用完全计算机化仓储管理系统进行识别的,物料、产品等相关信息可不必以书面可读的方式标出。

第二节 原辅料

第一百一十条 应当制定相应的操作规程,采取核对或

检验等适当措施，确认每一包装内的原辅料正确无误。

第一百一十一条 一次接收数个批次的物料，应当按批取样、检验、放行。

第一百一十二条 仓储区内的原辅料应当有适当的标识，并至少标明下述内容：

（一）指定的物料名称和企业内部的物料代码；

（二）企业接收时设定的批号；

（三）物料质量状态（如待验、合格、不合格、已取样）；

（四）有效期或复验期。

第一百一十三条 只有经质量管理部门批准放行并在有效期或复验期内的原辅料方可使用。

第一百一十四条 原辅料应当按照有效期或复验期贮存。贮存期内，如发现对质量有不良影响的特殊情况，应当进行复验。

第一百一十五条 应当由指定人员按照操作规程进行配料，核对物料后，精确称量或计量，并作好标识。

第一百一十六条 配制的每一物料及其重量或体积应当由他人独立进行复核，并有复核记录。

第一百一十七条 用于同一批药品生产的所有配料应当集中存放，并作好标识。

第三节 中间产品和待包装产品

第一百一十八条 中间产品和待包装产品应当在适当的条件下贮存。

第一百一十九条 中间产品和待包装产品应当有明确的标识，并至少标明下述内容：

（一）产品名称和企业内部的产品代码；

（二）产品批号；

（三）数量或重量（如毛重、净重等）；

（四）生产工序（必要时）；

（五）产品质量状态（必要时，如待验、合格、不合格、已取样）。

第四节　包装材料

第一百二十条　与药品直接接触的包装材料和印刷包装材料的管理和控制要求与原辅料相同。

第一百二十一条　包装材料应当由专人按照操作规程发放，并采取措施避免混淆和差错，确保用于药品生产的包装材料正确无误。

第一百二十二条　应当建立印刷包装材料设计、审核、批准的操作规程，确保印刷包装材料印制的内容与药品监督管理部门核准的一致，并建立专门的文档，保存经签名批准的印刷包装材料原版实样。

第一百二十三条　印刷包装材料的版本变更时，应当采取措施，确保产品所用印刷包装材料的版本正确无误。宜收回作废的旧版印刷模版并予以销毁。

第一百二十四条　印刷包装材料应当设置专门区域妥善存放，未经批准人员不得进入。切割式标签或其他散装印刷包装材料应当分别置于密闭容器内储运，以防混淆。

第一百二十五条　印刷包装材料应当由专人保管，并按照操作规程和需求量发放。

第一百二十六条　每批或每次发放的与药品直接接触的

包装材料或印刷包装材料，均应当有识别标志，标明所用产品的名称和批号。

第一百二十七条 过期或废弃的印刷包装材料应当予以销毁并记录。

第五节 成 品

第一百二十八条 成品放行前应当待验贮存。

第一百二十九条 成品的贮存条件应当符合药品注册批准的要求。

第六节 特殊管理的物料和产品

第一百三十条 麻醉药品、精神药品、医疗用毒性药品（包括药材）、放射性药品、药品类易制毒化学品及易燃、易爆和其他危险品的验收、贮存、管理应当执行国家有关的规定。

第七节 其 他

第一百三十一条 不合格的物料、中间产品、待包装产品和成品的每个包装容器上均应当有清晰醒目的标志，并在隔离区内妥善保存。

第一百三十二条 不合格的物料、中间产品、待包装产品和成品的处理应当经质量管理负责人批准，并有记录。

第一百三十三条 产品回收需经预先批准，并对相关的质量风险进行充分评估，根据评估结论决定是否回收。回收应当按照预定的操作规程进行，并有相应记录。回收处理后的产品应当按照回收处理中最早批次产品的生产日期确定有效期。

第一百三十四条 制剂产品不得进行重新加工。不合格的制剂中间产品、待包装产品和成品一般不得进行返工。只有不影响产品质量、符合相应质量标准，且根据预定、经批准的操作规程以及对相关风险充分评估后，才允许返工处理。返工应当有相应记录。

第一百三十五条 对返工或重新加工或回收合并后生产的成品，质量管理部门应当考虑需要进行额外相关项目的检验和稳定性考察。

第一百三十六条 企业应当建立药品退货的操作规程，并有相应的记录，内容至少应当包括：产品名称、批号、规格、数量、退货单位及地址、退货原因及日期、最终处理意见。

同一产品同一批号不同渠道的退货应当分别记录、存放和处理。

第一百三十七条 只有经检查、检验和调查，有证据证明退货质量未受影响，且经质量管理部门根据操作规程评价后，方可考虑将退货重新包装、重新发运销售。评价考虑的因素至少应当包括药品的性质、所需的贮存条件、药品的现状、历史，以及发运与退货之间的间隔时间等因素。不符合贮存和运输要求的退货，应当在质量管理部门监督下予以销毁。对退货质量存有怀疑时，不得重新发运。

对退货进行回收处理的，回收后的产品应当符合预定的质量标准和第一百三十三条的要求。

退货处理的过程和结果应当有相应记录。

第七章 确认与验证

第一百三十八条 企业应当确定需要进行的确认或验证

工作,以证明有关操作的关键要素能够得到有效控制。确认或验证的范围和程度应当经过风险评估来确定。

第一百三十九条 企业的厂房、设施、设备和检验仪器应当经过确认,应当采用经过验证的生产工艺、操作规程和检验方法进行生产、操作和检验,并保持持续的验证状态。

第一百四十条 应当建立确认与验证的文件和记录,并能以文件和记录证明达到以下预定的目标:

(一)设计确认应当证明厂房、设施、设备的设计符合预定用途和本规范要求;

(二)安装确认应当证明厂房、设施、设备的建造和安装符合设计标准;

(三)运行确认应当证明厂房、设施、设备的运行符合设计标准;

(四)性能确认应当证明厂房、设施、设备在正常操作方法和工艺条件下能够持续符合标准;

(五)工艺验证应当证明一个生产工艺按照规定的工艺参数能够持续生产出符合预定用途和注册要求的产品。

第一百四十一条 采用新的生产处方或生产工艺前,应当验证其常规生产的适用性。生产工艺在使用规定的原辅料和设备条件下,应当能够始终生产出符合预定用途和注册要求的产品。

第一百四十二条 当影响产品质量的主要因素,如原辅料、与药品直接接触的包装材料、生产设备、生产环境(或厂房)、生产工艺、检验方法等发生变更时,应当进行确认或验证。必要时,还应当经药品监督管理部门批准。

第一百四十三条 清洁方法应当经过验证,证实其清洁

的效果，以有效防止污染和交叉污染。清洁验证应当综合考虑设备使用情况、所使用的清洁剂和消毒剂、取样方法和位置以及相应的取样回收率、残留物的性质和限度、残留物检验方法的灵敏度等因素。

第一百四十四条 确认和验证不是一次性的行为。首次确认或验证后，应当根据产品质量回顾分析情况进行再确认或再验证。关键的生产工艺和操作规程应当定期进行再验证，确保其能够达到预期结果。

第一百四十五条 企业应当制定验证总计划，以文件形式说明确认与验证工作的关键信息。

第一百四十六条 验证总计划或其他相关文件中应当作出规定，确保厂房、设施、设备、检验仪器、生产工艺、操作规程和检验方法等能够保持持续稳定。

第一百四十七条 应当根据确认或验证的对象制定确认或验证方案，并经审核、批准。确认或验证方案应当明确职责。

第一百四十八条 确认或验证应当按照预先确定和批准的方案实施，并有记录。确认或验证工作完成后，应当写出报告，并经审核、批准。确认或验证的结果和结论（包括评价和建议）应当有记录并存档。

第一百四十九条 应当根据验证的结果确认工艺规程和操作规程。

第八章　文件管理

第一节　原　则

第一百五十条　文件是质量保证系统的基本要素。企业必须有内容正确的书面质量标准、生产处方和工艺规程、操作规程以及记录等文件。

第一百五十一条　企业应当建立文件管理的操作规程，系统地设计、制定、审核、批准和发放文件。与本规范有关的文件应当经质量管理部门的审核。

第一百五十二条　文件的内容应当与药品生产许可、药品注册等相关要求一致，并有助于追溯每批产品的历史情况。

第一百五十三条　文件的起草、修订、审核、批准、替换或撤销、复制、保管和销毁等应当按照操作规程管理，并有相应的文件分发、撤销、复制、销毁记录。

第一百五十四条　文件的起草、修订、审核、批准均应当由适当的人员签名并注明日期。

第一百五十五条　文件应当标明题目、种类、目的以及文件编号和版本号。文字应当确切、清晰、易懂，不能模棱两可。

第一百五十六条　文件应当分类存放、条理分明，便于查阅。

第一百五十七条　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。

第一百五十八条　文件应当定期审核、修订；文件修订后，应当按照规定管理，防止旧版文件的误用。分发、使用的文件应当为批准的现行文本，已撤销的或旧版文件除留档备

查外，不得在工作现场出现。

第一百五十九条 与本规范有关的每项活动均应当有记录，以保证产品生产、质量控制和质量保证等活动可以追溯。记录应当留有填写数据的足够空格。记录应当及时填写，内容真实，字迹清晰、易读，不易擦除。

第一百六十条 应当尽可能采用生产和检验设备自动打印的记录、图谱和曲线图等，并标明产品或样品的名称、批号和记录设备的信息，操作人应当签注姓名和日期。

第一百六十一条 记录应当保持清洁，不得撕毁和任意涂改。记录填写的任何更改都应当签注姓名和日期，并使原有信息仍清晰可辨，必要时，应当说明更改的理由。记录如需重新誊写，则原有记录不得销毁，应当作为重新誊写记录的附件保存。

第一百六十二条 每批药品应当有批记录，包括批生产记录、批包装记录、批检验记录和药品放行审核记录等与本批产品有关的记录。批记录应当由质量管理部门负责管理，至少保存至药品有效期后一年。

质量标准、工艺规程、操作规程、稳定性考察、确认、验证、变更等其他重要文件应当长期保存。

第一百六十三条 如使用电子数据处理系统、照相技术或其他可靠方式记录数据资料，应当有所用系统的操作规程；记录的准确性应当经过核对。

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，更改和删除情况应当有记录；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，应当由他人独立进行复核。

用电子方法保存的批记录，应当采用磁带、缩微胶卷、纸质副本或其他方法进行备份，以确保记录的安全，且数据资料在保存期内便于查阅。

第二节　质量标准

第一百六十四条　物料和成品应当有经批准的现行质量标准；必要时，中间产品或待包装产品也应当有质量标准。

第一百六十五条　物料的质量标准一般应当包括：

（一）物料的基本信息：

1. 企业统一指定的物料名称和内部使用的物料代码；

2. 质量标准的依据；

3. 经批准的供应商；

4. 印刷包装材料的实样或样稿。

（二）取样、检验方法或相关操作规程编号；

（三）定性和定量的限度要求；

（四）贮存条件和注意事项；

（五）有效期或复验期。

第一百六十六条　外购或外销的中间产品和待包装产品应当有质量标准；如果中间产品的检验结果用于成品的质量评价，则应当制定与成品质量标准相对应的中间产品质量标准。

第一百六十七条　成品的质量标准应当包括：

（一）产品名称以及产品代码；

（二）对应的产品处方编号（如有）；

（三）产品规格和包装形式；

（四）取样、检验方法或相关操作规程编号；

（五）定性和定量的限度要求；

（六）贮存条件和注意事项；

（七）有效期。

第三节　工艺规程

第一百六十八条　每种药品的每个生产批量均应当有经企业批准的工艺规程，不同药品规格的每种包装形式均应当有各自的包装操作要求。工艺规程的制定应当以注册批准的工艺为依据。

第一百六十九条　工艺规程不得任意更改。如需更改，应当按照相关的操作规程修订、审核、批准。

第一百七十条　制剂的工艺规程的内容至少应当包括：

（一）生产处方：

1. 产品名称和产品代码；

2. 产品剂型、规格和批量；

3. 所用原辅料清单（包括生产过程中使用，但不在成品中出现的物料），阐明每一物料的指定名称、代码和用量；如原辅料的用量需要折算时，还应当说明计算方法。

（二）生产操作要求：

1. 对生产场所和所用设备的说明（如操作间的位置和编号、洁净度级别、必要的温湿度要求、设备型号和编号等）；

2. 关键设备的准备（如清洗、组装、校准、灭菌等）所采用的方法或相应操作规程编号；

3. 详细的生产步骤和工艺参数说明（如物料的核对、预处理、加入物料的顺序、混合时间、温度等）；

4. 所有中间控制方法及标准；

5. 预期的最终产量限度，必要时，还应当说明中间产品的产量限度，以及物料平衡的计算方法和限度；

6. 待包装产品的贮存要求，包括容器、标签及特殊贮存条件；

7. 需要说明的注意事项。

（三）包装操作要求：

1. 以最终包装容器中产品的数量、重量或体积表示的包装形式；

2. 所需全部包装材料的完整清单，包括包装材料的名称、数量、规格、类型以及与质量标准有关的每一包装材料的代码；

3. 印刷包装材料的实样或复制品，并标明产品批号、有效期打印位置；

4. 需要说明的注意事项，包括对生产区和设备进行的检查，在包装操作开始前，确认包装生产线的清场已经完成等；

5. 包装操作步骤的说明，包括重要的辅助性操作和所用设备的注意事项、包装材料使用前的核对；

6. 中间控制的详细操作，包括取样方法及标准；

7. 待包装产品、印刷包装材料的物料平衡计算方法和限度。

第四节　批生产记录

第一百七十一条　每批产品均应当有相应的批生产记录，可追溯该批产品的生产历史以及与质量有关的情况。

第一百七十二条　批生产记录应当依据现行批准的工艺规程的相关内容制定。记录的设计应当避免填写差错。批生

产记录的每一页应当标注产品的名称、规格和批号。

第一百七十三条 原版空白的批生产记录应当经生产管理负责人和质量管理负责人审核和批准。批生产记录的复制和发放均应当按照操作规程进行控制并有记录，每批产品的生产只能发放一份原版空白批生产记录的复制件。

第一百七十四条 在生产过程中，进行每项操作时应当及时记录，操作结束后，应当由生产操作人员确认并签注姓名和日期。

第一百七十五条 批生产记录的内容应当包括：

（一）产品名称、规格、批号；

（二）生产以及中间工序开始、结束的日期和时间；

（三）每一生产工序的负责人签名；

（四）生产步骤操作人员的签名；必要时，还应当有操作（如称量）复核人员的签名；

（五）每一原辅料的批号以及实际称量的数量（包括投入的回收或返工处理产品的批号及数量）；

（六）相关生产操作或活动、工艺参数及控制范围，以及所用主要生产设备的编号；

（七）中间控制结果的记录以及操作人员的签名；

（八）不同生产工序所得产量及必要时的物料平衡计算；

（九）对特殊问题或异常事件的记录，包括对偏离工艺规程的偏差情况的详细说明或调查报告，并经签字批准。

第五节 批包装记录

第一百七十六条 每批产品或每批中部分产品的包装，都应当有批包装记录，以便追溯该批产品包装操作以及与质

量有关的情况。

第一百七十七条 批包装记录应当依据工艺规程中与包装相关的内容制定。记录的设计应当注意避免填写差错。批包装记录的每一页均应当标注所包装产品的名称、规格、包装形式和批号。

第一百七十八条 批包装记录应当有待包装产品的批号、数量以及成品的批号和计划数量。原版空白的批包装记录的审核、批准、复制和发放的要求与原版空白的批生产记录相同。

第一百七十九条 在包装过程中,进行每项操作时应当及时记录,操作结束后,应当由包装操作人员确认并签注姓名和日期。

第一百八十条 批包装记录的内容包括:

(一)产品名称、规格、包装形式、批号、生产日期和有效期;

(二)包装操作日期和时间;

(三)包装操作负责人签名;

(四)包装工序的操作人员签名;

(五)每一包装材料的名称、批号和实际使用的数量;

(六)根据工艺规程所进行的检查记录,包括中间控制结果;

(七)包装操作的详细情况,包括所用设备及包装生产线的编号;

(八)所用印刷包装材料的实样,并印有批号、有效期及其他打印内容;不易随批包装记录归档的印刷包装材料可采用印有上述内容的复制品;

（九）对特殊问题或异常事件的记录，包括对偏离工艺规程的偏差情况的详细说明或调查报告，并经签字批准；

（十）所有印刷包装材料和待包装产品的名称、代码，以及发放、使用、销毁或退库的数量、实际产量以及物料平衡检查。

第六节　操作规程和记录

第一百八十一条　操作规程的内容应当包括：题目、编号、版本号、颁发部门、生效日期、分发部门以及制定人、审核人、批准人的签名并注明日期，标题、正文及变更历史。

第一百八十二条　厂房、设备、物料、文件和记录应当有编号（或代码），并制定编制编号（或代码）的操作规程，确保编号（或代码）的唯一性。

第一百八十三条　下述活动也应当有相应的操作规程，其过程和结果应当有记录：

（一）确认和验证；

（二）设备的装配和校准；

（三）厂房和设备的维护、清洁和消毒；

（四）培训、更衣及卫生等与人员相关的事宜；

（五）环境监测；

（六）虫害控制；

（七）变更控制；

（八）偏差处理；

（九）投诉；

（十）药品召回；

（十一）退货。

第九章　生产管理

第一节　原　则

第一百八十四条　所有药品的生产和包装均应当按照批准的工艺规程和操作规程进行操作并有相关记录，以确保药品达到规定的质量标准，并符合药品生产许可和注册批准的要求。

第一百八十五条　应当建立划分产品生产批次的操作规程，生产批次的划分应当能够确保同一批次产品质量和特性的均一性。

第一百八十六条　应当建立编制药品批号和确定生产日期的操作规程。每批药品均应当编制唯一的批号。除另有法定要求外，生产日期不得迟于产品成型或灌装（封）前经最后混合的操作开始日期，不得以产品包装日期作为生产日期。

第一百八十七条　每批产品应当检查产量和物料平衡，确保物料平衡符合设定的限度。如有差异，必须查明原因，确认无潜在质量风险后，方可按照正常产品处理。

第一百八十八条　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，除非没有发生混淆或交叉污染的可能。

第一百八十九条　在生产的每一阶段，应当保护产品和物料免受微生物和其他污染。

第一百九十条　在干燥物料或产品，尤其是高活性、高毒性或高致敏性物料或产品的生产过程中，应当采取特殊措施，防止粉尘的产生和扩散。

第一百九十一条 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、规格和批号，如有必要，还应当标明生产工序。

第一百九十二条 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）。

第一百九十三条 应当检查产品从一个区域输送至另一个区域的管道和其他设备连接，确保连接正确无误。

第一百九十四条 每次生产结束后应当进行清场，确保设备和工作场所没有遗留与本次生产有关的物料、产品和文件。下次生产开始前，应当对前次清场情况进行确认。

第一百九十五条 应当尽可能避免出现任何偏离工艺规程或操作规程的偏差。一旦出现偏差，应当按照偏差处理操作规程执行。

第一百九十六条 生产厂房应当仅限于经批准的人员出入。

第二节 防止生产过程中的污染和交叉污染

第一百九十七条 生产过程中应当尽可能采取措施，防止污染和交叉污染，如：

（一）在分隔的区域内生产不同品种的药品；

（二）采用阶段性生产方式；

（三）设置必要的气锁间和排风；空气洁净度级别不同的区域应当有压差控制；

（四）应当降低未经处理或未经充分处理的空气再次进入生产区导致污染的风险；

（五）在易产生交叉污染的生产区内，操作人员应当穿戴该区域专用的防护服；

（六）采用经过验证或已知有效的清洁和去污染操作规程进行设备清洁；必要时，应当对与物料直接接触的设备表面的残留物进行检测；

（七）采用密闭系统生产；

（八）干燥设备的进风应当有空气过滤器，排风应当有防止空气倒流装置；

（九）生产和清洁过程中应当避免使用易碎、易脱屑、易发霉器具；使用筛网时，应当有防止因筛网断裂而造成污染的措施；

（十）液体制剂的配制、过滤、灌封、灭菌等工序应当在规定时间内完成；

（十一）软膏剂、乳膏剂、凝胶剂等半固体制剂以及栓剂的中间产品应当规定贮存期和贮存条件。

第一百九十八条 应当定期检查防止污染和交叉污染的措施并评估其适用性和有效性。

第三节 生产操作

第一百九十九条 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、文件或与本批产品生产无关的物料，设备处于已清洁及待用状态。检查结果应当有记录。

生产操作前，还应当核对物料或中间产品的名称、代码、

批号和标识，确保生产所用物料或中间产品正确且符合要求。

第二百条 应当进行中间控制和必要的环境监测，并予以记录。

第二百零一条 每批药品的每一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、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。

第四节 包装操作

第二百零二条 包装操作规程应当规定降低污染和交叉污染、混淆或差错风险的措施。

第二百零三条 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。

第二百零四条 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。

第二百零五条 每一包装操作场所或包装生产线，应当有标识标明包装中的产品名称、规格、批号和批量的生产状态。

第二百零六条 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。

第二百零七条 待用分装容器在分装前应当保持清洁，避免容器中有玻璃碎屑、金属颗粒等污染物。

第二百零八条 产品分装、封口后应当及时贴签。未能及时贴签时,应当按照相关的操作规程操作,避免发生混淆或贴错标签等差错。

第二百零九条 单独打印或包装过程中在线打印的信息(如产品批号或有效期)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。

第二百一十条 使用切割式标签或在包装线以外单独打印标签,应当采取专门措施,防止混淆。

第二百一十一条 应当对电子读码机、标签计数器或其他类似装置的功能进行检查,确保其准确运行。检查应当有记录。

第二百一十二条 包装材料上印刷或模压的内容应当清晰,不易褪色和擦除。

第二百一十三条 包装期间,产品的中间控制检查应当至少包括下述内容:

(一)包装外观;

(二)包装是否完整;

(三)产品和包装材料是否正确;

(四)打印信息是否正确;

(五)在线监控装置的功能是否正常。

样品从包装生产线取走后不应当再返还,以防止产品混淆或污染。

第二百一十四条 因包装过程产生异常情况而需要重新包装产品的,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记录。

第二百一十五条 在物料平衡检查中,发现待包装产品、

印刷包装材料以及成品数量有显著差异时，应当进行调查，未得出结论前，成品不得放行。

第二百一十六条 包装结束时，已打印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。如将未打印批号的印刷包装材料退库，应当按照操作规程执行。

第十章 质量控制与质量保证

第一节 质量控制实验室管理

第二百一十七条 质量控制实验室的人员、设施、设备应当与产品性质和生产规模相适应。

企业通常不得进行委托检验，确需委托检验的，应当按照第十一章中委托检验部分的规定，委托外部实验室进行检验，但应当在检验报告中予以说明。

第二百一十八条 质量控制负责人应当具有足够的管理实验室的资质和经验，可以管理同一企业的一个或多个实验室。

第二百一十九条 质量控制实验室的检验人员至少应当具有相关专业中专或高中以上学历，并经过与所从事的检验操作相关的实践培训且通过考核。

第二百二十条 质量控制实验室应当配备药典、标准图谱等必要的工具书，以及标准品或对照品等相关的标准物质。

第二百二十一条 质量控制实验室的文件应当符合第八章的原则，并符合下列要求：

（一）质量控制实验室应当至少有下列详细文件：

1. 质量标准；

2. 取样操作规程和记录；

3. 检验操作规程和记录（包括检验记录或实验室工作记事簿）；

4. 检验报告或证书；

5. 必要的环境监测操作规程、记录和报告；

6. 必要的检验方法验证报告和记录；

7. 仪器校准和设备使用、清洁、维护的操作规程及记录。

（二）每批药品的检验记录应当包括中间产品、待包装产品和成品的质量检验记录，可追溯该批药品所有相关的质量检验情况；

（三）宜采用便于趋势分析的方法保存某些数据（如检验数据、环境监测数据、制药用水的微生物监测数据）；

（四）除与批记录相关的资料信息外，还应当保存其他原始资料或记录，以方便查阅。

第二百二十二条 取样应当至少符合以下要求：

（一）质量管理部门的人员有权进入生产区和仓储区进行取样及调查；

（二）应当按照经批准的操作规程取样，操作规程应当详细规定：

1. 经授权的取样人；

2. 取样方法；

3. 所用器具；

4. 样品量；

5. 分样的方法；

6. 存放样品容器的类型和状态；

7. 取样后剩余部分及样品的处置和标识；

8. 取样注意事项，包括为降低取样过程产生的各种风险所采取的预防措施，尤其是无菌或有害物料的取样以及防止取样过程中污染和交叉污染的注意事项；

9. 贮存条件；

10. 取样器具的清洁方法和贮存要求。

（三）取样方法应当科学、合理，以保证样品的代表性；

（四）留样应当能够代表被取样批次的产品或物料，也可抽取其他样品来监控生产过程中最重要的环节（如生产的开始或结束）；

（五）样品的容器应当贴有标签，注明样品名称、批号、取样日期、取自哪一包装容器、取样人等信息；

（六）样品应当按照规定的贮存要求保存。

第二百二十三条 物料和不同生产阶段产品的检验应当至少符合以下要求：

（一）企业应当确保药品按照注册批准的方法进行全项检验；

（二）符合下列情形之一的，应当对检验方法进行验证：

1. 采用新的检验方法；

2. 检验方法需变更的；

3. 采用《中华人民共和国药典》及其他法定标准未收载的检验方法；

4. 法规规定的其他需要验证的检验方法。

（三）对不需要进行验证的检验方法，企业应当对检验方法进行确认，以确保检验数据准确、可靠；

（四）检验应当有书面操作规程，规定所用方法、仪器和设备，检验操作规程的内容应当与经确认或验证的检验方法

一致；

（五）检验应当有可追溯的记录并应当复核，确保结果与记录一致。所有计算均应当严格核对；

（六）检验记录应当至少包括以下内容：

1. 产品或物料的名称、剂型、规格、批号或供货批号，必要时注明供应商和生产商（如不同）的名称或来源；

2. 依据的质量标准和检验操作规程；

3. 检验所用的仪器或设备的型号和编号；

4. 检验所用的试液和培养基的配制批号、对照品或标准品的来源和批号；

5. 检验所用动物的相关信息；

6. 检验过程，包括对照品溶液的配制、各项具体的检验操作、必要的环境温湿度；

7. 检验结果，包括观察情况、计算和图谱或曲线图，以及依据的检验报告编号；

8. 检验日期；

9. 检验人员的签名和日期；

10. 检验、计算复核人员的签名和日期。

（七）所有中间控制（包括生产人员所进行的中间控制），均应当按照经质量管理部门批准的方法进行，检验应当有记录；

（八）应当对实验室容量分析用玻璃仪器、试剂、试液、对照品以及培养基进行质量检查；

（九）必要时应当将检验用实验动物在使用前进行检验或隔离检疫。饲养和管理应当符合相关的实验动物管理规定。动物应当有标识，并应当保存使用的历史记录。

第二百二十四条 质量控制实验室应当建立检验结果超标调查的操作规程。任何检验结果超标都必须按照操作规程进行完整的调查,并有相应的记录。

第二百二十五条 企业按规定保存的、用于药品质量追溯或调查的物料、产品样品为留样。用于产品稳定性考察的样品不属于留样。

留样应当至少符合以下要求:

(一)应当按照操作规程对留样进行管理;

(二)留样应当能够代表被取样批次的物料或产品;

(三)成品的留样:

1. 每批药品均应当有留样;如果一批药品分成数次进行包装,则每次包装至少应当保留一件最小市售包装的成品;

2. 留样的包装形式应当与药品市售包装形式相同,原料药的留样如无法采用市售包装形式的,可采用模拟包装;

3. 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两次全检(无菌检查和热原检查等除外);

4. 如果不影响留样的包装完整性,保存期间内至少应当每年对留样进行一次目检观察,如有异常,应当进行彻底调查并采取相应的处理措施;

5. 留样观察应当有记录;

6. 留样应当按照注册批准的贮存条件至少保存至药品有效期后一年;

7. 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。

（四）物料的留样：

1. 制剂生产用每批原辅料和与药品直接接触的包装材料均应当有留样。与药品直接接触的包装材料（如输液瓶），如成品已有留样，可不必单独留样；

2. 物料的留样量应当至少满足鉴别的需要；

3. 除稳定性较差的原辅料外，用于制剂生产的原辅料（不包括生产过程中使用的溶剂、气体或制药用水）和与药品直接接触的包装材料的留样应当至少保存至产品放行后二年。如果物料的有效期较短，则留样时间可相应缩短；

4. 物料的留样应当按照规定的条件贮存，必要时还应当适当包装密封。

第二百二十六条 试剂、试液、培养基和检定菌的管理应当至少符合以下要求：

（一）试剂和培养基应当从可靠的供应商处采购，必要时应当对供应商进行评估；

（二）应当有接收试剂、试液、培养基的记录，必要时，应当在试剂、试液、培养基的容器上标注接收日期；

（三）应当按照相关规定或使用说明配制、贮存和使用试剂、试液和培养基。特殊情况下，在接收或使用前，还应当对试剂进行鉴别或其他检验；

（四）试液和已配制的培养基应当标注配制批号、配制日期和配制人员姓名，并有配制（包括灭菌）记录。不稳定的试剂、试液和培养基应当标注有效期及特殊贮存条件。标准液、滴定液还应当标注最后一次标化的日期和校正因子，并有标化记录；

（五）配制的培养基应当进行适用性检查，并有相关记

录。应当有培养基使用记录；

（六）应当有检验所需的各种检定菌，并建立检定菌保存、传代、使用、销毁的操作规程和相应记录；

（七）检定菌应当有适当的标识，内容至少包括菌种名称、编号、代次、传代日期、传代操作人；

（八）检定菌应当按照规定的条件贮存，贮存的方式和时间不应当对检定菌的生长特性有不利影响。

第二百二十七条 标准品或对照品的管理应当至少符合以下要求：

（一）标准品或对照品应当按照规定贮存和使用；

（二）标准品或对照品应当有适当的标识，内容至少包括名称、批号、制备日期（如有）、有效期（如有）、首次开启日期、含量或效价、贮存条件；

（三）企业如需自制工作标准品或对照品，应当建立工作标准品或对照品的质量标准以及制备、鉴别、检验、批准和贮存的操作规程，每批工作标准品或对照品应当用法定标准品或对照品进行标化，并确定有效期，还应当通过定期标化证明工作标准品或对照品的效价或含量在有效期内保持稳定。标化的过程和结果应当有相应的记录。

第二节 物料和产品放行

第二百二十八条 应当分别建立物料和产品批准放行的操作规程，明确批准放行的标准、职责，并有相应的记录。

第二百二十九条 物料的放行应当至少符合以下要求：

（一）物料的质量评价内容应当至少包括生产商的检验报告、物料包装完整性和密封性的检查情况和检验结果；

（二）物料的质量评价应当有明确的结论，如批准放行、不合格或其他决定；

（三）物料应当由指定人员签名批准放行。

第二百三十条 产品的放行应当至少符合以下要求：

（一）在批准放行前，应当对每批药品进行质量评价，保证药品及其生产应当符合注册和本规范要求，并确认以下各项内容：

1. 主要生产工艺和检验方法经过验证；

2. 已完成所有必需的检查、检验，并综合考虑实际生产条件和生产记录；

3. 所有必需的生产和质量控制均已完成并经相关主管人员签名；

4. 变更已按照相关规程处理完毕，需要经药品监督管理部门批准的变更已得到批准；

5. 对变更或偏差已完成所有必要的取样、检查、检验和审核；

6. 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，应当一并处理。

（二）药品的质量评价应当有明确的结论，如批准放行、不合格或其他决定；

（三）每批药品均应当由质量受权人签名批准放行；

（四）疫苗类制品、血液制品、用于血源筛查的体外诊断试剂以及国家食品药品监督管理局规定的其他生物制品放行前还应当取得批签发合格证明。

第三节　持续稳定性考察

第二百三十一条　持续稳定性考察的目的是在有效期内监控已上市药品的质量，以发现药品与生产相关的稳定性问题（如杂质含量或溶出度特性的变化），并确定药品能够在标示的贮存条件下，符合质量标准的各项要求。

第二百三十二条　持续稳定性考察主要针对市售包装药品，但也需兼顾待包装产品。例如，当待包装产品在完成包装前，或从生产厂运输到包装厂，还需要长期贮存时，应当在相应的环境条件下，评估其对包装后产品稳定性的影响。此外，还应当考虑对贮存时间较长的中间产品进行考察。

第二百三十三条　持续稳定性考察应当有考察方案，结果应当有报告。用于持续稳定性考察的设备（尤其是稳定性试验设备或设施）应当按照第七章和第五章的要求进行确认和维护。

第二百三十四条　持续稳定性考察的时间应当涵盖药品有效期，考察方案应当至少包括以下内容：

（一）每种规格、每个生产批量药品的考察批次数；

（二）相关的物理、化学、微生物和生物学检验方法，可考虑采用稳定性考察专属的检验方法；

（三）检验方法依据；

（四）合格标准；

（五）容器密封系统的描述；

（六）试验间隔时间（测试时间点）；

（七）贮存条件（应当采用与药品标示贮存条件相对应的《中华人民共和国药典》规定的长期稳定性试验标准条件）；

（八）检验项目，如检验项目少于成品质量标准所包含的项目，应当说明理由。

第二百三十五条 考察批次数和检验频次应当能够获得足够的数据，以供趋势分析。通常情况下，每种规格、每种内包装形式的药品，至少每年应当考察一个批次，除非当年没有生产。

第二百三十六条 某些情况下，持续稳定性考察中应当额外增加批次数，如重大变更或生产和包装有重大偏差的药品应当列入稳定性考察。此外，重新加工、返工或回收的批次，也应当考虑列入考察，除非已经过验证和稳定性考察。

第二百三十七条 关键人员，尤其是质量受权人，应当了解持续稳定性考察的结果。当持续稳定性考察不在待包装产品和成品的生产企业进行时，则相关各方之间应当有书面协议，且均应当保存持续稳定性考察的结果以供药品监督管理部门审查。

第二百三十八条 应当对不符合质量标准的结果或重要的异常趋势进行调查。对任何已确认的不符合质量标准的结果或重大不良趋势，企业都应当考虑是否可能对已上市药品造成影响，必要时应当实施召回，调查结果以及采取的措施应当报告当地药品监督管理部门。

第二百三十九条 应当根据所获得的全部数据资料，包括考察的阶段性结论，撰写总结报告并保存。应当定期审核总结报告。

第四节 变更控制

第二百四十条 企业应当建立变更控制系统，对所有影

响产品质量的变更进行评估和管理。需要经药品监督管理部门批准的变更应当在得到批准后方可实施。

第二百四十一条 应当建立操作规程，规定原辅料、包装材料、质量标准、检验方法、操作规程、厂房、设施、设备、仪器、生产工艺和计算机软件变更的申请、评估、审核、批准和实施。质量管理部门应当指定专人负责变更控制。

第二百四十二条 变更都应当评估其对产品质量的潜在影响。企业可以根据变更的性质、范围、对产品质量潜在影响的程度将变更分类（如主要、次要变更）。判断变更所需的验证、额外的检验以及稳定性考察应当有科学依据。

第二百四十三条 与产品质量有关的变更由申请部门提出后，应当经评估、制定实施计划并明确实施职责，最终由质量管理部门审核批准。变更实施应当有相应的完整记录。

第二百四十四条 改变原辅料、与药品直接接触的包装材料、生产工艺、主要生产设备以及其他影响药品质量的主要因素时，还应当对变更实施后最初至少三个批次的药品质量进行评估。如果变更可能影响药品的有效期，则质量评估还应当包括对变更实施后生产的药品进行稳定性考察。

第二百四十五条 变更实施时，应当确保与变更相关的文件均已修订。

第二百四十六条 质量管理部门应当保存所有变更的文件和记录。

第五节 偏差处理

第二百四十七条 各部门负责人应当确保所有人员正确执行生产工艺、质量标准、检验方法和操作规程，防止偏差的

产生。

第二百四十八条 企业应当建立偏差处理的操作规程，规定偏差的报告、记录、调查、处理以及所采取的纠正措施，并有相应的记录。

第二百四十九条 任何偏差都应当评估其对产品质量的潜在影响。企业可以根据偏差的性质、范围、对产品质量潜在影响的程度将偏差分类（如重大、次要偏差），对重大偏差的评估还应当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，应当对涉及重大偏差的产品进行稳定性考察。

第二百五十条 任何偏离生产工艺、物料平衡限度、质量标准、检验方法、操作规程等的情况均应当有记录，并立即报告主管人员及质量管理部门，应当有清楚的说明，重大偏差应当由质量管理部门会同其他部门进行彻底调查，并有调查报告。偏差调查报告应当由质量管理部门的指定人员审核并签字。

企业还应当采取预防措施有效防止类似偏差的再次发生。

第二百五十一条 质量管理部门应当负责偏差的分类，保存偏差调查、处理的文件和记录。

第六节 纠正措施和预防措施

第二百五十二条 企业应当建立纠正措施和预防措施系统，对投诉、召回、偏差、自检或外部检查结果、工艺性能和质量监测趋势等进行调查并采取纠正和预防措施。调查的深度和形式应当与风险的级别相适应。纠正措施和预防措施系统

应当能够增进对产品和工艺的理解，改进产品和工艺。

第二百五十三条 企业应当建立实施纠正和预防措施的操作规程，内容至少包括：

（一）对投诉、召回、偏差、自检或外部检查结果、工艺性能和质量监测趋势以及其他来源的质量数据进行分析，确定已有和潜在的质量问题。必要时，应当采用适当的统计学方法；

（二）调查与产品、工艺和质量保证系统有关的原因；

（三）确定所需采取的纠正和预防措施，防止问题的再次发生；

（四）评估纠正和预防措施的合理性、有效性和充分性；

（五）对实施纠正和预防措施过程中所有发生的变更应当予以记录；

（六）确保相关信息已传递到质量受权人和预防问题再次发生的直接负责人；

（七）确保相关信息及其纠正和预防措施已通过高层管理人员的评审。

第二百五十四条 实施纠正和预防措施应当有文件记录，并由质量管理部门保存。

第七节 供应商的评估和批准

第二百五十五条 质量管理部门应当对所有生产用物料的供应商进行质量评估，会同有关部门对主要物料供应商（尤其是生产商）的质量体系进行现场质量审计，并对质量评估不符合要求的供应商行使否决权。

主要物料的确定应当综合考虑企业所生产的药品质量风

险、物料用量以及物料对药品质量的影响程度等因素。

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

第二百五十六条 应当建立物料供应商评估和批准的操作规程，明确供应商的资质、选择的原则、质量评估方式、评估标准、物料供应商批准的程序。

如质量评估需采用现场质量审计方式的，还应当明确审计内容、周期、审计人员的组成及资质。需采用样品小批量试生产的，还应当明确生产批量、生产工艺、产品质量标准、稳定性考察方案。

第二百五十七条 质量管理部门应当指定专人负责物料供应商质量评估和现场质量审计，分发经批准的合格供应商名单。被指定的人员应当具有相关的法规和专业知识，具有足够的质量评估和现场质量审计的实践经验。

第二百五十八条 现场质量审计应当核实供应商资质证明文件和检验报告的真实性，核实是否具备检验条件。应当对其人员机构、厂房设施和设备、物料管理、生产工艺流程和生产管理、质量控制实验室的设备、仪器、文件管理等进行检查，以全面评估其质量保证系统。现场质量审计应当有报告。

第二百五十九条 必要时，应当对主要物料供应商提供的样品进行小批量试生产，并对试生产的药品进行稳定性考察。

第二百六十条 质量管理部门对物料供应商的评估至少应当包括：供应商的资质证明文件、质量标准、检验报告、企业对物料样品的检验数据和报告。如进行现场质量审计和样品小批量试生产的，还应当包括现场质量审计报告，以及小试产

品的质量检验报告和稳定性考察报告。

第二百六十一条 改变物料供应商，应当对新的供应商进行质量评估；改变主要物料供应商的，还需要对产品进行相关的验证及稳定性考察。

第二百六十二条 质量管理部门应当向物料管理部门分发经批准的合格供应商名单，该名单内容至少包括物料名称、规格、质量标准、生产商名称和地址、经销商（如有）名称等，并及时更新。

第二百六十三条 质量管理部门应当与主要物料供应商签订质量协议，在协议中应当明确双方所承担的质量责任。

第二百六十四条 质量管理部门应当定期对物料供应商进行评估或现场质量审计，回顾分析物料质量检验结果、质量投诉和不合格处理记录。如物料出现质量问题或生产条件、工艺、质量标准和检验方法等可能影响质量的关键因素发生重大改变时，还应当尽快进行相关的现场质量审计。

第二百六十五条 企业应当对每家物料供应商建立质量档案，档案内容应当包括供应商的资质证明文件、质量协议、质量标准、样品检验数据和报告、供应商的检验报告、现场质量审计报告、产品稳定性考察报告、定期的质量回顾分析报告等。

