

# 欧盟药事法规第4卷

欧盟人与兽用药品生产质量管理规范

汇编



徐禾丰

2008 年四月,第 5 版

## 目录

第 0 部分-简介(2008).....	1
第 1 部分-药品基本要求.....	5
第一章:质量管理(2005 版).....	6
原则.....	6
质量保证 .....	6
药品生产质量管理规范(GMP) .....	7
质量控制 .....	8
产品质量审核 .....	9
第一章:质量管理(2008 版).....	11
原则.....	11
质量保证 .....	11
药品生产质量管理规范(GMP) .....	12
质量控制 .....	13
产品质量审核 .....	14
质量风险管理 .....	15
第二章:员工 .....	17
原则.....	17
总论.....	17
关键人员 .....	17
培训.....	20
个人卫生 .....	20
第三章:厂房与设备 .....	22
原则.....	22
厂房.....	22
设备.....	25
第四章:文件 .....	26
原则.....	26
总则.....	26
要求的文件 .....	27
制造处方与工艺指令.....	29
包装指令 .....	30
批工艺记录 .....	30
批包装记录.....	31

规程和记录 .....	32
第五章:生产 .....	35
原则.....	35
总则.....	35
生产过程中交叉污染的预防 .....	36
验证.....	37
起始物料 .....	37
生产操作:中间体及半成品 .....	38
包装材料 .....	39
包装操作 .....	39
成品.....	41
不合格品,回收以及退回的物料 .....	41
第六章:质量控制 .....	42
原则.....	42
总则.....	42
实验室质量控制管理规范 .....	43
文件.....	43
取样.....	44
测试.....	45
持续稳定性程序.....	46
第七章:合同制造与分析 .....	48
原则.....	48
总则.....	48
合同供方 .....	48
合同受方 .....	48
合同.....	49
第八章:投诉与召回 .....	50
原则.....	50
投诉.....	50
召回.....	51
第九章:自检 .....	52
原则.....	52
第 2 部分-原料药基本要求 .....	53
1. 绪论.....	54
1.1 目的 .....	54

1.2	范围 .....	55
2.	质量管理 .....	58
2.1	原则 .....	58
2.2	质量部门责任 .....	58
2.3	生产活动责任 .....	60
2.4	内部审计(自检).....	60
2.5	产品质量审核 .....	61
3.	人事.....	62
3.1	员工资质 .....	62
3.2	员工卫生 .....	62
3.3	顾问 .....	63
4.	建筑与设施.....	64
4.1	设计与建造.....	64
4.2	设施 .....	65
4.3	水.....	65
4.4	限制 .....	66
4.5	照明 .....	66
4.6	污物和垃圾.....	66
4.7	卫生及保养.....	67
5.	工艺设备 .....	68
5.1	设计及建造.....	68
5.2	设备保养与清洁 .....	68
5.3	校验 .....	69
5.4	计算机化系统 .....	70
6.	文件与记录.....	72
6.1	文件系统与规格标准 .....	72
6.2	设备清洁及使用记录 .....	73
6.3	原料,中间体,原料药的标签和包装材料记录 .....	73
6.4	主生产指令(主生产和控制记录).....	73
6.5	批生产记录(批生产和控制记录).....	74
6.6	实验室控制记录 .....	76
6.7	批生产记录审核 .....	77
7.	物料管理 .....	78
7.1	控制通则 .....	78
7.2	接收及待检.....	78

7.3	到货的生产物料取样与检验.....	79
7.4	贮存 .....	80
7.5	再评估.....	80
8.	生产及工艺控制.....	81
8.1	生产操作 .....	81
8.2	时间限制 .....	82
8.3	工艺控制与取样 .....	82
8.4	中间体或原料药的混批.....	83
8.5	污染控制 .....	83
9.	原料药与中间体的包装及标签 .....	85
9.1	总则 .....	85
9.2	包装材料 .....	85
9.3	标签的发放和控制.....	85
9.4	包装与粘贴标签操作 .....	86
10.	贮存和分销.....	87
10.1	入库程序 .....	87
10.2	分销程序 .....	87
11.	实验室控制.....	88
11.1	控制通则 .....	88
11.2	中间体和原料药的检验.....	89
11.3	分析方法的验证 .....	89
11.4	分析证明 .....	89
11.5	原料药稳定性监测.....	90
11.6	失效期及复检日期.....	91
11.7	留样 .....	91
12.	验证 .....	92
12.1	验证方针 .....	92
12.2	验证文件 .....	92
12.3	确认 .....	92
12.4	工艺验证方法 .....	93
12.5	工艺验证程序.....	94
12.6	已经验证系统的定期审核 .....	94
12.7	清洁验证 .....	94
12.8	分析方法验证 .....	95
13.	变更控制 .....	97

14.	物料的拒收和再使用 .....	98
14.1	拒收 .....	98
14.2	返工 .....	98
14.3	重新加工 .....	98
14.4	物料及溶剂的回收 .....	99
14.5	退回 .....	99
15.	投诉和召回 .....	100
16.	合同制造企业(包括试验室) .....	101
17.	代理商,经纪人,贸易商,经销商,再包装商与再粘贴标签企业 .....	102
17.1	适用性 .....	102
17.2	所分销的原料药和中间体可追踪性 .....	102
17.3	质量管理 .....	103
17.4	原料药和中间体的重新包装,重新粘贴标签以及存放 .....	103
17.5	稳定性 .....	103
17.6	信息传递 .....	103
17.7	处理投诉和召回 .....	104
17.8	处理退回 .....	104
18.	用于细胞繁殖/发酵制造原料药的特殊指南 .....	105
18.1	总则 .....	105
18.2	细胞库的维护和记录保存 .....	106
18.3	细胞繁殖/发酵 .....	107
18.4	收获,分离和精制 .....	107
18.5	除病毒/灭活步骤 .....	108
19.	临床试验原料药 .....	109
19.1	概述 .....	109
19.2	质量 .....	109
19.3	设备与设施 .....	109
19.4	原料控制 .....	110
19.5	生产 .....	110
19.6	验证 .....	110
19.7	变更 .....	110
19.8	实验室控制 .....	110
19.9	文件 .....	111
20.	术语 .....	112
第3部分-附录 .....		118

附录 01-无菌药品制造(2003 版).....	119
原则.....	119
总则.....	120
隔离系统技术 .....	123
吹/灌/封技术 .....	124
最终灭菌产品 .....	124
无菌制备 .....	124
人员.....	125
设施.....	126
设备.....	127
清洁卫生 .....	127
生产.....	128
灭菌.....	129
加热灭菌 .....	130
湿热灭菌 .....	131
干法灭菌 .....	131
放射灭菌 .....	131
环氧乙烷灭菌 .....	132
不能在最终容器内进行灭菌的产品的过滤 .....	132
无菌产品的完成.....	133
质量控制 .....	133
附录 01-无菌药品制造(2008 版).....	135
原则.....	135
总则.....	135
洁净间和洁净通风设备的级别 .....	137
洁净间和洁净空气设备监测.....	137
离系统技术 .....	140
吹/灌/封技术 .....	141
最终灭菌产品 .....	141
无菌准备 .....	142
人员.....	142
设施.....	143
设备.....	144
卫生.....	145
加工.....	145

灭菌.....	148
加热灭菌 .....	148
湿热灭菌 .....	149
干法灭菌 .....	149
辐照灭菌 .....	149
环氧乙烷灭菌 .....	150
不能在最终容器内进行灭菌的产品的过滤 .....	151
无菌产品的完成.....	151
质量控制 .....	152
附录 02-人用生物药品制造 .....	153
范围.....	153
原则.....	153
人员.....	154
厂房和设备 .....	154
动物房和饲养 .....	156
文件.....	156
生产.....	156
质量控制 .....	158
附录 03-放射性药品制造.....	159
范围.....	159
人员.....	159
厂房和设备 .....	159
生产.....	160
质量控制 .....	160
发货和产品召回.....	160
附录 04-除免疫外兽药制造 .....	161
加药预混饲料制造 .....	161
体外抗寄生虫药物制造 .....	162
含有青霉素类兽用药物制造 .....	162
留样.....	162
兽用无菌产品 .....	162
附录 05-兽用免疫药制造.....	163
原则.....	163
人员.....	163
厂房.....	164



设备.....	167
动物和动物房 .....	168
消毒-废物处理 .....	168
生产.....	169
起始物料 .....	169
质量控制 .....	172
附录 06-医用气体制造 .....	173
1. 原则 .....	173
2. 人员 .....	173
3. 厂房与设备.....	173
4. 文件 .....	174
5. 生产 .....	175
6. 质量控制 .....	178
7. 储存及放行.....	180
术语.....	180
附录 07-草本植物药品制造 .....	184
原则.....	184
厂房.....	184
文件.....	184
取样.....	186
质量控制 .....	186
附录 08-起始物料与包装材料取样 .....	187
原则.....	187
人员.....	187
原辅材料 .....	188
包装材料 .....	189
附录 09-液体、乳膏及软膏制造.....	190
原则.....	190
房屋与设备 .....	190
生产.....	190
附录 10-压力定量与气雾吸入剂制造 .....	191
原则.....	191
总则.....	191
厂房与设备 .....	191
生产与质量控制.....	191

附录 11-计算机化系统 .....	193
原则.....	193
人员.....	193
验证.....	193
系统.....	193
附录 12-电离辐照在药品制造中应用 .....	196
简介.....	196
职责.....	196
放射量测定法 .....	197
工艺验证 .....	197
工厂试运行 .....	198
γ射线辐照器 .....	199
电子束辐照器 .....	200
房屋.....	201
处理.....	201
文件.....	202
微生物监测 .....	203
附录 13-研究用药品制造.....	204
原则.....	204
术语.....	205
质量管理 .....	206
人员.....	206
厂房与设备 .....	206
文件.....	207
生产.....	209
质量控制 .....	213
批放行 .....	213
运输.....	215
投诉.....	216
召回与退回 .....	216
销毁.....	217
表 1.标签详细汇总(§26 至 30) .....	218
表 2.产品批放行 .....	219
附录 14-源于人血或血浆药品制造 .....	220
原则.....	220

术语.....	221
质量管理 .....	221
厂房与设备 .....	221
血与血浆采集 .....	222
可追踪性与采集后的措施 .....	222
生产与质量控制.....	223
留样.....	224
处理不合格的血液,血浆或中间体.....	224
附录 15-确认与验证.....	225
原理.....	225
验证计划 .....	225
文件.....	226
确认.....	226
工艺验证 .....	228
清洁验证 .....	230
变更控制 .....	231
再验证.....	231
术语.....	231
附录 16-质量授权人认证与批放行 .....	234
1. 范围 .....	234
2. 原则 .....	234
3. 简介 .....	235
4. 通则 .....	235
5. 欧洲经济共同体及欧洲经济区制造产品批测试与放行 .....	236
6. 从第三国进口产品批的测试和放行 .....	238
7. 与欧洲经济共同体有互认协议的第三国进口产品的检查和放行 .....	240
8. 质量负责人的常规职责 .....	240
9. 术语 .....	241
附录 17-参数放行 .....	243
1. 原则 .....	243
2. 参数放行 .....	243
3. 无菌产品参数放行 .....	243
4. 术语 .....	245
附录 19-对照样品和留样.....	246
1. 范围 .....	246

2. 原则 .....	246
3. 存贮时间 .....	247
4. 对照样品和留样数量 .....	247
5. 贮存条件 .....	247
6. 协议 .....	248
7. 对照样品-概述 .....	248
8. 留样-概述 .....	249
9. 进口/销售产品的平行留样 .....	249
10. 生产商倒闭情况下留样 .....	249
附录 20-质量风险管理 .....	251
前言与应用范围 .....	251
1. 简介 .....	252
2. 范围 .....	252
3. 质量风险管理的原则 .....	253
4. 常规质量风险管理程序 .....	253
5. 风险管理方法学 .....	258
6. 质量风险管理与业界及药政运行整合 .....	259
7. 定义 .....	260
8. 参考文献 .....	263
附录 I: 风险管理方法与工具 .....	264
附录 II: 实施质量风险管理的潜在机会 .....	269
第 4 部分-术语 .....	277
第 5 部分-修订中 .....	285
第四章:文件(2008 年四月 08 日版) .....	286
原则 .....	286
总则 .....	288
要求的文件 .....	290
制造处方与工艺指令 .....	292
包装指令 .....	293
批工艺记录 .....	294
批包装记录 .....	295
规程和记录 .....	295
第 II 部分: 原料药基本要求(2008 年四月 11 日版) .....	299
1. 绪论 .....	299
2. 质量管理 .....	303

3. 人事 .....	307
4. 建筑与设施.....	308
5. 工艺设备 .....	312
6. 文件与记录.....	316
7. 物料管理 .....	322
8. 生产及工艺控制.....	325
9. 原料药与中间体的包装及标签 .....	329
10. 贮存和分销.....	331
11. 实验室控制.....	332
12. 验证 .....	336
13. 变更控制 .....	341
14. 物料的拒收和再使用 .....	342
15. 投诉和召回.....	344
16. 合同制造企业(包括试验室).....	345
17. 代理商,经纪人,贸易商,经销商,再包装商与再粘贴标签企业.....	346
18. 用于细胞繁殖/发酵制造原料药的特殊指南 .....	349
19. 临床试验原料药 .....	353
20. 术语 .....	356
附录 02-人用生物药品制造(2007 年九月 3 日年版).....	362
范围.....	363
原则.....	365
部分 A. 总指南.....	365
部分 B. 选择产品类型特殊指南.....	373
术语.....	380
附件 06-医用气体制造(2007 年七月 3 日版).....	384
原则.....	384
活性物质气体制造 .....	385
医用气体制造 .....	386
员工.....	386
生产.....	390
质量控制 .....	393
已经包装气体运输 .....	394
术语.....	394
附录 11-计算机化系统(2008 年四月 08 日版).....	398
原则.....	398

1. 风险管理 .....	399
2. 人员 .....	399
3. 验证 .....	399
4. 系统 .....	401
5. 软件 .....	401
6. 数据 .....	401
7. 用户测试与系统对目的适应性 .....	402
8. 安全性 .....	402
9. 准确性核实 .....	402
10. 审计实验 .....	403
11. 签字 .....	403
12. 变更控制与配置管理 .....	403
13. 打印 .....	404
14. 数据储存 .....	404
15. 备份,移动,归档与检索 .....	404
16. 事物连续性 .....	404
17. 意外事件管理 .....	405
18. 供应企业 .....	405
19. 批放行 .....	405
附录 13-研究用药品制造(2008 年四月 11 日版) .....	406
原则 .....	406
术语 .....	407
质量管理 .....	408
人员 .....	409
厂房与设备 .....	409
文件 .....	409
生产 .....	411
质量控制 .....	415
批放行 .....	416
运输 .....	418
投诉 .....	419
召回与退回 .....	419
销毁 .....	419
表 1.标签详细汇总(§26 至 30) .....	420
表 2.产品批放行 .....	421

## 欧盟药事法规第4卷

欧盟人与兽用药品生产质量管理规范

# 第 0 部分-简介(2008)

文件历史	日期
发行本指南第一版,其包括一个无菌药品制造附录。	1989
发行第二版指南;贯彻关于人用药品与兽用药品 GMP 基本原则与指南的 1991 年六月 13 日 91/356 号与 1991 年七月 23 日 91/412 号委员会指令。第二版包含增加的 12 个附录。	1992 年一月
更新了所参照的法规。同时,该指南根据欧洲委员会对网络要求,加入了几个附录。	2004 年八月
重新构建 GMP 指南,贯彻第 2004/27/EC 与 2004/28/EC 号指令,组成人用与兽用药品的第一部分以及作为起始物料的原料药为第二部分。现行指南包括 17 个附录,先前第 18 附录被取代。	2005 年十月
作为 GMP 的第 20 附录贯彻 ICH-Q9 指南。	2008 年三月

在药品研发,制造与质量控制方面,欧盟制药工业界保持着高质量保证标准。药品上市许可体系确保官方按现行标准对所有药品的安全性,质量和有效性进行评价。药品制造许可体系确保只有经批准的药品制造企业,才能制造在欧洲市场销售的药品,其全部活动要接受官方定期检查。不管所制造产品是在欧盟销售,还是在欧盟以外的国家销售,欧盟所有药品制造企业都须经有制造许可。

有两项法令阐述了欧盟委员会采用的药品 GMP 基本原则和指导方针,它们分别是人用药品的 2003/94/EC 号法令与兽药的 91/412/EEC 号法令。基于这些基本原则的更为详细的管理指南则发布在药品 GMP 指南中,它是审批药品制造许可申请的依据,同时也是检查药品制造企业的依据。

GMP 的基本原则及详细的指南适用于 2001/83/EC 号法令第 40 条款和 2001/82/EC 号法令第 44 款所述需要许可的所有活动。2004/27/EC 号法令及 2004/28/EC 号法令分别对前两个法令作了修订。GMP 的基本原则及条款还适用于其它大规模药品制造过程,如医院,用于临床试验用制剂药品。

欧盟所有成员国及制药行业界一致认为,GMP 的各种要求既适用于兽药的制造,又同样适用于人用药品的制造。兽药 GMP 的某些特殊要求分别列入兽药和兽用免疫药品的两个附录中。



药品 GMP 指南分为基本要求及具体附录两个部分。第 I 部分为药品制造的 GMP 原则。第 II 部分为作为起始物料的原料药 GMP。

在第 I 部分"基本要求"中,各章都以 2003/94/EC 和 91/412/EEC 号法令中确定的原则开始。第一章"质量管理"概述了用于药品生产所的质量保证基本概念。此后,在每一章中都列有一个原则,概述该章质量保证的目标,并有一段足够详细的文字说明,以便让制造企业更好地了解在贯彻原则时应当考虑的要点。

第 II 部分是基于 ICH 指南与发布的 ICH-Q7a"原料药 GMP"新制订,其曾经以 GMP 第 18 附录的形式于 2001 年发布,自愿实施。根据 2001/83/EC 和 2001/82/EC 号法令第 47 及 51 款修订的条款,欧盟委员会应制订详细的原料药 GMP 指南并公布实施。新的第 II 部分将取代原先的第 18 附录,它同时适用于人用药品及兽药。

除第 I 及第 II 部分的 GMP 总要求以外,还包括一系列附录来详细阐述活动的特殊要求。某些制造过程需要同时满足不同附录(如:无菌药品,放射药品,和/或,生物制品附录)的特殊要求。

GMP 的第 I 部分的第 1 章质量管理已经进行了修订,包括在质量体系框架内质量风险管理方面内容。如果可能,在未来对本指南的修订中,将引入质量风险要素。

新 GMP 第 20 附录,其与 ICH-Q9 指南相对应,提供了一个质量风险管理系统方法指南来引导符合 GMP 以及其它质量要求。其包括使用以及对过程,方法以及工具的选择的基本原则,这些都是在应用一个正式的质量风险管理方法中可能使用的。当制造企业最初关注 GMP 指南时,ICH-Q9 指南,与其它质量指南与官方具体部门相关。然而,由于相关性与完整性的原因,将 ICH-Q9 指南全部转移到 GMP 的第 20 附录中。

指南中采用的术语收录在附录后。

本指南不包括从事制造人员安全方面要求。某些药品,如高活性,生物制品和放射性药品的制造中,安全问题可能十分重要,但它们属欧盟委员会或成员国其它法规所调整。

贯穿本指南力的是将上市许可有关安全性,质量及有效性的所有要求,系统地融入药品制造企业的制造,控制及产品放行销售的全过程中去。

药品多年来一直按 GMP 来制造,而药品制造没有执行欧盟/国际标准组织(CEN/ISO)的标准。企业界可以自行决定采用欧洲标准化组织 CEN/ISO 的标准,作为实施制药领域质量体系的一种手段。本版 GMP 指南中已考虑了 CEN/ISO 的标准,但

尚未采用这些标准中的术语。人们已经认识到,除本指南阐述的各种方法外,还可以采用其它方法来实现质量保证的目标。本指南无意成为任何新概念或新技术发展的障碍,如果通过验证并证明所用方法能达到至少与本指南所述方法等价的质量保证水平,也应予以认可。在这样的原则下,在附录 20 中所提供的系统的方式中的方法与工具,可能用于证明其相等关系。

本 GMP 指南将定期修订。修订将在欧盟的网站公布:

(<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev4.htm>)

## 欧盟药事法规第4卷

欧盟人与兽用药品生产质量管理规范

# 第 1 部分-药品基本要求

第一章:质量管理(2005 版)

文件历史	日期
修订引入新的产品质量审核一章	2005 年十月
修订版开始实施日期,指明期望 2006 年为期最小期间 6 个月的产品质量审核,后续的报告应当覆盖全部 12 个月的期间。	2006 年一月 1 日

原则

制造许可持有人必须制造确保适合预期用途,符合上市许可要求的药品,而且不能由于缺乏安全性,质量或有效性而将患者置于风险中。达到该质量目标是高级管理者的职责,同时也需要公司内部所有层次,各不同部门员工,以及公司的供应企业,销售企业共同参与并承担义务。要达到这样的质量目标,一个可靠途径是有一个综合设计,正确实施,整合药品生产质量管理规范与质量控制的质量保证体系。这个质量体系应当全部文件化,并对有效性进行监测。质量保证体系的所有部分都应配备胜任人员,合适并足够的厂房,设备与设施。制造许可持有人以及质量授权人有额外法律责任。

- 1.1 质量保证,药品生产质量管理规范与质量控制的基本概念相互关联的。为了强调其的关系以及对于药品生产与控制的重要性,对其分别描述如下文。

质量保证

- 1.2 质量保证是一个广义概念,其涵盖了所有单独或共同影响产品质量的因素。它是所有为使药品达到预期用途及质量所做组织和安排的总和。质量保证在此整合了药品生产质量管理规范以及本指南以外的其它因素。

适用于药品制造的质量保证体系应当保证:

- (i) 药品的设计与开发需考虑到 GMP 和 GLP 的要求;
- (ii) 明确并具体规定生产和控制操作并且实施 GMP;
- (iii) 明确并具体规定管理职责;

- (iv) 为制造做出计划,提供并使用正确起始原料与包装材料;
- (v) 实施对中间产品,与任何其它中间控制,并经过验证;
- (vi) 按照预定的程序对成品进行正确加工和检验;
- (vii) 质量授权人认证每批产品的生产控制与制符合上市许可及相关的药品生产,控制和放行规定要求前,药品不能销售或供应;
- (viii) 尽可能,通过令人满意的计划来保证药品的贮存,分发和后期处理,从而保持药品在整个上架质量;
- (ix) 有一个自检,和/或,质量审计程序,定期评估质量保证体系的有效性和适用性。

### 药品生产质量管理规范(GMP)

- 1.3 GMP 是质量保证的一个部分,其保证能始终如一地生产并控制产品,使质量标准是合乎产品的预期用途以及上市许可规格标准要求。

GMP 涉及到生产和质量控制。GMP 的基本要求如下:

- (i) 所有制造工艺都已经明确,并又按照经验进行过系统地审核,并显示具有始终如一地制造所需要质量产品并符合规格标准的能力;
- (ii) 制造工艺的关键步骤以及重大工艺变更已经验证;
- (iii) 提供所有 GMP 需要的设施,其包括:
- (iv) 具有恰当资质并经过培训的员工;
- (v) 充足的厂房与空间;
- (vi) 合适的设备与服务;

- (vii) 正确的物料,容器与标签;
- (viii) 经过批准的程序及指令;
- (ix) 适当的贮存与运输;
- (x) 用明确与清楚语言以规定格式书写懂得,用于具体设施的指令与程序;
- (xi) 操作人员经过培训,使之能正确地执行程序;
- (xii) 在制造过程中手工,和/或,由仪器进行记录,以证明已经实际实施所有步骤按照预定的程序和指令的要求,以及产品的质量和数量达到预期要求。所有重大的偏差已经完整记录并进行调查;
- (xiii) 包括销售的制造记录能保证整个批生产历史能够追踪,并且用可理解,可以读取方式保存;
- (xiv) 产品销售(批发)应使质量任何风险最小化;
- (xv) 有一个从销售或供应能召回任意批产品的体系;
- (xvi) 检查对已经销售产品的投诉,调查质量缺陷的原因,对缺陷产品采取适当措施,并防止再次发生。

## 质量控制

- 1.4 质量控制是 **GMP** 的一部分,其涉及取样,规格标准,检验,同样也涉及到组织机构,文件和放行程序,这些都是保证所有必须与相关检验已经正确实施,并且质量没有判定满意之前,物料即不能放行使用,成品也不能放行销售。

质量控制的基本要求如下:

- (i) 有充足设施,经过培训的人员及批准的程序来进行起始物料,包装材料,中间体,半成品与成品的取样,检查和检验,以及为了 **GMP** 目的对环境条件进行恰当监测;

- (ii) 起始物料,包装材料,中间产品,半成品,成品的取样按照质量控制部门批准人员与方法进行取样;
- (iii) 已经验证了的检验方法;
- (iv) 手工,和/或,由仪器进行记录,以证明所有要求的取样,检查以及测试程序都实际实施。所有偏差已经完整记录并进行调查;
- (v) 成品含有的原料药,与市场许可的定性和定量要求相一致,纯度符合要求,贮存在正确的容器中,并贴上正确的贴标签;
- (vi) 已经记录检查结果,并且物料,中间产品,半成品,成品测试已经按照规格标准正式进行评估。对产品评估包括对相关的生产文件进行审核与评价,以及评估与特定程序的偏差。
- (vii) 在质量授权人认证与上市许可要求一致认证之前,任何批次的产品都不能放行销售。
- (viii) 起始物料与成品需保留足够样品,以备将来有需要的时候对产品进行检验,成品按最终包装留样,大包装除外。

## 产品质量审核

- 1.5 应当对所有许可的医药产品,包括仅供出口的产品,进行定期或滚动的质量审核,应当客观地核实与现行工艺一致性,以及起始物料与成品的规格标准的恰当性,辨识任何显著的趋势,辨识产品与工艺改进。这样的审核通常应该每年都进行,并记录,要考虑先前的审核,至少应包括:
- (i) 审核用于产品的起始原料与包装材料,特别是来自新来源;
  - (ii) 审核关键中间控制及成品结果;
  - (iii) 审核所有不符合已经建立的规格标准的批次及对其进行调查;
  - (iv) 审核所有重大偏差,包括不符合,及其相关调查,所采取的纠正预防措施的有效性;

- (v) 审核工艺或分析方法的所有变更;
- (vi) 审核上市许可变更的申报/批准/退审,包括第三国(仅仅出口)上市许可变更档案;
- (vii) 审核稳定性监测程序的结果及任何不良趋势;
- (viii) 审核所有因质量相关的退货,投诉,召回及当时实施的调查;
- (ix) 审核其它以往产品工艺或设备的纠正措施充足性;
- (x) 对于新上市许可与上市变更,审核上市后状况;
- (xi) 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;
- (xii) 审核技术协议确保其更新。

制造企业与上市许可持有人若不同,应该评价该审核结果,并评估是否做出纠正预防措施,或应当进行再验证。纠正措施的原因要存档。决定了的纠正预防措施就要及时并效的方法完成。应有用于正在实施的管理与审核行为的管理程序,自检过程中,核实这些程序的有效性。当有科学依据,质量审核可按产品类型分类,如固体制剂,液体制剂与无菌产品等。

如上市许可持有人不是制造企业,则各方之间应有技术协议书,规定在生产中质量审核中各方责任。质量授权人与上市许可持有人共同负责最终产品认可,应确保质量审核按时并正确实施。



第一章:质量管理(2008 版)

文件历史	日期
修订引入新的产品质量审核一章	2005 年十月 25 日
修订版开始实施日期,2005 年十月 25 的前一版停止使用。	2008 年七月 1 日

原则

制造许可持有人必须制造确保适合预期用途,要符合上市许可要求的药品,不能由于安全性,质量或有效性不足而将患者置于风险。达到该质量目标是高级管理者的职责,同时也需要公司内部各个层次,各部门员工,以及公司的供应企业,销售企业共同参与并承担义务。要可靠地达到这样的质量目标,必须有一个综合设计,正确实施系统,整合药品生产质量管理规范,质量控制的质量保证体系与质量风险管理。其应当全部文件化并对有效性进行监测。质量保证体系的所有部分都应配备胜任人员,合适和足够的厂房,设备与设施。对于制造许可持有人与质量授权人有额外法律责任。

质量保证,药品生产质量管理规范,质量控制与质量风险管理的基本概念相互关联的。为了强调其的关系以及对于药品生产与控制的重要性,对其分别描述如下文。

质量保证

1.1 质量保证是一个广义的概念,其涵盖了所有单独或共同影响产品质量的因素。它是所有为使药品达到预期用途及质量所做组织和安排的总和。质量保证整合了药品生产质量管理规范以及本指南以外的其它因素。

适用于药品制造的质量保证体系需保证:

- (i) 药品的设计与开发需考虑到 GMP 的要求;
- (ii) 明确并具体规定生产和控制操作,实施 GMP;
- (iii) 明确并具体规定管理职责;

- (iv) 为制造做出计划,提供并使用正确的起始原料与包装材料;
- (v) 实施对中间产品,与任何其它中间控制,并经过验证;
- (vi) 按照预定的程序对成品进行正确加工和检验;
- (vii) 在质量授权人认证每批产品的生产控制与制符合上市许可及相关的药品生产,控制和放行规定要求前,不能销售或供应药品;
- (viii) 如果可能,通过令人满意的计划来保证药品的贮存,分发和后期处理,从而保持药品在整个上架质量;
- (ix) 有一个自检和/或质量审计程序,定期评估质量保证体系的有效性和适用性。

## 药品生产质量管理规范(GMP)

- 1.2 GMP 是质量保证的一个部分,其保证始终如一地生产及控制产品,使质量标准是合乎产品的预期用途以及上市许可标准要求。

GMP 涉及到生产和质量控制。GMP 的基本要求如下:

- (i) 所有的制造工艺都经过明确又按照经验系统地审核,并显示始终如一地制造所需要质量的产品并符合规格标准的能力;
- (ii) 制造工艺的关键步骤以及重大的工艺变更已经验证;
- (iii) 提供所有 GMP 需要的设施,其包括:
  - 有恰当资质并经过培训的员工;
  - 充足的厂房与空间;
  - 合适的设备与保养;

- 正确的物料,容器和标签;
  - 批准了的程序及指令;
  - 适当的贮存与运输;
- (iv) 指令与程序应当用明确和清楚的语言以确定的格式书写,特别是要适用于设施;
- (v) 对操作人员进行培训,使之能正确地执行程序;
- (vi) 在制造过程中进行记录,可手工和/或由仪器记录,以证明所有步骤按照预定的程序和指令的要求执行,产品的质量和数量达到预期要求。所有重大的偏差必须完整记录并进行调查;
- (vii) 制造包括销售的记录要使整个批生产历史能够追踪,并且用可理解,可以读取方式保存;
- (viii) 产品销售(批发)应使质量风险最小化;
- (ix) 有一个从销售或供应能召回任意批产品的体系;
- (x) 检查对已经销售的投诉,调查质量缺陷的原因,对缺陷产品采取适当措施,并防止再次发生。

## 质量控制

- 1.3 质量控制是 **GMP** 的一部分,其涉及取样,规格标准,检验,同样也涉及到组织机构,文件和放行程序,这些都是保证所有必须与相关检验已经正确实施,并且质量没有判定满意之前,物料即不能放行使用,成品也不能放行销售。

质量控制的基本要求如下:

- (i) 有充足设施,经过培训的人员及批准的程序对起始物料,包装材料,中间体,半成品与成品进行取样,检查和检验,以及为了 **GMP** 的目的对环境

条件进行恰当监测;

- (ii) 起始物料,包装材料,中间产品,半成品,成品的取样按照质量控制部门批准的方法由取样人员进行;
- (iii) 已经验证了的检验方法;
- (iv) 进行记录,可手工和/或由仪器记录,以证明所有要求取样以及测试程序都实际实施。所有偏差已经完整记录并进行调查;
- (v) 成品含有的原料药,与市场许可的定性和定量要求相一致,纯度符合要求,贮存在正确的容器中,并贴上正确的贴标签;
- (vi) 根据对物料,中间产品,半成品,成品的检验与检查结果,对照规格标准,正式进行评估,并做出记录。对产品评估包括对相关的生产文件进行审核与评价,以及评估从特定程序的偏差。
- (vii) 在质量授权人认证与上市许可要求一致认证之前,任何批次的产品都不能放行销售。
- (viii) 起始物料与成品需保留足够样品,以备将来有需要的时候进行检验,成品按最终包装留样,大包装除外。

## 产品质量审核

1.4 应当对所有许可的医药产品,包括仅供出口的产品,进行定期或滚动的质量审核,应当客观地核实与现行工艺一致性,以及起始物料与成品的规格标准的恰当性,辨识任何显著的趋势,辨识产品与工艺改进。这样的审核通常应该每年都进行,并记录,要考虑先前的审核,至少应包括:

- (i) 审核用于产品的起始原料包括包装材料,特别是来自新来源;
- (ii) 审核关键中间控制及成品结果;
- (iii) 审核所有不符合已经建立的规格标准的批次及对其进行调查;

- (iv) 审核所有重大偏差,包括不符合,及其相关调查,所采取的纠正预防措施的有效性;
- (v) 审核工艺或分析方法的所有变更;
- (vi) 审核上市许可变更的申报/批准/退审,包括第三国(仅仅出口)上市许可变更档案;
- (vii) 审核稳定性监测程序的结果及任何不良趋势;
- (viii) 审核所有因质量相关的退货,投诉,召回及当时实施的调查;
- (ix) 审核其它以往产品工艺或设备的纠正措施充足性;
- (x) 对于新上市许可与上市变更,审核上市后状况;
- (xi) 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;
- (xii) 审核技术协议确保其更新。

制造企业与上市许可持有人,如果不同, 应该评价该审核结果,并评估是否做出纠正预防措施,或应当进行再验证。纠正措施的原因要存档。决定了的纠正预防措施就要及时并效的方法完成。应有用于正在实施的管理与审核行为的管理程序,自检过程中,核实这些程序的有效性。当有科学依据,质量审核可按产品类型分类,如固体制剂,液体制剂与无菌产品等。

如上市许可持有人不是制造企业,则各方之间应有技术协议书,规定在生产中质量审核中各方责任。质量授权人与上市许可持有人共同负责最终产品认可,应确保质量审核按时并正确实施。

## 质量风险管理

- 1.5 质量风险管理是一个用于药品质量风险评估,控制,交流与审核的系统过程。其前瞻性或回顾性应用。

1.6 质量风险管理系统应当保证:

- 基于科学知识过程经验评价质量风险,并最终与保护患者相关联
- 质量风险管理过程的工作,正式程度与文件水平应当与风险水平相一致

质量风险管理的过程与应用例子可在附件 20 中找到。

## 第二章:员工

### 原则

建立和保持一个令人满意质量保证体系,以及正确制造药品都仰赖于人。因此,必需有足够合格的人员来实施制造企业所有负责的任务。每个人应该明确了解自己的责任,并记录在案。所有人员都必须意识到与自己相关的 **GMP** 原则,并且接受最初与继续培训,其包括卫生指令,以及与其相关培训。

### 总论

- 2.1 制造企业应当有足够数量的具备所需要素质及实际经验的员工。为防止任何质量风险,每个人的责任不要太宽。
- 2.2 制造企业必须有一张组织机构图。所有负责人员均应有书面描述的工作职责,并有足够的权力来履行其职责。其职责可委托指定的具有相当资质水平的副职。**GMP** 实施人员的责任不得有空缺或未予说明的重叠。

### 关键人员

- 2.3 关键人员包括生产部门和质量控制部门负责人,如果他们中没有一人来担负 2001/83/EC<sup>1</sup>号法令第 51 条中的责任,就要另外指定质量授权人来负责。通常关键岗位应该由全职人员担任。生产部门与质量控制部门负责人必须互相独立。在一个大的组织中,有必要对第 2.5,2.6 和 2.7 节中所列的职责进行授权。
- 2.4 质量授权人的职责在 2001/83/EC 法令的第 51 条中已有详细描述,现概述如下:
  - (a) 对于在欧盟内制造的药品,质量授权人必须确保每批药品已经按照法令及上市许可<sup>2</sup>进行生产,测试/检查;
  - (b) 对于在欧盟以外制造的药品,质量授权人须确保每批进口的批次在进口国家按第 51 条第 1(b)段所规定进行了检测;

<sup>1</sup> 欧盟 2001/82/EC 号法令第 55 条

<sup>2</sup> 根据欧盟75/319/EEC号法令(现2001/83/EC号法令)及欧共体法院的规定(案例278/81),凡在欧盟由质量授权人正确控制的医药产品,在欧盟任何成员国毋须进行重复性控制和检查。

- (c) 在操作完成时和产品放行前,质量授权人必须在注册文件或相当文件中证明每一生产批次满足前面第 51 条中规定。

承担该职责人员必须符合相同法令第 49<sup>3</sup>条中所规定的资质要求,他们应当永久并持续地接受上市许可持有人安排以履行其职责。其职责可以委托,但只能委托给其他的质量授权人。

## 2.5 生产部门负责人通常有以下职责:

- i 为了达到质量要求,确保产品按照相关文件规定生产和储存;
- ii 批准与生产操作相关指示,并确保其被严格实施;
- iii 确保生产记录在送到质量控制部门之前要经过授权人员评估和签字;
- iv 核实本部门厂房和设备维护;
- v 确保实施了适当的验证;
- vi 确保对本部门人员实施了所需要的最初与持续培训。

## 2.6 质量控制部门负责人通常有以下职责:

- i 如果其认为合适,批准或否决起始物料,包装材料,中间体,半成品与成品;
- li 评价批记录;
- iii 确保实施了所有必需的检验;
- iv 批准规格标准,取样指示,检验方法以及其它质量控制程序;
- v 批准和监督任何合同分析企业;

---

<sup>3</sup> 欧盟 2001/82/EC 号法令第 53 条。



- vi 核实本部门厂房和设备维护;
- vii 确保实施了适当验证;
- viii 确保对本部门人员实施了所需要的最初与持续培训。

质量控制部门的其它职责见第六章。

2.7 生产部门与质量控制部门负责人在质量的责任方面也有一些共享或交叉。其可能包括,并取决于国家的任何规定:

- 书面程序与其它文件,包括修订文件的授权;
- 制造环境的监测与控制;
- 车间卫生;
- 工艺验证;
- 培训;
- 批准和监测物料供应企业;
- 批准和监测合同制造企业;
- 指定与监控物料与产品储存条件;
- 保存记录;
- 监测与 GMP 要求一致性;
- 为监测可能影响产品质量因素进行检查,调查和取样。

## 培训

- 2.8 制造企业应对所有因工作需要进入生产区或质量控制实验室人员(包括技术,维护和清洁人员),及其活动可能影响产品质量的其它人员实施培训。
- 2.9 除了基本的 **GMP** 理论与实践的培训,新员工还要接受与分派给其职责相关的培训。同样应当实施持续培训,并且应当定期地评估培训实际效果。培训计划要切实可行,如果可能,要得到生产部门负责人或质量控制部门负责人的批准。应当保存培训记录。
- 2.10 有些区域,如清洁区或处理高生物活性,毒性,感染性或高致敏性物料等若被污染很危险的区域,在那里工作的人员应该经过专门的培训。
- 2.11 最好不要把参观者或未经培训的人员带到生产或质量控制区。如果这种情况不可避免,要先告知,特别是个人卫生和工作服的详细情况。而且对他们要进行近距离的监督。
- 2.12 在培训中,应对质量保证的概念,及所有有利于理解和执行质量保证的措施充分进行讨论。

## 个人卫生

- 2.13 工厂应制定详细的卫生程序并适应工厂不同的需要。其包括与个人的健康,卫生习惯,着装相关的程序。在生产区和控制区工作的人员应当理解并严格遵守这些程序。卫生规程应由管理人员改进,并在培训时进行充分讨论。
- 2.14 所有新招聘人员要经过体检。根据制造企业的知识有指示来保证与产品质量相符合的健康状况是制造企业必须的职责。初次体检后,在员工的工作或健康状况有必要时,应重新进行体检。
- 2.15 采取可行的措施来保证无传染病患者和体表有伤口者从事药品制造。
- 2.16 进入制造区的任何人员应该穿着其操作相应保护性服装。
- 2.17 禁止在生产与储存区吃东西,喝水,咀嚼或吸烟,储存食物,饮料,香烟或个人服用的药品。总之,杜绝在制造区内或其它可能影响药品质量区域内的任何不卫生行为。

