

ICS 55.180.99
C 08



团 体 标 准

T/ GDPA xxxx—202x

广东省药用辅料生产质量管理工作的指南

Pharmaceutical Excipient GMP Guide of Guang Dong

(征求意见稿)

202X - XX - XX 发布

202X - XX - XX 实施

广东省药学会 发布

前 言

本标准按照GB/T1.1-2020《标准化工作导则 第一部分：标准化文件的结构和起草规则》给出的规则起草的。

本标准由广东省药品检验所（国家药品监督管理局药用辅料质量控制与评价重点实验室）、广东省药学会药用辅料专业委员会提出。

本标准由广东省药学会团体标准委员会归口。

本标准起草单位：广东省药品监督管理局，广东省药品检验所（国家药品监督管理局药用辅料质量控制与评价重点实验室），广东省医药合规促进会，国际药用辅料协会（中国）有限公司。

本标准主要起草人：吴群悦、李华、计周正、邓锋、陈旻、杨德忠、陈英、叶秀金、曹鸿挺、林孜，王粟明，卢焯雄，王淼、李艺、余少文、郭雅娟、王彩媚、林嗣翔、程蕴瑶、许慧。

本标准指导专家：翟铁伟、杨会英、肖新月、杨锐、邹玉婷、邓朝晖、陈佩毅、王海、邓沃铨。请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别这些专利的责任。

引 言

为促进广东省药用辅料高质量发展，提高生产企业生产质量管理水平，根据《中华人民共和国药品管理法》、《药品生产监督管理办法》的规定，以及《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》（国发〔2015〕44号）、《总局关于药包材药用辅料与药品关联审评审批有关事项的公告》（2016年第134号）等相关文件要求，以《药用辅料生产质量管理规范》（国食药监安〔2006〕120号）、《药品生产质量管理规范（2010年修订）》（卫生部令第79号）及其附录2《原料药》为基础，参照国际通用要求，制定本指南，为广东省药用辅料生产企业的生产质量管理工作提供技术指导。

本指南作为质量管理体系的一部分，旨在确定药用辅料生产企业实施辅料生产质量管理的基本要求，最大限度地降低辅料生产过程中污染、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药用要求的产品。

广东省药用辅料生产质量管理工作的指南

1 范围

本指南制订了广东省药用辅料生产企业生产质量管理工作的基本要求，指导企业建立药用辅料（以下简称“辅料”）质量管理体系。该体系涵盖影响辅料质量的所有因素，包括确保辅料质量符合预定用途的有组织、有计划的全部活动。

本指南适用于广东省药用辅料生产企业质量管理体系的建设与应用。

为了特殊用途而生产的药用辅料应符合其相应的预定用途要求，其额外要求不完全在本指南的覆盖范围内，如用于注射、眼用、吸入、开放性伤口的辅料，以及无菌及/或无热原的辅料。对其在相关药品生产方面的特殊要求，建议参考现行版药品生产质量管理规范的要求。

2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件，仅所注日期的版本适用于本文件。凡是不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

《药品生产质量管理规范（2010年修订）》（卫生部令第79号）及其附录2《原料药》

《药用辅料生产质量管理规范》（国食药监安[2006]120号）

3 术语和定义

下列术语和定义使用于本文件

3.1

批 Batch/lot

采用一个或一系列加工过程生产出的一定数量的质量和特性符合规定限度的均质原材料、中间产品、包装材料或最终产品。在连续工艺条件下，一批可以是指生产中质量和特性符合规定限度的特定的一段。批量也可以是一个固定的数量或是在一个固定的时间段内的生产量。

3.2

批号 Batch Number, Lot number

用以确定一个批次生产、加工、包装、编码和分发历史全过程的具有专一性的数字、字母/或符号的组合。

3.3 生产工艺 Batch Process

从各种起始物料生产药用辅料的制造过程。

3.4 批记录 Batch Records

用于记述每批辅料生产、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。

3.5 校准 Calibration

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。

3.6 洁净区 Clean Area

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。

3.7 计算机化系统 Computerized System

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。

3.8 污染 Contamination

在生产、取样、包装或重新包装、贮存或运输等操作过程中，物料、中间产品、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。

3.9 连续制造工艺 Continuous Manufacturing

一种连续供料生产产品的制造工艺。

3.10 受控文件 Controlled Documents

质量体系的组成部分，即为保证质量体系的有效运行，由质量部门批准颁发需企业各部门遵照执行的文件。

3.11 关键工艺 Critical Process

直接影响产品质量特征的生产工艺步骤。

3.12
关键质量属性 Critical Quality Attribute (CQA)