第八节 产品质量回顾分析

第二百六十六条 应当按照操作规程，每年对所有生产的药品按品种进行产品质量回顾分析，以确认工艺稳定可靠，以及原辅料、成品现行质量标准的适用性，及时发现不良趋势，确定产品及工艺改进的方向。应当考虑以往回顾分析的

历史数据，还应当对产品质量回顾分析的有效性进行自检。

当有合理的科学依据时，可按照产品的剂型分类进行质量回顾，如固体制剂、液体制剂和无菌制剂等。

回顾分析应当有报告。

企业至少应当对下列情形进行回顾分析：

（一）产品所用原辅料的所有变更，尤其是来自新供应商的原辅料；

（二）关键中间控制点及成品的检验结果；

（三）所有不符合质量标准的批次及其调查；

（四）所有重大偏差及相关的调查、所采取的整改措施和预防措施的有效性；

（五）生产工艺或检验方法等的所有变更；

（六）已批准或备案的药品注册所有变更；

（七）稳定性考察的结果及任何不良趋势；

（八）所有因质量原因造成的退货、投诉、召回及调查；

（九）与产品工艺或设备相关的纠正措施的执行情况和效果；

（十）新获批准和有变更的药品，按照注册要求上市后应当完成的工作情况；

（十一）相关设备和设施，如空调净化系统、水系统、压缩空气等的确认状态；

（十二）委托生产或检验的技术合同履行情况。

第二百六十七条 应当对回顾分析的结果进行评估，提出是否需要采取纠正和预防措施或进行再确认或再验证的评估意见及理由，并及时、有效地完成整改。

第二百六十八条 药品委托生产时，委托方和受托方之

间应当有书面的技术协议，规定产品质量回顾分析中各方的责任，确保产品质量回顾分析按时进行并符合要求。

第九节　投诉与不良反应报告

第二百六十九条　应当建立药品不良反应报告和监测管理制度，设立专门机构并配备专职人员负责管理。

第二百七十条　应当主动收集药品不良反应，对不良反应应当详细记录、评价、调查和处理，及时采取措施控制可能存在的风险，并按照要求向药品监督管理部门报告。

第二百七十一条　应当建立操作规程，规定投诉登记、评价、调查和处理的程序，并规定因可能的产品缺陷发生投诉时所采取的措施，包括考虑是否有必要从市场召回药品。

第二百七十二条　应当有专人及足够的辅助人员负责进行质量投诉的调查和处理，所有投诉、调查的信息应当向质量受权人通报。

第二百七十三条　所有投诉都应当登记与审核，与产品质量缺陷有关的投诉，应当详细记录投诉的各个细节，并进行调查。

第二百七十四条　发现或怀疑某批药品存在缺陷，应当考虑检查其他批次的药品，查明其是否受到影响。

第二百七十五条　投诉调查和处理应当有记录，并注明所查相关批次产品的信息。

第二百七十六条　应当定期回顾分析投诉记录，以便发现需要警觉、重复出现以及可能需要从市场召回药品的问题，并采取相应措施。

第二百七十七条　企业出现生产失误、药品变质或其他

重大质量问题，应当及时采取相应措施，必要时还应当向当地药品监督管理部门报告。

第十一章　委托生产与委托检验

第一节　原　则

第二百七十八条　为确保委托生产产品的质量和委托检验的准确性和可靠性，委托方和受托方必须签订书面合同，明确规定各方责任、委托生产或委托检验的内容及相关的技术事项。

第二百七十九条　委托生产或委托检验的所有活动，包括在技术或其他方面拟采取的任何变更，均应当符合药品生产许可和注册的有关要求。

第二节　委托方

第二百八十条　委托方应当对受托方进行评估，对受托方的条件、技术水平、质量管理情况进行现场考核，确认其具有完成受托工作的能力，并能保证符合本规范的要求。

第二百八十一条　委托方应当向受托方提供所有必要的资料，以使受托方能够按照药品注册和其他法定要求正确实施所委托的操作。

委托方应当使受托方充分了解与产品或操作相关的各种问题，包括产品或操作对受托方的环境、厂房、设备、人员及其他物料或产品可能造成的危害。

第二百八十二条　委托方应当对受托生产或检验的全过程进行监督。

第二百八十三条 委托方应当确保物料和产品符合相应的质量标准。

第三节 受托方

第二百八十四条 受托方必须具备足够的厂房、设备、知识和经验以及人员，满足委托方所委托的生产或检验工作的要求。

第二百八十五条 受托方应当确保所收到委托方提供的物料、中间产品和待包装产品适用于预定用途。

第二百八十六条 受托方不得从事对委托生产或检验的产品质量有不利影响的活动。

第四节 合 同

第二百八十七条 委托方与受托方之间签订的合同应当详细规定各自的产品生产和控制职责，其中的技术性条款应当由具有制药技术、检验专业知识和熟悉本规范的主管人员拟订。委托生产及检验的各项工作必须符合药品生产许可和药品注册的有关要求并经双方同意。

第二百八十八条 合同应当详细规定质量受权人批准放行每批药品的程序，确保每批产品都已按照药品注册的要求完成生产和检验。

第二百八十九条 合同应当规定何方负责物料的采购、检验、放行、生产和质量控制（包括中间控制），还应当规定何方负责取样和检验。

在委托检验的情况下，合同应当规定受托方是否在委托方的厂房内取样。

第二百九十条 合同应当规定由受托方保存的生产、检验和发运记录及样品，委托方应当能够随时调阅或检查；出现投诉、怀疑产品有质量缺陷或召回时，委托方应当能够方便地查阅所有与评价产品质量相关的记录。

第二百九十一条 合同应当明确规定委托方可以对受托方进行检查或现场质量审计。

第二百九十二条 委托检验合同应当明确受托方有义务接受药品监督管理部门检查。

第十二章 产品发运与召回

第一节 原 则

第二百九十三条 企业应当建立产品召回系统，必要时可迅速、有效地从市场召回任何一批存在安全隐患的产品。

第二百九十四条 因质量原因退货和召回的产品，均应当按照规定监督销毁，有证据证明退货产品质量未受影响的除外。

第二节 发 运

第二百九十五条 每批产品均应当有发运记录。根据发运记录，应当能够追查每批产品的销售情况，必要时应当能够及时全部追回，发运记录内容应当包括：产品名称、规格、批号、数量、收货单位和地址、联系方式、发货日期、运输方式等。

第二百九十六条 药品发运的零头包装只限两个批号为一个合箱，合箱外应当标明全部批号，并建立合箱记录。

第二百九十七条 发运记录应当至少保存至药品有效期

后一年。

第三节　召　回

第二百九十八条　应当制定召回操作规程，确保召回工作的有效性。

第二百九十九条　应当指定专人负责组织协调召回工作，并配备足够数量的人员。产品召回负责人应当独立于销售和市场部门；如产品召回负责人不是质量受权人，则应当向质量受权人通报召回处理情况。

第三百条　召回应当能够随时启动，并迅速实施。

第三百零一条　因产品存在安全隐患决定从市场召回的，应当立即向当地药品监督管理部门报告。

第三百零二条　产品召回负责人应当能够迅速查阅到药品发运记录。

第三百零三条　已召回的产品应当有标识，并单独、妥善贮存，等待最终处理决定。

第三百零四条　召回的进展过程应当有记录，并有最终报告。产品发运数量、已召回数量以及数量平衡情况应当在报告中予以说明。

第三百零五条　应当定期对产品召回系统的有效性进行评估。

第十三章　自　检

第一节　原　则

第三百零六条　质量管理部门应当定期组织对企业进行

自检，监控本规范的实施情况，评估企业是否符合本规范要求，并提出必要的纠正和预防措施。

第二节　自　检

第三百零七条　自检应当有计划，对机构与人员、厂房与设施、设备、物料与产品、确认与验证、文件管理、生产管理、质量控制与质量保证、委托生产与委托检验、产品发运与召回等项目定期进行检查。

第三百零八条　应当由企业指定人员进行独立、系统、全面的自检，也可由外部人员或专家进行独立的质量审计。

第三百零九条　自检应当有记录。自检完成后应当有自检报告，内容至少包括自检过程中观察到的所有情况、评价的结论以及提出纠正和预防措施的建议。自检情况应当报告企业高层管理人员。

第十四章　附　则

第三百一十条　本规范为药品生产质量管理的基本要求。对无菌药品、生物制品、血液制品等药品或生产质量管理活动的特殊要求，由国家食品药品监督管理局以附录方式另行制定。

第三百一十一条　企业可以采用经过验证的替代方法，达到本规范的要求。

第三百一十二条　本规范下列术语（按汉语拼音排序）的含义是：

（一）包装

待包装产品变成成品所需的所有操作步骤，包括分装、贴

签等。但无菌生产工艺中产品的无菌灌装，以及最终灭菌产品的灌装等不视为包装。

（二）包装材料

药品包装所用的材料，包括与药品直接接触的包装材料和容器、印刷包装材料，但不包括发运用的外包装材料。

（三）操作规程

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

（四）产品

包括药品的中间产品、待包装产品和成品。

（五）产品生命周期

产品从最初的研发、上市直至退市的所有阶段。

（六）成品

已完成所有生产操作步骤和最终包装的产品。

（七）重新加工

将某一生产工序生产的不符合质量标准的一批中间产品或待包装产品的一部分或全部，采用不同的生产工艺进行再加工，以符合预定的质量标准。

（八）待包装产品

尚未进行包装但已完成所有其他加工工序的产品。

（九）待验

指原辅料、包装材料、中间产品、待包装产品或成品，采用物理手段或其他有效方式将其隔离或区分，在允许用于投料生产或上市销售之前贮存、等待作出放行决定的状态。

（十）发放

指生产过程中物料、中间产品、待包装产品、文件、生产用模具等在企业内部流转的一系列操作。

（十一）复验期

原辅料、包装材料贮存一定时间后，为确保其仍适用于预定用途，由企业确定的需重新检验的日期。

（十二）发运

指企业将产品发送到经销商或用户的一系列操作，包括配货、运输等。

（十三）返工

将某一生产工序生产的不符合质量标准的一批中间产品或待包装产品、成品的一部分或全部返回到之前的工序，采用相同的生产工艺进行再加工，以符合预定的质量标准。

（十四）放行

对一批物料或产品进行质量评价，作出批准使用或投放市场或其他决定的操作。

（十五）高层管理人员

在企业内部最高层指挥和控制企业、具有调动资源的权力和职责的人员。

（十六）工艺规程

为生产特定数量的成品而制定的一个或一套文件，包括生产处方、生产操作要求和包装操作要求，规定原辅料和包装材料的数量、工艺参数和条件、加工说明（包括中间控制）、注意事项等内容。

（十七）供应商

指物料、设备、仪器、试剂、服务等的提供方，如生产商、经销商等。

（十八）回收

在某一特定的生产阶段，将以前生产的一批或数批符合相应质量要求的产品的一部分或全部，加入到另一批次中的操作。

（十九）计算机化系统

用于报告或自动控制的集成系统，包括数据输入、电子处理和信息输出。

（二十）交叉污染

不同原料、辅料及产品之间发生的相互污染。

（二十一）校准

在规定条件下，确定测量、记录、控制仪器或系统的示值（尤指称量）或实物量具所代表的量值，与对应的参照标准量值之间关系的一系列活动。

（二十二）阶段性生产方式

指在共用生产区内，在一段时间内集中生产某一产品，再对相应的共用生产区、设施、设备、工器具等进行彻底清洁，更换生产另一种产品的方式。

（二十三）洁净区

需要对环境中尘粒及微生物数量进行控制的房间（区域），其建筑结构、装备及其使用应当能够减少该区域内污染物的引入、产生和滞留。

（二十四）警戒限度

系统的关键参数超出正常范围，但未达到纠偏限度，需要引起警觉，可能需要采取纠正措施的限度标准。

（二十五）纠偏限度

系统的关键参数超出可接受标准，需要进行调查并采取

纠正措施的限度标准。

（二十六）检验结果超标

检验结果超出法定标准及企业制定标准的所有情形。

（二十七）批

经一个或若干加工过程生产的、具有预期均一质量和特性的一定数量的原辅料、包装材料或成品。为完成某些生产操作步骤，可能有必要将一批产品分成若干亚批，最终合并成为一个均一的批。在连续生产情况下，批必须与生产中具有预期均一特性的确定数量的产品相对应，批量可以是固定数量或固定时间段内生产的产品量。

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

（二十八）批号

用于识别一个特定批的具有唯一性的数字和（或）字母的组合。

（二十九）批记录

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

（三十）气锁间

设置于两个或数个房间之间（如不同洁净度级别的房间之间）的具有两扇或多扇门的隔离空间。设置气锁间的目的是在人员或物料出入时，对气流进行控制。气锁间有人员气锁间和物料气锁间。

（三十一）企业

在本规范中如无特别说明，企业特指药品生产企业。

（三十二）确认

证明厂房、设施、设备能正确运行并可达到预期结果的一系列活动。

（三十三）退货

将药品退还给企业的活动。

（三十四）文件

本规范所指的文件包括质量标准、工艺规程、操作规程、记录、报告等。

（三十五）物料

指原料、辅料和包装材料等。

例如：化学药品制剂的原料是指原料药；生物制品的原料是指原材料；中药制剂的原料是指中药材、中药饮片和外购中药提取物；原料药的原料是指用于原料药生产的除包装材料以外的其他物料。

（三十六）物料平衡

产品或物料实际产量或实际用量及收集到的损耗之和与理论产量或理论用量之间的比较，并考虑可允许的偏差范围。

（三十七）污染

在生产、取样、包装或重新包装、贮存或运输等操作过程中，原辅料、中间产品、待包装产品、成品受到具有化学或微生物特性的杂质或异物的不利影响。

（三十八）验证

证明任何操作规程（或方法）、生产工艺或系统能够达到预期结果的一系列活动。

（三十九）印刷包装材料

指具有特定式样和印刷内容的包装材料，如印字铝箔、标签、说明书、纸盒等。

（四十）原辅料

除包装材料之外，药品生产中使用的任何物料。

（四十一）中间产品

指完成部分加工步骤的产品，尚需进一步加工方可成为待包装产品。

（四十二）中间控制

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

第三百一十三条 本规范自 2011 年 3 月 1 日起施行。按照《中华人民共和国药品管理法》第九条规定，具体实施办法和实施步骤由国家食品药品监督管理局规定。

国家食品药品监督管理局
公告

2011 年第 16 号

关于发布《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》无菌药品等 5 个附录的公告有关管理事宜的公告

根据卫生部令第 79 号《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》第三百一十条规定,现发布无菌药品、原料药、生物制品、血液制品及中药制剂等 5 个附录,作为《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》配套文件,自 2011 年 3 月 1 日起施行。

特此公告。

附件:1. 无菌药品
2. 原料药
3. 生物制品
4. 血液制品
5. 中药制剂

国家食品药品监督管理局
二〇一一年二月二十四日

附录 1：

无菌药品

第一章　范　围

第一条　无菌药品是指法定药品标准中列有无菌检查项目的制剂和原料药，包括无菌制剂和无菌原料药。

第二条　本附录适用于无菌制剂生产全过程以及无菌原料药的灭菌和无菌生产过程。

第二章　原　则

第三条　无菌药品的生产须满足其质量和预定用途的要求，应当最大限度降低微生物、各种微粒和热原的污染。生产人员的技能、所接受的培训及其工作态度是达到上述目标的关键因素，无菌药品的生产必须严格按照精心设计并经验证的方法及规程进行，产品的无菌或其它质量特性绝不能只依赖于任何形式的最终处理或成品检验（包括无菌检查）。

第四条　无菌药品按生产工艺可分为两类：采用最终灭菌工艺的为最终灭菌产品；部分或全部工序采用无菌生产工艺的为非最终灭菌产品。

第五条　无菌药品生产的人员、设备和物料应通过气锁间进入洁净区，采用机械连续传输物料的，应当用正压气流保护并监测压差。

第六条　物料准备、产品配制和灌装或分装等操作必须在洁净区内分区域（室）进行。

第七条 应当根据产品特性、工艺和设备等因素，确定无菌药品生产用洁净区的级别。每一步生产操作的环境都应当达到适当的动态洁净度标准，尽可能降低产品或所处理的物料被微粒或微生物污染的风险。

第三章 洁净度级别及监测

第八条 洁净区的设计必须符合相应的洁净度要求，包括达到“静态”和“动态”的标准。

第九条 无菌药品生产所需的洁净区可分为以下4个级别：

A级：高风险操作区，如灌装区、放置胶塞桶和与无菌制剂直接接触的敞口包装容器的区域及无菌装配或连接操作的区域，应当用单向流操作台（罩）维持该区的环境状态。单向流系统在其工作区域必须均匀送风，风速为0.36－0.54m/s（指导值）。应当有数据证明单向流的状态并经过验证。

在密闭的隔离操作器或手套箱内，可使用较低的风速。

B级：指无菌配制和灌装等高风险操作A级洁净区所处的背景区域。

C级和D级：指无菌药品生产过程中重要程度较低操作步骤的洁净区。

以上各级别空气悬浮粒子的标准规定如下表：

洁净度级别	悬浮粒子最大允许数/立方米			
	静态		动态(3)	
	≥0.5μm	≥5.0μm(2)	≥0.5μm	≥5.0μm
A级(1)	3520	20	3520	20
B级	3520	29	352000	2900
C级	352000	2900	3520000	29000
D级	3520000	29000	不作规定	不作规定

注：

（1）为确认 A 级洁净区的级别，每个采样点的采样量不得少于 1 立方米。A 级洁净区空气悬浮粒子的级别为 ISO 4.8，以≥5.0μm 的悬浮粒子为限度标准。B 级洁净区（静态）的空气悬浮粒子的级别为 ISO 5，同时包括表中两种粒径的悬浮粒子。对于 C 级洁净区（静态和动态）而言，空气悬浮粒子的级别分别为 ISO 7 和 ISO 8。对于 D 级洁净区（静态）空气悬浮粒子的级别为 ISO 8。测试方法可参照 ISO14644－1。

（2）在确认级别时，应当使用采样管较短的便携式尘埃粒子计数器，避免≥5.0μm 悬浮粒子在远程采样系统的长采样管中沉降。在单向流系统中，应当采用等动力学的取样头。

（3）动态测试可在常规操作、培养基模拟灌装过程中进行，证明达到动态的洁净度级别，但培养基模拟灌装试验要求在“最差状况”下进行动态测试。

第十条 应当按以下要求对洁净区的悬浮粒子进行动态监测：

（一）根据洁净度级别和空气净化系统确认的结果及风险评估，确定取样点的位置并进行日常动态监控。

（二）在关键操作的全过程中，包括设备组装操作，应当对 A 级洁净区进行悬浮粒子监测。生产过程中的污染（如活生物、放射危害）可能损坏尘埃粒子计数器时，应当在设备调试操作和模拟操作期间进行测试。A 级洁净区监测的频率及取样量，应能及时发现所有人为干预、偶发事件及任何系统的损坏。灌装或分装时，由于产品本身产生粒子或液滴，允许灌装点≥5.0μm 的悬浮粒子出现不符合标准的情况。

（三）在 B 级洁净区可采用与 A 级洁净区相似的监测系

统。可根据 B 级洁净区对相邻 A 级洁净区的影响程度，调整采样频率和采样量。

（四）悬浮粒子的监测系统应当考虑采样管的长度和弯管的半径对测试结果的影响。

（五）日常监测的采样量可与洁净度级别和空气净化系统确认时的空气采样量不同。

（六）在 A 级洁净区和 B 级洁净区，连续或有规律地出现少量≥5.0 μm 的悬浮粒子时，应当进行调查。

（七）生产操作全部结束、操作人员撤出生产现场并经 15～20 分钟（指导值）自净后，洁净区的悬浮粒子应当达到表中的“静态”标准。

（八）应当按照质量风险管理的原则对 C 级洁净区和 D 级洁净区（必要时）进行动态监测。监控要求以及警戒限度和纠偏限度可根据操作的性质确定，但自净时间应当达到规定要求。

（九）应当根据产品及操作的性质制定温度、相对湿度等参数，这些参数不应对规定的洁净度造成不良影响。

第十一条 应当对微生物进行动态监测，评估无菌生产的微生物状况。监测方法有沉降菌法、定量空气浮游菌采样法和表面取样法（如棉签擦拭法和接触碟法）等。动态取样应当避免对洁净区造成不良影响。成品批记录的审核应当包括环境监测的结果。

对表面和操作人员的监测，应当在关键操作完成后进行。在正常的生产操作监测外，可在系统验证、清洁或消毒等操作完成后增加微生物监测。

洁净区微生物监测的动态标准（1）如下：

洁净度级别	浮游菌 cfu/m^3	沉降菌(φ 90mm) cfu /4 小时[2]	表面微生物	
			接触(φ55mm) cfu /碟	5 指手套 cfu /手套
A 级	<1	<1	<1	<1
B 级	10	5	5	5
C 级	100	50	25	–
D 级	200	100	50	–

注:

(1)表中各数值均为平均值。

(2)单个沉降碟的暴露时间可以少于4 小时,同一位置可使用多个沉降碟连续进行监测并累积计数。

第十二条 应当制定适当的悬浮粒子和微生物监测警戒限度和纠偏限度。操作规程中应当详细说明结果超标时需采取的纠偏措施。

第十三条 无菌药品的生产操作环境可参照表格中的示例进行选择。

洁净度级别	最终灭菌产品生产操作示例
C 级背景下的局部 A 级	高污染风险[1]的产品灌装(或灌封)
C 级	1. 产品灌装(或灌封); 2. 高污染风险[2]产品的配制和过滤; 3. 眼用制剂、无菌软膏剂、无菌混悬剂等的配制、灌装(或灌封); 4. 直接接触药品的包装材料和器具最终清洗后的处理。

D 级	1. 轧盖； 2. 灌装前物料的准备； 3. 产品配制（指浓配或采用密闭系统的配制）和过滤； 4. 直接接触药品的包装材料和器具的最终清洗。

注：

（1）此处的高污染风险是指产品容易长菌、灌装速度慢、灌装用容器为广口瓶、容器须暴露数秒后方可密封等状况；

（2）此处的高污染风险是指产品容易长菌、配制后需等待较长时间方可灭菌或不在密闭系统中配制等状况。

洁净度级别	非最终灭菌产品的无菌生产操作示例
B 级背景下的 A 级	1. 处于未完全密封[(1)]状态下产品的操作和转运，如产品灌装（或灌封）、分装、压塞、轧盖（2）等； 2. 灌装前无法除菌过滤的药液或产品的配制； 3. 直接接触药品的包装材料、器具灭菌后的装配以及处于未完全密封状态下的转运和存放； 4. 无菌原料药的粉碎、过筛、混合、分装。
B 级	1. 处于未完全密封[(1)]状态下的产品 置于完全密封容器内的转运； 2 直接接触药品的包装材料、器具灭菌后处于密闭容器内的转运和存放。
C 级	1. 灌装前可除菌过滤的药液或产品的配制； 2. 产品的过滤。
D 级	直接接触药品的包装材料、器具的最终清洗、装配或包装、灭菌。

注：

(1)轧盖前产品视为处于未完全密封状态。

(2)根据已压塞产品的密封性、轧盖设备的设计、铝盖的特性等因素，轧盖操作可选择在C级或D级背景下的A级送风环境中进行。A级送风环境应当至少符合A级区的静态要求。

第四章　隔离操作技术

第十四条　高污染风险的操作宜在隔离操作器中完成。隔离操作器及其所处环境的设计，应当能够保证相应区域空气的质量达到设定标准。传输装置可设计成单门或双门，也可是同灭菌设备相连的全密封系统。

物品进出隔离操作器应当特别注意防止污染。

隔离操作器所处环境取决于其设计及应用，无菌生产的隔离操作器所处的环境至少应为D级洁净区。

第十五条　隔离操作器只有经过适当的确认后方可投入使用。确认时应当考虑隔离技术的所有关键因素，如隔离系统内部和外部所处环境的空气质量、隔离操作器的消毒、传递操作以及隔离系统的完整性。

第十六条　隔离操作器和隔离用袖管或手套系统应当进行常规监测，包括经常进行必要的检漏试验。

第五章　吹灌封技术

第十七条　用于生产非最终灭菌产品的吹灌封设备自身应装有A级空气风淋装置，人员着装应当符合A/B级洁净区的式样，该设备至少应当安装在C级洁净区环境中。在静态条件下，此环境的悬浮粒子和微生物均应当达到标准，在动态

条件下,此环境的微生物应当达到标准。

用于生产最终灭菌产品的吹灌封设备至少应当安装在D级洁净区环境中。

第十八条 因吹灌封技术的特殊性,应当特别注意设备的设计和确认、在线清洁和在线灭菌的验证及结果的重现性、设备所处的洁净区环境、操作人员的培训和着装,以及设备关键区域内的操作,包括灌装开始前设备的无菌装配。

第六章 人 员

第十九条 洁净区内的人数应当严加控制,检查和监督应当尽可能在无菌生产的洁净区外进行。

第二十条 凡在洁净区工作的人员(包括清洁工和设备维修工)应当定期培训,使无菌药品的操作符合要求。培训的内容应当包括卫生和微生物方面的基础知识。未受培训的外部人员(如外部施工人员或维修人员)在生产期间需进入洁净区时,应当对他们进行特别详细的指导和监督。

第二十一条 从事动物组织加工处理的人员或者从事与当前生产无关的微生物培养的工作人员通常不得进入无菌药品生产区,不可避免时,应当严格执行相关的人员净化操作规程。

第二十二条 从事无菌药品生产的员工应当随时报告任何可能导致污染的异常情况,包括污染的类型和程度。当员工由于健康状况可能导致微生物污染风险增大时,应当由指定的人员采取适当的措施。

第二十三条 应当按照操作规程更衣和洗手,尽可能减少对洁净区的污染或将污染物带入洁净区。

第二十四条 工作服及其质量应当与生产操作的要求及操作区的洁净度级别相适应,其式样和穿着方式应当能够满足保护产品和人员的要求。各洁净区的着装要求规定如下:

D 级洁净区:应当将头发、胡须等相关部位遮盖。应当穿合适的工作服和鞋子或鞋套。应当采取适当措施,以避免带入洁净区外的污染物。

C 级洁净区:应当将头发、胡须等相关部位遮盖,应当戴口罩。应当穿手腕处可收紧的连体服或衣裤分开的工作服,并穿适当的鞋子或鞋套。工作服应当不脱落纤维或微粒。

A/B 级洁净区:应当用头罩将所有头发以及胡须等相关部位全部遮盖,头罩应当塞进衣领内,应当戴口罩以防散发飞沫,必要时戴防护目镜。应当戴经灭菌且无颗粒物(如滑石粉)散发的橡胶或塑料手套,穿经灭菌或消毒的脚套,裤腿应当塞进脚套内,袖口应当塞进手套内。工作服应为灭菌的连体工作服,不脱落纤维或微粒,并能滞留身体散发的微粒。

第二十五条 个人外衣不得带入通向 B 级或 C 级洁净区的更衣室。每位员工每次进入 A/B 级洁净区,应当更换无菌工作服;或每班至少更换一次,但应当用监测结果证明这种方法的可行性。操作期间应当经常消毒手套,并在必要时更换口罩和手套。

第二十六条 洁净区所用工作服的清洗和处理方式应当能够保证其不携带有污染物,不会污染洁净区。应当按照相关操作规程进行工作服的清洗、灭菌,洗衣间最好单独设置。

第七章 厂 房

第二十七条 洁净厂房的设计,应当尽可能避免管理或

监控人员不必要的进入。B 级洁净区的设计应当能够使管理或监控人员从外部观察到内部的操作。

第二十八条 为减少尘埃积聚并便于清洁,洁净区内货架、柜子、设备等不得有难清洁的部位。门的设计应当便于清洁。

第二十九条 无菌生产的 A/B 级洁净区内禁止设置水池和地漏。在其它洁净区内,水池或地漏应当有适当的设计、布局和维护,并安装易于清洁且带有空气阻断功能的装置以防倒灌。同外部排水系统的连接方式应当能够防止微生物的侵入。

第三十条 应当按照气锁方式设计更衣室,使更衣的不同阶段分开,尽可能避免工作服被微生物和微粒污染。更衣室应当有足够的换气次数。更衣室后段的静态级别应当与其相应洁净区的级别相同。必要时,可将进入和离开洁净区的更衣间分开设置。一般情况下,洗手设施只能安装在更衣的第一阶段。

第三十一条 气锁间两侧的门不得同时打开。可采用连锁系统或光学或(和)声学的报警系统防止两侧的门同时打开。

第三十二条 在任何运行状态下,洁净区通过适当的送风应当能够确保对周围低级别区域的正压,维持良好的气流方向,保证有效的净化能力。

应当特别保护已清洁的与产品直接接触的包装材料和器具及产品直接暴露的操作区域。

当使用或生产某些致病性、剧毒、放射性或活病毒、活细菌的物料与产品时,空气净化系统的送风和压差应当适当调整,防止有害物质外溢。必要时,生产操作的设备及该区域的

排风应当作去污染处理(如排风口安装过滤器)。

第三十三条 应当能够证明所用气流方式不会导致污染风险并有记录(如烟雾试验的录像)。

第三十四条 应设送风机组故障的报警系统。应当在压差十分重要的相邻级别区之间安装压差表。压差数据应当定期记录或者归入有关文挡中。

第三十五条 轧盖会产生大量微粒,应当设置单独的轧盖区域并设置适当的抽风装置。不单独设置轧盖区域的,应当能够证明轧盖操作对产品质量没有不利影响。

第八章 设 备

第三十六条 除传送带本身能连续灭菌(如隧道式灭菌设备)外,传送带不得在 A/B 级洁净区与低级别洁净区之间穿越。

第三十七条 生产设备及辅助装置的设计和安装,应当尽可能便于在洁净区外进行操作、保养和维修。需灭菌的设备应当尽可能在完全装配后进行灭菌。

第三十八条 无菌药品生产的洁净区空气净化系统应当保持连续运行,维持相应的洁净度级别。因故停机再次开启空气净化系统,应当进行必要的测试以确认仍能达到规定的洁净度级别要求。

第三十九条 在洁净区内进行设备维修时,如洁净度或无菌状态遭到破坏,应当对该区域进行必要的清洁、消毒或灭菌,待监测合格方可重新开始生产操作。

第四十条 关键设备,如灭菌柜、空气净化系统和工艺用水系统等,应当经过确认,并进行计划性维护,经批准方可

使用。

第四十一条 过滤器应当尽可能不脱落纤维。严禁使用含石棉的过滤器。过滤器不得因与产品发生反应、释放物质或吸附作用而对产品质量造成不利影响。

第四十二条 进入无菌生产区的生产用气体(如压缩空气、氮气,但不包括可燃性气体)均应经过除菌过滤,应当定期检查除菌过滤器和呼吸过滤器的完整性。

第九章 消 毒

第四十三条 应当按照操作规程对洁净区进行清洁和消毒。一般情况下,所采用消毒剂的种类应当多于一种。不得用紫外线消毒替代化学消毒。应当定期进行环境监测,及时发现耐受菌株及污染情况。

第四十四条 应当监测消毒剂和清洁剂的微生物污染状况,配制后的消毒剂和清洁剂应当存放在清洁容器内,存放期不得超过规定时限。A/B 级洁净区应当使用无菌的或经无菌处理的消毒剂和清洁剂。

第四十五条 必要时,可采用熏蒸的方法降低洁净区内卫生死角的微生物污染,应当验证熏蒸剂的残留水平。

第十章 生产管理

第四十六条 生产的每个阶段(包括灭菌前的各阶段)应当采取措施降低污染。

第四十七条 无菌生产工艺的验证应当包括培养基模拟灌装试验。

应当根据产品的剂型、培养基的选择性、澄清度、浓度和

灭菌的适用性选择培养基。应当尽可能模拟常规的无菌生产工艺,包括所有对无菌结果有影响的关键操作,及生产中可能出现的各种干预和最差条件。

培养基模拟灌装试验的首次验证,每班次应当连续进行3次合格试验。空气净化系统、设备、生产工艺及人员重大变更后,应当重复进行培养基模拟灌装试验。培养基模拟灌装试验通常应当按照生产工艺每班次半年进行1次,每次至少一批。

培养基灌装容器的数量应当足以保证评价的有效性。批量较小的产品,培养基灌装的数量应当至少等于产品的批量。培养基模拟灌装试验的目标是零污染,应当遵循以下要求:

(一)灌装数量少于5000支时,不得检出污染品。

(二)灌装数量在5000至10000支时:

1. 有1支污染,需调查,可考虑重复试验;

2. 有2支污染,需调查后,进行再验证。

(三)灌装数量超过10000支时:

1. 有1支污染,需调查;

2. 有2支污染,需调查后,进行再验证。

(四)发生任何微生物污染时,均应当进行调查。

第四十八条 应当采取措施保证验证不能对生产造成不良影响。

第四十九条 无菌原料药精制、无菌药品配制、直接接触药品的包装材料和器具等最终清洗、A/B级洁净区内消毒剂和清洁剂配制的用水应当符合注射用水的质量标准。

第五十条 必要时,应当定期监测制药用水的细菌内毒素,保存监测结果及所采取纠偏措施的相关记录。

第五十一条 当无菌生产正在进行时,应当特别注意减少洁净区内的各种活动。应当减少人员走动,避免剧烈活动散发过多的微粒和微生物。由于所穿工作服的特性,环境的温湿度应当保证操作人员的舒适性。

第五十二条 应当尽可能减少物料的微生物污染程度。必要时,物料的质量标准中应当包括微生物限度、细菌内毒素或热原检查项目。

第五十三条 洁净区内应当避免使用易脱落纤维的容器和物料;在无菌生产的过程中,不得使用此类容器和物料。

第五十四条 应当采取各种措施减少最终产品的微粒污染。

第五十五条 最终清洗后包装材料、容器和设备的处理应当避免被再次污染。

第五十六条 应当尽可能缩短包装材料、容器和设备的清洗、干燥和灭菌的间隔时间以及灭菌至使用的间隔时间。应当建立规定贮存条件下的间隔时间控制标准。

第五十七条 应当尽可能缩短药液从开始配制到灭菌(或除菌过滤)的间隔时间。应当根据产品的特性及贮存条件建立相应的间隔时间控制标准。

第五十八条 应当根据所用灭菌方法的效果确定灭菌前产品微生物污染水平的监控标准,并定期监控。必要时,还应当监控热原或细菌内毒素。

第五十九条 无菌生产所用的包装材料、容器、设备和任何其它物品都应当灭菌,并通过双扉灭菌柜进入无菌生产区,或以其它方式进入无菌生产区,但应当避免引入污染。

第六十条 除另有规定外,无菌药品批次划分的原则:

（一）大（小）容量注射剂以同一配液罐最终一次配制的药液所生产的均质产品为一批；同一批产品如用不同的灭菌设备或同一灭菌设备分次灭菌的，应当可以追溯；

（二）粉针剂以一批无菌原料药在同一连续生产周期内生产的均 质产品为一批；

（三）冻干产品以同一批配制的药液使用同一台冻干设备在同一生产周期内生产的均质产品为一批；

（四）眼用制剂、软膏剂、乳剂和混悬剂等以同一配制罐最终一次配制所生产的均质产品为一批。

第十一章　灭菌工艺

第六十一条　无菌药品应当尽可能采用加热方式进行最终灭菌，最终灭菌产品中的微生物存活概率（即无菌保证水平，SAL）不得高于 10 - 6。采用湿热灭菌方法进行最终灭菌的，通常标准灭菌时间 F0 值应当大于 8 分钟，流通蒸汽处理不属于最终灭菌。

对热不稳定的产品，可采用无菌生产操作或过滤除菌的替代方法。

第六十二条　可采用湿热、干热、离子辐射、环氧乙烷或过滤除菌的方式进行灭菌。每一种灭菌方式都有其特定的适用范围，灭菌工艺必须与注册批准的要求相一致，且应当经过验证。

第六十三条　任何灭菌工艺在投入使用前，必须采用物理检测手段和生物指示剂，验证其对产品或物品的适用性及所有部位达到了灭菌效果。

第六十四条　应当定期对灭菌工艺的有效性进行再验证

（每年至少一次）。设备重大变更后，须进行再验证。应当保存再验证记录。

第六十五条 所有的待灭菌物品均须按规定的要求处理，以获得良好的灭菌效果，灭菌工艺的设计应当保证符合灭菌要求。

第六十六条 应当通过验证确认灭菌设备腔室内待灭菌产品和物品的装载方式。

第六十七条 应当按照供应商的要求保存和使用生物指示剂，并通过阳性对照试验确认其质量。

使用生物指示剂时，应当采取严格管理措施，防止由此所致的微生物污染。

第六十八条 应当有明确区分已灭菌产品和待灭菌产品的方法。每一车（盘或其它装载设备）产品或物料均应贴签，清晰地注明品名、批号并标明是否已经灭菌。必要时，可用湿热灭菌指示带加以区分。

第六十九条 每一次灭菌操作应当有灭菌记录，并作为产品放行的依据之一。

第十二章 灭菌方法

第七十条 热力灭菌通常有湿热灭菌和干热灭菌，应当符合以下要求：

（一）在验证和生产过程中，用于监测或记录的温度探头与用于控制的温度探头应当分别设置，设置的位置应当通过验证确定。每次灭菌均应记录灭菌过程的时间－温度曲线。

采用自控和监测系统的，应当经过验证，保证符合关键工艺的要求。自控和监测系统应当能够记录系统以及工艺运行

过程中出现的故障,并有操作人员监控。应当定期将独立的温度显示器的读数与灭菌过程中记录获得的图谱进行对照。

(二)可使用化学或生物指示剂监控灭菌工艺,但不得替代物理测试。

(三)应当监测每种装载方式所需升温时间,且从所有被灭菌产品或物品达到设定的灭菌温度后开始计算灭菌时间。

(四)应当有措施防止已灭菌产品或物品在冷却过程中被污染。除非能证明生产过程中可剔除任何渗漏的产品或物品,任何与产品或物品相接触的冷却用介质(液体或气体)应当经过灭菌或除菌处理。

第七十一条 湿热灭菌应当符合以下要求:

(一)湿热灭菌工艺监测的参数应当包括灭菌时间、温度或压力。

腔室底部装有排水口的灭菌柜,必要时应当测定并记录该点在灭菌全过程中的温度数据。灭菌工艺中包括抽真空操作的,应当定期对腔室作检漏测试。

(二)除已密封的产品外,被灭菌物品应当用合适的材料适当包扎,所用材料及包扎方式应当有利于空气排放、蒸汽穿透并在灭菌后能防止污染。在规定的温度和时间内,被灭菌物品所有部位均应与灭菌介质充分接触。

第七十二条 干热灭菌符合以下要求:

(一)干热灭菌时,灭菌柜腔室内的空气应当循环并保持正压,阻止非无菌空气进入。进入腔室的空气应当经过高效过滤器过滤,高效过滤器应当经过完整性测试。

(二)干热灭菌用于去除热原时,验证应当包括细菌内毒素挑战试验。

（三）干热灭菌过程中的温度、时间和腔室内、外压差应当有记录。

第七十三条 辐射灭菌应当符合以下要求：

（一）经证明对产品质量没有不利影响的，方可采用辐射灭菌。辐射灭菌应当符合《中华人民共和国药典》和注册批准的相关要求。

（二）辐射灭菌工艺应当经过验证。验证方案应当包括辐射剂量、辐射时间、包装材质、装载方式，并考察包装密度变化对灭菌效果的影响。

（三）辐射灭菌过程中，应当采用剂量指示剂测定辐射剂量。

（四）生物指示剂可作为一种附加的监控手段。

（五）应当有措施防止已辐射物品与未辐射物品的混淆。在每个包装上均应有辐射后能产生颜色变化的辐射指示片。

（六）应当在规定的时间内达到总辐射剂量标准。

（七）辐射灭菌应当有记录。

第七十四条 环氧乙烷灭菌应当符合以下要求：

（一）环氧乙烷灭菌应当符合《中华人民共和国药典》和注册批准的相关要求。

（二）灭菌工艺验证应当能够证明环氧乙烷对产品不会造成破坏性影响，且针对不同产品或物料所设定的排气条件和时间，能够保证所有残留气体及反应产物降至设定的合格限度。

（三）应当采取措施避免微生物被包藏在晶体或干燥的蛋白质内，保证灭菌气体与微生物直接接触。应当确认被灭菌物品的包装材料的性质和数量对灭菌效果的影响。

（四）被灭菌物品达到灭菌工艺所规定的温、湿度条件后，应当尽快通入灭菌气体，保证灭菌效果。

（五）每次灭菌时，应当将适当的、一定数量的生物指示剂放置在被灭菌物品的不同部位，监测灭菌效果，监测结果应当纳入相应的批记录。

（六）每次灭菌记录的内容应当包括完成整个灭菌过程的时间、灭菌过程中腔室的压力、温度和湿度、环氧乙烷的浓度及总消耗量。应当记录整个灭菌过程的压力和温度，灭菌曲线应当纳入相应的批记录。