- 2.18 应当避免操作人员的裸手接触药品以及与药品相接触的设备表面。
- 2.19 应指导员工使用洗手设施。
- 2.20 不同类别药品,如无菌药品,的任何具体制造要求参见附录。

## 第三章:厂房与设备

### 原则

厂房与设备的选址,设计,建造,改造及维护必须适用于所实施的操作。为避免交叉污染,积灰以及对产品质量不良影响,厂房和设备的设计和布局必须能最大限度降低发生差错的风险,有便于有效清洁和维护。

### 厂房

#### 总则

- 3.1 应根据厂房及制造保护措施综合考虑选址问题,厂房所处的环境应能使物料或产品遭受污染的风险最小。
- 3.2 厂房应仔细维护,应确保维修活动无影响产品的质量危险。厂房应按详细的书面规程进行清洁,如果需要,进行消毒。
- 3.3 厂房应有适当的照明,温湿度与通风,并确保在制造与贮存期间药品质量以及相关设备的性能不直接或间接地受其不良影响。
- 3.4 厂房的设计并装备应能最大程度防止昆虫或其它动物的进入。
- 3.5 应采取适当措施,防止未经批准的人员进入。生产,贮存和质量控制区不应作为非本区工作人员的通道。

#### 生产区

- 3.6 为降低由交叉污染所致严重医学危害风险,一些特殊药品,如高敏感药品(如,青霉素类)或生物制剂(如,活性微生物类)必须采用专用和独立的生产设施。某些抗生素,激素,细胞毒素,高活性药物类产品,与非药品不应在同一生产设施进行生产。对于这些产品,在特殊情况下,如采取特别防护措施并经过必要的验证,以战役生产方式共用同一生产设施是可以接受的。药品制造厂房不得用于如杀虫剂和除草剂等工业毒性物品的制造。
- 3.7 厂房应当最好按生产工艺流程及相应洁净级别要求合理布局。

- 3.8 工作区和中间物料存贮区应有足够的空间,以有序地存放设备和物料,避免不同药品或组分混淆,避免交叉污染,避免制造或质量控制操作发生遗漏或差错。
- 3.9 起始物料,内包装材料,中间体或半成品暴露环境的内表面(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,便于有效清洁和必要时进行消毒。
- 3.10 管道,照明设施,送风口和其它公用设施的设计和安装应避免出现难以清洁的凹陷部位。应尽可能做到在制造区外部对它们进行维护。
- 3.11 排水设施应大小适宜,安装防止倒灌的装置。应尽可能避免明沟,不可避免时,明沟宜浅,以方便清洁和消毒。
- 3.12 应根据处理的产品,生产操作要求及外部环境状况配置空调净化系统,使生产区有效的通风(包括温度控制,必要的湿度控制和空气净化过滤)。
- 3.13 起始物料的称量通常应在专门设计的称量室内进行。
- 3.14 在产尘区域(如,取样,称量,混合与加工,干燥产品包装),应采取专门的措施避免交叉污染并便于清洁。
- 3.15 用于药品包装的厂房应专门设计和布局,以避免混淆或交叉污染。
- 3.16 生产区应有足够的照明,特别是产品在线目检区。
- 3.17 在生产区区域内可进行中间控制,但不得给生产带来风险。

#### 储存区

- 3.18 储存区应有足够的空间,以便有序地存放各类物料和产品:起始物料,包装材料,中间体,半成品与成品,以及待检,合格,不合格,退回或召回的产品等。
- 3.19 储存区的设计或建造应确保良好的储存条件。应特别的是其应当清洁并干燥,而且保持温度接受限制度内。如需要特殊贮存条件(如温,湿度)时,应予满足,并进行核实与监测。

- 3.20 收发与发放区应能保护物料与产品免受外界气候的影响。接收区的设计和装备配置应确保进货的物料容器在进入储存前可进行必要的清洁。
- 3.21 当用隔离区域保证待检状态,其应有醒目标识,且只限于经批准的人员出入。如果采用其它方法替代物理待检,应具有同等的安全性。
- 3.22 通常应有隔离的起始物料取样区。如在储存区取样,则应以能防止污染或交叉污染的方式进行。
- 3.23 不合格,退回或召回的物料或产品应隔离存放。
- 3.24 高活性物料或产品应存放在安全的区域内。
- 3.25 印刷好的包装材料是确保药品标识正确的关键,应特别注意安全贮存。

#### 质量控制区

- 3.26 质量控制实验室通常应与生产区隔离。这一点对于生物,微生物和放射性同位素控制实验室非常重要,其还应彼此分开。
- 3.27 实验室设计应确保其适用于预期的操作。实验室应有足够的空间以避免混淆和交叉污染,同时应有足够的适合样品和记录保存空间。
- 3.28 必要时,应设置专门的仪器室,使高灵敏仪器免受电压震动,电磁,潮湿等因素的干扰。
- 3.29 在实验室中处理特殊物质的特殊要求,如生物或放射性样品。

#### 辅助区

- 3.30 休息室/餐饮室应与其它区域分开。
- 3.31 更衣室,盥洗室与卫生间应方便人员出入,并与使用人数相适应。卫生间不得与生产区或储存区直接相连。

3.32 维修间应尽可能与生产区分开。存放在生产区内的维修用备件与工具,应放置在专门的房间或上锁的工具柜中。

3.33 动物房应与其它区域严格分开,并设有专门(动物)的通道以及空气处理设施。

## 设备

3.34 制造设备的设计,选址,维护应适用于预定用途。

3.35 设备的维修和维护不应危害产品质量。

3.36 制造设备的设计应便于彻底清洁。应按书面的详细规程清洁设备,并在清洁,干燥的条件下存放。

3.37 应选择并使用清洗,清洁设备,以避免其成为污染源。

3.38 设备的安装方式应有利于防止任何差错或污染。

3.39 生产设备不应对产品有任何危害。与产品接触的部件必须与药品不发生化学反应,填加或吸附物质而影响产品质量,并造成任何危害。

3.40 用于药品的生产和控制的衡器和量具应具有适当量程和精密度。

3.41 应按照适当的方法定期对测量,称重,记录和控制设备进行校准与核实,并保存相关记录。

3.42 固定管线应标明内容物,必要时,还应标明流向。

3.43 应按照书面规程消毒蒸馏水,去离子水管道,以及其它供水管路(必要时),书面规程中,应详细规定微生物污染的纠偏限度及应采取的措施。

3.44 可能时,应将故障的设备搬出生产和质量控制区,或至少应贴上醒目的标识。

## 第四章:文件

### 原则

好的文件结构是质量保证体系统的重要组成部分。清楚的书面文件不仅能够避免口头交流带来的差错,而且可以查询批历史记录。规格标准,生产处方与指令,规程和记录必须不能出错并以书面的型式。文件要容易辨认也是极其重要的。

### 总则

4.1 规格标准,其详细阐述了产品或使用物料,或经制造获得的产品所必须遵守的要求。他们是质量评价的基础。

制造处方,工艺与包装指令,其阐述了所使用的起始物料,以及所有的加工与包装操作。

程序,其所实施的特定操作,如清洁,着装,环境控制,取样,测试与设备操作,进行指导。

记录,对每批产品提供了历史,包括其发放,以及其它与成品质量相关的所有环境因素。

4.2 文件应当仔细地设计,制作,审查和发放。必须符合制造与上市许可档案相关部分。

4.3 文件要经合适授权人批准和签名,并写上日期。

4.4 文件不能有含糊内容;标题,类别与目的应当明确显示。应该以一定的样式编排,并易于检查。复制的文件要清晰,易读。从主文件复印的工作文件,在复制过程中必须不能带来任何差错。

4.5 文件要定期审查并更新。当一个文件被修订后,要运行一个系统,防止因疏忽而使用已经替的文件。

4.6 文件不应该是手写;但是有些数据确实需要填写,该填写必须清晰,易读的,合法的和不能擦除的手写体填入。应当为填写数据提供足够的空档。



- 4.7 数据填写后如有任何更改应该签字并标注日期;并且要能辨认出原始资料。如有必要,还要写上更改的原因。
- 4.8 每一个行动后要及时地记录,并以与药品制造有关的重大事情可以有迹可循的方式。其至少要保留到药品有效期后一年。
- 4.9 数据可以通过电子数据处理系统,图像或其他可靠的方法记录,但是应当有使用的相关系统的详细程序,并且要核实记录的准确性。如果文件通过电子数据处理方式记录,只有被授权人能够登陆电脑或修改数据,而且对其所做的变更与删除应进行记录;要设定密码或其它方法来限制进入,输入重要数据独立核实。批记录电子记录要通过磁盘,缩微拍摄,纸质文档或其它方法来备份保护。特别重要的是,数据在保留期间要易于取用。

## 要求的文件

### 规格标准

- 4.10 起始物料,包装材料及成品要有相应的被签发并签署日期的规格标准;如果可能,中间体与半成品也应当有其规格标准。

### 起始物料和包装材料规格标准

- 4.11 如果可能,起始物料,内包装材料或已经印刷的包装材料规格标准应该包括以下内容:
- a) 物料描述,包括:
- 指定的名字和内部参考代码;
  - 如果可能,所参考药典个论;
  - 所批准的供应企业,如果可能,产品的原始生产厂家;
  - 已印刷好材料样本;

- b) 取样与测试指导,或参照程序;
- c) 带接受限度的定量与定性要求;
- d) 储存条件及注意事项;
- e) 重新测试之前的最长储存期。

#### 中间体与半成品规格标准

- 4.12 如果采购或销售中间体与半成品,或从中间体获得的数据用于成品评价时,应当有其规格标准。如果可能,其规格标准应当与起始物料或成品的规格标准相似。

#### 成品规格标准

- 4.13 成品的规格标准应当包括:
- a) 产品的指定名称,及如果可能参考代码;
  - b) 处方或参考;
  - c) 药品剂型外观描述与包装详细情况;
  - d) 取样与测试指导,或参考程序;
  - e) 带有接受限度的定性与定量要求;
  - f) 如果可能,储存条件与任何特殊的处理注意事项;
  - g) 上架寿命。

## 制造处方与工艺指令

所制造的每一个产品与批量应当有正式批准的制造处方与工艺指令。其通常合并并在同一个文件中。

### 4.14 制造处方应当包括:

- a) 产品名称,以及与规格标准相关的产品参考代码;
- b) 药品剂型外观,产品含量与批量描述;
- c) 所使用起始物料目录,以及其每种的量,用指定名称或物料唯一参照;在加工过程中消失的物料要被提及。
- d) 对带有接受限度的预期最终产量进行陈述,如果可能对相关中间产量陈述。

### 4.15 工艺指令应包括:

- a) 对加工场地,所及使用主要设备的陈述;
- b) 方法,或方法的参照,使用关键设备的准备(如,清洁,装配,校验,灭菌);
- c) 详细逐步加工指令阐述(如,物料检查,预处理,加料的顺序,混合时间,温度);
- d) 带有限度的任何工艺控制指令;
- e) 如有必要,半成品储存要求;包括容器,标签与如果可能的特殊存储条件;
- f) 需要说明的特别注意事项。

## 包装指令

4.16 每一产品的每一规格,每一包装量及类型均应有各自的经正式批准的包装指令。包装指令通常应包括下述内容或参照:

- a) 产品名称;
- b) 产品剂型与含量描述;
- c) 以最终容器中产品的数量,重量或体积表示的包装量;
- d) 标准批量所需全部包装材料的完整清单,包括包装材料的数量,规格,类型以及与质量标准有关的每一包装材料的代码或代号;
- e) 如果可能,印刷好的包装材料样张或复制品,以及标明产品批号,有效期打印位置的样张;
- f) 需要说明的特别注意事项,包括对生产区和设备进行仔细检查,在包装操作开始前,确认包装生产线的清场已经完成等;
- g) 包装操作的说明,包括重要的辅助性操作和所用设备;
- h) 中间控制的详细操作,包括取样方法及合格标准。

## 批工艺记录

4.17 每一批产品均应保存有相应的批工艺记录。批生产记录应以现行批准的制造处方和工艺指令的相关内容为依据。记录的设计,应避免抄录差错。批记录应标注所制造批次的批号。

在加工开始前,应进行检查,确保设备和工作场所已经清除了上批的产品,文件或与本批工艺无关的物料,设备处于已清洁及待用状态。

在加工中,每项操作进行时应即时记录下述内容,操作结束后,应由生产操作负责人确认并签注姓名和日期。

- a) 产品名称;
- b) 生产以及重要中间工序开始,结束的日期和时间;
- c) 每一生产工序的负责人姓名;
- d) 重要生产工序操作人员的姓名;必要时,还应有这些操作(如:称量)复核人员的姓名;
- e) 每一起始物料的批号,和/或,分析控制号以及实际称量的数量(包括投入的经回收或返工处理所得物料的批号及数量);
- f) 所有相关生产操作或活动,以及所用主要设备;
- g) 中间控制和所得结果的记录以及操作人员的姓名;
- h) 在制造不同与相关阶所得产品产量;
- i) 对特殊问题的注释,包括对偏离制造处方和工艺指令的偏差情况的详细说明,并经签字批准。

### 批包装记录

- 4.18 每批产品或每批部分产品的包装,都应有批包装记录。包装记录应以包装指令的相关内容为依据。记录的设计,应注意避免抄录差错。批包装记录应有待包装产品的批号,数量以及成品的批号和计划数量。

包装开始前,应进行检查,确保设备和工作场所无上批遗留的产品,文件或与本批包装无关的物料,设备应处于已清洁及待用状态。

每项操作进行时应即时记录以下内容,操作结束后,应由包装操作负责人确认并签注姓名和日期:

- a) 产品名称;

- b) 包装操作日期和时间;
- c) 包装操作负责人姓名;
- d) 重要包装工序的操作人员姓名;
- e) 根据包装指令所进行的鉴别和其它检查记录,包括中间控制结果;
- f) 包装操作的详细情况,包括所用设备及包装生产线的编号;
- g) 如果可能,所用印刷包装材料的样张,包括印有批号,有效期及其它打印内容的印刷包装材料的样张;
- h) 对特殊问题及异常事件的注释,包括对偏离生产处方和生产指令的偏差情况的详细说明,并经签字批准;
- i) 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,销毁或退库的数量以及实得产量,以进行物料平衡检查。

## 规程和记录

### 收料

- 4.19 应有起始物料,内包装材料和印刷包装材料接收的书面规程,每次收料均应有记录。
- 4.20 收料记录应包括:
  - a) 交付单和包装容器上所注物料的名称;
  - b) 企业内部所用物料名称和/或代码(如不同于 a);
  - c) 收料日期;

- d) 供应企业名称,如可能,制造企业名称;
- e) 制造企业的批号或代码;
- f) 接收总量和包装容器数量;
- g) 接收后,定给的批号;
- h) 有关说明(如包装状况)。

4.21 如果可能,应有起始物料,包装材料或其它物料的内部标识,待检和储存的书面规程。

#### 取样

4.22 应有取样的书面规程,包括经授权的取样人,取样方法和取样用设备,取样量以及为避免物料污染或影响质量应采取的预防措施(见第六章,第 13 条)。

#### 检验

4.23 应有物料和不同生产阶段产品的书面检验规程,阐述所用方法和设备。检验结果应有记录(见第六章,第 17 条)。

#### 其它

4.24 应制订物料和产品放行与拒绝的书面规程,特别是产品放行责任人根据欧盟 2001/83/EC 号法令第 51 条批准成品放行销售<sup>4</sup>。

4.25 每一批放行销售产品均应保存相应记录,以便必要时召回产品(见第八章)。

4.26 如果可能,下述活动应有相应的书面规程,所采取的措施或所得结果的相关记录:

---

<sup>4</sup> 见 Directive 2001/82/EC 第 55 条

- 验证;
- 设备的装配和校验;
- 维护,清洁和消毒;
- 培训,着装及卫生等与人员相关的事宜;
- 环境监测;
- 虫害控制;
- 投诉;
- 药品召回;
- 退货。

4.27 主要制造操作和检验设备都应有明确的操作规程。

4.28 应有主要设备或关键设备的台帐,如果可能,任何验证,校准,维护,清洁或修理;操作人员应在记录中签名并注明日期。

4.29 用于产品生产的主要或关键设备以及生产区,应按年月日次序作好使用台帐。



## 第五章:生产

### 原则

生产操作必须严格按照明确的规程进行;其必须符合**GMP**原则,以确保所得到的产品达到必需的质量标准,并符合药品制造许可与和药品上市许可要求。

### 总则

- 5.1 应由称职的人员从事生产操作和管理。
- 5.2 所有物料与产品的处理,如收料与待检,取样,贮存,贴签标识,配料,加工,包装及销售均应按照书面规程或指令执行,如果需要,进行记录。
- 5.3 所有到货物料均应经过核实,以确保按照订单交付。必要时,物料的外包装应进行清洁,并贴签标注规定的信息。
- 5.4 外包装损坏或其它可能对物料质量有不良影响的问题,应予调查,记录,并向质量控制部门报告。
- 5.5 所有到货物料和成品在接收或加工后应立即物理上或管理上按待检要求存放,直至放行使用或放行销售。
- 5.6 外购的中间体与半成品应按照接收起始物料来管理。
- 5.7 所有物料与产品应在制造企业所建立的恰当条件下,并有序分批储存和周转。
- 5.8 应当产量和数额平衡进行核实,确保其在接受的标准以内。
- 5.9 同一房间内不应同时或连续进行不同产品的生产操作,除非无混淆或交叉污染的风险。
- 5.10 在生产的每一阶段,应保护产品和物料免受微生物和其它污染。
- 5.11 在处理干燥物料或产品时,应采取特殊措施,防止粉尘的产生和扩散。这尤其

要应用在处理高活性或敏感物料中。

- 5.12 加工期间,所有物料,半成品容器,主要设备以及必要的操作室均应贴签标识或以其它方式标明所加工的产品或物料,含量(如可能)和批号。如有必要,还应标明生产阶段。
- 5.13 容器,设备或设施所用标识应清晰明了,其格式应经过企业批准。不同的颜色标识上使用文字来说明有助于区分被标识物状态(如:待检,合格,不合格或清洁... )。
- 5.14 应当核实从一个区域输送产品至另一个区域的管道和其它设备已经征求连接。
- 5.15 应尽可能避免出现任何与指令或规程的偏差。一旦出现偏差,应由主管人员签字批准,必要时,通知质量控制部门。
- 5.16 生产厂房应仅限于经批准的人员出入。
- 5.17 用于药品生产的设备或生产区,通常应避免生产非医药类产品。

#### 生产过程中交叉污染的预防

- 5.18 必须防止起始物料或产品被其它物料或产品污染。生产过程中的物料,产品,设备表面残留物以及操作人员工作服有可能不受控制地释放尘埃,气体,蒸汽,喷溅物或生物体,从而导致偶发性的交叉污染风险。其风险大小因污染物和被污染产品的种类而异。最具危害性的污染物则是高敏感物料,含有活性微生物的生物药品,某些激素,细胞毒性物质以及其它高活性物料。对注射剂,大剂量给药,和/或,长期使用的药品而言,产品污染的危害性最为严重。
- 5.19 应采取适当的技术手段或管理措施,防止交叉污染,如:
  - a) 在隔离区内生产(产品要求,如:青霉素类,活疫苗,活菌制剂以及一些其它生物药品);或适当清洁后采用战役(按时间间隔)生产;
  - b) 设置必要的气闸和排风;
  - c) 应尽可能由降低因空气循环使用,或未经处理或未充分处理的空气再次

进入生产区所致污染的风险;

- d) 在容易发生交叉污染的产品加工区内,操作人员应穿戴防护服;
- e) 由于设备清洁不充分是常见交叉污染源,应采用已知效果的清洁和除污染规程;
- f) 使用“密闭系统”生产;
- g) 对残留物进行检测,并使用设备清洁状态标识。

5.20 应按设定的规程,定期核实防止交叉污染措施及其有效性。

## 验证

5.21 验证研究应加强GMP,并按照预定的规程进行。应记录验证结果和结论。

5.22 采用新制造处方或方法前,应证实常规工艺适用性。使用指定物料和设备时,预定的生产工艺应当能持续稳定地生产出符合质量要求的产品。

5.23 制造工艺的重大修改,应当对包括可能影响产品质量或工艺重现性的设备或物料变更进行验证。

5.24 关键的工艺和规程应定期进行再验证,确保其仍可达到预定结果。

## 起始物料

5.25 起始物料采购是至关重要操作,其应有对供应企业详细并全面了解的人员参与。

5.26 起始物料只能并经批准列入相关规范的供应企业采购,应尽可能直接向生产企业购买。起始物料的质量标准,建议由药品制造企业与供应企业共同商定。所购起始物料生产和控制的各个方面,包括加工处理,贴签,包装要求,投诉以及拒绝程序,最好也与药品制造企业与供应企业共同商定。

5.27 每次交付时,应核实容器外包装完整性,铅封,以及交货单与供应企业标签的内

容。

5.28 如一次交付是不同批次的物料,必须考虑按批分别取样,检验及放行发放使用。

5.29 仓储区内的起始物料应有适当的标识(见第五章第13条)。标识至少标明下述内容:

- 指定的产品名称,如果可能,企业内部的物料代码;
- 接收时给定的批号;
- 如果可能,物料状态(如:待检,检验中,放行,拒绝);
- 如果可能,有效期或复验日期。

如使用完全计算机化的仓储管理系统,则不必以可读的方式在标签上标出上述信息。

5.30 应有适当的规程或措施,确保辨识每一容器中的起始物料。已取样的半成品容器也进行标识(见第六章第13款)。

5.31 只能使用经质量控制部门放行并在有效期内的起始物料。

5.32 起始物料应由专门指定的人员按照书面规程进行配制,确保正确物料经精确称量或计量,然后装入洁净并进行适当标记容器中。

5.33 配制的每一物料及其重量或体积应由他人独立进行复核,并有复核记录。

5.34 每一批配好的物料应集中存放,并标上相应的明显标志。

### 生产操作:中间体及半成品

5.35 在任何加工开始前,应采取措施来保证工作区与设备是清洁的,无任何与本批操作无关的起始物料,产品,产品残留或文件。

- 5.36 中间体与半成品应在适当的条件下贮存。
- 5.37 关键工艺应经过验证(见本章的“验证”)。
- 5.38 应当实施任何必要的中间控制与环境监测,并予以记录。
- 5.39 对与预期产量显著偏差,应有记录并进行调查。

#### 包装材料

- 5.40 内包装材料与印刷好包装材料的采购,处理与控制要求与起始物料相同。
- 5.41 应特别注意印刷好包装材料。其应存放在足够安全条件下,以免未经批准人员进入。切割式标签或其它散装印刷材料应分别置于封闭容器内储存与运输,以防混淆。只能由专人按照经批准的书面规程发放包装材料。
- 5.42 每批或每次发放的印刷好包装材料或内包装材料,均应设置特定的批号/编号或识别标志。
- 5.43 过期的或废弃的印刷好包装材料或内包装材料,应予销毁并有相应记录。

#### 包装操作

- 5.44 当制订包装操作规程时,应特别注意采取措使交叉污染,混淆或差错风险最小。除非经物理隔离,不同产品不应在相邻区域内包装。
- 5.45 在包装操作开始前,应采取适当措施,确保工作区,包装线,印刷机及其它设备已处于清洁状态,没有任何前次用的但与本批包装无关的产品,物料或文件。应按照清场核对单要求进行清场。
- 5.46 每一包装操作场所或包装线,应标明包装中的产品名称和批号。
- 5.47 向包装部门发放所有产品和需用的包装材料时,应核对数量,标识,且与包装指令相符。

- 5.48 待灌装容器在灌装前应清洁。应注意避免并清除容器中任何玻璃碎片,金属颗粒类污染物。
- 5.49 通常情况下,产品灌装,封口后应尽快贴签。否则,应按照相关的规程操作,以确保不会发生混淆或贴错标签等差错。
- 5.50 任何单独印刷或包装过程中的印刷操作(如,代码,有效期)正确性均应进行检查,并予以记录。应注意手工印刷情况并定期复核。
- 5.51 使用切割式标签,以及在包装线以外套印刷标签时,应特别小心。与切割式标签相比,卷筒式标签通常更便于防止混淆。
- 5.52 应对电子读码机,标签计数器或其它类似装置进行检查,确保其准确运行。
- 5.53 包装材料上印刷或模压的内容应清晰,不褪色,不易擦去。
- 5.54 包装期间,产品的在线控制至少应包括下述各项检查内容:
- a) 包装外观;
  - b) 包装是否完整;
  - c) 使用产品和包装材料是否正确;
  - d) 任何的套印内容是否正确;
  - e) 在线监控装置的功能是否正常。

样品从包装生产线取走后不应再返还。

- 5.55 只有经过专门检查,调查,并由授权人员批准后,出现异常情况时的产品方可返回包装操作,作正常产品处理。此过程应有详细记录。
- 5.56 在数额平衡检查中,发现半成品,印刷包装材料以及成品数量有显著或异常差异时,应进行调查,未得到合理解释前,成品不得放行。

- 5.57 包装结束时,已打印批号的剩余包装材料应全部销毁,并有记录。如将未打印批号的印刷包装材料退库,应严格按照书面规程执行。

## 成品

- 5.58 在按企业所制订的标准最终放行前,产品应待检贮存。
- 5.59 产品放行销售前,评价成品及所必须的文件见第六章(“质量控制”)。
- 5.60 成品放行后,成品应按药品制造企业规定的条件存放。

## 不合格品,回收以及退回的物料

- 5.61 不合格的物料和产品均应有清晰醒目的标志,并存放在单独的控制区内。其既可退回给供应商,如果可能,返工或销毁。不管采用哪种方式处理,均应经授权人员批准并有相应记录。
- 5.62 不合格产品返工应属例外。只有不影响最终产品质量,符合质量标准,且根据预定,经批准的规程对相关风险评估后,才允许返工处理。返工应有相应记录。
- 5.63 只有经预先批准,方可将以前生产的所有或部分批次的合格产品,在某一确定的生产工序合并到同一产品的一个批次中予以回收。应对相关的质量风险(包括可能对产品有效期的影响)进行适当评估后,方可按预定的规程进行回收处理。回收应有相应记录。
- 5.64 对返工处理后或回收合并的成品,质量控制部门应考虑需要进行额外的检验。
- 5.65 从市场上退回并已脱离药品生产企业控制的产品应予销毁,除非对其质量无可置疑,只有经质量控制部门根据书面规程严格评价后,方可考虑将退回的产品重新发放销售,重新贴签,或在后续的批次中回收。评价时,应考虑产品的性质,所需的特殊储存条件,产品的现状,历史,以及发放与退回之间的间隔时间等因素。即使有可能利用基础化学方法从退货中回收原料药,但如对产品质量存有任何怀疑时,就不应再考虑产品的重新发放或重新使用。任何退货处理均应有相应记录。

第六章:质量控制

文件历史	日期
修订包含新持续稳定性程序节,并调整 6.14 节参照样品节	2005 年十月
修订版开始实施日期	2006 年一月 1 日

原则

质量控制涉及取样,规格标准与测试,以及组织,文件与放行程序,其保证已经实施必须并且相关的测试,物料在作出另人满意的判断前,不能放行使用,产品也不能放行销售。质量控制不局限于实验室操作,还必须包括所有与产品质量有关的决定。质量控制独立于生产是令人满意质量控制的基础。

(见第一章)。

总则

- 6.1 每个制造许可持有人都应该有一个质量控制部门。该部门应该独立于其他部门,由具有适当质量控制自制与经验的人员负责,有一个或几个质量控制实验室供他支配管理。要有足够的资源来保证质量控制安排能够有效可靠地实施。
- 6.2 质量控制负责人主要职责在第二章已有概述。质量控制部门总体上还有其它职责,如建立,验证和实施所有质量控制程序,保存物料和产品参照样品,保证物料和产品包装容器标签的正确性,保证产品稳定性监测,特别是与产品质量相关的投诉调查等。所有这些操作都必须按照书面的程序来执行,如有必要还需记录下来。
- 6.3 成品的评估要涵盖所有相关因素,包括生产条件,中间控制测试结果,审核制造文件(包括包装),符合成品规格标准和最终包装的检查。
- 6.4 适当允许质量控制人员进入生产区域取样和调查。



## 实验室质量控制管理规范

- 6.5 质量控制实验室房屋与设备应该符合第三章描述的质量控制区域总体与特定要求。
- 6.6 实验室的人员,厂房与设备要与分配任务及制造操作的性质与规模相适应。特殊情况下,使用外部实验室,要符合第七章合同分析中给出的详细原则,是可以接受的,但应该在质量控制记录上体现出来。

## 文件

- 6.7 实验室文件要符合第四章的原则。该文件的重要的一部分是关于质量控制的,质量控制部门应当有下面这些文件:
- 规格标准;
  - 取样程序;
  - 测试程序与记录(包括分析的工作簿,和/或,实验室笔记簿);
  - 分析报告,和/或,证明;
  - 环境监测数据,如需要;
  - 测试方法验证记录,如适用;
  - 仪器和设备的校验,保养程序与记录。
- 6.8 根据指令 2001/83EC 第 51(3)条,任何与批记录有关的质量控制文件需要保留到该批有效期后一年,和证明日期后至少五年。
- 6.9 对于一些类型数据(如分析测试结果,产率,环境控制),推荐这些记录永久保存,用来进行趋势评价。
- 6.10 作为批记录的一个部分,其它原始资料,如实验室笔记簿,和/或,记录,其应当保

存并容易读取。

## 取样

6.11 取样要根据书面的程序进行,其描述:

- 取样方法;
- 使用的设备;
- 取样量;
- 任何分配样品所要求的说明;
- 所用样品容器的类型和条件;
- 装样品容器的标识;
- 需要注意的特殊事项,特别是与无菌和有害物料取样;
- 储存条件;
- 取样设备的清洁和储存说明。

6.12 参考样品应该从具有代表性的物料或样品中取得。其它样品可以用来监测最重要的生产过程(如过程开始或结束)。

6.13 盛放样品的容器应该贴标签标明内容物,还包括批号,取样日期以及从何种容器取得。

6.14 关于参考样品和留样的详细规定见附录 19。

## 测试

- 6.15 分析方法要经过验证。上市许可中描述的测试操作应当按照批准的方法来执行。
- 6.16 记录并检查得到的结果,确保其相互一致。任何计算都要经过严格的检查。
- 6.17 记录所做的测试,记录至少包括以下数据:
- a) 物料或产品的名称,如需要,剂型;
  - b) 批号,如可能,制造企业,和/或,供应企业;
  - c) 参考的相关规格标准与测试程序;
  - d) 测试结果,包括观察,计算以及参考的任何分析证明;
  - e) 测试日期;
  - f) 实施测试人员的签字;
  - g) 如可能,核实测试与计算人员签字;
  - h) 放行和不放行(或其它决定状况)的清楚描述,指定人员签字的日期。
- 6.18 所有生产过程控制,包括生产人员在生产区域的进行的控制,都应该按照质量控制部门批准的方法进行,并进行记录。
- 6.19 要特别注意实验室的试剂,玻璃量具和溶液,参考标准和培养基。其制备要根据书面的程序来进行。
- 6.20 若要延长实验室试剂的使用期应该标上配制的日期和配制者的签名。不稳定试剂,培养基的有效期,以及特殊的储存条件应该在标签上标明。另外,滴定液最后的标准化日期和最后的校正因子也要标出来。

- 6.21 如有必要,任何测试用物质(如,试剂和对照品)的接收日期要在容器上标出来,还要标上使用和储藏说明。特定情况下,在试剂接收或使用之前还有必要进行鉴别实验和/或其它实验。
- 6.22 用于组分,物料或产品实验的动物在使用之前要先适当进行待检。其要用适当的方法来饲养和管理,以确保达到适合使用的目的。

### 持续稳定性程序

- 6.23 药品上市后,还要按照持续适当的程序对其稳定性进行监测,这样可以检测到任何稳定性因素(如杂质变更的水平,或溶出概况),这与在售包装中的说明是有联系的。
- 6.24 持续的稳定性程序的目的是对产品上架寿命进行监测,并决定产品是否在标签所标明的储藏条件下保存,或能够在预期的条件下保存。
- 6.25 这主要应用于包装中即已卖出的药品,但是还要考虑半成品。例如,在包装之前,半成品要储存很长一段时间,和/或从一个执照现场运送到另一个地方现场,这时就要评估并研究周围环境对包装产品稳定性的影响。另外,还要考虑储存或使用时间超过延长期的中间体。对再构产品在产品的开发时期需要进行稳定性研究,不需要进行持续的监测。尽管如此,必要时还要对再生产产品进行监测。
- 6.26 根据第四章的总则,将持续的稳定性研究程序详细写成书面方案,并将结果形成报告。根据第三章的总则和附录 15,用于持续的稳定性程序的设备(稳定试验箱)要进行确认与保养。
- 6.27 持续的稳定性程序草案要延长到上架期结束,应当包括(不限于)以下参数:
- 如果可能,每个规格与不同批量的批号;
  - 相关物理,化学,微生物学和生物学测试方法;
  - 接收标准;
  - 参考的检测方法;

- 容器密闭系统描述;
- 测试间隔(时间点);
- 储存条件描述(长期实验的标准 ICH 条件,应当所用产品标签一致);
- 其它与药品相关的特殊参数。

6.28 持续的稳定性程序方案可以与最初提交的上市许可档案中的长期稳定性研究不同,在方案中被证明是正确的,并形成文件(如,检测频率,或根据 ICH 推荐进行更新)。

6.29 批号数量与检测频率应当提供足够数量的数据,以便进行趋势的分析。除非有另外的证明,每个规格,每个内包装类型的产品至少每年有一批在稳定性程序中体现出来(除非那年没有生产该产品)。持续稳定性监测的产品,通常需要用动物进行检测,如果没有合适的方法,用验证过技术,从检测频率可以从风险利益方法计算得到。正交矩阵设计的原则如果经科学的证明也可应用于方案中。

6.30 在某种情况下,额外批次的产品也应该包括在持续的稳定性程序中。如,工艺或包装过程中的任何显著变更或显著的偏差,应当进行稳定性研究。任何返工,重新加工或回收操作也应该考虑进去。

6.31 主要人员,特别是质量授权人,应当能够得到持续的稳定性研究的结果。持续的稳定性研究在一个地方进行而半成品和成品的生产在另一个地方,所涉及的各方要有书面的协议。现行的稳定性研究结果在制造现场以便官方审核。

6.32 应当对超标数据或显著的非典型趋势进行调查。任何已经确认了的超标数据或显著的负性趋势都应当报告有关官方。根据 GMP 指导原则第八章,应该考虑到市场上各批可能存在的影响,并与相关的官方商量讨论。

6.33 对所有形成的数据进行汇总,包括程序中的暂定结论,应该形成书面文件并保留,还要定期进行审核。

## 第七章:合同制造与分析

### 原则

为避免因误解而导致产品或工作质量不另人满意,合同制造或分析必须正确界定,经双方同意并严格控制。合同供方和合同受方受必须签订书面合同,明确规定各方的职责。合同必须明确说明质量授权人在批准放行每一批销售产品时其全部职责。

注:本章涉及药品制造企业与各成员国药品监督管理部门药品注册批准和药品生产许可相关的责任,它不影响合同委供方与合同受方对消费者应各自承担的义务;这些义务由欧盟及成员国的其它法律调整。

### 总则

- 7.1 应有书面合同,阐明合同制造,和/或,分析项下内容,及相关的技术事项。
- 7.2 所有合同制造与分析活动,包括在技术或其它方面拟采取的任何变更,均应符合有关药品上市许可要求。

### 合同供方

- 7.3 合同的供方负责对合同受方进行评估,确认其顺利完成委托工作的能力,确认合同方式仍能保证遵照执行本指南阐述的 **GMP** 原则和要求。
- 7.4 合同供方应向合同受方方提供所有必要的资料,以使合同受方能够按上市许可与其它法定要求正确实施所操作。合同供方应让合同受方充分了解与产品或操作相关的各种问题,这些产品或操作有可能对合同受方的厂房,设备,人员及其它物料或产品造成危害。
- 7.5 合同供方应确保合同受方发运所有加工产品与与物料,均符合相应的质量标准,或该产品已由质量授权人批准放行。

### 合同受方

- 7.6 合同受方必须具备足够的厂房,设备,知识和经验以及称职人员,以顺利完成合同供方要求的工作。只有持有药品制造许可的企业,方可接受合同制造。

- 7.7 合同的受方应确保所有发给其的产品与物料适用于预定用途。
- 7.8 只有经合同供方事先评价并批准后,合同的受方才可将其部分工作转给第三方。合同受方与第三方之间的协议,应确保第三方能够得到原始合同供方与合同受方之间同样的制造,检验方面的资料。
- 7.9 合同的受方不得从事任何可能对合同供方所规定制造或检验的产品质量有不利影响的活动。

## 合同

- 7.10 合同的供方与合同的收方之间应签订合同,详细规定各自的产品制造与控制职责,其中的技术性条款应由具有制药技术,分析与 **GMP** 知识的主管人员拟订。所有制造与及分析的各项工作必须符合上市许可并经双方同意。
- 7.11 合同应详细规定质量授权人批准放行销售每批药品的方式,确保每批产品都已按上市许可要求完成制造与检查。
- 7.12 合同应阐明何方负责物料的采购,测试,放行使用,实施生产与质量控制,包括中间控制;同时也应明确何方负责取样和检测。在合同分析的情况下,合同应阐明合同的受放是否在制造厂房内取样。
- 7.13 制造,分析与发放记录及样品应由合同供方保存。在处理投诉或怀疑有缺陷时,与评估产品质量相关的记录,合同供方必须能够方便地查阅,并在合同供方的缺陷/召回程序中规定。
- 7.14 同应允许合同供方对合同受托方进行检查。
- 7.15 在合同分析的情况下,合同受方应明白会接受官方的检查。

## 第八章:投诉与召回

文件历史	日期
修订包括新的 8.7 点对假冒产品要求,将原 8.7 点变为 8.8 点;对 8.16 点进行小修改	2005 年十二月
修订版开始实施日期。	2006 年二月 1 日

### 原则

所有投诉与其它可能与产品潜在缺陷有关的信息,都要必须按照书面的程序认真审核。为了满足处理所有意外事件,并符合第 201/83/EC 号指令 117 款及第 75/319/EEC 指令第 28 款的要求,如果可能,应设计一个召回系统,以便能立即并有效地从市场召回已知或怀疑有缺陷的产品。

### 投诉

- 8.1 应该有一个指定的人负责处理投诉,并有可以提供足够支持的人协助他作出处理决定和采取处理措施。如果这个人不是质量授权人,后者应了解任何投诉,调查或召回。
- 8.2 应有书面规程说明要采取的行动,包括在投诉可能涉及产品质量缺陷时,要考虑召回。
- 8.3 任何涉及产品质量投诉,都应记录原始细节并进行彻底调查。质量控制部门的负责人通常应参与问题的研究。
- 8.4 如果在一批产品中发现或怀疑有缺陷,要考虑对其它批的产品进行检查,来确定它们是否也受到影响。特别是,如果其它批产品含有缺陷批的重新加工部分,对该批产品应进行调查。
- 8.5 所有针对投诉作出的决定和采取的措施,都要进行记录,并参考相关的批记录。
- 8.6 应定期对投诉记录进行评审,找出特征问题或重复出现的问题,以加强注意或



可能对上市产品回收。

- 8.7 特别要注意建立投诉是否由假药所造成的机制。
- 8.8 如果制造企业为可能存在制造错误,产品损坏或其它严重的产品质量问题,应该通知相关的主管机构。

## 召回

- 8.9 应该有一个指定的人员,负责执行和协调产品召回,并有提供足够支持的人,根据问题的紧急程度,协助其完成有关产品召回的各个方面的工作。这个负责人必须独立于销售和市场组织机构之外。如果其不是质量授权人,其应了解所有的召回操作。
- 8.10 应建立书面操作规程,定期检查和必要时修订,用以组织召回工作。
- 8.11 召回应能够在任何时候都可以立即启动。
- 8.12 如果有产品因为有或怀疑有缺陷要召回,要迅速通知产品销售的所有国家的主管机构。
- 8.13 负责产品召回的人要有产品销售记录,销售记录应包括所有批发商和直接供货客户的所有资料(包括地址,工作时和非工作时的电话和/或传真号码,发货的批号和数量),包括出口产品和药品样品。
- 8.14 召回的产品要明显标识和隔离存放在安全的地方,以待作出处理决定。
- 8.15 应当记录召回进程,并签发最后报告,包括平衡发出货物的数量和召回的数量。
- 8.16 召回程序的有效性应定期进行评估。