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。

3.13
交叉污染 Cross-Contamination

生产过程中一种原材料、中间产品或辅料产品对另一种原材料、中间产品或辅料产品的污染。

3.14
客户 Customers

包括用户、中间商、代理商和药用辅料供应链中的其他组织。

3.15
发运 Delivery and Transportation

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。

3.16
文件 Documents

本指南所指的文件包括质量标准、工艺规程、操作规程、记录、报告等。

3.17
中间控制 Intermediate Control

亦称过程控制，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。

3.18
中间产品 Intermediate Products

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。

3.19
阶段性生产 Intermittent Production

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。

3.20
物料 Materials

指原材料和包装材料等。辅料的原材料是指用于辅料生产的除包装材料以外的其他物料。

3.21
物料平衡 Material Balance

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。

3.22

包装材料 Material of Packing

辅料包装所用的材料，包括与辅料直接接触的包装材料和容器，以及印刷包装材料，但不包括发运用的外包装材料。

3.23

母液 Mother Liquor

结晶或分离后剩下的残留液。

3.24

检验结果超标 Out of Specification

检验结果超出法定标准及企业制定标准的所有情形。

3.25

印刷包装材料 Package Printing Material

指具有特定式样和印刷内容的包装材料，如标签、说明书、印字铝箔、印字纸桶等。

3.26

验证负责人 Person in charge of Validation

由企业指定负责验证工作的人员。验证负责人可以是项目中负责验证的人员，也可以是企业质量部门中主管验证的人员或质量部门的负责人。

3.27

预防性维护保养计划 Preventive Maintenance Plan

即计划性维护保养，指根据设备的特点和运行情况，为防止设备运行过程中出现故障而定期进行的维护保养活动。

3.28

待验 Quarantined

指原材料、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。

3.29

原材料 Raw Materials

除包装材料之外，辅料生产中使用的任何物料。

3.30

回收 Recycle

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。

3.31
放行 Release

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。

3.32
返工 Reprocessing

将某一生产工序生产的不符合质量标准的一批中间产品、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。

3.33
复验期 Retest Date

辅料贮存一定时间后，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。

3.34
退货 Return of Goods

将辅料产品退还给企业的活动。

3.35
重新加工 Reworking

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。

3.36
操作规程 Standard Operating Procedures

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

3.37
供应商 Suppliers

指物料、设备、仪器、试剂、服务等提供方，如生产商、经销商等。

3.38
工艺规程 Technological Procedure

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。

3.39
验证 Validation

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。

3.40
确认 Verification

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。

4 总则

- 4.1 企业应建立药用辅料（以下简称“辅料”）质量管理体系。该体系涵盖影响辅料质量的所有因素，包括确保辅料质量符合预定用途的有组织、有计划的全部活动。
- 4.2 本指南作为质量管理体系的一部分，旨在确定药用辅料生产企业实施辅料生产质量管理的基本要求，最大限度地降低辅料生产过程中污染、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药用要求的产品。
- 4.3 企业在生产质量的管理工作中，应坚持诚实守信，禁止任何虚假、欺骗行为。

5 质量管理

5.1 原则

- 5.1.1 企业应当建立符合辅料质量管理要求的质量方针，企业高层管理人员应承诺制订质量方针，并为实施和保持质量方针提供必要的资源，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。质量方针应：
- （一）包括对实施该指南、遵守法规要求和持续改进的承诺
 - （二）与企业员工开展沟通并获得理解
 - （三）定期审查
- 5.1.2 企业应当建立符合辅料质量管理要求的质量目标，质量目标应可测量，并与质量方针保持一致。企业高层管理人员应当确保实现既定的质量目标。

5.2 生产质量管理要求

5.2.1 质量保证是质量管理体系的一部分。企业应建立质量保证系统，包括建立完整的文件体系，以保证系统有效运行。

5.2.2 质量保证系统应当确保：

- （一）辅料的设计与研发参考本指南的要求；
- （二）生产管理和质量控制活动符合本指南的要求；
- （三）管理职责明确；
- （四）采购和使用的原材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）每批产品经质量管理负责人批准后方可放行；
- （九）在贮存、发运和随后的各种操作过程中有保证辅料质量的适当措施；
- （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。

5.2.3 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：
 - a) 适当的资质并经培训合格的人员；

- b) 足够的厂房和空间；
 - c) 适用的设备和维修保障；
 - d) 正确的原材料、包装材料和标签；
 - e) 经批准的工艺规程和操作规程；
 - f) 符合贮运条件的保障设施。
- (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，偏差均经过调查处理并记录；
- (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) 控制产品发运过程中的质量风险；
- (九) 建立产品召回系统，确保能够追溯任何一批已发运销售的产品；
- (十) 调查导致产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。

5.3 质量风险管理

5.3.1 质量风险管理是在整个产品生命周期中评估、控制、沟通和回顾审查药用辅料质量风险的系统过程。

5.3.2 企业应识别和记录可能影响辅料质量的风险，采取适当的行动降低风险至可接受水平，并开展风险回顾审查，以保证产品质量。

5.3.3 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风险水平相适应。

6 机构与人员

6.1 原则

6.1.1 企业应当建立与辅料生产相适应的管理机构，并制定组织机构图。

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。

6.1.2 质量管理部门应当参与所有与质量有关的活动，负责审核所有与本指南有关的文件；评估和批准关键物料供应商；确保原材料、包装材料、中间产品和成品在放行前符合质量标准；确保在产品放行前完成对批记录的审核；确保审核和批准所有与质量有关的变更；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；确保所有与产品质量有关的投诉已经过调查，并得到及时、正确的处理等。

6.1.3 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。

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。

6.1.4 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。质量管理部门人员不得将职责委托给其他部门的人员（取样职责除外）。

6.2 关键人员

6.2.1 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。质量管理负责人和生产管理负责人不得互相兼任。应确保质量管理负责人独立履行职责，不受企业负责人和其他人员的干扰。

6.2.2 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职责。企业负责人应定期进行评审，确保质量管理体系符合本指南的要求，以实现质量方针和质量目标。