（七）灭菌后的物品应当存放在受控的通风环境中，以便将残留的气体及反应产物降至规定的限度内。

第七十五条 非最终灭菌产品的过滤除菌应当符合以下要求：

（一）可最终灭菌的产品不得以过滤除菌工艺替代最终灭菌工艺。如果药品不能在其最终包装容器中灭菌，可用0.22μm（更小或相同过滤效力）的除菌过滤器将药液滤入预先灭菌的容器内。由于除菌过滤器不能将病毒或支原体全部滤除，可采用热处理方法来弥补除菌过滤的不足。

（二）应当采取措施降低过滤除菌的风险。宜安装第二只已灭菌的除菌过滤器再次过滤药液，最终的除菌过滤滤器应当尽可能接近灌装点。

（三）除菌过滤器使用后，必须采用适当的方法立即对其完整性进行检查并记录。常用的方法有起泡点试验、扩散流试验或压力保持试验。

（四）过滤除菌工艺应当经过验证，验证中应当确定过滤一定量药液所需时间及过滤器二侧的压力。任何明显偏离正

常时间或压力的情况应当有记录并进行调查，调查结果应当归入批记录。

（五）同一规格和型号的除菌过滤器使用时限应当经过验证，一般不得超过一个工作日。

第十三章　无菌药品的最终处理

第七十六条　小瓶压塞后应当尽快完成轧盖，轧盖前离开无菌操作区或房间的，应当采取适当措施防止产品受到污染。

第七十七条　无菌药品包装容器的密封性应当经过验证，避免产品遭受污染。

熔封的产品（如玻璃安瓿或塑料安瓿）应当作 100% 的检漏试验，其它包装容器的密封性应当根据操作规程进行抽样检查。

第七十八条　在抽真空状态下密封的产品包装容器，应当在预先确定的适当时间后，检查其真空度。

第七十九条　应当逐一对无菌药品的外部污染或其它缺陷进行检查。如采用灯检法，应当在符合要求的条件下进行检查，灯检人员连续灯检时间不宜过长。应当定期检查灯检人员的视力。如果采用其它检查方法，该方法应当经过验证，定期检查设备的性能并记录。

第十四章　质量控制

第八十条　无菌检查的取样计划应当根据风险评估结果制定，样品应当包括微生物污染风险最大的产品。无菌检查样品的取样至少应当符合以下要求：

（一）无菌灌装产品的样品必须包括最初、最终灌装的产

品以及灌装过程中发生较大偏差后的产品；

（二）最终灭菌产品应当从可能的灭菌冷点处取样；

（三）同一批产品经多个灭菌设备或同一灭菌设备分次灭菌的，样品应当从各个/次灭菌设备中抽取。

第十五章　术　语

第八十一条　下列术语含义是：

（一）吹灌封设备

指将热塑性材料吹制成容器并完成灌装和密封的全自动机器，可连续进行吹塑、灌装、密封（简称吹灌封）操作。

（二）动态

指生产设备按预定的工艺模式运行并有规定数量的操作人员在现场操作的状态。

（三）单向流

指空气朝着同一个方向，以稳定均匀的方式和足够的速率流动。单向流能持续清除关键操作区域的颗粒。

（四）隔离操作器

指配备 B 级（ISO 5 级）或更高洁净度级别的空气净化装置，并能使其内部环境始终与外界环境（如其所在洁净室和操作人员）完全隔离的装置或系统。

（五）静态

指所有生产设备均已安装就绪，但没有生产活动且无操作人员在场的状态。

（六）密封

指将容器或器具用适宜的方式封闭，以防止外部微生物侵入。

附录 2：

原料药

第一章　范　围

第一条　本附录适用于非无菌原料药生产及无菌原料药生产中非无菌生产工序的操作。

第二条　原料药生产的起点及工序应当与注册批准的要求一致。

第二章　厂房与设施

第三条　非无菌原料药精制、干燥、粉碎、包装等生产操作的暴露环境应当按照 D 级洁净区的要求设置。

第四条　质量标准中有热原或细菌内毒素等检验项目的，厂房的设计应当特别注意防止微生物污染，根据产品的预定用途、工艺要求采取相应的控制措施。

第五条　质量控制实验室通常应当与生产区分开。当生产操作不影响检验结果的准确性，且检验操作对生产也无不利影响时，中间控制实验室可设在生产区内。

第三章　设　备

第六条　设备所需的润滑剂、加热或冷却介质等，应当避免与中间产品或原料药直接接触，以免影响中间产品或原料药的质量。当任何偏离上述要求的情况发生时，应当进行评估和恰当处理，保证对产品的质量和用途无不良影响。

第七条　生产宜使用密闭设备；密闭设备、管道可以安置

于室外。使用敞口设备或打开设备操作时,应当有避免污染的措施。

第八条 使用同一设备生产多种中间体或原料药品种的,应当说明设备可以共用的合理性,并有防止交叉污染的措施。

第九条 难以清洁的设备或部件应当专用。

第十条 设备的清洁应当符合以下要求:

(一)同一设备连续生产同一原料药或阶段性生产连续数个批次时,宜间隔适当的时间对设备进行清洁,防止污染物(如降解产物、微生物)的累积。如有影响原料药质量的残留物,更换批次时,必须对设备进行彻底的清洁。

(二)非专用设备更换品种生产前,必须对设备(特别是从粗品精制开始的非专用设备)进行彻底的清洁,防止交叉污染。

(三)对残留物的可接受标准、清洁操作规程和清洁剂的选择,应当有明确规定并说明理由。

第十一条 非无菌原料药精制工艺用水至少应当符合纯化水的质量标准。

第四章 物 料

第十二条 进厂物料应当有正确标识,经取样(或检验合格)后,可与现有的库存(如储槽中的溶剂或物料)混合,经放行后混合物料方可使用。应当有防止将物料错放到现有库存中的操作规程。

第十三条 采用非专用槽车运送的大宗物料,应当采取适当措施避免来自槽车所致的交叉污染。

第十四条 大的贮存容器及其所附配件、进料管路和出料管路都应当有适当的标识。

第十五条 应当对每批物料至少做一项鉴别试验。如原料药生产企业有供应商审计系统时,供应商的检验报告可以用来替代其它项目的测试。

第十六条 工艺助剂、有害或有剧毒的原料、其它特殊物料或转移到本企业另一生产场地的物料可以免检,但必须取得供应商的检验报告,且检验报告显示这些物料符合规定的质量标准,还应当对其容器、标签和批号进行目检予以确认。免检应当说明理由并有正式记录。

第十七条 应当对首次采购的最初三批物料全检合格后,方可对后续批次进行部分项目的检验,但应当定期进行全检,并与供应商的检验报告比较。应当定期评估供应商检验报告的可靠性、准确性。

第十八条 可在室外存放的物料,应当存放在适当容器中,有清晰的标识,并在开启和使用前应当进行适当清洁。

第十九条 必要时(如长期存放或贮存在热或潮湿的环境中),应当根据情况重新评估物料的质量,确定其适用性。

第五章 验 证

第二十条 应当在工艺验证前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,通过验证证明工艺操作的重现性。

关键质量属性和工艺参数通常在研发阶段或根据历史资料和数据确定。

第二十一条 验证应当包括对原料药质量(尤其是纯度和杂质等)有重要影响的关键操作。

第二十二条 验证的方式:

(一)原料药生产工艺的验证方法一般应为前验证。因原料药不经常生产、批数不多或生产工艺已有变更等原因,难以从原料药的重复性生产获得现成的数据时,可进行同步验证。

(二)如没有发生因原料、设备、系统、设施或生产工艺改变而对原料药质量有影响的重大变更时,可例外进行回顾性验证。该验证方法适用于下列情况:

1. 关键质量属性和关键工艺参数均已确定;

2. 已设定合适的中间控制项目和合格标准;

3. 除操作人员失误或设备故障外,从未出现较大的工艺或产品不合格的问题;

4. 已明确原料药的杂质情况。

(三)回顾性验证的批次应当是验证阶段中有代表性的生产批次,包括不合格批次。应当有足够多的批次数,以证明工艺的稳定。必要时,可用留样检验获得的数据作为回顾性验证的补充。

第二十三条 验证计划:

(一)应当根据生产工艺的复杂性和工艺变更的类别决定工艺验证的运行次数。前验证和同步验证通常采用连续的三个合格批次,但在某些情况下,需要更多的批次才能保证工艺的一致性(如复杂的原料药生产工艺,或周期很长的原料药生产工艺)。

(二)工艺验证期间,应当对关键工艺参数进行监控。与

质量无关的参数(如与节能或设备使用相关控制的参数),无需列入工艺验证中。

(三)工艺验证应当证明每种原料药中的杂质都在规定的限度内,并与工艺研发阶段确定的杂质限度或者关键的临床和毒理研究批次的杂质数据相当。

第二十四条 清洁验证:

(一)清洁操作规程通常应当进行验证。清洁验证一般应当针对污染物、所用物料对原料药质量有最大风险的状况及工艺步骤。

(二)清洁操作规程的验证应当反映设备实际的使用情况。如果多个原料药或中间产品共用同一设备生产,且采用同一操作规程进行清洁的,则可选择有代表性的中间产品或原料药作为清洁验证的参照物。应当根据溶解度、难以清洁的程度以及残留物的限度来选择清洁参照物,而残留物的限度则需根据活性、毒性和稳定性确定。

(三)清洁验证方案应当详细描述需清洁的对象、清洁操作规程、选用的清洁剂、可接受限度、需监控的参数以及检验方法。该方案还应当说明样品类型(化学或微生物)、取样位置、取样方法和样品标识。专用生产设备且产品质量稳定的,可采用目检法确定可接受限度。

(四)取样方法包括擦拭法、淋洗法或其它方法(如直接萃取法),以对不溶性和可溶性残留物进行检验。

(五)应当采用经验证的灵敏度高的分析方法检测残留物或污染物。每种分析方法的检测限必须足够灵敏,能检测残留物或污染物的限度标准。应当确定分析方法可达到的回收率。残留物的限度标准应当切实可行,并根据最有害的残

留物来确定，可根据原料药的药理、毒理或生理活性来确定，也可根据原料药生产中最有害的组分来确定。

（六）对需控制热原或细菌内毒素污染水平的生产工艺，应当在设备清洁验证文件中有详细阐述。

（七）清洁操作规程经验证后应当按验证中设定的检验方法定期进行监测，保证日常生产中操作规程的有效性。

第六章　文　件

第二十五条　企业应当根据生产工艺要求、对产品质量的影响程度、物料的特性以及对供应商的质量评估情况，确定合理的物料质量标准。

第二十六条　中间产品或原料药生产中使用的某些材料，如工艺助剂、垫圈或其它材料，可能对质量有重要影响时，也应当制定相应材料的质量标准。

第二十七条　原料药的生产工艺规程应当包括：

（一）所生产的中间产品或原料药名称。

（二）标有名称和代码的原料和中间产品的完整清单。

（三）准确陈述每种原料或中间产品的投料量或投料比，包括计量单位。如果投料量不固定，应当注明每种批量或产率的计算方法。如有正当理由，可制定投料量合理变动的范围。

（四）生产地点、主要设备（型号及材质等）。

（五）生产操作的详细说明，包括：

1. 操作顺序；

2. 所用工艺参数的范围；

3. 取样方法说明，所用原料、中间产品及成品的质量

标准；

4. 完成单个步骤或整个工艺过程的时限（如适用）；

5. 按生产阶段或时限计算的预期收率范围；

6. 必要时，需遵循的特殊预防措施、注意事项或有关参照内容；

7. 可保证中间产品或原料药适用性的贮存要求，包括标签、包装材料和特殊贮存条件以及期限。

第七章　生产管理

第二十八条　生产操作：

（一）原料应当在适宜的条件下称量，以免影响其适用性。称量的装置应当具有与使用目的相适应的精度。

（二）如将物料分装后用于生产的，应当使用适当的分装容器。分装容器应当有标识并标明以下内容：

1. 物料的名称或代码；

2. 接收批号或流水号；

3. 分装容器中物料的重量或数量；

4. 必要时，标明复验或重新评估日期。

（三）关键的称量或分装操作应当有复核或有类似的控制手段。使用前，生产人员应当核实所用物料正确无误。

（四）应当将生产过程中指定步骤的实际收率与预期收率比较。预期收率的范围应当根据以前的实验室、中试或生产的数据来确定。应当对关键工艺步骤收率的偏差进行调查，确定偏差对相关批次产品质量的影响或潜在影响。

（五）应当遵循工艺规程中有关时限控制的规定。发生偏差时，应当作记录并进行评价。反应终点或加工步骤的完

成是根据中间控制的取样和检验来确定的，则不适用时限控制。

（六）需进一步加工的中间产品应当在适宜的条件下存放，确保其适用性。

第二十九条 生产的中间控制和取样：

（一）应当综合考虑所生产原料药的特性、反应类型、工艺步骤对产品质量影响的大小等因素来确定控制标准、检验类型和范围。前期生产的中间控制严格程度可较低，越接近最终工序（如分离和纯化）中间控制越严格。

（二）有资质的生产部门人员可进行中间控制，并可在质量管理部门事先批准的范围内对生产操作进行必要的调整。在调整过程中发生的中间控制检验结果超标通常不需要进行调查。

（三）应当制定操作规程，详细规定中间产品和原料药的取样方法。

（四）应当按照操作规程进行取样，取样后样品密封完好，防止所取的中间产品和原料药样品被污染。

第三十条 病毒的去除或灭活：

（一）应当按照经验证的操作规程进行病毒去除和灭活。

（二）应当采取必要的措施，防止病毒去除和灭活操作后可能的病毒污染。敞口操作区应当与其它操作区分开，并设独立的空调净化系统。

（三）同一设备通常不得用于不同产品或同一产品不同阶段的纯化操作。如果使用同一设备，应当采取适当的清洁和消毒措施，防止病毒通过设备或环境由前次纯化操作带入后续纯化操作。

第三十一条 原料药或中间产品的混合：

（一）本条中的混合指将符合同一质量标准的原料药或中间产品合并，以得到均一产品的工艺过程。将来自同一批次的各部分产品（如同一结晶批号的中间产品分数次离心）在生产中进行合并，或将几个批次的中间产品合并在一起作进一步加工，可作为生产工艺的组成部分，不视为混合。

（二）不得将不合格批次与其它合格批次混合。

（三）拟混合的每批产品均应当按照规定的工艺生产、单独检验，并符合相应质量标准。

（四）混合操作可包括：

1. 将数个小批次混合以增加批量；

2. 将同一原料药的多批零头产品混合成为一个批次。

（五）混合过程应当加以控制并有完整记录，混合后的批次应当进行检验，确认其符合质量标准。

（六）混合的批记录应当能够追溯到参与混合的每个单独批次。

（七）物理性质至关重要的原料药（如用于口服固体制剂或混悬剂的原料药），其混合工艺应当进行验证，验证包括证明混合批次的质量均一性及对关键特性（如粒径分布、松密度和堆密度）的检测。

（八）混合可能对产品的稳定性产生不利影响的，应当对最终混合的批次进行稳定性考察。

（九）混合批次的有效期应当根据参与混合的最早批次产品的生产日期确定。

第三十二条 生产批次的划分原则：

（一）连续生产的原料药，在一定时间间隔内生产的在规

定限度内的均质产品为一批。

（二）间歇生产的原料药，可由一定数量的产品经最后混合所得的在规定限度内的均质产品为一批。

第三十三条 污染的控制：

（一）同一中间产品或原料药的残留物带入后续数个批次中的，应当严格控制。带入的残留物不得引入降解物或微生物污染，也不得对原料药的杂质分布产生不利影响。

（二）生产操作应当能够防止中间产品或原料药被其它物料污染。

（三）原料药精制后的操作，应当特别注意防止污染。

第三十四条 原料药或中间产品的包装：

（一）容器应当能够保护中间产品和原料药，使其在运输和规定的贮存条件下不变质、不受污染。容器不得因与产品发生反应、释放物质或吸附作用而影响中间产品或原料药的质量。

（二）应当对容器进行清洁，如中间产品或原料药的性质有要求时，还应当进行消毒，确保其适用性。

（三）应当按照操作规程对可以重复使用的容器进行清洁，并去除或涂毁容器上原有的标签。

（四）应当对需外运的中间产品或原料药的容器采取适当的封装措施，便于发现封装状态的变化。

第八章 不合格中间产品或原料药的处理

第三十五条 不合格的中间产品和原料药可按第三十六条、第三十七条的要求进行返工或重新加工。不合格物料的最终处理情况应当有记录。

第三十六条 返工：

（一）不符合质量标准的中间产品或原料药可重复既定生产工艺中的步骤，进行重结晶等其它物理、化学处理，如蒸馏、过滤、层析、粉碎方法。

（二）多数批次都要进行的返工，应当作为一个工艺步骤列入常规的生产工艺中。

（三）除已列入常规生产工艺的返工外，应当对将未反应的物料返回至某一工艺步骤并重复进行化学反应的返工进行评估，确保中间产品或原料药的质量未受到生成副产物和过度反应物的不利影响。

（四）经中间控制检测表明某一工艺步骤尚未完成，仍可按正常工艺继续操作，不属于返工。

第三十七条 重新加工：

（一）应当对重新加工的批次进行评估、检验及必要的稳定性考察，并有完整的文件和记录，证明重新加工后的产品与原工艺生产的产品质量相同。可采用同步验证的方式确定重新加工的操作规程和预期结果。

（二）应当按照经验证的操作规程进行重新加工，将重新加工的每个批次的杂质分布与正常工艺生产的批次进行比较。常规检验方法不足以说明重新加工批次特性的，还应当采用其他的方法。

第三十八条 物料和溶剂的回收：

（一）回收反应物、中间产品或原料药（如从母液或滤液中回收），应当有经批准的回收操作规程，且回收的物料或产品符合与预定用途相适应的质量标准。

（二）溶剂可以回收。回收的溶剂在同品种相同或不同

的工艺步骤中重新使用的，应当对回收过程进行控制和监测，确保回收的溶剂符合适当的质量标准。回收的溶剂用于其它品种的，应当证明不会对产品质量有不利影响。

（三）未使用过和回收的溶剂混合时，应当有足够的数据表明其对生产工艺的适用性。

（四）回收的母液和溶剂以及其它回收物料的回收与使用，应当有完整、可追溯的记录，并定期检测杂质。

第九章　质量管理

第三十九条　原料药质量标准应当包括对杂质的控制（如有机杂质、无机杂质、残留溶剂）。原料药有微生物或细菌内毒素控制要求的，还应当制定相应的限度标准。

第四十条　按受控的常规生产工艺生产的每种原料药应当有杂质档案。杂质档案应当描述产品中存在的已知和未知的杂质情况，注明观察到的每一杂质的鉴别或定性分析指标（如保留时间）、杂质含量范围，以及已确认杂质的类别（如有机杂质、无机杂质、溶剂）。杂质分布一般与原料药的生产工艺和所用起始原料有关，从植物或动物组织制得的原料药、发酵生产的原料药的杂质档案通常不一定有杂质分布图。

第四十一条　应当定期将产品的杂质分析资料与注册申报资料中的杂质档案，或与以往的杂质数据相比较，查明原料、设备运行参数和生产工艺的变更所致原料药质量的变化。

第四十二条　原料药的持续稳定性考察：

（一）稳定性考察样品的包装方式和包装材质应当与上市产品相同或相仿。

（二）正常批量生产的最初三批产品应当列入持续稳定

性考察计划,以进一步确认有效期。

(三)有效期短的原料药,在进行持续稳定性考察时应适当增加检验频次。

第十章　采用传统发酵工艺生产原料药的特殊要求

第四十三条　采用传统发酵工艺生产原料药的应当在生产过程中采取防止微生物污染的措施。

第四十四条　工艺控制应当重点考虑以下内容:

(一)工作菌种的维护。

(二)接种和扩增培养的控制。

(三)发酵过程中关键工艺参数的监控。

(四)菌体生长、产率的监控。

(五)收集和纯化工艺过程需保护中间产品和原料药不受污染。

(六)在适当的生产阶段进行微生物污染水平监控,必要时进行细菌内毒素监测。

第四十五条　必要时,应当验证培养基、宿主蛋白、其它与工艺、产品有关的杂质和污染物的去除效果。

第四十六条　菌种的维护和记录的保存:

(一)只有经授权的人员方能进入菌种存放的场所。

(二)菌种的贮存条件应当能够保持菌种生长能力达到要求水平,并防止污染。

(三)菌种的使用和贮存条件应当有记录。

(四)应当对菌种定期监控,以确定其适用性。

(五)必要时应当进行菌种鉴别。

第四十七条 菌种培养或发酵：

（一）在无菌操作条件下添加细胞基质、培养基、缓冲液和气体，应当采用密闭或封闭系统。初始容器接种、转种或加料（培养基、缓冲液）使用敞口容器操作的，应当有控制措施避免污染。

（二）当微生物污染对原料药质量有影响时，敞口容器的操作应当在适当的控制环境下进行。

（三）操作人员应当穿着适宜的工作服，并在处理培养基时采取特殊的防护措施。

（四）应当对关键工艺参数（如温度、pH 值、搅拌速度、通气量、压力）进行监控，保证与规定的工艺一致。必要时，还应当对菌体生长、产率进行监控。

（五）必要时，发酵设备应当清洁、消毒或灭菌。

（六）菌种培养基使用前应当灭菌。

（七）应当制定监测各工序微生物污染的操作规程，并规定所采取的措施，包括评估微生物污染对产品质量的影响，确定消除污染使设备恢复到正常的生产条件。处理被污染的生产物料时，应当对发酵过程中检出的外源微生物进行鉴别，必要时评估其对产品质量的影响。

（八）应当保存所有微生物污染和处理的记录。

（九）更换品种生产时，应当对清洁后的共用设备进行必要的检测，将交叉污染的风险降低到最低程度。

第四十八条 收获、分离和纯化：

（一）收获步骤中的破碎后除去菌体或菌体碎片、收集菌体组分的操作区和所用设备的设计，应当能够将污染风险降低到最低程度。

（二）包括菌体灭活、菌体碎片或培养基组分去除在内的收获及纯化，应当制定相应的操作规程，采取措施减少产品的降解和污染，保证所得产品具有持续稳定的质量。

（三）分离和纯化采用敞口操作的，其环境应当能够保证产品质量。

（四）设备用于多个产品的收获、分离、纯化时，应当增加相应的控制措施，如使用专用的层析介质或进行额外的检验。

第十一章　术　语

第四十九条　下列术语含义是：

（一）传统发酵

指利用自然界存在的微生物或用传统方法（如辐照或化学诱变）改良的微生物来生产原料药的工艺。用“传统发酵”生产的原料药通常是小分子产品，如抗生素、氨基酸、维生素和糖类。

（二）非无菌原料药

法定药品标准中未列有无菌检查项目的原料药。

（三）关键质量属性

指某种物理、化学、生物学或微生物学的性质，应当有适当限度、范围或分布，保证预期的产品质量。

（四）工艺助剂

在原料药或中间产品生产中起辅助作用、本身不参与化学或生物学反应的物料（如助滤剂、活性炭，但不包括溶剂）。

（五）母液

结晶或分离后剩下的残留液。

附录3：

国家药监局关于发布《药品生产质量管理规范(2010年修订)》生物制品附录修订稿的公告

(2020年第58号)

《中华人民共和国药品管理法》和《中华人民共和国疫苗管理法》实施后，国家药品监督管理局按照《药品生产质量管理规范(2010年修订)》第三百一十条规定，对《生物制品》附录进行了修订，现作为《药品生产质量管理规范(2010年修订)》配套文件予以发布。本附录自2020年7月1日起施行。其中，对于附录第59条，企业采用实时采集数据的信息化系统记录数据的，因信息化建设需要一定周期，应在2022年7月1日前符合相关要求。

特此公告。

附件：生物制品

国家药监局

2020年4月23日

附件

生物制品

（2020 年 4 月 23 日，2020 年第 58 号公告修订）

第一章　范　围

第一条　生物制品的制备方法是控制产品质量的关键因素。采用下列制备方法的生物制品属本附录适用的范围：

（一）微生物和细胞培养，包括 DNA 重组或杂交瘤技术；

（二）生物组织提取；

（三）通过胚胎或动物体内的活生物体繁殖。

第二条　本附录所指生物制品包括：疫苗、抗毒素及抗血清、血液制品、细胞因子、生长因子、酶、按药品管理的体内及体外诊断制品，以及其它生物活性制剂，如毒素、抗原、变态反应原、单克隆抗体、抗原抗体复合物、免疫调节剂及微生态制剂等。

第三条　生物制品的生产和质量控制应当符合本附录要求和国家相关规定。

第二章　原　则

第四条　生物制品具有以下特殊性，应当对生物制品的生产过程和中间产品的检验进行特殊控制：

（一）生物制品的生产涉及生物过程和生物材料，如细胞培养、活生物体材料提取等。这些生产过程存在固有的可变性，因而其副产物的范围和特性也存在可变性，甚至培养过程

中所用的物料也是污染微生物生长的良好培养基。

（二）生物制品质量控制所使用的生物学分析技术通常比理化测定具有更大的可变性。

（三）为提高产品效价（免疫原性）或维持生物活性，常需在成品中加入佐剂或保护剂，致使部分检验项目不能在制成成品后进行。

第五条 生物制品生产企业在生产质量管理过程中，应当按照国家有关生物安全管理法律法规、生物制品生产检定用菌毒种管理规程等建立完善生物安全管理制度体系，应当对包括生物原材料、辅料、生产制造过程及检定等整个生物制品生产活动的生物安全进行评估，并采取有效的控制措施。

第三章 人 员

第六条 应当加强对关键人员的培训和考核，培训内容至少包括相关法律法规、安全防护、技术标准等，并应当每年对相关人员进行专业考核。

从事生物制品生产、质量保证、质量控制及其他相关人员（包括清洁、维修人员）均应根据其生产的制品和所从事的生产操作进行专业知识和安全防护要求的培训。

第七条 生产管理负责人、质量管理负责人和质量受权人应当具有相应的专业知识（微生物学、生物学、免疫学、生物化学、生物制品学等），并能够在生产、质量管理中履行职责。

疫苗生产企业生产管理负责人、质量管理负责人和质量受权人应当具有药学、医学等相关专业本科及以上学历（或中级以上职称），并具有 5 年以上从事相关领域生产质量管理

经验，以保证能够在生产、质量管理中履行职责，并承担相关责任。

第八条　根据生物安全评估结果，对生产、维修、检定、动物饲养的操作人员、管理人员接种相应的疫苗，需经体检合格，并纳入个人健康档案。

第九条　患有传染病、皮肤病以及皮肤有伤口者、对产品质量和安全性有潜在不利影响的人员，均不得进入生产区进行操作或质量检验。

未经批准的人员不得进入生产操作区。

第十条　从事卡介苗或结核菌素生产的人员应当定期进行肺部 X 光透视或其它相关项目健康状况检查；不应从事接触其他感染性病原体的工作，特别是不应从事结核分枝杆菌强毒株相关工作，也不得从事其他产品的生产工作；也不应暴露在有已知结核感染风险的环境下。从事卡介苗或结核菌素生产的工作人员、动物房人员需要进入其他生产车间的，需经体检合格。

第十一条　生产期间，未采用规定的去污染措施，不得从接触活有机体或动物体的区域穿越到生产其它产品或处理不同有机体的区域中去。

第十二条　从事生产操作的人员应当与动物饲养人员分开，不得兼任。

第四章　厂房与设备

第十三条　生物制品生产环境的空气洁净度级别应当与产品和生产操作相适应，厂房与设施不应对原料、中间体和成品造成污染。

第十四条 生产过程中涉及高危因子的操作，其空气净化系统等设施还应当符合特殊要求。

第十五条 生物制品的生产操作应当在符合下表中规定的相应级别的洁净区内进行，未列出的操作可参照下表在适当级别的洁净区内进行：

洁净度级别	生物制品生产操作示例
B 级背景下的局部 A 级	附录一无菌药品中非最终灭菌产品规定的各工序灌装前不经除菌过滤的制品其配制、合并等
C 级	体外免疫诊断试剂的阳性血清的分装、抗原与抗体的分装
D 级	原料血浆的合并、组分分离、分装前的巴氏消毒 口服制剂其发酵培养密闭系统环境（暴露部分需无菌操作） 酶联免疫吸附试剂等体外免疫试剂的配液、分装、干燥、内包装

第十六条 在生产过程中使用某些特定活生物体的阶段，应当根据产品特性和设备情况，采取相应的预防交叉污染措施，如使用专用厂房和设备、阶段性生产方式、使用密闭系统等。

第十七条 灭活疫苗（包括基因重组疫苗）、类毒素和细菌提取物等产品灭活后，可交替使用同一灌装间和灌装、冻干设施。每次分装后，应当采取充分的去污染措施，必要时应当进行灭菌和清洗。

第十八条 卡介苗和结核菌素生产厂房必须与其它制品生产厂房严格分开，生产中涉及活生物的生产设备应当专用。

第十九条 致病性芽胞菌操作直至灭活过程完成前应当

使用专用设施。炭疽杆菌、肉毒梭状芽胞杆菌和破伤风梭状芽胞杆菌制品须在相应专用设施内生产。

第二十条 其它种类芽孢菌产品，在某一设施或一套设施中分期轮换生产芽胞菌制品时，在任何时间只能生产一种产品。

第二十一条 使用密闭系统进行生物发酵的可以在同一区域同时生产，如单克隆抗体和重组 DNA 制品。

第二十二条 无菌制剂生产加工区域应当符合洁净度级别要求，并保持相对正压；操作有致病作用的微生物应当在专门的区域内进行，并保持相对负压；采用无菌工艺处理病原体的负压区或生物安全柜，其周围环境应当是相对正压的洁净区。

第二十三条 有菌（毒）操作区应当有独立的空气净化系统。来自病原体操作区的空气不得循环使用；来自危险度为二类以上病原体操作区的空气应当通过除菌过滤器排放，滤器的性能应当定期检查。

第二十四条 用于加工处理活生物体的生产操作区和设备应当便于清洁和去污染，清洁和去污染的有效性应当经过验证。

第二十五条 用于活生物体培养的设备应当能够防止培养物受到外源污染。

第二十六条 管道系统、阀门和呼吸过滤器应当便于清洁和灭菌。宜采用在线清洁、在线灭菌系统。密闭容器（如发酵罐）的阀门应当能用蒸汽灭菌。呼吸过滤器应为疏水性材质，且使用效期应当经验证。

第二十七条 应当定期确认涉及菌毒种或产品直接暴露

的隔离、封闭系统无泄漏风险。

第二十八条 生产过程中被病原体污染的物品和设备应当与未使用的灭菌物品和设备分开,并有明显标志。

第二十九条 在生产过程中,如需要称量某些添加剂或成分(如缓冲液),生产区域可存放少量物料。

第三十条 洁净区内设置的冷库和恒温室,应当采取有效的隔离和防止污染的措施,避免对生产区造成污染。

第五章 动物房及相关事项

第三十一条 用于生物制品生产的动物房、质量检定动物房、生产区应当各自分开。动物房的设计、建造及动物饲养管理要求等,应当符合实验动物管理的相关规定。

第三十二条 应当对生产及检验用动物的健康状况进行监控并有相应详细记录,内容至少包括动物来源、动物繁殖和饲养条件、动物健康情况等。

第三十三条 生产和检定用动物应当符合《中华人民共和国药典》的要求。

第六章 生产管理

第三十四条 当原辅料的检验周期较长时,允许检验完成前投入使用,但只有全部检验结果符合标准时,成品才能放行。

第三十五条 生产和检定用细胞需建立完善的细胞库系统(细胞种子、主细胞库和工作细胞库)。细胞库系统的建立、维护和检定应当符合《中华人民共和国药典》的要求。

第三十六条 生产和检定用菌毒种应当建立完善的种子

批系统(原始种子、主种子批和工作种子批)。菌毒种种子批系统的建立、维护、保存和检定应当符合《中华人民共和国药典》的要求。

第三十七条 应当通过连续批次产品的一致性确认种子批、细胞库的适用性。种子批和细胞库建立、保存和使用的方式,应当能够避免污染或变异的风险。

第三十八条 种子批或细胞库和成品之间的传代数目(倍增次数、传代次数)应当与已批准注册资料中的规定一致,不应随生产规模变化而改变。

第三十九条 应当在适当受控环境下建立种子批和细胞库,以保护种子批、细胞库以及操作人员。在建立种子批和细胞库的过程中,操作人员不得在同一区域同时处理不同活性或具有传染性的物料(如病毒、细胞系或细胞株)。

第四十条 在指定人员的监督下,经批准的人员才能进行种子批和细胞库操作。未经批准不得接触种子批和细胞库。

第四十一条 种子批与细胞库的来源、领用、制备、贮存及其稳定性和复苏、使用情况应当有记录。储藏容器应当在适当温度下保存,并有明确的标签。冷藏库的温度应当有连续记录,液氮贮存条件应当有适当的监测。任何偏离贮存条件的情况及纠正措施都应记录。库存台帐应当长期保存。

第四十二条 不同种子批或细胞库的贮存方式应当能够防止差错、混淆或交叉污染。生产用种子批、细胞库应当在规定的贮存条件下在不同地点分别保存,避免丢失。

第四十三条 在贮存期间,主种子批和工作种子批储存条件应当一致;主细胞库和工作细胞库的储存条件应当一致;

另有批准或规定的按照批准或规定的条件储存。一旦取出使用,不得再返回库内贮存。

第四十四条 应当按照《中华人民共和国药典》中生物制品分批的相关规定,对生物制品分批并编制批号。

第四十五条 疫苗制品的生产设计应使相关设备的生产能力与生产规模相匹配。

第四十六条 为保证上市产品的溯源和追踪,半成品配制应来源于一批原液,若采用多批次原液混合配制单批半成品,应符合《中华人民共和国药典》等相关规定。

第四十七条 用于生产的培养基/培养液应与批准的一致;培养基应进行适用性检查;禁止使用来自牛海绵状脑病疫区的牛源性材料,并应符合《中华人民共和国药典》的相关要求。

第四十八条 向发酵罐或其它容器中加料或从中取样时,应当检查并确保管路连接正确,并在严格控制的条件下进行,确保不发生污染和差错。

第四十九条 应当对产品的离心或混合操作采取隔离措施,防止操作过程中产生的悬浮微粒导致的活性微生物扩散。

第五十条 培养基宜在线灭菌。向发酵罐或反应罐中通气以及添加培养基、酸、碱、消泡剂等成分所使用的过滤器宜在线灭菌。

第五十一条 应当采用经过验证的工艺进行病毒去除或灭活处理,操作过程中应当采取措施防止已处理的产品被再次污染。

第五十二条 使用二类以上病原体进行生产时,对产生的污物和可疑污染物品应当在原位消毒,完全灭活后方可移

出工作区。

第五十三条 应当明确规定层析分离柱的合格标准、清洁或消毒方法。不同产品的纯化应当分别使用专用的层析介质。不同批次之间,应当对层析分离柱进行清洁或消毒。不得将同一层析分离介质用于生产的不同阶段。层析介质的保存、再生及使用寿命应当经过验证。

第五十四条 对用于实验取样、检测或日常监测(如空气采样器)的用具和设备,应当制定严格的清洁和消毒操作规程,避免交叉污染。应当根据生产的风险程度对用具或设备进行评估,必要时做到专物专区专用。

第七章 质量管理

第五十五条 应当按照《中华人民共和国药典》、国家药品监督管理部门核准的质量标准、相关质控要求对生物制品原辅料、中间产品、原液及成品进行检验。

第五十六条 疫苗生产所用佐剂应与药品监督管理部门批准或备案的相关生产工艺及质量标准一致;佐剂的供应商、生产工艺及质量标准变更应经过充分研究和验证,并按照国家相关法规要求进行批准、备案或年度报告。

第五十七条 中间产品的检验应当在适当的生产阶段完成,当检验周期较长时,可先进行后续工艺生产,待检验合格后方可放行成品。

第五十八条 必要时,中间产品应当留样,以满足复试或对中间控制确认的需要,留样数量应当充足,并在适宜条件下贮存。

第五十九条 疫苗生产企业应采用信息化手段如实记录

生产、检验过程中形成的所有数据，确保生产全过程持续符合法定要求。对于人工操作（包括人工操作、观察及记录等）步骤，应将该过程形成的数据及时录入相关信息化系统或转化为电子数据，确保相关数据的真实、完整和可追溯。

第六十条 应当对生产过程中关键工艺（如发酵、纯化等工艺）的相关参数进行连续监控，连续监控数据应当纳入批记录。

第六十一条 采用连续培养工艺（如微载体培养）生产的，应当根据工艺特点制定相应的质量控制要求。

第六十二条 应对疫苗等生物制品的质量进行趋势分析，全面分析并及时处置工艺偏差及质量差异，对发生的偏差应如实记录并定期回顾。

第八章 术 语

第六十三条 下列术语含义是：

（一）原料

指生物制品生产过程中使用的所有生物材料和化学材料，不包括辅料。

（二）辅料

指生物制品在配制过程中所使用的辅助材料，如佐剂、稳定剂、赋形剂等。

附录 4：

国家药监局关于发布《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》血液制品附录修订稿的公告

(2020 年第 77 号)

《中华人民共和国药品管理法》实施后，国家药品监督管理局按照《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》第三百一十条规定，对《血液制品》附录进行了修订，现作为《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》配套文件予以发布。本附录自 2020 年 10 月 1 日起施行。

特此公告。

附件：血液制品

国家药监局

2020 年 6 月 30 日

附件

血液制品

（2020 年 6 月 30 日，2020 年第 77 号公告修订）

第一章　范　围

第一条　本附录所称血液制品，特指人血浆蛋白类制品。本附录适用于人血液制品的生产管理、质量控制、贮存、发放、运输和处理。

第二条　本附录中的血液制品生产包括从原料血浆接收、入库贮存、复检、血浆组分分离、血液制品制备、检定到成品入库的全过程。

第三条　生产血液制品用原料血浆的采集、检验、贮存和运输应当符合《中华人民共和国药典》中“血液制品生产用人血浆”的规定和《单采血浆站质量管理规范》的规定。

第四条　血液制品的管理还应当符合本规范及其他适用附录和国家相关规定。

第二章　原　则

第五条　原料血浆可能含有经血液传播疾病的病原体，为确保产品的安全性，必须确保原料血浆的质量和来源的合法性，必须对生产过程进行严格控制，特别是病毒的去除和/或灭活工序，必须对原辅料及产品进行严格的质量控制。

第三章　人　员

第六条　企业负责人应当具有血液制品专业知识，并经过相关法律知识的培训。

第七条　生产管理负责人应当至少具有药学或相关专业（如微生物学、生物学、免疫学、生物化学等）本科学历（或中级专业技术职称或执业药师资格），至少具有5年从事血液制品生产和质量管理的实践经验。其中，至少具有3年从事血液制品生产的实践经验。

第八条　质量管理负责人和质量受权人应当至少具有药学或相关专业（如微生物学、生物学、免疫学、生物化学等）本科学历（或中级专业技术职称或执业药师资格），至少具有5年从事血液制品生产和质量管理的实践经验。其中，至少具有3年从事血液制品质量保证、质量控制的实践经验。

第九条　从事血液制品生产、质量保证、质量控制及其他相关人员（包括清洁、维修人员）应当经过生物安全防护的培训，尤其是经过预防经血液传播疾病方面的知识培训。

第十条　境内从事血液制品生产、质量保证、质量控制及其他相关人员应当接种预防经血液传播疾病的疫苗。

第四章　厂房与设备

第十一条　血液制品的生产厂房应当为独立建筑物，不得与其它药品共用，并使用专用的生产设施和设备。

第十二条　原料血浆、血液制品检验实验室应当符合国务院《病原微生物实验室生物安全管理条例》、国家标准《实验室生物安全通用要求》的有关规定，并具备与企业生产和

质量要求相适应的检验能力。企业应定期开展实验室能力评估，确保实验结果准确、可靠和检验过程信息记录的真实、准确、完整和可追溯。

第十三条 原料血浆和生产用合并血浆检验实验室应当独立设置，使用专用检验设备，并应当有原位灭活或消毒的设备。如有空调系统，应当独立设置。

第十四条 原料血浆破袋、合并、分离、提取、分装前的巴氏灭活等工序至少在D级洁净区内进行。

第十五条 血浆融浆区域、组分分离区域以及病毒灭活后生产区域应当彼此分开，生产设备应当专用，各区域应当有独立的空气净化系统。

第十六条 血液制品生产中，应当采取措施防止病毒去除和/或灭活前、后制品的交叉污染。病毒去除和/或灭活后的制品应当使用隔离的专用生产区域与设备，并使用独立的空气净化系统。