## 第九章:自检

### 原则

为了监控 GMP 原则与所建议必要的纠正措施是否被执行与符合性,应当进行自检。

- 9.1 应按预定的程序,对人员因素,设施,设备,文件,生产,质量控制,药品销售,投诉和召回的处理以及自检定期进行检查,以证实与质量保证原则的一致性。
- 9.2 自检应由公司指定的能胜任的人员,以独立,详细的方法来负责执行。外来专家进行的独立审核也可以是有效的。
- 9.3 所有自检应有记录。记录结果包括检查过程中的所有观察结果,以及适用的改进措施和建议。随后进行的自检综述也必须记录。

## 欧盟药事法规第4卷

欧盟人与兽用药品生产质量管理规范

# 第 2 部分-原料药基本要求

文件历史	日期
采用 ICH 第四步文件	2000 年十一月
欧盟委员会作为 GMP 的第 18 附件发布	2001 年七月
修订引入简介以便符合欧共同体法令 2001/83/EC 第 46 条 (f)款及 2001/82/EC 第 50 条(f)款,作为分别由 2004/27/EC 和 2004/28/EC 增补修订。征求公众,AdHoc 的 GMP 检查员工作组与兽用药委员会意见。然后重新构建 GMP,作为新的 GMP 第 II 部分,取代先前的第 18 附件	2005 年十月
欧盟成员国采用原料药作为制造人用与兽用药品新立法的最后期限	2005 年十月 30 日

## 1. 绪论

本指南 2000 年 11 月以 GMP 指南第 18 附录的形式公布,其体现欧盟对 ICH-Q7A 的认可,制造企业与 GMP 检查部门自愿执行该附录的状态。欧共同体法令 2001/83/EC 第 46 条(f)款及 2001/82/EC 第 50 条(f)款,作为分别由 2004/27/EC 和 2004/28/EC 增补修订,给药品制造许可持有人新的责任,即药品生产企业只能使用符合 GMP 要求的原料药。法令还表示,将制订原料药的 GMP 细则。欧盟成员国一致认为,原先的附录 18 的文本已构成了详细指南的基础,因此可作为 GMP 指南的第 II 部分。

### 1.1 目的

本指南意为在恰当的质量管理体系下为原料药(药用活性成份,APIs)的制造提供关于《药品生产质量管理规范》(GMP)的指导。同样,本指南目的也在于帮助确保原料药的质量并达到其声称的或拥有的纯度要求。

本指南中,"制造"一词被定义为包括所有有关物料接收,生产,包装,重新包装,粘贴标签,重新粘贴标签,质量控制,放行,储存和原料药的分发以及相关的控制操作。在本指南中,"应当"一词表示对期望应用的推荐,除非其被证明其不适用,或者代之以其它被证明能提供至少同等水平质量保证的方法。在本指南中,《现行药品生产质量管理规

范》(cGMP)与《药品生产质量管理规范》(GMP)相等同。

本指南在总体上未涉及从事制造的人员安全方面的问题,亦不涵盖环保方面的内容。对这方面管理,是制造企业固有的责任,由当地法律所规范。

在本指南中没有定义注册/归档或修改药典的要求。本指南不影响有关的药政部门制订各自的关于原料药上市/制造授权或药品应用的注册/归档文件要求。所有文件注册/归档事宜的要求必须得到满足。

## 1.2 范围

本指南适用于人用药品及兽药所用原料药制造过程中无菌前的各种生产操作。它不包括无菌原料药的灭菌和无菌制造的工艺过程,这些操作应遵循欧共体法令 **2003/94/EC** 所规定的原则及指南,包括附录 1 在内的 **GMP** 指南对这些原则及指导方针作了解释。

对于兽用外用杀虫药,为保证产品达到适当的质量要求,可采用其它标准,而不采用本指南。

由于欧共体法令 **2002/98/EC** 及技术要求已明确了采血及血液的检验的详细的,技术要求,本指南不包括全血和血浆的生产,但适用于以血液及血浆为原料的原料药生产。此外,本指南也不适用于散装(大包装)的药品。本指南应用在所有其它类型的原料药,取决于 **GMP** 附录中所描述的删减,尤其是附录 2 到 7,可以找到对某些型原料药的指南。这些附录将因此进行审核,但在完成审核前的时间内,药品制造企业可以继续采用其基本要求第 I 部分与覆盖相关产品的附录,或可以已经采用的第 II 部分。

指南第 19 节只适用于用生产临床试验用药原料药的制造,请注意,这一节尽管是建议,但尚不是欧盟法规要求。

"活性起始物料(原料药)"系指原料,中间体或用来生产某一原料药的某一活性原料,该活性原料的关键结构将进入原料药中。原料药的起始物料可以是市售的,按合同或商业协议从一个或数个供货商处购得的,也可以是企业自行生产的。一般说来,原料药的起始物料具有确定的化学性质和结构。

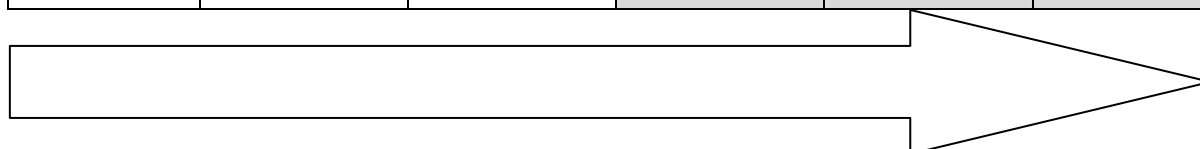
制造企业应当有文件说明原料药生产的起点并阐明确定起点的理由。对于合成工艺而言,它即是"原料药起始物料"开始加工的那一点。对其他工艺(如,发酵,提取,精制等),应根据具体情况具体分析的原则确定。表 1 给出了原料药起始物料的进入工艺过程的指南。从这一步开始,中间体和/或原料药制造的各步操作,应当符合本 **GMP** 指南的相关要求。它包括对原料药质量有影响的关键工艺步骤进行验证。但是,应当

注意一个事实,一个制造企业选择某一步骤进行验证,并不一定意味着将该步定义为关键步骤。本指南通常适用于表 1 中的灰色区域的步骤,但,表中所列操作可能尚不完善。原料药生产中的 **GMP** 要求应随着工艺步骤向前进行,从原料药生产的前几步到最后几步,精制和包装,越来越严格。制粒,包衣或粉碎(如,磨粉,微粉化)等原料药的物理加工,均应至少遵循这些指南的标准。这些指南不适用于原料药起始物料最早引入点以前的各步操作。

本指南中其它部分中制药活性成分(API)一词将反复使用,其与活性物质(Active Substance)应是可以互换的。第 II 部分的第 20 节中的术语只适用于第 II 部分的文本。一些同一术语在 **GMP** 指南的第一部分中已经定义,它们只适用于第 I 部分的文本。

表一:本指南在原料药生产上应用

制造类型	本指南在各种制造类型(灰色背景)应用				
化学制造	原料药起始物料生产	引入原料药起始物料到工艺中	生产中间体	分离和精制	物理工艺和包装
从动物来源衍生的原料药	搜集器官,分泌或组织	切割,混合和/或最初加工	引入原料药起始物料到工艺中	分离和精制	物理工艺和包装
从植物来源提取的原料药	搜集植物	切割和最初提取	引入原料药起始物料到工艺中	分离和精制	物理工艺和包装
用于原料药的草药提取	搜集植物	切割和最初提取		进一步提取	物理工艺和包装
由粉碎或粉状草药组成的原料药	搜集植物和/或培养及收获	切割/粉碎			物理工艺和包装
生物技术:发酵/细胞培养	建立主细胞库和工作细胞库	维护工作细胞库	细胞培养和/或发酵	分离和精制	物理工艺和包装
"经典"发酵生产原料药	建立细胞库	维护细胞库	引入细胞到发酵	分离和精制	物理工艺和包装



增加 GMP 要求

## 2. 质量管理

### 2.1 原则

- 2.10 制造中所涉及的所有人员都应当对质量负责。
- 2.11 每一个制造企业都应当制订,记录,并且实施一个有管理人员和制造人员积极参与的,有效的质量管理体系。
- 2.12 质量管理体系应当包含组织结构,程序,工艺和资源,以及确保原料药达到质量与纯度要求所必需活动。所有的与质量相关的活动应当并记录。
- 2.13 应当有一个独立于生产之外,来同时履行质量保证(QA)和质量控制(QC)职责的质量部门(QU)。它可以是分开的质量保证或质量控制部门,或一个人或组,这取决与组织的大小和结构。
- 2.14 应当具体指定授权放行中间体或原料药的人员。
- 2.15 所有与质量相关活动应当在其履行时进行记录。
- 2.16 任何与已经制订了的程序相偏离的偏差都应当进行记录并且加以解释。对于关键性偏差,应当进行调查,并记录调查过程和结论。
- 2.17 在质量部门没有作出满意完整评估之前,任何物料不能被放行或被使用,除非有恰当的在线系统允许此种使用(即,在第 10.20 节所描述待检的状态下放行,或原料或中间体在未完成评估前使用)。
- 2.18 应当有一个程序来及时地通知有关的管理部門有关药政检查,严重的《药品生产质量管理规范》方面缺陷,产品缺陷或相关的活动(即,与质量相关的投诉,召回,药政活动等)。

### 2.2 质量部门责任

- 2.20 质量部门应当参与所有与质量相关的事物。
- 2.21 所有与质量有关文件应当由质量部门审核和核准。



2.22 独立的质量部门主要责任不应当委托。这些责任应以书面形式加以描述,其应当包括但不限于:

1. 所有原料药的放行或拒绝。用于制造企业控制范围以外的中间体的放行或拒绝;
2. 制订一个放行或拒收原料,中间体,包装材料和标签材料的体系;
3. 在原料药被放行分发之前,审查全部关键步骤批生产记录和实验室控制记录;
4. 确保关键的偏差已经被调查,并解决;
5. 核准所有的规格标准和主生产指令;
6. 核准所有影响中间体或原料药质量的程序;
7. 确保履行内部审计(自检);
8. 核准中间体和原料药的合同制造企业;
9. 核准潜在影响中间体或原料药质量的变更;
10. 审核并核准验证方案和验证报告;
11. 确保质量相关的投诉已经被调查并被解决;
12. 确保用于维修和校验关键设备的体系行之有效;
13. 确保物料都经过了适当的检测并已经报告检验结果;
14. 确保有稳定性数据来支持原料药和/或中间体的复验期或失效期以及储存条件;并

15. 实施产品质量审核(2.5 节所规定)。

## 2.3 生产活动责任

生产活动责任应当以书面形式加以描述,并且应当至少包括,但不局限于:

1. 根据书面程序起草,审核,核准以及分发中间体或原料药指令;
2. 根据已经核准的指令,生产原料药和中间体(如果必要);
3. 审核所有的生产批记录,确保其完整,并且经签字;
4. 确保所有生产中的偏差已经报告和评估,并且关键偏差已经进行了调查,而且记录结论;
5. 确保生产设施清洁,并在必要时消毒;
6. 确保履行必要的校验,并保存有记录;
7. 确保对房屋和设备进行的维护,并保存有记录;
8. 确保验证方案和验证报告被审核和核准;
9. 评估产品,工艺或设备方面的变更建议;并
10. 确保新的和修缮过的(如果有)设施和设备,已经被确认。

## 2.4 内部审计(自检)

- 2.40 为证实与原料药《药品生产质量管理规范》原则相一致性,应当按照已经核准日程进行定期的内部审计。
- 2.41 审计中发现问题及纠正措施应记录,并提请公司负责管理人员注意。已经同意的纠正措施应当以有效的方式按期完成。

## 2.5 产品质量审核

2.50 对原料药的定期质量审核应当以证实工艺的连贯性为目的而进行。此种审核通常应每年进行一次并记录,其内容至少包括:

- 关键工艺控制及关键最原料药检验结果的审核;
- 所有不符合已经确定的规格标准批号的审核;
- 所有关键偏差或违规行为,以及相关调查的审核;
- 任何所使用的工艺或分析方法变更的审核;
- 稳定性监测程序结果的审核;
- 所有与质量相关的退回,投诉,召回的审核;和
- 纠正措施适当性审核。

2.51 应当对质量审核结果加以评估,并做出是否需要纠正措施和再验证的评估结论。实施纠正措施的原因应当记录。核准的纠正措施应当有效并按期完成。

### 3. 人事

#### 3.1 员工资质

- 3.10 应当有足够数目具有合适教育,培训和/或经历资质的员工从事和监督中间体或原料药制造。
- 3.11 所有参与生产中间体和原料药制造的员工的责任都应当用书面形式加以明确。
- 3.12 应当定期举办由有资质人员进行的培训,其内容至少应当包括员工所从事特殊操作和与其职责有关的《药品生产质量管理规范》。应当保存培训记录,并应对培训进行定期的评估。

#### 3.2 员工卫生

- 3.20 员工应当养成良好的卫生保健习惯。
- 3.21 员工应当穿着适合于其所从事制造活动的干净服装,其服装在必要时应进行更换。其它保护性用品,如头,脸,手和臂等遮护用品如有必要也需要穿戴,以免原料药和中间体受到污染。
- 3.22 员工应当避免直接与中间体或原料药接触。
- 3.23 吸烟,吃,喝,咀嚼及存放食品应当限制于与制造区隔离的指定区域。
- 3.24 患传染性疾病或暴露在身体表面有开放性创伤的员工不应当从事有碍于原料药质量的活动。任何人,在任何时候出现明显的疾病或开放性损伤症状(不论是医学检查或监督观察)应当离开那些其健康状况可能影响原料药质量的生产场所,直到其健康情况改善或由有资质的医生检验结果表明该员工的工作不会危害安全或原料药质量为止。

### 3.3 顾问

- 3.30 从事于中间体或原料药制造以及控制顾问应当具有足够的教育,培训和经验,或这些方面的综合,这取决于从业者接受培训的情况。
- 3.31 顾问的名称,地址,资质以及顾问可以提供服务的种类的应当有书面记录。

## 4. 建筑与设施

### 4.1 设计与建造

- 4.10 制造中间体和原料药的厂房与设施的选址,设计和建造应当便于清洁,维护 and 操作,以适应其制造类型和阶段进行。设施的设计应着眼于使潜在污染最小。对于已经确立微生物学规格标准的中间体或原料药,设计设施时如果可能应着眼于限制暴露于有害的微生物污染。
- 4.11 厂房和设施应具有足够空间,以便有秩序地安装设备和摆放物料,防止混淆和污染。
- 4.12 如果设备自身能对物料提供足够的保护的(如,封闭或密闭系统)可以安装在户外。
- 4.13 通过厂房或设施的物流和人流应当设计成可以防止发生混淆或污染。
- 4.14 以下活动应当在指定区域或其它控制系统控制下进行:
- 到来物料的接收,鉴别,取样及待检,暂停放行或拒收;
  - 中间体和原料药在放行或拒收前待检;
  - 中间体或原料药的取样;
  - 拒收物料在进一步处理前(即退回,返工或销毁)的留置;
  - 已经放行物料的贮存;
  - 生产操作;
  - 包装及粘贴标签操作;和
  - 实验室操作。

- 4.15 应当为员工提供足够的盥洗,厕所设施。这些洗涤设施应当适当地配备冷热水,肥皂或洗涤剂,干燥器或一次性毛巾。盥洗,厕所设施设施应当与制造区隔离,但应当容易进入。如果可能应当提供足够淋浴和/或更衣设施。
- 4.16 实验区域/操作通常应当同生产区隔离。某些实验室,特别是用于工艺控制的,可以位于生产区,但生产工艺操作不会对实验室测量的准确性产生负面影响,并且实验室和其操作不能对生产工艺或中间体或原料药质量产生负面影响。

## 4.2 设施

- 4.20 所有可能影响产品质量的设施(即,蒸汽,气体,压缩空气和加热,通风及空调)都应当是确认过的,并进行适当监测,当超过限度时采取措施。应当有这些设施系统的图。
- 4.21 如果需要,应当提供足够的通风,空气过滤和排气系统。这些系统应当设计成并建造成使污染和交叉污染风险降低到最小,并且应当有控制空气压力,微生物(如果需要),灰尘,湿度和温度的设备,以便适应该制造阶段。特别需要注意的是那些原料药暴露到环境的区域。
- 4.22 如果空气被循环到生产区域的,应当进行恰当的措施来控制污染和交叉污染的风险。
- 4.23 对永久安装的管线应当进行适当的标识。这可以由标识每根管线,记录,计算机控制系统或其他方式完成。管线应当安装在位于能够避免中间体或原料药污染风险处。
- 4.24 排放口应当有足够尺寸,如果需要装配有气闸或恰当装置防止倒吸。

## 4.3 水

- 4.30 应当证明制造原料药中使用的水适合于其预定的用途。
- 4.31 除非有其它理由,工艺用水至少应当符合世界卫生组织(WHO)饮用水质量指南。
- 4.32 如果饮用水的质量不足以保证原料药的质量,并且要求更严格的水的化学和/或微生物学质量的规格标准,则应当制订恰当的物理/化学属性,微生物总数,

有害菌和/或内毒素标准。

- 4.33 如果工艺用水经过制造企业处理后能够达到预定的质量标准,应当对处理工艺进行验证,并用适当的处置限度来监测。
- 4.34 如果一个非无菌原料药制造企业欲将或声称该非无菌原料药适用于进一步加工成无菌药品(医疗用品),应当监测和控制到最后分离或精制步骤用水的微生物总数,有害微生物和内毒素。

#### 4.4 限制

- 4.40 生产高敏感物料质,如青霉素,头孢菌素,应使用专用生产区域,其包括设施,空气处理设备,和/或工艺设备。
- 4.41 如果物料具有感染性质,高药理活性或毒性(即某些类固醇或细胞毒的抗癌药物),同样应当考虑使用专用区域,除非已经制订,并且保持有经过验证的灭活,和/或清洁程序。
- 4.42 应当恰当地制订并且贯彻防止来源于人,物料等从一个专用区转移到另一个时带来的交叉污染的措施。
- 4.43 任何高毒性的非药用物质,例如,除草剂和杀虫剂生产活动(包括称量,磨粉,或包装),不能使用生产原料药的建筑和/或设备。处理或储存这些高毒性的非药用物质应当与原料药相隔离。

#### 4.5 照明

- 4.50 所有的区域都应当有足够的照明,以便于清洁,维护和正确地操作。

#### 4.6 污物和垃圾

- 4.60 在厂房中和流出厂房或邻近区域的污物,垃圾和其他废弃物(即,制造中产生的固体,液体或气体副产物),都应当以安全,及时和卫生地方式处置。废料所使用的容器和/或管线应当明确标识。



## 4.7 卫生及保养

- 4.70 制造中间体或原料药用的建筑应当恰当地维护,维修并保持清洁状况。
- 4.71 应当制订书面的程序来分派卫生工作责任,并且描述用于清洁建筑和设施的日程,方法,设备和物料。
- 4.72 如果需要,应当制订书面程序来恰当地使用杀鼠剂,杀虫剂,除霉剂,熏蒸剂和清洁及消毒剂的方法,以避免污染设备,原料,包装/标签材料,中间体和原料药。

## 5. 工艺设备

### 5.1 设计及建造

- 5.10 制造中间体和原料药中使用的设备应当合理设计,具备足够尺寸,并且应放置在适合于使用,清洁,消毒(如果需要),养护需要的位置。
- 5.11 设备的建造应当保证其与原料,中间体或原料药发生接触的部分表面不会影响到中间体或原料药法定的,或其他方面已经制订的规格标准。
- 5.12 生产设备应当只能在确认过的操作范围内使用。
- 5.13 中间体或原料药生产中所使用的主要设备(即,反应器,贮存容器)以及的永久安装线应当适当的标识。
- 5.14 与设备运行相关的任何物质,如润滑剂,加热液体或冷却剂,不应当直接与中间体或原料药接触,以免影响质量,从而达不到官方的或其它确定了规格标准。由此产生的任何偏差都应当进行评估,以确保使用该物质没有影响产品质量。如果可能,应当使用食用级润滑剂和油。
- 5.15 在可能时,应当使用密闭或封闭的设备。若使用开放设备或设备被打开时,应采取适当的预防措施,以便降低污染危险。
- 5.16 应当保存一套现行的设备和关键装置(设备和设施系统)的图纸。

### 5.2 设备保养与清洁

- 5.20 应当制订设备预防性的维护日程和程序(包括任务和责任)。
- 5.21 应当制订书面的设备清洁及后续用于制造中间体和原料药设备的放行程序。清洁程序应当包括充足的细节,以便能够让操作者以可以重复和有效的方式清洁每种型号的设备。这些程序应当包括:
  - 分配清洁设备责任;
  - 清洁日程,必要时应包括消毒日程;

- 完整描述所使用的方法和物料,包括清洁设备用的清洁剂的稀释方法;
- 根据具体情况,还要包括拆卸和重新安装设备每一个部件指令,以便能够正确清洁;
- 移走或抹掉先前批号标识的指令;
- 在使用前保护清洁设备不被污染的指令;
- 如果可能,在使用前检查设备清洁度;和
- 如果有可能,规定工艺结束和清洁设备之间允许的最长时间。

5.22 设备以及器具应当清洁,储存,并且如果需要时进行消毒或灭菌,以便防止污染或遗留的物料影响已经由官方或其他制订的中间体或原料药的规格标准。

5.23 当设备用于相同的中间体或原料药连续生产或阶段性集中批生产,设备应当在适当间隙进行清洁,以便防止累积性和遗留性污染(即,降解物,或有碍的微生物水平)。

5.24 对于非专用设备,应当在生产不同物料的间隙进行清洁,以便避免交叉污染的发生。

5.25 应当规定并且说明残留物质的可接受标准,所选择的清洁程序以及清洁剂以及理由。

5.26 应当用恰当的方式标识设备内容物和其清洁状态。

### 5.3 校验

5.30 对于确保中间体或原料药质量的控制,称量,测量,监测和检验的关键设备,应当按照书面程序和已经制订了的日程进行校验。

5.31 如果可能,应当用可以追溯到已经检定的标准进行设备校验。

- 5.32 应当保存校验记录。
- 5.33 应当了解关键设备的现有校验状态并可以证实。
- 5.34 不应当使用不符合校验标准的仪器。
- 5.35 应当调查关键仪器与已经批的校验准标准间的偏差,以便确定是否自上次成功校验后,使用该设备制造的中间体或原料药的质量是否已受到影响。

#### 5.4 计算机化系统

- 5.40 应当验证与《药品生产质量管理规范》相关的计算机化系统。验证的深度和广度要取决于应用该计算机化系统的多样性,复杂性和关键性。
- 5.41 应当用恰当的安装确认以及运行确认来证明计算机硬件和软件能够适应执行分派的任务。
- 5.42 已经经过确认了的商用软件不需要进行相同水平的检验。如果现行系统在安装时没进行验证,在有合适的文件可以证明时可进行回顾验证。
- 5.43 对计算机化系统应当加以足够的控制,以防止未经许可的存取或改动数据。计算机化系统应当能够控制防止数据的丢失(即,由于系统关闭而没有捕捉到数据)。计算机化系统应当能够记录任何进行的数据改动,上一次进入,谁做了改动,及什么时间作出了改动。
- 5.44 应当有书面的计算机化系统操作和维护的程序。
- 5.45 在手工输入关键性数据时,应当有额外检查来核实输入的准确性。这可由第二位操作人员,或由系统本身来进行。
- 5.46 应当记录和调查可能影响中间体或原料药质量,或所进行的记录或检验结果可靠性的计算机化系统偶然事件。
- 5.47 对计算机化系统所做出的变更都应当按照变更程序进行,并且经过正式授权,记录和测试。所有的变更记录都应当保存,这包括对硬件,软件及任何系统关键组成部分的修改,以及升级。这些记录应当能够证明该系统是保持在有正

确状态下。

- 5.48** 如果系统故障或失效可能会导致记录参数永久丢失,则应当提供备份系统。所有计算机化系统都应当具有数据保护措施。
- 5.49** 数据可以由除了的计算机系统以外其他的方法进行记录。

## 6. 文件与记录

### 6.1 文件系统与规格标准

- 6.10 所有中间体和原料药的制造相关文件都应当按照书面程序进行拟定,审核,核准和分发。这些文件可以由纸作为媒体,也可以是电子媒体文件。
- 6.11 所有文件的发布,修订,替换和撤销都应当用通过保存修订历史的方式进行控制。
- 6.12 应当制订一个程序来规定保存所有适用文件(如,开发历史报告,生产放大报告,技术转移报告,工艺验证报告,培训记录,生产记录,控制记录以及分销记录)。应当具体规定这些文件的保留期。
- 6.13 所有生产,控制和分销记录应当保留到该批失效期后至少一年。对于有复检验期的原料药的记录则应当保持到该批全部分销后至少三年。
- 6.14 在需要进行记录时,应当在执行操作活动后,即刻以不易擦掉的方式在所提供的空白处填写,并标明填写者。修改内容时应当注明日期,签名并保持原记录内容仍可识读。
- 6.15 在保留期间,所有原始记录的原件或记录副本应当保存在记录中描述的活动发生地点。能够以电子方式或其它方式,从另一位置能够立即恢复的记录是可以接受的。
- 6.16 规格标准,指令,程序和记录可以保存原始件,或者其真实副本,如影印件,微缩胶片或微缩档案或其他的可准确再现原始记录的方式保存。在使用压缩技术,如缩微胶卷或电子记录时,应当保证有适当的纸张复副本的恢复设备和方法。
- 6.17 应当制订并记录原料,中间体(如果有必要),原料药,标签和包装材料的规格标准。另外,对于某些其他的物料,如工艺助剂,填料,或其他在中间体或原料药生产中使用可能关键性地影响其质量的物料也应当制订质量标准。应当制订和记录工艺控制的验收标准。
- 6.18 如果在文件中使用电子签名,签名应当被加密押,并确保安全。

## 6.2 设备清洁及使用记录

- 6.20 主要设备的使用,清洁,消毒和/或灭菌,以及保养记录应当记录有日期,时间(如果必要),产品,及用该设备加工每一批产品的批号,和执行清洁和维护的人员。
- 6.21 如果设备专门用于一种中间体或原料药制造,假如中间体或原料药的批有可追踪的顺序,不需要有单独的设备记录。在使用专用设备的情况下,清洁,养护及使用记录可以做为批记录的一部分或单独保存。

## 6.3 原料,中间体,原料药的标签和包装材料记录

- 6.30 需要保存的记录应当包括:
- 制造企业的名称,每批原料,中间体,原料药用的包装和标签材料每次到货的标识和数量,供货企业名称,供货企业的管理编号,如果了解,或其它识别号码,接收编码和接收日期;
  - 所进行的任何检验或检查结果以及由此得出的结论;
  - 使用这些物料的追踪记录
  - 按已经制订的规格标准对原料药用标签和包装材料进行检验和审核的文件;和
  - 拒收原料,中间体,原料药用的包装和标签材料的结论。
- 6.31 应当保存标准标签(核准的),用于与发放的标签做比较。

## 6.4 主生产指令(主生产和控制记录)

- 6.40 为确保批与批之间的均一性,应当由一人制作,签署日期并且签字每种中间体和原料药的主生产指令,由质量部门另一独立人员复核,签署日期并签字。
- 6.41 主生产指令应当包括:

- 即将制造的中间体或原料药的名称,以及标识文件参照代码,如果可能;
- 一套完整的,用名称或具体代码来标识所有任何具体质量属性的原料或中间体目录;
- 一个对即将使用的每种原料或中间体量或比例的精确描述,包括计量单位。如果数量不固定,应当包括所生产的每个批量或比率的计算。还应当包括经证明是合理的量方面的变化;
- 生产地点以及将使用的主要生产设备;
- 详细的生产指令应当包括:
  - 执行的顺序;
  - 即将使用的工艺参数范围;
  - 取样的指令以及带有接受标准的工艺控制,如果可能;
  - 完成每一工艺步骤和/或全部工艺步骤时间限制,如果可能;和
  - 在适当的工艺步骤或时间所期望的收率范围;
- 如果可能,应当遵守特别注意事项及防护措施,或交叉参照;及
- 如果可能,贮存中间体和原料药的指令,包括标签和包装材料及带有储存时间限制的特殊储存条件,以便保证实用性。

## 6.5 批生产记录(批生产和控制记录)

- 6.50 对每一种中间体和原料药都应当制作其批生产记录,并且其内容应当包括全部每一批生产和控制的有关资料。批生产记录在签发前应当核对,以便确保其是正确的版本,明了而准确的再现恰当的主生产指令。如果批生产记录是按照主文件的独立部分制作,该文件应当包含参照现行使用的主生产指令。



6.51 这些记录应当按照唯一的批号或标识号来编号,在签发时应有签字和签署日期。在连续生产中,产品编码与日期和时间可以作为唯一的标识,直到赋予最后的号码。

6.52 完整的批生产记录(批生产和批控制记录)上每一的重要步骤的文件应当包括:

- 日期,时间,如果可能;
- 使用主要设备的标识(即,反应釜,干燥器,磨粉机等);
- 每一批的具体特性,包括重量,体积,以及原料和中间体批号,或任何在制造中使用的返工物料;
- 关键工艺参数的实际记录;
- 履行的任何的取样;
- 关键步骤操作的操作者,直接监督员或核对人员签字;
- 工艺控制和实验室分析结果;
- 恰当阶段或时间实际的收率;
- 对中间体或原料药包装和标签的描述;
- 如果分销,原料药或中间体代表标签;
- 对任何偏差进行标注,评估,所实施的调查行为(如果可能)。如果调查报告另行存放,所参照调查报告;和
- 放行测试结果。

6.53 应当制订书面的对关键偏差,或一个不合格原料药或中间体批号的调查程序并执行。这种调查应延伸到其他可能与该不合格或偏差相关联的批号。

## 6.6 实验室控制记录

6.60 实验室控制记录应当包括所有从用于保证已经制订的规格和标准的测试行为得到的全部数据,包括检查和化验,如下:

- 对收到测试用样品的描述,包括物料的名称或来源,批号或其他区别码,取样日期,和收到用于检测样品的数量和日期,如果可能的话;
- 对于每一种使用的测定的陈述或参照;
- 用已经描述了的方法测定用样品的称量或量取的陈述;参考标准品,试剂和标准溶液的配制及测试数据或交叉参照;
- 完整地记录在每一个测试产生的原始数据,以及从实验仪器得到的曲线,图表和图谱,能正确地标识所分析的特定的物料和批号;
- 对所有与测试相关的计算进行记录,包括如,计量单位,转换因子,等价因子;
- 对测试结果进行陈述,并且如何将其与已经制订的规格标准相比较;
- 每一个测试的测试者签字,和测试日期;及
- 表明原始记录已经被其准确地,全部地并按照规定审核的第二人的签字。

6.61 完整的记录应当保存用来:

- 对已经制订的分析方法的任何修改;
- 实验室仪器,设备,仪表,以及记录设备的定期校验;
- 所进行的原料药稳定性测试;及
- 超标数据(OOS)的调查。

## 6.7 批生产记录审核

- 6.70 应当制订书面的审核和核准批生产和实验室控制记录,包括包装和标签程序并执行,以便在该批中间体或原料药被放行或分销前确定其是否符合已经制订规格标准。
- 6.71 在一个原料药被放行或分销前,关键工艺步骤的批生产和实验室控制记录应当被质量部门审核和核准。非关键性工艺步骤的生产及实验室控制记录可由有资质的生产人员或其他部门根据质量部门核准的程序进行审查。
- 6.72 在放行之前,所有的偏差,调查以及超标数据报告应当作为批记录一部分审核。
- 6.73 质量部门可以委派给生产部门职责,并且授权来放行那些除了生产用于外部分销产品之外的中间体。

## 7. 物料管理

### 7.1 控制通则

- 7.10 应当有书面的程序来阐明物料的接收,标识,待检,贮存,搬运,取样,检验,核准或拒收。
- 7.11 中间体和/或原料药的制造企业应当有一个对关键原料供应企业的评估体系。
- 7.12 应当从质量部门所核准的一个或多个供应企业,按照已经核准的规格标准采购物料。
- 7.13 如果一个关键原料的供应企业不是该原料的制造企业,中间体和/或原料药的制造企业应当了解该原料制造企业的名称和地址。
- 7.14 关键原料供应企业的变更应按照第 13 章"变更控制"来进行处理。

### 7.2 接收及待检

- 7.20 一旦收货,在验收之前,应当目视检验每一容器或每组包装容器的物料其标签是否正确(还要包括,如果供应企业用的名称与内部使用的名称不同,则应核对其相互关系),是否有容器损伤,密封损坏,以及其他表明开启或污染的证据。物料应当在待检下留置,直至其被取样,恰当地检验或测试后,并且放行使用。
- 7.21 在到货的物料与已经存储的物料混合前(即,溶剂或地下仓库储存),物料应当恰当地鉴别是否正确,如果需要应做分析并放行。应当有防止到货物料错误地卸入现储存的仓库程序。
- 7.22 如果散装物料用非专用槽车运输,应当保证没有来源于槽车的交叉污染。即应当提供下列一个或多项的保证:
- 清洁证明;
  - 分析痕迹量杂质;

— 对供应企业审计。

7.23 大型储存容器,以及其多用途的附属设备,进料和出料管线,都应当恰当地进行标识。

7.24 应当指定特定代码,批号或收货代码,来标识每一种物料的容器或容器组(批)。这个代码应当用于记录每一批的处置情况。应当有一个系统来标识每一批的状态。

### 7.3 到货的生产物料取样与检验

7.30 除去将在下面 7.32 节中描述的物料之外,对每一批至少要进行一次鉴别检验。如果制造企业具有一个体系对供应企业进行评估,供应企业的分析证明可以用来代替其他的检验。

7.31 核准供应企业应当包括这样的—个评估,有足够的证据(即,过去质量历史)来证明该制造企业可以始终地提供符合规格标准的物料。在减少内部分析之前,应当对至少三个批号的物料全部分析。然而,最少应当在恰当的间隔进行全面分析,并与供应企业的分析证明相比较。应当在规定的期间核对供应企业的分析证明的可信度。

7.32 如果已经得到该制造企业的分析证明,并且其符合已经规定的质量标准,工艺助剂,危险或高毒性原料,其他特殊物料或转移给公司内部其他单位的物料,不需要对其再进行分析。应当对容器,标签和批号的目测,这将有助于对物料进行鉴别。如果这些物料缺乏就地检验,应当进行说明并记录。

7.33 样品应当能代表所取样物料的整批,取样方法应当具体规定将当取样容器数目,以及取样部位和每个容器取样量。取样容器数目和取样量应当取决于取样方案,需要考虑物料的关键性,物料的多变性,供应企业过去的质量历史以及分析所要求的量。

7.34 应当在规定的指定位置,用程序规定的方法取样,以便防止取样了的物料被污染和污染其他物料。

7.35 将取样品的容器应当小心开启,并随后重新封闭。应当对取过样的容器进行标记。

## 7.4 贮存

- 7.40 物料应当以能够防止降解,污染和交叉污染的方式搬运和贮存。
- 7.41 纸版桶装,袋装或盒装原料应当离地贮存,并留出适当空间便于清洁和检验。
- 7.42 物料应当在能确保在一定期间其质量不受影响条件下贮存,一般应当按照最早的物料能被使用在先的方式进行控制。
- 7.43 某些装在适当容器中的物料,只要其标识能保持字迹清晰,并且容器在开启和使用前进行恰当地清洁,则可以存放在室外。
- 7.44 不合格物料应当在隔离系统下进行标识和管理,以防止非经授权而用于制造。

## 7.5 再评估

- 7.50 应当对物料进行恰当地再评估,以便确定其能够适于使用(如超期存放,暴露于热或湿环境下)。

## 8. 生产及工艺控制

### 8.1 生产操作

- 8.10 用于制造中间体和原料药的原料应在不影响其适用性的条件下,恰当地称重或计量。称量和计量器具应当具有适用于其用途的精密度。
- 8.11 如果某物料被分出一部分留待以后生产中使用,应当使用恰当的容器来盛装该物料,并有下列内容的标识:
- 物料名称,和/或代码;
  - 接收或控制码;
  - 在新容器中物料的重量或体积,和
  - 如果可能,再评估或复检日期。
- 8.12 关键性的称重,计量或分装操作应当加以证实,或采取等同的控制。使用之前,生产人员应当验明该物料确实是批记录中载明用于预定的中间体或原料药的物料。
- 8.13 其他关键活动应当证实,或采取等同的控制。
- 8.14 在指定的生产工艺步骤,实际产量应当同预期的产量相比较。应当根据以前的实验室,中试规模或制造的数据来制订恰当的预期产量范围。应当对关键工艺步骤产量的偏差进行调查,以确定受影响或受潜在影响批次的质量情况。
- 8.15 任何的偏差都应当进行记录和解释。任何关键的偏差都应当加以调查。
- 8.16 主要设备的工艺状况应当标示在每一个设备上或恰当的文件,计算机控制系统中,或二者其一。
- 8.17 对将返工或重新加工的物料应当有恰当的控制,以避免未授权使用。

## 8.2 时间限制

- 8.20 如果在主生产指令(参见 6.41 节)中规定了时间限制,应当遵守这些时间限制,以便保证中间体和原料药质量。应当对偏差进行记录并且评估。有时完成一个反应或工艺步骤是由于工艺过程取样或分析决定,使工艺参数达到一个目标值时(即调整 pH,氢化,干燥到预定的规格标准),这时,时间限制可能不恰当。
- 8.21 进一步加工所保存中间体应当储存在恰当的条件下,以便保证其能够适合使用。

## 8.3 工艺控制与取样

- 8.30 对于那些造成中间体和原料药质量属性上变化的工艺步骤,应当制订书面的程序来监测该工艺,并且控制该工艺步骤的性能。工艺控制以及其接受标准应当根据开发阶段据得到的数据或历史数据的基础上制订。
- 8.31 接受标准及测试类型和程度可以根据所制造的中间体或原料药的性质,实施的反应或工艺步骤,以及工艺带给生产的产品质量变化程度决定。在早期的工艺步骤中可能不十分强调工艺控制,反之,在后期的工艺步骤中(即,分离,精制步骤),将十分严格强调控制。
- 8.32 关键的工艺控制(及关键的工艺监测)包括控制点和方法,应当以书面形式表达,并且经过质量部门核准。
- 8.33 工艺控制可以由生产部门有资质的人员执行,如果工艺调整范围在由事先质量部门核准的范围内,不需要质量部门的核准。所有测试和结果应作为批记录的一个部分全部存档。
- 8.34 应当以书面的程序来描述工艺控制中物料,中间体和原料药的取样方法。取样方案和程序应当基于科学的和良好的取样实践。
- 8.35 工艺控制中取样应当按照已经签署的程序进行,以便避免所取样物质与其他中间体或原料药被污染。应当制订保证样品在收集后的完整性的程序。
- 8.36 在履行监控和/或工艺调整为目的工艺控制中的测试通常不需要超标数据(OOS)的调查。



## 8.4 中间体或原料药的混批

- 8.40 根据本文件的目的,混批的定义是将相同规格的物料合并成均匀的中间体或原料药的工艺过程。在工艺过程中,一个批号的几个部分(即,从几个离心机来收集一个结晶批),或合并几个批号的部分用来进一步加工,则是生产工艺的一部分,不作混批考虑。
- 8.41 超出规格标准的批号不应当为了使其符合规格标准为目的而与其他批号相混批。即将混批的每一批物料应当是按照已经制订的工艺制造,并且在混批之前已经分别检验过的而符合适当的质量标准。
- 8.42 可接受的混批操作应当包括,但并不局限于:
- 为增大批量混批多个小批号;
  - 混批多个批的同一的中间体或原料药尾料(即,分离的相对小量的物料)形成一个单独的批号。
- 8.43 混批工艺应当充分控制并且记录,如果可能应当测试混批过的批号来确其认符合已经制订的规格标准。
- 8.44 混批工艺的批记录应当能够追踪混批前的各单独批号。
- 8.45 如果原料药的物理性质是关键性的(如,打算将原料药用于固体口服剂型或悬浮剂型),应当验证混批操作,来证明混批过批号的均匀性。验证应当包括对可能受到混批工艺影响的关键物理性质进行测试(如,颗粒度分布,堆积密度和敲击密度)。
- 8.46 如果混批操作可能对稳定性有不良影响,应当对混批后批号的稳定性进行测试。
- 8.47 混批好的批号失效日期或复检日期应当按照混批前最早尾料或批的的制造日期计算。