6.2.3 生产管理负责人应当具有药学或相关专业学历或至少一年从事药用辅料或相关产品生产或质量管理的实践经验，接受过与所生产产品相关的专业知识培训。生产管理负责人主要负责确保按照登记工艺组织生产，确保厂房和设施良好运行，完成必要的验证工作，保证药用辅料的质量。

6.2.4 质量管理负责人应当具有药学或相关专业学历或至少两年从事药用辅料或相关产品生产或质量管理的实践经验，接受过与所生产产品相关的专业知识培训。质量管理负责人主要负责药用辅料质量管理，建立质量控制和质量保证体系，监督相关质量管理规范执行，确保质量管理体系有效运行；确保生产过程控制和质量控制符合相关法规要求、标准要求；确保药用辅料生产、检验等数据和记录真实、准确、完整和可追溯。

6.3 培训

6.3.1 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。

6.3.2 与辅料生产质量有关的所有人员上岗前都应当经过培训，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、技能和卫生的培训，并定期评估培训的实际效果。

6.4 人员卫生

6.4.1 企业应当对人员健康进行管理，并建立健康档案。直接接触辅料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。

6.4.2 企业应当建立人员卫生操作规程，并采取措施确保人员卫生操作规程的执行，最大限度地降低人员对辅料生产造成污染的风险。人员卫生操作规程至少应包括以下要求：

（一）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产品疾病的人员从事直接接触辅料的生产。

（二）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。

（三）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。

（四）进入洁净生产区的人员不得化妆和佩带不能被工作服覆盖的饰物。

（五）生产区、仓储区应当禁止吸烟和饮食，禁止存放食品、饮料、香烟和个人用品等非生产用物品。

（六）操作人员应当尽可能避免裸手直接接触辅料、与辅料直接接触的包装材料和设备表面，应确保防止对辅料造成污染。

（七）洁净区内的人数应当严加控制。

7 厂房与设施

7.1 原则

7.1.1 厂房和设施的设计、建造、改造和维护应当能够最大限度地避免污染、交叉污染、混淆和差错的风险，辅料生产、包装、检验和贮存所用的厂房和设施应便于清洁、操作和维护，并保持良好的状态。

7.1.2 企业应根据厂房和设施的用途进行风险评估，多产品共用的可行性应综合考虑辅料的特性、工艺和预定用途等因素进行评估。应当能够最大限度地降低物料或产品遭受污染的风险。当现有的控制措施不能有效地将污染风险降至最低时，应实施其他措施，并形成文件。

7.1.3 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。

7.1.4 厂房和设施的维护、清洁和消毒应当有相应的操作规程，并保存相应的操作记录。

7.2 生产区

7.2.1 应根据辅料的用途和特点确定生产厂房和设施的洁净度级别要求，并采取相应的控制措施。非无菌辅料精制、干燥、粉碎、包装等生产操作的产品暴露环境应当参照现行版《药品生产质量管理规范》规定的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。无菌辅料生产所需的洁净区的设计须符合相应的洁净度要求，可按照现行版《药品生产质量管理规范》《中华人民共和国药典》等规定设置。

7.2.2 应当根据辅料的特性、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，保证辅料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。

7.2.3 对受控环境（如洁净区域）应进行监测，以确保产品质量。当需要使用与产品直接接触的惰性气体时，应将气体作为原材料进行管理。

当受控环境状态不能维持时，应展开调查，以获得足够的证据和适当的理由，证明此类中断并未影响辅料的质量。

7.2.4 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。

7.2.5 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。

7.2.6 厂房应根据工艺要求设置必要的防尘及捕尘设施，防止粉尘扩散、避免交叉污染并便于清洁。对产生量大、易产生交叉污染的区域不宜利用回风。

7.2.7 所有的区域都应有适当的照明，确保满足生产操作要求。

7.2.8 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。

7.3 仓储区

7.3.1 仓储区应当有足够的空间，确保有序存放不同状态（如待验、合格、不合格等）的原材料、包装材料、中间产品和成品。

7.3.2 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。

7.3.3 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。

7.3.4 不合格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。

7.3.5 通常应当有单独的物料取样区。物料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。

7.4 质量控制区

7.4.1 质量控制实验室通常应当与生产区分开。

7.4.2 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。

7.4.3 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。

7.5 辅助区

7.5.1 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。

7.5.2 废弃物应采用适当标识并按照要求存储。化学废弃物、生物废弃物或其他有害废弃物应被隔离存放，并采取适当的方式及时处理。

8 设备

8.1 原则

8.1.1 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。

8.1.2 应当建立并保存设备采购和安装确认的文件和记录。

8.1.3 应当建立设备使用、清洁、维护或维修的操作规程，并保存相应的操作记录。

8.1.4 设备的状态应予以识别。主要固定管道应当标明内容物名称和流向。

8.2 设计和安装

8.2.1 生产设备不得对辅料质量产生任何不利影响。与辅料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，不与物料起化学反应、不发生吸附或释放作用。

8.2.2 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辅料直接接触，以免影响中间产品或辅料的质量。不可避免时，所用润滑剂、加热或冷却介质应有相应质量标准进行监测和控制。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。

8.2.3 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。

8.3 维护和维修

8.3.1 设备的维护保养和维修不得影响产品质量。

8.3.2 应当制定关键设备的预防性维护保养计划和操作规程，并保存相应的操作记录。

8.3.3 经改造或重大维修的关键设备，如可能影响产品质量时，应当进行再确认，符合要求后方可用于生产。

8.4 使用和清洁

8.4.1 生产设备应当在确认的参数范围内使用。

8.4.2 应当选择适当的清洗、清洁设备和工具，并防止这类设备和工具成为污染源。

8.4.3 使用同一设备生产多种中间产品或辅料品种的，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。