第五章 原料血浆

第十七条 企业对每批接收的原料血浆，应当检查以下各项内容：

（一）原料血浆采集单位与法定部门批准的单采血浆站一致；

（二）运输过程中的温度监控记录完整，温度符合要求，运输过程中出现的温度偏差，按照偏差处理规程进行处理，并有相关记录；

（三）血浆袋的包装完整无破损；

（四）血浆袋上的标签内容完整，至少含有献血浆者姓名

（或识别号）、卡号、血型、血浆编号、采血浆日期、血浆重量及单采血浆站名称等信息；

（五）血浆的检测符合要求，并附检测报告。

第十八条 原料血浆接收后，企业应当对每一人份血浆进行复检，并有复检记录。原料血浆的质量应当符合《中华人民共和国药典》相关要求。企业对复检不符合质量标准的原料血浆应当按照规定销毁，不得用于投料生产，销毁情况应写入年度质量回顾分析报告中。用于检测的血浆样本及血浆样本留样不得用于生产。

企业应当对所有投料生产用原料血浆留样，至血浆投料生产所有产品有效期届满后 1 年。原料血浆留样量应当满足规定病毒的核酸、病毒标志物检测及复测等的用量要求，原料血浆留样使用的容器应当满足留样期间样品保存、信息标识等的需要。

第十九条 原料血浆检疫期应当符合相关规定。

第二十条 投产使用前，企业应当对每批放行的原料血浆进行质量评价，内容应当包括：

（一）原料血浆采集单位与法定部门批准的单采血浆站一致；

（二）贮存过程中的温度监控记录完整，温度符合要求，贮存过程中出现的温度偏差，按照偏差处理规程进行处理，并有相关记录；

（三）采用经批准的体外诊断试剂对每袋血浆进行复检并符合要求；

（四）已达到检疫期管理的要求；

（五）血浆袋破损或复检不合格的血浆已剔除并按规定

处理。

第二十一条 企业应当建立原料血浆的追溯系统，确保每份血浆可追溯至献血浆者，并可向前追溯到献血浆者最后一次采集的血浆之前至少60天内所采集的血浆。

第二十二条 企业应当与单采血浆站建立信息交换系统，出现下列情况应当及时交换信息：

（一）发现献血浆者不符合相关的健康标准；

（二）以前病原体标记为阴性的献血浆者，在随后采集到的原料血浆中发现任何一种病原体标记为阳性；

（三）原料血浆复检结果不符合要求；

（四）发现未按规程要求对原料血浆进行病原体检测；

（五）献血浆者患有可经由血浆传播病原体（如HAV、HBV、HCV和其他血源性传播肝炎病毒、HIV及目前所知的其它病原体）的疾病以及克－雅病或变异型新克－雅病（CJD或vCJD）。

第二十三条 企业应当制定规程，明确规定出现第二十二条中的任何一种情况的应对措施。应当根据涉及的病原体、投料量、检疫期、制品特性和生产工艺，对使用相关原料血浆生产的血液制品的质量风险进行再评估，并重新审核批记录。必要时应当召回已发放的成品。

第二十四条 发现已投料血浆中混有感染HIV、HBV、HCV血浆的，应当立即停止全部产品的生产，封存用相应投料血浆所生产的组分、中间产品、待包装产品及成品，并向所在地省级药品监督管理部门报告。企业应及时启动原因调查，进行风险评估，并采取相应的风险控制措施。风险控制措施关闭且调查结束后，用相应投料血浆所生产的组分、中间产

品、待包装产品及成品应均予销毁。

第二十五条 企业应当加强对单采血浆站的质量审核，督促单采血浆站严格执行国家有关法律法规及规范性文件对原料血浆采集、供应的相关规定。企业应当定期对单采血浆站进行现场质量审核，至少每半年一次，并有质量审核书面报告。

第六章 生产和质量控制

第二十六条 企业应当对原料血浆、血浆蛋白组分、中间产品、成品的贮存、运输温度及条件进行验证。应当对贮存、运输温度及条件进行监控，并有记录。

第二十七条 用于血浆中特定病原体（HIV、HBV、HCV及梅毒螺旋体）标记检查的体外诊断试剂，应当获得药品监督管理部门批准。体外诊断试剂验收入库、贮存、发放和使用等应当与原辅料管理相同。

第二十八条 单份血浆按照生产规模混合后进行血液制品各组分的提取前，企业应当根据产品工艺特点逐一对所有合并容器中的合并血浆（或者分离冷沉淀后的合并血浆）留取有代表性样品，并将样品保存至血浆投料生产所有产品有效期届满后 1 年。合并血浆留样量应当满足规定病毒的核酸、病毒标志物检测及复测等的用量要求。合并血浆留样使用的容器应当满足留样期间样品保存、信息标识等的需要。企业应当按《中华人民共和国药典》规定对合并血浆进行取样、检验，并均符合要求。合并血浆检验结果不符合要求的，不得继续用于生产，企业应当按照规定销毁，销毁情况应写入年度质量回顾分析报告中。用于检测的合并血浆样本及合并

血浆样本留样不得用于生产。

第二十九条 原料血浆解冻、破袋、化浆的操作人员应当穿戴适当的防护服、面罩和手套。

第三十条 企业应当制定操作规程，定期对破袋、融浆的生产过程进行环境监测，并逐一对所有合并容器中的合并血浆进行微生物限度检查，尽可能降低操作过程中的微生物污染。

第三十一条 已经过病毒去除和/或灭活处理的产品与尚未处理的产品应当有明显区分和标识，并应当采用适当的方法避免不同产品的混淆、交叉污染，避免生产或质量控制操作发生遗漏或差错。

第三十二条 不得用生产设施和设备进行病毒去除或灭活方法的验证。

第三十三条 企业应当对成品开展有关病毒污染和安全风险评估。经评估无法有效排除风险的，企业应当对成品开展有关病毒标志物检测，以确保质量安全。

第三十四条 企业对血液制品的放行应当符合《生物制品批签发管理办法》的要求。

第七章 不合格原料血浆、中间产品、成品的处理

第三十五条 企业应当建立安全和有效地处理不合格原料血浆、中间产品、成品的操作规程，处理应当有记录。

附录5：

中药制剂

第一章　范　围

第一条　本附录适用于中药材前处理、中药提取和中药制剂的生产、质量控制、贮存、发放和运输。

第二条　民族药参照本附录执行。

第二章　原　则

第三条　中药制剂的质量与中药材和中药饮片的质量、中药材前处理和中药提取工艺密切相关。应当对中药材和中药饮片的质量以及中药材前处理、中药提取工艺严格控制。在中药材前处理以及中药提取、贮存和运输过程中，应当采取措施控制微生物污染，防止变质。

第四条　中药材来源应当相对稳定。注射剂生产所用中药材的产地应当与注册申报资料中的产地一致，并尽可能采用规范化生产的中药材。

第三章　机构与人员

第五条　企业的质量管理部门应当有专人负责中药材和中药饮片的质量管理。

第六条　专职负责中药材和中药饮片质量管理的人员应当至少具备以下条件：

（一）具有中药学、生药学或相关专业大专以上学历，并至少有三年从事中药生产、质量管理的实际工作经验；或具有

专职从事中药材和中药饮片鉴别工作八年以上的实际工作经验；

（二）具备鉴别中药材和中药饮片真伪优劣的能力；

（三）具备中药材和中药饮片质量控制的实际能力；

（四）根据所生产品种的需要，熟悉相关毒性中药材和中药饮片的管理与处理要求。

第七条 专职负责中药材和中药饮片质量管理的人员主要从事以下工作：

（一）中药材和中药饮片的取样；

（二）中药材和中药饮片的鉴别、质量评价与放行；

（三）负责中药材、中药饮片（包括毒性中药材和中药饮片）专业知识的培训；

（四）中药材和中药饮片标本的收集、制作和管理。

第四章 厂房设施

第八条 中药材和中药饮片的取样、筛选、称重、粉碎、混合等操作易产生粉尘的，应当采取有效措施，以控制粉尘扩散，避免污染和交叉污染，如安装捕尘设备、排风设施或设置专用厂房（操作间）等。

第九条 中药材前处理的厂房内应当设拣选工作台，工作台表面应当平整、易清洁，不产生脱落物。

第十条 中药提取、浓缩等厂房应当与其生产工艺要求相适应，有良好的排风、水蒸汽控制及防止污染和交叉污染等设施。

第十一条 中药提取、浓缩、收膏工序宜采用密闭系统进行操作，并在线进行清洁，以防止污染和交叉污染。采用密闭

系统生产的,其操作环境可在非洁净区;采用敞口方式生产的,其操作环境应当与其制剂配制操作区的洁净度级别相适应。

第十二条 中药提取后的废渣如需暂存、处理时,应当有专用区域。

第十三条 浸膏的配料、粉碎、过筛、混合等操作,其洁净度级别应当与其制剂配制操作区的洁净度级别一致。中药饮片经粉碎、过筛、混合后直接入药的,上述操作的厂房应当能够密闭,有良好的通风、除尘等设施,人员、物料进出及生产操作应当参照洁净区管理。

第十四条 中药注射剂浓配前的精制工序应当至少在D级洁净区内完成。

第十五条 非创伤面外用中药制剂及其它特殊的中药制剂可在非洁净厂房内生产,但必须进行有效的控制与管理。

第十六条 中药标本室应当与生产区分开。

第五章 物 料

第十七条 对每次接收的中药材均应当按产地、采收时间、采集部位、药材等级、药材外形(如全株或切断)、包装形式等进行分类,分别编制批号并管理。

第十八条 接收中药材、中药饮片和中药提取物时,应当核对外包装上的标识内容。中药材外包装上至少应当标明品名、规格、产地、采收(加工)时间、调出单位、质量合格标志;中药饮片外包装上至少应当标明品名、规格、产地、产品批号、生产日期、生产企业名称、质量合格标志;中药提取物外包装上至少应当标明品名、规格、批号、生产日期、贮存条件、生产

企业名称、质量合格标志。

第十九条 中药饮片应当贮存在单独设置的库房中;贮存鲜活中药材应当有适当的设施(如冷藏设施)。

第二十条 毒性和易串味的中药材和中药饮片应当分别设置专库(柜)存放。

第二十一条 仓库内应当配备适当的设施,并采取有效措施,保证中药材和中药饮片、中药提取物以及中药制剂按照法定标准的规定贮存,符合其温、湿度或照度的特殊要求,并进行监控。

第二十二条 贮存的中药材和中药饮片应当定期养护管理,仓库应当保持空气流通,应当配备相应的设施或采取安全有效的养护方法,防止昆虫、鸟类或啮齿类动物等进入,防止任何动物随中药材和中药饮片带入仓储区而造成污染和交叉污染。

第二十三条 在运输过程中,应当采取有效可靠的措施,防止中药材和中药饮片、中药提取物以及中药制剂发生变质。

第六章 文件管理

第二十四条 应当制定控制产品质量的生产工艺规程和其它标准文件:

(一)制定中药材和中药饮片养护制度,并分类制定养护操作规程;

(二)制定每种中药材前处理、中药提取、中药制剂的生产工艺和工序操作规程,各关键工序的技术参数必须明确,如:标准投料量、提取、浓缩、精制、干燥、过筛、混合、贮存等要求,并明确相应的贮存条件及期限;

（三）根据中药材和中药饮片质量、投料量等因素，制定每种中药提取物的收率限度范围；

（四）制定每种经过前处理后的中药材、中药提取物、中间产品、中药制剂的质量标准和检验方法。

第二十五条 应当对从中药材的前处理到中药提取物整个生产过程中的生产、卫生和质量管理情况进行记录，并符合下列要求：

（一）当几个批号的中药材和中药饮片混合投料时，应当记录本次投料所用每批中药材和中药饮片的批号和数量。

（二）中药提取各生产工序的操作至少应当有以下记录：

1. 中药材和中药饮片名称、批号、投料量及监督投料记录；

2. 提取工艺的设备编号、相关溶剂、浸泡时间、升温时间、提取时间、提取温度、提取次数、溶剂回收等记录；

3. 浓缩和干燥工艺的设备编号、温度、浸膏干燥时间、浸膏数量记录；

4. 精制工艺的设备编号、溶剂使用情况、精制条件、收率等记录；

5. 其它工序的生产操作记录；

6. 中药材和中药饮片废渣处理的记录。

第七章 生产管理

第二十六条 中药材应当按照规定进行拣选、整理、剪切、洗涤、浸润或其它炮制加工。未经处理的中药材不得直接用于提取加工。

第二十七条 中药注射剂所需的原药材应当由企业采购

并自行加工处理。

第二十八条 鲜用中药材采收后应当在规定的期限内投料，可存放的鲜用中药材应当采取适当的措施贮存，贮存的条件和期限应当有规定并经验证，不得对产品质量和预定用途有不利影响。

第二十九条 在生产过程中应当采取以下措施防止微生物污染：

（一）处理后的中药材不得直接接触地面，不得露天干燥；

（二）应当使用流动的工艺用水洗涤拣选后的中药材，用过的水不得用于洗涤其它药材，不同的中药材不得同时在同一容器中洗涤。

第三十条 毒性中药材和中药饮片的操作应当有防止污染和交叉污染的措施。

第三十一条 中药材洗涤、浸润、提取用水的质量标准不得低于饮用水标准，无菌制剂的提取用水应当采用纯化水。

第三十二条 中药提取用溶剂需回收使用的，应当制定回收操作规程。回收后溶剂的再使用不得对产品造成交叉污染，不得对产品的质量和安全性有不利影响。

第八章 质量管理

第三十三条 中药材和中药饮片的质量应当符合国家药品标准及省（自治区、直辖市）中药材标准和中药炮制规范，并在现有技术条件下，根据对中药制剂质量的影响程度，在相关的质量标准中增加必要的质量控制项目。

第三十四条 中药材和中药饮片的质量控制项目应当至

少包括：

（一）鉴别；

（二）中药材和中药饮片中所含有关成分的定性或定量指标；

（三）已粉碎生药的粒度检查；

（四）直接入药的中药粉末入药前的微生物限度检查；

（五）外购的中药饮片可增加相应原药材的检验项目；

（六）国家药品标准及省（自治区、直辖市）中药材标准和中药炮制规范中包含的其它检验项目。

第三十五条 中药提取、精制过程中使用有机溶剂的，如溶剂对产品质量和安全性有不利影响时，应当在中药提取物和中药制剂的质量标准中增加残留溶剂限度。

第三十六条 应当对回收溶剂制定与其预定用途相适应的质量标准。

第三十七条 应当建立生产所用中药材和中药饮片的标本，如原植（动、矿）物、中药材使用部位、经批准的替代品、伪品等标本。

第三十八条 对使用的每种中药材和中药饮片应当根据其特性和贮存条件，规定贮存期限和复验期。

第三十九条 应当根据中药材、中药饮片、中药提取物、中间产品的特性和包装方式以及稳定性考察结果，确定其贮存条件和贮存期限。

第四十条 每批中药材或中药饮片应当留样，留样量至少能满足鉴别的需要，留样时间应当有规定；用于中药注射剂的中药材或中药饮片的留样，应当保存至使用该批中药材或中药饮片生产的最后一批制剂产品放行后一年。

第四十一条 中药材和中药饮片贮存期间各种养护操作应当有记录。

第九章 委托生产

第四十二条 中药材前处理和中药提取的委托生产应当至少符合以下要求：

（一）委托生产使用的中药材和中药饮片来源和质量应当由委托方负责；

（二）委托方应当制定委托生产产品质量交接的检验标准。每批产品应当经检验合格后，方可接收；

（三）委托生产的产品放行时，应当查阅中药材和中药饮片检测报告书，确认中药材和中药饮片的质量。

第四十三条 中药提取的委托生产还应当注意以下事项，并在委托生产合同中确认：

（一）所使用中药饮片的质量标准。

（二）中药提取物的质量标准，该标准应当至少包括提取物的含量测定或指纹图谱以及允许波动范围。

（三）中药提取物的收率范围。

（四）中药提取物的包装容器、贮存条件、贮存期限。

（五）中药提取物的运输条件：

1. 中药提取物运输包装容器的材质、规格；

2. 防止运输中质量改变的措施。

（六）中药提取物交接的确认事项：

1. 每批提取物的交接记录；

2. 受托人应当向委托人提供每批中药提取物的生产记录。

（七）中药提取物的收率范围、包装容器、贮存条件、贮存期限、运输条件以及运输包装容器的材质、规格应当进行确认或验证。

第十章　术　语

第四十四条　下列术语含义是：

原药材指未经前处理加工或未经炮制的中药材。

国家食品药品监督管理局
关于发布《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》放射性药品附录的公告（第 72 号）

国家食品药品监督管理局
公告

2012 年第 72 号

关于发布《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》放射性药品附录的公告

根据卫生部令第 79 号《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》第三百一十条规定，现发布放射性药品附录，作为《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》配套文件。

特此公告。

国家食品药品监督管理局

2012 年 12 月 6 日

放射性药品

第一章　范围和原则

第一条　本附录适用于含放射性核素的用于临床诊断或者治疗的制剂及其标记药物，包括医用放射性核素发生器及其配套药盒、正电子类放射性药品、放射性体内植入制品、即时标记放射性药品、放射免疫分析药盒、其他反应堆和加速器放射性药品。

第二条　放射性药品的生产管理、质量管理、储存、运输、安全、防护等应当符合国家相关规定和药品生产质量管理规范（2010 年修订）及附录要求，其中涉及放射性药品特殊要求的，以本附录为准。

第三条　产品有效期或所含核素半衰期小于 30 天的放射性药品，根据国家食品药品监督管理部门制定的相关放射性药品质量控制指导原则，经企业质量管理部门对生产过程和影响质量的关键参数进行风险评估后，可边检验边放行。

第二章　机构与人员

第四条　企业设置的机构应与放射性药品特性和辐射安全相适应，明确各部门职责和人员的岗位职责。

第五条　企业应当配备具有放射性药品相应专业知识的生产、质量管理人员和技术人员，其中生产管理负责人、质量管理负责人及质量受权人应符合《药品生产质量管理规范》（2010 年修订）相关人员资质要求，并具有核医（药）学或相关

专业知识和工作经验,能够在生产、质量管理中履行职责。

第六条 企业各岗位人员应当进行与其岗位相适应的专业知识和辐射防护知识培训。

第三章 厂房设施与设备

第七条 厂房设施应根据生产工艺及辐射安全等各方面的要求,综合考虑,合理布局。

第八条 厂房应与生产工艺相适应,符合国家辐射防护的有关规定,取得相关行政主管部门核发的辐射安全许可证明文件。

第九条 放射性工作区与非放射性工作区应有效隔离。不同放射性核素生产操作区应严格分开,防止混淆。

第十条 无菌放射性药品生产应当在专门区域内进行,并符合洁净度级别要求。操作放射性核素应在相对负压、具备辐射防护措施的封闭环境下进行。操作挥发性放射性核素还应具有专用设施,排风口具备有效的去污处理措施。即时标记生产中使用的单向流工作台可在正压的情况下操作。无菌放射性药品的操作区,其周围应当是相对正压的洁净区。

第十一条 除有充分风险评估依据,来自放射性洁净区的空气不可循环使用。放射性洁净区的空气如循环使用,应采取有效措施避免污染和交叉污染。即时标记药品洁净区空气可以循环使用。

第十二条 放射性核素工作场所的地面和工作台应便于去污。

第十三条 放射性药品生产、检验、包装、运输应配备与放射性剂量相适应的防护装置。

第十四条 放射性药品生产区出入口应设置去污洗涤和更衣的设施,出口应设置放射性污染检测设备。

第十五条 放射性药品的生产操作应当在符合下表中规定的相应级别的洁净区内进行,未列出的操作可参照下表在适当级别的洁净区内进行:

洁净度级别	放射性药品生产操作示例
C 级背景下的局部 A 级	未采用除菌过滤工艺的非最终灭菌的反应堆和加速器放射性药品(小容量注射剂)的制备、过滤 非最终灭菌的反应堆和加速器放射性药品(小容量注射剂)的灌装 医用放射性核素发生器的灌装及配套无菌产品的生产 放射性药品配套药盒(冻干粉针剂)的灌装、冻干和转运 正电子类放射性药品(小容量注射剂)的灌装 即时标记放射性药品(小容量注射剂)的标记和灌装 无菌体内植入制品的分装与密封 无菌药品直接接触药品的包装材料、器具灭菌后的装配以及处于未完全密封状态下的转运和存放

C 级	采用除菌过滤工艺生产的非最终灭菌的反应堆和加速器放射性药品(小容量注射剂)的制备和过滤 最终灭菌的反应堆和加速器放射性药品(小容量注射剂)的灌装 医用放射性核素发生器的物料准备和组装 放射性药品配套药盒(冻干粉针剂)的物料准备、产品配制 正电子类放射性药品自动合成环境(操作箱) 即时标记放射性药品(小容量注射剂)的淋洗 采取密闭方式(操作箱)生产无菌放射性药品的环境 无菌体内植入制品的清洁和灭菌以及使用前需灭菌的体内植入制品清洁、分装与密封 直接接触无菌药品的包装材料和器具的最终灭菌
D 级	口服制剂的物料准备、产品配制和灌装或分装 正电子类放射性药品制备的密闭设备外环境 无菌体内植入制品的焊封 直接接触非无菌药品的包装材料、器具的最终清洗、装配或包装 放射免疫分析药盒的生产

第十六条 动态监测可能造成尘埃粒子计数器损坏、环境污染等危害时,可在设备调试、维护和模拟操作期间进行净化空气悬浮粒子和微生物测试。

第十七条 放射性生产区空气净化系统的送风、压差应能有效防止放射性核素外溢。

第十八条 贮存放射性物质的场所应安全可靠,具有防火、防盗、防泄漏等安全防护措施。

第十九条 放射性物质包装容器如需重复使用,应有专

用的去污处理场所。

第二十条 企业应当根据生产需要配备制药用水制备系统或外购灭菌注射用水。外购灭菌注射用水的,应当对供应商进行审计,确定其资质和质量符合要求后方可购入。制药用水的贮存和使用应有防止微生物滋生的措施。

第二十一条 企业应配备与放射性药品生产和质量控制相适应的仪器与设备。

第四章 物料管理

第二十二条 放射性物质和非放射性物质应严格分开存放。放射性物质应专库或专柜存放,专人保管,专册登记。

第二十三条 物料、中间产品和成品在厂区内流转应有避免混淆和污染及辐射防护的措施。

第五章 生产管理

第二十四条 放射性工作区域应有明显的放射性标志。

第二十五条 不同核素的药品不得在同一操作箱生产。生产含有同一核素的不同品种和规格的药品时,应采取有效防止污染和混淆的措施。

第二十六条 即时标记放射性药品每日使用同一钼锝发生器一次洗脱液和相同批号配套药盒进行标记的同种制剂,可作为一批管理。如满足上述条件,钼锝发生器同一日淋洗多次,每次制备的制剂作为亚批管理。保证产品可追溯。

第二十七条 放射性工作区与非放射性工作区的工作服不得混用,清洁工具应严格分开使用和存放。

第二十八条 放射性工作区使用的工作服和其他器具,

清洗前应进行放射性污染监测，已被污染的未去污前不得继续使用。

第二十九条 成品外包装应贴有标签和放射性药品标志，并附产品说明书。根据辐射防护需要，内包装可以在生产前粘贴标签。

第三十条 重复使用的包装容器，应按规定清洗。

第六章 质量管理

第三十一条 应当结合药品质量管理和辐射防护要求，运用风险管理方法确定放射性药品生产相关的确认和验证范围。

第三十二条 使用自动合成设备和计算机软件控制系统生产放射性药品的，应进行确认或验证，一年至少验证一次。发生变更时，应进行重新验证。

第三十三条 边检验边放行的放射性药品，应根据国家食品药品监督管理局制定的放射性药品质量控制指导原则，完成规定的检验和放行审核，符合规定后方可放行。

第三十四条 放射性药品在检验前可贮存一段时间使其衰变到适合实验操作后尽快完成所有检验。

第三十五条 企业应建立放射性药品追踪系统，及时发现和控制质量安全不良事件，并向临床相关人员提供必要的信息和技术指导。

第三十六条 物料的留样量至少能满足鉴别需要。放射性成品留样量应当能够满足注册批准的质量标准 2 倍的全检量。放射性药品留样保存时间应在药品有效期后 30 天以上。

第三十七条 企业应建立药品不良反应报告和监测管理

制度，制定相应操作程序。发现患者受到放射性超剂量危害，或出现药品不良反应，应及时采取有效的措施控制，详细记录事件的经过、评价、调查和处理等有关情况，并按规定上报。

第三十八条 对于边检验边放行的放射性药品，企业发现存在质量问题的，应立即通知使用单位停止使用。

第三十九条 不合格产品、退回和召回的产品，应在质量管理部门监督下根据放射性有关规定进行处置。

第七章 辐射安全管理

第四十条 企业应当按照国务院《放射性同位素与射线装置安全和防护条例》的要求，加强放射性药品生产、销售、使用、运输、储存和安全管理，依法取得《辐射安全许可证》。

第四十一条 应对生产、检验、维修等相关人员进行辐射剂量监测，按规定进行职业健康体检。

第四十二条 从事放射性药品生产操作人员，应配备防护用品。

第四十三条 应配备放射性废物专用容器，生产过程中产生的放射性废物、废液、废气的贮存和处理应符合国家有关规定。

第八章 附 则

第四十四条 术语。

（一）放射性核素发生器：是指可以从较长半衰期核素（母体）分离出由它衰变而产生的较短半衰期核素（子体）的一种装置。

（二）放射性药品配套药盒：是指按工艺处方预先分装的

含待标记配体、还原剂或氧化剂等组分，可直接加入放射性核素进行标记，快速制备放射性药品制剂的产品。

（三）即时标记放射性药品：是指利用放射性核素发生器淋洗得到洗脱液，然后将其加入放射性药品配套药盒中制备而得到的一类放射性药品。

（四）正电子类放射性药品：是指含有发射正电子的放射性核素的药品。

国家食品药品监督管理总局关于发布《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》中药饮片等 3 个附录的公告

(第 32 号)

根据《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》第三百一十条规定,现发布中药饮片、医用氧、取样等 3 个附录,作为《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》配套文件,自 2014 年 7 月 1 日起施行。

特此公告。

附件:1. 中药饮片

2. 医用氧

3. 取样

国家食品药品监督管理总局

2014 年 6 月 27 日

附录 7：

中药饮片

第一章　范 围

第一条　本附录适用于中药饮片生产管理和质量控制的全过程。

第二条　产地趁鲜加工中药饮片的，按照本附录执行。

第三条　民族药参照本附录执行。

第二章　原 则

第四条　中药饮片的质量与中药材质量、炮制工艺密切相关，应当对中药材质量、炮制工艺严格控制；在炮制、贮存和运输过程中，应当采取措施控制污染，防止变质，避免交叉污染、混淆、差错；生产直接口服中药饮片的，应对生产环境及产品微生物进行控制。

第五条　中药材的来源应符合标准，产地应相对稳定。

第六条　中药饮片必须按照国家药品标准炮制；国家药品标准没有规定的，必须按照省、自治区、直辖市食品药品监督管理部门制定的炮制规范或审批的标准炮制。

第七条　中药饮片应按照品种工艺规程生产。中药饮片生产条件应与生产许可范围相适应，不得外购中药饮片的中间产品或成品进行分包装或改换包装标签。

第三章　人 员

第八条　企业的生产管理负责人应具有药学或相关专业

大专以上学历(或中级专业技术职称或执业药师资格)、三年以上从事中药饮片生产管理的实践经验,或药学或相关专业中专以上学历、八年以上从事中药饮片生产管理的实践经验。

第九条 企业的质量管理负责人、质量受权人应当具备药学或相关专业大专以上学历(或中级专业技术职称或执业药师资格),并有中药饮片生产或质量管理五年以上的实践经验,其中至少有一年的质量管理经验。

第十条 企业的关键人员以及质量保证、质量控制等人员均应为企业的全职在岗人员。

第十一条 质量保证和质量控制人员应具备中药材和中药饮片质量控制的实际能力,具备鉴别中药材和中药饮片真伪优劣的能力。

第十二条 从事中药材炮制操作人员应具有中药炮制专业知识和实际操作技能;从事毒性中药材等有特殊要求的生产操作人员,应具有相关专业知识和技能,并熟知相关的劳动保护要求。

第十三条 负责中药材采购及验收的人员应具备鉴别中药材真伪优劣的能力。

第十四条 从事养护、仓储保管人员应掌握中药材、中药饮片贮存养护知识与技能。

第十五条 企业应由专人负责培训管理工作,培训的内容应包括中药专业知识、岗位技能和药品 GMP 相关法规知识等。

第十六条 进入生产区的人员应进行更衣、洗手;进入洁净区的工作服的选材、式样及穿戴方式应符合通则的要求;从事对人体有毒、有害操作的人员应按规定着装防护,其专用工

作服与其他操作人员的工作服应分别洗涤、整理，并避免交叉污染。

第四章　厂房与设施

第十七条　生产区应与生活区严格分开，不得设在同一建筑物内。

第十八条　厂房与设施应按生产工艺流程合理布局，并设置与其生产规模相适应的净制、切制、炮炙等操作间。同一厂房内的生产操作之间和相邻厂房之间的生产操作不得互相妨碍。

第十九条　直接口服饮片的粉碎、过筛、内包装等生产区域应按照 D 级洁净区的要求设置，企业应根据产品的标准和特性对该区域采取适当的微生物监控措施。

第二十条　毒性中药材加工、炮制应使用专用设施和设备，并与其他饮片生产区严格分开，生产的废弃物应经过处理并符合要求。

第二十一条　厂房地面、墙壁、天棚等内表面应平整，易于清洁，不易产生脱落物，不易滋生霉菌；应有防止昆虫或其他动物等进入的设施，灭鼠药、杀虫剂、烟熏剂等不得对设备、物料、产品造成污染。

第二十二条　中药材净选应设拣选工作台，工作台表面应平整，不易产生脱落物。

第二十三条　中药饮片炮制过程中产热产汽的工序，应设置必要的通风、除烟、排湿、降温等设施；拣选、筛选、切制、粉碎等易产尘的工序，应当采取有效措施，以控制粉尘扩散，避免污染和交叉污染，如安装捕尘设备、排风设施等。

第二十四条 仓库应有足够空间，面积与生产规模相适应。中药材与中药饮片应分库存放；毒性中药材和饮片等有特殊要求的中药材和中药饮片应当设置专库存放，并有相应的防盗及监控设施。

第二十五条 仓库内应当配备适当的设施，并采取有效措施，对温、湿度进行监控，保证中药材和中药饮片按照规定条件贮存；贮存易串味、鲜活中药材应当有适当的设施（如专库、冷藏设施）。

第五章 设 备

第二十六条 应根据中药材、中药饮片的不同特性及炮制工艺的需要，选用能满足生产工艺要求的设备。

第二十七条 与中药材、中药饮片直接接触的设备、工具、容器应易清洁消毒，不易产生脱落物，不对中药材、中药饮片质量产生不良影响。

第二十八条 中药饮片生产用水至少应为饮用水，企业定期监测生产用水的质量，饮用水每年至少一次送相关检测部门进行检测。

第六章 物料和产品

第二十九条 生产所用原辅料、与药品直接接触的包装材料应当符合相应的质量标准，分别编制批号并管理；所用物料不得对中药饮片质量产生不良影响。

第三十条 质量管理部门应当对生产用物料的供应商进行质量评估，并建立质量档案；直接从农户购入中药材应收集农户的身份证明材料，评估所购入中药材质量，并建立质量

档案。

第三十一条 对每次接收的中药材均应当按产地、供应商、采收时间、药材规格等进行分类，分别编制批号并管理。

第三十二条 购入的中药材，每件包装上应有明显标签，注明品名、规格、数量、产地、采收（初加工）时间等信息，毒性中药材等有特殊要求的中药材外包装上应有明显的标志。

第三十三条 中药饮片应选用能保证其贮存和运输期间质量的包装材料或容器。包装必须印有或者贴有标签，注明品名、规格、产地、生产企业、产品批号、生产日期、执行标准，实施批准文号管理的中药饮片还必须注明药品批准文号。

第三十四条 直接接触中药饮片的包装材料应至少符合食品包装材料标准。

第三十五条 中药材、中药饮片应按质量要求贮存、养护，贮存期间各种养护操作应当建立养护记录；养护方法应当安全有效，以免造成污染和交叉污染。

第三十六条 中药材、中药饮片应制定复验期，并按期复验，遇影响质量的异常情况须及时复验。

第三十七条 中药材和中药饮片的运输应不影响其质量，并采取有效可靠的措施，防止中药材和中药饮片发生变质。

第三十八条 进口药材应有国家食品药品监督管理部门批准的证明文件，以及按有关规定办理进口手续的证明文件。

第七章 确认与验证

第三十九条 净制、切制可按制法进行工艺验证，炮炙应按品种进行工艺验证，关键工艺参数应在工艺验证中体现。

第四十条 关键生产设备和仪器应进行确认，关键设备应进行清洁验证。直接口服饮片生产车间的空气净化系统应进行确认。

第四十一条 生产一定周期后应进行再验证。

第四十二条 验证文件应包括验证总计划、验证方案、验证报告以及记录，确保验证的真实性。

第八章 文件管理

第四十三条 中药材和中药饮片质量管理文件至少应包含以下内容：

（一）制定物料的购进、验收、贮存、养护制度，并分类制定中药材和中药饮片的养护操作规程；

（二）制定每种中药饮片的生产工艺规程，各关键工艺参数必须明确，如：中药材投料量、辅料用量、浸润时间、片型、炒制温度和时间（火候）、蒸煮压力和时间等要求；

（三）根据中药材的质量、投料量、生产工艺等因素，制定每种中药饮片的收率限度范围，关键工序应制定物料平衡参数。

（四）制定每种中药材、中药饮片的质量标准及相应的检验操作规程，制定中间产品、待包装产品的质量控制指标。

第四十四条 应当对从中药饮片生产和包装的全过程的生产管理和质量控制情况进行记录，批记录至少包括以下内容：

（一）批生产和包装指令；

（二）中药材以及辅料的名称、批号、投料量及投料记录；

（三）净制、切制、炮炙工艺的设备编号；

（四）生产前的检查和核对的记录；

（五）各工序的生产操作记录，包括各关键工序的技术参数；

（六）清场记录；

（七）关键控制点及工艺执行情况检查审核记录；

（八）产品标签的实样；

（九）不同工序的产量，必要环节物料平衡的计算；

（十）对特殊问题和异常事件的记录，包括偏离生产工艺规程等偏差情况的说明和调查，并经签字批准；

（十一）中药材、中间产品、待包装产品中药饮片的检验记录和审核放行记录。

第九章　生产管理

第四十五条　净制后的中药材和中药饮片不得直接接触地面。中药材、中药饮片晾晒应有有效的防虫、防雨等防污染措施。

第四十六条　应当使用流动的饮用水清洗中药材，用过的水不得用于清洗其他中药材。不同的中药材不得同时在同一容器中清洗、浸润。

第四十七条　毒性中药材和毒性中药饮片的生产操作应当有防止污染和交叉污染的措施，并对中药材炮制的全过程进行有效监控。

第四十八条　中药饮片以中药材投料日期作为生产日期。

第四十九条　中药饮片应以同一批中药材在同一连续生产周期生产的一定数量相对均质的成品为一批。

第五十条 在同一操作间内同时进行不同品种、规格的中药饮片生产操作应有防止交叉污染的隔离措施。

第十章 质量管理

第五十一条 中药材和中药饮片应按法定标准进行检验。如中药材、中间产品、待包装产品的检验结果用于中药饮片的质量评价,应经过评估,并制定与中药饮片质量标准相适应的中药材、中间产品质量标准,引用的检验结果应在中药饮片检验报告中注明。

第五十二条 企业应配备必要的检验仪器,并有相应标准操作规程和使用记录;检验仪器应能满足实际生产品种要求,除重金属及有害元素、农药残留、黄曲霉毒素等特殊检验项目和使用频次较少的大型仪器外,原则上不允许委托检验。

第五十三条 每批中药材和中药饮片应当留样。中药材留样量至少能满足鉴别的需要,中药饮片留样量至少应为两倍检验量,毒性药材及毒性饮片的留样应符合医疗用毒性药品的管理规定。留样时间应当有规定,中药饮片留样时间至少为放行后一年。

第五十四条 企业应设置中药标本室(柜),标本品种至少包括生产所用的中药材和中药饮片。

第五十五条 企业可选取产量较大及质量不稳定的品种进行年度质量回顾分析,其他品种也应定期进行产品质量回顾分析,回顾的品种应涵盖企业的所有炮制范围。

第十一章 术 语

第五十六条 下列术语含义是:

（一）直接口服中药饮片

指标准中明确使用过程无需经过煎煮，可直接口服或冲服的中药饮片。

（二）产地趁鲜加工中药饮片

指在产地用鲜活中药材进行切制等加工中药饮片。不包括中药材的产地初加工。

附录 8：

医　用　氧

第一章　范 围

第一条　本附录中所述医用氧是指空气经低温分离制备的液态氧、气态氧。

第二条　本附录适用于医用氧工业化生产过程，不包括医疗机构内部医用氧的处置。

第三条　其他医用气体的工业生产要求参照本附录执行。

第二章　原 则

第四条　医用氧的生产、贮存、运输、销售应符合国家有关部门的规定，并取得相关证件。

第五条　医用氧生产和质量控制须满足其质量及预定用途的要求，应当最大限度降低污染、交叉污染、混淆及差错的风险。

第三章　人 员

第六条　企业的生产管理负责人应具有相关专业（如化工、药学、化学、机械和工业工程等）大专以上学历或中级专业技术职称，具有三年以上的医用氧的生产和质量管理经验，其中至少一年的医用氧生产管理经验。

第七条　企业的质量管理负责人和质量受权人应具有相关专业（如化工、药学、化学、机械和工业工程等）大专以上

(含大专)学历(或中级专业技术职称),具有三年以上医用氧生产和质量管理经验,其中至少一年的医用氧质量管理经验。

第八条 从事医用氧生产的人员应定期接受医用氧相关知识培训,涉及特种设备操作人员应按国家规定持有有效的并与医用氧生产相适应的资格证书。

第九条 应根据需要,为员工配备相应的工作服和安全防护用品。

第四章 厂房与设备

第十条 医用氧生产企业的生产环境应整洁。生产、质量检验、行政、生活和辅助区总体布局应合理。

第十一条 厂房应按医用氧生产工艺流程要求合理布局。生产区和储存区应有与生产规模相适应的面积和空间,并有通风、照明、防火、防爆、防雷、防静电等设施。

应有足够的储存区域用于存放空瓶和不同阶段产品的气瓶(如待清洁、待充装、待检、合格、不合格等),不同储存区域应采用有效方法或明显标识区分,如:地标线、隔断、围栏和标志牌等。