## 8.5 污染控制

- 8.50 如果有足够的控制,残留的物料可以带入相同的后续中间体或原料药批号

中。例如,在微粉设备壁上的残留,出料后残留在离心机篮筐上的湿粉,在物料进入下一步工艺时反应器中没有全部出料的液体或结晶。此类残留不应当导致残留物的降解或微生物的污染,从而影响已经制订的原料药质量。

**8.51** 生产操作应当以防止其他物质污染中间体或原料药的方式进行。

**8.52** 在原料药经过精制处理后,应当防止被污染。

## 9. 原料药与中间体的包装及标签

### 9.1 总则

- 9.10 应当有书面的程序描述包装材料和标签的接收,标识,待检,取样,测试和/或检验,以及放行与搬运。
- 9.11 包装材料和标签应当符合已经制订的规格标准。不符合该规格标准的应当拒收,以便防止其用于不适合使用的操作中。
- 9.12 应当保存有每一次到的标签和包装材料记录,记录其接收,检验或分析以及验收或拒收。

### 9.2 包装材料

- 9.20 容器应当对中间体或原料药提供足够的保护,防止中间体或原料药在运输和建议的贮存条件下可能产生的变质或污染。
- 9.21 容器应当清洁,或按照中间体或原料药性质消毒,以便保证其适用于其使用的目的。这些容器应当是非反应活性,非加和性或非吸附性,以免改变中间体或原料药质量,使其不符合其规格。
- 9.22 如果重新使用容器,应当按照书面的规定步骤进行清洁,并除去或抹掉所有旧标签。

### 9.3 标签的发放和控制

- 9.30 应当只限于获许可人员进入贮存区。
- 9.31 应当使用程序来平衡标签发放,使用,和收回的数量,并评估需粘贴标容器的数量同发放的标签数量之间的差异。此种差异应当加以调查,调查应当由质量保证部门进行核准。
- 9.32 所有剩余的印有批号或涉及该批内容的标签都应当销毁。收回的标签应当以能防止混淆并提供适当标识的方式加以保留和贮存。

- 9.33 废弃的和过期的标签应当予以销毁。
- 9.34 包装操作中用于印刷标签的印刷设备应当加以控制,以确保所有印刷内容符合批生产记录中的内容。
- 9.35 应当仔细检查发放给某批的印刷好的标签,其标识是否正确,并是否符合主生产记录的内容。检查结果应当记录在批生产记录中。
- 9.36 所使用的印刷标签的代表张应当在附在批生产记录中。

#### 9.4 包装与粘贴标签操作

- 9.40 应当有能确保所使用正确的包装材料和标签的书面程序。
- 9.41 粘贴标签操作应防止混淆。应与涉及到的其他中间体或原料药的操作之间应当有物理或空间的隔离。
- 9.42 用于中间体或原料药容器的标签应当注明名称或识别代码,产品批号,如果对保证中间体或原料药质量非常关键,应注明贮存条件。
- 9.43 如果中间体或原料药将运输到制造企业的物料管理系统控制的外部,制造企业的名称和地址,内装数量,具体的运输条件和具体的法规要求应当注明在标签上。对于有失效期的中间体或原料药,失效期应当在标签和分析证明上标注。对于有复检日期的中间体或原料药,复检日期应当在标签和/或分析证明上标注。
- 9.44 包装和粘贴标签设备应当在使用前及时进行检查,以确定所有在下次包装操作中不需要的物料已被清除。此种检查应当在批生产记录,设备台帐或其它文件系统中进行记录。
- 9.45 应当对已经包装和粘贴标签的中间体或原料药加以检查,以便确保该批的容器和包装贴有正确的标签。检验作为包装操作的一个部分,检查结果应当记录在批生产或控制记录中。
- 9.46 运送到制造企业控制之外的中间体或原料药容器应当以这样的方式加封,如果铅封被破坏或者遗失,收货企业将能够警惕包装内的物料可能被变动。

## 10. 贮存和分销

### 10.1 入库程序

10.10 应当提供在恰当的条件下(如果需要,控制温度和湿度)贮存所有原料的设施。对保持物料属性具有关键性的贮存条件应当加以记录。

10.11 除非另有其它系统可以防止待检的,不合格的,退回或召回的物料被误用或滥用,应当指定单独的存放区域以便暂时存放这些物料,直至确定其今后用途。

### 10.2 分销程序

10.20 原料药和中间体未经质量保证部门放行以前不应当分销给第三方。原料药和中间体在待检状态如果经质量部门授权并有适当控制和记录,可以在企业的控制范围内转移到其他部门。

10.21 原料药和中间体应当以其质量不受有害影响的方式进行运输。

10.22 原料药或中间体的特殊运输或贮存条件应当在其标签上注明。

10.23 制造企业应当确保原料药或中间体的运输合同的受方(承包人)了解并遵从相关运输和储存条件。

10.24 应当存在一个可随时终止每批中间体及/或原料药的分售体系,以便在必要时方便其召回。

## 11. 实验室控制

### 11.1 控制通则

- 11.10 独立的质量部门应当具有可受其支配的,足够的实验室设施。
- 11.11 应当备有阐述取样,检验,物料核准或拒收,记录和存储实验室数据的书面程序。实验室记录应当按照第 6.6 节要求进行保存。
- 11.12 所有的规格,取样方案以及分析程序都应当是科学的,完好的和恰当的,以便保证原料,中间体,原料药,标签以及包装材料能够符合其已经制订的质量和/或纯度标准。规格标准和分析程序应当与注册/申报向一致。可以增加注册/申报以外的规格标准。规格标准,取样方案以及分析程序,包括对其进行的变更,应当由恰当的部门起草并且由质量部门审核和核准。
- 11.13 应当根据已经接受的规格标准并与制造工艺相吻合来制订恰当的原料药规格标准。规格标准中应当包括杂质控制(即,有机杂质,无机杂质和残留溶媒)。如果原料药已经有微生物纯度规格标准,应当制订并且符合总微生物与致病微生物的处置限制。如果原料药已经有内毒素规格标准,应当制订并且符合恰当的限制。
- 11.14 应当遵守实验室控制,并且在执行时进行记录。任何与上述描述相背离的行为应当记录和解释。
- 11.15 应当按照程序对任何超出规格标准范围的数据进行调查和记录。这个程序需要对数据进行分析,审核是否存在明显的问题,改正措施的实施,以及结论。在超出规格标准范围的数据有结论后,应当根据书面的程序重新取样和/或重新检验。
- 11.16 应当按照书面的程序制备试剂与标准溶液和粘贴标签。用对于分析试剂和标准溶液,应当恰当地使用"用至"日期。
- 11.17 制造原料药时应当恰当地得到基本参照标准品,应当记录每一个基本参照标准品的来源。记录应当有每一种原始参照标准品按照供应企业推荐要求进行储存和使用。如果存储条件与供应企业推荐的要求相符,从官方认可的来源得到的基本参照标准品通常不需要检验。
- 11.18 如果基本参照标准品不能从官方认可的来源得到,应当制备"内控基本标准品

”。应当进行恰当的分析用于制订全面的鉴别和纯度的基本标准品。应当保存这些测试文件。

- 11.19 应当对二级参照标准品进行恰当的制备,鉴别,分析,核准和储存。每一批的二级应当在首次使用前与基本标准品进行比较其适用性。每一批的二级参照标准品应当定期的按照书面的方案进行再确认。

## 11.2 中间体和原料药的检验

- 11.20 对于每批中间体和原料药都应当进行相应的实验室检验,以确定是否符合标准。

- 11.21 应当制订由已经确定控制方法的生产工艺生产的每一种原料药典型批号中的已知和未知杂质描述的杂质概况。该杂质概况应当包括定性,或采用部分定性分析(即,保留时间),观察到的每一种杂质范围,每一种已经定性了的杂质分类(即,无机杂质,有机杂质,残留溶媒)。杂质概况通常取决于生产工艺和原料药的来源。来源于草药或动物组织的原料药通常不需要有杂质概况。生物技术方面考虑已经包括在人用药注册技术要求国际协调会议的 Q6B 指南中。

- 11.22 杂质概况应当在恰当的间隔与药政申报的杂质概况,或者历史数据相比较,以便监测由于原料,设备操作参数或其他生产工艺的修改带给原料药的杂质改变。

- 11.23 如果对微生物质量有规定,应当对每批中间体和原料药进行恰当的微生物测定。

## 11.3 分析方法的验证

参见第 12 章。

## 11.4 分析证明

- 11.40 应当按照要求签发每一个批号的中间体和原料药可信的分析证明。

- 11.41 分析证明中应当提供中间体或原料药名称,如果可能包括其等级,批号,放行日期等信息。对于具有失效期的中间体或原料药,标签和分析证明上应当提供失效期。对于有复检日期的中间体或原料药,标签和/或分析证明上应当指明

复检日期。

- 11.42 分析证明应当列明每一个与按照药典要求或客户需要相一致的各项检验,包括接受限度,以及所得到数值的结果(如果检验结果是数字结果)。
- 11.43 分析证明应当由质量部门授权人员签署日期并签字,并应显示原制造企业的名称,地址和电话。如果该分析是由重新包装企业或重新加工企业进行,则该分析证明应当注明重新包装企业/重新加工企业的名称,地址,电话,以及原制造企业名称作为参考。
- 11.44 如果重新包装企业/重新加工企业,代理人或中间人出具或以其名义出具新的分析证明,这些分析证明应当注明进行检验实验室的名称,地址和电话。还应当附注原制造企业名称和地址,以及原分析证明,并附有原分析证明作为副本。

## 11.5 原料药稳定性监测

- 11.50 应当有一个书面的,持续检验程序以监测原料药的稳定性特性,其结果应当用于确定其适当的贮存条件和复检日期或失效期。
- 11.51 用于稳定性试验的检测方法应当是验证过的,并是稳定性指示性的。
- 11.52 用于稳定性检验的样品应当储存在模拟上市容器的容器中。例如,如果上市原料药包装在纤维桶中的袋中,稳定性检测样品可包装在同样材料的袋中,放入同样材料的,相同或模拟的小桶中。
- 11.53 通常,头三批商业生产的批号应当用稳定性监测程序来确认复检日期或失效期。但是,如果以前的研究数据表明该原料药至少在两年内可望保持稳定,可以少于三个批次进行稳定性监测。
- 11.54 此后,每年至少将所制造的一批原料药(除非在这当年一批都没生产)应当加入到稳定性监测程序,并且至少每年一次进行检验,以便确认稳定性。
- 11.55 对于货架寿命较短的原料药,应当增加检测频率。例如,对于货架寿命为一年或更少的生物技术/生物药品或其他原料药,稳定性检测样品得在前三个月每月一次检验,此后每三个月一次。当已经有的数据能确认该原料药不变质,可以考虑使用特别的检测间隔(即 9 个月)。



- 11.56 如果可能,稳定性存储条件应当与人用药注册技术要求国际协调会议的稳定性指南要求的条件相一致。

## 11.6 失效期及复检日期

- 11.60 当一个中间体打算转移到制造企业物料管理系统控制之外时,并规定了失效期或复检期,应当有一个由稳定性信息来支持的失效期或复检日期(即公布数据/检验结果)。
- 11.61 一种原料药的失效期或复检日期应当在稳定性研究得到的数据基础上制定。通常用复检日期,而非失效日期。
- 11.62 初步的原料药失效期或复检期可以在试验规模基础上制订,其条件是,(1)该试验批号应用的制造方法以及程序是模拟最后用于商业化规模制造生产方法,(2)原料药质量在商业生产规模上重现。
- 11.63 为了进行复检,应当取有代表性的样品。

## 11.7 留样

- 11.70 留样包装和存放是为将来潜在的对原料药质量进行评估,而不是用于原料药的稳定性检测。
- 11.71 恰当地标识的每一个留存的原料药批号样品应当保存至由制造企业制定的失效期后的一年,或该批号分销后三年之中较长的一个。对于具有复检期的原料药,相同的样品应当保留至该批号全部由制造企业分销后的三年。
- 11.72 留样应当存储在与原料药包装相同或与其等同的系统,或比商业包装能提供更多保护的系统中。应当保存有足够数量进行留样的样品,至少满足两次全部分析的量。如果没有收集到药典专论中,应当满足其两次全部规格的分析。

## 12. 验证

### 12.1 验证方针

12.10 企业的验证总方针,目的和方法,包括生产工艺验证,清洁方法验证,检验方法验证,工艺控制检验程序验证,以及计算机化系统验证,和负责设计,审核,核准的人员,各验证阶段文件都应当记录。

12.11 关键参数/属性应当通常在开发阶段或用历史数据进行确定,并应当规定可重复性操作必需的范围。这包括:

- 定义原料药产品关键属性项目;
- 确定可能对原料药关键质量属性有影响的工艺参数;
- 测定每一种预期在日常制造中或工艺控制中使用的工艺参数的范围。

12.12 验证应当延伸到那些已经了解到其对原料药质量和纯度有关键影响操作上。

### 12.2 验证文件

12.20 应当制订书面的验证方案,阐明如何进行具体将实施的工艺验证。这个方案应当由质量部门和其他的制定部门审核并核准。

12.21 验证方案应当明确关键的工艺步骤及验收标准,以及将要进行的验证类型(即,回顾性验证,前瞻性验证和同步验证)和工艺运转次数。

12.22 应当拟定能与验证方案进行交叉参照的验证报告,以概括获得的结果,说明发现的偏差做出必要的结论,包括提出纠正偏差所必须的更改。

12.23 任何来对验证方案的偏差都应当记录及适当说明。

### 12.3 确认

12.30 在开始工艺验证活动之前,应当适当完成关键设备和辅助系统的确认。确认

由下列活动单独或联合构成。

- 设计确认(DQ):用文件证实设施,设备或系统设计目的适合于使用目的。
- 安装确认(IQ):用文件证实安装的或修善的设备或系统与核准的设计,制造企业的建议,和/或用户要求相符。
- 操作确认(OQ):用文件证实安装或修善的设备或系统能够在预期的全部操作范围运行。
- 性能确认(PQ):用文件证实连接到一起的设备或系统能够按照已经核准的工艺方法和规格标准有效地并重现地执行。

## 12.4 工艺验证方法

- 12.40 工艺验证(PV)是一种用文件来证明其按照已经制订的操作参数范围内运行的工艺能够有效地并重现地产出预符合先确定的规格标准和质量属性的中间体或原料药。
- 12.41 有三种方法来进行验证。前瞻性验证是首选的方法,当其他方法可以使用时往往有例外。这些方法以及其适用性如下。
- 12.42 通常对 12.12 节中定义的全部的原料药工艺都应当进行前瞻性验证。原料药的前瞻性验证应当在原料药制造最后制剂产品商业分销之前完成。
- 12.43 因为仅仅生产了有限的原料药批号,或者,不经常进行原料药生产,原料药批号是由已经验证过但修改了的工艺生产,难以从重复生产中得到数据时,可以使用同步验证。如果对生产的批号进行彻底监控和分析,在完成同步验证之前,可以放行和在商业销售的制剂药品中使用。
- 12.44 已经很好确立的工艺,在使用中没有因为原料,设备,系统,设施或生产工艺的变更明显地改变原料药的质量,作为例外可以适用回顾性验证。这种验证方法可以用于:
- (1) 已经确定关键的质量属性和关键工艺参数;

- (2) 已经确立适当的工艺控制验收标准和控制;
- (3) 没有明显的工艺/产品由于除操作者过错,与设备适用性无关的设备问题之外不合格;和
- (4) 已经确立现有由于原料药的杂质概况。

12.45 在回顾性验证中选择的批号应当具有对在审核期间生产的全部批号的代表性,包括任何不符合规格标准的批号,并应当有足够数量来证明工艺的连续性。可能要检测留样来获得回顾性地验证该工艺的数据。

## 12.5 工艺验证程序

12.50 应当根据工艺的复杂性或工艺变更的多少来决定验证时工艺运行次数。作为指南,对于前瞻性验证和同步验证,应当用三个连续并且成功生产批号,但是有可能需要增加工艺运行数量,来证明工艺的一致性(如,复杂的原料药工艺,原料药工艺耗时长)。对于回顾性验证,应当检测来源于十到三十个连续批号的数据来评估工艺的一致性,但是,如果有理由,也可以测定较少的批号。

12.51 在工艺验证研究中应当控制和监测关键的工艺参数,工艺参数如果与质量不相关,如减少能量消耗或减少使用设备而控制的变量,不需要包括在工艺验证中。

12.52 工艺验证应当确认每一种原料药的杂质概况都在规定的范围之内。如果可能,杂质概况应当是可比的或比历史数据,在工艺开发中测定的杂质概况或在主要的临床和毒性研究更好。

## 12.6 已经验证系统的定期审核

12.60 应当对系统以及工艺进行定期的评估,以便核实其仍以有效的方式运行。如果系统或工艺没有显著的变更,并且质量审核确认系统或工艺连续生产的物料符合要求的规格标准,这通常不需要再验证。

## 12.7 清洁验证

12.70 清洁程序通常应当经过验证。一般来说,清洁验证应当针对那些如果污染或偶然带入异物对原料药质量产生最大威胁情况或工艺步骤。例如,在早期的

生产中,设备清洁程序可能不需验证,在此遗留物可以在后续的精制过程中除去。

- 12.71 清洁程序的验证应当反映出设备实际使用的模式。如果有不同的原料药或中间体在同一设备中制造,并且用相同的方式对设备进行清洁,应当选用一种具有代表性的中间体或原料药来进行清洁验证。这种选择应当根据溶解性以及不同的清洁难度,药效,毒性和稳定性计算出残留限度来进行。
- 12.72 清洁验证方案中应当对所要清洁的设备,程序,物料,可接受的清洁水平,监测和控制的参数,以及分析方法进行描述。该方案同样应当阐明得到样品的类型,以及如何进行取样和标识。
- 12.73 取样应当包括擦拭法,冲洗法或其他可用的方法(即,直接萃取),如果可能,同时检测可溶解或不可溶解的残留。所使用的取样方法应当能够定量测量清洁后在设备表面残留水平。在由于设备的设计和/或工艺限制(即,软管的内表面,导管,小口反应器或处理毒性物料,以及小的复杂,如微粉机和微型流化床),产品接触表面不容易接触的时候,设备擦拭取样可能不切实际。
- 12.74 所使用的分析方法应当经过验证,具有检测检测残留物或污染物的灵敏性。每一种分析方法的检测限度应当具有足够的灵敏度来检测已经制订的残留或污染接受水平。应当制订该方法的回收率水平。残留限度应当具有实用性,可操作性,可证实性,以及最有害的残留。限度可以制订在已知的原料药或其最有害成份的药理学,毒理学,或生理学活性基础上。
- 12.75 对于需要降低原料药中的总微生物数或内毒素的工艺,或担心此类污染的其它工艺(如,用于生产无菌产品的非无菌原料药),设备清洁/消毒的研究应当着眼于微生物和内毒素污染。
- 12.76 进行验证后,应当在适当的间隔对清洁程序进行监测,以便保证这些程序在日常生产中有效。如果可行,应当用分析检验和目测检查来监测设备的清洁程度。允许以目测的方法测定用其他取样和/或分析方法不能测定的小区域大致的污染程度。

## 12.8 分析方法验证

- 12.80 分析方法应当经过验证,除非所采用的是相关药典或其它公认参照的标准方法。但所采用的所有测试方法的适用性仍需在实用使用条件下加以证实,并且记录。

- 12.81 方法验证应当包括人用药注册技术要求国际协调会议规则中有关分析方法验证的特征参数。所进行的分析方法验证程度应当反映分析的目的,以及原料药生产工艺的阶段。
- 12.82 在开始对分析方法进行验证之前,应当考虑对分析设备进行恰当的确认。
- 12.83 对已验证分析方法的任何更改都应当保存完整记录。记录应当包括更改的理由以及数据,以使用适当数据来证实此更改过程结果和已确定方法同样准确可靠。

### 13. 变更控制

- 13.10 应当制订正式的变更控制系统,以便对可能影响原料药或中间体生产和控制的所有更改进行评估。
- 13.11 对于原料,规格标准,分析方法,设施,支持系统,设备(包括计算机硬件),工艺步骤,标签和包装材料,计算机软件进行变更应当提供识别,记录,恰当审核和核准的书面程序。
- 13.12 任何与 **GMP** 相关联的变更提案,都应当由相应的组织进行拟定,审核和核准,并由质量保证部门审核和核准。
- 13.13 应当由于变更而对中间体或原料药的潜在质量影响进行评估。一个分类方法可能有助于确定为了说明对一个已验证的工艺作变更所需的测试,验证和文件工作的程度。变更可以根据变更的性质和程度,以及变更可能对工艺产生的影响来分类(如,次要的或主要的)。应当用科学的判断来决定,为证明对一个已经验证工艺变更的可行性,什么样的附加测试和验证是适当的。
- 13.14 在实施已核准的变更时,应当采取措施确保所有受变更影响的文件都被相应地修改。
- 13.15 变更实施后,应当对变更后生产或检验的第一个批次进行评估。
- 13.16 应当评估关键工艺的变更对已确立的复检期或失效期的潜在影响。如果需要,用修改的工艺生产的中间体或原料药样品可以进行加速稳定性试验程序,和/或,加入到稳定性监测程序。
- 13.17 如果对已确定的生产及工艺控制步程序进行的更改可能影响原料药质量,应当通知现有剂型的制造企业。

## 14. 物料的拒收和再使用

### 14.1 拒收

- 14.10 如果中间体或原料药不符合已经制订的规格标准,应当对其进行标识和隔离。这些中间体或原料药可以按照下列所描述进行返工或重新加工。应当记录对拒收物料的最终处理结果。

### 14.2 返工

- 14.20 将不符合标准或规格中间体或原料药,返回工艺并用重结晶步骤,或其他适当的化学或物理处理步骤(即蒸馏,过滤,色谱,粉碎)的方式返工,如果这些工艺步骤是已经制订了的制造工艺的一部分,通常可以考虑接受。但如果此种处理用于大多数的批次,此返工应当做为标准制造工艺的一部分。
- 14.21 在工艺控制检测后证明某工艺步骤是没有完成,应当继续进行该步骤,是正常工艺的一个部分,这不应考虑返工。
- 14.22 引入未反应的物料返回到一个工艺,并重新进行化学反应,可以认为是返工,除非这是已经制订工艺的一个部分。应当对此种返工进行仔细的评估,以便保证中间体或原料药的质量不由于潜在形成的付产物以及过度反应物料的影响。

### 14.3 重新加工

- 14.30 在决定不符合已经制订的规格标批号重新加工之前,应当进行调查来确定不符合的原因。
- 14.31 应当对重新加工过的批进行恰当的评估,测试,如果需要,稳定性测试并记录,以证明重新加工的产品具有与原工艺的产品相同的质量。同步验证对于重新加工程序通常是恰当的验证方式。在此,允许有一个方案来定义从新加工程序如何进行,以及预期结果。如果仅仅是将一个批号重新加工,那么一个书面的报告,一旦认为该批可以接受,即可批放行。
- 14.32 应当有一个程序对每一批重新加工过批杂质概况与已经确立的制造生产批的杂质概况进行比较。如果日常分析方法对于重新加工过批的属性不充分,应当进行附加的方法。



## 14.4 物料及溶剂的回收

- 14.40 只要回收方法经过核准,并且所回收的物料符合其使用标准,可以进行反应物,中间体或原料药(从母液或滤液中)的回收。
- 14.41 如果回收程序是受控制的并受监测的,以便保证溶剂在重新使用或与其他溶剂混合之前符合恰当的标准,对溶剂可以进行回收,并用于相同的或不同的工艺中。
- 14.42 如果有足够的检测来证明其适用于所有即将使用的制造工艺,新鲜的和回收的溶剂或试剂可以合并。
- 14.43 使用回收溶剂,母液和其他回收物料应当有足够的记录。

## 14.5 退回

- 14.50 应当对所退回的中间体或原料药进行标识和隔离。
- 14.51 如果在退回之前或期间,所退回的中间体或原料药的储存或运输条件或者其包装容器的状况可能对原料药质量产生影响,退回的中间体或原料药应当相应地进行返工,重新加工或销毁。
- 14.52 应当有所退回中间体或原料药的记录。每一次退回文件应当包括:
- 收货人的名称和地址;
  - 中间体或原料药的批号,以及退回的数量;
  - 退回的原因;
  - 退回中间体或原料药的使用或处置。

## 15. 投诉和召回

15.10 所有与质量相关的投诉,无论以口头或书面方式收到,都应当根据书面程序进行记录和调查。

15.11 投诉记录应当包括:

- 投诉者的名称和地址;
- 提交该投诉者名称(和,如果可能,抬头)与电话号码;
- 投诉的种类(包括原料药的名称以及批号);
- 收到投诉的日期;
- 初步采取的措施(包括日期和执行措施者的身份);
- 下一步采取的任何措施;
- 对原投诉者提供的回复(包括送达日期);和
- 对该批中间体或原料药的最后处置。

15.12 投诉记录应当加以保存,目的在于评估其趋势,所涉及产品的发生频率和严重性,以便在必要时采取其它的即时的纠正措施。

15.13 应当有书面程序规定在何种情况下考虑中间体或原料药应当被召回。

15.14 召回程序应当指定参与评估资料的人员,启动召回的方法,召回应当通知到的对象,以及召回物料的处理方法。

15.15 严重或潜在威胁生命的事件应当通知地方,国家,和/或国际当局,并征求其建议。

## 16. 合同制造企业(包括试验室)

- 16.10 所有合同制造企业(包括试验室)应当遵守本文件所定义的《药品生产质量管理规范》,特别应当考虑防止交叉污染和保持可追踪性。
- 16.11 合同供方应当对所合同制造企业(包括试验室)进行评估,以确保在合同规定地点进行特定生产操作按照《药品生产质量管理规范》要求进行。
- 16.12 合同供方和合同受方之间应当有经过核准的书面合同或正式协议,其中详细规定各方的《药品生产质量管理规范》责任,包括品质量措施。
- 16.13 合同应当允许合同供方对合同受方的设施进行《药品生产质量管理规范》符合性审计。
- 16.14 如果允许分包,未经合同供方事先的评估和核准,合同受方不应当将合同中的任何工作转交给第三方。
- 16.15 制造和实验室记录应当保存在活动地点,并随时可得。
- 16.16 除非通知合同的供方,并得到其核准,才能对工艺,设备,检验方法,规格标准,或其他合同要求进行变更。

## 17. 代理商,经纪人,贸易商,经销商,再包装商与再粘贴标签企业

### 17.1 适用性

17.10 本节适用于除原制造企业之外,所有参与贸易,和/或拥有,重新包装,重新粘贴标签,处理,分销或存储中间体或原料药的各方。

17.11 所有的代理,经纪人,贸易商,经销商,重新包装企业,和重新粘贴标签企业应当遵循本文件定义的《药品生产质量管理规范》。

### 17.2 所分销的原料药和中间体可追溯性

17.20 代理商,经纪人,贸易商,经销商,重新包装企业,和重新粘贴标签企业应当保持完整的其所分销的中间体和原料药可追溯性。应当保存文件并应当包括:

- 原制造企业的标识;
- 原制造企业的地址;
- 采购定单;
- 提货单(运输文件);
- 收货文件;
- 原料药或中间体的名称或命名;
- 制造企业批号;
- 运输以及分销记录;
- 所有可信的分析证明,包括原制造企业的分析证明;
- 复检日期和失效期。

### 17.3 质量管理

- 17.30 代理商,经纪人,贸易商,经销商,重新包装企业,和重新粘贴标签企业应当制订并贯彻一个已在第 2 章详细描述的文件,有效的质量管理体系。

### 17.4 原料药和中间体的重新包装,重新粘贴标签以及存放

- 17.40 原料药和中间体的重新包装,重新粘贴标签以及存放应当在恰当《药品生产质量管理规范》,正如本规范条文的控制下进行,以便避免混淆以及原料药或中间体遗失其属性或纯度。
- 17.41 应当在合适的环境条件下进行重新包装,以便避免污染和交叉污染。

### 17.5 稳定性

- 17.50 如果将原料药或中间体重新包装在与原料药或中间体制造企业不同类型的容器内,为了证明指定的失效期或再复检期,应当进行稳定性研究。

### 17.6 信息传递

- 17.60 代理商,经纪人,贸易商,经销商,重新包装企业,与重新粘贴标签企业应当传递从原料药或中间体收到的全部质量或药政信息给用户,并将其用户信息转交给中间体或原料药制造企业。
- 17.61 提供原料药或中间体给用户的代理商,经纪人,贸易商,经销商,重新包装企业,及重新粘贴标签企业应当提供原始原料药或中间体制造企业的名称以及批号。
- 17.62 如果需要,代理同样应当提供原始原料药或中间体制造企业的身份给药政当局。原始制造企业可以直接或通过授权的代理回答药政当局,这取决于原料药或中间体原始制造企业与所授权代理在法律上的关系。(在此文中"授权"指由制造企业授权)。
- 17.63 应当符合在 11.4 节中对分析证明的具体指南。

## 17.7 处理投诉和召回

- 17.70 对于所有与其相关的投诉和召回,代理商,经纪人,贸易商,经销商,重新包装企业,及重新粘贴标签企业应当保存在 15 章详细规定中的投诉和召回记录。
- 17.71 如果情况允许,代理商,经纪人,贸易商,经销商,重新包装企业和重新粘贴标签企业应当同中间体或原料药原始制造企业一道审阅投诉,以确定是否应当与其他可能收到原料药或中间体的用户,或者药政部门采取进一步措施。应当由恰当的一方对造成投诉或召回进行调查并记录。
- 17.72 如果投诉涉及到原料药或中间体的原始制造企业,代理商,经纪人,贸易商,经销商,重新包装企业,和重新粘贴标签企业应当保存记录,包括从原始原料药或中间体制造企业处得到的回复(包括提供信息的日期)。

## 17.8 处理退回

- 17.80 退回应当按照 14.52 节中详细规定进行处理。代理商,经纪人,贸易商,经销商,重新包装企业,及重新粘贴标签企业应当保存退回的原料药或中间体的文件。

## 18. 用于细胞繁殖/发酵制造原料药的特殊指南

### 18.1 总则

- 18.10 第 18 章的目的在于对用细胞繁殖,天然或组织重组物发酵制造的中间体或原料药,而在前面章节中没有能够足够覆盖的提供具体控制要求。该节并不打算成为一个独立的章节。通常,在本文件中其他章节的《药品生产质量管理规范》原理在此同样适用。请注意,"经典"用于生产小分子的发酵原理与用组织重组和非组织重组来生产蛋白质和/或多肽的工艺原理是相同的,但是,控制程度是不同的。本节注重这些差别。通常,用于生产蛋白质和多肽的生物技术的控制程度要高于经典发酵的工艺控制。
- 18.11 "生物工艺技术"(biotech)指利用细胞或微生物繁殖,DNA 重组或细胞融合修饰或其他技术来生产原料药。用生物工艺技术生产的原料药通常由高分子量物质组成,如蛋白质和多肽,对此,在本节给出具体指南。某些低分子量的原料药,如抗生素,氨基酸,维生素,和碳水化合物也可以用 DNA 重组技术生产。这些类别的原料药的控制与经典的发酵相似。
- 18.12 "经典发酵"指用自然界存在,和/或经过常规方法修饰(即辐照或化学诱变)的微生物来生产原料药的工艺。用"经典发酵"所生产的原料药,通常是低分子量的产品,如抗生素,氨基酸,维生素,和碳水化合物。
- 18.13 由细胞培养或发酵生产的原料药或中间体涉及到如细胞培养或从活细菌提取,精制的生物学工艺。请注意,作为生产工艺的一个部分,在此可能有其他另外的工艺过程,诸如物理化学修饰。使用的原料(培养基,缓冲物质)可能对生长的微生物造成污染。跟据原料药或中间体的来源,制作方法和应用目的,在生产过程中需要控制微生物污染,病毒污染,和/或内毒素,并对工艺在恰当的阶段进行监测。
- 18.14 应当对所有的制造阶段制订恰当的控制,以便保证原料药或/和中间体的质量。当本指南开始应用于细胞培养/发酵步骤,前期步骤(即细胞库)应当进行适当的工艺控制。从一小瓶细胞库在制造上使用开始,本指南覆盖了细胞培养/发酵。。
- 18.15 为使污染风险降低到最小,应当对设备或环境进行恰当的控制。环境质量的验收标准以及监测频率应当跟据生产步骤与生产条件(开放,关闭或密闭系统)来决定。
- 18.16 通常,工艺控制需要考虑:

- 工作细胞库的维护(如果可能);
- 正确的接种和扩大培养;
- 在发酵/细胞培养中,关键的操作参数控制;
- 在细胞生长,发育(大多数细胞培养工艺)及生产活性应当恰当监测;
- 保护中间体或原料药不受污染(特别是微生物学特征),以及不损害质量而进行的分离细胞,细胞碎片及培养基的收获和精制过程;
- 在适当的生产步骤监测微生物污染,如果需要,监测内毒素水平;和
- 所涉及到的关于病毒安全问题已经在人用药注册技术要求国际协调会议的 Q5A Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin 中描述。

18.17 如果可能,应当证明除去培养基成份,寄主细胞蛋白质,以及其他与工艺相关的和与产品相关的杂质和污染的效果。

## 18.2 细胞库的维护和记录保存

18.20 进入细胞库应当仅限已经授权的人员。

18.21 细胞库应当在规定的储存条件下保存,以便保持其生存能力和防止污染。

18.22 应当保存细胞库中小瓶的使用记录和保存条件记录。

18.23 如果可能,应当定期对细胞库进行监测,以便测定其适用性。

18.24 进一步关于细胞库的论述,参见人用药注册技术要求国际协调会议的 Q5D Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products。



### 18.3 细胞繁殖/发酵

- 18.30 如果需要添加无菌的细胞物质,培养基,缓冲物质和气体,如果可能应当使用密闭或容器系统。如果接种或转种移及添加(培养基,缓冲物质)在开放釜中进行,应当进行控制以及程序,以便将污染风险降低到最小。
- 18.31 如果原料药的质量可能由于微生物污染而受到影响,打开罐的操作应当在生物安全室或与其相同的受控环境进行。
- 18.32 操作人员应当着装适宜,并采取特殊的处理培养物的措施。
- 18.33 应当监测关键的操作参数(如温度,pH,搅拌通气,压力),以便确保与确立的工艺一致。对细胞生长,活性(大多数细胞培养工艺),必要时对生产能力也应当进行监测。不同工艺的关键工艺参数是不同的,对经典发酵的某些参数(例如,活力),可能不需要监测。
- 18.34 在使用后,应当对细胞培养设备进行清洁和灭菌。同样,应当对发酵设备进行清洁,消毒或灭菌。
- 18.35 如果需要,在使用之前应当对培养基进行灭菌,以便保护原料药的质量。
- 18.36 应当有适当的程序来测定污染,并决定即将采取的措施。对此,应当包括用来检测污染对产品的影响程序,排除设备的污染,使设备在后续批号生产中恢复到可以使用的条件。在发酵工艺期间,应当鉴别所观测到的外来微生物,并且在必要时应当评估其出现对产品质量的影响。在部署产品生产时,应当考虑此类审核结果。
- 18.37 应当保存污染事件记录。
- 18.38 对于共享(多产品)设备,可能要求在一个产品生产阶段的清洁后另外附加测定,以便降低交叉污染风险。

### 18.4 收获,分离和精制

- 18.40 不论是除去细胞还是细胞成份,或在破坏后收集细胞成份,收获步骤应当在指定的设备中并在指定区域进行,以便将污染风险降低到最小。

- 18.41 除掉或使生产微生物,细胞碎片和培养基成份失活(降解,污染和质量损失最小)的收获和精制程序应当能充分保证回收的中间体或原料药具有恒定的质量。
- 18.42 在使用后,设备应当正确清洁,如果可能要消毒。如果中间体或原料药质量不受影响,多重连续批号生产可以不用清洁。
- 18.43 如果使用开放系统,精制应当在适当的环境控制下进行,以便保持产品质量。
- 18.44 如果设备用于多种产品,如使用专用色谱树脂或另外的检测此类的附加控制可能更好。

## 18.5 除病毒/灭活步骤

- 18.50 更具体的规定参见参见人用药注册技术要求国际协调会议的的 **Q5A Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin.**
- 18.51 除病毒及病毒灭活步骤对于某些工艺来讲是重要的工艺步骤,并且其应当在已经过验证的参数内进行。
- 18.52 应当采取防范来预防潜在的除/灭活病毒前后的步骤病毒污染。因此,开放的工艺应当在其它工艺活动相隔离的区域进行,并应当有隔离的空气处理单元。
- 18.53 相同的设备通常不用于不同的精制步骤。然而,如果使用相同的设备,设备在使用前应当恰当地清洁并且消毒。应有恰当的警惕来防止潜在病毒从前步带入(即通过设备或环境)。

## 19. 临床试验原料药

### 19.1 概述

19.10 并非本指南的前面章节中所有控制都适用于制造开发阶段临床实验用新原料药。19章提供的具体指南仅仅适用于这种情况。

19.11 用于生产临床试验用原料药的生产控制应当与含有该原料药的药品的开发阶段一致。工艺和检验程序应当随着工艺知识的积累,从前期临床阶段到临床阶段的药品临床测试的发展,提供变更的可能性。一旦药物的开发到了为用于临床试验的药品生产原料药的阶段,生产者应当确原料药是在适的设施中,采用保证原料药质量的适当生产和控制程序生产的。

### 19.2 质量

19.20 在临床试验原料药生产中应当采用适当的质量保证措施和药品生产质量管理规范观念,有核准各批次的适当机制。

19.21 应当设立独立于生产的质量部门,以确定每批用于临床的原料药批准或拒绝。

19.22 一些通常由质量部门履行的检验功能可以由其他部门进行。

19.23 质量措施应当包括原料,包装材料,中间体和原料药的检验系统。

19.24 应当对工艺和质量问题进行评估。

19.25 应当对临床实验用原料药的标签进行适当的控制,并将物料标明用于研究。

### 19.3 设备与设施

19.30 在临床开发的所有阶段,包括用于临床原料药制造的小型设施或实验室,应当提供确保设备经过校验,清洁并适于使用的程序。

19.31 使用设施的程序应当确保物料以能够使污染和交叉污染降低到最小程度的方式处理。

## 19.4 原料控制

- 19.40 用于临床实验的原料药生产的原料应当通过检验来进行评估,或者凭供应企业的品质检验证接收,并进行鉴别检验。如果物料是危险性的,应当提供供应企业的分析。
- 19.41 在一些实例中,在使用之前,原料的适用性可以根据小规模反应(即使用实验)接受性判断,而不是仅根据分析检验。

## 19.5 生产

- 19.50 临床原料药生产记录应当用实验室手册,批记录或其他适当的方式记录。这些文件中应当包括所有的生产物料,设备,工艺和科学观察的信息。
- 19.51 预期产量同商业化生产的预期产量相比可能更具变异性,更不确定。无需对产量变化进行调查。

## 19.6 验证

- 19.60 对用于生产临床实验用的原料药进行工艺验证通常是不恰当的,在仅有单一的批次原料药生产,或在原料药开发中工艺变更,重复将是困难或不可能的。为保证开发中的原料药质量,应当将控制,校验,以及适当的设备认相结合。
- 19.61 当生产的批次用于商业用途,即使这些批号是探索,或小规模产品,验证应当根据第 12 章进行。

## 19.7 变更

- 19.70 在临床开发期间,可望进行工艺变动,这是因为有知识的获得和生产规模要扩大。在生产,规格或检验方法的每一变更都应当进行详细的记录。

## 19.8 实验室控制

- 19.80 为评估某批临床试验原料药而旅行的分析方法可能没有经过严正,但其应当具有科学上的正确性。

19.81 应当有留样的保存系统。该系统应当确保留样质量在原料药的使用被核准,终止或中断后能保存足够长的时间。

19.82 定义在第 11.6 节中的失效期或复检日期适用于现有用于临床实验原料药。对于新原料药,第 11.6 节通常不适用于早期的临床实验。

## 19.9 文件

19.90 应当有一个体系以保证在临床试验原料药的开发和制造期间获得的资料被记录下来并有效。

19.91 用于支持临床试验原料药获得放行的分析方法的开发于实施应当适当加以记录。

19.92 当采用保存生产和控制记录的体系。该体系应当保证记和文件录在原料药应用被核准,终止或中断后能保存一定时间。

## 20. 术语

### 接受标准 Acceptance Criteria

数据的限度或范围,或其他用于接受检验结果的恰当计量。

### 原料药(或药用物质) Active Pharmaceutical Ingredient (API) (or Drug Substance)

任何目的在于制造医药产品的物质或混合物,如果用于药品生产,其成为药品中的活性物质。这些物质有药理活性,或在诊断,治疗,缓解,处理,预防疾病,或能够影响人体的结构或功能。