8.4.4 难以清洁的设备或部件应当专用。

8.4.5 关键设备的清洁应当符合以下要求：

（一）同一设备连续生产同一辅料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。如有影响辅料质量的残留污染物，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）对残留污染物的可接受标准、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。

8.4.6 污染的控制：

（一）同一中间产品或辅料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，也不得对辅料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辅料被其它物料污染。

（三）辅料精制后的操作，应当特别注意防止污染。

8.4.7 更换的零件、器具和软管应进行清洁和保管，以保持其适用性。

8.5 公用设施

8.5.1 应对使用于物料的生产、储存或传送的公用设施（如氮气、压缩空气、蒸汽和水等）进行风险评估，对可能影响辅料质量的风险应实施控制措施，以降低风险，并形成文件。

8.5.2 生产过程中的工艺用水应符合产品工艺要求。一般情况下，工艺用水应符合饮用水质量标准。当产品工艺对水质有更高要求时，企业应建立如理化特性、微生物、细菌内毒素等指标的控制标准。

8.5.3 与物料直接接触的气体应符合工艺要求，必要时应经除油、除水及除菌过滤。

8.5.4 应当对工艺用水的水质进行定期监测，并有相应的记录。

8.6 校准

8.6.1 应当配备有适当量程和精度的衡器、量具、仪器和仪表，并按照操作规程和校准计划定期对生产和检验用关键衡器、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。

8.6.2 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。校准的量程范围应当涵盖实际生产和检验的使用范围。

8.6.3 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。

8.7 计算机化系统

8.7.1 企业应将计算机化系统分为可能影响辅料质量的计算机化系统和可能影响质量管理体系的计算机化系统。

(一) 可能影响辅料质量的计算机化系统应具有足够的控制措施，以确保：

- a) 系统持续稳定地运行；
- b) 防止未经授权访问或更改计算机软件、硬件或数据；
- c) 证明设备及软件性能达到设定要求的规程或验证文件；
- d) 建立并遵循定期检查、校准设备的规程；
- e) 维护数据的完整性（可参考《药品记录与数据管理要求（试行）》）；
- f) 具备灾难恢复措施，有保留程序和记录的备份措施；
- g) 程序的修改应有记录；
- h) 系统变更执行变更控制程序。

(二) 仅影响质量管理体系的计算机化系统应具有足够的控制，以确保：

- a) 系统持续稳定地运行；
- b) 防止未经授权访问或更改计算机软件、硬件或数据；
- c) 具备灾难恢复措施，有保留程序和记录的备份措施；
- d) 程序的修改应有记录。

9 文件管理

9.1 原则

9.1.1 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。

- 9.1.2 文件的内容应当与辅料登记和关联审评等相关要求一致，并有助于追溯每批产品的历史情况。
- 9.1.3 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。
- 9.1.4 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。
- 9.1.5 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。
- 9.1.6 文件应当分类存放，便于查阅。
- 9.1.7 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。
- 9.1.8 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。

9.2 工艺规程

- 9.2.1 每种辅料均应有经企业批准的工艺规程，不同辅料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辅料登记和关联审评的工艺为依据。
- 9.2.2 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。
- 9.2.3 辅料的生产工艺规程应当包括：
- (一) 所生产的中间产品或辅料名称。
 - (二) 标有名称和代码的原材料和中间产品的完整清单。
 - (三) 准确描述每种原材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收率的计算方法。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：
 - a) 操作顺序；
 - b) 所用工艺参数的范围；
 - c) 取样方法说明；
 - d) 所用原材料、中间产品及成品的质量标准或其文件编号；
 - e) 完成单个步骤或整个工艺过程的时限（如适用）；
 - f) 按生产阶段或时限计算的预期收率范围；
 - g) 必要时，需遵循的特殊预防措施、注意事项或有关参照内容；
 - h) 可保证中间产品或辅料适用性的贮存要求，包括标签、包装材料和特殊贮存条件及期限。

9.3 批生产记录

- 9.3.1 连续工艺生产或按批生产的产品均应有生产和质量控制记录，以记录每批产品生产和质量控制相关的所有信息。记录可存放在不同的场所，但应方便查询。记录通常包括以下二类：
- (一) 指令性文件，即发至生产车间的批生产指令或控制文件原稿的复印件。

(二) 记录性文件，即完成批生产、包装或暂存等重要操作步骤获得的记录。

文件的内容应包括：

- a) 各操作步骤完成的日期/时间；
- b) 所用主要设备和生产线的编号；
- c) 每批原材料或中间产品的品名、编号或批号；
- d) 生产过程中所用原材料的数量（重量或其它计量单位）；
- e) 中间控制或实验室控制的结果；
- f) 包装和贴签区使用前后的清场记录；
- g) 某些加工步骤实际收率或产量的说明以及理论收率的百分数；
- h) 标签控制记录, 并尽可能附上所使用标签的实样；
- i) 包装材料、容器或密封件的详细说明；
- j) 对取样过程的详细描述；
- k) 生产重要步骤操作、复核人员的签名；
- l) 偏差查处记录或偏差编号；
- m) 最终产品检验记录；
- n) 以无菌操作方式生产辅料时，应有无菌操作区关键点环境监测的记录。