第十二条 医用氧充装生产车间应保持整洁,地面平整、耐磨防滑,并设置专用更衣室;充装生产车间应与维修车间分开。

第十三条 用于生产和检验用的设备、仪器应经定期确认和校准。

第十四条 生产和检验设备应定期进行维护。维护和维修应做好记录。生产设备的任何维护和维修工作不得影响医用氧的质量。

第十五条 医用氧生产过程中的气体压缩设备禁止使用氟塑料材料制活塞密封的压缩机和水润滑压缩机。

第十六条 用液态氧气化充装气态氧，必须使用低温液氧泵，加压气化后充装。

第十七条 医用氧容器（槽车、储罐、气瓶等）应专用，且具有与其他气体容器区分的明显标识。容器应当编号管理，有安全效期标识，建立包括安全检定资料等相应档案。

第十八条 医用氧充装应使用专用设备，充装夹具应有防错装装置。

第五章 文件管理

第十九条 每批气瓶充装记录应包括：

（一）批生产指令；

（二）产品名称、规格、批号；

（三）充装操作的日期和时间；

（四）使用的设备及编号；

（五）气瓶的编号、充装前气瓶的检查；

（六）充装前后气瓶的数量和规格；

（七）每个步骤操作人员的签名，必要时，应有复核人员的签名；

（八）相关生产操作或活动、工艺参数及控制范围；

（九）必要的中间控制过程，如检漏等；

（十）充装前医用氧的质量检验结果；

（十一）已充装气瓶的检查确认结果；

（十二）包装标签样张；

（十三）生产过程偏差的描述及处理，并经签字批准；

（十四）充装主管人员的确认签名和日期。

第二十条 经低温空分生产医用氧的企业应有文件描述纯化过程中的气体纯度、其他组分和可能的杂质成分。

应有流程图描述各个工艺步骤。

关键工艺参数应有文件规定，如分离纯化过程的温度控制等。

相关生产过程应有完整的批生产记录。

第二十一条 应建立气瓶的质量档案，并根据国家的相关规定制定气瓶报废管理制度和建立气瓶报废处理记录。

第六章 生产管理

第二十二条 生产过程的所有关键步骤应经过验证。

第二十三条 液氧的生产应遵循以下原则：

（一）分离和纯化工艺应经过验证，并按照工艺要求进行日常监控。对于消耗性部件（如纯化过滤器的滤芯）的维护和更换，应根据验证和监控的结果定期进行。

（二）生产过程应有连续质量和杂质监控措施，并有监测记录。

（三）用于监控工艺过程的计算机系统应经过验证。

（四）连续生产过程批次的划分应有文件规定，并按批次进行取样检验。

（五）液氧的充装和转移操作等步骤应有防止污染措施，转移管路应配备有止回阀或采取其他等同的措施。

（六）向装有液氧的液氧贮槽中加入液氧，必须证明液氧的质量符合要求。可以在加入前取样，也可以在混合后取样。

第二十四条 医用氧的充装生产过程应符合以下规定：

（一）生产批号的划分应以同一连续生产周期中充装的医用氧为一个批次。

（二）气瓶应符合相关规定，对回收的气瓶应予确认，不得充装自有气瓶外的其他气瓶。

（三）应根据书面规程对充装设备、管路进行清洁及置换，并在使用前进行检查确认。

（四）对气瓶使用前的处理和清洗等影响产品质量的主要因素进行验证，并制定相应的操作规程。

（五）气瓶充装前检查，至少应包括以下步骤：

1. 气瓶外表面的颜色标记与医用氧的规定标记相符。

2. 检查余压，确认气瓶没有全空，装有余压保留阀的气瓶余压应为正值。

3. 如果气瓶显示没有余压，应对其进行检测以确认气瓶没有被水或其他污染物质污染；被污染的气瓶应采用经验证的方法进行清洁。

4. 确认气瓶上所有与本批产品无关的标签已移除。

5. 对每个阀门和气瓶进行外观目检，目测凹痕、弧形烧伤、碎片、油污及其他损害等，并进行必要的处理。

6. 检查每个气瓶或低温容器阀门接头，确保类型适合于医用氧的充装。

7. 检查气瓶“检验日期”，以确认气瓶已按相关规定进行检验，并在有效期内。

8. 确认气瓶的安全附件齐全并符合安全要求。

（六）重复使用的气瓶充装前应对瓶体进行清洗消毒，再用置换法或者抽真空法处理至合格，抽真空应不小于15kPa。或对每个气瓶进行剩余气体全检。

（七）应采用适当的方法检查确认气瓶已充装。

（八）医用氧充装后，每只气瓶均需检漏，检漏不合格视为不合格品，检漏过程不得影响医用氧产品质量。检漏合格对瓶嘴进行密封，气瓶加戴瓶帽和防震圈，放入待检区域。

（九）每个气瓶都应贴有产品标签，标签上应注明：品名、企业名称、生产地址、生产批号、生产日期、有效期、氧气数量、压力、执行标准等。

第七章　质量控制

第二十五条　分装医用氧的生产企业应向具有医用氧生产证明文件的企业购进液态氧，并在分装前做全检。

第二十六条　医用氧的产品有效期不得超过包装容器的检定效期。

第二十七条　气瓶必须经核准有资格的单位进行定期检验，合格后方可使用。气瓶在使用过程中，如有严重腐蚀或严重损伤时，应提前检验。

第二十八条　医用氧产品必须按质量标准进行全检，并符合《中华人民共和国药典》标准。

第二十九条　用于静水压测试的水至少为饮用水并定期监控其微生物污染水平。

第三十条　医用氧企业用专用的移动式槽车对医疗单位或自用的低温容器就地充装的，若能提供本槽车医用氧检验报告书，则充装后可不必再取样检验。

第三十一条　除另有规定，医用氧产品不需要留样和持续稳定性考察。

第八章　贮存、放行与销售

第三十二条　医用氧产品应全检合格，经质量受权人员审核放行后，方可销售。

第三十三条　气瓶应避免存放于高温、暴晒区域。储存区域应清洁、干燥，有良好通风，最小安全距离内无易燃物质，使气瓶保持清洁、安全。

第三十四条　医用氧应有相对独立的储存区域，已充装瓶、未充装瓶区域应有隔离，并能确保按照先进先出原则周转。

第三十五条　气瓶在运输期间应防止混淆、差错、污染及交叉污染，并保证安全。

第九章　术语

第三十六　下列术语含义是：

（一）充装台

设计用来在同一时间进行一个或多个气体容器清空或充装的设备或装置。

（二）储罐

用来储存液化或者低温气体的静止容器。

（三）槽车

固定在交通工具上用来运输液化的或低温气体的容器。

（四）低温容器

用于容纳液化或低温气体的静止或者可移动的隔热容器。气体可以气态或液态移出。

（五）静水压试验

基于安全原因，为确认气瓶或储罐能承受高压，按国家或国际准则来完成的试验。

（六）排气

排气降压到大气压。

（七）容器

容器是指储罐、槽车、气瓶或其他直接接触医用氧的包装物品。

（八）液态氧

即液体医用氧，指低温液化的医用氧气。

（九）余压保留阀

为防止使用时污染配备有能够维持一定压力（约 0.3 ~ 0.5 MPa 表压）的止回系统的阀门。

（十）止回阀

只允许往一个方向流动的阀门。

（十一）置换

通过排气和部分增压方式去除残留气体，然后排空以清洁气瓶。

附录9：

取　样

第一章　范　围

第一条　本附录适用于药品生产所涉及的物料和产品的取样操作。

第二章　原　则

第二条　药品生产过程的取样是指为一特定目的，自某一总体（物料和产品）中抽取样品的操作。取样操作应与取样的目的、取样控制的类型和待取样的物料及产品相适应。应有书面的取样规程。取样应使用适当的设备与工具按取样规程操作。

第三条　应制定有效措施防止取样操作对物料、产品和抽取的样品造成污染，并防止物料、产品和抽取的样品之间发生交叉污染。

第四条　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。

第三章　取样设施

第五条　取样设施应能符合以下要求：

1. 取样区的空气洁净度级别应不低于被取样物料的生产环境；

2. 预防因敞口操作与其他环境、人员、物料、产品造成的污染及交叉污染；

3. 在取样过程中保护取样人员；

4. 方便取样操作，便于清洁。

第六条 β－内酰胺类、性激素类药品、高活性、高毒性、高致敏性药品等特殊性质的药品的物料或产品取样设施，应符合本规范的生产设施要求。

第七条 物料取样应尽可能在专用取样间中进行，从生产现场取样的除外。取样间的使用应有记录，按顺序记录各取样区内所取样的所有物料，记录的内容至少应包括取样日期、品名、批号、取样人。

第八条 取样设施的管理应参照本规范生产区域的管理要求，每种物料取样后应进行清洁，并有记录，以防止污染和交叉污染。

第四章 取样器具

第九条 取样辅助工具包括：包装开启工具、除尘设备、重新封口包装的材料。必要时，取样前应清洁待取样的包装。

第十条 各种移液管、小杯、烧杯、长勺、漏斗等可用于取低粘度的液体，应尽可能避免使用玻璃器皿。高粘度的液体可用适宜的惰性材料制成的取样器具。粉末状与粒状固体可用刮铲、勺、取样钎等取样。无菌物料的取样必须在无菌条件下进行。

第十一条 所有工具和设备应由惰性材料制成且能保持洁净。使用后应充分清洗，干燥，并存放在清洁的环境里，必要时，使用前用水或适当的溶剂淋洗、干燥。所有工具和设备都必须有书面规定的清洁规程和记录。应证明取样工具的清洁操作规程是充分有效的。

第五章　取样人员和防护

第十二条　取样人员应经过相应的取样操作培训，并充分掌握所取物料与产品的知识，对于无菌物料及产品的取样人员应进行无菌知识和操作要求的培训，以便能安全、有效地工作。培训应有记录。

第十三条　取样时应穿着符合相应防护要求的服装，预防污染物料和产品，并预防取样人员因物料和产品受到伤害。

第十四条　取样人员对取样时发现的异常现象必须保持警惕。任何可疑迹象均应详细记录在取样记录上。

第六章　文　件

第十五条　应有取样的书面操作规程。规程的内容应符合《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》第二百二十二条的要求。至少包含取样方法、所用器具、样品量、分样的方法、存放样品容器的类型和状态、样品容器的标识、取样注意事项（尤其是无菌或有害物料的取样以及防止取样过程中污染和交叉污染的注意事项）、贮存条件、取样器具的清洁方法和贮存要求、剩余物料的再包装方式。

第十六条　对于物料一般采用简单随机取样原则。对于产品除要考虑随机取样原则外，还要关注在生产过程中的偏差和风险，应抽取可能存在缺陷的产品进行检验。

第十七条　应填写取样记录，记录中至少应包括品名、批号、规格、总件数、取样件数、取样编号、取样量、分样量、取样地点、取样人、取样日期等内容。

第十八条　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。

第十九条 样品的容器应当贴有标签,注明样品名称、批号、取样日期、取自哪一包装容器、取样人等信息。

第七章 取样操作

第二十条 取样操作的一般原则

被抽检的物料与产品是均匀的,且来源可靠,应按批取样。若总件数为 n,则当 $n \leqslant 3$ 时,每件取样;当 $3 < n \leqslant 300$ 时,按 +1 件随机取样;当 $n > 300$ 时,按/2 +1 件随机取样。

第二十一条 一般原辅料的取样

若一次接收的同一批号原辅料是均匀的,则可从此批原辅料的任一部分进行取样。

若原辅料不具有物理均匀性,则需要使用特殊的取样方法取出有代表性的样品。可以根据原辅料的性质,采用经过验证的措施,在取样前,恢复原辅料的均匀性。例如,分层的液体可以通过搅拌解决均匀性问题;液体中的沉淀可以通过温和的升温和搅动溶解。

第二十二条 无菌物料的取样

无菌物料的取样应充分考虑取样对于物料的影响,取样过程应严格遵循无菌操作的要求进行,取样人员应进行严格的培训,取样件数可按照《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计算。

在对供应商充分评估的基础上,可要求供应商在分装时每件留取适当数量的样品置于与物料包装材质相同的小容器中,标识清楚,并置于同一外包装中,方便物料接收方进行定性鉴别,以减少取样对物料污染的风险。

第二十三条 血浆的取样操作应按照《中华人民共和国药典》三部“血液制品原料血浆管理规程”的要求对每袋血浆进行取样检验。

第二十四条 中药材、中药饮片的取样人员应经中药材鉴定培训,以便在取样时能发现可能存在的质量问题,药材的取样操作应按照《中华人民共和国药典》一部附录中药材取样法的要求进行,在取样时应充分考虑中药材的不均一性。

第二十五条 工艺用水取样操作应与正常生产操作一致,取样后应及时进行检验,以防止质量发生变化。

第二十六条 为避免印刷包装材料取样时存在混淆的风险,每次只能对一种印刷包装材料取样,所取印刷包装材料的样品不能再放回原包装中。样品必须有足够的保护措施和标识,以防混淆或破损。

第二十七条 应考虑到一次接收的内包装材料与药品直接接触的不均匀性,因此,至少要采用随机取样方法,以发现可能存在的缺陷。取样件数可参考 GB/T 2828.1(ISO2859-1)《计数抽样检验程序 第 1 部分:按接收质量限(AQL)检索的逐批检验抽样计划》的要求计算取样。

第二十八条 中间产品的取样应能够及时准确反应生产情况,在线取样时应充分考虑工艺和设备对样品的影响,选择相应的生产时段和取样位置进行取样操作;非在线取样,取样件数可按照本附录第二十条的要求进行计算取样。

第二十九条 成品的取样应考虑生产过程中的偏差和风险。对于无菌检查样品的取样,取样件数应按照本规范无菌药品附录第八十条的规定,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计算。

第三十条 放射性药品的取样操作可根据产品的实际情况进行,并采取相应的防护措施。

第三十一条 物料和产品标准中有特定取样要求的,应按标准要求执行。对包装材料、工艺用水等,按具体情况制定取样操作原则。

第三十二条 取样后应分别进行样品的外观检查,必要时进行鉴别检查。若每个样品的结果一致,则可将其合并为一份样品,并分装为检验样品、留样样品,检验样品作为实验室全检样品。

第三十三条 取样数量应能够满足《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》中检验及留样的要求。

第八章 样品的容器、转移和贮存

第三十四条 样品的容器应能够防止受到环境、微生物、热原等污染,容器应避免与样品发生反应、吸附或引起污染,并根据样品的贮存要求,能避光、隔绝空气与水份,防止样品出现较原包装更易降解、潮解、吸湿、挥发等情况。样品容器一般应密封,最好有防止随意开启的装置。

第三十五条 取样后应及时转移,其转移过程应能防止污染,不得影响样品质量。

第三十六条 实验室应有样品贮存的区域和相应的设备。样品的贮存条件应与相应的物料与产品的贮存条件一致。

第九章 术 语

第三十七条 下列术语含义是:

（一）简单随机取样

从包含 N 个抽样单元的总体中按不放回抽样抽取 n 个单元，若任何 n 个单元被抽出的概率都相等，也即等于 1/（Nn），则称这种取样方法为简单随机取样。

注：简单随机抽样可以用以下的逐个抽取单元的方法进行；第一个样本单元从总体中所有 N 个抽样单元中随机抽取，第二个样本单元从剩下的 N－1 个抽样单元中随机抽取，以次类推。

（二）具有代表性的样品

根据一个抽样方案，该方案可以确保抽取的样品按比例地代表同一批次总体的不同部分或一个非均匀样品总体的不同属性，这样的样品就是具有代表性的样品。

（三）样品

取自一个批并且提供有关该批的信息的一个或一组物料或产品。

国家食品药品监督管理总局关于发布《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》计算机化系统和确认与验证两个附录的公告

(2015 年第 54 号)

根据《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》第三百一十条规定,现发布《计算机化系统》和《确认与验证》两个附录,作为《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》配套文件,自 2015 年 12 月 1 日起施行。

特此公告。

附件:1. 计算机化系统

2. 确认与验证

食品药品监管总局

2015 年 5 月 26 日

(公开属性:主动公开)

附录 10

计算机化系统

第一章　范 围

第一条　本附录适用于在药品生产质量管理过程中应用的计算机化系统。计算机化系统由一系列硬件和软件组成，以满足特定的功能。

第二章　原 则

第二条　计算机化系统代替人工操作时，应当确保不对产品的质量、过程控制和其质量保证水平造成负面影响，不增加总体风险。

第三条　风险管理应当贯穿计算机化系统的生命周期全过程，应当考虑患者安全、数据完整性和产品质量。作为质量风险管理的一部分，应当根据书面的风险评估结果确定验证和数据完整性控制的程度。

第四条　企业应当针对计算机化系统供应商的管理制定操作规程。供应商提供产品或服务时（如安装、配置、集成、验证、维护、数据处理等），企业应当与供应商签订正式协议，明确双方责任。

企业应当基于风险评估的结果提供与供应商质量体系和审计信息相关的文件。

第三章　人 员

第五条　计算机化系统生命周期中所涉及的各种活动，如验证、使用、维护、管理等，需要各相关的职能部门人员之间的紧密合作。应当明确所有使用和管理计算机化系统人员的职责和权限，并接受相应的使用和管理培训。

应当确保有适当的专业人员，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。

第四章　验 证

第六条　计算机化系统验证包括应用程序的验证和基础架构的确认，其范围与程度应当基于科学的风险评估。风险评估应当充分考虑计算机化系统的使用范围和用途。

应当在计算机化系统生命周期中保持其验证状态。

第七条　企业应当建立包含药品生产质量管理过程中涉及的所有计算机化系统清单，标明与药品生产质量管理相关的功能。清单应当及时更新。

第八条　企业应当指定专人对通用的商业化计算机软件进行审核，确认其满足用户需求。

在对定制的计算机化系统进行验证时，企业应当建立相应的操作规程，确保在生命周期内评估系统的质量和性能。

第九条　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。

第五章　系 统

第十条　系统应当安装在适当的位置，以防止外来因素

干扰。

第十一条 关键系统应当有详细阐述的文件(必要时,要有图纸),并须及时更新。此文件应当详细描述系统的工作原理、目的、安全措施和适用范围、计算机运行方式的主要特征,以及如何与其他系统和程序对接。

第十二条 软件是计算机化系统的重要组成部分。企业应当根据风险评估的结果,对所采用软件进行分级管理(如针对软件供应商的审计),评估供应商质量保证系统,保证软件符合企业需求。

第十三条 在计算机化系统使用之前,应当对系统进行全面测试,并确认系统可以获得预期的结果。当计算机化系统替代某一人工系统时,可采用两个系统(人工和计算机化)平行运行的方式作为测试和验证内容的一部分。

第十四条 只有经许可的人员才能进入和使用系统。企业应当采取适当的方式杜绝未经许可的人员进入和使用系统。

应当就进入和使用系统制订授权、取消以及授权变更的操作规程。必要时,应当考虑系统能记录未经许可的人员试图访问系统的行为。对于系统自身缺陷,无法实现人员控制的,必须具有书面程序、相关记录本及相关物理隔离手段,保证只有经许可的人员方能进行操作。

第十五条 当人工输入关键数据时,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完成,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。

第十六条 计算机化系统应当记录输入或确认关键数据

人员的身份。只有经授权人员，方可修改已输入的数据。每次修改已输入的关键数据均应当经过批准，并应当记录更改数据的理由。应当根据风险评估的结果，考虑在计算机化系统中建立数据审计跟踪系统，用于记录数据的输入和修改以及系统的使用和变更。

第十七条 计算机化系统的变更应当根据预定的操作规程进行，操作规程应当包括评估、验证、审核、批准和实施变更等规定。计算机化系统的变更，应经过该部分计算机化系统相关责任人员的同意，变更情况应有记录。

第十八条 对于电子数据和纸质打印文稿同时存在的情况，应当有文件明确规定以电子数据为主数据还是以纸质打印文稿为主数据。

第十九条 以电子数据为主数据时，应当满足以下要求：

（一）为满足质量审计的目的，存储的电子数据应当能够打印成清晰易懂的文件。

（二）必须采用物理或者电子方法保证数据的安全，以防止故意或意外的损害。日常运行维护和系统发生变更（如计算机设备或其程序）时，应当检查所存储数据的可访问性及数据完整性。

（三）应当建立数据备份与恢复的操作规程，定期对数据备份，以保护存储的数据供将来调用。备份数据应当储存在另一个单独的、安全的地点，保存时间应当至少满足本规范中关于文件、记录保存时限的要求。

第二十条 企业应当建立应急方案，以便系统出现损坏时启用。应急方案启用的及时性应当与需要使用该方案的紧急程度相关。例如，影响召回产品的相关信息应当能够及时

获得。

第二十一条 应当建立系统出现故障或损坏时进行处理的操作规程，必要时对该操作规程的相关内容进行验证。

包括系统故障和数据错误在内的所有事故都应当被记录和评估。重大的事故应当进行彻底调查，识别其根本原因，并采取相应的纠正措施和预防措施。

第二十二条 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。

第二十三条 电子数据可以采用电子签名的方式，电子签名应当遵循相应法律法规的要求。

第六章 术 语

第二十四条 下列术语含义是：

（一）电子签名：是指电子数据中以电子形式所含、所附用于识别签名人身份并表明签名人认可其中内容的数据。

（二）电子数据：也称数据电文，是指以电子、光学、磁或者类似手段生成、发送、接收或者储存的信息。

（三）基础架构：为应用程序提供平台使其实现功能的一系列硬件和基础软件，如网络软件和操作系统。

（四）计算机化系统生命周期：计算机化系统从提出用户需求到终止使用的过程，包括设计、设定标准、编程、测试、安装、运行、维护等阶段。

（五）数据审计跟踪：是一系列有关计算机操作系统、应用程序及用户操作等事件的记录，用以帮助从原始数据追踪到有关的记录、报告或事件，或从记录、报告、事件追溯到原始数据。

（六）数据完整性：是指数据的准确性和可靠性，用于描述存储的所有数据值均处于客观真实的状态。

（七）应用程序：安装在既定的平台/硬件上，提供特定功能的软件。

附录 11

确认与验证

第一章　范 围

第一条　本附录适用于在药品生产质量管理过程中涉及的所有确认与验证活动。

第二章　原 则

第二条　企业应当确定需要进行的确认或验证工作，以证明有关操作的关键要素能够得到有效控制。确认和验证的范围和程度应根据风险评估的结果确认。确认与验证应当贯穿于产品生命周期的全过程。

第三章　验证总计划

第三条　所有的确认与验证活动都应当事先计划。确认与验证的关键要素都应在验证总计划或同类文件中详细说明。

第四条　验证总计划应当至少包含以下信息：

（一）确认与验证的基本原则；

（二）确认与验证活动的组织机构及职责；

（三）待确认或验证项目的概述；

（四）确认或验证方案、报告的基本要求；

（五）总体计划和日程安排；

（六）在确认与验证中偏差处理和变更控制的管理；

（七）保持持续验证状态的策略，包括必要的再确认和再验证；

（八）所引用的文件、文献。

第五条 对于大型和复杂的项目，可制订单独的项目验证总计划。

第四章 文 件

第六条 确认与验证方案应当经过审核和批准。确认与验证方案应当详述关键要素和可接受标准。

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

第八条 确认或验证活动结束后，应当及时汇总分析获得的数据和结果，撰写确认或验证报告。企业应当在报告中对确认与验证过程中出现的偏差进行评估，必要时进行彻底调查，并采取相应的纠正措施和预防措施；变更已批准的确认与验证方案，应当进行评估并采取相应的控制措施。确认或验证报告应当经过书面审核、批准。

第九条 当确认或验证分阶段进行时，只有当上一阶段的确认或验证报告得到批准，或者确认或验证活动符合预定目标并经批准后，方可进行下一阶段的确认或验证活动。

上一阶段的确认或验证活动中不能满足某项预先设定标准或偏差处理未完成，经评估对下一阶段的确认或验证活动无重大影响，企业可对上一阶段的确认或验证活动进行有条件的批准。

第十条 当验证结果不符合预先设定的可接受标准时，

应当进行记录并分析原因。企业如对原先设定的可接受标准进行调整,需进行科学评估,得出最终的验证结论。

第五章　确　认

第一节　设计确认

第十一条　企业应当对新的或改造的厂房、设施、设备按照预定用途和本规范及相关法律法规要求制定用户需求,并经审核、批准。

第十二条　设计确认应当证明设计符合用户需求,并有相应的文件。

第二节　安装确认

第十三条　新的或改造的厂房、设施、设备需进行安装确认。

第十四条　企业应当根据用户需求和设计确认中的技术要求对厂房、设施、设备进行验收并记录。安装确认至少包括以下方面:

(一) 根据最新的工程图纸和技术要求,检查设备、管道、公用设施和仪器的安装是否符合设计标准;

(二)收集及整理(归档)由供应商提供的操作指南、维护保养手册;

(三)相应的仪器仪表应进行必要的校准。

第三节　运行确认

第十五条　企业应当证明厂房、设施、设备的运行符合设计标准。运行确认至少包括以下方面：

（一）根据设施、设备的设计标准制定运行测试项目。

（二）试验/测试应在一种或一组运行条件之下进行，包括设备运行的上下限，必要时选择“最差条件”。

第十六条　运行确认完成后，应当建立必要的操作、清洁、校准和预防性维护保养的操作规程，并对相关人员培训。

第四节　性能确认

第十七条　安装和运行确认完成并符合要求后，方可进行性能确认。在某些情况下，性能确认可与运行确认或工艺验证结合进行。

第十八条　应当根据已有的生产工艺、设施和设备的相关知识制定性能确认方案，使用生产物料、适当的替代品或者模拟产品来进行试验/测试；应当评估测试过程中所需的取样频率。

第六章　工艺验证

第一节　一般要求

第十九条　工艺验证应当证明一个生产工艺按照规定的工艺参数能够持续生产出符合预定用途和注册要求的产品。工艺验证应当包括首次验证、影响产品质量的重大变更后的验证、必要的再验证以及在产品生命周期中的持续工艺确认，

以确保工艺始终处于验证状态。

第二十条 企业应当有书面文件确定产品的关键质量属性、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，并根据对产品和工艺知识的理解进行更新。

第二十一条 采用新的生产处方或生产工艺进行首次工艺验证应当涵盖该产品的所有规格。企业可根据风险评估的结果采用简略的方式进行后续的工艺验证，如选取有代表性的产品规格或包装规格、最差工艺条件进行验证，或适当减少验证批次。

第二十二条 工艺验证批的批量应当与预定的商业批的批量一致。

第二十三条 工艺验证前至少应当完成以下工作：

（一）厂房、设施、设备经过确认并符合要求，分析方法经过验证或确认。

（二）日常生产操作人员应当参与工艺验证批次生产，并经过适当的培训。

（三）用于工艺验证批次生产的关键物料应当由批准的供应商提供，否则需评估可能存在的风险。

第二十四条 企业应当根据质量风险管理原则确定工艺验证批次数和取样计划，以获得充分的数据来评价工艺和产品质量。

企业通常应当至少进行连续三批成功的工艺验证。对产品生命周期中后续商业生产批次获得的信息和数据，进行持续的工艺确认。

第二十五条 工艺验证方案应当至少包括以下内容：

（一）工艺的简短描述（包括批量等）；

（二）关键质量属性的概述及可接受限度；

（三）关键工艺参数的概述及其范围；

（四）应当进行验证的其他质量属性和工艺参数的概述；

（五）所要使用的主要的设备、设施清单以及它们的校准状态；

（六）成品放行的质量标准；

（七）相应的检验方法清单；

（八）中间控制参数及其范围；

（九）拟进行的额外试验，以及测试项目的可接受标准，和已验证的用于测试的分析方法；

（十）取样方法及计划；

（十一）记录和评估结果的方法（包括偏差处理）；

（十二）职能部门和职责；

（十三）建议的时间进度表。

第二十六条 如企业从生产经验和历史数据中已获得充分的产品和工艺知识并有深刻理解，工艺变更后或持续工艺确认等验证方式，经风险评估后可进行适当的调整。

第二节 持续工艺确认

第二十七条 在产品生命周期中，应当进行持续工艺确认，对商业化生产的产品质量进行监控和趋势分析，以确保工艺和产品质量始终处于受控状态。

第二十八条 在产品生命周期中，考虑到对工艺的理解和工艺性能控制水平的变化，应当对持续工艺确认的范围和频率进行周期性的审核和调整。

第二十九条 持续工艺确认应当按照批准的文件进行，

并根据获得的结果形成相应的报告。必要时,应当使用统计工具进行数据分析,以确认工艺处于受控状态。

第三十条 持续工艺确认的结果可以用来支持产品质量回顾分析,确认工艺验证处于受控状态。当趋势出现渐进性变化时,应当进行评估并采取相应的措施。

第三节 同步验证

第三十一条 在极个别情况下,允许进行同步验证。如因药物短缺可能增加患者健康风险、因产品的市场需求量极小而无法连续进行验证批次的生产。

第三十二条 对进行同步验证的决定必须证明其合理性、并经过质量管理负责人员的批准。

第三十三条 因同步验证批次产品的工艺和质量评价尚未全部完成产品即已上市,企业应当增加对验证批次产品的监控。

第七章 运输确认

第三十四条 对运输有特殊要求的物料和产品,其运输条件应当符合相应的批准文件、质量标准中的规定或企业(或供应商)的要求。

第三十五条 运输确认应当对运输涉及的影响因素进行挑战性测试,且应当明确规定运输途径,包括运输方式和路径。长途运输还应当考虑季节变化的因素。

第三十六条 除温度外还应当考虑和评估运输过程中的其他相关因素对产品的影响,如湿度、震动、操作、运输延误、

数据记录器故障、使用液氮储存、产品对环境因素的敏感性等。

第三十七条 在产品运输过程中可能会遇到各种不可预计的情况,运输确认应当对关键环境条件进行连续监控。

第八章 清洁验证

第三十八条 为确认与产品直接接触设备的清洁操作规程的有效性,应当进行清洁验证。应当根据所涉及的物料,合理地确定活性物质残留、清洁剂和微生物污染的限度标准。

第三十九条 在清洁验证中,不能采用反复清洗至清洁的方法。目视检查是一个很重要的标准,但通常不能作为单一可接受标准使用。

第四十条 清洁验证的次数应当根据风险评估确定,通常应当至少进行连续三次。

清洁验证计划完成需要一定的时间,验证过程中每个批次后的清洁效果需及时进行确认。必要时,企业在清洁验证后应当对设备的清洁效果进行持续确认。

第四十一条 验证应当考虑清洁方法的自动化程度。当采用自动化清洁方法时,应当对所用清洁设备设定的正常操作范围进行验证;当使用人工清洁程序时,应当评估影响清洁效果的各种因素,如操作人员、清洁规程详细程度(如淋洗时间等),对于人工操作而言,如果明确了可变因素,在清洁验证过程中应当考虑相应的最差条件。

第四十二条 活性物质残留限度标准应当基于毒理试验数据或毒理学文献资料的评估建立。

如使用清洁剂,其去除方法及残留量应当进行确认。

可接受标准应当考虑工艺设备链中多个设备潜在的累积效应。

第四十三条 应当在清洁验证过程中对潜在的微生物污染进行评价,如需要,还应当评价细菌内毒素污染。应当考虑设备使用后至清洁前的间隔时间以及设备清洁后的保存时限对清洁验证的影响。

第四十四条 当采用阶段性生产组织方式时,应当综合考虑阶段性生产的最长时间和最大批次数量,以作为清洁验证的评价依据。

第四十五条 当采用最差条件产品的方法进行清洁验证模式时,应当对最差条件产品的选择依据进行评价,当生产线引入新产品时,需再次进行评价。如多用途设备没有单一的最差条件产品时,最差条件的确定应当考虑产品毒性、允许日接触剂量和溶解度等。每个使用的清洁方法都应当进行最差条件验证。

在同一个工艺步骤中,使用多台同型设备生产,企业可在评估后选择有代表性的设备进行清洁验证。

第四十六条 清洁验证方案应当详细描述取样的位置、所选取的取样位置的理由以及可接受标准。

第四十七条 应当采用擦拭取样和(或)对清洁最后阶段的淋洗液取样,或者根据取样位置确定的其他取样方法取样。擦拭用的材料不应当对结果有影响。如果采用淋洗的方法,应当在清洁程序的最后淋洗时进行取样。企业应当评估取样的方法有效性。

第四十八条 对于处于研发阶段的药物或不经常生产的产品,可采用每批生产后确认清洁效果的方式替代清洁验证。

每批生产后的清洁确认应当根据本附录的相关要求进行。

第四十九条 如无法采用清洁验证的方式来评价设备清洁效果,则产品应当采用专用设备生产。

第九章 再确认和再验证

第五十条 对设施、设备和工艺,包括清洁方法应当进行定期评估,以确认它们持续保持验证状态。

第五十一条 关键的生产工艺和操作规程应当定期进行再验证,确保其能够达到预期效果。

第五十二条 应当采用质量风险管理方法评估变更对产品质量、质量管理体系、文件、验证、法规符合性、校准、维护和其他系统的潜在影响,必要时,进行再确认或再验证。

第五十三条 当验证状态未发生重大变化,可采用对设施、设备和工艺等的回顾审核,来满足再确认或再验证的要求。当趋势出现渐进性变化时,应当进行评估并采取相应的措施。

第十章 术语

第五十四条 下列术语含义是:

(一)安装确认

为确认安装或改造后的设施、系统和设备符合已批准的设计及制造商建议所作的各种查证及文件记录。

(二)关键质量属性

指某种物理、化学、生物学或微生物学的性质,应当有适当限度、范围或分布,保证预期的产品质量。

(三)工艺验证

为证明工艺在设定参数范围内能有效稳定地运行并生产出符合预定质量标准和质量特性药品的验证活动。

（四）模拟产品

与被验证产品物理性质和化学性质非常相似的物质材料。在很多情况下，安慰剂具备与产品相似的理化特征，可以用来作为模拟产品。

（五）清洁验证

有文件和记录证明所批准的清洁规程能有效清洁设备，使之符合药品生产的要求。

（六）设计确认

为确认设施、系统和设备的设计方案符合期望目标所作的各种查证及文件记录。

（七）同步验证

在商业化生产过程中进行的验证，验证批次产品的质量符合验证方案中所有规定的要求，但未完成该产品所有工艺和质量的评价即放行上市。

（八）性能确认

为确认已安装连接的设施、系统和设备能够根据批准的生产方法和产品的技术要求有效稳定（重现性好）运行所作的试车、查证及文件记录。

（九）用户需求

是指使用方对厂房、设施、设备或其他系统提出的要求及期望。

（十）运行确认

为确认已安装或改造后的设施、系统和设备能在预期的范围内正常运行而作的试车、查证及文件记录。

（十一）最差条件

在标准操作规程范围内（或超出），由工艺参数的上、下限和相关因素组成的一个或一系列条件。与理想条件相比时，最差条件使产品或者生产工艺失败的几率为最大，这样的条件不一定导致产品或生产工艺的失败。

总局关于发布《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》生化药品附录的公告

(2017 年 第 29 号)

根据《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》第三百一十条规定,现发布生化药品附录,作为《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》配套文件,自 2017 年 9 月 1 日起施行。

特此公告。

附件:生化药品附录

食品药品监管总局

2017 年 3 月 13 日

附录 12

生化药品附录

第一章　范 围

第一条　本附录所指生化药品是指从动物的器官、组织、体液、分泌物中经前处理、提取、分离、纯化等制得的安全、有效、质量可控的药品。主要包括：蛋白质、多肽、氨基酸及其衍生物、多糖、核苷酸及其衍生物、脂、酶及辅酶等（不包括生物制品附录所列产品）。

第二条　本附录适用于原材料的前处理、提取、分离、纯化等原料（原液）及其制剂的制备和质量控制的全过程。

原材料的采集过程应符合国家相关规定，药品生产企业应监督控制其来源及质量。

第三条　来源于人的组织、尿液的产品按照本附录执行。

第二章　原 则

第四条　应建立完善的质量管理体系，依据质量风险管理的原则，结合品种特点，明确从原材料采集至成品放行各阶段的质量管理责任，确保产品的安全有效、质量可控。

第五条　生化药品具有以下特殊性，应对原材料的来源及质量、生产过程、中间产品的检验进行特殊控制：

（一）生化药品的生产涉及器官、组织、体液、分泌物的提取、分离和纯化等过程，原材料本身具有不均一性。

（二）生化药品的质量控制通常采用生物分析技术，比理化测定具有更大的可变性。

（三）生产过程中的原材料和中间产品是污染微生物生长的良好培养基，原材料中的病原微生物对产品质量和生产环境存在较大风险。

第三章　人　员

第六条　从事生化药品生产、质量保证、质量控制、采购及其他相关人员（包括清洁、维修人员）均应根据其生产的产品和所从事的生产操作定期进行相关法律法规、专业知识、卫生和微生物学基础知识及安全防护要求等方面的培训及考核，并纳入个人培训档案。

第七条　生产管理负责人、质量管理负责人和质量受权人应具有相应的专业知识（如微生物学、生物学、免疫学、药学、生物制药、生物化学等），并能够在生产、质量管理中切实履行职责。从事供应商审计的人员，应了解动物种属、饲养、屠宰、检疫、采集及其原材料贮存运输等方面的相关知识，并能够在供应商管理和审核过程中有效履行其职责。

第八条　应对所生产品种的生物安全进行评估，根据评估结果，生产、维修、检验的操作人员、管理人员应采取必要的生物安全防护措施。

第九条　一般情况下，人员不应从原材料的前处理区域穿越到已经灭活产品、其他产品的处理区域。如果不能避免这种穿越，必须基于质量风险管理原则采取防污染控制措施。

第四章　厂房与设备

第十条　生化药品生产环境及厂房设施与设备不应对原材料、中间产品和成品造成污染；空气洁净度级别应与产品预

定用途和生产操作相适应。

第十一条 厂房应设有防止昆虫和其他动物等进入的设施。特别是用于加工处理动物脏器、组织、体液或分泌物的生产操作区应配备有效的防虫防鼠措施，并评估其有效性。

第十二条 原材料采集的厂房设施与设备应符合产品相应特性、卫生管理要求和国家相关规定，并与药品生产区域分开。

第十三条 应结合产品潜在风险、不同生产阶段的工艺要求与特点，设置相应生产操作区域的环境控制要求，应尽可能降低产品（或原料）被微生物污染的风险。

第十四条 在生产过程中应根据产品特性、工艺、预定用途和设备等因素，使用风险评估的手段，采取相应的预防差错、交叉污染、安全防护措施，如使用专用厂房和设备、阶段性生产方式、使用密闭系统等。若使用敞口容器或设备操作时，应有避免污染的措施。难以清洁的设备或部件应专用。生化药品的去除/灭活病毒前的工艺步骤，不宜与其他动物源的药品共用设备和设施，不可避免时，应有适当的措施防止交叉污染。

第十五条 原材料前处理应有专用区域，原料（原液）制备与制剂生产区域应严格分开。原料（原液）制备和制剂生产的空调净化系统应分别独立设置。

第十六条 原材料前处理和提取、纯化使用的设备、工器具、管道、阀门和容器具，包括取样器具应光洁、耐腐蚀、易清洗或消毒，并根据产品特性和过程控制要求进行有效的清洁或消毒处理。

第十七条 洁净区内的冷冻或冷藏设施的使用、清洁、维

护不应对洁净区环境造成污染。

第十八条 用于物料及产品贮存的冷冻或冷藏设施应有预防突发事件发生的措施，避免物料及产品质量受到影响。

第五章 病毒去除/灭活及验证

第十九条 应基于风险控制原则，结合品种特性和原材料来源，采用有效去除/灭活病毒工艺步骤和方法。病毒去除/灭活的同时，不应对产品质量有不良影响。

第二十条 去除/灭活病毒的生产工艺应有效并经验证，当生产工艺发生变更时，应重新评估验证的适用性，必要时应重新进行验证。

第二十一条 病毒去除/灭活工艺的有效性验证可参照有关病毒去除/灭活技术方法和指导原则等相关规定。

第二十二条 病毒去除/灭活方法的验证中的病毒挑战试验不得使用生产厂房设施和设备。

第二十三条 病毒去除/灭活验证不能代替原材料及生产过程的质量管理要求。

第六章 供应链管理

第二十四条 企业应针对生化药品供应链的广泛性和复杂性，基于质量风险管理原则建立有效的追溯系统和控制措施，应有文件明确供应链各环节的要求。企业和供应商必须签订质量保证协议，明确相应的质量责任，要求供应商参照本附录管理。

第二十五条 应对生化药品原材料的来源进行严格控制，原材料应来源于非疫区，并考虑来源地的流行病发生

状况。

（一）原材料应来源于健康动物，纳入检验检疫管理的动物原材料均应来自经检疫合格的健康动物。

（二）来源于人的组织或尿液的，其采集应明确收集方法和要求。

（三）应定期收集动物来源区域疫情信息，评估质量风险。当发现疫情风险时，应采取相应的质量控制措施。

（四）应根据原材料特性以及风险控制原则建立相应的追溯系统并记录。

第二十六条 器官、组织、体液、分泌物等原材料采集单位应依法取得国家相关资质。

第二十七条 质量管理部门应根据品种特点建立供应商质量管理档案，内容至少应包括：供应商的资质、规模、质量协议，原材料的动物来源、种属、年龄、采集部位及方法、采集后的保存方法与有效期等。

第二十八条 应定期对原材料供应商进行现场审计。重点考察供应链的各环节质量控制情况，确保供应商提供产品质量可控、稳定，并有质量审计报告。

第二十九条 应对每批接收的原材料进行检查，并有相应记录：

（一）供应商与质量管理部门批准的一致；

（二）原材料附带检疫合格证明与货物一致；

（三）包装标识与实物相符，标识内容应符合供应商档案中的相关内容；

（四）外包装应完整无破损；

（五）对贮存温度有特殊要求的，接收时应进行温度确

认;运输全程的温度监控记录应完整可追溯,温度始终符合质量控制的要求。

第三十条 原材料、中间品贮存和运输期间的包装材料或容器不应对产品质量产生影响,与其直接接触的包装材料应至少符合食品包装材料要求,供应商和材质应相对固定。

第三十一条 冷库及冷链运输设备应经过确认。原材料储存条件、储存期限、运输条件等经过确认,以保证产品质量。

第七章 生产管理

第三十二条 应采取有效措施避免不同种属或同一种属的不同器官、组织、体液、分泌物在采集、转运及存放过程中的混淆、差错、污染、交叉污染。

第三十三条 应对生化药品的原材料、中间品、原料(原液)进行批号或编号管理,以确保生产过程的可追溯性。

第三十四条 应结合产品特性,尽量降低生产过程中微生物及其相关代谢物等的污染、交叉污染。

(一)应根据产品特性及贮存条件规定不同生产阶段的生产间隔时间,尽可能缩短不同生产阶段的时间间隔。

(二)中间产品、原料(原液)的储存时间应有明确规定并经验证。

(三)原材料、中间产品、原料(原液)不应反复冻融,必要时应经验证,以确保产品质量不受影响。

(四)生产结束后应在规定时限内对设备和容器进行清洁、消毒或灭菌。

(五)直接接触中间产品、原料(原液)的包装容器、设备清洁、消毒或灭菌后应避免再次污染。提取、分离和纯化原料

的各种设备、容器，不同产品和不同批次之间应进行清洁或消毒。

（六）同一设备通常不得用于不同产品或同一产品不同阶段的病毒去除/灭活操作。如果使用同一设备，应采取适当的清洁或消毒措施，防止病毒通过设备或环境由前次操作带入后续纯化操作。