### 原料药起始原料 API Starting Material

用于生产原料药,具有明显的结构碎片组合进入原料药结构的一种原料,中间体或原料药。一种原料药起始原料可以是商品,一种可以从一个或多个供应企业处按照合同或商业协议采购的物料,或内部生产。原料药起始原料通常具有特定的化学物理性质和结构。

### 批 Batch (or Lot)

一个或一系列工艺过程中所生产的一定数量的,在规定范围内为均质的物料。在连续生产中,一个批次必须与生产的限定部分一致,并以其应有的均一性为属性。批量可规定为固定数量或固定时间内生产的数量。

### 批号 Batch Number (or Lot Number)

用于识别一个批次的一组区别性的数字和/或字母组合,从中可确定生产和分销历史。

### 微生物负荷 Bioburden

出现在原料,原料药起始原料,中间体,原料药中微生物水平或类型(即,有害或无害)。不应当认为微生物量为污染,除非其水平已经超过或已经检出有害微生物。

### 校验 Calibration

证明某个仪器或装置在一定量程范围内所测得的结果与标准数据或跟踪数据相比处于规定限度内。

**计算机系统 Computer System**

用来执行特定的功能或功能组的由一组硬件构成,相关软件,设计和装配。

**计算机化系统 Computerized System**

一个工艺或操作由计算机系统完成。

**污染 Contamination**

在生产,取样,包装或再包装,贮存或运输过程中,化学杂质或自然微生物的或外来物质进入原料,中间体或原料药。

**合同托制造企业 Contract Manufacturer**

制造活动由其他的制造企业以原制造企业的名义进行。

**关键 Critical**

工艺步骤或工艺条件,检验要求或其它有关参数或项目必须符合预定的标准,才能保证原料药符合其质量标准。

**交叉污染 Cross-Contamination**

一种原料或产品对另一原料或产品的污染。

**偏差 Deviation**

与核准的指令或制订的标准相背离。

**药(医药)产品 Drug (Medicinal) Product**

最后直接包装用于市场分销的剂型(参见 Q1A)。

**药用物质 Drug Substance**

参见原料药

**失效期 Expiry Date (or Expiration Date)**

原料药包装容器/标签上注明的日期,表示原料药在规定条件下贮存时预计可保存的时间,超过这一期限则原料药不应再使用。

### 杂质 Impurity

原料药中任何不同于原料药化学结构的成份。

### 杂质概述 Impurity Profile

原料药中含有的已验明和未验明杂质的描述。

### 工艺控制 In-Process Control (or Process Control)

在生产过程中,为了监测,如果可能,调节工艺,和/或,用于保证中间体或原料药与其规格一致而进行的检验。

### 中间体 Intermediate

原料药合成过程中产生的,必须经过进一步分子变化才能成为原料药的物料。中间体可能或不被分离。(注:本指南仅关注那些在公司定义的原料药起始点后生产中间体。)

### 批 Lot

参见(Batch)

### 批号 Lot Number

参见(Batch Number)

### 制造 Manufacture

物料的接收,生产,包装,再包装,粘贴标签,再粘贴标签,质量控制,放行,贮存和原料药的分销以及相关控制等全部操作。

### 物料 Material

对使用原料的总称,(起始原料,试剂,溶剂),工艺助剂,中间体,原料药,以及包装和标签材料。



### 母液 Mother Liquor

结晶或分离工艺后剩余残留液。母液可能含有没有反应的物料,中间体,微量原料药和/或杂质。母液可能在后续的工艺中使用。

### 包装材料 Packaging Material

任何于在储存和运输中保护中间体或原料药的材料。

### 程序 Procedure

对于要进行的操作,应采取的预防措施以及所采用的直接或间接涉及中间体或原料药生产的标准的描述。

### 工艺助剂 Process Aids

除溶剂之外,中间体或原料药生产中用作辅助,本身不参与化学或生物学反应的物料(即,过滤助剂,活性炭等)。

### 工艺控制 Process Control

参见工艺控制 (In-Process Control)

### 生产 Production

原料药从接收原料,经工艺处理到原料药包装所涉及的所有操作。

### 确认 Qualification

证明和文件化设备或辅助系统安装良好,工作正常并确实产生预期结果的行为。确认是验证的一个部分,但是单独的确认步骤不是工艺验证。

### 质量保证 Quality Assurance (QA)

以确保所有原料药达到其使用质量标准为目的而进行的全部组织安排。

### 质量控制 Quality Control (QC)

对所符合的质量标准进行核对或测试。

### 质量部门 Quality Unit(s)

独立于生产履行质量控制和质量保证职责的组织。其可以分为质量保证和质量控制部门,或单独部门或组,这取决于组织结构和大小。

### 待检 Quarantine

物料从物理上或以其它有效方式被隔离,表示未做出核准或拒收决定的状态。

### 原料 Raw Material

对于生产中间体或原料药用的起始原料,试剂和溶剂的总称。

### 基本参照标准 Reference Standard, Primary

一个已经经过一套广泛的分析测试具有高纯度的物质。这种标准可以是(1)从官方认可来源得到,(2)由独立的合成制备,或(3)从现有生产的高纯度物质得到,或(4)由进一步对现有生产物质精制得到。

### 次参照标准 Reference Standard, Secondary

一个已经制订质量和纯度,并与基本参照标准相比较,在日常实验室分析中作为参照标准的物质。

### 返工 Reprocessing

将不符合标准或规格的中间体或原料药返回前工艺,再次进行结晶步骤或其他恰当的物理或化学处理步骤(即,蒸馏,过滤,色谱,磨粉)这些已经制订的生产工艺。工艺控制检测后继续工艺步骤证明这个步骤不完全,可以认为是正常工艺的一个部分,而不是返工。

### 复检日期 Retest Date

为确定物料仍可使用而对原料药样本进行重新检验的日期。

### 重新加工 Reworking

将不符合标准或规格的中间体或原料药用一个或多个不同于规定生产工艺的步骤进行处理以使其质量符合要求(如:用不同溶剂进行再结晶)。

### 签字 Signature (signed)

执行特殊行为或审核的个人记录。该记录可以用起始字母,全部手写签字,个人图章,或授权加密电子签字。

### 溶剂 Solvent

原料药或中间体合成过程中用做制备溶液或悬浮液的载体的无机或有机液体。

### 规格标准 Specification

一个测定目录,参照分析程序,适当数字化的限制范围的接受标准,或其他实验描述的数据。作为使用,对一种物质制订确认数据应当接受。《符合标准》意味此物质按照分析程序目录测定,符合所列的接受标准。

### 验证 Validation

能高度保证某一特定工艺,方法或系统将始终如一地事先决定的接受标准的文件化程序。

### 验证方案 Validation Protocol

说明如何进行验证和定义接受标准的书面计划。例如,生产工艺验证方案可以验证工艺设备,关键性工艺参数/操作范围,产品属性,取样和采集的检验数据,验证操作次数,以及合格的检验结果。

### 预期收率 Yield, Expected

根据先前实验室,探索规模,生产数据得到,在恰当生产阶段理论预期得到物质的数量或百分比。

### 理论收率 Yield, Theoretical

在任何恰当的阶段,根据所使用物质的量,在生产中没有任何损失和误差时,生产得到的量。

## 欧盟药事法规第4卷

欧盟人与兽用药品生产质量管理规范

### 第 3 部分-附录

## 附录 01-无菌药品制造(2003 版)

文件历史	日期
工作组采纳的第一草案	2002 年 10 月
分发给有关各方征求意见	2002 年 11 月至 2003 年 1 月
工作组采纳的最终草案	2003 年 4 月
药典委员会批准	2003 年 5 月
生效日期	2003 年 9 月

说明:

欧共体 GMP 指南附录 I 对无菌药品的 GMP 作了补充。本指南包括洁净区环境洁净标准的建议。参照国际标准 EN/ISO 书 14644-1,考虑了无菌药品生产中的特殊问题,并从统一标准的角度出发,对指南的文本进行了审核和修改。

本附录的第 3 部分有较大修改,第 20 节修改不大,其它各节没有修改。

## 原则

无菌药品制造,必须符合一些特殊的要求,以防止微生物,微粒和热源的污染。这很大程度上要依赖工作人员的技术水平,培训和工作态度。在这方面质量保证显得特别重要,这种类型的生产,必须严格按照完善的和经过验证的生产方法和工作程序。仅靠产品的最终灭菌和某一方面的质量控制是不允许的。

注:

本规范没有详述测定空气,表面等微生物和微粒洁净度的详细方法,请参阅 EN/ISO 中相关标准。

## 总则

1. 无菌产品的生产要在洁净区域内进行,进入这些区域内的人员,设备或原料,必须通过气闸室。洁净区必须保持一定的洁净级别,空气必须通过规定的过滤器。
2. 各种原料的准备,产品的准备和灌装,必须在洁净区的不同区域进行,生产操作分为两类,一是最终灭菌型,二是部分过程或全过程的无菌操作。
3. 无菌生产的洁净区,按照产品对环境的要求分级,每一步生产操作,在操作状态,对环境有相应的洁净级别的要求,以防止对所处理的材料或产品造成粉尘或微生物的污染。

为达到"动态"的条件,这些区域在设计上要达到"静态"的洁净标准。"静态"指设备已经安装并运行,生产设备就位但是没有操作人员在场。"动态"是指在设备正常运转状态下和有规定的工作人员在场的情况下。每个或每套房间都要分别进行"静态"和"动态"的确定。无菌产品的生产有 4 个环境级别:

**A 级:**用于高风险的生产操作,如灌装区,加盖区,容器开口区,和进行无菌连接的地方。通常这种情况是带有层流罩的工作点。在开放的洁净区内的工作点上,层流罩应该能产生风速为 0.36-0.54 米/秒的均匀气流。层流罩的维护,必须有充分的证明和经过验证。

密封隔离箱和手套箱内,可采用单向低速气流。

**B 级:**对于无菌制备和灌装,B 级区域是 A 级区域的背景环境。

**C 级和 D 级:**无菌产品非关键生产步骤的洁净区。

上述级别的环境的空气中尘埃粒子标准如下:

空气级别	静态 <sup>(b)</sup>		动态 <sup>(b)</sup>	
	允许最大尘埃粒子数/m <sup>3</sup> 等于或大于 <sup>(a)</sup>			
	0.5 μm <sup>(d)</sup>	5 μm	0.5 μm <sup>(d)</sup>	5 μm
A	3500	1 <sup>(e)</sup>	3500	1 <sup>(e)</sup>
B <sup>(C)</sup>	3500	1 <sup>(e)</sup>	350000	2000
C <sup>(C)</sup>	350000	2000	3500000	20000
D <sup>(C)</sup>	3500000	20000	未规定 <sup>(f)</sup>	未规定 <sup>(f)</sup>

注:

- (a) 尘埃粒子检查是用不连续尘埃粒子计数器测量一定量空气中等于或大于一定粒子大小的尘埃粒子的浓度。在 A 区必须有持续监控的装置,来检测该区域内尘埃粒子的浓度,建议在 A 区周围的 B 区也安装这样的装置。在 A 级和 B 级区常规的检查取样量,应不少于 1m<sup>3</sup>,在 C 级区的取样量最好也达到该要求。
- (b) 上表中的"静态"下的微粒情况,必须在操作完成后,"自净"运行 15-20 分钟后达到。当产品和开口容器接触环境时,在紧接产品的的周围区域,尘埃情况必须保持在 A 级"动态"标准。灌装时,在灌装点由于产品本身产生的微粒和液滴,有时达不到微粒标准是可以接受的。
- (c) 为达到 B,C,D 级洁净,要结合房间的大小,设备和相关人员的情况确定换气次数。在 A,B,C 级洁净区,必须在空气系统中使用合适的终端过滤器,如 HEPA。
- (d) 对粒径为 0.5 μm 的粒子,规范规定的"静态"和"动态"下允许的最多尘埃粒子数,与 EN/ISO14644-1 中洁净区的规定相当。
- (e) 这些区域不允许有大于或等于 5 μm 的粒子,由于不可能用任何统计学意义证明没有尘埃粒子,这里将限度定为 1 个/m<sup>3</sup>。在洁净房间的验证中,必须表明在规定的限度内。
- (f) 要求和限度,将根据操作的性质而定。

其他特征参数,如温度和相对湿度,必须根据操作的性质和相应的产品而定。这些参数必须不影响规定的洁净度。

下表列出各种洁净级别所适应的生产操作:

级别	最终灭菌产品的操作举例(见11节)
A	产品灌装,高风险的情况
C	高风险情况下的配液,产品灌装
D	灌装前溶液及各组分准备

级别	无菌制备型操作举例(见12节)
A	无菌制备和灌装
C	过滤前溶液配制
D	清洗后材料处理

4. 这些区域内必须有运行过程中的监控,以控制各个级别下的尘埃粒子洁净度。
5. 对无菌操作区,必须经常使用沉降皿,空气定量法和表面取样(棉签或接触皿)等方法进行监控。生产过程中所用的取样方法,必须不影响洁净区的保护,当审核最终产品放行的批记录时,也要考虑环境监控的结果。在关键操作后,要对人员和设施的表面进行监控。

在非生产状态下,要进行微生物的监控,包括在系统的验证,清洁或消毒后。

生产过程中微生物的监控标准推荐如下:



建议的微生物污染限度 <sup>(a)</sup>				
级别	空气取样 CFU/m <sup>3</sup>	沉降皿 直径90 mm cfu/4小时 <sup>(b)</sup>	接触皿 直径55 mm cfu/皿	手套 5个手指 cfu/手套
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

(a) 此为平均值

(b) 单个沉降皿放置的时间可以少于 4 小时

6. 对尘埃粒子和微生物的监控结果,要设置适当的警戒限度和措施限度。当超出这些限度时,操作规程应说明需要采取的措施。

## 隔离系统技术

7. 在生产区采用人员方面的隔离技术,在无菌产品的生产中,会显著降低周围环境微生物污染的风险。有很多隔离和传递设施可供选择,隔离和背景环境的设计,必须保证各区域相应的空气质量要求。隔离设施的建造材料,多少有些易于穿孔和泄漏。传递设施可以是单门,双门或结合无菌机制的全封闭系统。

原材料的进出是污染的最大来源之一。尽管人们已经认可,层流罩不可能存在于所有隔离设施的工作区内,但是,通常隔离区内是高风险操作的局部区域。

背景环境的洁净级别,视隔离区的设计和应用而定。要控制无菌生产的背景环境,并且最低为 D 级。

8. 在经过适当的验证之后,隔离室才能使用。验证必须将隔离技术的所有关键因素考虑在内,如:隔离室的内外空气质量,隔离室的消毒,传递过程和隔离室的完整性。

9. 必须进行常规监控,包括隔离室和手套/袖系统的泄漏检查。

### 吹/灌/封技术

10. 吹/灌/封单元都安装在一台专用的设备上,连续运转完成从热塑材料吹成容器,然后灌装,密封一次自动完成。吹/灌/封设备用于配备了有效的 A 级空气流的无菌生产时,假如使用 A/B 级的工作服,设备可以安装在最低 C 级的环境里。静态时环境必须符合可行限度和非可行限度,动态时只要求符合可行限度。用于生产终端灭菌产品时,吹/灌/封设备必须安置在最低 D 级环境中。

对此设备,要特别注意如下几点:设备设计和验证,现场清洁消毒的验证和可重复性,设备安装环境,人员的培训和服装,设备关键区域的设备连接,包括灌装前的无菌装置。

### 最终灭菌产品

11. 为了降低微生物和微粒污染的风险,原材料和大部分产品的处理,应在最低 D 级的环境里进行,适用于过滤和灭菌。如果产品的微生物污染的风险很高(如产品易生菌,或灭菌前要长时间存放,生产过程要在开口容器中进行),生产应在 C 级环境进行。

最终灭菌产品的灌装最低要在 C 级环境进行。

如果产品受到环境污染的风险高,例如:灌装速度慢,使用大口容器,或密封前要暴露几秒钟,灌装要在 C 级环境中的 A 级区域进行,背景环境最低为 C 级。在灭菌前,软膏,霜剂,混悬剂,栓剂的制备和灌装应在 C 级环境进行。

### 无菌制备

12. 清洗后的材料要在最低 D 级环境下处理。无菌产品的原料和辅料,除非将在生产过程中进行灭菌或采用微生物滞留过滤器过滤除菌,要在 B 级环境下的 A 级区处理。采用过滤除菌的溶液的制备,要在 C 级环境下进行,如果不过滤,要在 B 级环境下的 A 级区处理。

通过无菌方法生产的产品,要在 B 级环境下的 A 级区处理和灌装。

在完成加盖前,半密封容器的传递,如在冻干中使用的,要在 B 级环境下的 A 级区进行,或在 B 级环境中的密封的转移盘中进行。

如果产品有暴露和不再进行灭菌,软膏,霜剂,混悬剂,栓剂和乳剂的制备和灌装,要在 B 级环境下的 A 级区处理。

## 人员

13. 只有工作需要的最低人数可以进入洁净区,这对无菌生产过程特别重要。检查和控制都要尽可能在洁净区外面进行。
14. 所有在这些区域工作的人员(包括清洁和维护人员)都要定期进行与无菌药品生产有关的纪律培训。这些培训要包括卫生和微生物学的基本知识。当外来的没有接受培训的人员(如建造或维修人员)需要进入时,要特别注意给予指导和监督。
15. 从事动物组织加工处理或微生物培养的人员,不包括生产在用的材料,除非遵照严格明确的进入程序,不可进入洁净区。
16. 高标准的人员卫生和清洁是非常关键的。要指导涉及生产的人员,及时报告可能产生异常污染的任何情况;要对人员定期进行健康检查。对可能带来微生物污染的人的处理措施,要由指定的合格的人员作出决定。
17. 要按照书面的更换和清洗程序,尽可能降低对洁净区工作服的污染或将污染物带进洁净区。
18. 在洁净区内不准戴手表,首饰和化装。
19. 工作服及其材质必须适应所从事的工作和工作场所的洁净级别。要正确穿戴,防止对产品产生污染。下面对各个级别洁净区的工作服的要求进行说明:

D 级:头发和胡须要覆盖,要穿戴一般工作服和合适的工作鞋或鞋套。要采取适当措施防止污染物从外界进入洁净区。

C 级要覆盖头发和所有胡须,要穿戴一件或两件套裤式,袖口收拢,高领的工作服,穿合适的工作鞋或鞋套。这些工作服都不得脱落纤维或颗粒。

**A/B 级:**头套要覆盖所有的头发和胡须并要收紧在工作服领子内;要带口罩以防止液体飞沫的喷射。要穿戴正确消毒后的,不脱落粉尘的橡胶或塑料手套,灭菌或消毒的鞋子。袖口要塞进手套内,裤腿要塞进鞋子里。保护工作服要不脱落任何纤维或颗粒,并阻隔身体产生的颗粒。

20. 外界的衣服不得带进通向 **B 级**和 **C 级**的更衣室。在 **A/B 级**区域工作的各个岗位工作的人员,要穿戴洁净服(灭菌的或充分消毒的)。在生产操作中要对手套定期消毒。每班都要更换口罩和手套。
21. 洁净区工作服的清洁和处理的方法,要保证不吸附或携带随后又会脱落的污染物。这些操作要按照书面规程。这些工作服最好分开洗涤。对工作服不适当的处理方法会损害纤维,增加颗粒脱落的风险。

## 设施

22. 在洁净区,所有暴露的表面都要光滑,不透水的和不破裂,以减少粉尘和微生物的脱落和累积,允许重复使用清洁剂和消毒剂。
23. 为减少粉尘的累积并且易于清洁,不能有清洁不到的角落,保持最少量的突出物,支架,厨柜和设备。门的设计要避免难清洁角落。该区域内不宜用拉门。
24. 吊顶要密封,防止来自上面空间的污染。
25. 管道和其他设施的安装不得产生死角,空隙或表面不易清洁。
26. 用于无菌生产的 **A/B 区**不得设水池和地漏。其他区域的设备或水槽与排水系统间的空气要断路。低洁净级别区域的房间的地漏要有水弯或水封防止倒流。
27. 更衣室要设计成气闸室,以提供不同阶段更衣的实际隔离,减少对工作服的微生物和尘埃粒子的污染。更衣室要经过过滤空气有效的冲洗。更衣室的最后阶段要与所进入的区域的洁净级别(静态)相一致。最好在进入洁净区和离开洁净区时使用不同的更衣室。一般洗手要在更衣的第一阶段。
28. 气闸室的两个门不可以同时打开。要有联锁装置,或视觉或听觉的报警装置,防止超过一个的门同时打开。

29. 过滤空气要对周围低级别区域保持相对的正气压和气流,并有效地冲洗整个区域。相邻的不同级别的房间要保持 **10-15Pa** 的压差(指导值)。对高风险区域,即产品和与产品直接接触的洁净部件的暴露环境,要特别注意保护。对供气和压差方面的各种建议,在含有病原体,高毒性,放射性和有活病毒或活菌的原材料或产品的地方,可能需要修改。在一些操作中,对设备污染的清除和洁净区排风的处理是必要的。
30. 要证明空气流动的方式不会带来污染的风险,例如:要注意保证气流不会将一个人员,操作或机器产生的尘埃扩散到高风险产品区。
31. 要安装供气失效的警报系统,在压差重要的区域之间,要安装压差计。这些压差要定期进行记录或用文件记录。

## 设备

32. 传送带不可以穿过 **A/B** 级区和其他低洁净度处理区域的间隔,除非传送带被持续的灭菌(如在灭菌隧道中)。
33. 设备,配件和设施要以能够在洁净区外面进行操作,维护和修理的方式进行设计和安装。重新安装后,如果需要消毒,在可能的地方要进行消毒
34. 在洁净区内进行设备维护工作后,如果维修工作不能保持要求的清洁和无菌标准,要对该区域适当的地方进行清洁,消毒或灭菌。
35. 水处理和分配系统的设计,安装和维护要保证可靠的供水质量。系统的运行不可以超过设计的性能。注射用水的制备,储存和输送,要防止微生物的生长,例如在 **70°C** 以上持续循环。
36. 所有设备如灭菌柜,空气处理和过滤系统,排风和气体过滤,水处理,制备,储存和输送系统都要进行验证和有计划地维护,重新使用要经过批准。

## 清洁卫生

37. 洁净区的卫生特别重要。要按照书面程序进行彻底清洁。在进行消毒的地方,要用一种以上的消毒剂。要定期进行监控,以检查抗性菌的生长。

38. 要对清洁剂和消毒剂进行微生物监控;稀释溶液要装在预先清洁的容器内,除非进行灭菌,只能保存规定的期限。**A/B** 区使用的清洁剂和消毒剂在使用前应该是无菌的。
39. 对洁净区内难以进入的角落进行熏蒸是减少微生物污染的有用的方法。

## 生产

40. 在所有生产阶段,包括灭菌前各阶段,要注意采取措施预防和减少污染。
41. 微生物药品不能在其他药品生产使用的区域进行处理或灌装,但是死的微生物或细菌提取物的疫苗在灭活后可以在其他无菌产品生产的设施中进行灌装。
42. 无菌生产过程的验证,要包括利用营养培养基进行的模拟试验。要根据产品的剂型和培养基的选择性,澄明度,浓度和灭菌的适应性来选择使用培养基。过程模拟试验要尽可能地接近正常的无菌生产程序,包括随后的各个关键生产步骤。同时要考虑在正常生产过程中的各种干预和挑战性状况。过程模拟试验在验证的开始阶段,要每个班次连续做三次满意的试验,在规定的時間间隔或空气处理系统,设备,生产方法和班次的任何重要改变后,重复进行。通常每班和每个工艺每年重复两次过程模拟试验。试验中用于培养基灌装的容器的数量要足够进行有效的评估。对一个小批量,用于培养基灌装的容器数量至少等于产品的批量。目标是零生长,但在污染率低于 **0.1%**,可信度在 **95%** 时是可以接受的。生产商要设置警戒限度和措施限度。所有的污染都要进行调查。
43. 要注意任何验证都不会影响生产。
44. 水源,水处理设备和处理过的水,要定期在化学和微生物污染方面,可能的情况下包括内毒素进行监控。对监控结果和采取的任何措施都要进行记录。
45. 在洁净区内,特别是当无菌生产在进行中,活动要尽可能少,人员的活动要受到控制并按照方法,避免由于过多活动带来尘埃颗粒和微生物的扩散。周围环境的温度和湿度不能高到不舒服,因为工作服是相当密封的。
46. 原料的微生物污染必须低。当指明该项目需要控制时,标准里要包括微生物方面的质量要求。

47. 容易产生纤维的容器和原料要尽量少进入洁净区。
48. 适当的条件下,要采取措施,减少对终产品的尘埃粒子的污染。
49. 起始物料,容器和设备在进行清洁后,在处理过程中要避免再次污染。
50. 起始物料,容器,和设备的清洗和干燥以及灭菌之间的间隔时间,灭菌和使用之间的间隔时间,在规定的储存条件下要尽可能缩短,并控制在时间限度内。
51. 溶液的开始配制到灭菌或微孔过滤处理的时间间隔要尽可能短。应该根据产品的组分和规定的储存方法,设定最长允许时间。
52. 在灭菌前要对微生物的含量进行监控。对于同灭菌方法的效果相关的灭菌前的步骤的污染,要有工作限度。适当的情况下,要对无热源进行监控。所有溶液,特别是大剂量注射液,要通过微生物过滤器,如果可能,过滤步骤紧接着灌装。
53. 起始物料,容器,和设备以及其他无菌操作的洁净区内需要的物品,应该灭菌并且通过穿墙安装的两端开门的灭菌柜,或通过能够达到同样目的,不带进污染的程序。非易燃气体要通过微生物过滤器。
54. 任何一个新程序的效果都要进行验证,要根据运行历史定期地,或当生产工艺或设备有重大改变时,对验证的结果进行再确认。

## 灭菌

55. 所有灭菌过程都要进行验证,特别要注意现行欧洲药典没有采用的灭菌方法,或当所灭菌的产品不是简单的水溶液或油溶液时。可能的情况下,加热灭菌是一种可以选择的方法。任何情况下,灭菌方法必须与生产批文规定的方法一致。
56. 在采用任何一种灭菌方法前,其对产品的适应性,和在灭菌产品的各种装载情况的每一个部分达到期望的灭菌状态的有效性,要在适当情况下,用实际的测量或生物指示剂的方法进行证明。要定期验证过程的有效性,至少每年一次,并且在设备进行重大改变时要验证确认。对验证结果进行记录。



- 57. 为保持灭菌的有效性,所有的原料要按照要求进行处理,生产工艺的设计要保证这是能够实现的。
- 58. 要为所有的灭菌工艺建立验证的装载方式。
- 59. 要将生物指示作为灭菌监控的辅助手段。要按照操作指南进行储存和使用,并利用阳性控制检查其质量。如果采用了生物指示,要采取严格的措施,防止由此所带来的微生物污染。
- 60. 要有清楚的方法区分灭菌的和没有经过灭菌的产品。每一篮子,盘子或其他容器装的产品或起始物料要用物料名称,批号以及是否灭菌的指示清楚的标记。在适当的地方,可能使用灭菌指示带等指示来表明一批(或亚批)产品是否经过灭菌处理,但是,在实际上,它们不能可靠的指示该批产品无菌。
- 61. 每一次灭菌都要有灭菌记录,并作为批产品放行程序的一部分进行批准。

#### 加热灭菌

- 62. 每一个加热灭菌循环都要在有足够大范围的时间/温度表上,或在其它有适当精确度的设备上记录。用于控制和/或记录的温度探针的位置要在验证时予以确定,如果可能,要用另一个温度探针放在同一个位置进行核对。
- 63. 化学或微生物指示剂可以使用,但不能代替物理检测。
- 64. 在开始测定灭菌时间前,要有足够的时间让所有装载的产品达到规定的温度。对每种装载要确定这个时间。
- 65. 在加热灭菌的高温阶段后,在冷却阶段要采取措施防止污染。任何与产品接触的冷却剂或气体都要进行灭菌,除非证明不使用任何有泄露的容器。



## 湿热灭菌

66. 使用温度和压力来监控灭菌过程。控制仪器与监控仪器和记录表是各自独立的。如果采用自动化的控制和监控系统,要进行验证,保证达到关键生产工艺要求。系统的和周期性的故障要通过系统进行记录和由操作者进行观察。要对照灭菌过程中的记录图纸,对独立的温度指示器的读取进行定期检查。在底部有排水装置的灭菌柜,在整个灭菌过程中也要记录这个位置的温度。如果灭菌循环中有真空阶段,要经常进行泄露检查。
67. 如果灭菌的产品不是在密封的容器里,要用能够排除空气并让蒸汽渗入,但能够防止灭菌后再污染的材料进行包装。所有的装载的产品,都要与灭菌剂在规定的温度下接触达到规定的时间。
68. 要注意保证灭菌所用的蒸汽的质量,保证其包含物不会污染产品或设备。

## 干法灭菌

69. 该工艺包括在灭菌柜内的空气循环和保持正压以防止未灭菌空气的进入。所有进入的空气必须通过 **HEPA** 过滤器。如果该工艺也用于出去热源,用内毒素进行挑战性实验是验证的一部分。

## 放射灭菌

70. 放射灭菌主要用于热敏感的材料或产品的灭菌。很多药品和包装材料是放射敏感的,因此只有经过试验证明不对产品产生有害结果时,才采用这种方法。紫外辐射方法通常不作为可接受的灭菌方法。
71. 在灭菌过程中,放射剂量要进行测定。因此,用独立于剂量率的放射量测定指示器,对产品接受的剂量进行定量测量。将足够数量的剂量计插入产品中并保持足够近的距离,以保证总有一个剂量计在照射器内。当使用塑料的剂量计时,要确保在它们的校验期内。剂量计的吸光度要在其暴露在放射中很短一段时间后读取。
72. 可以用微生物指示剂作为辅助控制。
73. 验证过程要保证考虑到产品包装的密度不同的影响。

74. 材料的处理要防止照射过的和没有照射过的材料的混淆。在每个包装上使用光敏感的色片,来区分已经照射过的和未照射的产品。
75. 要在预先规定的时间范围内完成总的照射剂量。

#### 环氧乙烷灭菌

76. 这种方法只是在没有其它合适方法的情况下使用。在验证过程中,要表明对产品没有破坏作用,允许脱气的条件和时间能够将任何残留气体和反应产物降低到该类产品或材料规定的可接受标准。
77. 气体和微生物细胞的直接接触是关键;要注意避免生物体包裹在诸如晶体或干的蛋白质内。包装材料的性质和数量严重影响此工艺的效果。
78. 在与气体接触前,材料要达到工艺要求的温度和湿度。需要的时间要同相反的需要平衡,从而使灭菌前时间最小。
79. 每一次的灭菌循环都要用合适的微生物指示剂进行监控,将合适数量的指示剂分布在灭菌装载中。利用指示剂得到的信息要作为产品批生产记录的一部分。
80. 每一个灭菌循环的记录包括完成灭菌循环的时间,在灭菌过程中灭菌器内部的压力,温度,湿度,以及气体的浓度和总的用量。整个循环的温度和压力要记录在图纸上。记录作为批记录的一部分。
81. 灭菌后,产品要保存在控制状态下,保持通风条件,使残留气体和反应产物降低到规定的水平。此过程要进行验证。

#### 不能在最终容器内进行灭菌的产品的过滤

82. 当灭菌能在最终容器内进行的时候,只进行过滤是不充分的。就目前可用的方法,蒸汽灭菌是较好的。如果产品不能在最终容器中进行灭菌,溶液或液体可以用孔径为 0.22 微米(或更小)的无菌过滤器,或有相当的微生物滞留能力的过滤器,过滤到预先灭菌的容器中。这样的过滤器可以除去大部分的细菌和霉菌,但对病毒和支原体不能全部除去。应该考虑采取带有一定程度热处理的过滤方法。

83. 由于过滤方法与其他灭菌方法相比较,有潜在的额外风险,建议在灌装前用另一个无菌的微生物滞留过滤器进行第二次除菌过滤。终端无菌过滤要尽可能靠近灌装处。
84. 过滤器要尽可能不脱落纤维。
85. 除菌过滤器的完整性应该在使用前进行检查,并且在使用后要立即用适当的方法,如气泡点,气散流,或压力保持试验等方法进行测试。过滤一定量溶液所用的时间和过滤器两侧的压差要在验证时确定,在正常生产时任何明显的偏差都要记录和进行调查。这些检查的结果要包括在批记录内。关键气体和空气过滤器的完整性要在使用后进行检查,其他的过滤器要在适当的时间间隔内进行检查。
86. 同一个过滤器使用不能超过一个工作日,除非有验证支持。
87. 过滤器不应因为除去产品中成分或向产品中释放某些物质而影响产品质量。

#### 无菌产品的完成

88. 容器要用经过验证的方法密封。用熔融方法密封的容器,如玻璃或塑料安瓶要 100%做完整性检查。其他容器要根据适当的程序取样检查其完整性。
89. 在真空条件下密封的容器,应该在适当的预先确定的日期后检查真空保持度。
90. 灌装了的注射剂的容器,要逐个检查有无异物污染或其它缺陷。如果用目视检查,要在有散射光为背景的合适的受控条件下进行。进行目视检查的操作人员要定期进行视力检查,可以戴眼镜,并允许经常间断检查。采用其他检查方式时,要进行方法验证,并对设备的性能进行定期检查,记录检查结果。

#### 质量控制

91. 对最终产品的无菌检查仅是一系列无菌保证控制措施的最后一步。对产品有关的检查方法要进行验证。
92. 当产品在进行参数放行时,要特别注意对整个生产过程的验证和监控。

93. 灭菌检验所取的样品,要代表整个批的产品,但是特别应该包括特殊情况下从一批产品的污染风险最大的部分中所取的样品,例如:
- a. 对无菌灌装的产品,样品应包括批的开始,结束以及中间任何重要调整之后的样品。
  - b. 或对在最终容器中进行加热灭菌的产品,应该考虑从装载的最低温度的地方取样。

附录 01-无菌药品制造(2008 版)

文件历史	日期
前 2003 五月 30 日版,开始实施	2003 年 9 月
修订调整洁净室分类表,包括模拟介质指南,生物负荷检测以及冻干瓶轧盖	2005 年十一月到 2007 年十二月
开始实施以及停止日期	2009年三月1日 <sup>1</sup>

<sup>1</sup>说明:冻干瓶压盖将于 2010 年三月 1 日开始实施。

原则

无菌药品制造以特殊要求为条件,以使得微生物,微粒和热源污染的风险最小。其很大程度上要取决于所涉及人员技术水平,培训与态度。质量保证特别重要,这个类型的制造,必须严格遵守小心建立的并经过验证的生产方法和工作程序。不能单独依靠无菌与其它质量方面测试来取代最终过程或成品测试。

注:

本指南没有制订测定空气,表面等微生物与微粒洁净度的详细方法。请参阅例如 EN/ISO 标准的其它文件。

总则

1. 无菌产品制造应当在洁净区域内进行,进入这些区域内的人员,和/或,设备与物料,应当通过气闸室。洁净区必须保持一定的洁净级别标准,空气必须通过适当效率过滤器供给。
2. 各种部件准备,产品准备与灌装,应当隔离的洁净区进行。制造操作分为两类,第一类是产品最终灭菌型,第二类是部分过程或全过程的无菌操作型。
3. 无菌产品制造洁净区,按照所需要的环境特性进行分级。每一步制造操作,在操作状态,对环境有相应的洁净级别的要求,以使对所处理的物料或产品造成粉尘

或微生物的污染最小。

为达到"动态"的条件,这些区域在设计上要达到"静态"安装状态的空气洁净度。"静态"设备已经安装并运行中,生产设备就位但是没有操作人员在场。"动态"是指在设备正常运转状态下和有规定的工作人员在场的情况下。

应当对每个清洁室或每套清洁室都分别确立"静态"和"动态"。

无菌产品制造有 4 个环境级别:

**A 级:**高风险操作区,如,灌装区,加盖区,安瓿与瓶开口区,进行无菌连接。通常这种条件用层流空气工作点来提供。在开放的洁净室的工作点上,层流气流系统应该能提供风速为 **0.36-0.54m/s**(指导值)的均匀气流。应当证实并验证保持的层流。

密封隔离器以及手套箱内可采用单向低速气流。

**B 级:**对于无菌准备和灌装,B 级区域是 A 级区域的背景环境。

**C 级和 D 级:**无菌产品非关键制造步骤的洁净区。

## 洁净间和洁净通风设备的级别

4. 洁净室和洁净空气设备应按 EN/ISO14644-1 划分级别。应从日常工艺环境监测的要求明确划分级别。下表规定了每一级别允许的最多空气微粒数。

级别	等于或大于表中尺寸尘粒最大允许数/m <sup>3</sup>			
	静态		动态	
	0.5µm	5.0µm	0.5µm	5.0µm
A	3,520	20	3,520	20
B	3,520	29	352,000	2,900
C	352,000	2,900	3500000	29,000
D	3,520,000	29,000	不作规定	不作规定

5. 为了达到 A 级区域划分的要求,应当对于每一个取样位置至少取 1m<sup>3</sup> 样品。对于 A 级的区域的气载颗粒为 ISO-4.8 规定的 $\geq 5.0\mu\text{m}$  的限度。对于 B 级(静态),空气符合颗粒分类为 ISO-5,同时考虑颗粒大小。对于 C 级(静态与动态),气载颗粒分类分别为 ISO-7 与 ISO-8。对于 D 级(静态),气载颗粒分类为 ISO-8。EN/ISO14644-1 在方法上,根据级别中需考虑的最大微粒数的限度与收集数据方法评估,须同时确定最少取样位置以及取样的量。
6. 应当在分级区使用取样管较短的手提式粒子计数器,因为远程控制系统的管路比较长, $\geq 5.0\mu\text{m}$  微粒沉降率相对高。在单向流系统中,应使用等动力学的取样探头。
7. 在正常操作,模拟操作或在作为最坏条件模拟要求的培养基灌装可以证明"动态"分类。EN/ISO14644-2 提供了证明连续符合设定洁净级别所需测试方法的信息。

## 洁净间和洁净空气设备监测

8. 应当对洁净室和洁净空气设备的运行实施监测,并根据正式的风险分析研究以及在洁净市,和/或,清洁空气设施分类中得到结果来进选点。
9. 对于 A 级区域,应当对关键过程的全过程,包括设备安装,的颗粒采取监测措施,除了已经证实的在过程中污染物,这些污染物可能损坏颗粒计数器或呈现危害,

如,活微生物与放射性危害。在日常监测设备设置操作在此的情况下应事先暴露到风险。在模拟操作过程中也应实施监测。在 A 级区,应当监测如所有捕获的干扰,瞬间现象以及任何系统恶化,以及如果超出警戒限度触发报警。在灌装点在灌装过程可能不能证明低水平的 $\geq 5.0\mu\text{m}$  颗粒,由于产品本身产生颗粒或小滴是可以接受的。