9.4 操作规程和记录

9.4.1 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。

9.4.2 文件和记录应当有编号，并制定编号规则，确保编号（或代码）的唯一性。

9.4.3 与本指南有关的产品生产、质量控制和质量保证等活动均应当有记录，以保证过程可以追溯。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。

9.4.4 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。

9.4.5 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。

9.4.6 每批辅料应当有批记录，包括批生产记录、批包装记录、批检验记录和辅料放行审核记录等与本批产品有关的记录。产品放行后批记录应当由质量管理部门负责管理，至少保存至产品有效期或复验期后一年。

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。

9.5 电子文件

9.5.1 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。

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。

9.5.2 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。

如果文件中使用了电子签名，应如同手写签名控制其安全。电子签名应满足相关法规要求。

10 物料与产品

10.1 原则

10.1.1 应能运用批/编号系统或其他途径，对辅料生产过程中所使用的物料追溯查询。对连续法生产所用的物料，应明确一定数量的物料作为一个批并给定具体批号。难以精确按批号划分的大批量、大容量原材料、溶媒等物料入库时应编号，其收、发、存、用应有相应的管理制度。

10.1.2 使用菌种生产辅料的企业，应建立菌种鉴定、保管、使用、储存、复壮、筛选等管理制度，并有相应记录。

10.1.3 生产药用明胶或其它辅料所用的动物组织或植物，应充分了解物料的来源，并有文件或记录表明其没有受过有害化学物质的污染，包括：

（一）为动物来源应符合原产国和中国相关动物源性疾病的安全性要求，包括传染性海绵状脑病和牛海绵状脑病(TSE/BSE)的声明。

（二）为植物来源应鉴别来自天然原材料的杂质，如真菌毒素、农药残留等。

10.1.4 每批或每次发放的与辅料直接接触的包装材料或印刷包装材料，均应当有识别标志，标明其名称和批号。

10.2 供应商

10.2.1 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。

10.2.2 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，必要时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辅料质量风险、物料用量以及物料对辅料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。

10.2.3 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背景知识，具有足够的质量评估和现场质量审计的实践经验。

10.2.4 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、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。

10.2.5 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。

10.2.6 改变物料供应商，应当对新的供应商进行质量评估；改变关键物料供应商的，必要时对产品进行相关的验证及稳定性考察。

10.2.7 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。

10.2.8 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，以及物料重大变更应通知辅料生产商的声明。

10.2.9 企业应当对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、供应商质量评估报告等。

10.3 接收和储存

10.3.1 物料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。

物料接收均应当有记录，内容通常包括：

- （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）。

10.3.2 物料接收和成品生产后应当及时按照待验管理，直至放行。

10.3.3 应当制定相应的操作规程，并基于风险评估，对原材料进行检验或以其他方式进行确认，以确保物料的规格和质量满足药用辅料生产的质量要求。

工艺助剂、有害或有剧毒的原材料、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记录。

10.3.4 与产品直接接触的包装材料，以及印刷包装材料的管理和控制要求与原材料相同。

10.3.5 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。

仓储区内的物料应当有适当的标识，并至少标明下述内容：

- （一）指定的物料名称和物料代码；

(二) 企业接收或入库时设定的批号或编号；

(三) 物料状态（如待验、合格、不合格、已取样）。

10.3.6 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。

10.3.7 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近效期先出和先进先出的原则。

10.3.8 成品、中间产品和原材料应在合适的温度、湿度和光线条件下处理和存放。成品的贮存条件应当符合质量标准的要求。易燃易爆和其它危险品的贮存应严格执行国家有关的规定。

10.3.9 印刷包装材料应当设置专门区域或容器妥善存放，未经批准的人员不得进入或接触。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。

10.3.10 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。

10.3.11 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的外包装清洁。

10.3.12 必要时（如长期存放或贮存在与质量标准要求不一致的湿热环境中），应当根据情况重新评估物料的质量，确定其适用性。

10.4 包装系统

10.4.1 辅料或中间产品的包装：

(一) 容器应当能够保护中间产品和辅料，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辅料的质量。

(二) 必要时，应当对容器进行清洁，如中间产品或辅料的性质有要求时，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，并清除容器上原有的标签。

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

10.4.2 辅料包装的标签应符合法规要求，其中可能包括运输和安全措施。标签通常包括以下内容：

(一) 辅料名称和等级规格（如适用）

(二) 辅料制造商的名称、生产地点的地址和联系信息

(三) 贮存条件

(四) 数量

(五) 有效期或复验期

10.5 其他

10.5.1 企业应当建立产品退货的操作规程，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。

10.5.2 只有经检查、检验和调查，有证据证明退货质量未受影响，且经质量管理部门按文件规定评价后，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辅料的性质、所需的

贮存条件、辅料的现状、历史，以及发运与退货之间的间隔时间等因素。不符合质量要求、贮存和运输要求的退货，按不合格品处理。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一百二十二条的要求。

退货处理的过程和结果应当有相应记录。

10.5.3 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。

10.5.4 不合格的物料、中间产品和成品的包装容器上应有适当的标志防止混淆和差错，并在隔离区内妥善保存。

10.5.5 应对不合格的中间产品和成品进行调查，查明原因并有调查记录，应采取措施防止类似问题再次发生。应建立不合格品的评估及处理规程，并按规程对不合格品审查，确定不合格品的最终处理方案。处理方案通常包括：