第三十五条 生产中产生的副产品或废料应及时退出生产区域，防止污染生产环境及设备。

第三十六条 应采取必要的措施，防止病毒去除或灭活后产品被污染；已经过病毒去除/灭活处理的产品与尚未处理的产品应有明显区分和标识，并应采用适当的方法防止混淆、差错。

第三十七条 如有层析及超滤步骤，用于分离纯化的层析分离柱及超滤装置应专用。同一层析分离柱及超滤装置不得应用于生产的不同阶段。应有文件规定层析柱及超滤装置的可接受标准、操作条件、再生处理方法、使用寿命、清洗或消毒程序、过程监测参数等。

第三十八条 生产所用的溶剂等需回收使用的，应制定回收操作规程及与其用途相适应的质量标准。回收后的溶剂再使用不得对产品质量和安全性产生不利影响。

第八章 质量管理

第三十九条 应按照《中华人民共和国药典》和国家食品药品监督管理部门批准的质量标准对生化药品原材料、辅料、中间品、原料（原液）及成品进行检验。无法定标准的，企业应依据品种质量风险建立适宜的内控质量标准，必要时应

考虑增加新鲜度、微生物限度、细菌内毒素或热原、异常毒性、降压物质、外源因子等检查项目。

第四十条 生化药品的原材料来源应相对稳定，应明确动物的种属及器官组织。必要时对原材料的动物种属进行鉴别（如 PCR 法等），取样应具有代表性。

第四十一条 生化药品原材料的放行应包括完整的原材料追溯记录，纳入检验检疫管理的动物原材料均应来自经检疫合格的健康动物。

第四十二条 原材料、辅料、中间品、原料（原液）的检验应在适当的生产阶段完成，当检验周期较长时，可先进行后续工艺生产，待检验合格后方可放行成品。

第四十三条 必要时，中间品、原料（原液）应留样，以满足检测或中间控制确认的需要，留样数量应充足，并在适宜条件下贮存，便于质量追溯。

第九章 术 语

第四十四条 下列术语含义是：

（一）原材料：用于药品生产的动物器官、组织、体液、分泌物以及人的组织、尿液等的起始物料，不包括辅料。

（二）原材料采集：从经过供应商审计合格的单位，收集动物的器官、组织、体液、分泌物及人组织、尿液的过程。

（三）前处理：对原材料进行的非药用部分的冻融、切割、拣选、洗涤以及后续进行的混合、离心、冻融等处理程序。

（四）中间品：原材料经前处理得到的产品，便于进行质量控制。

（五）原料（原液）：中间品经提取、纯化、病毒去除/灭活，

各项指标符合质量标准规定的产品。

（六）病毒去除/灭活：将病毒从产品中去除或灭活以保证安全的工艺过程。

（七）供应链：从原材料采集开始到制成中间产品的过程。

国家药监局关于发布《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》临床试验用药品附录的公告

（2022 年 第 43 号）

根据《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》第三百一十条规定，现发布《临床试验用药品（试行）》附录，作为《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》配套文件，自 2022 年 7 月 1 日起施行。

特此公告。

附件：临床试验用药品（试行）

国家药监局

2022 年 5 月 27 日

附录 13：

临床试验用药品（试行）

第一章　范　围

第一条　本附录适用于临床试验用药品（包括试验药物、安慰剂）的制备。已上市药品作为对照药品或试验药物时，其更改包装、标签等也适用本附录。

第二章　原　则

第二条　临床试验用药品的制备和质量控制应当遵循《药品生产质量管理规范》的相关基本原则以及数据可靠性要求，最大限度降低制备环节污染、交叉污染、混淆和差错的风险，确保临床试验用药品质量，保障受试者安全。

第三条　临床试验用药品的制备和质量控制具有以下特殊性：

（一）在新药早期临床试验阶段，通常尚未形成成熟的制备工艺，尚不具备充分确认和验证的条件；

（二）对新药的特性、潜在作用及毒性的了解不够充分，对试验药物关键质量属性的识别，对质量控制指标和方法的研究还需进一步深入；

（三）临床试验用药品制备过程可能同时涉及试验药物制备、安慰剂制备、对照药品和试验药物更改包装标签等不同活动，随机和盲法的要求也增加了临床试验用药品制备过程混淆和差错的风险。

应当基于以上的特殊性，以及其不同研发阶段的特点和

临床试验设计的要求等,对临床试验用药品进行相应的控制。

第四条 在保证受试者安全且不影响临床试验质量的前提下,临床试验用药品的质量风险管理策略可根据研发规律进行相应调整。防控突发公共卫生事件所急需的药物研发,应当根据应急需要按照安全可靠、科学可行的原则进行临床试验用药品制备。

第三章 质量管理

第五条 临床试验用药品制备单位应当基于风险建立质量管理体系,该体系应当涵盖影响临床试验用药品质量的必要因素,并建立文件系统,确保质量管理体系有效运行。

第六条 申请人对临床试验用药品的质量承担责任。如临床试验用药品委托制备,申请人应当对受托单位质量管理体系进行审计和确认,并签订委托协议和质量协议,明确规定各方责任,确保临床试验用药品符合预定用途和质量要求。

第七条 临床试验用药品制备场地、处方工艺、批量规模、质量标准、关键原辅料和包装材料等发生变更,以及进行技术转移时,应当对可能影响临床试验用药品安全性的变更进行评估,变更和评估情况应当有记录,确保相关活动可以追溯。应当对偏离制备工艺、质量标准的情况,以及其它可能影响临床试验用药品质量的偏差进行调查评估,并有相应记录。

第四章 人 员

第八条 参与临床试验用药品制备的人员应当具有适当的资质并经培训,具备履行相应职责的能力。负责制备和质量管理的人员不得互相兼任。

第九条 申请人应当配备放行责任人，负责临床试验用药品的放行。

（一）资质：

放行责任人应当至少具有药学或相关专业本科学历（或中级专业技术职称或执业药师资格），具有至少五年从事药品研发或药品生产质量管理工作的实践经验，其中至少有一年的药品质量管理经验。放行责任人应当具备必要的专业理论知识，并经过与放行有关的培训。

（二）主要职责：

放行责任人承担临床试验用药品放行的职责，确保放行的每批临床试验用药品的制备均符合相关法规和质量标准，并出具放行审核记录。

第五章 厂房、设施和设备

第十条 制备临床试验用药品的厂房、设施和设备应当符合《药品生产质量管理规范》及相关附录的基本要求。厂房、设施、设备的确认范围应当基于风险评估确定。

第十一条 应当根据临床试验用药品的毒性、药理活性与潜在致敏性等特性，结合品种的适用人群、给药途径、受试者的风险等因素，进行临床试验用药品与其它临床试验用药品或已上市药品等共线生产的可行性评估。共线生产时，应当采取适当的控制措施（如阶段性生产方式等），最大限度地降低制备过程中污染与交叉污染的风险。

在早期临床试验阶段，如对试验药物毒性、药理活性等的认识不充分，试验药物的制备宜使用专用或独立的设施、设备。

第六章　物料管理

第十二条　应当建立原辅料及包装材料质量标准，其内容的详细程度应当与药物研发所处阶段相适应，并适时进行再评估和更新。

制备单位应当对临床试验用药品制备所用原辅料及包装材料进行相应的检查、检验，合格后方可放行使用。对于早期临床试验用药品所用辅料及包装材料可依据供应商的检验报告放行，但至少应当通过鉴别或核对等方式，确保其正确无误。临床试验用药品为无菌药品的，其制备所用辅料、与药品直接接触的包装材料还应当进行微生物和细菌内毒素等安全性方面的检验。

第十三条　应当建立操作规程，对物料留样进行管理。用于临床试验用药品制备的每个批次的原辅料、与药品直接接触的包装材料均应当留样。留样数量应当至少满足鉴别的需要。留样时间应当不短于相应的临床试验用药品的留样时间（稳定性较差的原辅料除外）。与药品直接接触的包装材料（如输液瓶），如成品已留样，可不必单独留样。

第七章　文件管理

第十四条　应当制定临床试验用药品制备的处方工艺、操作规程，以及所用原辅料和包装材料、中间产品及成品的质量标准和检验操作规程等文件。文件内容应当尽可能全面体现已掌握的产品知识，至少涵盖当前研发阶段已知的或潜在的临床试验用药品的关键质量属性和关键工艺参数。

在药物研发的不同阶段应当对处方工艺、质量标准、操作

规程等文件进行评估，必要时进行更新。更新的文件应当综合考虑最新获取的数据、适用的技术要求及法规要求，并应当能够追溯文件修订历史情况。

第十五条 临床试验用药品制备过程中，如处方工艺调整或变更，应当对不同的处方工艺进行唯一性识别编号，并能够追溯到相应的制备过程。

第十六条 申请人应当制定规程明确临床试验用药品包装中药物编码的生成、保密、分发、处理和保存等要求。涉及盲法试验的，还应当制定紧急揭盲的程序和文件。

第十七条 申请人应当建立临床试验用药品档案，并随药物研发进展持续更新，确保可追溯。

（一）档案至少应当包括以下内容：

1. 临床试验用药品研究情况的概述，包括化学结构、理化特性、生物学特性、药理毒理特性、拟定临床适应症及用药人群特征等；

2. 原辅料、与药品直接接触的包装材料的生产商信息；

3. 原辅料、与药品直接接触的包装材料、中间产品、原液、半成品和成品的质量标准及分析方法；

4. 处方工艺；

5. 中间控制方法；

6. 历次成品标签；

7. 历次临床试验方案与药物编码（如适用）；

8. 与受托方相关的质量协议（如适用）；

9. 稳定性数据；

10. 贮存与运输条件；

11. 批生产记录、批包装记录及检验报告；

12. 对照药品的说明书(如适用);

13. 临床试验用药品为中药制剂的,还需包括所用药材基原、药用部位、产地、采收期,饮片炮制方法,药材和饮片的质量标准等;

14. 临床试验用药品为生物制品的,应当包括制备和检定用菌(毒)种和细胞系/株的相关信息。

(二)档案应当作为临床试验用药品放行的评估依据。

(三)临床试验用药品在不同场地进行不同制备步骤的操作时,申请人需在档案中汇总保存全部场地的上述相关文件或其核证副本。

第十八条 临床试验用药品档案至少应当保存至药品退市后 2 年。如药品未获批准上市,应当保存至临床试验终止后或注册申请终止后 2 年。

第八章 制备管理

第一节 制 备

第十九条 临床试验用药品制备应当尽可能采取措施防止污染、交叉污染以及混淆、差错。应当制定清洁操作规程明确清洁方法,并进行必要的确认或验证,以证实清洁的效果。

第二十条 在工艺开发期间,应当逐步识别关键质量属性,确定关键工艺参数,并对制备过程进行适当的中间控制。随着对质量属性认识的深入及制备过程数据的积累,制定工艺规程,明确工艺参数及控制范围。

临床试验用药品的制备管理应当持续改进、优化和提高,保证临床试验用药品符合质量要求。

第二十一条 临床试验用药品的关键制备工艺应当按照相关技术要求进行评估和论证。早期临床试验阶段，试验药物制备工艺尚不能完全确定的，应当通过必要的监测以保证符合质量要求，保障受试者安全。

确证性临床试验阶段进行工艺验证的，其范围和程度应当基于风险评估确定。临床试验用药品为无菌药品的，灭菌工艺或无菌生产工艺的验证应当遵循现行相关技术要求，确保其无菌保证水平满足要求；临床试验用药品为生物制品的，还应当确保病毒等病原体或其他外源因子灭活/去除效果，保障受试者安全。

第二十二条 临床试验用药品制备应当能够确保同一批次产品质量均一。在确定处方工艺后，应当确保临床试验用药品批间质量一致。

第二十三条 临床试验用药品在不同的场地进行制备时，应当开展不同场地之间药物质量的可比性研究。

第二节 对照药品

第二十四条 采用已上市药品进行对照试验时，应当确保对照药品的质量。盲法试验中，需要将对照药品进行改变包装、标签等操作时，应当充分评估并有数据（如稳定性、溶出度等）证明所进行的操作未对原产品的质量产生明显影响。

第二十五条 因盲法试验需要，使用不同的包装材料重新包装对照药品时，重新包装后对照药品的使用期限不应当超过原产品的有效期。

盲法试验中试验药物和对照药品使用期限不一致时，有效期标注应当以较近的使用期限为准。

第二十六条 采用安慰剂进行对照试验时，应当确定安慰剂的处方工艺，避免安慰剂的外观和性状引起破盲。制备安慰剂所用物料应当符合相应的质量要求。应当建立安慰剂的质量标准，检验合格方可放行用于临床试验。应当依据稳定性研究确定安慰剂的贮存条件和有效期。

第三节 包装、贴签

第二十七条 临床试验用药品通常以独立包装的形式提供给临床试验中的受试者。应当充分考虑临床试验方案设计样本量以及质量检验、留样和变更研究等所需要的临床试验用药品数量，根据临床试验进展计划足量制备、采购或进/出口。为确保每种产品在各个操作阶段数量准确无误，应当进行物料平衡计算，并对偏离物料平衡的情况进行说明或调查。

第二十八条 为确保临床试验用药品包装和贴签的准确性，应当建立操作规程，明确防止贴错标签的措施，如进行标签数量平衡计算、清场、由经过培训的人员进行中间控制检查等。涉及盲法试验的，还应当采取有效措施防止试验药物与对照药品（含安慰剂）出现贴签错误。对于需要去除原有产品标签和包装的操作，应当采取相应措施防止试验药物与对照药品（含安慰剂）出现污染、交叉污染以及混淆、差错。

第二十九条 临床试验用药品的包装应当能够防止和避免其在贮存和运输过程中变质、污染、损坏和混淆，任何开启或更改包装的活动都应当能够被识别。

第三十条 试验药物和对照药品通常不得在同一包装线同时包装。因临床试验需要在同一包装线同时包装的，应当有适当的操作规程及设备，并确保相关操作人员经过培训，避

免发生混淆和差错。

第三十一条 临床试验用药品的标签应当清晰易辨，通常包含下列内容：

（一）临床试验申请人、临床试验用药品的名称等；

（二）识别产品与包装操作的批号和/或编号（用于盲法试验的临床试验用药品的标签信息应当能够保持盲态）；

（三）临床试验编号或其他对应临床试验的唯一代码；

（四）“仅用于临床试验”字样或类似说明；

（五）有效期，以 XXXX（年）/XX（月）/XX（日）或 XXXX（年）/XX（月）等能明确表示年月日的方式表示；

（六）规格和用法说明（可附使用说明书或其他提供给受试者的书面说明，内容应当符合临床试验方案要求）；

（七）包装规格；

（八）贮存条件；

（九）如该临床试验用药品允许受试者带回家使用，须进行特殊标注，避免误用。

第三十二条 内外包装上均应当包含本附录第三十一条中全部标签内容。如内包装标签尺寸过小无法全部标明上述内容，应当至少标注本附录第三十一条中标签内容的（一）至（四）项。

第三十三条 如需变更有效期，临床试验用药品应当粘贴附加标签，附加标签上应当标注新的有效期，同时覆盖原有的有效期。粘贴附加标签时不得覆盖原批号或药物编码。

经申请人评估后，可在开展临床试验的机构进行粘贴变更有效期的附加标签操作。

粘贴附加标签操作应当按照申请人批准的操作规程进

行，操作人员须经培训并批准，操作现场需有人员复核确认。粘贴附加标签应当在临床试验相关文件或批记录中正确记录并确保可追溯。申请人应当对附加标签操作的临床试验用药品进行质量审核。

第三十四条 应当根据临床试验方案的设盲要求，对临床试验用药品包装的外观相似性和其他特征的相似性进行检查并记录，确保设盲的有效性。

第九章 质量控制

第三十五条 质量控制活动应当按照质量标准、相关操作规程等组织实施。每批次临床试验用药品均须检验，以确认符合质量标准。应当对检验结果超标进行调查评估。

第三十六条 每批临床试验用药品均应当留样：

（一）留样应当包括试验药物和安慰剂，留样的包装形式应当与临床试验用药品的包装形式相同，留样数量一般至少应当能够确保按照相应质量标准完成两次全检，并至少保留一件最小包装的成品。

（二）已上市对照药品的留样数量可基于风险原则确定，留样数量应当满足对照药品可能的质量调查需要，并至少保留一件最小包装的成品。

（三）临床试验用药品更改包装的，应当按更改前后的包装形式分别留样，每种包装形式至少保留一件最小包装的成品。

（四）留样应当包括已设盲的临床试验用药品，至少应当保存一个完整包装的试验药物、对照药品（含安慰剂），以备必要时核对产品的信息。

（五）临床试验用药品的留样期限按照以下情形中较长的时间为准：

1. 药品上市许可申请批准后两年或临床试验终止后两年；

2. 该临床试验用药品有效期满后两年。

第三十七条 应当制定稳定性研究方案，稳定性研究的样品包装应当与临床试验用药品的包装形式一致。对于更改包装材料的临床试验用药品，应当考察变更包装后样品的稳定性。

第十章 放 行

第三十八条 临床试验用药品的放行应当至少符合以下要求：

（一）在批准放行前，放行责任人应当对每批临床试验用药品进行质量评价，保证其符合法律法规和技术要求，内容包括：

1. 批记录，包括批生产记录、批包装记录、批检验记录等；

2. 所有偏差和变更、后续完成的调查和评估已完成；

3. 临床试验用药品包装符合要求，标签正确无误；

4. 生产条件符合要求；

5. 设施设备的确认状态、制备工艺与检验方法的验证状态；

6. 原辅料放行情况及中间产品、成品检验结果；

7. 对照药品（含安慰剂）的有关检验结果（如适用）；

8. 稳定性研究数据和趋势（如适用）；

9. 贮存条件；

10. 对照品/标准品的合格证明(如适用);

11. 受托单位质量管理体系的审计报告(如适用);

12. 对照药品合法来源证明(如适用);

13. 其他与该批临床试验用药品质量相关的要求。

(二)临床试验用药品的质量评价应当有明确的结论,如批准放行、不放行或其他决定,并经放行责任人签名。

(三)应当出具临床试验用药品放行审核记录。

第十一章 发 运

第三十九条 申请人在临床试验用药品发运至临床试验机构之前应当至少确认以下内容,并保存相关记录:

(一)临床试验用药品已批准放行;

(二)已符合启动临床试验所必需的相关要求,如伦理委员会及药品监督管理部门的批准或同意;

(三)对运输条件的检查和确认。

第四十条 临床试验用药品的发运应当根据申请人的发运指令及具体要求进行。

第四十一条 申请人应当根据临床试验用药品的包装、质量属性和贮存要求,选择适宜的运送方式,采取相应措施防止出现变质、破损、污染、温控失效等问题,并确认临床试验用药品被送至指定的临床试验机构。

第四十二条 向临床试验机构运送的临床试验用药品应当至少附有合格证明、运送清单和供研究机构人员使用的接收确认单。

临床试验用药品的运送应当保留完整的书面记录,记录内容通常应当包括临床试验用药品名称或代码、剂型、规格、

批号或药物编码、数量、有效期、申请人、制备单位、包装形式、贮存要求以及接收单位和地址、联系方式、发运日期、运输方式、过程中的温度监控措施等。如委托运输，还应当包括承运单位的相关信息。运送记录的内容可根据设盲需要进行适当调整。

第四十三条 临床试验用药品通常不得从一个临床试验机构直接转移至另一临床试验机构。如必需时，申请人和交接双方的临床试验机构应有完善的转移临床试验用药品的质量评估及操作规程，充分评估并经申请人批准后方可执行。

第十二章 投诉与召回

第四十四条 对由于临床试验用药品质量问题引起的投诉，申请人应当与制备单位、临床试验机构共同调查，评估对受试者安全、临床试验及药物研发的潜在影响。放行责任人及临床试验相关负责人员应当参与调查。调查和处理过程应当有记录。

第四十五条 需要召回临床试验用药品时，申请人应当根据操作规程及时组织召回。临床研究者和监查员在临床试验用药品召回过程中应当履行相应的职责。

第四十六条 当对照药品或临床试验方案规定的其他治疗药品的供应商启动药品召回时，如涉及产品质量和安全性问题，申请人应在获知召回信息后立即召回所有已发出的药品。

第十三章 收回与销毁

第四十七条 申请人应当建立相应的操作规程，明确临

床试验用药品的收回流程和要求。收回应当有记录。收回的临床试验用药品应当有明确标识，并储存在受控、专用的区域。

第四十八条 收回的临床试验用药品通常不得再次用于临床试验。如必需时，申请人应当对收回的临床试验用药品的质量进行充分评估，有证据证明收回的临床试验用药品质量未受影响，并按照相应的操作规程处置后方可再次使用。

第四十九条 申请人负责对未使用的和收回的临床试验用药品进行销毁。如授权临床试验机构或第三方进行销毁，应当书面授权，必要时申请人进行检查，以防止临床试验用药品被用于其他用途。

确认临床试验用药品的发出、使用和收回数量平衡后，方可对未使用的和收回的临床试验用药品进行销毁。销毁应当有完整记录，内容至少包括销毁原因、销毁时间、销毁所涉及的批号和/或药物编码、实际销毁数量、销毁人、监督人等信息。销毁记录应当由申请人保存。

第十四章 附 则

第五十条 本附录下列术语的含义是：

（一）放行责任人

指具有一定的专业资历和药品研发及生产质量管理经验，承担每批临床试验用药品放行责任的人员。

（二）临床试验用药品档案

包括临床试验用药品研发、制备、包装、质量检验、放行及发运等相关活动的一组文件和记录。

（三）药物编码

通过随机分组的方法分配到每个独立包装的编码。

（四）早期临床试验

是指临床药理和探索性临床试验，原则上应包括初步的安全性评价、药代动力学研究、初步的药效学研究和剂量探索研究。

第五十一条 临床试验用药品所用原料药参照本附录执行。

国家药品监督管理局
关于发布除菌过滤技术及应用指南等3个指南的通告

（2018年第85号）

发布时间:2018-09-11

为加强药品生产监管,进一步指导和规范药品生产企业科学系统地开展除菌过滤技术及应用、无菌工艺模拟试验,国家药品监督管理局组织制定了《除菌过滤技术及应用指南》《无菌工艺模拟试验指南(无菌原料药)》《无菌工艺模拟试验指南(无菌制剂)》,作为实施《药品生产质量管理规范(2010年修订)》的指导性文件,现予发布,自2018年10月1日起施行。

特此通告。

附件:1. 除菌过滤技术及应用指南

2. 无菌工艺模拟试验指南(无菌原料药)

3. 无菌工艺模拟试验指南(无菌制剂)

附件 1

除菌过滤技术及应用指南

1. 目的

为指导和规范除菌过滤技术在无菌药品生产中的应用，保证无菌药品的安全、有效和质量稳定，依据《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》及附录，制定本指南。

本指南不具有法律约束性，仅作为药品生产企业、工程设计、设备制造以及药品监管单位的人员参考使用。本指南是基于目前的认知与科技水平起草的，并不限制新技术与新方法的引入。企业可以采用经过验证的替代方法，达到本指南要求。

2. 定义

本指南中的除菌过滤是指采用物理截留的方法去除液体或气体中的微生物，以达到无菌药品相关质量要求的过程。

3. 范围

本指南包括除菌过滤系统的设计、选择、验证、使用等内容，适用于无菌药品从工艺开发到上市生产的整个生命周期。

4. 过滤工艺及系统设计

4.1 过滤工艺的设计

过滤工艺设计时，应根据待过滤介质属性及工艺目的，选择合适的过滤器并确定过程参数。

除菌过滤工艺应根据工艺目的，选用 0.22 微米（更小孔径或相同过滤效力）的除菌级过滤器。0.1 微米的除菌级过滤器通常用于支原体的去除。

对无菌药品生产的全过程进行微生物控制，避免微生物污染。最终除菌过滤前，待过滤介质的微生物污染水平一般小于等于 10cfu/100ml。

选择过滤器材质时，应充分考察其与待过滤介质的兼容性。过滤器不得因与产品发生反应、释放物质或吸附作用而对产品质量产生不利影响。除菌过滤器不得脱落纤维，严禁使用含有石棉的过滤器。

合理的过滤膜面积需要经过科学的方法评估后得出。面积过大可能导致产品收率下降、过滤成本上升；过滤面积过小可能导致过滤时间延长、中途堵塞甚至产品报废。

应注意过滤系统结构的合理性，避免存在卫生死角。过滤器进出口存在一定的限流作用。应根据工艺需要，选择合适的进出口大小。

选择过滤器时，应根据实际工艺要求，确定过滤温度范围、最长过滤时间、过滤流速、灭菌条件、进出口压差范围或过滤流速范围等工艺参数，并确认这些参数是否在可承受范围内。

药品生产企业在选择除菌过滤器供应商时，应审核供应商提供的验证文件和质量证书，确保选择的过滤器是除菌级过滤器。药品生产企业应将除菌过滤器厂家作为供应商进行管理，例如进行文件审计或工厂现场审计、质量协议和产品变更控制协议的签订等。

4.2 过滤系统的设计

在设计除菌过滤系统时，应充分认识除菌过滤工艺的局限性。由于除菌过滤器不能将病毒或支原体全部滤除，可采用热处理等方法来弥补除菌过滤的不足。

尽可能采取措施降低过滤除菌的风险，例如宜安装第二只已灭菌的除菌过滤器，最终的除菌过滤滤器应当尽可能接近灌装点。通常通过两个或以上相同或递减孔径的过滤方式，统称为序列过滤。序列过滤系统中，如果在最终除菌过滤器前增加一个除菌级过滤器，并且确保两个过滤器之间无菌，以及控制过滤前介质的微生物污染水平一般小于等于 10cfu/100ml，这种情况下称为冗余过滤系统。冗余过滤系统中，接近灌装点的过滤器称为主过滤器，其前端的过滤器则称为冗余过滤器。冗余过滤系统使用后，如果主过滤器完整性测试通过，则冗余过滤器不需要进行完整性测试；如果主过滤器完整性测试失败，冗余过滤器必须通过完整性测试。另一种序列过滤系统是指在过滤工艺中经过验证需要一系列（两个或以上）的除菌级过滤器才能达到除菌效果的系统，那么这一系列的过滤器被认为是一个除菌单元，在使用后必须全部通过完整性测试。

过滤器位置设计时应该考虑有菌气体或液体的释放，并且根据产品批量、管路长短、安装和灭菌方便性等，确认过滤器安装的区域和位置。

过滤系统设计时，应考虑过滤器完整性测试的方便性及其给系统带来的微生物污染风险。过滤器灭菌后，接触其下游系统的气体和冲洗液体必须是无菌的。

除菌过滤系统设计时，应充分考虑系统灭菌的安全性和方便性。使用在线灭菌方式时，应考虑系统内冷空气及冷凝水的排放问题，从而保证系统温度最低点也能达到预期的 F0 值。采用离线方法灭菌时，应充分考虑转移和安装过程的风险。例如：应注意气流方向，操作人员的无菌操作过程，以及

可考虑无菌连接器等连接方案。

若采用一次性过滤系统且需进行使用前完整性测试或预冲洗，在设计时需额外考虑如下因素：上游连接管路的耐压性、下游的无菌性、下游能提供足够的空间（比如安装除菌级屏障过滤器或相应体积的无菌袋）进行排气排水。如果使用一次性无菌连接装置，应有文件证明不会有微生物进入污染的风险。

5. 除菌过滤验证

5.1 除菌过滤验证概述

本指南所述的除菌过滤验证包含除菌过滤器本身的性能确认和过滤工艺验证两部分。除菌过滤器性能确认和过滤工艺验证，两者很难互相替代，应独立完成。

除菌过滤器本身的性能确认一般由过滤器生产商完成，主要的确认项目包括微生物截留测试、完整性测试、生物安全测试（毒性测试和内毒素测试）、流速测试、水压测试、多次灭菌测试、可提取物测试、颗粒物释放测试和纤维脱落测试等。

过滤工艺验证是指针对具体的待过滤介质，结合特定的工艺条件而实施的验证过程，一般包括细菌截留试验、化学兼容性试验、可提取物或浸出物试验、安全性评估和吸附评估等内容。如果过滤后，以产品作为润湿介质进行完整性测试，还应进行相关的产品完整性测试验证。除菌过滤工艺验证可以由过滤器的使用者或委托试验检测机构（例如：过滤器的生产者或第三方试验室）完成，但过滤器使用者应最终保证实际生产过程中操作参数和允许的极值在验证时已被覆盖，并有相应证明文件。

不同过滤器生产商的验证文件一般是不能相互替代的，

同一生产商的同一材质的除菌过滤验证文件往往也不能直接互换,除非有合理的声明或文件支持。如果在生产过程中有两个或以上不同生产商提供同一材质或者不同材质的过滤器,或同一生产商的同一材质(不同的成膜工艺)的过滤器,验证应该分别进行。

5.2 细菌截留试验

细菌截留试验的研究目的是模拟实际生产过滤工艺中的最差条件,过滤含有一定量挑战微生物的产品溶液或者产品替代溶液,以确认除菌过滤器的微生物截留能力。

缺陷型假单胞菌(直径大约为 0.3—0.4 微米,长度 0.6—1.0 微米,必须是单一的、分散的细胞),是除菌过滤验证中细菌截留试验的标准挑战微生物。在有些情况下,缺陷型假单胞菌不能代表最差条件,则需要考虑采用其他细菌。如果使用其他细菌,应保证该细菌足够细小,以挑战除菌级过滤器的截留性能,并能代表产品及生产过程中发现的最小微生物。

在除菌过滤验证中使用滤膜还是滤器,取决于验证的目的。如果微生物截留试验的目的是验证过滤工艺中特定膜材的细菌截留效能,那么使用滤膜是能满足需要的。微生物截留试验中所用的滤膜必须和实际生产中所用过滤器材质完全相同,并应包括多个批次(通常三个批次)。其中至少应有一个批次为低起泡点(低规格)滤膜。为了在微生物挑战试验中实施最差条件,一般需要使用完整性测试的数值非常接近过滤器生产商提供的滤器完整性限值的滤膜(例如不高于标准完整性限值的 110%)。如果在验证中没有使用低起泡点滤膜,那么在实际生产中所使用的标准溶液滤膜/芯起泡点

值，必须高于验证试验中实际使用的滤膜的最小起泡点值。

微生物截留试验应选择 0.45 微米孔径的滤膜作为每个试验的阳性对照。挑战微生物的尺寸需要能够穿透过 0.45 微米的滤膜，以证明它培养到合适的大小和浓度。三个不同批号的 0.22 微米（或 0.2 微米）测试滤膜和 0.45 微米的对照滤膜都需在一个试验系统中平行在线进行挑战试验。

应尽可能将挑战微生物直接接种在药品中进行细菌挑战。但是药品和/或工艺条件本身可能会影响挑战微生物的存活力，因此在进行细菌截留实验之前，需要确认挑战微生物于工艺条件下在药品中的存活情况，以确定合理的细菌挑战方法，也即活度实验（生存性实验）。如果使用替代溶液进行试验，需要提供合理的数据和解释。对于同一族产品，即具有相同组分而不同浓度的产品，可以用挑战极限浓度的方法进行验证。过滤温度、过滤时间、过滤批量和压差或流速会影响细菌截留试验的结果。

5.3 可提取物和浸出物试验

浸出物存在于最终原料药和药品中，通常包含在可提取物内，但由于分离和检测方法的限制以及浸出物的量极小，很难被定量或定性。应先获得最差条件下的可提取物数据，将其用于药品的安全性评估。可提取物反映了浸出物的最大可能，无论是否要做浸出物试验，可提取物的测试和评估都非常重要。

可提取物试验在选择模型溶剂之前必须对产品（药品）处方进行全面的评估。用于测试的模型溶剂应能够模拟实际的药品处方，同时与过滤器不应有化学兼容性方面的问题。通常应具有与产品相同或相似的理化性质，如 pH 值、极性或

离子强度等。如果使用了模型溶剂或几种溶液合并的方式，则必须提供溶液选择的合理依据。

可提取物试验可以用静态浸泡或循环流动的方法，其影响因素包括灭菌方法、冲洗、过滤流体的化学性质、工艺时间、工艺温度、过滤量与过滤膜面积之比等。使用最长过滤时间、最高过滤温度、最多次蒸汽灭菌循环、增加伽玛辐射的次数和剂量都可能会增加可提取物水平。可提取物试验应使用灭菌后的滤器来完成。用于试验的过滤器尽量不进行预冲洗。

可提取物和浸出物的检测方法包括定量和定性两类。如非挥发性残留物（NVR）、紫外光谱、反相高效液相色谱法（RP－HPLC）、傅立叶变换红外光谱法（FTIR）、气相色谱－质谱（GC－MS）、液相色谱－质谱（LC－MS）、总有机碳分析（TOC）等。为了保证分析方法的可靠性，需对分析方法进行验证或确认。选择哪几种分析方法，取决于实际的药品和生产工艺以及过滤器生产商对过滤器的充分研究。

在完成可提取物或者浸出物试验后，应针对过滤器可提取物或浸出物的种类和含量，结合药品最终剂型中的浓度、剂量大小、给药时间、给药途径等对结果进行安全性评估，以评估可提取物和浸出物是否存在安全性风险。

5.4 化学兼容性试验

化学兼容性试验用来评估在特定工艺条件下，待过滤介质对过滤装置的化学影响。

化学兼容性试验应涵盖整个过滤装置，不只是滤膜。试验的设计应考虑待过滤介质性质、过滤温度和接触时间等。试验过程中的过滤时间应达到或者超过实际生产过程的最长工艺时间，过滤温度应达到或者超过生产过程的最高温度。

化学兼容性试验检测项目一般包括:过滤器接触待过滤介质前后的目视检查;过滤过程中流速变化;滤膜重量/厚度的变化;过滤前后起泡点等完整性测试数值的变化;滤膜拉伸强度的变化;滤膜电镜扫描确认等。应基于对滤膜和滤器材料的充分了解,综合选择上述多种检测方法。

5.5 吸附试验

待过滤介质中的某些成分粘附在滤器上的过程,可能影响待过滤介质的组成和浓度。过滤器中吸附性的材料包括滤膜、外壳和支撑性材料。流速、过滤时间、待过滤介质浓度、防腐剂浓度、温度和 pH 值等因素都可能影响吸附效果。

5.6 基于产品完整性试验

应明确过滤器使用后完整性测试的润湿介质。如果采用的润湿介质为药液,则应进行产品相关完整性标准的验证以支持该标准的确定。实验室规模下按比例缩小的研究是产品完整性试验的第一部分。第二部分是在实际工艺条件下定期监测产品起泡点或者产品扩散流的趋势,作为验证的一部分。

5.7 再验证

完成过滤工艺的验证之后,还应当定期评估产品性质和工艺条件,以确定是否需要进行再验证。产品、过滤器、工艺参数等变量中任何一个发生改变,均需要评估是否需要再验证。至少(但不限于)对以下内容进行评估,以决定是否需要开展再验证:

* 单位面积的流速高于已验证的流速
* 过滤压差超过被验证压差
* 过滤时间超过被验证的时间
* 过滤面积不变的情况下提高过滤量

* 过滤温度变化

* 产品处方改变

* 过滤器灭菌条件或者灭菌方式改变

* 过滤器生产商改变,过滤器生产工艺的变更,或者过滤器的膜材或结构性组成发生改变

5.8 气体过滤验证

除了上述液体除菌过滤的验证,对于气体过滤的验证,过滤器使用者应首先评估过滤器生产商的验证文件是否已经能覆盖实际生产中的不同应用。应对气体过滤器的使用寿命以及更换频率进行评估。评估应从以下几个方面考虑:过滤器完整性、外观、灭菌次数、工作的温度、使用点等。

5.9 一次性过滤系统验证

一次性过滤系统除过滤器外,通常还包含其他组件。在验证时应充分考虑其他组件对工艺和产品的安全性及有效性的影响。

6. 除菌过滤器、系统的使用

6.1 使用

过滤器安放位置应便于其安装、拆卸、检测等操作并且不能影响其使用功能。过滤器与支撑过滤器的设备、地面、墙面等连接应牢固可靠。过滤器各部件间应接合紧密,密封良好,能够耐受生产操作压力,且无泄漏、变形。滤器、滤膜安装前应确认其规格、型号、外观符合要求。组装过程中,应尽量避免污染。应按照滤器的使用说明进行安装。如果现场有多种规格滤器时,应有第二人对滤器信息进行复核确认,复核应有记录。

为了减少滤器产生的颗粒及其他异物影响产品,可对安

装好的除菌过滤系统进行必要的预冲洗。应结合供应商提供的方法进行冲洗。冲洗方法应经过验证。在正常操作时，冲洗量应不低于验证的最低冲洗量。冲洗后应采用适当方法排除冲洗液。

除菌过滤系统应进行风险评估，尽量进行密闭性确认。过滤器上游系统密闭性可通过压力保持和在线完整性测试等方式确认。过滤器下游密闭性可通过压力保持进行确认，相关参数应经过验证。

除菌过滤应在规定的工艺控制参数范围内进行，为保证除菌过滤的有效性，应对影响除菌过滤效果的关键参数进行控制和记录。控制项目应包括除菌过滤温度、时间、压力、上下游压差等；系统的灭菌参数、无菌接收容器的灭菌参数；以及过滤器完整性测试结果等。

除了过程参数，还应对滤器的关键信息进行记录（如：货号、批号和序列号，或其他唯一识别号），以利追溯。

应制定企业的培训计划，除菌过滤器的相关培训应纳入培训计划中。培训内容包括理论知识及操作技能。理论知识培训包括滤器生产商提供的使用说明、工作原理、相关参数及滤芯、过滤系统相关验证要求；操作技能培训包括相关滤芯使用的标准操作规程，如完整性测试培训、清洗灭菌、干燥、保存等操作培训、产品除菌过滤工艺培训、系统密闭性测试培训等。应对人员进行理论和实际操作考核，考核合格后上岗。当系统或参数发生变更，相关的标准操作规程内容修订后，应对人员进行再培训。

除菌过滤工艺过程发生偏差时，应进行深入的调查，以找到根本原因并采取纠偏措施。对发生偏差的产品应进行风险

评估。

6.2 灭菌

使用前,除菌过滤器必须经过灭菌处理(如在线或离线蒸汽灭菌,辐射灭菌等)。在线蒸汽灭菌的设计及操作过程应重点考虑滤芯可耐受的最高压差及温度。灭菌开始前应从滤器及管道设备中排出系统内的非冷凝气体和冷凝水。灭菌过程中,过滤系统内部最冷点应达到设定的灭菌温度。在整个灭菌过程中,滤芯上下游压差不能超过滤芯在特定温度下可承受的最大压差。灭菌完成后,可引入洁净的空气或其他适合气体来对系统进行降温。降温时应维持一定的正向压力以保持系统的无菌状态。

使用灭菌器进行灭菌时,通常采用脉动真空灭菌方法。灭菌过程应保证滤器能被蒸汽穿透,从而对过滤器进行彻底灭菌。不论采用滤芯加不锈钢套筒还是囊式滤器的形式,滤器的进口端和出口端都应能透过蒸汽。应参考滤器生产商提供的灭菌参数进行灭菌。温度过高可能导致过滤器上的高分子聚合物材质性质不稳定,并可能影响滤器的物理完整性或增高可提取物水平。

除菌过滤中可能会用到滤器、一次性袋子、软管等装置,这些物品可采用辐射灭菌的方式进行灭菌。已被辐射灭菌过的过滤器、袋子及软管等,由于累积剂量效应的缘故,通常不应被多次灭菌。如果再加以蒸汽灭菌,则可能增加可提取物水平,除非对除菌过滤器的辐照和蒸汽重复灭菌进行了验证。

罐体呼吸器采用在线蒸汽进行灭菌时,可采用反向进蒸汽的方式,即蒸汽直接引入罐体,然后从呼吸器滤芯下游穿过滤芯,从上游排出。但应控制滤芯灭菌时的反向压差。此压

差应保持在滤芯可耐受压差范围之内。反向灭菌时建议使用带有卡入式接口的滤芯,不建议采用直插式滤芯。

6.3 完整性测试

除菌过滤器使用后,必须采用适当的方法立即对其完整性进行测试并记录。除菌过滤器使用前,应当进行风险评估来确定是否进行完整性测试,并确定在灭菌前还是灭菌后进行。当进行灭菌后 - 使用前完整性测试时,需要采取措施保证过滤器下游的无菌性。常用的完整性测试方法有起泡点测试、扩散流/前进流试验或水侵入法测试。

进入 A 级和 B 级洁净区的消毒剂,应经除菌过滤或采用其他适当方法除菌。如果使用过滤方法除菌,应评估消毒剂与所选择滤器材质之间的适用性。滤器使用后需进行完整性测试。

用于直接接触无菌药液或无菌设备表面的气体的过滤器,应在每批或多批次连续生产结束后对其进行完整性测试。对于其他的应用,可以根据风险评估的结果,制定完整性测试的频率。气体过滤器的完整性测试,可以使用低表面张力的液体润湿,进行起泡点或者扩散流/前进流的测试;也可以使用水侵入法测试。水侵入法可作为优先选择。