10. 建议 B 区也采用类似的系统,尽管取样频率可适当降低。应当通过相邻的 A 级与 B 级区域之间隔离的有效性来决定颗粒监测系统的重要性。应当对 B 级区域频率与适当的取样量进行监测,其能捕获污染物水平变更以及系统恶化并且如果超出警戒限度触发报警。
11. 气载微粒监测系统可能包括独立微粒计数器,一个顺序存储取样点通过多头管连接单一计数器的网络,或二者的结合。所选择的系统必须与所考虑的颗粒大小相适应。如使用遥控采样系统,必须考虑管的长度和转弯半径对微粒在管中的损失。所选择的监测系统应该考虑到在制造操作中所使用的物料呈现出的风险,如所涉及到的活生物或放射性药物。
12. 当采用自动系统时,监测取样量通常是所用系统取样速率的函数。监测时的取样体积没有必要与正式洁净室与洁净空气设备的取样体积相同。
13. 在 A 与 B 级区域,对 $\geq 5.0\mu\text{m}$  微粒浓度的监测特别重要,因为它是失败和故障早期诊断的手段。有时,由于电子噪音,光散射或二者并存的偶发事件等, $\geq 5.0\mu\text{m}$  微粒和计数可能是仪器偶然的误报。然而,连续或周期性出现计数超标,可能是污染的先兆,应予调查。它可预示 HVAC,灌装设备存在故障,也可以是设备调试不当或运行异常的标志。
14. 生产操作全部结束无人状态,在 15-20 分钟(指导值)短时间"自净"后,应当达到在表中给出的"静态"颗粒限度。
15. 应当对 C 级与 D 级按照质量风险管理的原理进行动态下监测。其要求与报警/行动限度应基于操作性质,但应达到建议的"自净期"。
16. 其它特性,诸如,温度与相对湿度,取决于产品及操作的性质。这些参数不应对其规定的洁净度标准造成影响。
17. 在不同级别所进行操作例子在下列表中给出(参见 25 到 38 段)。

级别	最终灭菌产品的操作举例(见第 28 到 30 段)
----	---------------------------



A	产品灌装,通常风险显著。
C	溶液置备, 通常风险显著。 产品灌装
D	准备用于后续灌装的溶液与部件
级别	无菌准备型操作举例(见第 31 到 35 段)
A	无菌准备与灌装
C	准备即将过滤的溶液
D	在清洗后处理部件

18. 对无菌操作进行监测时,应当经常使用沉降皿,空气定量法和表面取样(棉签或接触皿)等方法。在操作中的所用的取样方法应当不影响区域的保护。当审核用于最终产品放行的批记录时,也要考虑环境监控的结果。在关键操作后,要对人员和设施的表面进行监控。在非生产操作状态下,包括在系统的验证,清洁或消毒后,要进行微生物的监控。

19. 在操作中的清洁区域微生物监测限度推荐如下:

建议的微生物污染限度 <sup>(a)</sup>				
级别	空气取样 cfu/m <sup>3</sup>	沉降皿(直径 90 mm) cfu/4 小时 <sup>(b)</sup>	接触皿(直径 55 mm) cfu/皿	手套 5 个手指 cfu/手套
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

注:

(a) 此为平均值

(b) 单个沉降皿放置的时间可以少于 4 小时

20. 对尘埃粒子和微生物的监控结果,要设置适当的警戒限度和措施限度。当超出这些限度时,操作规程应说明需要采取的措施。

## 离系统技术

21. 在加工区域采用隔离技术设施使人的干扰最小化,会显著降低周围环境微生物污染无菌制造产品的风险。有很多隔离器和传递设施的设计。隔离器与背景环境应当设计成保证各区域相应的空气质量要求。隔离器建造材料,多少有些易于穿孔和泄漏。传递设施可以是单门或双门设计,来结合无菌机制的全封闭系统。

22. 物料进出的传送单元是最大的潜在污染源之一。通常隔离区内是高风险操作的局部区域,尽管已经认识到层流气流不可能存在于所有隔离设施的工作区内。

23. 背景环境所需要的空气别取决于隔离器的设计与应用。要控制无菌生产的背景环境,并且最低为 D 级。

24. 只有在经过适当的验证之后,隔离器才能使用。验证应当考虑所有隔离技术

的关键因素,如,隔离室的内部与外部(背景)空气质量,隔离室的消毒,传递过程和隔离器的完整性。

25. 应当进行常规监测,并且应当包括对隔离器与手套/袖系统经常性泄露测试。

### 吹/灌/封技术

26. 吹/灌/封单元都安装在一台专用的设备上,连续运转完成从热塑材料吹成容器,然后灌装,密封一次自动完成。吹/灌/封设备用于配备了有效的 A 级空气流的无菌生产时,假如使用 A/B 级的工作服,设备可以安装在最低 C 级的环境里。静态时环境必须符合可行限度和非可行限度,动态时只要求符合可行限度。用于生产终端灭菌产品时,吹/灌/封设备必须安置在最低 D 级环境中。

27. 因为这是特殊技术,应当特别注意至少如下几点:

- 设备设计与确认
- 在线清洁和在线消毒的验证与可重现性
- 设备处于的清洁室背景环境
- 人员的培训与着装
- 设备关键区域干扰,包括灌装前任何无菌安装。

### 最终灭菌产品

28. 为了降低微生物和微粒污染的风险,准备部件与大多数产品应当在最少 D 级进行,适用于过滤和灭菌。如果产品的微生物污染的风险很高或不寻常(如产品易生菌,或灭菌前要长时间存放,不能主要地在密闭容器中加工),那么准备应在 C 级环境进行。

29. 最终灭菌产品的灌装最低要在 C 级环境进行。

30. 如果产品处于环境污染不寻常的风险,例如:灌装速度慢,使用大口容器,或密封前要暴露多于几秒钟,灌装要在 C 级背景下的 A 级区域进行。在灭菌前,软膏,

霜剂,混悬剂,栓剂的准备和灌装应在 C 级环境进行。

## 无菌准备

31. 清洗后的部件要在最低 D 级环境下处理。处理无菌起始物料与部件,除非将在后面的过程中进行灭菌或采用微生物滞留过滤器过滤除菌,应当在 B 级环境下的 A 级区处理。
32. 准备在工艺中用过滤灭菌的溶液,应当在 C 级环境下进行;如果不过滤,要在 B 级环境下的 A 级区处理。
33. 通过无菌方法制备产品,要在 B 级环境下的 A 级区处理和灌装。
34. 在完成加盖前,半密封容器的传递,如在冻干中使用的,要么在 B 级环境下的 A 级区进行,要么在 B 级环境中的密封的转移托盘中进行。
35. 如产品有暴露和不再进行灭菌,无菌的软膏,霜剂,混悬剂,栓剂和乳剂的准备和灌装,要在 B 级环境下的 A 级区处理。

## 人员

36. 只有工作需要的最低人数可以进入洁净区,这对无菌过程特别重要。检查和控制都要尽可能在洁净区外面进行。
37. 所有在这些区域工作的人员(包括与清洁和维护相关的人员)都应当定期接受与正确的无菌药品制造有关的纪律培训。这些培训应当包括卫生和微生物学的基本知识。当外来的没有接受培训的人员(如,建造或维修承包商)需要进入时,应当特别注意给予指导和监督。
38. 从事动物组织加工处理或微生物培养的人员,不包括制造在用的物料人员,除非遵照严格明确的进入程序,不可进入无菌产产品区域。
39. 高标准的人员卫生和清洁度是基本要求。要指导无菌制造所涉及人员及时报告可能产生任何异常脱落或异常类型污染情况;期望对此状况定期进行健康检查。对可能带来微生物污染的人的处理措施,要由指定的合格的人员作出决定。

40. 在洁净区内不准戴手表,首饰和化装。
41. 应当按照书面程序更衣和洗涤来使洁净区工作服污染或将污染物带进洁净区最小化。
42. 工作服及其质量应当适应工艺与工作场区域洁净级别。要正确穿戴,防止对产品产生污染。
43. 没一个级别所要求的服装描述在下面给出:
  - D 级:头发及,如果相关,胡须要覆盖。应当穿戴一般工作服和合适的工作鞋或鞋套。应当采取适当措施避免污染物从外界进入洁净区。
  - C 级:头发及,如果相关,胡须要覆盖。应当穿戴一件或两件套裤式,袖口收拢,高领的工作服,穿合适的工作鞋或鞋套。这些工作服都不应当脱落纤维或颗粒。
  - A/B 级:头套要完全覆盖头发及,如果相关,胡须;并应当收紧在工作服领子内;应当带面来防止液体喷射。应当戴恰当消毒后的,不脱落粉尘的橡胶或塑料手套,灭菌或消毒的鞋子。裤腿要塞进鞋子里,衣服袖口要塞进手套内。保护工作服要不脱落任何纤维或颗粒,并阻隔身体产生的颗粒。
44. 户外的衣服不应带进通向 B 级和 C 级的更衣室。在 A/B 级区域工作的各个岗位工作的人员,应当穿戴清洁无菌防护服(经过灭菌或充分消毒)。在操作中应当对手套定期消毒。每班都要更换口罩和手套。
45. 洁净区工作服的清洁和处理的方法,应当聚集随后又会脱落的污染物。这些操作要按照书面规程。要求这些工作服最好在各自的洗涤设施进行处理。对工作服不适当的处理方法会损害纤维,增加颗粒脱落的风险。

## 设施

46. 在洁净区,所有暴露的表面都应当光滑,不透水的和不破裂,以使脱落以及粉尘和微生物的累积最小,并能经得起反复使用清洁剂和消毒剂。

47. 为减少粉尘累积并且易于清洁,不能有清洁不到的凹处,并且突出物,支架,厨柜和设备最小。门的设计要避免难清洁凹处。由于这个原因,不宜用拉门。
48. 吊顶应当密封,防止来自上面空间的污染。
49. 管道与其它设施安装不应当得产生凹角,未密闭的开放以及不易清洁表面。
50. 用于无菌制造的 A/B 区不得设水池和地漏。其它区域的设备与水槽与排水系统间应安装空气断开。低洁净级别室的地漏要有水弯或水封防止倒流。
51. 更衣室应当设计成气闸室并使用,提供不同阶段更衣的物理隔离,以便减少对保护服装微生物和尘埃粒子污染。更衣室应当用经过过滤的空气有效冲洗。更衣室最后阶段应当与所进入的区域的洁净级别(静态)相一致。最好在进入洁净区和离开洁净区时使用不同的更衣室。一般洗手设施应当在更衣的第一阶段。
52. 气闸室的两个门应不能同时打开。应当有联锁装置,或视觉或听觉的报警装置,防止超过一个的门同时打开。
53. 过滤空气要对周围低级别区域保持相对的正气压和气流,并有效地冲洗整个区域。相邻的不同级别的房间要保持 10 到 15 帕斯卡压差(指导值)。对高风险区域,即产品和与产品直接接触的洁净部件的暴露环境,要特别注意保护。对供气 and 压差方面的各种建议,在含有病原体,高毒性,放射性和有活病毒或活菌的原材料或产品的地方,可能需要修改。在一些操作中,对设备污染的清除和洁净区排风的处理是必要的。
54. 应当证明气流动的方式不会带来污染的风险,例如:要注意保证气流不会将一个人,操作或机器产生的尘埃扩散到高风险产品区。
55. 要安装供气失效的警报系统,在压差重要的区域之间,要安装压差计。这些压差要定期进行记录或用文件记录。

## 设备

56. 传送带应当不可以穿过 A/B 级区和其它低洁净度加工区域的间隔,除非传送带经过连续灭菌(如在灭菌隧道中)。

57. 设备,配件和设施应设计并安装在洁净区外面进行操作,维护和修理的方式。安装后,如果需要消毒,如果可能,应当进行消毒。
58. 在洁净区内进行设备维护时,如果维修工作不能保持要求的清洁和无菌标准,如果可能,在重新开始加工前应当对该区域适当的地方进行清洁,消毒或灭菌。
59. 水处理厂与分配系统的设计,建造与维护应当确保可靠供应恰当质量的水。系统的运行不可以超过设计的能力。注射用水的生产,储存和输送,应当以防止微生物的生长的方式进行,例如在 70°C 以上持续循环。
60. 所有设备如灭菌器,空气处理和过滤系统,排风和气体过滤,水处理,准备,储存和输送系统都应当经过验证和有计划地维护;其重新使用应当经过批准。

## 卫生

61. 洁净区的卫生特别重要。要按照书面程序进行彻底清洁。如果需要消毒,应当用一种以上的消毒剂。应当定期进行监测,以检查耐药菌的生长。
62. 应当对清洁剂和消毒剂进行微生物污染监测;稀释溶液应当保存在预先清洁过的容器内,除非进行灭菌,只能保存规定的期限。A/B 区使用的清洁剂和消毒剂在使用前应该是无菌的。
63. 对洁净区内难以进入的地方进行熏蒸是减少微生物污染的有用的方法。

## 加工

64. 在所有加工阶段,包括灭菌前各阶段,应当注意采取措施预防使污染最小。
65. 微生物制品不应当在其它药品加工使用的区域进行制作或灌装;但是死的微生物或细菌提取物的疫苗在灭活后可以在其它无菌产品生产的设施中进行灌装。
66. 无菌过程的验证应当包括利用营养培养基进行的一个过程模拟试验(培养基灌装)。应当根据产品的剂型与培养基的选择性,澄明度,浓度和灭菌的适应性来选择使用培养基。

67. 过程模拟试验应当尽可能地接近日常的无菌制造工艺,包括关键的后续制造步骤。同时要考虑在正常生产过程中的各种干扰,就如同最坏状况。
68. 过程模拟试验作为最初的验证来进行,要每个班次连续做三次满意的模拟试验,并在规定的时间间隔或空气处理系统,设备,生产方法和班次的任何重要改变后,重复进行。通常每班和每个工艺每年应当重复进行两次过程模拟试验。
69. 试验中用于培养基灌装的容器的数量要足够进行有效的评估。对一个小批量,用于培养基灌装的容器数量至少等于产品的批量。目标是零生长,以及随后应用:
  - 灌封数低于 5000 时,不得检出污染。
  - 灌封数在 5000 至 10000 时:
    - a) 当有 1 单位被污染时,需进行调查,并应考虑重复培养基灌封试验;
    - b) 当有 2 单位被污染时,需进行调查,并在调查后应进行再验证。
  - 灌封数超过 10000 时:
    - a) 当有 1 单位被污染时,需进行调查;
    - b) 当有 2 单位被污染时,需进行调查,并应在调查后进行再验证。
70. 对于任何大小的运行,断断续续的微生物污染事件可能指示着低水平的污染,应当对这些污染进行调查。对失败进行全面调查的内容,应包括从上一次培养基灌装试验合格后所制造产品对无菌保证潜在影响。
71. 应当小心,任何验证都不会影响工艺。
72. 水源,水处理设备与处理过的水,应当定期监测化学和微生物污染,在可能的情况下,包括内毒素。对监测结果和采取的任何措施都应当保存记录。



73. 在洁净区内,特别是当无菌操作进行中,活动应当最少,并且人员的活动要受到控制并按照方法,避免由于过多活动使尘埃颗粒脱落与微生物过度生长。因为穿着工作服的性质,周围环境的温度和湿度不应当高到不舒服。
74. 起始物料的微生物污染应当最小。当表明该项目需要监控时,规格标准应当包括微生物方面的质量要求。
75. 容易产生纤维的容器与物料应当在洁净区最少。
76. 如果可能,应采取措施,使对终产品的尘埃粒子的污染最小。
77. 部件,容器与设备进行清洁应当处理过程中要避免再次污染。
78. 部件,容器与设备清洗和干燥以及灭菌之间的间隔时间,灭菌和使用之间的间隔时间,应当最短并取决于恰当储存条件下时间限度。
79. 溶液开始准备到灭菌或微孔过滤处理的时间间隔应当尽可能短。应该根据产品的组分和规定的储存方法,设定最长允许时间。
80. 应监控灭菌前产品的微生物污染水平并确立控制标准,此标准与所采用灭菌方法的功效相关。无论是无菌灌装产品还是最终灭菌产品,均应进行灭菌前微生物污染水平的检查。采用过度杀灭程序的最终灭菌产品,灭菌前微生物污染水平的检查也许可定期进行。对实施参数放行的产品而言,应将此试验视作中间控制并须每批检查。必要时,还应监控热原的污染水平。可能情况下,应在紧挨灌装点的位置,用除菌过滤器将所有药液,尤其是大容量注射剂进行除菌过滤。
81. 部件,容器与设备以及其它无菌操作的洁净区内需要的物品,应该灭菌并且通过穿墙安装的两端开门的灭菌柜,或通过能够达到同样目的,不带进污染的程序。非易燃气体要通过微生物过滤器。
82. 应当验证任何一个新程序的有效性,要根据运行历史定期地,或当生产工艺或设备有重大改变时,对验证的结果进行再核实。

## 灭菌

83. 应当对所有灭菌过程都进行验证。特别要注意现行欧洲药典没有收载的灭菌方法,或当所灭菌的产品不是简单的水溶液或油状溶液时。可能的情况下,加热灭菌是一种可以选择的方法。任何情况下,灭菌方法必须与上市及制造许可规定的方法一致。
84. 在采用任何一种灭菌方法前,其对产品的适应性,和在灭菌产品的各种装载情况的每一个部分达到期望的灭菌状态的有效性,应当在适当情况下,用实际的测量或生物指示剂的方法进行证明。应当定期验证过程的有效性,至少每年一次,并且在设备进行重大改变时要验证确认。应当对验证结果进行记录。
85. 对于灭菌有效性,所有物料必须按照要求进行处理,工艺应当设计成能保证其能够实现的。
86. 应当为所有灭菌工艺建立经过验证的装载方式。
87. 应当考虑将生物指示剂作为灭菌辅助监测手段。生物指示剂应当按其制造企业的说明进行储存和使用,并利用阳性控制核实其质量。如果采用了生物指示剂,应当采取严格的措施,防止由此所带来的微生物污染。
88. 应当清楚的方法区分灭菌的和没有经过灭菌的产品。每一篮子,托盘或其它容器装的产品或部件应当清楚标识物料名称,批号以及是否灭菌。在适当的地方,可能使用灭菌指示剂如高压灭菌带,来表明一批(或亚批)产品是否经过灭菌处理,但是,在实际上,它们不能可靠的指示该批产品无菌。
89. 每一次灭菌都应当有灭菌记录,并作为批产品放行程序的一部分进行批准。

## 加热灭菌

90. 每一个加热灭菌循环都应当在有足够大范围的时间/温度表上,或在其它有适当精确度的设备上记录。用于控制,和/或,记录的温度探针的位置应当在验证时予以确定,如果可能,要用另一个温度探针放在同一个位置进行核对。
91. 化学或微生物指示剂可以使用,但不能代替物理检测。
92. 在开始测定灭菌时间前,必须有足够的时间让所有装载的产品达到规定的温

度。对每种装载必须确定这个时间。

93. 在加热灭菌的高温阶段后,应当在冷却阶段采取措施防止污染。任何与产品接触的冷却剂或气体都应当进行灭菌,除非证明不使用任何有泄露的容器。

## 湿热灭菌

94. 应当使用温度和压力来监测灭菌过程。控制仪器与监测仪器和记录表应当各自独立的。如果采用自动化的控制和监测系统,其应当经过验证,保证达到关键工艺要求。系统的和周期性的故障应当通过系统进行记录和由操作者进行观察。应当对照灭菌过程中的记录图纸,对独立的温度指示器的读取进行定期检查。在底部有排水装置的灭菌器,在整个灭菌过程中也要记录这个位置的温度。如果灭菌循环中有真空阶段,应当经常进行泄露检查。
95. 如果灭菌的产品不是在密封的容器里,应当用能够排除空气并让蒸汽渗入,但能够防止灭菌后再污染的材料进行包装。所有的装载的产品,都应当与灭菌剂在规定的温度下接触达到规定的时间。
96. 应当注意保证灭菌所用蒸汽恰当质量,保证其包含物不会污染产品或设备。

## 干法灭菌

97. 该工艺应当包括在灭菌柜内的空气循环和保持正压以防止未灭菌空气的进入。所有进入的空气应当通过 HEPA 过滤器。如果该工艺也用于除去热源,用内毒素进行挑战性实验应当作为验证的一部分。

## 辐照灭菌

98. 辐照灭菌主要用于热敏感的物料或产品的灭菌。很多药品和包装材料是放射敏感的,因此只有经过试验证明不对产品产生有害结果时,才采用这种方法。紫外辐照方法通常不作为可接受的灭菌方法。
99. 在灭菌过程中,放射剂量应当进行测定。因此,应当用独立于剂量率的放射量测定指示器,对产品接受的剂量进行定量测量。应当足够数量的剂量计插入产品中并保持足够近的距离,以保证总有一个剂量计在照射器内。当使用塑料的剂量计时,应当确保在它们的校验期内。剂量计的吸光度应当在其暴露在放射中很短一段时间后读取。

100. 可以用微生物指示剂作为辅助控制。
101. 验证过程应当保证所考虑到产品包装的密度不同的影响。
102. 物料处理程序应当防止混淆辐照过与没有辐照过的物料。在每个包装上应当使用辐照敏感的色片,来区分已经辐照过的和未辐照的物料。
103. 应当在预先规定的时间范围内完成总的辐照剂量。

#### 环氧乙烷灭菌

104. 这种方法应当只是在没有其它合适方法的情况下使用。在工艺验证过程中,应当表明对产品没有破坏作用,允许脱气的条件和时间能够将任何残留气体和反应产物降低到该类产品或材料规定的可接受标准。
105. 气体和微生物细胞的直接接触是关键;应当注意避免包裹在诸如晶体或干的蛋白质内的生物体。包装材料的性质和数量严重影响此工艺的效果。
106. 在暴露气体前,物料应当要达到工艺要求的温度和湿度的平衡。需要的时间应当同相反的需要平衡,从而使灭菌前时间最小。
107. 每一次的灭菌循环都应当用合适的微生物指示剂进行监测,将合适数量的指示剂分布在灭菌装载中。利用指示剂得到的信息应当作为产品批生产记录的一部分。
108. 每一个灭菌循环的记录应当包括完成灭菌循环的时间,在灭菌过程中灭菌器内部的压力,温度,湿度,以及气体的浓度和总的用量。整个循环的温度和压力应当记录在图纸上。记录应当作为批记录的一部分。
109. 灭菌后,产品应当保存在经过验证的控制状态下,保持通风条件,使残留气体和反应产物降低到规定的水平。此过程应当进行验证。

## 不能在最终容器内进行灭菌的产品的过滤

110. 当灭菌能在最终容器内进行的时候,只进行过滤是不充分的。就目前可用的方法,蒸汽灭菌是较好的。如果产品不能在最终容器中进行灭菌,溶液或液体可以用孔径为 0.22 微米(或更小)的无菌过滤器,或有相当的微生物滞留能力的过滤器,过滤到预先灭菌的容器中。这样的过滤器可以除去大部分的细菌和霉菌,但对病毒和支原体不能全部除去。应该考虑采取带有一定程度热处理的过滤方法。
111. 由于过滤方法与其它灭菌方法相比较有潜在的额外风险,可能建议在灌装前用另一个无菌的微生物滞留过滤器进行第二次除菌过滤。终端无菌过滤应当尽可能靠近灌装处。
112. 过滤器应当尽可能不脱落纤维。
113. 应该在使用前检查除菌过滤器的完整性,并且在使用后应当立即用适当的方法,如气泡点,气散流,或压力保持试验等方法进行测试确认。过滤一定量溶液所用的时间和过滤器两侧的压差应当在验证时确定,在正常生产时任何明显的偏差都应当记录和进行调查。这些检查的结果应当包括在批记录内。关键气体和空气过滤器的完整性应当在使用后进行检查,其它的过滤器要在适当的时间间隔内进行检查。
114. 同一个过滤器使用不应当超过一个工作日,除非有验证支持。
115. 过滤器不应因为除去产品中成分或向产品中释放某些物质而影响产品质量。

## 无菌产品的完成

116. 部分盖好盖的冷冻干燥瓶应当所有时间都保持在 A 级条件下,直到盖完全盖
- 上。
117. 容器的密封应采用经验证的方法。熔封性容器,如玻璃或塑料安瓿,应进行 100%的完好性检查。应根据适当的方法对其它容器的样品进行密封完好性检查。
118. 无菌灌装的小瓶在完成铝盖轧到瓶盖前,尚没形成完整的密封系统。因此,压盖应尽快在加盖后完成。

119. 由于小瓶的轧盖会产生大量的非活性微粒,因此,轧盖机应有隔离房间并有适当的排风。
120. 小瓶加盖可能作为一个无菌过程使用无菌盖在无菌核心之外的一个清洁过程。当采用后一种方法,瓶应当在 A 条件级保护下知道离开无菌加工区域,此后盖盖的瓶应当在 A 级空气的保护下,直到盖帽轧好。
121. 在压盖前应当拒绝缺盖或掉盖的瓶。在加盖的工作站需要人工干涉,应当使用恰当的技术来防止与瓶的直接接触并使微生物污染的风险最小。
122. 限制进入壁垒与隔离器可能对保证所需要的条件与直接人工干涉加盖操作十分有益。
123. 在真空条件下密封的容器,应该在适当的预先确定的日期后检查真空保持度。
124. 灌装了的注射剂的容器,要逐个检查有无异物污染或其它缺陷。如果用目视检查,要在有照明与背景合适的受控条件下进行。进行目视检查的操作人员要定期通过视力检查,如果戴眼镜要配戴,并允许经常停止检查。采用其他检查方式时,应当进行方法验证,并对设备的性能进行定期检查,记录检查结果。

## 质量控制

125. 对最终产品的无菌检查仅是一系列无菌保证控制措施的最后一步。对产品有关的检查方法应进行验证。
126. 当授权进行参数放行时,应当特别注意对整个制造过程的验证和监测。
127. 无菌检验所取的样品应当代表整个批的产品,但特别应该包括特殊情况下从一批产品的污染风险最大的部分中所取的样品,例如:
  - a. 对无菌灌装的产品,样品应包括容器灌装批的开始,结束以及中间任何重要调整之后的样品,
  - b. 或对在最终容器中进行加热灭菌的产品,应该考虑从装载的最低温度的地方取样。

## 附录 02-人用生物药品制造

### 范围

生物药品生产中所采用的各种方法是构成有效控制体系的关键因素。因此,基本上可以根据生物药品的生产方法对生物药品进行分类。按照以下方法制备的生物药品属本附录的范围<sup>5</sup>。由这些方法生产的生物药品有:疫苗,免疫血清制品,抗原,激素,细胞刺激因子,酶和其它发酵产品(包括:单克隆抗体和由 r-DNA 重组的其它产品)。

- a) 微生物培养,不包括 r-DNA 重组技术生产的产品;
- b) 微生物和细胞培养,包括那些由 DNA 重组或杂交细胞技术生产的产品;
- c) 生物组织提取物;
- d) 胚胎或动物生命物质的培植。

说明;a)类产品并不一定都要求执行本附录的所有条款。

注:

本指南起草时,已考虑了由 WHO 提出的有关生产工厂和质量控制实验室的通则要求。

本指南没有详细阐述各类特殊生物药品的要求,因此,应注意由 CPMP(专卖药品委员会)公布的其它指南,例如:关于单克隆抗体指南和有关由 DNA 重组技术得到的产品指南的通告(欧共体药品管理规定,第三卷)。

### 原则

生物药品的生产有一些特殊要求,这与产品的特性及工艺相关。生物药品的生产,控制和给药方式应予特别关注。

一般用化学或物理方法生产的药品,工艺的重现性很好,生物药品的生产与此不

<sup>5</sup>由这些方法生产的生物药品有:疫苗,免疫血清制品,抗原,激素,细胞刺激因子,酶和其它发酵产品(包括:单克隆抗体和由 r-DNA 重组的其它产品)



同,它包括细胞培养过程并与活机体提取的材料相关。生物步骤本身可能具有变异性,以致副产品的范围和特性具有可变性。此外,培养工艺的所用原料也是促菌生长的良好培养基。

生物药品的控制通常需要采用生物分析技术,它们比理化测定的可变性要大得多。因此,在生物药品生产中,中间过程的控制显得尤为重要。

## 人员

1. 从事生物药品生产相关工作的所有人员,包括清洁,维护或质量控制人员,都应接受与生物药品生产及各自工作相关的专门培训。培训应包括卫生和微生物学有关内容。
2. 负责生产和质量控制的人员应具有相关领域的专业知识,如细菌学,生物学,生物测定,化学,医学,药剂学,药理学,病毒学,免疫学和兽药,并有足够的实践经验,以胜任各自的工作。
3. 从产品的安全出发,应考虑员工的免疫状况。所有从事生产,维修,测试和动物喂养(及检查)的人员,均应在必要时接种适当预防疫苗,并作定期进行体检。除注意员工接触病原体,毒性因子或过敏原等显而易见的问题外,还应注意避免传染源对产品的污染风险,参观人员一般不得进入生产区。
4. 如员工的免疫状态出现可能影响产品质量的变化时,应将其调离生产现场。只有定期进行免疫情况检查或X光检查的员工,方可从事BCG(卡介苗)疫苗和结核菌素的生产。
5. 在工作日期间,员工不得从有可能接触活有机体或动物的区域穿越到其它产品或不同有机体处理的区域中去。如果这种穿越难以避免,则这些区域的员工应严格遵循明文规定的净化程序,包括更衣,更鞋,必要时还应淋浴。

## 厂房和设备

6. 生产中微粒和微生物污染的环境控制的级别,措施应与产品和生产操作相适应,应注意起始原料的污染水平及对成品污染的风险。
7. 当生物药品间存在交叉污染风险时,尤其是在使用活有机体的工艺步骤,通常对厂房和设备应有特别的预防措施,如使用专用厂房和设备,按产品安排阶段性生产计划,使用密闭系统等。避免交叉污染所需的隔离措施取决于产品的



特性和所使用设备的情况。

8. **BCG** 疫苗和结核菌素生产中活有机体的处理工艺,原则上应使用专用设备。
9. 炭疽杆菌,肉毒杆菌和破伤风杆菌灭活前的工艺应使用专用设备。
10. 如设备是某一类产品专用,且在任何时候只生产一个产品,则其他孢子有机体可按阶段性计划安排生产(一段时间只生产某个品种)。
11. 如采用封闭的生物发酵体系统,单克隆抗体和由 **DNA** 技术制备的产品可同时在同一区域生产。
12. 如有适当防止交叉污染的措施,收集后的工艺可同时在同一个生产区域进行。死疫苗和类毒素应在菌种灭活或去毒性后,方可同时加工。
13. 无菌产品的生产应在正压区内进行,为防止污染扩散,病原体暴露的操作可在特殊区域的负压点完成。处理病原体的无菌操作区或生物安全柜,其四周应是一个正压的无菌区。
14. 在相关加工区域中应使用专属的空气过滤单元,活病原有机体的加工区域中不应出现空气的再循环。
15. 生产区和设备的设计和平面布置应便于清洁和去污染(如:可采用熏蒸消毒法)。清洁和去污染的有效性应通过验证。
16. 活有机体处理期间的设备,其设计应能保证培养基处于纯的状态,并在工艺过程中免遭外源性污染的风险。
17. 管道,阀门和呼吸过滤器的设计应有利于清洁和灭菌。应尽量采用"在线清洁"和"在线灭菌"系统。发酵罐的阀门应能用蒸汽完全灭菌。呼吸过滤器应是疏水性的,其使用有效期应通过验证。
18. 一级防泄漏系统的设计及测试应证明确无泄漏的风险。
19. 有可能含有致病菌的排放液,应完全灭活。

20. 由于生物产品及生物工艺的多样性,在生产过程中,需要对某些添加剂或组份称量(如:缓冲液),因此,生产区域允许存放少量的添加剂或组份。

## 动物房和饲养

21. 不少生物产品的生产需要用动物,例如:脊髓灰质炎疫苗要用猴,抗蛇毒素要用马和羊,兔子疫苗要用兔,小鼠和仓鼠,血清促性腺激素要用马。此外,许多血清和疫苗的质量控制也要用动物,如:百日咳疫苗(小鼠),发高烧的疫苗(兔),卡介苗(豚鼠)。
22. 欧共体 86/609/EEC 指令<sup>6</sup>详细阐述了动物房,动物喂养和检疫的总体要求。生产和控制用动物房应该和生产区及控制区分开。应监控并记录用于提取起始原料动物的健康状况,此外,还应监控并记录用于质量控制和安全测试用动物的健康状况。这类动物房工作的员工,必须有单独的更衣设施。生物产品生产和质量控制中要用猴子时,应遵循现行版 WHO 对生物原料 n . 7 中的有关要求。

## 文件

23. 对生物药品起始原料的质量标准中,需充实供货商,来源,所用的生产方法和控制标准,尤其是微生物控制的项目,标准和方法。
24. 生物药品原料和中间体应有日常监测的标准。

## 生产

### 起始原料

25. 应明确规定起始原料的供货渠道,货源及适用性。当检测周期很长时,可允许在测试结果出来之前对起始原料加工。此情况下,测试结果符合标准是成品放行的先决条件。
26. 起始原料需要灭菌时,可能条件下,应采取热力灭菌方式。必要时,也可采用其它适当的方法如辐射灭菌法,用于生物原料的灭活。

<sup>6</sup> 欧洲议会 2003/65/EC 指令, 欧洲理事会 2003 年 7 月 22 日修订成员国 86/609/EEC 有关实验及其它科学试验用动物保护法律,法规及行政管理规定进程(OJ L233,p.32-33)

## 种子批次和细胞库系统

27. 为了防止因重复的培养或多代繁殖而产生特性的变异,应有一个由种子细胞库和工作细胞库组成的系统,来支持微生物培养,细胞培养或胚胎和动物的组织培植而得生物药品的生产。
28. 种子批或细胞库和成品之间的传代数(倍增次数,转代次数)应与已批准注册资料中的规定一致。生产规模的扩大不得改变这一基本关系。
29. 应对种子批和细胞库的污染情况充分进行鉴定和测试。只有连续批次产品的质量和特性的一致性,方能进一步确认种子批和细胞库的适用性。种子批和细胞库建立,保存和使用的方式,应有利于降低污染及变异的风险。
30. 应在适当受控环境下建立种子和细胞库,以保护种子,细胞库和操作人员的安全。在种子和细胞库的建立过程中,其它活的或有传染性的物质(如病毒,细胞系或细胞株)不应同时在同一个区域或由同一个人操作。
31. 种子库和细胞库稳定性和恢复情况的记录应予归档。储藏容器应密封,贴上清晰的标签,并在适当温度下保存。使用台帐应妥善保存。冷藏库的温度应有连续记录,液氮储藏应进行适当的监控。任何偏差及纠偏措施都应记录。
32. 只有经批准的人员才允许从事原料加工,且在主管人员监督下进行。接触原料库的人员应有所控制。不同种子批或细胞库的储藏方式应能避免混淆或交叉污染。最好能将种子批和细胞库在不同的地方分开储藏,使全部损失的风险降低到最低程度。
33. 在储藏期间,装主细胞库或工作细胞库以及种子批的全部容器应同等处理。一旦从储藏间取出,就不得再返回库内储存。

## 操作原则

34. 培养基促进生长的性质应予测试。
35. 发酵罐和其它反应罐中添加原料,培养基或从中取样时,都应在严格的控制条件下进行,确保不发生污染。添料或取样时,还应检查,确保导管连接正确无误。

36. 产品离心和混合过程可能会产生悬浮微粒,有必要采取必要的密封措施,防止活性微生物的转移。
37. 如果可能,培养基应当在线灭菌。向发酵罐中通气,添加培养基,酸或碱,消沫剂等成分时,在可能条件下,应通过各种除菌过滤器。
38. 应认真考虑并对去病毒或灭活步骤进行验证(见 CPMP 的相关指南)。
39. 生产过程中进行去病毒或灭活处理时,应采取措防止已处理品被未处理品所污染。
40. 用于色谱分离的设备品种很多,一般说来,某个产品的纯化应使用专用设备,这些设备在批次之间应进行灭菌或消毒。不得将同一设备用于生产的不同阶段。应明确规定分离柱的合格标准,灭菌方法及有效期。

#### 质量控制

41. 中间控制(生产过程控制)对确保生物药品质量的一致性极为重要。无法由成品质量测试检出,而又十分重要的质量控制项目,如去病毒,应在适当的生产阶段中完成。
42. 必要时,应在适当的储藏条件下保存足量的中间体样品,以便进行复检或确认试验。
43. 某些生产工艺,如发酵工艺,有必要进行连续监控。连续监控的数据应是批记录的组成部分。
44. 当采用连续加料的培养工艺时,应特别注意这类工艺的质量控制要求。

## 附录 03-放射性药品制造

### 范围

放射性药品的生产和处理存在着潜在的危險,危險的程度取决于放射线的种类和放射性同位素的半衰期。特别要注意防止交叉污染、放射性物质的残留和废物的处理,尤其在进行小批量多个产品的放射性药品的生产时要特别注意。由于有的产品的半衰期特别短,他们会在完成质量控制检测前产品已被放行,这种情况下,对质量保证系统持续地进行有效性的评估是非常重要的。

注:

生产必须符合 EURATOM 的要求,EURATOM 规定了公众和生产人员的基本健康保护标准,防止离子放射的危險,同时也要符合其他的相关国家的要求。

### 人员

1. 所有在放射性产品的生产区域工作的人员(包括有关的维护和清洁人员)要进行关于这类产品的培训,特别是他们要接受放射保护方面的培训和有关这方面的详细信息。

### 厂房和设备

2. 放射性产品要采用专用的和独立的设备进行生产,包装,储存和控制。生产用的所有设备要单独保存和专用。
3. 为控制放射性粉尘微粒,产品暴露的生产区与周围环境空气要保持相对负压,同时要保证产品不被周围环境污染。
4. 对无菌产品,产品和容器暴露的生产区要符合无菌制剂生产对环境的要求,可以通过在工作区安装带有高效过滤器的层流装置和在出入口安装气闸室的方法来达到这个要求,一个完整的密封工作站可以符合这个要求,内部环境至少达到 D 级。
5. 放射性产品处理工作区排放的空气不能循环;排风口的设计要避免放射性尘埃粒子和气体对环境的污染。要有防止空气倒灌进入洁净区的设施,如在排气扇停止运转时。

## 生产

6. 要避免在同一个工作站同时生产不同的放射性产品,防止交叉污染和混药的风险。
7. 工艺验证,过程控制,对工艺参数和环境的监控,在产品的放行,判断不合格,或检验完成之前放行时,都特别重要。

## 质量控制

8. 当产品要在检验完成之前发货时,也要进行由合格的人员对产品的质量符合性做有记录的判定。在这种情况下,要有一个书面的规程来规定所有需要在产品放行前考虑的产品生产和质量控制的数据。还要有一个规程来规定如果发货后又发现检验结果不符合时,由合格的人员采取的措施。
9. 除非主管政府机关另有规定,每批都要保留对照样品。

## 发货和产品召回

10. 要有发货的详细记录,有操作规程规定当放射性产品有缺陷时停止使用的措施。产品召回能做到在很短时间有效地执行。

## 附录 04-除免疫外兽药制造

注:

此附件适用于 81/851/EEC 指南范围内的所有兽用制剂,而不包括兽用免疫学药品,此类产品将在另一个附件中说明。

### 加药预混饲料制造

本段的目的是:

- 加药饲料,是指一种或几种兽用药物与一种或几种饲料混合物,作为一种产品在市场上销售,可以直接给动物喂食而不需进一步加工,具有治疗,预防或其它特性在 65/65/EEC 指南第 1(2)章节中涵盖的药品;
  - 加药饲料用预混合物,是为进一步生产加药饲料预先制备的兽用药品。
1. 用于生产加药饲料的预混合物的生产,要用到大量的草本植物,容易引来虫类和鼠类动物,厂房的设计, 装备和运行要能够防止这种风险,并能够实施定期的虫鼠控制。
  2. 由于预混合半成品的生产过程中会产生大量的粉尘,要注意防止交叉污染和进行清洁(3.14 条),例如可能的话通过安装密闭传送系统和除尘系统。即使安装了这样的系统,仍然要对生产区进行定期清洁。
  3. 有些生产阶段会严重负面影响活性成分的稳定性(如在制丸过程中使用蒸汽),每批都要用同样的方法。
  4. 应考虑在特定区域内进行预混合物的生产而尽量避免在主厂房内进行。另外的方法是,对这样的特定区域要建立一个周围的缓冲区,以避免对其他生产区域带来的污染的风险。

### 体外抗寄生虫药物制造

5. 作为 3.6 条的简化,体外寄生虫药为动物外用,属于兽用药品,要获得授权上市,要在杀虫剂专用区域阶段性批量生产和灌装。但是其他种类的兽用药不得在此区域进行生产。
6. 对清洁要做充分的验证,以防止交叉污染,要按照指南的要求,采取措施保证兽用药品的贮存安全。

### 含有青霉素类兽用药物制造

7. 在兽用药中使用青霉素并不存在人用时过敏的危险,虽然有偶然的关于马和狗对青霉素有过敏的报导,有些药物对某些动物甚至是有毒性的,如离子载体抗生素对马。虽然要求这些产品的生产要在指定的和专用的设施上进行生产,但可以在兽用药生产的专用设施进行分装。然而,要根据指南的要求,采取必要的措施避免交叉污染和对操作人员安全的危害。在这种情况下,含青霉素的产品要阶段性按批量进行生产,并遵循规定的、验证过的防止污染和清洁规程。