- （一）通过返工或重新加工达到标准，可按第十章第六节的要求执行；
- （二）经客户同意后放行；
- （三）改变其使用级别；
- （四）销毁。

不合格的物料、中间产品和成品的处理应当经质量管理负责人批准，并有记录。

11 确认与验证

11.1 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。

11.2 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，应当形成报告，由验证负责人审核、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。

11.3 应根据风险评估的结果对可能影响产品质量的厂房、设施及设备进行设计确认、安装确认、运行确认、性能确认。

11.4 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材料和设备条件下，应当能够始终生产出符合预定用途和药用要求的产品。

11.5 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。

鼓励探索过程分析技术（Process Analytical Technology, PAT），即通过实时测定（如在工艺过程中测定）物料、中间产品和过程中的关键质量和性能属性，建立一个设计、分析及生产控制体系，以确保最终产品质量。

11.6 验证应当包括对辅料质量（如纯度、杂质和影响其应用功能的质量属性等）有重要影响的关键操作。

11.7 采用传统发酵工艺生产辅料时，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。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辅料不受污染；
- (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。

11.8 验证的方式：

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

(二) 如没有发生因物料、设备、系统、设施或生产工艺改变而对辅料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：

- a) 关键质量属性和关键工艺参数均已确定；
- b) 已设定合适的中间控制项目和合格标准；
- c) 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；
- d) 已明确辅料的杂质情况。

(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。应当有足够的批次数，以证明工艺的稳定性。必要时，可用留样检验获得的数据作为回顾性验证的补充。

11.9 应当根据验证的结果确认工艺规程和操作规程。

11.10 当影响产品质量的主要因素，如原材料、与产品直接接触的包装材料、生产设备、生产环境（或厂房）、生产工艺等发生变更时，应当进行确认或验证。

11.11 清洁方法应当经过验证，证实主要设备、容器清洁消毒规程的有效性。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。

11.12 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、所用物料对辅料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。如果多个辅料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辅料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。

(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。

(六) 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。

11.13 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。无菌和灭菌工艺应当定期进行再验证, 确保其能够达到预期结果。

12 生产管理

12.1 原则

12.1.1 所有辅料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, 以确保辅料达到规定的质量标准, 并符合辅料登记和关联审评相关法规的要求。

12.1.2 应当建立编制辅料批号和确定生产日期的操作规程。每批辅料均应当编制唯一的批号。

12.1.3 批的划分原则如下:

(一) 连续生产的辅料, 指在一定时间间隔内生产的质量和特性符合规定限度的均质产品。

(二) 间歇生产的辅料, 由一定数量的产品经最后的混合所得的质量和特性符合规定限度的均质产品。

12.1.4 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。

12.1.5 不得在同一生产操作间同时进行不同品种和规格辅料的生产操作, 除非没有发生混淆或交叉污染的可能。

12.1.6 在生产的每一阶段, 应当保护产品和物料免受微生物或其他污染。

12.1.7 生产期间使用的所有物料、中间产品的容器及主要设备、必要的操作室应贴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。

12.1.8 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)。

12.1.9 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。

12.1.10 每次生产结束后应当进行清场, 确保设备和生产操作区域没有遗留与下次生产无关的物料、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。

12.2 生产操作

12.2.1 生产开始前应当进行检查, 确保设备和工作场所、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和/或代码、批号或编号和标识, 确保生产所用物料或中间产品正确且符合要求。

12.2.2 应当进行中间控制和必要的环境监测, 并予以记录。

12.2.3 生产的中间控制和取样:

(一) 应当综合考虑所生产辅料的特性、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辅料的取样方法；

(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辅料样品被污染；

(五) 不合格的中间产品不得流入下道工序。

12.2.4 关键原材料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。

12.2.5 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。

12.2.6 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，评估偏差对相关批次产品质量的影响或潜在影响。

12.2.7 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。

12.2.8 物料和溶剂的回收：

(一) 回收反应物、中间产品或辅料（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，应当有足够的证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。

12.2.9 辅料或中间产品的混合：

(一) 本条中的混合指将符合同一质量标准的辅料或中间产品合并，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：

a) 将数个小批次混合以增加批量；

b) 将同一辅料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) 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；

(八) 混合批次的有效期/复验期应当根据参与混合的最早批次产品的生产日期确定，特殊情形下，应通过充分科学的论证（如稳定性考察等）确定有效期/复验期。

12.2.10 同品种生产中更换批次时，应清场并有记录。可允许批生产中物料零头的结转。

12.2.11 每次生产结束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。

12.3 包装操作

12.3.1 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。

12.3.2 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。

12.3.3 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。

12.3.4 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、批号等生产信息。

12.3.5 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。

12.3.6 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。

12.3.7 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。

12.3.8 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。

12.3.9 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。

12.3.10 包装材料上印刷或模压的内容应当清晰，不易褪色和擦除。

12.3.11 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、清晰；
- (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。

12.3.12 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。

12.3.13 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。

12.3.14 包装结束时，已打印批号的剩余包装材料应当全部计数销毁，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。

13 质量控制与质量保证

13.1 质量控制实验室管理

13.1.1 质量控制实验室应当配备适用的药典等必要的工具书，以及标准品或对照品等相关的标准物质。

13.1.2 质量控制实验室的文件应当符合第六章的原则，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：