对于冗余过滤,使用后应先对主过滤器进行完整性测试,如果主过滤器完整性测试通过,则冗余过滤器不需要进行完整性测试;如果主过滤器完整性测试失败,则需要对冗余过滤器进行完整性测试。冗余过滤器完整性测试结果可作为产品放行的依据。除菌过滤器使用前,应通过风险评估的方式确定是否进行完整性测试,以及测试哪一级过滤器或者两级过滤器都要进行检测,并确定在过滤器灭菌前还是灭菌后进行。

灭菌后的检测，应考虑确保两级过滤器之间的无菌性。

可根据工艺需要和实际条件，决定采用在线完整性测试或者离线完整性测试。但应注意，完整性测试是检测整个过滤系统的完整性，而非仅针对过滤器本身。在线测试能更好地保证上下游连接的完整性。当无法满足在线测试条件时，可选择进行离线完整性测试。此时应将过滤器保持在套筒中整体拆卸，并直接进行测试，不应将滤芯从不锈钢套筒拆卸单独测试。

考虑到完整性测试结果的客观性以及数据可靠性，应尽可能在关键使用点使用自动化完整性测试仪。自动化完整性测试仪应在使用前，进行安装确认、运行确认和性能确认。应建立该设备使用、清洁和维护的操作规程，以及定期的预防性维护计划（其中应当包含设备的定期校验要求）。

对于标准介质（水或者某些醇类）润湿的除菌过滤器完整性测试，其参数的设定应以过滤器生产厂家提供的参数为标准，且该参数必须经过过滤器生产厂家验证，证明其与细菌截留结果相关联。通常该参数可在过滤器的质量证书上获得。

如果实际工艺中，需要用非标准介质（通常为实际产品）润湿，进行除菌过滤器完整性测试，则完整性测试限值，如产品起泡点或者产品扩散流标准，必须通过实际产品作为润湿介质进行的验证获得。

应建立完整性测试的标准操作程序，包括测试方法、测试参数的设定、润湿液体的性质和温度、润湿的操作流程（如压力、时间和流速范围）、测试的气体、数据的记录要求等内容。

对完整性测试结果的判定，不应该直接看“通过/不通

过”,应该对测试结果的具体数值或者自动完整性测试仪报告中的过程数据进行完整记录并审核。

如果完整性测试失败,需记录并进行调查。可考虑的影响因素有:润湿不充分、产品残留、过滤器安装不正确、系统泄漏、不正确的过滤器、自动化程序设置错误和测试设备问题等。再测试时,应根据分析结果采取以下措施,如加强润湿条件、加强清洗条件、用低表面张力液体如醇类进行润湿,检测系统密闭性、核对过滤器的型号是否正确、检查自动化程序设置和检查设备等。再测试的过程和结果都应当有完备的文件记录。

6.4 重复使用

液体除菌过滤器在设计和制造时,一般只考虑了在单一批次中的使用情况,或者在多批次连续生产周期内使用的情形。但是在实际工作中,有时过滤器被使用在多批次、同一产品的生产工艺中。一般认为“液体除菌级过滤器的重复使用”可以定义为:用于同一液体产品的多批次过滤。以下情况都属于液体过滤器重复使用情况:

(1)批次间进行冲洗

(2)批次间冲洗和灭菌

(3)批次间冲洗、清洗和灭菌

在充分了解产品和工艺风险的基础上,采用风险评估的方式,对能否反复使用过滤器进行评价。风险因素包括:细菌的穿透、过滤器完整性缺陷、可提取物的增加、清洗方法对产品内各组分清洗的适用性、产品存在的残留(或组分经灭菌后的衍生物)对下一批次产品质量风险的影响、过滤器过早堵塞、过滤器组件老化引起的性能改变等。评估应考虑个体

化差异,提供充分的验证和数据支持,在使用过程中应持续监测。

6.5 气体过滤器特殊考虑因素

由于滤膜的疏水性,气体过滤器可使气体自由通过。但由于系统或环境温度变化而产生的冷凝水则可能会导致气体过滤不畅,严重时会导致系统或滤器损坏。如有必要,应在过滤管线上的合理位置安装冷凝水排放装置。对于罐体呼吸用过滤器,应根据实际情况决定是否安装加热套,以保证气体顺利通过滤芯。

6.6 一次性过滤系统

因为一次性过滤系统预灭菌的特殊性,在拆包装时需要确认:外包装是否完好;产品仍在有效期内;包装上具有预灭菌标签且能判断已经过预灭菌处理;以及组件正确性;是否破损、明显的异源物质等。

安装时需注意不能破坏系统下游的无菌性,鼓励采用无菌连接器以降低风险。

在决定一次性过滤系统使用前是否进行完整性测试时,应基于以下因素进行风险评估(但不局限于以下因素):

* 评估过滤器完整性失败的影响,包括将非无菌产品引入无菌区域的可能性

* 评估额外增加的组件和操作引入污染的风险

* 检测到潜在破损的可能性

* 进行使用前 - 灭菌后完整性测试时,破坏过滤器下游无菌的可能性

* 润湿液体是否会稀释产品或影响产品质量属性

* 额外增加的时间对于时间敏感型工艺的影响

7. 减菌过滤工艺

相对于除菌过滤，减菌过滤是通过过滤的方法将待过滤介质中的微生物污染水平下降到可接受程度的过滤工艺。

减菌过滤通常设计在：终端灭菌工艺生产的无菌制剂的灌装前端，或非最终灭菌工艺生产的无菌制剂的除菌过滤工序前端。减菌过滤的目的是使产品最终灭菌前或除菌过滤前的微生物污染水平符合预期。

减菌过滤系统应采用孔径 0.45 微米或 0.22（或以下）微米的过滤器，以获得可接受的微生物污染水平。过滤系统的设计应以工艺参数和结果可控为目标，综合考虑：过滤器的尺寸、过滤药液量、过滤时间、过滤压差、药液的接收和储存的方式和时间等要素。由于过滤前后的药液是非无菌的，设计时应注意药液中微生物污染水平的变化。

应通过验证来确认减菌过滤器不会对药液产生负面影响。减菌过滤工艺的验证可作为产品工艺验证的一部分。

减菌过滤的正常运行是保证产品最终灭菌前（或除菌过滤前）的微生物污染水平符合可接受程度的重要措施。减菌过滤工艺验证应包括化学兼容性，可提取物/浸出物及吸附等。应建立相应的标准操作规程来规范过滤器的使用，如安装、系统连接、消毒或灭菌、完整性测试等操作；应制定减菌过滤工艺的关键工艺参数，如过滤压差，过滤时间等。

重复使用过滤器滤芯时，也应进行清洗效果，最多灭菌（或消毒）次数等验证等。重复使用滤芯应对待过滤介质无不良影响，不增加产品污染和交叉污染的风险。重复使用的滤芯不得用于不同种类的产品，应制定标准操作规程管理重复使用滤芯的清洗、灭菌、储存、标识等重要事项。

8. 术语解释

(1)微生物污染水平:存在于原料、原料药起始物料、中间体或原料药中微生物的种类及数量。

(2)吸附:待过滤介质中的某些成分粘附在滤膜(或滤器)上的过程,可能影响待过滤介质的成分和浓度。

(3)除菌过滤器:根据 ASTM 838 - 15,用挑战水平大于等于 1 × 107cfu/cm2 有效过滤面积的缺陷型假单胞菌对过滤器进行挑战,经过适当验证,可以稳定重现产生无菌滤出液的过滤器。

(4)有效过滤面积:可用于过滤工艺介质的过滤器总表面积。

(5)冗余过滤:为降低除菌过滤的风险而采用的一种多级过滤系统。即在最终除菌过滤器之前安装一级已灭菌的除菌级过滤器,并保证这两级过滤器之间的无菌性。在冗余过滤系统中,靠近最终灌装点的一级一般称为主过滤器。前面一级称为冗余过滤器。在符合冗余过滤的条件下,当主过滤器完整性测试失败时,冗余过滤器通过测试,产品仍可以接受。

(6)序列过滤:通过两个或以上相同或递减孔径的过滤方式。

(7)完整性测试:与过滤器/过滤装置的细菌截留能力相关的一种非破坏性物理测试。

(8)无菌连接:在非无菌环境下连接两个或多个独立的系统而不破坏系统无菌性的连接方式。

(9)屏障过滤器:同时含有疏水性和亲水性滤膜,可同时过滤气体和液体的过滤器。

(10)化学兼容性试验:过滤器与被过滤介质之间有无不良的反应和相互作用的测试。

(11)一次性过滤系统:一种过滤工艺设备解决方案,通常由聚合材料组件装配而成,形成一个完整的过滤系统,用于单次或一个阶段性生产活动,单次使用后即抛弃。

(12)可提取物:在极端条件下(例如有机溶剂、极端高温、离子强度、pH、接触时间等),可以从过滤器及其他组件材料的工艺介质接触表面提取出的化学物质。可提取物能够表征大部分(但并非全部)在工艺介质中可能的潜在浸出物。

(13)最差条件:导致工艺及产品失败的概率高于正常工艺的条件或状态,即标准操作规程范围以内工艺的上限和下限。但这类最差条件不一定必然导致产品或工艺的不合格。

(14)浸出物:在存储或常规工艺条件下,从接触产品或非接触产品的材料中迁移进入药物产品或工艺流体中的化学物质。浸出物可能是可提取物的一个子集,也可能包括可提取物的反应或降解后产物。

(15)模型溶剂:与实际药品成分的物理、化学性质相同或相似的萃取溶剂。实际药品的 pH、合适浓度的有机溶剂和有机溶质均为模型溶剂选择的依据。

(16)起泡点:气体从被充分润湿的多孔滤膜中的最大膜孔挤出并形成连续稳定或大量的气体时所需要的最小压力。

(17)扩散流\前进流:施加一个低于起泡点的气体压力,气体分子通过充分润湿的膜孔扩散至滤膜下游的气体流速。

(18)水侵入法测试:是在一定压力下,测量干燥疏水性滤膜对水润湿的抵抗力。即在低于水突破(水被压通过)压力下,测量少量但可测的液面下降所形成的“表观”水流量。

(19)多批次连续生产:中间不清洗,不灭菌的连续运行多批次的生产模式。

(20)最终灭菌:对完成最终密封的产品进行灭菌处理,以使产品中微生物的存活概率(即无菌保证水平,SAL)不得高于 10 -6 的生产方式。通常采用湿热灭菌方法的标准灭菌时间 F0 值应大于 8 分钟。流通蒸汽处理不属于最终灭菌。

9. 9 参考法规与指南

[1]《药品生产质量管理规范》(2010 年修订)及附录;

[2] PDA Technical Report No. 40, Sterilizing Filtration of Gases;

[3] PDA Technical Report No. 26 Revised 2008, Sterilizing Filtration of Liquids;

[4] USFDA Guidance for Industry, Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing - Current Good Manufacturing Practice, 2004;

[5] EU Guidelines to Good Manufacturing Practice, Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products, 2008。

附件 2

无菌工艺模拟试验指南(无菌原料药)

1. 目的

为指导和规范无菌原料药生产企业开展无菌工艺模拟验证,充分评价无菌原料药生产过程的无菌保障水平,确保无菌原料药的安全性,依据《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》及附录,制定本指南。

2. 定义

本指南所述的无菌工艺模拟试验,是指采用适当的培养基或其他介质,模拟原料药生产中无菌操作的全过程,评价该工艺无菌保障水平的一系列活动。

3. 范围

3.1 本指南涵盖了无菌工艺模拟试验的基本要求、不同工艺模式的相应要求、试验的基本流程和结果评价等内容,适用于无菌原料药的无菌工艺验证。

3.2 本指南所述条款是在现有无菌工艺技术基础上提出的相关要求,旨在规范企业开展无菌工艺模拟试验活动。在科学的基础上,鼓励新技术、新设备的引入,进一步提高无菌原料药的无菌保障水平。

4. 原则

在对无菌生产工艺充分认知和生产经验累积的基础上,应结合工艺、设备、人员和环境等要素定期开展无菌工艺模拟

试验，以确认无菌生产过程的可靠性。同时也为企业及时识别风险，进而改进无菌控制措施提供数据支持。开展无菌工艺模拟试验应遵循以下原则：

4.1 基于无菌工艺设计，对无菌生产全过程实施风险评估，识别生产过程风险点，评估现有控制措施的有效性。模拟试验方案设计时，应充分考虑风险评估的结果。

4.2 应充分考虑硬件装备水平与无菌风险的关联性，结合无菌生产过程所涉及到的工艺、设备、人员以及操作时限等因素针对性开展模拟试验，尽可能模拟实际无菌生产全过程，应特别关注暴露操作、人工干预等高风险过程。

4.3 如生产线有多种无菌生产工艺，应采用风险管理的模式，在综合评价不同无菌生产工艺的基础上设计模拟试验方案，以评价每种无菌工艺过程的可靠性。

4.4 如无菌生产工艺存在显著差异，宜对每种工艺开展模拟试验。

5. 无菌原料药生产工艺及模拟范围

无菌原料药的无菌生产工艺通常为：原料药进一步精制和无菌操作的结合，作为无菌原料药生产工艺的开始，多采用除菌过滤或其他除菌技术将物料中的微生物去除，之后采取无菌操作技术的工艺单元，最终获得免受微生物污染的原料药。无菌工艺模拟试验应从第一步无菌操作开始，即经除菌过滤或其他方法获取无菌药液，直至无菌产品完全密封结束。

与无菌制剂工艺相比，无菌原料药的生产工艺一般更复杂，工艺设备选型呈现出非标化和功能设计差异化等特点。即使是同一无菌工艺过程，因设备选型和系统密闭程度的不同，无菌风险也存在着显著差异。

目前,无菌原料药常用无菌工艺包括:无菌结晶工艺、无菌冷冻工艺和无菌喷雾干燥工艺。

5.1 无菌结晶工艺

典型的无菌结晶工艺流程是从非无菌物料开始,经除菌过滤进入无菌结晶罐内,通过调整物料温度或加入其他溶剂使物料中有效活性成分结晶或沉淀析出,该过程会因控制晶体生长的需要而引入晶种。养晶结束后进入固液分离设备,去除母液获得湿品,必要时对湿品进行洗涤,湿品在固液分离设备内进行干燥或通过辅助密闭系统转移至其他干燥设备内进行干燥,之后根据产品特性和最终质量要求进行必要的整粒(或微粉化),以控制产品粒度大小和分布,混粉也是常用的工艺单元,主要解决产品均一性的问题。最后产品经分装、密封,将产品严封于容器内。

5.2 无菌冻干工艺

常见的无菌冻干工艺流程包括:液体物料经除菌过滤得到无菌料液,在无菌防护下使用加料枪将无菌料液注入冻干机托盘内,按照规定程序进行冷冻真空干燥,干燥结束后经除菌级呼吸器释放冻干机内的真空。在无菌防护下打开冻干机门,将干品由托盘转移至无菌料仓内,或在无菌防护下通过真空密闭吸料系统将干品转移至下一工序,干品通常需要整粒和混粉工艺,以得到质量均一的干品,最后经分装、密封,将产品严封于容器内。

5.3 无菌喷雾干燥工艺

无菌喷干工艺适用于耐热性好的无菌原料药,工艺流程通常包括:液体物料经除菌过滤后持续稳定地注入干燥塔内,在无菌高压空气的作用下瞬间雾化成液滴,并与流动的无菌

热空气发生传质传热，液滴因水分迅速蒸发而变为粉末状干品，获得的干品经气固分离器收集至无菌料仓内，或直接分装至最终市售包装内。产品在料仓内可实现进一步混粉操作，随后经分装机完成干品的分装、密封等过程，将产品严封于容器内。

5.4 密闭与开放系统

通常无菌工艺由一系列的无菌单元操作组成，单元操作分为“密闭”或“开放”系统，采用“密闭”系统可更好的保障无菌水平。

5.4.1 “密闭”系统

“密闭”系统是通过物理隔离的方式，阻止环境中微生物进入系统内部，保护药品免受外界的污染。因“密闭”系统设计上的优越性，在无菌操作过程提供了可靠的无菌保护措施。企业进行无菌原料药工艺设计时，应尽量考虑采用“密闭”系统的可行性。“密闭”系统至少具备以下特征：

5.4.1.1 能够实现在线灭菌（SIP）或系统在使用前进行密闭和灭菌。

5.4.1.2 能够在一个生产周期内保持系统的完整性。且在与其他密闭系统连接时，能够保持系统完整性不受破坏。

5.4.1.3 在实施预防性维护过程中，有相应措施保护系统的完整性。

5.4.2 “开放”系统

“开放”系统是不符合“密闭”系统规定的一项或多项特征的系统，“开放”系统条件下进行的操作是影响最终药品无菌特性的重要环节，如设备（或管道）的无菌连接、分装过程容器的更换等，是引入微生物污染的高风险过程。模拟试验

方案设计时应重点考察以上过程中无菌保障措施的有效性。

6. 模拟试验方案的设计及实施过程要求

模拟试验是一个系统性工程，通过模拟无菌生产工艺全过程，证实生产过程中无菌保障措施的有效性。因此，模拟试验实施应关注以下几方面：

6.1 开展模拟试验的前提条件

开展无菌工艺模拟试验之前，应确认与无菌工艺相关的支持性系统和灭菌系统等验证已完成，并达到了可接受的标准。

6.1.1 工艺设备、公用系统和辅助设施按照预期要求完成了设计、安装、运行确认及与无菌生产有关的性能确认。

6.1.2 已对工艺设备、公用系统、辅助设施等的灭菌方法完成了相应的验证，物料及厂房、设施所用消毒剂及消毒方式完成了相关的验证。

6.1.3 药液及与产品接触的气体、设备组件、容器具灭菌工艺完成了相应的验证。

6.1.4 无菌生产区域的气流及环境达到了设计要求，并能稳定运行。依据规定的消毒方法和频次进行环境消毒，应避免消毒剂的过度使用。

6.1.5 根据无菌生产工艺要求建立了相关文件。

6.1.6 参与无菌工艺模拟试验的人员接受了药品 GMP、无菌更衣、无菌操作、微生物知识和模拟试验方案的培训。

6.1.7 进入无菌洁净区的全部人员通过了更衣程序的确认，并采取文件或其他措施，确定了每位参与者可进入的区域和允许的无菌操作项目。

6.2 基于无菌风险的模拟试验方案设计

模拟试验方案设计应结合无菌生产工艺，尽量与实际无菌操作过程保持一致，以求试验结果真实反映生产过程的无菌保障水平。

6.2.1 无菌生产工艺的风险评估

无菌生产工艺的设计基于对产品特性、工艺技术和无菌保证措施的认知和经验的累积，设计模拟试验方案前应对无菌生产工艺开展系统性风险评估，以充分识别无菌生产过程中潜在风险点，方案设计时充分考虑风险评估的结果。

6.2.2 模拟试验方案设计时，应重点考察和评估高风险无菌操作过程，如溶媒结晶工艺中引入晶种的过程。无菌生产工艺的暴露操作是影响最终原料药无菌特性的重要环节，如设备（或管道）的无菌连接、无菌容器的转运和更换、灌装等关键操作。

6.2.3 证实人员的无菌操作能力能够满足无菌生产要求，是实施模拟试验的目的之一。模拟试验方案设计时，应结合工艺过程中的开放系统，重点考察人员的无菌操作过程，评价人员无菌操作素养和防护措施的可靠性。

6.3 模拟介质的选择与评价

6.3.1 模拟介质的选择

应考虑模拟介质与无菌工艺的适宜性，结合被模拟产品的特点以及模拟介质的可过滤性、澄清度、灭菌方式等方面选择模拟介质，以尽可能模拟无菌生产全过程。不应选择明显具有抑菌性的模拟介质，以确保模拟试验结果的可信度。通常可采用的模拟介质包括：促进微生物生长的培养基和安慰剂。

6.3.2 培养基的选择

6.3.2.1 胰酪大豆胨液体培养基(TSB)是一种广谱性培养基,特别对无菌工艺环境中源自人体的细菌、芽孢和真菌有良好的促生长效果,是无菌工艺模拟试验常用的培养基。

6.3.2.2 如果产品需充入惰性气体、储存在无氧条件,无菌操作在严格的厌氧环境中进行时(即氧气浓度低于0.1%),应考虑采用厌氧培养基,如硫乙醇酸盐液体培养基(FTM),也可选择其他适宜的培养基。在厌氧的无菌工艺环境监控中反复发现厌氧微生物或在产品无菌检查中发现厌氧微生物时,应考虑增加厌氧培养基开展模拟试验。

6.3.2.3 用于模拟抑菌性产品的培养基,如有必要需评估抑菌性产品残存对其促生长能力及模拟试验结果的影响。

6.3.2.4 包含动物来源成分的培养基,应考虑培养基引入外源污染的风险。如BSE(可传染性海绵脑病)、TSE(疯牛病)等风险,亦可选用植物来源的培养基。

6.3.3 培养基的配制

6.3.3.1 模拟试验的培养基应在适宜区域进行准备,需注意培养基粉尘在环境中的扩散、残留及去除,防止其残存于环境及设备表面而造成微生物滋生。通常按照药典要求或厂商提供的配制方法配制培养基。配制后的培养基应尽快灭菌或除菌过滤。

6.3.3.2 培养基在模拟试验前应恢复至室温,即用型无菌液体培养基储存和使用条件应遵循生产商要求。

6.3.4 培养基的除菌与灭菌

6.3.4.1 除菌过滤

由于培养基的特性与药液有差异,培养基除菌过滤的滤器型号可与产品使用的过滤器不同。如因培养基颗粒或生物

负载较大等原因引起除菌过滤器堵塞时，可增加预过滤。应考虑降低非无菌培养基中细菌和霉菌生长的风险，以避免微生物生长导致培养基过滤性能的降低。此外除菌过滤的方式无法避免支原体污染，湿热灭菌或辐照灭菌有助于降低该潜在风险，必要时可配合除菌过滤联合使用。针对以上情况应进行风险评估并采取合理应对措施。

6.3.4.2 湿热灭菌

在湿热灭菌过程中应考虑避免受热不均匀或灭菌不充分现象。应对该灭菌方式进行风险评估和验证，也可使用无菌干粉或液体成品培养基。

灭菌过程应遵循生产商推荐的灭菌时间和温度的建议，并对灭菌过程予以验证。确保灭菌后培养基的促生长能力，避免过长时间及过热灭菌使培养基碳化造成其促生长性能的降低，应进行促生长能力试验。

6.3.4.3 辐照灭菌

使用辐照灭菌的培养基粉末，应在适宜环境下进行配制等操作。辐照灭菌过程应经过验证，并在产品质量报告中体现验证所用的菌种和剂量等信息。

6.3.5 培养基促生长能力试验

6.3.5.1 应在无菌工艺模拟试验前及 14 天培养后按照现行中国药典方法对培养基进行促生长能力试验。

6.3.5.2 按照中国药典要求，培养基促生长能力试验使用的菌种包括：白色念珠菌（CMCC98001）、黑曲霉（CMCC98003）、枯草芽孢杆菌（CMCC63501）、金黄色葡萄球菌（CMCC26003）、铜绿假单胞菌（CMCC10104）和生孢梭菌（CMCC64941）等。除标准菌株之外，还可考虑加入环境和无

菌检查中发现的典型微生物。促生长试验接种量应小于100CFU。按照中国药典要求进行培养,证明培养基能够支持微生物的生长。

6.3.6 其他模拟介质的选择及评价

6.3.6.1 其他模拟介质的选择

对于无菌粉末及特殊产品,可根据产品特性、无菌工艺、生产设备及模拟介质特点,也可选用其他模拟介质,如安慰剂。模拟介质的流动性应尽可能类似于被模拟产品,易于灌装/分装等无菌操作。模拟介质还应具有易于灭菌,无抑菌性,易溶解等特性。常用模拟介质有聚乙二醇、乳糖、甘露醇、氯化钠、凡士林等。模拟介质的灭菌过程应经验证并提供相关报告,其内容包括灭菌方式对模拟介质特性有无不良影响,灭菌后的无菌性。模拟介质的包装形式应与被模拟产品的包装形式保持一致。

6.3.6.2 其他模拟介质的评价

在使用模拟介质前应对其适用性进行确认,包括抑菌试验、溶解度试验等,如选用无菌模拟介质还应进行无菌试验。抑菌试验通常使用枯草芽孢杆菌(CMCC63501)和白色念珠菌(CMCC98001)。除此之外,还应考虑加入环境和无菌检查中发现的典型微生物。无菌模拟介质用无菌水分散后,加入到无菌培养基中,达到模拟工艺选用的浓度范围,然后每份培养基中接种 10—100CFU。阳性对照接种到不含无菌模拟介质的试管中,按照现行中国药典要求培养 7 天,所有试管应明显微生物生长。

6.4 模拟灌装的数量和持续时间

6.4.1 无菌工艺模拟灌装的数量应足以保证评价的有效

性及完成模拟方案中设计的各种干预活动，通常模拟灌装的数量不宜低于正常生产分装数量。

6.4.2 应对所设计的模拟方式、持续时间、灌装的数量、预期收率作出合理说明。

6.4.3 模拟试验所用模拟介质的量，应能够覆盖无菌工艺设备的全部内表面，特别是混粉过程，应确保模拟介质覆盖混粉器内壁全部表面。

6.4.4 考虑到模拟最差条件的需要，模拟关键无菌操作过程的维持时间不应低于实际生产用时。

6.5 容器装量

容器中培养基灌装量应考虑适宜微生物生长的需要和容器内表面覆盖的要求，灌装量不必与产品相同。适宜的装量既可保证产品通过倒置和旋转接触到容器所有内表面，又有足够的氧气支持微生物的生长。

6.6 模拟试验方法的选择

通常无菌原料药生产工艺由多个工艺单元构成。模拟试验方案的设计应考虑试验过程可连续性问题，并确定采用连续工艺模拟还是分段模拟。

6.6.1 连续工艺模拟方式

6.6.1.1 这种模拟方式是将整个无菌过程视为一个整体，模拟介质不间断地完成各个单元操作，并在最终分装容器内进行无菌培养和判定，以评价生产过程的无菌保障水平。

6.6.1.2 连续工艺模拟方式的选择，取决于模拟介质在模拟过程中的适用性，如喷雾干燥工艺可采用液体模拟介质，通过模拟喷雾干燥过程，可将液体模拟介质转化为固体模拟介质，进而实现分装、密封等过程的模拟。

6.6.1.3 连续工艺模拟可以真实反映整体无菌保障水平。但也有其不足之处,如发现污染,调查污染源的难度较大。

6.6.2 分段模拟方式

6.6.2.1 分段模拟方式是将无菌生产过程按照工艺单元分割成若干段,逐段进行模拟试验,分段数量取决于工艺过程和模拟介质。模拟试验最终的结果是各段独立模拟试验结果的累积,对一些无菌工艺而言,如结晶工艺,可根据需要变换采用液体或固体模拟介质,保持与实际工艺过程的一致性。

6.6.2.2 分段工艺模拟的优点是可以特定评价某一单元操作的无菌风险,如发现微生物污染,相对于连续工艺模拟更易于发现污染源,进而采取针对性纠正措施。

6.6.2.3 分段模拟方式也有不足之处,如:需要更多种类或数量的模拟介质;模拟介质需要多次无菌化处理,增加潜在污染风险;需要采集更多的物料、环境和人员监测样本进行评价。

6.7 最差条件的选择

最差条件并不是指人为创造的超出允许范围的生产状况和环境。为了确认无菌工艺风险控制的有效性,应通过风险评估并结合无菌生产工艺、设备装备水平、人员数量和干预等因素来设计模拟试验的最差条件。包括但不限于以下方面:

6.7.1 人员

应充分考虑人员及其活动对无菌生产工艺带来的风险,如模拟生产过程的最多人数,当操作人员数量减少可能导致其他方面污染风险增加时,则此类条件也视为最差条件之一。参与人员应包括日常参与到无菌生产的全部人员,如生产操

作、取样、环境监测和设备设施维护人员，同时应考虑以上人员交叉作业、班次轮换、更衣、夜班疲劳状态等因素。

6.7.2 时限

应适当考虑模拟实际生产操作过程中房间、设备、物料消毒或灭菌后放置的最长时间及最长的工艺保留时限等，如：混粉或分装前的等待时限。

6.7.3 分装速度

模拟试验应涵盖产品实际灌装速度范围，基于无菌风险的角度分析评价灌装速度对工艺过程及其他方面的影响程度。如模拟最长的暴露时间或模拟最大操作强度/难度。

6.7.4 环境

6.7.4.1 模拟试验挑战的最差环境，应考虑选择无菌生产周期的末端，或连续生产期间，环境消毒周期性内最长的时间间隔。

6.7.4.2 日常生产中，针对微生物污染事件而制定了纠正措施。在模拟试验时，应对纠正措施的有效性给予确认。

6.8 干预设计

6.8.1 概念

干预是指由操作人员按照相关规定参与无菌工艺生产有关的所有操作活动。干预可分为固有干预和纠正性干预。固有干预是指常规和有计划的无菌操作，如环境监控、设备安装或容器更换等；纠正性干预是指对无菌生产过程的纠正或调整，如更换部件、设备故障排除等。

6.8.2 原则

无菌生产过程各种允许的干预活动应该文件化，明确规定正常生产活动和干预活动，模拟试验中干预设计应与实际

的生产活动保持一致，模拟试验不应挑战不合理的干预，以证明其合理性。在模拟试验方案中应制定干预清单和实施计划，模拟试验时逐一实施并记录。

6.8.3 干预类型及频次

6.8.3.1 模拟试验方案中应明确规定固有干预和纠正性干预（如维修、故障停机、设备调试）的类型、频次。

6.8.3.2 固有干预及经常发生的纠正性干预应在每次模拟中都实施，偶发性的干预可周期性的模拟。如无菌生产过程意外暂停或重启、无菌状态下设备、设施偶发故障排除等。

6.8.3.3 模拟试验应设计并实施足够多的纠正性干预。干预频次的设计应考虑生产过程按比例覆盖模拟试验的全过程。

6.8.3.4 对于无菌取样过程，应考虑分布在分装的前、中、后阶段，调整装量、取样、重复密封过程均应考虑模拟，并为生产过程中处理该类问题提供参考。

6.8.4 人员

实施干预的人员（应包括操作、维修人员等）应经过相关的培训和考核，能够按规定的程序实施各种干预。标准化的固有干预可由部分操作人员实施并据此评价其他人。对于复杂操作，如分装机装配或故障排除等，每个从事此类操作的人员都应在试验过程进行模拟，操作条件不应优于日常生产的操作条件。

6.8.5 干预后产品（容器）的处理

实际工艺中如明确规定受干预影响的产品（容器）应从生产线上剔除，在模拟试验时也可剔除，模拟试验时产生的这类产品（容器）可不培养。无需培养的培养基应予以记录并

评估其合理性。如在干预发生前已经密封,但在日常生产中按规定不需要剔除的产品,模拟试验时也应保留、培养并纳入评估。

6.8.6 记录

模拟试验过程中的所有干预必须记录,用以评估干预对无菌保证的影响。纠正性干预记录的内容至少应包括纠正性干预的类型、位置、次数;固有干预记录至少包括干预内容和发生频率等信息。

6.9 容器规格

对于生产线存在多种相似的容器规格(如:同一品种的不同容器规格)时,应通过风险评估选择模拟的容器规格,通常选择最小和最大尺寸的容器进行模拟。特殊规格的容器应考虑单独进行模拟。

6.10 培养与观察

6.10.1 模拟介质的处理

无菌工艺模拟试验结束后,应对所使用的模拟介质(培养基、安慰剂)进行全部处理和培养。非培养基模拟介质可通过适当的无菌过滤器系统将微生物转移至滤膜或其他便于培养、观察的介质上,之后滤膜或其他介质浸入培养基内进行培养;也可在最终包装容器内加注无菌培养基进行培养。培养基的浓度应能支持潜在微生物的生长,如:TSB 一般浓度控制在3%水平。

6.10.2 培养条件

6.10.2.1 应对容器翻转、倒置等,确保培养基接触容器(包括密封件)的所有内表面。培养时间至少 14 天。可选择两个温度进行培养:在 20℃—25℃ 培养至少 7 天,然后在

30℃—35℃培养至少 7 天。如选择其他培养计划,应有试验数据支持所选培养条件的适用性。在整个培养期间应连续监控培养温度。

6.10.2.2 如实际生产过程中,分装容器内需要填充惰性气体,在模拟试验过程应考虑用无菌空气替代,避免影响微生物生长。

6.10.2.3 如必须采用惰性气体用于模拟厌氧无菌工艺(氧气浓度低于0.1%)及培养厌氧微生物,应确认惰性气体与所选培养基的组合,能够支持微生物的生长。

6.10.3 培养后的检查

6.10.3.1 培养结束后,应对所有模拟灌装产品逐一进行无菌性检查,通常应在合适的照度下进行目视观察。

6.10.3.2 在培养期间定期观察培养基的培养情况,如在培养期间发现异常情况时应进行进一步调查。如在检查中发现密封缺陷的灌装产品,应进行适当的原因调查并采取纠正措施。

6.10.3.3 培养容器不透明时,应考虑将转移至透明容器观察,以确保有阳性时能被观察到。

6.11 计数与数量平衡

为保证模拟试验结果的可靠性,应对各阶段灌装数量进行准确计数,如灌装数量、干预剔除数量、培养前数量和培养后无菌检查数量,各阶段数量应平衡。如发现不平衡,应调查原因并判断本次模拟试验结果的有效性。

6.12 环境及监控

6.12.1 环境监控方案设计

应通过风险评估确定日常生产环境监控的各要素,如取

样点、取样对象、取样频率、警戒和纠偏标准、实施方法等。模拟试验时应采用与日常生产相同的环境监控方案为基础，模拟生产状况，包括采样仪器、耗材的转移、消毒等，任何异于日常环境监控的情况都应有说明和记录。

与实际生产过程相比，模拟试验中的环境监控应考虑增加额外的监测环节，如人员监测。

6.12.2 环境监控数据处理

6.12.2.1 环境（包括人员）监控的数据结果用于评估模拟生产过程中的环境条件是否适宜于生产。当模拟试验出现阳性结果时，环境监测数据可用于进行根本原因的调查。

6.12.2.2 模拟试验时发生的环境偏差并不是模拟试验成功的否决条件，是否通过试验取决于调查的结果。环境监测结果异常时，即使试验结果成功，也应进行必要的调查和纠正。即使最终决定在环境监控结果超出纠偏标准时无菌工艺模拟试验依然通过，也不意味着日常生产可以在同等环境偏差的条件下进行。

6.13 人员因素

所有被授权进行无菌操作的人员，包括生产操作人员、监督人员和维修人员等，每年至少参与一次成功的无菌工艺模拟试验。

7. 可接受标准与结果评价

无菌工艺模拟试验可接受标准应当遵循现行 GMP 无菌药品附录中的有关规定。

7.1 应采用定性标准判定模拟试验结果，定性标准意味着模拟试验只接受零污染的结果，排除了定量标准中识别微生物污染来源的困惑和潜在不确定性风险。

7.2 应通过评估确定模拟介质的预期收率，并作为模拟试验结果可接受标准之一。

8. 污染调查与纠正措施

8.1 无菌工艺模拟试验存在污染，即意味着无菌保证可能存在问题，出现的任何污染样品均应视为偏差并彻底调查，并为改进无菌工艺提供数据支持。

8.2 可通过查看无菌工艺模拟试验的录像或现场记录，还原模拟试验过程中人员操作行为、干预及设备运行等状况，有利于分析问题的来源。对无菌工艺模拟试验实施过程相关的所有记录进行详细调查，并关注各种偏差、验证、变更等，所有偏离原始验证状态情况均应逐一评估并说明。检查所有相关人员的培训和资质确认记录。

8.3 建议对模拟试验中发现的微生物进行鉴别，以便开展污染途径的调查，并列入企业微生物菌种库。

8.4 调查的关键是查找污染来源，结合调查需要，应制定一个完整的取样和微生物鉴别计划，调查过程应有记录并归档。调查结果应形成书面报告并得到质量管理部门的批准。

8.5 如调查找到指定的原因，应制定纠正预防措施，并再次进行模拟试验，以证明措施的有效性。如调查无指定原因，应对生产工艺过程的无菌控制开展系统性评估，在现有模拟试验方案的基础上增加取样点和频次，以获得更多数据支持原因调查，同时应适当增加试验批次。

9. 模拟试验的周期与再验证

9.1 新建无菌生产线，在正式投产前，每班次应当连续进行 3 次合格的模拟试验。

9.2 正常生产中，每班次每半年应至少进行一次模拟试

验。对于因停产的生产线,在恢复正式生产前应考虑进行无菌工艺模拟试验。

9.3 空气净化系统、无菌生产用设备设施、无菌工艺及人员重大变更或设备的重大维修后,应进行风险评估确认再模拟试验批次。

9.4 应充分评估生产线的风险,在发现设施、人员、环境或工艺的持续监测出现不良趋势或无菌不合格时,也应考虑再次进行模拟试验。

10. 无菌工艺模拟试验的局限性

无菌工艺模拟试验虽然基于无菌风险而开展的,但考虑到每次无菌操作过程的唯一性,成功的无菌工艺模拟试验是允许正式生产的必要条件,但应注意其局限性。

10.1 以现行药品 GMP 法规要求为准则,评价无菌生产过程的法规符合性,低于规范要求的无菌工艺过程,不能通过模拟试验来证实其无菌控制的合理性。

10.2 虽然可通过培养基模拟灌装试验来评估无菌生产工艺的可靠性。但当产品无菌检查出现阳性时,不能以模拟试验结果,排除生产过程所带来的污染可能性。

10.3 模拟试验过程引入了模拟介质,存在残留或促进微生物滋生的潜在风险。因此,模拟试验完成后模拟介质应进行清洁和有效性确认。

11. 术语

无菌原料药:法定药品标准中列有无菌检查项目的原料药。

无菌工艺:物料、器具经过灭菌处理,并在无菌防护下加工获得最终产品,且产品装入其最终容器后不再进行任何灭

菌处理。

无菌工艺模拟试验:用模拟介质代替产品,模拟无菌工艺过程,来评估无菌生产过程的无菌保障水平。

“密闭”系统:是指系统在使用前采用经验证的灭菌程序进行在线灭菌或密闭后灭菌,并在一个完整生产周期内能够耐受压力或真空,系统泄漏率维持在规定范围内,以保证系统的完整性。

模拟介质:可用于替代无菌原料药模拟无菌工艺过程的物料,如培养基、安慰剂等。

TSB(Tryptone Soy Broth Medium):胰酪大豆胨液体培养基,用于真菌和需氧菌培养。

安慰剂:是一种“模拟的无菌原料药”。其物理特性与无菌原料药相似,但无促生长作用。

FTM(Fluid Thioglycollate Medium):硫乙醇酸盐液体培养基,用于厌氧菌和需气菌培养。

最差状况:一组条件,包括工艺限度和环境限度,也包括那些可能引起工艺或产品失败的机会,但这些条件不一定会引起产品或工艺失败。

12. 参考法规与指南

[1]《药品生产质量管理规范》(2010 版)及附录;

[2]《中华人民共和国药典》(2015 版)中国医药科技出版社;

[3] PDA technical Report No. 22 Revised Process Simulation for Aseptically Filled Products;

[4] PDA technical Report No. 28 Revised Process Simulation Testing for Sterile Bulk Pharmaceutical Chemicals;

[5] PDA technical Report No. 44 Quality risk management for aseptic processes;

[6] PIC/S Recommendation on the Validation of Processes;

[7] ICH Q9 Quality Risk Management;

[8] WHO Technical Report Series, No. 937。

附件 3

无菌工艺模拟试验指南(无菌制剂)

1. 目的

为指导和规范无菌制剂生产企业开展无菌工艺模拟试验,充分评价无菌制剂产品生产过程的无菌保障水平,确保无菌制剂的安全性,依据《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》及附录,制定本指南。

2. 定义

本指南所述的无菌工艺模拟试验,是指采用适当的培养基或其他介质,模拟制剂生产中无菌操作的全过程,评价该工艺无菌保障水平的一系列活动。

3. 范围

3.1 本指南涵盖了无菌工艺模拟试验的基本要求、不同工艺模式的相应要求、试验的基本流程和结果评价等内容,适用于无菌制剂的无菌工艺验证。

3.2 本指南所述条款是在现有无菌工艺技术基础上提出的相关要求,旨在规范企业开展无菌工艺模拟试验活动。在科学的基础上,鼓励新技术、新设备的引入,进一步提高无菌制剂的无菌保障水平。

4. 原则

在对无菌生产工艺充分认知和生产经验累积的基础上,应结合工艺、设备、人员和环境等要素定期开展无菌工艺模拟试验,以确认无菌生产过程的可靠性。开展无菌工艺模拟试

验应遵循以下原则：

4.1 对无菌生产过程实施风险评估，识别生产过程风险点。评估结果应在试验方案设计时给予考虑。

4.2 应充分考虑硬件装备水平与无菌风险的关联性，结合无菌生产过程所涉及到的工艺、设备、人员以及操作时限等因素针对性开展模拟试验。尽可能模拟实际无菌生产全过程。应特别关注暴露操作、人工干预等高风险过程。采用良好设计且受控的无菌灌装系统，特别是自动化的系统如吹灌封、隔离器等，污染率可大幅度降低。