### 留样

8. 人们已经意识到,多数兽用药品的最终包装都是大容积包装,特别是一些混合物,要求生产商对每批以终包装留样是不可行的。但是生产商要保证每一批都有足够的有代表性的样品,并在指南规定的条件下保存。
9. 任何情况下,保存的容器要与上市销售产品的内包装材料的结构是一样的。

### 兽用无菌产品

10. 在主管政府机关批准的情况下,最终灭菌的兽用药品的生产,可以在洁净度低于"无菌制剂"附件所规定的生产条件下进行生产,但至少是 D 级环境。



## 附录 05-兽用免疫药制造

### 原则

免疫学兽用药的生产有其特殊性,在质量保证系统的实施和评估时要予以考虑。

由于动物种类的多样性和病原体的多样性,要生产的产品的种类很多,但生产的量通常不大,因此一般按阶段性批量进行生产。由于这样的生产性质(培养步骤,无最终灭菌等),要对产品特别保护,防止污染和交叉污染。特别当使用致病或毒性生物剂时,要对环境进行控制,当生产中使用的生物剂能对人体产生致病作用时,对生产人员要特别保护。

这些因素,以及免疫产品的内在可变性,和对成品进行质量控制的检验并不能完全提供产品的全面的信息,表明质量保证的作用特别重要。要保持对下列 **GMP** 各个方面的控制,和本指南列出的各项,是再重要不过的了。特别重要的是,对 **GMP** 的各个方面的监控(设备,厂房,产品等)生产的数据,要进行严格的评估,并以此为基础做出决定,采取行动,并进行记录。

### 人员

1. 所有在兽用免疫药生产区工作的人员(包括清洁和维修)都要进行培训,包括在卫生和微生物学方面的内容。也要接受关于所生产的产品方面的专门的培训。
2. 负责人要进行如下列出的部分的或全部的培训:细菌学,生物学,生物统计学,化学,免疫学,医学,寄生物学,药学,药理学,病毒学,和兽医学,并对环境保护措施有足够的知识。
3. 人员要有保护,防止受生产中使用的生物剂的感染。如果已经知道生物剂能够引起人类的疾病,要采取充分的措施防止工作人员和试验动物的感染。

应对相关人员实施免疫接种和体检。

4. 要采取充分的措施防止生物剂被生产人员作为携带者带出厂区,根据生物剂的种类,这样的措施可以包括完全更换衣服和在离开工厂前必须淋浴。
5. 对免疫学产品,由人员造成污染和交叉污染的风险特别重要。

防止人员的污染要通过一系列的措施和程序,保证在生产各个阶段都穿戴保护性工作服。

防止由生产人员带来的交叉污染,要通过一系列的措施和程序,保证除非采取适当的措施防止污染带来的风险,人员不能从一个区域进入另一个区域。在工作时间内,工作人员不能从可能存在微生物污染的区域,或有动物的厂房,进入其他产品或微生物处理的区域。如果这种穿越不可避免,该生产区内的工作人员要清楚规定去污染的程序,包括更换工作服和工作鞋,必要的话要淋浴。

人员进入的工作区域内,如果在他进入之前的 12 小时没有进行含微生物材料的开口操作,进入该区域检查密封的表面消毒过的玻璃瓶培养情况,不认为是带来污染的风险,除非涉及的微生物是毒性的。

## 厂房

6. 厂房的设计要作到同时对产品和对环境的控制。

可以通过采用密闭,清洁,清洁/密闭或控制的区域。

7. 活的生物体要在密闭的区域中进行处理。密闭的水平要根据微生物的致病程度以及是否被定义为毒性来确定(其他相应的法规,如 90/219/EEC<sup>7</sup>和 90/220/EEC<sup>8</sup>指南也适用)。
8. 灭活生物剂要在洁净区处理。从多细胞组织分离出的未感染的细胞,或过滤除菌的培养基,也要在洁净区域处理。
9. 在后工序中不再灭菌的产品或组分的开口操作,要在 B 级环境下的层流罩下(A 级)区进行。
10. 其他有活生物体的操作(质量控制,研究和诊断服务等),如果生产区在同一个建筑物内,要在适当密闭的和分开的区域进行。密闭的水平要根据微生物的

<sup>7</sup> 1998年十月26日欧洲理事会第98/81/EC号指令对第90/219/EEC号指令中关于使用基因修饰微生物进行修改 (OJ L 330, 05.12.1998, 13-31页)。

<sup>8</sup> 2001年三月12日欧洲议会与理事会指令2001/18/EC关于商讨放行基因修饰微生物到环境中以及废止欧洲理事会第90/220/EEC号指令—委员会声明(OJ L 106, 17.04.2001, 01-39页)。

致病程度以及是否被定义为毒性来确定。当进行诊断操作时,有带来高致病菌的危险。因此,操作密闭的程度要充分控制这种危险。当质量控制或其他活动在很接近与生产厂房的建筑内的情况下,也要求采用密闭的操作。

11. 密闭的厂房必须容易消毒,和具有以下特点:

- a) 不向外界直接排风;
- b) 通风要保持空气的负压状态,排风要通过高效过滤器,除非只向本区域回风并再次经过高效过滤器,否则不采用回风(一般可以将回风通过正常的送风高效过滤器来达到这个条件)。但是,如果回风通过两个高效过滤器,第一个高效过滤器有滤器完整性监控,和当第一个高效过滤器失效时有排风的安全措施的情况下,可以将回风回到不同的区域;
- c) 毒性生物体的处理所用的生产区,排风要通过两个连续的高效过滤器,生产区的空气不得循环;
- d) 液体排放物的收集和消毒系统,包括来自灭菌柜污染的冷凝水,生物发生器等。固体废物,包括动物残骸要灭菌,消毒或焚烧。污染了的过滤器要用安全的方法除去;
- e) 更衣室要设计成气闸室,配备适当的洗涤和淋浴设施。空气压差要保证工作区的空气不和外界环境的空气流通,或将污染的工作外套穿到外部区域里去;
- f) 设备的进出要有气闸系统,其结构要保证没有工作区和外界环境之间污染空气的流通,或气闸室里的设备没有被污染的风险。气闸室的大小要满足对通过的原材料的表面进行有效去除污染的要求。要考虑在连锁门上安装计时装置,保证有足够的时间进行有效的净化;
- g) 很多情况下,用阻隔式双门灭菌柜来保证对废物的处理和进入的无菌材料的处理。

12. 设备的通道和更衣室,要安装有连锁装置的或其他系统的门,保证不会有多于一个的门同时打开。更衣室的送风要和生产区送风的级别相同,并且要设置独立的排风系统,保证充分的空气循环。设备通道通常也是采用这种通风方法,但是没有通风的通道或只有送风的通道也是可以接受的。

13. 容易引起污染的生产操作,如细胞维护,培养基制备,病毒培养等,要在隔离的区域进行。动物和动物产品的处理要特别注意(污染)。
14. 处理特别难以消毒的生物剂(如孢子细菌)的生产区要隔离,在对生物剂进行灭活前要专用。
15. 如果不需要随后的混合和灌装,一种生物剂只能一次在一个地方进行处理。
16. 厂房的设计要允许在不同的阶段之间,使用经过验证的方法进行消毒。
17. 如果生产是在完全密闭的和热消毒的设备内进行,所有的连接件在安装后和拆装前也进行热灭菌,生物剂的生产可以在控制的区域进行。如果连接是在层流空气中进行,连接点的数量较少,采用了无菌操作和没有泄漏风险,是可以接受的。在各个连接拆装前的灭菌操作的参数,要经过采用细菌进行的验证。在不产生交叉污染的风险的情况下,不同的产品可以放置在同一区域,在不同的生物发生器内。但是,生物剂通常要求在密闭的环境下,在该产品专用的区域内进行生产。
18. 将要用于生产,或生产用过的动物房,要有适当的密封或/和清洁措施,要和其他的动物房分开。用于质量控制,涉及到使用致病生物剂的动物,其动物房要充分隔离。
19. 进入生产区的人员要严格控制,只有授权的人可以进入。要有清楚和准确描述的相应的操作规程。
20. 关于厂房的文件资料,应该已经包括在工厂主文件内。

生产场所和建筑应充分详细地说明(通过图纸和文字描述),所有房间的用途和条件,以及所处理的生物剂,都有正确的说明。人员和物料的流动要有清楚的标记。

在动物房内或生产现场的动物种类要有清楚的标记。

生产区相邻的其他区域的活动也要进行标记。密闭的和/或清洁厂房的平面图,要对通风系统进行说明,包括标明进风和出风口,过滤器及其规格,每小时换气次数和压差级别。要标明哪些位置的压差由压力计进行监控的。

## 设备

21. 设备的设计和制造要满足每个产品生产的特殊要求。

设备在开始使用前要进行确认和验证,在开始使用后要定期进行维护和验证。

22. 必要的地方,设备要首先保证对生物剂有充分的密闭性能。

设备的设计和制造要尽可能允许容易和有效的去除污染和/或灭菌。

23. 用于生物剂的内包装的密闭容器的设计和制造要防止泄漏,形成露滴或气雾。

对气体的进口和出口要进行保护,以保证充分的密闭,例如使用灭菌的疏水性过滤器。

原材料的送入或取出要使用可灭菌的密闭系统,或尽可能在相适层流罩下进行。

24. 设备在使用前要进行灭菌,最好使用有压力的蒸汽。如果设备不适合使用蒸汽灭菌,可以考虑采用其他方法。重要的是不要忽视诸如离心机和水浴锅等小设备。

用于纯化,分离和浓缩的设备,至少在进行两个产品生产之间的更换时,要进行消毒和灭菌。灭菌方法对所灭菌的设备的有效性要进行研究,以确定设备的使用期限。

所有的灭菌规程都要进行验证。

25. 设备的设计要防止不同生物体和不同产品的混淆,管道,阀门和过滤器要清楚标明其功用。

对感染的和非感染的容器要使用不同的培养箱,一般对不同的生物体和细胞也这样要求。多于一种的生物体或细胞,只有在容器充分密封,表面去污染和隔离的情况下,才可以放在同一个培养箱中进行培养。每个培养的容器都要标记。有些东西特别难清洁和消毒,要特别注意。

用于生物剂或产品的储存的设备的设计和使用方式,要防止可能的混淆。所有在储存状态的物品要清楚标记,并储存在无泄漏容器内。细胞和生物体种子批的储存要使用专用设备。

26. 诸如需要温度控制的设备等,须装有记录和/或报警系统。

为防止设备故障,要有设备预防性维护系统和趋势分析数据记录。

27. 冻干工艺的上料,要求有适当的清洁和密闭区域。

冻干下料会污染周围环境,因此,对单门冻干机,如果下一批产品不是同种生物体,在该区域进行下一批产品的生产前,要对房间进行清洁,对双门冻干机,除非开口向洁净区,每次生产都要进行灭菌。

冻干机的灭菌要按照 24 条进行,在阶段性批量生产的情况下,每阶段之后都要灭菌。

## 动物和动物房

28. 动物存放,照料和待处理的一般要求在 86/609/EEC<sup>9</sup>指南中已经说明。

29. 动物房要和其他生产用厂房分开,并合理设计。

30. 用于生产的动物的清洁状态要有规定,有控制和有记录。有些动物要按照特殊的药典个论规定的要求(如特殊无感染畜群)。

31. 动物,生物剂和进行的测试,要采用适当的识别系统,防止任何可能的混淆,控制所有可能的意外。

## 消毒-废物处理

32. 在生产免疫产品的情况下,废物和排出物的消毒和/或处理特别重要,所以要认真对待生产规程,生产设备以防止对环境的污染,及其确认或验证。

---

<sup>9</sup> 2003年七月22日欧洲议会与理事会第2003/65/EC号指令修改欧洲理事会第86/609/EEC号指令,成员国统一法,法令与管理规定,关于保护实验与其它科学目的使用的动物(OJ L 230 , 16.09.2003, 32-33页)。

## 生产

33. 由于兽用免疫药的产品的种类繁多,生产过程涉及很多的生产步骤,以及生物药品生产的特性,要特别注意操作规程的验证,所有生产过程的持续监控以及中间过程的控制。

另外,还要特别注意原材料,培养基和种子批系统的使用。

## 起始物料

34. 起始物料的适用性要在书面的标准里清楚说明,要说明供应商的详细情况,生产方法,溯源和原料来源的动物种类。要包括对起始物料的控制方法,其中微生物控制特别重要。
35. 起始物料的检验结果必须符合相应的标准,如果对起始物料的检验需要很长时间(例如来自 SPF 禽群的鸡蛋),可以在检验结果出来之前开始使用起始物料,这种情况下,最终产品的放行要根据起始物料的检验结果进行判断。
36. 在评估一个来源的起始物料的适用性,以及需要的进一步质量控制方面的检验时,要特别注意了解供应商的质量保证系统。
37. 可能的情况下,对起始物料应采用加热灭菌法进行灭菌,如果需要,其他如辐射等经过验证的方法也可以采用。

## 培养基

38. 培养基支持目标微生物生长的能力要经过预先验证。
39. 培养基最好进行原位或在线灭菌,最好用加热方法,气体,培养基,酸,碱,消沫剂,以及其他用于消毒生物发生器的物料本身应是无菌的。

## 菌种批和细胞库系统

40. 为防止由于重复培养或多次传代引起的非预期的属性变异,,通过微生物,细胞或组织培养,鸡胚和动物体内繁殖生产的兽用免疫治疗产品,要基于一个菌种批和细胞库。

41. 从菌种批或细胞库到最终产品进行的传代次数(双传,代次),要与主管机关所发上市批文的规定一致。
42. 菌种批和细胞库要进行污染方面的充分的特征鉴别和检验。要建立新菌种批的接受标准。菌种批和细胞库的建立,保存和使用要最大限度地控制污染或任何变异的风险。在菌种批和细胞库建立的过程中,不得有其他具感染性的活性物质(如病毒或细胞系)同时在同一个区域由同一个人操作。
43. 菌种批和细胞库的建立要在适当的环境里进行,保护菌种批和细胞库,同时也保护操作的人员和外部的环境。
44. 菌种材料的来源,状态和储存条件,都要全面说明。要提供菌种和细胞的稳定性和回收率的数据。储存容器要密封,清楚标记,并储存在适当的温度条件下。储存条件要进行适当的控制,对每一个容器都要建立台帐。
45. 只有授权的人员才可以进行原料的操作,操作必须在负责人员的监督之下进行。不同的菌种批和细胞库的储存要采用适当的方法避免混淆和交差污染等错误。最好将每个菌种批和细胞库分开,分别储存在不同的地方,以防止菌种批和细胞库的完全失去。

#### 操作原则

46. 在生产过程中要防止形成滴漏和泡沫,离心和混合等会产生滴漏的生产步骤要在密闭的,或清洁/密闭的区域进行,防止生物活体的扩散。
47. 偶尔的洒落,特别是生物活体,要快速地和安全地进行处理。对每一种生物体都要有经过验证的去污染的方法。当使用一种细菌的不同菌株,或很相似的病毒时,只需要对其中一种进行验证即可,除非有充分的理由证明他们对清洁/消毒剂的耐受性很不相同。
48. 涉及诸如无菌培养基,培养物或产品等材料的转移的操作时,要尽可能在预先进行灭菌的密闭系统中进行。如果不可能,转移操作要在空气层流工作站的保护下进行。
49. 在向生物发生器内或其他容器中加入培养基或培养物时,要在严格控制的条件下进行,保证不带入污染物。必须注意保证在培养物加入时容器进行了正确的连接。



50. 如果有两个或更多发酵罐在一个区域内,他们的取样,加料和连接器(连接后,产品流动前和拆卸前),都要用蒸汽进行灭菌。其他情况下对加料器用化学消毒法,对连接用空气层流进行保护,都是可以接受的。
51. 设备,玻璃器具,产品容器的外表面以及其他材料,在离开密闭区域之前,要用经过验证的方法进行消毒(如上第 47 条)。批记录可能是一个特别的问题。只有 GMP 的最基本的操作标准所要求的文件才可以进入或离开该区域。如果有明显的污染,如洒落,产生气雾,或使用的是毒性细菌,书面文件要通过一个设备进行彻底消毒,或文件用复印或传真的方法传递。
52. 液体或固体的废物,如收集蛋之后的残留物,可报废的培养瓶,不需要的培养物或生物剂,在从密封区域送出之前,最好进行消毒或灭菌。然而,有时候其他的方法如密封的容器或管道也是合适的。
53. 物品和原料,包括文件,在进入生产区时,要进行严格控制,保证只有与产品生产有关的物品和原料才可以进入。要建立一个系统来保证进入和离开生产区的物品和原料是平衡的,避免物品和原料在生产区内的累积。
54. 热稳定的物品和原料在进入和一个洁净区或洁净/密封区时,要通过一个两侧开门的灭菌柜或灭菌炉。热不稳定的物品或原料要从一个带有连锁门的气闸室,经过消毒后进入生产区。如果物品和原料在其他地方消毒,要对物品或原料进行双层包装,通过一个带有连锁门的气闸室和采取适当的预防措施进入生产区,是可以接受的。
55. 在培养的过程中,要采取预防措施,防止污染和混淆。培养箱要有清洁和消毒的规程。培养柜里的容器要清楚认真地标记。
56. 如果没有进行混合和随后的灌装(或完全在密封的系统内),只有一种活生物剂的情况下,可以在规定的时间内进行生产或处理。在处理不同活生物剂之间,必须对生产区进行灭菌。
57. 产品要通过加入灭活剂同时进行充分的搅拌进行灭活。然后将混合物转入另一个无菌容器,除非容器的容积和形状本身都适合容易地进行翻转和振摇,以使用培养/灭活的混合物湿润所有内表面。
58. 储存灭活的产品的容器,不能在含有活生物剂的区域打开或取样。灭活产品其后的加工处理,都要在 A-B 级的洁净区或灭活产品专用的密闭容器中进行。

- 59. 要认真对待消毒,灭菌,去病毒和产品灭活的方法验证。
- 60. 生产之后要尽快进行灌装,储存半成品的容器要密封,清楚标记,储存在规定的温度条件下。
- 61. 要有一个系统保证灌装后容器的完整性和密封性。
- 62. 装有活生物剂的西林瓶的加塞,其方法要保证不会污染其他产品,或活生物剂溢出设备进入其他区域或外界环境。
- 63. 由于各个方面的原因,从最终容器的灌装到贴标签和包装要有一个时间延搁。要有规程规定贴标签前的产品的储存,避免混淆,和保证合适的储存条件。要特别注意热不稳定和光敏感的产品的储存。要规定好储存温度。
- 64. 对生产过程的每一个阶段,都要对照相应阶段生产的预期值进行收率平衡的检查,任何明显的偏差都要进行调查。

#### 质量控制

- 65. 过程控制在生物药品生产中,在保证质量的一致性上有着特殊的重要性。对产品质量特别关键的控制(如去病毒),而又不能在最终产品进行的控制,要在生产的合适的阶段进行。
- 66. 有必要对中间产品进行足够量的留样,并储存在适当的条件下,以便对产品的控制进行复查或确认。
- 67. 可能要求对整个产品的生产过程进行持续的监控,例如在发酵过程中监控各种物理参数。
- 68. 生物产品的连续培养是一种常用的生产方法,要特别注意着重生产方法在质量控制方面的要求。

## 附录 06-医用气体制造

### 1. 原则

本附件适用于医用气体的工业制造,这是一个特殊的工业领域而通常不是医药企业的工作。此处不包括医用气体在医院中的制造和操作,其控制另有法律规定,但本附件的相关部分可作为参考。

通常,医用气体的工业制造的过程是在密闭的设备中进行,因此,环境对产品的污染的可能性较小。但是,存在与其他气体的交叉污染的风险。

医用气体的工业制造必须按 **GMP** 的基本要求及相应的附件,药典标准和下述具体的原则。

### 2. 人员

2.1 一个质量授权人负责医用气体放行,其必须通晓医用气体制造和控制的知识。

2.2 所有参与医用气体生产的人员必须理解 **GMP** 中关于医用气体的规定,且知道其中最关键的控制规程和明白所生产的产品在病人使用时可能的风险。

### 3. 厂房与设备

#### 3.1 厂房

3.1.1 医用气体必须在与非医用气体隔断的区域灌装,并且所用的容器不能在这些区域间交换。例外情况下,如有特殊预防措施并经过必要的验证,在同一区域的阶段性灌装也可接受。

3.1.2 厂房必须有足够的空间以用于生产,检验和储存以避免发生混乱的风险。厂房必须保持清洁和整齐以维持生产的秩序和提供足够的储存空间。

3.1.3 灌装区域须有足够的空间和顺畅的布局以提供:

a. 为不同气体单独标识的区域

- b. 清楚标示并分开放置空罐和装有不同阶段产品的储罐(如"待灌装","已灌装","待检","合格","拒绝")

各种分隔方法的选用须按照整个操作过程的性质,范围和复杂度而定,可以采用地标线,隔断,围栏和标志牌等或其他适当的方法。

## 3.2 设备

- 3.2.1 所有用于制造和分析的设备必须是经过确认,并定期校验的。
- 3.2.2 必须保证正确的气体装入正确的容器。除了经过验证的自动灌装线以外,输送不同的气体管道不得有相互联结。灌装操作必须配备有容器联接阀门以连接到专用的气体或专用的混和气体,并且只有正确的容器才能进行相应的管路连接。(多管路和容器联接阀门的使用须遵照国际或国家标准)
- 3.2.3 任何维修和保养工作不能影响医用气体的质量。
- 3.2.4 非医用气体的灌装必须避免使用与医用气体生产的相同的区域和设备,除非该非医用气体的质量要求与医用气体的质量要求相同并且执行 **GMP** 的标准。为预防对医用气体的污染,非医用气体的灌装线必须有经过验证的阻止回流的方法。
- 3.2.5 储存罐和移动传输罐必须专用于一种气体并保证气体的质量。但是,液化的医用气体可以用与同等质量的非医用气体一样的罐储存或运输。

## 4. 文件

- 4.1 每批罐装的每一瓶气体的数据记录必须可追溯到各个关键的操作规程。应适当记录下列的数据:
- 产品的名称;
  - 灌装的日期和时间;
  - 使用的灌装站;

- 使用的灌装设备;
- 所依据的气体的标准或混合气体内的各种气体的标准;
- 灌装前期操作(见 7.3.5);
- 气体灌装前后的气瓶的数量和尺寸;
- 灌装操作人员;
- 各关键工序的操作人员的名字缩写(生产线清理人员,气瓶接收人员,清空气瓶的人员等);
- 保证在标准条件下正确灌装的关键参数;
- 质量检验结果和每次检验前各检验设备的校验场所,参照气体的标准和校验结果;
- 对容器是否已灌装的检测结果;
- 一个带批号的标签的样本;
- 任何生产中的问题或非常事件的具体描述,和非正常操作的授权;
- 负责生产的主管表示同意的签名和日期。

## 5. 生产

5.1 各个关键生产规程必须经过验证。

### 5.2 半成品气体生产

5.2.1 用于医用的半成品气体可由化学合成物或自然界中物质经净化(如需要,例如在一个空气分流厂)后获取。这些气体可被国家主管部门归类为药物活性

成分或半成品的药物。

- 5.2.2 如适用,在净化工序的文件中需详细说明这些气体原料的纯度,其它成分和可能存在的杂质。同时提供不同操作方法的流程图。
- 5.2.3 应使所有的分离和净化工序都处于最佳工作状态,例如,可能对净化工序造成不良影响的杂质应在此工序前剔除。
- 5.2.4 分离和净化工序应做效果验证并根据验证结果进行监控。在必要处,在线控制应包括做连续的分析来监测生产过程。对易耗件的维修和更换,如净化过滤器,应根据相应的监控和验证结果进行。
- 5.2.5 如有条件,应制定工艺温度限度,IPC 应包含温度测量。
- 5.2.6 用于控制或监控的计算机系统必须经过验证。
- 5.2.7 为了连续生产,必须制定出一个批次的定义及相关的半成品气体的分析方法。
- 5.2.8 生产过程中必须连续地监测气体的质量和杂质。
- 5.2.9 空气压缩时使用的冷却水与医用气体接触时须监控该冷却水的微生物指标。
- 5.2.10 液化气体从初始储库的转移工作(包括转移前的控制)必须遵从预先制定的能避免污染的操作规程。转移管线上须配备止回阀之类的装置。应特别注意快速连接,软管连接及连接器等。
- 5.2.11 气体的运送可以加入到盛有以前运送的相同气体的半成品气体储罐里。一个样品的结果上必须标明已送气体质量是合格的,例如,样品可以是这样:
- 运送的气体中在加入前抽取;
  - 或加入和混合后从储罐中抽取。
- 5.2.12 用于医用半成品气体须定义为一个批次,应依照相关药典的标准来控制 and 放

行灌装。

### 5.3 灌装和贴标签

5.3.1 应给医用气体的灌装规定一个批次。

5.3.2 装运用液体的容器应满足技术标准,灌装后应在阀门出口装上能明显堵死的密封物品。为了得到适当的防止污染保护,应首选具有最小压力保持阀的气瓶。

5.3.3 医用气体灌装分配器和气瓶应专用于一种医用气体或一种特定的混合气体(见 3.2.2)。应有一个确保气瓶和阀门的可追溯系统。

5.3.4 应按编好的规程执行灌装设备和管线的清洁和清除,在保养后或系统完整性遭破坏后尤为重要。应在灌装线使用前执行无污染的检查;要保存记录。

5.3.5 如下情况,应对气瓶进行目测检查:

- 它们是新的;
- 同任何液压检验或类似试验有关。

连接好阀门后,阀门应保持关闭位置,为防止任何污染进入气瓶。

5.3.6 灌装前应检查:

- 通过余压(>3 到 5bar)检查确认气瓶并不是全空的;
- 无余压的气瓶应放在一边另行检测以确保它们没有被水或其他污染物污染。方法可以包括用验证过的方法来清洁或适当的目测检查;
- 确保已损坏的批标签和其他标签已清除;
- 目测每个阀和容器的凹痕,弧形烧伤,碎片,其他损害及油污。气瓶应清洁,经过检验,并保持良好状态;

- 检查每个气瓶或低温容器阀门接头,确定符合医用气体的相关规定;
- 检查气瓶的"试验码日期",确定静压试验或类似试验已完成,而且在国家或国际准则规定的有效期之内。
- 检查每个容器是否有根据有关标准的色标。

5.3.7 应小心准备回收重装的气瓶,把污染的风险降到最低。对于罐装压力为 200bar(及同等压力)的压缩气体,允许的最大理论杂质为 500ppmV/V。

应按下列规程准备气瓶:

- 应抽除气瓶中的任何残留气体(至少抽到残留绝对压力为 150mbar)

或

- 用验证过的清除方法来排空每个容器(局部压力至少 7bar 然后排空)。

对于装有剩余压力阀门的气瓶,如果瓶内剩余压力是正压,把它抽真空到 150mbar 以下就可以了;要么就全面分析各个容器的残留气体。

5.3.8 需要有适当的检查来确保容器已经充满。充气时轻轻探试气瓶的表面温度,手感应是温暖的,此方法可判断正确充气。

5.3.9 每个气瓶都应贴标签及色标,批号,充气日期及有效期可以出现在另外的一张标签上。

## 6. 质量控制

6.1 静压试验用的水应至少达到饮用水标准,并日常监测其微生物污染。

6.2 每种医用气体都应按其标准检验及放行,另外,每种医用气体都应按药典要求的频率检验所有项目。



- 6.3 半成品气体的灌装放行(参见 5.2.12)。
- 6.4 在用多头分配器给多个气瓶灌装同一种医用气体的情况下,对每组多头分配器至少要对一个气瓶进行鉴别和分析,必要时,每次更换气瓶时还须测定水份含量。
- 6.5 在用单管一次给一个气瓶灌装一种医用气体的情况下,每个连续灌装周期中,至少有一瓶应做鉴别及分析。例如一个连续灌装期是由相同人员,相同的设备在一个班中生产的同一批半成品。
- 6.6 在用多头分配器混合两种或两种以上不同医用气体,然后给一个气瓶灌装的情况下,在每个灌装周期中至少有一瓶应做鉴别试验,必要时做所有成份气体的水分含量测定和混合气体的鉴别试验。当气瓶是单独灌装时,每个气瓶都应做特性检验和不同气体的成分分析,并且在每个连续灌装周期中至少有一瓶气应做鉴别试验。
- 6.7 当气体灌装前在管道内混合时,如(N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> 混合),要求对混合气体进行连续分析。
- 6.8 当一个气瓶灌装不止一种气体时,灌装过程必须确保每个气瓶都正确混合,完全均匀。
- 6.9 每个灌装的气瓶都应在加安全密封塞前,用适当的方法做泄漏检测,如果有取样和检验,在完成检验后应做泄漏检测。
- 6.10 如果用低温家用容器装低温气体给用户使用时,每罐都应做鉴别和分析检测。
- 6.11 用户保留的低温容器和从专门从事移动运输罐中重装的医用气体,倘若在充气后供应公司递交了一份从该移动运输罐中取样化验的分析合格证的,不必再取样。用户保留的低温容器应定期检验,以确定其成份符合药典要求。
- 6.12 不必保留样品,除非另有说明。

## 7. 储存及放行

- 7.1 充好的气瓶应保持在待检区,直至有资格的人员放行。
- 7.2 应把气瓶储存在阴凉处,并远离高温。为确保气瓶在使用之前的清洁,储存区应是干净,干燥,通风良好以及无易燃物的地方。
- 7.3 储存管理应允许不同气体间隔离,满瓶和空瓶间隔离,应本着先进先出的原则在仓库中周转。
- 7.4 气瓶在运输过程中,应防止不利的气候影响。在霜冻时会出现分离相的混合气体应使用特殊的储存和运输条件。

## 术语

医用气体的制造相关条款的定义,它不是从当前的 PIC/S 到 GMP 指南的所有术语,而是在下面列出本附件用到的术语。

### 空气分离厂

空气分离厂获取大气,并经过净化,清洁,压缩,冷却,液化,蒸馏等工艺把空气分离成氧气,氮气和氩气。

### 生产区域

专用于医用气体制造的厂房的一部分。

### 放空

排放压力到大气压。

### 半成品气体

任何用于医药的所有制造工艺都已完成的待装但未装入最终容器的气体。

### 压缩气体

在加压到-50°C 时仍完全是气态下包装的气体(ISO10286)。

## 容器

容器是指低温容器,储罐,油罐车,气瓶,气瓶包或其他直接接触医用气体的包装物品。

## 低温气体

在 1.013bar 低于-150°C 下液化的气体。

## 低温容器

一个静止或移动的专门用来装液化气体或低温气体的有保温绝热的容器,气体以气态或液态的形式排出。

## 气瓶

一个可运输的装水容量不超过 150L 的压力容器,在本资料中当使用气瓶一词时,它有时包括气瓶包。

## 气瓶包

气瓶上的一套附件,它用一个多头分配器紧密地连接在瓶体上,作为一个整体运输和使用。

## 抽空

通过抽真空排出容器的剩余气体。

## 气体

在 1.013bar(101,325kPa)和+15°C 状态下是完全气态,或者是在+50°C 时蒸发压力超过 3bar(300kPa)的一种物质或物质的混合物。(ISO10286)

## 静压试验

基于安全原因,为确保气瓶或储罐能承受高压,按国家或国际准则来完成的试验。

## 液化气体

在-50°C 是部分液体(气体在液体上面)的在压力下包装的气体。

### 多头分配器

设计用来在一次能使一个或多个气体容器清空或灌装的设备。

### 最大理论残留杂质

在气瓶罐装前经过预处理后仍留在瓶中的气态杂质,最大理论杂质的计算是仅与压缩气体有关并假设这些气体按理想气体状态演算。

### 医用气体

意于为病人治疗,诊断,预防疾病的按药理学的作用和分类作为一种医疗产品的任何气体或混合气体。

### 最小压力保持阀

为防止使用时污染,配有一个维持一定压力(大约 3~5bar 表压),止回装置的阀门。

### 止回阀

只允许往一个方向流动的阀门。

### 清除

清除和清洁气瓶。

-通过排放和抽空;或

-排放可疑气体的部分压力,然后完全排空。

### 储罐

用来储存液化或者低温气体的容器。

### 槽车

固定在卡车上用来运输液化的或低温气体的容器。

阀门

开启或关闭容器的装置。

## 附录 07-草本植物药品制造

### 原则

由于草本植物复杂和多样的特点,和其数量及少量的有效成分的因素,使草本植物药品的原材料的控制,储存和加工方法显得特别的重要。

### 厂房

#### 存贮区域

1. 天然(即未加工)植物应该被储存在独立的区域。存储区应该具有良好的通风条件,并有防止昆虫或者其他动物进入的保护措施装备,特别是啮齿动物。在存储区内应采取有效措施清除那些附着在原材料上的动物和微生物体及其交叉污染。容器应被置于一个空气流通的地区。
2. 应保持存储区域的干净和整洁,尤其是产生灰尘的情况下。
3. 植物,提取物,酊剂等的存储,可能有湿度,温度和避光保护等储存条件的特殊要求,应特别注意提供并监控相应存储条件。

#### 生产区域

4. 在原材料的取样,称重,混合和加工等产生灰尘的操作过程中,应提供便于清洁和防止交叉污染的设施,例如除尘系统,专用区域等。

### 文件

#### 原材料标准

5. 除在通用指南里描述的数据外(第 4 章,4.11 条),要有药用的天然植物的标准,应尽可能多包括如下内容:
  - 植物学名称(如果有可能,要包括此种类别发现者的名字,例如林尼厄斯);
  - 有关植物来源的细节(来源的国家或者地区,种植,收获时间,收集程序,

可能使用的杀虫剂等);

- 是使用整株植物还是其中的一部分;
- 当购买干制植物时,应运用特定的干燥系统;
- 植物的描述和其外观和细微处的检查;
- 合适的鉴定试验,包括已知活性成分的鉴别或标记。应提供有鉴定目的真实的样品;
- 对于已知治疗活性成分或标记成分的含量分析;
- 合适的检测农药可能污染的方法及其可接受限度;
- 检测真菌和/或微生物的污染的试验及允许的限度,包括黄曲霉毒素和害虫危害等;
- 对有毒的金属以及类似的污染物和掺杂物的测试;
- 外源物质的测试。

任何曾被用来降低真菌/微生物的污染或害虫危害的处理应记录在案。要有这些过程的标准,包括处理的具体过程,检测和残留物的限度。

## 工艺指令

6. 加工工艺指令应该描述原材料处理的整个过程,例如干燥,切碎,筛选等操作,包括干燥时间,温度,以及用于控制碎片或者微粒大小的方法。它也应该描述安全筛分或其他除去外源物质的方法。

对于植物药制备的生产来说,指令应该包括它的母液或溶剂,提取的时间和温度的详细内容,或任何在浓缩步骤和方法的详细内容(详见"治疗用草药的质量","欧盟药用产品的管理"第 3 卷)。

## 取样

7. 由于天然药都来源于不同的植物个体并各具有一定的特性,因此,须由专业人员特别注意地取样。每批原材料的情况应分别进行记录。

## 质量控制

8. 质量管理人员应该具有对于草本植物药用产品的专业知识,能够进行鉴定试验,并且能够识别掺杂,真菌和害虫生长,同批原材料的非均匀度等。
9. 植物药制剂和成品的质量检验和鉴定,都应依照"草药的质量"中的规定进行。



## 附录 08-起始物料与包装材料取样

### 原则

取样是一项重要操作,每次取样只能是批的一小部分。样品如无代表性,则根据样品检验的结果无法得出正确的结论。因此,正确取样是质量保证体系的基本要素。

注:

在 GMP 指南第六章 6.11-6.14 小节介绍了取样操作。本附录是对原辅包装材料取样的补充说明。

### 人员

1. 取样人员应接受正确取样的初始培训,并定期接受继续培训,内容包括以下各个方面:
  - 取样计划;
  - 书面取样规程;
  - 取样技术和取样器具/设备;
  - 交叉污染的风险;
  - 不稳定和/或无菌原辅材料取样应采取的保护措施;
  - 对物料,容器,标签等进行外观检查的重要性;
  - 对意外情况和异常情况作好记录的重要性

## 原辅材料

2. 只有对每一个包装容器中的样品都进行鉴别试验后,才能确认整批物料的鉴别正确无误。只有通过验证建立了规程,能确保原辅材料的每一个包装的贴签不可能出现差错时,才允许对批的一部分容器进行取样。

3. 验证应当至少考虑到以下几个方面:

- 生产商和供应商的身份和种类,以及他们对制药企业 **GMP** 要求的了解程度;
- 原辅材料生产商的质量保证体系;
- 原辅材料的生产和质量控制条件;
- 原辅材料的性质以及采用这些原辅材料的药品的性质;

在以下条件下,才可能采用经验证而不要求对批的每一个容器抽样进行鉴别的规程;

- 当原辅材料只来自某一个生产商或车间时;
- 购货单位对供货商的质量保证系统定期进行审计,或由官方认可的第三方进行审计,供货商有可靠的历史,当起始物料直接来自这些生产商,或由他们以密封容器供货;

下述情况,不考虑采用"经验证的规程":

- 原辅材料是由中间商如经纪人供货,生产源头不详或未经审计;
- 用于生产注射类药品的原辅材料。

4. 某一批原辅材料的质量,可通过抽取有代表性的样品和检验进行评估,如取样作鉴别试验,可用于批质量的评估。要通过统计学的计算来决定代表性样品的取样数,并在取样计划中做出规定。应考虑到原辅材料的性质,对供应商了解的程度以及混合样品的均一性,规定应由多少独立的样品混合制备得到一

份混合样品。

## 包装材料

5. 包装材料的取样计划至少应考虑以下几个方面:收料量,所需数量,物料的属性,(如,内包材料和/或印制包装材料),生产方法,以及通过质量审查所获得的内包装材料制造商质量保证体系的信息。取样量要通过统计学计算来决定并在取样计划中做出规定。

## 附录 09-液体,乳膏及软膏制造

### 原则

液体,乳膏和软膏在制造期间可能特别地易受到微生物与其它污染影响。因此必须采取特别的措施来避免任何的污染。

### 房屋与设备

1. 为了避免产品遭到污染推荐使用封闭系统来进行处理和转移。产品或打开清洁容器所暴露的生产区域应当通常进行有效地用经过过滤的空气通风。
2. 储罐,容器,管线与泵应该以容易清洁,并在需要时消毒的方式设计并安装。特别是,设备的设计应该包括盲管或积累并促进微生物繁殖最小化。
3. 如果可能,应当避免使用玻璃仪器。高质量的不锈钢是通常作为与产品相接触部分的首选材料。

### 生产

4. 应规定在生产中说使用水的化学与微生物质量,并进行监测。应仔细对水系统进行维护,已避免微生物繁殖的风险。在对水系统进行任何化学消毒后,应按照验证了的程序进行冲洗,以保证消毒剂已经被有效地出去。
5. 将储存在大储罐中的收到物料的质量应当在其转移到大储罐前进行核实。
6. 当经由管线转移物料的时候,应当采取措施保证其输送到正确的目的地。
7. 材料有可能有纤维或其它污染物释放,如纸板或木托盘,不应该进入产品或者清洁容器暴露的区域。
8. 应采取措施来保持混合物,悬浮液的均匀性,如在灌装期间。应当对混合和灌装过程进行验证。应对灌装过程开始,与加盖后以及过程结束采取特别的措施,来保证保持均一性。
9. 当成品不立刻包装时,应当事先规定最大储藏期与储藏条件并遵守。

## 附录 10-压力定量与气雾吸入剂制造

### 原则

因为这类剂型产品的特殊性质,需要对制造压力气雾吸入剂产品的计量阀进行特别的考虑。其应当在最小的微生物与颗粒污染的条件下。保证阀部件的质量,以及在悬浮液的情况下,均一性也同样特别重要。

### 总则

1. 目前,两种常用制造与灌装方法如下:
  - a. 双抛射系统(压力灌装)。将活性成分悬浮在一个高沸点的抛射剂中,将其装入容器,阀门将低沸点的抛射剂通过阀注入,并混合进成品。在抛射剂中活性成分的悬浮液保持冷却状态以便减少挥发。
  - b. 单抛射过程(冷灌装)。活性成分悬浮在抛射剂的混合物中,在高压和/或低温状态下保存。然后,该悬浮液直接灌装进单抛射容器中。