- a) 质量标准；
- b) 取样操作规程和记录；
- c) 检验操作规程和记录（包括检验记录或实验室工作记事簿）；
- d) 检验报告或证书；
- e) 必要的环境监测操作规程、记录和/或报告；
- f) 必要的检验方法验证报告和记录；
- g) 仪器校准和设备使用、清洁、维护的操作规程及记录。

(二) 每批辅料的检验记录应当包括中间产品和成品的质量检验记录，可追溯该批辅料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、工艺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。

13.1.3 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。

13.1.4 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。

13.1.5 企业应提供每批辅料的检验报告，检验报告应至少包括：

- (一) 产品的名称、规格、批号，必要时注明商品名；
- (二) 依据的质量标准；
- (三) 生产商名称；
- (四) 生产日期；
- (五) 有效期或复验期，如果之前进行过复测，则为复测日期；
- (六) 执行的每个检验的列表、接收限度或标准、检验结果；
- (七) 符合所要求的质量标准的声明；
- (八) 授权批准检验报告人员的签名。

13.1.6 企业应当确保辅料按照批准的方法进行全项检验，符合下列情形之一的，应当对检验方法进行验证：

- (一) 采用新的检验方法；
- (二) 检验方法需变更的；
- (三) 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；
- (四) 法规规定的其他需要验证的检验方法。

13.1.7 企业按规定保存的、用于辅料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：
 - a) 每批辅料均应当有留样；如果一批辅料分成数次进行包装，则每次包装均应当有留样；
 - b) 留样的包装形式应当与辅料市售包装形式相同，辅料的留样如无法采用市售包装形式的，可采用模拟包装；
 - c) 每批辅料的留样数量一般至少应当能够确保按照质量标准完成两次全检；
 - d) 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；
 - e) 留样观察应当有记录；
 - f) 留样应当按照质量批准的贮存条件至少保存至辅料有效期或复验期后一年。

13.1.8 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。

13.1.9 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。

13.1.10 质量控制实验室应当建立检验结果超标调查（OOS）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。

当没有查明原因证实原始结果/数据无效时，OOS程序应至少规定以下方面：

- (一) 采用的统计技术（如适用）；
- (二) 使用复检样品结果的标准；
- (三) 重新取样标准；
- (四) 受影响批次的有关调查记录；
- (五) 对放行的充分评估。

13.1.11 辅料企业应对产品进行风险评估，确定辅料的残留溶剂、元素杂质等杂质的限度。辅料有微生物控制要求的，应当制定相应的限度标准。

13.1.12 应当定期将产品的质量分析资料与辅料登记和关联审评资料中的质量研究资料，或与以往的质量数据相比较，评估物料、设备运行参数和生产工艺的变更所致辅料质量的变化。

13.2 物料和产品放行

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

13.2.2 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。

13.2.3 产品的放行应当至少符合以下要求：

(一) 在批准放行前，应当对每批辅料进行质量评价，保证辅料及其生产应当符合质量标准和本指南要求，并确认以下各项内容：

- a) 主要生产工艺和检验方法（如适用）经过验证；
- b) 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；
- c) 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；
- d) 变更已按照相关规程处理完毕；
- e) 对变更或偏差已完成所有必要的取样、检查、检验和审核；

f) 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。

(二) 产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) 每批产品均应当由质量管理负责人或其授权人员签名批准放行；

(四) 鼓励探索对于连续生产的辅料产品，通过过程中检验的结果或其他过程监测措施来确保其符合产品放行的标准。连续制造工艺的控制应确保运行时间内产出的输出物料达到预期的质量（可参考ICH Q13）。

13.3 稳定性考察

13.3.1 企业应根据历史数据或相关研究的结果评估辅料的稳定性。企业应确定和证明辅料有效期或复验期的合理性，并确保将其传达给客户。

13.3.2 持续稳定性考察的目的是在有效期或复验期内监控已上市辅料的质量，以发现产品与生产相关的稳定性问题（如杂质含量的变化），并确定产品能够在标示的贮存条件下，符合质量标准的各项要求。

13.3.3 应按计划定期考察辅料的稳定性，计划通常包括：

(一) 每年考察的批数、样品的数量以及考察的间隔；

(二) 留样的储存条件；

(三) 稳定性考察项目和所采用的测试方法；

(四) 稳定性考察样品的包装方式和包装材质应尽可能与上市产品相同或相仿。

13.3.4 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，企业都应考虑是否可能对已上市辅料造成影响，必要时应实施召回，并将调查结果以及采取的措施报告当地药品监督管理部门。

13.3.5 应根据稳定性考察所获得的全部数据资料，包括考察的阶段结论，撰写总结报告并保存。应当定期审核总结报告。

13.4 变更控制

13.4.1 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。涉及影响产品质量的重大变更应在实施前通知客户和监管机构（如适用）；实施重大变更后，应在第一次发运辅料之前通知客户。

13.4.2 应当建立操作规程，规定原材料、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。

13.4.3 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。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。

13.4.4 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。

13.5 偏差处理

13.5.1 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。

13.5.2 各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。

13.5.3 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。如偏差还涉及其他批次产品，应当一并处理。

13.5.4 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，并及时报告主管人员及质量管理部门，应当有详细的说明，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。重大偏差调查报告应当由质量管理部门负责人审核批准。