4.3 如在同一生产线生产不同剂型和容器规格的产品，应考虑模拟试验方案对各产品无菌工艺过程的适用性。应对有显著差异的无菌工艺过程开展模拟试验。采用风险评估的方式统筹考虑该生产线生产使用的容器类型、规格大小，产品类别，灌装速度、过程中断等环节，进行试验方案的设计。

5. 无菌制剂生产工艺及模拟范围

无菌生产工艺通常包含：经除菌过滤或其他方法获取无菌药液或无菌粉末，在无菌条件下进行液体灌装或粉末分装，容器密封。冻干制剂在液体灌装的基础上增加了冷冻干燥过程。

无菌工艺模拟试验应从无菌操作的第一步开始，直至无菌产品完全密封结束。如果在产品制备阶段采用了无菌工艺，此部分工艺也应作为模拟验证的一部分。对于全过程无菌生产（如配制后不能除菌过滤）的产品，无菌工艺模拟还应涵盖原液配制、半成品配制等无菌操作过程。企业应根据风险评估确定无菌工艺模拟试验的起始工序。

6. 模拟试验方案的设计及实施过程要求

模拟试验是一个系统性工程，通过模拟无菌生产工艺全过程，证实生产过程中无菌保障措施的有效性。应从以下几方面关注模拟试验的设计与实施：

6.1 无菌工艺模拟试验的前提条件

在无菌工艺模拟试验之前应确认与无菌工艺相关的支持性系统和灭菌系统等验证已完成，并达到了可接受的标准。

6.1.1 工艺设备、公用系统和辅助设施已按照预期完成了设计、安装、运行确认及与无菌生产有关的性能确认。

6.1.2 已对工艺设备、公用系统、辅助设施，如高压灭菌设备、配液罐、隧道烘箱等的灭菌方法完成了相应的验证。物料及厂房、设施所使用消毒剂及消毒方式完成了相关的验证。

6.1.3 药液及产品接触的气体、设备组件、容器、器具等灭菌工艺或除菌工艺的验证已经完成。

6.1.4 无菌生产区域的气流及环境达到了设计要求，并能稳定运行。但不得采用对环境或者器具进行过度灭菌或消毒的方式提高无菌保证水平。

6.1.5 根据无菌生产工艺要求建立了相关受控操作文件。

6.1.6 参与无菌工艺模拟试验的人员接受了药品 GMP、无菌更衣、无菌操作、微生物知识的培训以及通过实施模拟试验资格的确认。

6.1.7 进入无菌洁净区的全部人员通过了更衣程序的确认，并采用文件或其他措施，确认了每位参与者可进入的区域和其所允许的无菌操作项目。

6.2 基于风险的方案设计

模拟试验方案设计应结合无菌生产工艺，尽量与实际无

菌操作过程保持一致，以求试验结果真实反映生产过程的无菌保障水平。

6.2.1 无菌生产工艺的风险评估

无菌生产工艺的设计基于对产品特性、工艺技术和无菌保证措施的认知和经验的累积。设计模拟试验方案前应对无菌生产过程开展系统性风险评估，以充分识别无菌生产过程中潜在风险点。

6.2.2 模拟试验方案设计时，应重点考察和评估高风险的无菌操作过程。无菌生产工艺的暴露操作是影响最终产品无菌特性的重要环节，如设备（或管道）的无菌连接、无菌容器的转运和更换、灌装等关键操作。模拟试验方案设计应考察以上过程无菌保证措施的有效性。

6.2.3 证实人员的无菌操作能力能够满足无菌生产要求，是实施模拟试验的目的之一。进行模拟试验方案设计时，应结合工艺过程中的暴露操作环节，重点考察有人员参与的关键操作，评价人员无菌操作素养和防护措施的可靠性。

6.3 模拟介质的选择与评价

6.3.1 模拟介质的选择

应结合被模拟产品的特点以及模拟介质的可过滤性、澄清度、灭菌方式等选择合适的模拟介质。不应选择具有抑菌性的模拟介质，以确保模拟试验结果的可信度。通常可采用的模拟介质包括促进微生物生长的培养基和安慰剂。

6.3.2 培养基的选择

6.3.2.1 胰酪大豆胨液体培养基（TSB）是一种广谱性培养基，特别对无菌工艺环境中源自人体的细菌、芽孢和真菌有良好的促生长效果，是无菌工艺模拟试验常用的培养基。

6.3.2.2 如果产品需充入惰性气体、储存在无氧条件,无菌操作在严格的厌氧环境中进行时(即氧气浓度低于0.1%)。应评估是否采用厌氧培养基,如硫乙醇酸盐液体培养基(FTM)或其他适宜的培养基。在厌氧的无菌工艺环境监控中反复发现厌氧微生物或在产品无菌检查中发现厌氧微生物时,需评估增加厌氧培养基。

6.3.2.3 用于模拟抑菌性产品的培养基,如有必要需评估抑菌性产品残存对其促生长能力及模拟试验结果的影响。

6.3.2.4 对于包含动物来源成分的培养基,应考虑培养基引入外源性病毒污染的风险,如BSE(可传染性海绵脑病)/TSE(疯牛病)的风险,亦可选用植物来源的培养基。

6.3.3 培养基的配制

6.3.3.1 模拟试验的培养基应在适宜区域进行准备,需注意培养基粉尘在环境中的扩散,以及设备表面的残留引发的微生物滋生。通常按照药典要求或厂商提供的配制方法配制培养基。配制后的培养基应尽快灭菌或除菌过滤。

6.3.3.2 培养基在模拟试验前应恢复至室温。即用型无菌液体培养基储存条件和使用条件可遵循生产商要求。

6.3.4 培养基的除菌与灭菌

6.3.4.1 除菌过滤

由于培养基的特性与药液有差异,培养基除菌过滤的滤器型号可与产品使用的过滤器不同。如因颗粒或生物负载较大等原因引起除菌过滤器的堵塞时,可增加预过滤步骤。

需考虑降低非无菌培养基中细菌和霉菌生长的风险,以避免微生物生长导致培养基过滤性能降低。此外除菌过滤的方式无法避免支原体污染,湿热灭菌或辐照灭菌有助于降低

该潜在风险,必要时可配合除菌过滤联合使用。

6.3.4.2 湿热灭菌

6.3.4.2.1 在湿热灭菌过程中,应考虑避免受热不均匀或灭菌不充分现象,应对该灭菌方式进行风险评估和验证,亦可使用无菌干粉或液体成品培养基。

6.3.4.2.2 灭菌过程应遵循生产商推荐的灭菌时间和温度的建议,并对灭菌过程予以验证。确保灭菌后培养基的促生长能力,避免过长时间及过热灭菌使培养基碳化造成其促生长性能的降低,应进行促生长能力试验。

6.3.4.3 辐照灭菌

使用辐照灭菌的培养基粉末,在适宜环境下进行配制等操作。辐照灭菌过程应经验证,并在产品质量报告中体现验证中所用的菌种和剂量等信息。

6.3.5 培养基促生长能力试验

6.3.5.1 应考虑在无菌工艺模拟试验开始前及 14 天培养后按照现行中国药典方法对培养基进行促生长试验。

6.3.5.2 根据所选择的培养基,按照中国药典要求进行促生长能力试验使用的菌种包括:白色念珠菌(CMCC98001)、黑曲霉(CMCC98003)、枯草芽孢杆菌(CMCC63501)、金黄色葡萄球菌(CMCC26003)、铜绿假单胞菌(CMCC10104)和生孢梭菌(CMCC64941)(必要时)等。除标准菌株之外,还可考虑加入环境监测和无菌检查中发现的典型微生物。促生长试验接种量应小于 100CFU,按照中国药典要求培养,以证明培养基能够支持微生物的生长。

6.3.6 其他模拟介质的选择及评价

6.3.6.1 其他模拟介质的选择

无菌粉末产品及特殊剂型产品，如悬浊液、软膏/乳膏/乳液/凝胶等，在无菌工艺模拟试验中会使用其他模拟介质，如安慰剂等。应根据剂型特点、生产工艺及设备选择适当的模拟介质。

模拟介质的流动性应类似于被模拟产品，易于进行灌装/分装等工艺操作。模拟介质还应具有易于灭菌，无抑菌性，易溶解等特性。常用模拟介质有聚乙二醇、乳糖、甘露醇、氯化钠、凡士林等。模拟介质的灭菌过程应经验证并提供相关报告，其内容包括灭菌方式对模拟介质特性有无不良影响，灭菌后的无菌性。模拟介质的包装形式应与被模拟物的包装形式一致或能充分代表该种包装形式。

6.3.6.2 其他模拟介质的评价

在使用模拟介质前应对其适用性进行确认，包括无菌试验、抑菌试验、溶解度试验等。抑菌试验通常使用枯草芽孢杆菌（CMCC63501）和白色念珠菌（CMCC98001）。除此之外，还应考虑加入环境和无菌检查中发现的典型微生物。无菌模拟介质由无菌注射用水分散，然后加入到无菌培养基中，达到模拟工艺选用的浓度范围，然后在每份培养基中接种 10 – 100CFU。阳性对照接种到不含无菌模拟介质的试管中，参照现行中国药典要求，培养 7 天所有试管应明显浑浊。

6.4 灌装数量及模拟持续时间

6.4.1 无菌工艺模拟灌装数量应足以保证评价的有效性及完成模拟方案中设计的各种干预活动。应通过风险评估对所设计的灌装数量、持续时间、模拟方式、预期收率作出合理说明。

6.4.2 生产批量小于 5000 支，模拟灌装批量至少与生产

批量相同;产品的生产批量在 5000 支至 10000 支,模拟灌装数量应与产品实际的生产批量相当;大规模生产,即产品的生产批量大于 10000 支,最低模拟灌装数量应不得低于 10000 支;对于超大批量的生产规模,例如大于 100000 支,则应考虑适当增加模拟的灌装数量;如采用密封性生产设备,可适当降低模拟数量。

6.5 容器装量

容器中培养基灌装体积应考虑适宜微生物生长的需要和容器内表面覆盖的要求,灌装体积不必与产品相同,但合适的灌装量既应保证产品通过倒置和旋转接触到所有内表面并有足够的氧气支持微生物的生长,又应利于对培养基的观察。

6.6 模拟试验方法的选择

在灌装培养基期间应模拟所有类型和规定数量的干预。模拟试验应包含生产的初始、结束阶段和干预发生的时刻。大规模生产时,模拟试验方法可采用但不限于以下几种方式:

6.6.1 培养基与空瓶切换

模拟试验的持续时间和实际生产相当,培养基灌装数量少于实际批量,模拟试验在培养基灌装和空瓶运行间切换。在正常生产条件下应模拟灌装足够数量的培养基瓶子,以保证能够准确反映实际生产的污染风险。在不灌装培养基期间,灌装线穿插运行空容器。该方式能全面评估人员、操作和生产环境。

6.6.2 培养基与无菌注射用水切换

模拟试验的持续时间和实际生产相当,培养基灌装数量少于实际批量,模拟验证在培养基灌装和注射用水灌装间切换。此种方式比实际生产更复杂,同时存在注射用水稀释部

分培养基导致促生长性能下降的风险，应通过促生长试验证明其有效性。

6.6.3 培养基灌装与设备空转的切换

模拟试验的持续时间和实际生产相当，培养基灌装数量少于实际批量，模拟试验在培养基灌装和设备空转运行间切换。应模拟足够数量的培养基产品，以保证能够准确反映实际生产的污染风险。在不灌装培养基期间灌装线继续空转运行，模拟正常生产操作状态。该方式也能全面评估人员、操作和生产环境。

6.6.4 生产结束后模拟

这是在一批产品生产结束后，直接进行培养基灌装的方式，如果采用该方式应注意相关风险。此方式因存在局限性，可作为一种补充方式，仍应对设备组装、启动和开始灌装等无菌操作进行模拟。对于可能产生抑菌性影响的情况，不推荐使用本方式。

6.7 最差条件的选择

最差条件并不是指人为创造的超出允许范围的生产状况和环境。为了确认无菌工艺风险控制的有效性，应通过风险评估并结合无菌生产工艺、设备装备水平、人员数量和干预等因素来设计模拟试验最差条件。包括但不限于以下方面：

6.7.1 人员

应充分考虑人员及其活动对无菌生产工艺带来的风险。如模拟生产过程的最多人数，当操作人员数量减少可能导致其他方面污染风险增加时，则此类条件也视为最差条件之一。参与人员应包括日常参与到无菌生产的全部人员，如生产操作、取样、环境监测和设备设施维护人员，同时应考虑以上人

员交叉作业、班次轮换、更衣、夜班疲劳状态等因素。

6.7.2 时限

在条件允许的情况下，适当考虑模拟实际生产操作过程中房间、设备、物料消毒或灭菌后放置的最长时间及最长的工艺保留时限等，如设备设施、分装容器、无菌器具灭菌后最长的放置时间等。

6.7.3 灌装速度

模拟试验应涵盖产品实际灌装速度范围，基于无菌风险的角度分析评价灌装速度对工艺过程及其他方面的影响程度。例如采用最慢的灌装速度、最大的容器用以模拟最长暴露时间；或采用最快的灌装速度、最小的容器时，用以模拟最大操作强度/难度。

6.7.4 环境

无菌工艺模拟试验期间环境的消毒处理应依据正常生产期间的消毒方法进行，避免过度消毒及消毒剂的过度使用。

6.8 干预

6.8.1 概念

干预是指由操作人员按照相关规定参与无菌工艺生产的所有操作活动。干预可分为固有干预和纠正性干预。固有干预是指常规和有计划的无菌操作，如装载胶塞，环境监控，设备安装等；纠正性干预是指对无菌生产过程的纠正或调整，如生产过程中清除破碎的瓶子，排除卡住的胶塞，更换部件、设备故障排除等。

6.8.2 原则

应对无菌生产过程中各种允许的干预活动进行文件化管理，明确规定正常生产中允许的干预活动。模拟试验中干预

设计应与实际的生产活动保持一致，模拟试验不应挑战不合理的干预，以证明其合理性。在模拟试验方案中应制定干预清单和实施计划，模拟试验时逐一实施并记录。

6.8.3 模拟类型及频次

6.8.3.1 无菌模拟试验方案中应明确规定固有干预、纠正性干预的频次、类型及复杂程度（如简单干预：倒瓶剔除等；复杂干预：灌装机泵及针头装配、设备故障维修等）。

6.8.3.2 固有干预及经常发生的纠正性干预一般应在每次模拟中都实施，偶发性的干预可周期性地模拟，如无菌生产过程意外暂停或重启、无菌状态下设备、设施偶发故障排除等。

6.8.3.3 模拟试验应设计并实施足够数量的纠正性干预。干预频次的设计应考虑实际生产情况，按比例覆盖模拟试验的全过程。

6.8.3.4 对于无菌取样、调整装量过程，均应考虑在分装的前、中、后阶段进行。

6.8.4 人员

实施干预的人员（应包括操作、维修人员等）应经过相关的培训和考核，并能按规定的程序实施各种干预。标准化的、简单的固有干预可由部分操作人员实施并据此评价其他人。对于复杂操作，如装配灌装机等，每个从事该操作的人员都应在验证过程中模拟，操作条件不应优于日常生产的操作条件。

6.8.5 干预后产品（容器）的处理

实际工艺中如明确规定受干预影响的产品（容器）应从生产线上剔除，在模拟试验时也可剔除。模拟试验时产生的这类产品（容器）可不培养，但不培养的容器应予以记录并评

估其合理性。如在干预发生前已经密封,在日常生产中按规定不需要剔除的产品,模拟试验时也应保留、培养并纳入评估。

6.8.6 记录

模拟试验过程中的所有干预必须记录。纠正性干预记录的内容至少应包括纠正性干预的类型、位置、次数;固有干预记录至少包括干预内容和发生频率。

6.9 容器规格

一条灌装线上有多种规格容器时,应进行风险评估选择模拟的容器。一般选择最小和/或最大尺寸的容器进行培养基灌装模拟试验。通常采用无色透明的容器代替不透明或棕色的容器。

6.10 培养与观察

6.10.1 培养前的容器检查

模拟试验中密封缺陷产品的剔除工艺应采用日常生产的剔除工艺。除密封缺陷的产品外,其他外观缺陷、灌装量异常的模拟产品也应进行培养。

6.10.2 培养条件

6.10.2.1 在培养前,一般应对模拟灌装产品进行颠倒、轻摇以使培养基接触所有内表面,或倒置培养培养时间至少14天,可选择两个温度进行培养:在20℃—25℃培养至少7天,然后在30℃—35℃培养至少7天。如选择其他培养计划,应有试验数据支持所选培养条件的适用性。在整个培养期间应连续监控培养温度。

6.10.2.2 如实际生产过程中,分装容器内需要填充惰性气体,在模拟试验过程应考虑用无菌空气替代。替代无菌空

气应通过与惰性气体相同的管道系统以确保完全模拟惰性气体的使用过程。如必须采用惰性气体用以模拟厌氧无菌工艺(氧气浓度低于0.1%)及培养厌氧微生物,应确认惰性气体与培养基的组合是否支持相应微生物的生长。

6.10.3 培养后的检查

培养结束后,应对所有模拟灌装产品逐支进行无菌性检查,通常应在合适的照度下进行目视观察。

在培养期间,应定期观察培养基的培养情况,如在培养期间发现异常情况时应做进一步调查。

如在培养后检查中发现密封缺陷的灌装产品,应进行适当的原因调查并采取纠正措施。

当灌装不透明的容器,应考虑将转移至透明容器观察的可能性,以确保阳性容器的发现。

6.11 计数与数量平衡

为保证模拟试验结果的准确性,应对各个阶段的模拟灌装产品进行准确计数:包括灌装、培养前检查、培养后检查的数量等。数量应平衡,如发现不平衡,应调查原因并判断本次模拟试验是否有效。

6.12 环境(包括人员)监控

6.12.1 环境监控方案设计

应通过风险评估确定日常生产环境监控的各要素,如取样点、取样对象、取样频率、警戒和纠偏标准、实施方法等。

模拟试验时应以日常生产的环境监控方案为基础,模拟生产状况,包括采样仪器、耗材的转移、消毒等,任何异于日常环境监控的情况都应有说明和记录。

与实际生产工艺相比,模拟试验中的环境监控应考虑增

加额外的监测环节,如人员监测。

6.12.2 环境监控数据处理

环境(包括人员)监控的数据结果用于评估模拟生产过程中的环境条件是否适宜于生产。当模拟试验出现阳性结果时,环境监测数据可用于进行根本原因的调查。

模拟试验时发生的环境偏差并不是模拟试验成功的否决条件,是否通过试验取决于调查的结果。环境监测结果异常时,即使试验结果成功,也应进行必要的调查和纠正。即使最终决定在环境监控结果超出纠偏标准时无菌工艺模拟试验依然通过,也不意味着日常生产可以在同等环境偏差的条件下进行。

6.13 人员因素

所有被授权在生产时进入无菌灌装间的人员,包括操作人员、观察人员和维修人员等,每年至少参加一次成功的无菌工艺模拟试验。

模拟试验方案的设计、实施及微生物污染调查应有具备微生物方面专业知识的人员参与。

6.14 不同剂型应考虑的特殊因素

6.14.1 冻干制剂

6.14.1.1 冻干过程的进箱、冻干、出箱操作是冻干制剂无菌工艺一部分,因此应在无菌工艺模拟试验中模拟产品的冻干操作过程。冷冻可能使培养基捕获的微生物受损,影响其生长,因此方案设计时应给予考虑和评估。如影响明显,则不推荐模拟冷冻过程。模拟冻干时,必须考虑真空度、维持时间及温度。一定温度下的真空度会使培养基沸腾,应避免这种情况的发生。

6.14.1.2 模拟冻干操作过程有以下两种模式，企业应基于风险评估设计模拟的方式。

6.14.1.2.1 缩短维持时间模式

即培养基灌装到容器中，半压塞，将容器转移至冻干机内，在冻干机箱体内部分抽真空，维持真空状态的时间短于实际冻干周期，然后箱体破空（可依据产品特性设计破空次数），在冻干机内完全压塞。应当有预防性措施确保培养基保持在有氧状态以免阻碍微生物生长的情况发生。

此模式关注了风险最大的装载和压塞操作，但模拟冻干的时间较短，可能导致污染风险低于正常生产。

6.14.1.2.2 全程维持时间模式

即培养基灌装到容器中，半压塞，将容器转移至冻干机内，模拟正常的生产的冻干时间，在冻干机箱体内全部或部分抽真空，箱体破空，在冻干机内完全压塞，转移至下道工序密封。

此种模式为全程模拟，和实际生产一致。但应关注长时间真空可能导致培养基水分挥发过度，可能降低微生物回收率，且较为费时。

6.14.1.3 应基于风险评估设计模拟试验时培养基在冻干机内放置的位置。

6.14.1.4 抽真空后，通常应采用无菌空气代替惰性气体平衡腔室压力，以利于 TSB 培养基支持微生物的生长。

6.14.2 悬浊液

6.14.2.1 悬浊液用于不溶性无菌产品，如一些抗生素、疫苗和皮质激素。悬浊液模拟应包含悬浊液使用的工艺及相应的无菌操作。其他具有特殊工艺的悬浊液，模拟程序应该

考虑其特殊性。

6.14.2.2 模拟程序应该包括悬浊液生产的特征步骤，如安慰剂的灭菌，无菌粉末的加入和悬浊液的混合等。与液体制剂模拟差别最大之处在于无菌条件下，将无菌模拟介质粉末加入到液体制剂过程。

6.14.2.3 悬浊液的无菌操作与溶液制剂的无菌操作方法类似，但由于悬浊液剂型配制的步骤，会相应增加搅拌器、缓冲罐、管路以及相应的无菌操作等特别之处。上述步骤均应在模拟试验中体现。

6.14.3 软膏/乳膏/乳液/凝胶

6.14.3.1 无菌软膏/乳膏/乳液/凝胶与溶液或悬浊液产品无菌工艺模拟试验类似。模拟过程应涵盖实际操作的工艺。尽量采用被模拟产品的工艺和无菌操作方式。可增加增稠剂等模拟介质使其更接近被模拟产品特性。

6.14.3.2 无菌软膏的模拟通常不同于西林瓶或安瓿瓶的设备上进行。模拟的基本方法是类似于其他剂型的。

6.14.3.3 对于软膏/乳膏/乳液/凝胶产品的模拟特点在于容器的检查时，模拟介质的转出观察需要特别注意。

6.14.4 粉末制剂（无菌粉末分装）

6.14.4.1 无菌产品配方中加入其他无菌物质的过程应被模拟，例如混合、研磨、分装以及其他工序。

6.14.4.2 粉末灌装设备与液体灌装设备差异很大，模拟时常包含液体和/或粉末两种无菌工艺操作。

6.14.4.3 阴性对照

如粉末模拟试验用到无菌液体和无菌模拟介质粉末两种工艺操作，可采用单独模拟一些液体容器作为阴性对照。

粉末无菌工艺模拟试验中模拟介质的模拟可能引起尘埃粒子检测数据超标，可参考实际生产经验，记录与分析粒子粒径，分析粉末灌装时是否会引起尘埃粒子监测数据浮动。

6.14.5 其他剂型

其他一些不常见的剂型，如吸入剂、气雾剂和植入剂等，可参考本指南提供的设计理念，以满足这些剂型的具体要求。

6.15 方案的实施

应依据方案，建立详细的用于实施模拟试验的批记录。批记录的格式应与产品的批生产记录格式相同，包括所有与试验相关信息和操作人员确认签字及原始记录等。方案及批记录应得到质量管理部门的批准，验证实施过程除了严格按照方案及批记录的要求执行外，还应关注以下几方面的因素：

6.15.1 产品容器、胶塞、接触产品的设备和部件应按SOP准备。

6.15.2 为了便于偏差调查，可对完成密封后的模拟产品包装单元进行编号，每一组编号用于追溯到无菌工艺模拟试验的时间及相应的操作。

应对无菌工艺模拟试验过程进行相应的过程监控，确保过程符合方案和批记录的要求。应详细准确记录模拟试验中实施的各种干预，可采取观察或录像（电子采集）等技术对模拟生产的关键过程进行详细记录。

6.15.3 无菌工艺模拟结束，应对与模拟介质接触的设备、容器、部件等进行有效清洁，防止模拟介质残留造成微生物滋生。

6.15.4 模拟试验的结果、评估和结论应形成书面报告并经质量管理部门批准。根据实施记录，为通过模拟验证的人

员颁发确认书并规定有效期限。

7. 可接受标准与结果评价

无菌工艺模拟试验可接受标准应当遵循现行 GMP 无菌药品附录中的有关规定。

7.1 出现任何阳性均应进行彻底、规范的调查;在科学评估的基础上采取适当的纠偏措施。

7.2. 即使每次模拟试验的污染率都符合可接受标准,如果连续进行的模拟试验批中反复出现阳性可能意味着无菌生产工艺存在系统性问题,必须得到有效解决。

8. 污染调查及纠正措施

8.1 无菌工艺模拟试验出现的任何污染样品,均可视为偏差并彻底调查,并为改进无菌工艺提供数据支持。污染调查流程及方法应在方案中明确规定。

8.2 可通过查看无菌工艺模拟试验的录像或现场记录,还原模拟试验过程中人员操作行为、干预及设备运行等真实状况。对无菌工艺模拟试验实施过程相关的所有记录进行详细调查,并关注各种偏差、验证、变更等。

8.3 所有偏离原始验证状态情况均应逐一评估并说明。检查所有相关人员的培训和资质确认记录。

8.4 建议对模拟试验中发现的微生物进行鉴别,以便开展污染途径调查,并列入企业微生物菌种库。

8.5 调查的关键是查找污染来源,结合调查需要,应制定一个完整的取样和微生物鉴别计划,调查过程应有记录并归档。调查结果应形成书面报告并得到质量管理部门的批准。

8.6 如调查找到明确的原因,应制定纠正预防措施,并再次进行模拟试验,以证明措施的有效性。如调查无法找到根

本原因，应对生产工艺过程的无菌控制开展系统性评估，在现有模拟试验方案的基础上增加取样点和频次，以获得更多数据支持原因调查，同时应适当增加试验批次。

9. 模拟试验的周期与再验证

9.1 新建无菌生产线，在正式投产之前，每班次应当连续进行 3 次合格的模拟试验。

9.2 正常生产期间应当按照每条生产线每班次每半年进行一次试验，每次至少一批。对于因其他原因停产一定周期的生产线，在恢复正式生产前应进行无菌工艺模拟试验。

9.3 如是再验证，日常生产中，针对微生物污染事件而制定了纠正措施，在模拟试验时，可对纠正措施的有效性给予确认。本指南推荐在某些情况下，可适当考虑挑战无菌生产周期的末端。

9.4 空气净化系统、生产用设备、无菌生产工艺及人员重大变更，或设备的重大维修后，应通过风险评估确定无菌工艺模拟再试验的批次数。

9.5 应充分评估生产线的风险，在发现设施、人员、环境或工艺的持续监测出现不良趋势或无菌不合格时，也应考虑再次进行模拟试验。

10. 无菌工艺模拟试验的局限性

10.1 成功的无菌工艺模拟试验是允许正式生产的必要条件，但应注意其局限性。

10.2 以现行药品 GMP 法规要求为准则，评价无菌生产过程的法规符合性，低于规范要求的无菌工艺过程，不能通过模拟试验来证实其无菌控制的合理性。

10.3 虽然可通过培养基模拟灌装试验来评估无菌生产

工艺的可靠性。但当产品无菌检查出现阳性时,不能以模拟灌装试验结果,排除生产过程所带来的污染可能性。

11. 术语

无菌生产工艺:物料、器具经过灭菌处理,并在无菌防护下加工获得最终产品,且产品装入其最终容器后不再进行任何灭菌处理。

无菌工艺模拟试验:正常生产的灌装程序,用模拟介质代替产品,来模拟无菌生产的试验过程。

TSB(Tryptone Soy Broth Medium):胰酪大豆胨液体培养基,用于真菌和需氧菌培养。

FTM(Fluid Thioglycollate Medium):液体硫乙醇酸盐培养基,用于厌氧菌和需气菌培养。

最差状况:一组条件,包括工艺限度和环境限度,也包括那些可能引起工艺或产品失败的机会,但这些条件不一定会引起产品或工艺失败。

好氧微生物:微生物能在新陈代谢中利用氧作为最终的电子接受体,只有在有氧的存在下微生物才能够生长。

厌氧微生物:微生物在新陈代谢中,不能利用氧作为最终的电子接受体,只有在缺氧的存在下微生物才能够生长。

CFU:菌落形成的个体,有单一或多个细胞形成的可见结果的微生物生长体。

阳性:在培养之后,测试的样品出现可以明显发现的微生物生长。

班次:工作和生产的预订周期,通常少于 12 小时,工人进行换班。

安慰剂:没有促生长作用的其他介质。

12. 参考法规与指南

[1]《药品生产质量管理规范》(2010 版)及附录;

[2]《中华人民共和国药典》(2015 版)中国医药科技出版社;

[3] PDA technical Report No. 22 Revised Process Simulation for Aseptically Filled Products;

[4] PDA technical Report No. 28 Revised Process Simulation Testing for Sterile Bulk Pharmaceutical Chemicals;

[5] PDA technical Report No. 44 Quality risk management for aseptic processes;

[6] PIC/S Recommendation on the Validation of Processes;

[7] ICH Q9 Quality Risk Management;

[8] WHO Technical Report Series, No. 937。

食品药品监管总局
关于印发药品生产现场
检查风险评定指导原则的通知
食药监药化监

〔2014〕53 号

各省、自治区、直辖市食品药品监督管理局，新疆生产建设兵团食品药品监督管理局：

为进一步强化药品生产监督管理，规范和指导《药品生产质量管理规范》现场检查工作，统一检查和评定标准。总局组织制定了《药品生产现场检查风险评定指导原则》，现予印发，请遵照执行。

国家食品药品监督管理总局

2014 年 5 月 13 日

药品生产现场检查风险评定指导原则

药品监督管理部门对在企业现场检查中发现的缺陷应根据本指导原则进行分类，附件列举了部分缺陷事例及其分类情况，旨在规范药品检查行为，指导药品检查机构（人员）对发现的缺陷进行科学评定。

本指导原则适用于药品监督管理部门组织的药品 GMP 认证检查、跟踪检查等检查工作；在药品飞行检查中，涉及药品 GMP 执行情况的，也可参照本指导原则进行检查和判定。

一、缺陷的分类

缺陷分为“严重缺陷”、“主要缺陷”和“一般缺陷”，其风险等级依次降低。（具体举例见附件 1～3）

（一）严重缺陷

严重缺陷是指与药品 GMP 要求有严重偏离，产品可能对使用者造成危害的缺陷。属于下列情形之一的为严重缺陷：

1. 对使用者造成危害或存在健康风险；

2. 与药品 GMP 要求有严重偏离，给产品质量带来严重风险；

3. 有文件、数据、记录等不真实的欺骗行为；

4. 存在多项关联主要缺陷，经综合分析表明质量管理体系中某一系统不能有效运行。

（二）主要缺陷

主要缺陷是指与药品 GMP 要求有较大偏离的缺陷。属

于下列情形之一的为主要缺陷：

1. 与药品 GMP 要求有较大偏离，给产品质量带来较大风险；

2. 不能按要求放行产品，或质量受权人不能有效履行其放行职责；

3. 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。

（三）一般缺陷

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

二、产品风险分类

企业所生产的药品，依据风险高低分为高风险产品和一般风险产品。

（一）高风险产品

以下产品属高风险产品：

1. 治疗窗窄的药品；

2. 高活性、高毒性、高致敏性药品（包括微量交叉污染即能引发健康风险的药品，如青霉素类、细胞毒性、性激素类药品）；

3. 无菌药品；

4. 生物制品（含血液制品）；

5. 生产工艺较难控制的产品（是指参数控制的微小偏差即可造成产品不均一或不符合质量标准的产品，如：脂质体、微球、某些长效或缓释、控释产品等）。

（二）一般风险产品

指高风险产品以外的其他产品。

三、风险评定原则

对现场检查所发现的缺陷，应根据其缺陷严重程度以及产品风险分类，综合判定其风险高低。

风险评定应遵循以下原则：

（一）所评定的风险与缺陷的性质和出现次数有关。

（二）所评定的风险与产品风险类别有关。

（三）所评定的风险与企业的整改情况有关。

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。

四、检查结果判定

检查结果判定按照《关于印发药品生产质量管理规范认证管理办法的通知》（国食药监安〔2011〕365 号）第 24 条有关规定处理。

附件：1. 严重缺陷（举例）

2. 主要缺陷（举例）

3. 一般缺陷（举例）

附件 1

严重缺陷(举例)

本附件列举了部分严重缺陷,但并未包含该类缺陷的全部。

一、厂房

(一)空气净化系统生产需要时不运行。

(二)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。

(三)高致敏性药品(如青霉素类)或生物制品(如卡介苗或其他用活性微生物制备而成的药品),未采用专用和独立的厂房。

(四)洁净区内虫害严重。

二、设备

(一)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。

(二)纯化水系统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药品质量受到影响。

(三)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。

(四)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。

三、生产管理

(一)无书面的工艺规程或工艺规程与注册要求不一致。

(二)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。

(三)伪造或篡改生产和包装指令、记录,或不如实进行记录。

四、质量管理

(一)没有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。

(二)产品未经质量管理部门放行批准即可销售。

(三)原辅料与包装材料未经质量管理部门事先批准即用于生产,产品已放行。

五、原辅料检验

伪造/篡改或不如实记录检验结果。

六、成品检验

(一)质量标准内容不完整。

(二)批准放行销售前,未按照质量标准完成对成品的全项检验。

(三)伪造/篡改或不如实记录检验结果/伪造检验报告。

七、记录

伪造/篡改记录或不如实进行记录。

八、无菌产品

(一)产品灭菌程序未经验证。

(二)未做培养基灌装试验或未模拟全部无菌生产工艺进行培养基灌装试验以证明无菌灌装操作的有效性。

(三)培养基灌装试验失败后仍继续进行无菌灌装生产。

(四)未对首次无菌检查不合格进行彻底调查,就根据复试结果批准放行产品。

附件 2

主要缺陷举例

本附件列举了部分主要缺陷，但并未包含该类缺陷的全部。

一、人员

（一）聘用或委托无足够资质的人员履行质量管理部门或生产部门的职责。

（二）质量管理部门与生产部门人员不足，导致偏差或检验结果超标多次发生。

（三）与生产、质量管理有关的人员培训不足，导致多次发生相关的 GMP 偏差。

二、厂房

（一）存在可能导致局部或偶发交叉污染的空气净化系统故障。

（二）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。

（三）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。

（四）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）。

（五）原辅料取样没有足够的预防措施以防止原辅料取样中的污染或交叉污染。

（六）无微生物/环境监控的标准操作规程（SOP），易受污染的非无菌产品生产洁净区未设纠偏限度。

三、设备

（一）设备未在规定的工艺参数范围内运行。

（二）用于关键生产工艺的设备未经确认符合要求。

（三）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。

（四）与无菌产品接触的设备或管道垫圈不密封。

（五）关键设备无使用记录。

（六）专用生产设备的清洁方法（包括分析方法）未经验证。

四、生产管理

（一）关键生产工艺的验证研究/报告内容不完整（缺少评估/批准）。

（二）无清场操作规程/清洁操作规程，或该规程未经验证。

（三）工艺规程上的主要变更未经批准/无书面记录。

（四）生产中的偏差无书面记录，或未经质量管理部门批准。

（五）未对生产收率或物料平衡的偏差进行调查。

（六）未定期检查测量器具/无检查记录。

（七）不同的中间物料缺少适当的标识，易造成混淆。

（八）不合格的物料和产品标识、贮存不当，可能引起混淆。

（九）非自动化管理仓储系统，物料接收后，到质量管理部门批准放行期间，待包装产品、中间产品、原辅料和包装材料未能存放于待检区。

（十）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、原辅料和包装材料。

（十一）生产批量的变更未经有资质的人员准备/审核，或生产批量未在验证的范围之内变更。

（十二）批生产记录、批包装记录的内容不准确/不完整，易对产品质量造成影响。

（十三）无包装操作的书面规程。

（十四）包装过程中出现的异常情况未经调查。

（十五）打印批号、未打印批号的印刷包装材料（包括储存、发放、打印和销毁）控制不严。

五、质量控制

（一）设施、人员和检验仪器与生产规模不匹配。

（二）质量控制人员无权进入生产区域。

（三）无物料取样、检查和检验的 SOP 或相关 SOP 未经批准。

（四）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。

（五）偏差或超出趋势的情况未按照 SOP 正常调查并做书面记录。

（六）原辅料与包装材料未经质量管理部门事先批准即用于生产，但产品尚未放行。

（七）未经质量管理部门事先批准即进行重新加工/返工操作。

（八）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。

（九）有变更管理行为，但未建立变更控制程序。

（十）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。

(十一)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。

(十二)无自检计划/无自检记录。

六、原辅料检验

(一)企业接收物料后未在工厂内对每个容器中的原辅料通过核对或检验的方式确认每一个包装内的原辅料正确无误。

(二)质量标准未经质量管理部门批准。

(三)检验方法未经验证或确认。

(四)超过复验期的原料药未经适当复验即使用。

(五)一次接收的物料由多个批次构成,未考虑分开取样、检验与批准放行。

(六)对供应商的审计无文件记录。

七、包装材料检验

(一)质量标准未经质量管理部门批准。

(二)生产企业接收后,未在工厂通过核对或检验的方式来确认包材/标签正确无误。

八、成品检验

(一)成品质量标准未经质量管理部门批准。

(二)检验方法未经验证或确认。

(三)运输和贮存条件无 SOP 规定。

九、文件记录

(一)对供应商的审计无文件记录。

(二)成品的运输或储存条件无文件规定。

十、留样

未保存成品留样。

十一、稳定性

（一）稳定性考察数据不全。

（二）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。

（三）无持续稳定性考察计划。

（四）稳定性试验的检验方法未经验证或确认。

十二、无菌产品

（一）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。

（二）房间洁净度等级测试的采样点不够/采样方法不正确。

（三）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。

（四）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。

（五）纯化水与注射用水系统的维护不当。

（六）清洁与消毒计划不正确。

（七）最大限度减少污染或防止混淆的方式/预防措施不当。

（八）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。

（九）未考虑产品灭菌前的微生物污染水平。

（十）生产开始到灭菌或过滤之间的间隔时限未经验证。

（十一）培养基灌装规程不正确。

（十二）培养基灌装数量不足。

（十三）培养基灌装未模拟实际的生产情况。

（十四）培养基支持广谱微生物生长的有效性未经证实。

（十五）未做安瓿检漏试验。

（十六）无菌检查样品数量不足或不能代表一个完整的生产周期。

（十七）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。

（十八）未使用纯化水作为注射用水系统和纯蒸汽发生器的源水。

（十九）用于注射剂配制的注射用水未检验细菌内毒素。

（二十）注射剂用容器和内包装材料，其最终淋洗的注射用水未检验细菌内毒素，而这些容器和内包装材料不再进行除热原处理。

附件 3

一般缺陷举例

本附件列举了部分一般缺陷，但并未包含该类缺陷的全部。

一、厂房

（一）地漏敞口/无存水弯。

（二）液体和气体的管道出口处无标志。

（三）生产区内从事与生产无关的活动。

（四）休息、更衣、洗手和盥洗设施设置不当。

二、设备

（一）设备与墙面的间距太小而无法清洁。

（二）洁净区内固定设备的基座连接处未完全密封。

（三）长期或频繁使用临时性的方法和装置进行维修。

（四）有缺陷或不用的设备未移出或未贴上适当的标识。

三、清洁

书面清洁规程内容不完整，但厂区处于可接受的清洁状态。

四、生产管理

（一）原辅料与产品处理的 SOP 内容不完整。

（二）未严格限制未经授权人员进入生产区域。

（三）对接收物料的检查不完全。

五、质量管理

召回规程内容不完整。

六、原辅料检验

检验方法验证或确认的内容不完整。

七、包装材料检验

(一)运输和储藏规程内容不当。

(二)过期/报废包装材料的处理不当。

(三)一次接收的包装材料由多个批次构成,未考虑分开取样、检验与批准放行。

八、文件记录

(一)产品的记录/文件内容不完整。

(二)记录和凭证的保存时间不够。

(三)无组织机构图。

(四)清洁记录内容不完整。

九、留样

(一)无原辅料留样。

(二)成品或原料药留样数量不足。

(三)贮存条件不正确。

十、稳定性

(一)持续稳定性考察的批次不足。

(二)样品数量不足以完成检验。

十一、无菌产品

(一)未监测灭菌用蒸汽,以确保达到适当的质量要求且无添加的成分。

(二)进入洁净区和无菌生产区的最多人数控制不当。