企业还应当采取预防措施有效防止类似偏差的再次发生。

13.6 返工和重新加工

13.6.1 辅料产品进行返工或重新加工，须遵循返工和重新加工的规程。不允许只依靠最终检验来判断返工产品是否符合标准，应对返工或重新加工过程进行调查和评估。为保证返工产品符合设定的标准、规格和特性，应对返工后物料的质量进行评估并有完整记录。应有充分的调查、评估及记录证明返工后产品的质量至少等同于其它合格产品，且造成返工辅料不合格的原因并非工艺缺陷。重新加工过程不属于正常生产过程，未经质量部门审批，不得进行重新加工。应保存重新加工和返工活动的记录。

13.6.2 不合格中间产品或辅料可按如下的要求进行返工：

（一）不符合质量标准的中间产品或辅料可重复既定生产工艺中的步骤进行处理，如蒸馏、过滤、层析、重结晶、粉碎等方法；

（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对重复进行化学反应的返工进行评估，确保中间产品或辅料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。

13.6.3 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。

13.6.4 本指南不接受为使污染或掺假降低至低于可接受或可检测限而进行的不合格批次与合格批次的混合。

13.7 客户投诉

13.7.1 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产品。

- 13.7.2 应当有专人及足够的辅助人员负责质量投诉的调查和处理，所有投诉、调查的信息应当向质量管理负责人通报。
- 13.7.3 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。
- 13.7.4 发现或怀疑某批辅料存在缺陷，应当考虑检查其他批次的产品，查明其是否受到影响。
- 13.7.5 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。
- 13.7.6 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从市场召回产品的问题，并采取相应措施。
- 13.7.7 企业出现生产失误、辅料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。

13.8 客户管理服务

- 13.8.1 企业应当建立合同评审的操作规程，及时评估更新与客户签订的购销合同，确保合同的准确性和有效性。
- 13.8.2 质量管理部门应当配合与客户签订质量协议，作为合同的组成部分。质量协议应当明确涉及产品的名称、规格、质量标准 and 双方所承担的质量责任等内容。
- 13.8.3 企业应当接受并配合客户审计，提供审计周期内客户使用的药用辅料信息和情况分析等资料，以及对审计结果的反馈等。

14 委托生产与委托检验

14.1 原则

- 14.1.1 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。
- 14.1.2 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，均应当符合辅料登记和关联审评、以及其他相关法规的有关要求。可能影响辅料质量的委托生产或委托检验，需要与客户沟通。
- 14.1.3 辅料委托生产时，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。

14.2 委托方

- 14.2.1 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，并能保证符合本指南的要求。
- 14.2.2 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辅料登记和关联审评的规定，以及其他法规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。

- 14.2.3 委托方应当对受托生产或检验的全过程进行监督。
- 14.2.4 委托方应当确保物料和产品符合相应的质量标准。

14.3 受托方

- 14.3.1 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。
- 14.3.2 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。
- 14.3.3 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。

14.4 合同

- 14.4.1 委托方与受托方之间签订的合同应当详细规定各各方职责，委托生产或委托检验的内容及相关技术事项。委托生产及检验的各项工作必须符合辅料登记和关联审评、以及其他相关法规的要求并经双方同意。
- 14.4.2 合同应当详细规定产品批准放行程序，确保每批产品都已按照质量标准的要求完成生产和检验。
- 14.4.3 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。

- 14.4.4 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。
- 14.4.5 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。
- 14.4.6 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。

15 产品发运与召回

15.1 发运

- 15.1.1 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、包装类型、收货单位和地址、联系方式、发货日期、运输方式等。
- 15.1.2 发运记录应当至少保存至产品有效期或复验期后一年。
- 15.1.3 对于可能影响辅料质量的偏差，以及在辅料交付后获知的偏差，应进行评估并与客户沟通。必要时启动辅料的退货程序。

15.2 召回

- 15.2.1 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。

- 15.2.2 因质量原因召回的产品，均应当按照退货处理。
- 15.2.3 应当定期对产品召回系统的有效性进行评估。

16 分析与改进

16.1 原则

16.1.1 企业应制订评估其质量管理体系有效性的方法，并将数据用于识别改进的机会。此类数据可以从客户投诉、产品回顾、过程能力研究、内部和客户审计中获得。此类数据的分析可用作评审质量管理体系的一部分。

对于关键指标，比如产品质量属性、客户投诉、不合格品情况、不良趋势等，可以进行定期的回顾以便开展持续改进的评估。

16.2 自检

16.2.1 质量管理部门应当定期组织对企业进行自检，监控本指南的实施情况，评估企业是否符合本指南要求。可通过风险评估确定自检频率。

16.2.2 审核人员应按照自检操作规程进行审核，独立于被审核区域，确保审核的客观性和公正性。审计结果应有记录。负责受审核区域的管理人员应针对发现的每个不符合项及时采取纠正和预防措施。

16.3 数据分析

16.3.1 企业应当建立操作规程，每年对所有生产的辅料按品种进行产品质量回顾分析，以确认工艺稳定可靠，以及原材料、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。

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）产品所用物料的所有变更，尤其是来自新供应商的物料；
- （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）已登记或通过关联审评的辅料发生的所有变更；
- （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）新登记或通过关联审评和有变更的辅料，按照法规要求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、压缩空气系统等的确认状态；

(十二) 委托生产或检验的技术合同履行情况;

(十三) 对自检不符合项采取预防纠正措施的完成情况。

16.3.2 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。

16.4 持续改进

16.4.1 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。

16.4.2 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管理负责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质量管理负责人的评审。

16.4.3 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。