### 厂房与设备

2. 制造与灌装应当尽可能在封闭系统中进行。
3. 在产品或清洁的部件暴露处,对该区域的空气应当进行过滤,应该符合至少等级 D 环境的需求,并且应该是从气闸进入。

### 生产与质量控制

4. 气雾剂的计量阀与制药生产中的大多数工程来比,是复杂工程的作业。其规格标准,取样与测试应当考虑这点。对阀门制造企业的质量保证体系审计特别重要。
5. 应当对所有的流体(如,液体或气体抛射剂)进行过滤,以便出去大于超过 0.2 个微米的颗粒。如果可能需要在灌装前加一次过滤。

6. 容器与阀门应当按照经过验证的程序进行清洁,并恰当使用任何产品,以便保证没有任何的如装配助剂(如,润滑剂)或过度的微生物污染。在清洁之后,阀门应该保存在清洁,密闭的容器内,并防止在后续处理中再引入污染,如取样。应当在清洁条件下将容器送到灌装线,或在灌装前进行在线清洁。
7. 要特别注意采取措施来保证灌装点以及整个灌装过程中悬浮液的均一性。
8. 当使用一个双抛蛇过程时,需要保证两个抛射剂的正确重量,以便达到正确的组分。为了这一目的,通常需要在每一个阶段来核实 **100%**的重量。
9. 在灌装之后,应当进行控制确保没有过度的泄露。应当进行密封性实验,以便防止微生物污染或残留水气。

## 附录 11-计算机化系统

### 原则

在制造系统中引入计算机化系统,包括贮存,发放与质量控制中,并不意味着变更本指南中相关的原则。凡用计算机化系统代替人工操作时,都不得造成降低产品质量或影响质量保的结果。应当考虑到减少生产人员的参与,有可能会带来原系统特点受到损害的风险。

### 人员

1. 关键人员与计算机系统人员之间紧密合作是至关重要的。管理人员在其分管的职责中使用计算机时,应接受使用和管理计算机系统的适当培训。这包括确保有适当的专业人员,对计算机系统的设计,验证,安装和运行等方面进行培训和指导。

### 验证

2. 应根据多种因素来决定计算机系统验证的必要范围,这些因素包括:计算机用在哪个系统,属前验证还是回顾性验证, 在系统中采用是否创新元件等。应当将验证看作计算机系统"整个生命周期"的组成环节。这个生命周期包括计划,设定标准,编程,测试,试运行,文档管理,运行,监控和修改更新等阶段。

### 系统

3. 应注意设备安装在适当的位置,以防止外来因素干扰系统的工作。
4. 应有一详细阐述系统的文件(必要时,要有图纸),并须及时更新。此文件应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相接。
5. 软件是计算机系统的重要组成部分。软件的使用者应采取适当的措施,保证所编制的软件符合质量保证系统的要求。
6. 必要时,系统应当有数据正确输入和处理的内置复核功能。
7. 在计算机化系统使用之前,应当对系统全面进行测试,并确认系统可以获得预

期的结果。当计算机系统替代某一人工系统时,作为测试和验证的内容,二个系统(人工和计算机)应平行运行一段时间。

8. 数据的输入或修改只能由授权的人员进行。杜绝未经许可的人员输入数据的手段有:使用钥匙,密码卡,个人密码和限制对计算机终端的访问。应当就输入和修改数据制订一个授权,取消,授权变更,以及改变个人密码的规程。同时,应当考虑系统能记录未经授权的人员试图访问系统的行为。
9. 当人工输入重要数据时(例如在称重过程中输入物料的重量和批号),应当复核输入记录的准确性。这个复核可以由另外一个操作人员完成,或采用经验证的电子方式。
10. 计算机系统应当记录输入或确认重要数据人员的身份。只有少数指定人员,方可修改已输入的数据。每次修改一个已输入的数据均应经过批准,并应记录更改数据的理由。应当考虑在计算机系统中建立一个完整的输入和修改记录的可追溯性系统(作为"跟踪检查"的手段)。
11. 系统或计算机程序的更换应当根据设定的规程进行,规程应包括验证,检查,批准和实施变更的条款。系统或计算机程序的变更,应经过计算机系统相关部分的负责人员的认可,变更情况应有记录。每一个重要的变更都应经过验证。
12. 在进行质量检查,应能将储存的电子数据做成打印成清晰的文稿。
13. 根据本指南中 4.9 条,可采用实物或电子方法保证数据的安全,以防止故意或意外的损害。应检查所贮存数据的可访问性,耐久性和准确性。如需更换计算机设备或其程序,应当在相同的存储介质及相应的频率复核检查数据的可访问性,耐久性和准确性。
14. 应定期对数据备份,以保护贮存的数据。备份数据应储存在另一个单独的,安全的地点。
15. 系统应有一个应急方案,以便万一系统出现损坏时启用,应急方案启用的时间应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能在很短时间内查得。
16. 应建立系统出现故障或损坏应遵循的程序,并对程序进行验证。所发生的故障和补救措施均应记录。



17. 应建立记录和分析错误及采取的纠正措施的规程。
18. 当使用到公司外包代理商提供计算机服务时,与外包商之间应有正式的协议书,外包商的职责应在协议中明确规定(见基本要求第 7 章)。
19. 当采用计算机系统放行产品时,只有产品质量授权人员方能放行产品。此外,计算机系统应能辨认和记录放行产品人员的身份。

## 附录 12-电离辐照在药品制造中应用

注:

如果一个产品辐照是工艺的一部分,上市许可的持有人,或申请人应当参照由人用药委员会发布"电离辐照在药品制造中应用"指南。

### 简介

电力辐照可能在制药工艺中的各种目的,包括降低生物负荷,及对起始物料,包装构件,或产品的灭菌,以及血液产品的处理。

有两种类型的辐照处理:来源于放射源的 $\gamma$ 辐照以及来源于加速器的高能电子辐照( $\beta$ 辐照)。

$\gamma$ 辐照:可能使用两种不同的模式:

- (i) 批模式:产品安排在辐照源周围的固定位置,在暴露在辐照源时,不能够装载卸。
- (ii) 连续模式:一个自动系统将产品传输进入辐照池,沿着一条规定路径与适当速度通过暴露辐照源,并离开辐照池。

电子辐照:将产品传送通过一个连续或脉冲的高能电子束( $\beta$ 射线),用其来回扫描通过的产品通道。

### 职责

1. 辐照处理可能由制药企业或一个辐照设施的操作者在合同项下"合同制造企业"),两者都必须持有恰当的制造许可。
2. 制药企业对产品质量负有责任,包括达到辐照的目的。辐照设施的合同操作者对保证对制造企业所转交的辐照容器(如,需要照射产品的最外层包装)要求辐照的剂量负有责任。

3. 所要求的剂量包括证实产品在上市许可中所陈述的限度。

### 放射量测定法

4. 根据放射量测定仪所测定的吸收剂量来确定放射量测法。技术的理解与正确使用是验证,试运行以及处理控制所必须的。
5. 每批的例行放射量测定仪的校验都应该可追踪到一个国家或国际标准。校验有效期应当进行说明,经过验证并遵守。
6. 应当使用相同的仪器来建立日常使用的放射量测定仪的校验曲线,并测量在辐照后吸收度的变更。如果不同仪器,应当建立每个仪器的绝对吸收度。
7. 根据所使用的放射量测定仪器类型,应当适当地考虑不准确的度可能原因,包括水分变更,温度变更,辐照与测量间的时间,以及放射剂量率。
8. 用来测量放射量测定仪吸收度变更仪器以及用来测量厚度仪器的波长,应当按照基于稳定性与使用目的所建立间隔来定期检查。

### 工艺验证

9. 验证是提供过程,如,提供产品预期吸收剂量,达到预期结果的行动。更详细的验证要求已经在"the use of ionising radiation in the manufacture of medicinal products"指南中给出。
10. 验证应当包括建立在所包装产品于一个确定形状辐照容器中吸收剂量分布图。
11. 一个辐照处理的规范至少应当包括下列各项:
  - a. 产品的包装的细节;
  - b. 产品在辐照容器内装填的模式。特别需要注意,当一个混合产品放如入辐照容器中,没有对于密致产品的剂量不足,或由于密致产品造成的阴影。每一个混合产品的摆放必须经过规定,并经过验证;

- c. 辐照容器在辐照源周围摆放模式(批模式)或经过辐照池的路径(连续模式);
- d. 产品最大与最小吸收剂量[相关日常放射量测定法];
- e. 辐照容器吸收的最大与最小剂量限度,以及日常监测该吸收剂量放射量测法;
- f. 其它的处理参数,包括剂量率,最大暴露时间,暴露数量等。

当辐照是在一个合同下实施时,至少要有辐照处理规范中的(d)与(e)部分来构成合同。

## 工厂试运行

### 总则

- 12. 试运行是获得并记录辐照厂如果按照工艺规范操作能一贯能满足预定的限度证据的练习。在本附件的文本中,预定的限度是为辐照包装设计的最大与最小的剂量。在工厂的操作中,如果没有对操作的知识,绝对不允许发生在给与容器辐照剂量限度以外的变动。
- 13. 试运行应当包括下列要素:
  - a) 设计;
  - b) 剂量分布图;
  - c) 文件记录;
  - d) 重新试运行要求。

## γ射线辐照器

### 设计

14. 一个辐照容器具体部分,在辐照器任何具位置所吸收剂量基本上取决于下列因素:
  - a) 辐照源的活性与几何形状;
  - b) 从辐照源到容器之间的距离;
  - c) 由定时器或传送带速度所控制的辐照时间;
  - d) 物料的成分与密度,在辐照源与容器具体部分间的其它产品。
15. 全部吸收剂量另外也取决于容器通过连续辐照源的路径,或在批辐照源的装填方式以及暴露周期的数量。
16. 对于连续,固定路线,固定装填方式的辐照源,并给出源强度与产品类型,工厂由操作者所控制的关键参数是输送速度或时间设定。

### 剂量分布图

17. 对于剂量分布图程序,将模拟产品或均一密度的代表产品包装到辐照容器内,并装入辐照源。放射量测定器应该在至少装三个辐照容器中,这些容器通过辐照器,用相同的容器或模拟产品围绕。如果产品不是统一包装,放射量测定器应该放在较大容器中。
18. 放射量测定器的位置应当取决与辐照容器的大小。例如,对于 1×1×0.5m 的容器,一个三围都是 20cm 的格子布满整个容器,包括外表面,这样可以适用。如果从先前辐照器性能特性已经预先知道最大与最小剂量的位置,一些放射量测定器可以平均剂量区域,并置于在极端剂量区域中的 10cm 格子内。
19. 这个处理的结果将给出产品与容器表面所吸收的最小与最大剂量,给出一套工厂的参数,产品密度与装载模式。

20. 理想地,参考放射量测定器应该用于剂量分布图练习,因为其精密度较高。常规的放射量测定器是允许的,但是在最小或最大计量点以及在每一重复辐照容器日常监测点建议放置参考放射量测定器在其旁边。所观察到的剂量值具有一个相关的随机不确定性,其可以通过重复计量的变异来进行估计。
21. 所观察到的最小量剂量,由日常放射量测定器所测量的,必需保证所有辐照容器接受到所使用的日常放射量测定器随机变异知识所设定要求的最小剂量。
22. 在监测与记录剂量分布图时,应当保持辐照器参数恒定。应当保存记录连同放射量测定结果以及所有其它得到的记录。

## 电子束辐照器

### 设计

23. 所辐照产品具体部分所接收到的吸收剂量主要取决于下列要素:
  - a) 电子束特性,其中有:电子能量,平均束流,扫描宽度而且扫描均匀性;
  - b) 输送速度;
  - c) 产品成分与密度;
  - d) 在辐照输出窗与产品具体部分间的物料的成分与密度。
  - e) 输出敞口与容器间距离。
24. 操作者所控制的关键参数为电子束的特性以及输送速度。

### 剂量分布图

25. 对于剂量分布图程序,放射量测定器应该放置在由模拟产品制成的均匀吸收层间,或均匀密度产品代表层,这样至少可以在电子最大范围作出 10 个测定。应当参考第 18-21 节。

26. 在监测与记录剂量分布图时,应当保持辐照器参数恒定。应当保存记录连同放射量测定结果以及所有其它得到的记录。

#### 重新试运行

27. 如果程序或辐照器发生了可能影响辐照容器剂量分布变更(例如,辐照射线束发生变更),应当重新进行试运行。重新进行试运行的广度取决于辐照器或装载变更的广度。如果有怀疑,重新进行试运行。

#### 房屋

28. 房屋应当设计成并在操作上将经过辐照的容器与未经辐照的容器隔离开的方式,避免其之间的交叉污染。当物料在密闭的辐照容器中处理时,虽不需要隔离药品与非药品物料,但要提供前者没有被后者污染的风险。

必须从源头排除产品被放射性核素污染任何可能性。

#### 处理

29. 辐照容器必须按照在验证中所建立的具体装载模式进行充填。
30. 在处理中,应当对辐照容器的辐照剂量用经过验证的放射量测定方法进行监测。必须在工艺严整与工厂试运行中建立剂量与在容器中产品所吸收的剂量关系。
31. 应当使用辐照指示器来辅助区别经过辐照或未经过辐照的容器。其不应该作为唯一区别或作为一个满意处理的指示。
32. 仅能在试运行或其它证据了解到单个容器所接受的辐照剂量仍然在规定的限度内,才可以对在辐照池混合装载的容器进行处理。
33. 当人为地需要在一次暴露或通过中给出更多的辐照剂量,应当有与上市许可持有人的协议,并在一个预定的时间周期之内实施。应当通知上市许可持有人在辐照期间非计划性的中断,是否超过先前商定期限来扩大辐照。
34. 在任何时候,未经辐照的产品必须与经过辐照的产品进行隔离。实施这点的

方式包括辐照指示器使用(31.)与房屋恰当设计(28.)。

#### $\gamma$ 射线辐照器

35. 对于连续处理模式,在辐照的所有时间,应当将放射量测定器放置在至少两个暴露点。
36. 对于批处理模式,应放置至少二个放射量测定器在相对暴露最小剂量位置。
37. 对于连续处理模式,应该有源正确位置正性指示与在源位置与输送运动的互锁。应当监测并记录运送装置速度。
38. 对于批处理模式,应当监测并记录每一批的源移动以及暴露时间。
39. 对于一个给定要求剂量,需要调整定时器设定或运送装置速度来减少或增加源。应该记录并遵守所设定的有效期或速度。

#### 电子束辐照器

40. 应该在每个容器上都放置一个放射量测定器。
41. 应该连续记录平均电子束流,电子能量,扫描宽度以及送装置速度。除了运送装置速度之外,这些变量需要控制在从试运行中所建立的限度内,因为其易于瞬时变化。

#### 文件

42. 收到,辐照与发送容器的数量应该相互一致,并与相关文件一致。任何的差异都应当报告并解决。
43. 辐照厂的操作者应当以书面形式证明一批或一次交付每一个辐照容器所接受的剂量范围。
44. 每一辐照批的过程与控制记录应当进行核实并由指定的责任人签字,并且保存。保存的方法与地点应当经上市许可持有人与工厂操作者同意。



45. 应当保存与验证与工厂试运行所相关的文件到有效期后一年或工厂所加工的产品放行后至少 5 年其中交长的一个。

#### 微生物监测

46. 药品制造企业负责对微生物进行监测。其可能包括按照上市许可要求的药品制造与辐照前的环境监测。

## 附录 13-研究用药品制造

### 原则

研究用药品应当按照药品 GMP(The Rules Governing Medicinal Products in The European Community, Volume IV)的原则与详细指南进行生产。如果与产品开发阶段相关并恰当,应当考虑其它由欧盟发布的指南。对于因对工艺了解的增加带来的变更,程序需要有灵活性,与产品开发阶段阶段相恰当。

在临床试验中,相对于患者用已经上市产品治疗,对参与方可能有额外的风险。研究用药品的制造企业应用 GMP 是为了保证所试验的题目不处于风险,并且临床试验的结果不会因为由于不令人满意制造而引起的安全性,质量或有效性的不足而受到影响。相同地,其要保证在相同或不同临床试验中相同的研究用药品批与批之间的一致性,并对在研究用药品开发过程中的变更进行充分记录并证实。

与已经上市产品相比由于缺乏固定的路线,临床试验设计变动,随后的包装设计,研究用药品生产涉及更多的复杂性,以及所要求并经常的,随机与盲法并增加了产品的交叉污染与混淆风险。此外,可能存在对产品药效与毒性知识不全面,以及缺乏全面的工艺验证,或已经上市产品可能一些原因的重新包装或修改。

这些挑战需要全体人员的彻底理解并培训 GMP 在研究药品上的应用。需要与试验赞助人的合作,试验赞助人承担所有临床试验,包括研究产品质量,最后责任。

在制造操作增加的复杂性需要一个高效的质量体系。

在附录中也包括关于定货,运输与归还临床的补给,与其对应,并作为对药品临床管理规范进行补充的指南。

### 注

产品除了测试产品外,可能供应根据参与试验要求的安慰剂或比较产品。此类产品可能用于预防,诊断或治疗原因和/或需要保证恰当药品的支持或消除。其也可能按照方案用于诱发一个生理反应。这些产品不在研究医药产品的定义之内,但可由赞助人,或研究人提供者供应。发起人应该保证其符合批准的通告/要求来实施试验,并且,起具有符合试验目的的恰当质量,该目的正是在试验中对物料来源进行考虑的,其是否符合符合上市许可,是否对其进行过重新包装。推荐在该任务中质量授权人的忠告与参与。

## 术语

盲法	一方或多方对所进行治疗试验的不具体了解的一个过程。单盲通常指受试者未知,双盲通常指受试者,试验员,监督员,并在某些情况下,数据的分析人员不了解所分配的治疗。与所试验的药品相关,盲法的意义就是根据试验责任人的指示,有计划地用产品的标识来伪装一个产品。揭盲就是公开加盲的产品标识。
临床试验	何以人做为受试者为目的来发现或证实临床,药理学,和/或药效作用,研究产品的吸收,分布,和/或代谢与排泄,研究一个或多个药品和/或辨识任何的副作用,和/或以研究产品的安全性和/或有效性为目的。
比较产品	在临床试验中用作参照的一种研究中或销售产品(既,活性的控制)或安慰。
研究药品	正在试验或已经使用一个原料药或安慰剂的剂型作为临床试验参考,当使用或组合(配方或包装)与已经许可的剂型不同时,包括产品的上市许可,或用于没有许可的适应症,或用于对已经许可的剂型获得进一步的资料。
内包装	直接与药品或研究用药品相接触的容器或其它形式的包装。
研究人员	一个在试验现场对实施临床试验负责的人。如果试验由个体组成的团队在现场实施,研究人员是该团队的负责领导,并可称为首要研究员。
研究用药品的 制造企业/进口 商	在 2001/20/EC 指令的第 14.1 款下所提及的任何制造/进口许可持有人。
定单	加工,包装和/或运送一个特定单位数量研究药品的指示。
外包装	将内包装的容器置于起内的包装。
产品规格文件	一个参考文件,其包括或参考所包含的文件,起草研究药品详细的关于加工,包装,质量控制测试,批放行与运输所有必需数据。

随机	使用偶然要素来决定分配受试者治疗或控制组试验以便减少偏见的过程。
随机编码	一个列表，由随机分派每一个受试者的标识。
运输	运输与发送已经下定单的临床试验药品包装的操作。
发起人	负责临床试验的创始,管理和/或金融的个人,公司,机构或组织。

## 质量管理

1. 质量体系,经过设计,由制造企业或进口商设立并核实的,应给发起人用书面程序描述,考虑研究药品可以应用的 **GMP** 原则与指南。
2. 产品的规格标准与制造指示,可能在开发期间变更,但要保持对变更的控制与追踪。

## 人员

3. 应该适当对所有涉及到研究药品的人员培训这些类别产品的具体要求。
4. 质量授权人应该特别地对保证有一个符合本附件的质量体系负责,并且具有广泛制药开发与临床试验程序的知识。与研究药品认证相关的质量授权人指南在第 38 到 41 段给出。

## 厂房与设备

5. 可能对研究药品的毒性,效力与潜在敏感性没有全面了解,加强这方面的工作需要减小所有交叉污染的风险。厂房与设备的设计,在清洁后使用的检验/测试方法以及接受限度应当反映这些风险的性质。如果可能,应考虑战役性的工作。在决定所选择的溶剂时,应该考虑产品的溶解度。

## 文件

### 规格标准与指示

6. 规格标准(起始物料,内包装材料,中间体,半成品,成品),制造配方,加工与包装指示应该尽可能广泛现在的知识状态。在开发期间,对其应该定期地进行重新评估,如果需要进行更新。每个新的版本都应该考虑最近数据,现在使用的技术,药政与药典要求,并能够追踪先前的文件。任何的变更都应当根据书面的程序进行,其应当关注对产品质量,诸如稳定性与生物等效性,的影响。
7. 应当记录变更的原理,并且应当研究并记录产品质量变更与正在进行中的临床实验结果。

### 定单

8. 应当需要加工,和/或包装某数量单位,和/或其代表赞助人给制造企业的运输的定单。它应该是书面的(虽然其可能用电子方式传送),并足够精确以便避免任何含糊。其应该正式被认,如果可能参照产品规格标准文件及有关的临床试验方案。

### 产品规格标准文件

9. 产品的规格标准文件(见术语),应该按照产品开发所获得不断地进行更新,来保证与先前版本追踪性。其应该包括,或参考,下列文件:
  - 其始物料,包装材料,中间体,半成品与成品的规格标准以及分析方法;
  - 制造方法;
  - 中间控制测试与方法;
  - 已经批准的标签副本;
  - 如果可能,相关的临床实验方案与随机编码;

- 如果可能,与合同供方相关的技术协议;
- 稳定性资料;
- 储存与运输条件。

上述的列表并不是独有或无遗漏的。内容将会根据产品与开发的阶段而改变。数据应该以认证适应性评估为基础形成,并由质量授权人来放行具体的批号,因此该批信息对他/她是可读取的。当不同的制造步骤在不同的质量授权人所控制的地点实施时,在各自的活动地点分别保存相关的资料,是可以接受的。

#### 制造配方与加工指示

10. 对于每一制造操作或供应都应该清楚并适当地书面指示并书面的记录。如果一个操作不是重复发生,它可能不必需生产主配方以及加工指示。一旦获得上市许可,记录对于制作用语日常制造文件最后的版本特别地重要。
11. 产品规格标准中的资料将用于产生关于加工,爆炸,质量控制测试,储存条件与运输的详细书面指示。

#### 包装指示

12. 研究用药品通常给包括临床试验每一个受试者单独包装方式。将要包装单位数量应该在包装操作的开始之前指定,其包括质量控制与留样所必需的单位。应当充份协调,以便保证所考虑的每一个产品过程的每一个阶段所需要正确的量。

#### 加工,测试与包装批记录

13. 批记录应该保持充份的细节便于精确的决定后续的操作。这些记录应该包含任何有关注释,其用于证明所使用的程序,与做的任何变更,提高产品知识与制造操作的开发。
14. 批制造记录应该至少保存由第 91/356 号指令对于研究用药品所修订指定的时间。

## 生产

### 包装材料

15. 对规格标准与质量控制的核对应该包括防止因为由于不同批号的包装材料在外观上的变更无意揭盲措施。

### 制造操作

16. 在开发期间,应当对关键参数进行标识,中间控制首先用于对工艺控制。暂时的生产参数与中间控制可能从先前的经验进行推断,这包括从早期的开发工作多得到。小心考虑指定关键人员,以便确定必要的指示以及使其从生产中继续获得经验。参数的辨识与控制应当基于当时有效的知识进行证实。
17. 没有期望对研究用药品的生产工艺日常生产必要程度进行验证,但希望对房屋与设备进行验证。对于无菌产品,灭菌过程验证应该与已经上市许可产品相同的标准。同样地,如果需要,应当证明病毒灭活/除去以及其它的生物来源杂质,通过遵循科学原理以及有有效的指南在该方面所定义的技术,来保证生物技术产品的安全性。
18. 当批量小时,无菌过程的验证呈现特殊的问题;在这样的情况下,灌装的最大单位可能是生产中灌装的最大数量。如果可行,与另外的与模拟过程一致,较大单位量应当用培养基灌装来提供对得到结果较大的信心。灌装与封闭经常是手动或半自动操作,其对无菌体现出大的挑战,所以特别注意对操作者的培训,以及每一个操作者灭菌技术的验证。

### 比较产品适用原则

19. 如果对产品进行改良,应当有资料(例如,稳定性,溶出度比较,生物等效性)来证明这些变更没有显著改变原来产品质量特性。
20. 原包装比较产品所声明的有效期可能不能应用在这样的产品上,这些产品重新包装在不能提供等效的保护或与产品相容的容器中。发起人应当或代表发起人来决定诸如,适当的在某日期前用掉,考虑产品的性质,容器的特性与储存条件,这些可能有影响的条件。应当对这个日期进行证实并且一定不能在原包装的有效日期之后。有效期与临床试验期应当是相容的。

## 盲操作

21. 当产品被设盲时,应当有一个系统来保证达到盲的目的,并在可能情况下保持"盲"产品的标识,包括在设盲操作前的产品批号。同样在紧急情况下应当有产品的快速标识。

## 随机编码

22. 该程序应当描述产生,保密,分发,处理与保存任何在研究用产品包装上使用的随机编码,以及破译。应当保存适当的记录。

## 包装

23. 在包装研究用药品期间,在相同的包装线上相同时间可能必须处理不同的产品。通过使用恰当的程序,和/或,如果可能特殊设备,以及对相关员工的培训,必须使产品混淆的风险最小化。
24. 研究用产品的包装与粘贴标签与已经上市的产品相比较,似乎更复杂而且更容易出现错误(其也更难发现),特别是当"已经设盲"产品用相同的外观。用诸如标签平衡,清场,相应加强经过培训员工对中间控制核实来预防错误粘贴标签。
25. 研究用药的包装必须保证其在运输与在中途储存过程保持良好的状态。应能迅速识别在运输过程中对外包装的任何打开篡改行为。

## 粘贴标签

26. 表 1 概括所遵从的 26-30 条款内容。粘贴标签应当符合第 91/356 号指令对于研究用药修正要求。下列资料应当包含在标签上,除非可以说明其缺失的理由,例如,使用一个集中的电子随机系统:
  - (a) 发起人,合同研究组织或研究员的名字,地址与电话号码,(关于产品主要联络信息,临床试验与紧急揭盲);
  - (b) 药物剂型,给药途径,剂量,以及一旦开放试验,名字/标识与含量/药效;



- (c) 识别内容物与包装操作的批号,和/或,编码;
  - (d) 如果没有在其它地方给出,试验参考代码,标识,地点,研究员和发起人;
  - (e) 受试者的标识编号/治疗编号,及如果相关,到访者编号;
  - (f) 研究员名字(如果不包括在(a)或(d)中);
  - (g) 使用说明(可能参照活页或其它目的在于给受试者或管理产品人员的说明性文件);
  - (h) "仅供临床试验使用"或相似的文字;
  - (i) 储藏条件;
  - (j) 使用期限(在日期之前使用,有效期,或如果适用复验期),按照月/年的格式并以避免任何模棱两可的方式。
  - (k) 除了该试验产品的受试者不在家服用,"远离孩子接触"。
27. 如果受试者已经给出散页或卡中已经提供这些详细资料,并指示在所有时间都在其控制下,有关产品信息临床试验产品的紧急揭盲主要联系人的地址与电话,必须不出现在标签上。
28. 特别应使用研究用药品的国家官方语言。在第 26 条特别开列了内包装容器以及在外包装(除在第 29 与 30 条所描述的内包装容器以外)。关于内包装与外包装标签内容要求在表 1 中进行汇总。可能包括其它语言。
29. 当产品以内包装容器与外包装一道提供到受试者或药品管理人员时,外包装的详细内容开列在 26 段,下列的资料将包括在内包装容器标签上(或任何密封装置,其含有内包装容器):
- a) 发起人,合同研究组织或研究员的姓名;

- b) 药剂型,给药途径(可以排除固体口服制剂),剂量单位的量以及开放标签情况试验,名称/标识与含量/药效;
  - c) 内容与包装操作的标识用的批号/编码;
  - d) 如果在其它场合没有给出,用于标识试验,现场研究员与发起人的代码;
  - e) 受试者的标识号码/治疗号码,以及如果相关到访者号码。
30. 如果内包装采用泡罩或小单位,如安瓿,在第 26 段所要求不能展示,外包装应当提供带详细的标签。尽管如此,内包装容器应含有下列:
- a) 发起人,合同研究组织或研究员的姓名;
  - b) 给药途径(可以排除固体口服制剂),剂量单位的量以及开放标签情况试验,名称/标识与含量/药效;
  - c) 内容与包装操作的标识用的批号/编码;
  - d) 如果在其它场合没有给出,用于标识试验,现场研究员与发起人的代码;
  - e) 受试者的标识号码/治疗号码,以及如果相关到访者号码。
31. 可能包括符号或象形图来明确某些上述提到的资料。可以展示其它的信息,警告,和/或操作指示。
32. 对于在第 201/20/EC 号指令第 14 款所规定的特性临床试验,应当在原包装上加上下列细节,但不应该使原来的标签不明显:
- i) 发起人,合同研究组织或研究员的姓名;
  - ii) 用于标识试验现场,研究员与受试者的代码;

33. 如果有必要来变更在某日前使用的日期,应当将另外的标签固定在研究用药品上。该新的标签应当说明新的在某日之前使用的日期,并重复其批号。其可能覆盖在老的在某日之前使用日期上,但由于质量控制的原因,不能覆盖原来的批号。该操作应该在一个经过适当认可的制造现场实施。无论如何,要证明,其可能在研究现场由或在临床试验现场药师,或其他健康保健专家按照国家有关规定监督下实施。如果没在经过恰当培训的临床试验监督下,其不能够实施。该操作应该符合 **GMP** 原则,具体以及标准操作规程,如果可能在合同下实施,并且由第二个人来复核。该附加的标签应当正确记录在临床试验文件与批记录中。

## 质量控制

34. 因为工艺没有标准化或者全面验证,测试对于保证每一批都符合其规格标准就很重要。
35. 质量控制应该按照产品规格标准文件来实施,并符合第 2001/20/EC 号指令的第 9(2)款要求。应当实施对盲法有效性的核实,并记录。
36. 每一批研究用药的样品,包括已经设盲的产品,应该按照第 91/356 号指令为对研究用药品的修正的时间进行保存。
37. 应当考虑从每一个包装使用/试验期间直至完成临床报告的留样,以便在万一发生情况时能确认产品的标识,并作为对矛盾的研究结果调查的一个部分。

## 批放行

38. 在质量授权人证明符合第 2001/20/EC 号指令的第 13.3款(参考第 39 段)前,不能放行研究用药品(参考第 43 段)。如果适用,质量授权人应该考虑在第 40 段中列出的要素。
39. 与研究用药品相关的质量授权人责任受到不同情况的影响,这些情况参考如下。表 2 总结了最常需要考虑情况的要素:
  - a) i) 产品在欧盟制造但无欧盟上市许可:责任在第 2001/20/EC 号指令第 13.3(a)款所规定。

- a) ii) 产品来源于欧盟开放市场,符合第 2001/83/EC 号指令的第 80(b)款,并有欧盟上市许可,无论制造来源如何:责任已经在上述描述,然而,认证范围可能限于保证产品符合通知/许可授权要求以便实施试验与后续为设备,试验特殊包装及标签为目的的加工。产品规格标准文件将会同样地在范围方面受到限制(见到 9)。
- b) 品直接地从一个第三国输入:其责任第 2001/20/EC 号指令的第 13.3(b)款所规定。如果研究用药品从第三国输入,该产品有欧盟与该国之协议,诸如,相互承认协议(MRA),等同的 GMP 标准来支撑此类协议。如果没有互认协议,质量授权人应当通过对制造企业所应用质量体系的认识来确定是否与 GMP 标准等同。这认识通常是通过参与对制造企业的审计而获得。在两种情况下,质量授权人可以在由第三国制造企业提供的文件基础上来进行证实(见 40)。
- c) 对于输入的比较药品,如果不能获得用来证明每批所制造的产品与 GMP 标准等同的足够保证时,质量授权人的责任在第 2001/20/EC 号指令第 13.3(c)款所规定。

40. 如果可能,对每一批在放行前的评估认可可能包括:

批记录,包括控制报告,中间过程测试报告与放行报告证明符合产品规格标准文件,定单,方案以及随机编码。这些记录应该包括所有偏差或策划的变更,以及后来额外的核对与测试,以及根据质量体系应当由授权人所完成的与签署的工作;

生产条件;

设施,工艺与方法的验证状态;

成品包装的检验;

如果有关,在输入后的任何分析或测试结果;

稳定性报告;

来源和储藏与运输条件的核实;

关于制造企业质量体系的审计报告;

输出国官方制造企业许可制造输出研究用药品或对照产品的文件证明;

如果相关,药政法规要求的上市许可,应用的 **GMP** 标准,以及官方对 **GMP** 符合性的核实;

质量授权人觉察到与批质量相关的所有其它因素。

上述要素的相关性受到产品原产国的影响,制造企业,产品上市状态(在欧盟或第三国,有或没有上市许可)以及其开发阶段。

当证实该批与按照第 **2001/20/EC** 指令第 **9(2)**款通知资料一致性,发起人应保证质量授权人所考虑的要素。见 **44**。

41. 如果研究用药的制造与包装在不同的现场由不同的质量授权人进行监督,如果适用,应当遵守在附件 **16** 中开列推荐的 **GMP** 指南。
42. 如果,许可与当地药政法规一致,这些药政法规允许在研究现场包装或粘贴标签,由临床试验药师,或其它健康专业人士实施或监督,质量授权人不需要上述活动。不过,发起人有责任来保证对这些活动进行充分地记录,并且符合 **GMP** 原则,并应当寻求质量授权人关于这方面的忠告。

## 运输

43. 研究用药品的运输应当按照发起人给的指示,或代表发起人下答的运输指令实施。
44. 研究用药品应当保持在发起人的控制之下,直到完成两步放行程序之后:由质量授权人进行认证;按照第 **201/20/EC** 号指令的第 **9** 款(临床试验开始)要求放行。发起人应该保证其与质量授权人所考虑的详细要求相符合。应当对放行进行记录,并且相关的试验文件由发起人,或代表发起人保存。

45. 在研究用药品运输到研究现场前,应当安排适当有责任人员进行解码。
46. 应当保留由制造企业或输入人进行运输的详细盘点。应该特别注意收件人标识。
47. 试验用药品从一个试验现场转移到另外一个应当例外。此转移应该按照标准复操作规程进行。产品在制造企业控制之外的历史,举例来说,应当审核在原试验现场的试验检测报告与储存条件记录,作为对产品转移适用性评估的一个部分,并且应当探寻质量授权人的忠告。产品应该送回到制造企业者,或另外一个经认可制造企业进行重新粘贴标签,如果需要经过质量授权人的认证。应该保留记录并保证完整的可追踪性。

## 投诉

48. 应当对在制造企业或输入人与发起人(如果不同)之间对任何实施关于有关可能由产品质量投诉调查结论进行讨论。这应该涉及到质量授权人及对相关试验负责的人员,以便评估对试验,产品开发以及对受试者任何潜在的影响。

## 召回与退回

### 召回

49. 检索研究用药品的程序以及对检索的记录应当得到发起人的同意,如果与制造企业或输入人不同,要与其进行协调。研究人员与监督人员需要了解其在检索程序中的义务。
50. 发起人应该确保使用在临床试验的任何对照品或其它治疗药品的供应企业应当有一个沟通系统,,以便发起人能够召回任何供应的产品。

### 退回

51. 研究用药应当按照发起人所确定的条件,具体按照已经批准的书面程序退回。
52. 应当对退回的研究用药进行明确的标识,并储存在一个恰当控制,专用的区域。应当保存退回药品的盘点记录。

## 销毁

53. 发起人有责任对不用,和/或退回的研究用药品进行销毁。在没得到发起人书面授权前,不能销毁研究用药。
54. 应当对每一个试验现场与每一个实验期间所交付,使用与回收的产品量进行记录,由发起人或代表发起人进行平衡与证实。实施对未使用研究用药的销毁应当在对试验现场与试验期间的任何差异调查后,并进行满意的解释以及接受平衡后。对销毁操作记录应当以所有考虑到的操作都记录在案方式进行。该记录应该由发起人保存。
55. 当销毁研究用药时,应当给发起人提供签署日期的证明,或销毁收据。这些文件应该清楚地标识,或能追踪到所涉及到的批号,和/或患者编号,以及实际销毁的数量。

表 1.标签详细汇总(§26 至 30)

- a)发起人,合同研究组织或研究员的名字,地址与电话号码,(关于产品主要联络信息,临床试验与紧急揭盲);
- b)药物剂型,给药途径,剂量,以及一旦开放试验,名字/标识与含量/药效;
- c)识别内容物与包装操作的批号,和/或,编码;
- d)如果没有在其它地方给出,试验参考代码,标识,地点,研究员和发起人;
- e)受试者的标识编号/治疗编号,及如果相关,到访者编号;
- f)研究员名字(如果不包括在(a)或(d)中);
- g)使用说明(可能参照活页或其它目的在于给受试者或管理产品人员的说明性文件);
- h)"仅供临床试验使用"或相似的文字;
- i)储藏条件;
- j)使用期限(在日期之前使用,有效期,或如果适用复验期),按照月/年的格式并以避免任何模棱两可的方式。
- k)除了该试验产品的受试者不在家服用,"远离孩子接触"。

一般情况  
外包装与内包装容器(§26)

详细资料

a<sup>10</sup>至 k

内包装  
当产品以内包装容器与外包装一道提供(§29)<sup>11</sup>

a<sup>12</sup> b<sup>13</sup> c d e

内包装  
采用泡罩或小单位(§30)<sup>11</sup>

A<sup>12</sup> b<sup>13,14</sup> c d e

<sup>10</sup> 如果受试者已经给出散页或卡中已经提供这些详细资料,并指示在所有时间都在其控制下,有关产品信息临床试验产品的紧急揭盲主要联系人的地址与电话,必须不出现在标签上(§27)。

<sup>11</sup> 当外包装详细在第 26 款。

<sup>12</sup> 关于产品主要联络信息,临床试验与紧急揭盲不需要包括。

<sup>13</sup> 给药途径可以排除固体口服制剂。

<sup>14</sup> 药品剂型与剂量单位可以忽略。



表 2.产品批放行

考虑要素	产品在欧盟生产		产品从第三国输入		
	产品在欧盟制造没有上市许可	产品有上市许可并已经上市	产品没有欧盟上市许可	产品有欧盟上市许可	对照产品不能用文件证明每批至少按照等同于第 91/356/EEC 号指令制造
临床试验过程前					
a)运输储存条件	是				
b)所有相关要素(1)显示每批已经制造或放行:  按照第 91/256/EEC 号指令标准  至少等同第 91/256/EEC 号指令标准	是  -	<div></div> <div></div> <div></div>	(2)  是	<div></div> <div></div> <div></div>	
c)文件显示每批已经在欧盟按照欧盟 GMP 要求放行(参考第 2001/83/EC 指令第 51 款),或文件显示产品可以从欧盟市场得到并按照第 2001/83/EEC 号指令第 80(b)款获得。	<div></div> <div></div> <div></div>	是	<div></div> <div></div> <div></div>		
d)文件显示产品可以在当地市场获得,并文件建立信心当地使用的上市许可药政要求。	<div></div> <div></div> <div></div>			是	
e)按照下列实施分析结果,测试与核实来评估输批号质量:  上市许可要求(见第 2001/83/EC 号指令第 51b 款,或  产品规格标准文件,定单符合药政官方 9.2 款  当分析与测试不在欧盟实施,应当对其进行证实并且质量授权人必须证明其实施的 GMP 标准至少要等同于第 91/356/EEC 号指令。	<div></div> <div></div> <div></div>		-  是  是	是  -  是	-  是  是
临床试验过程后					
f)增加临床实验前的评估,所有进一步相关的因素(1)显示每批已经按照下列标准对盲法的目的进行加工,试验特殊包装,粘贴标签:  第 91/356/EEC 指令,或  GMP 标准至少要等同于第 91/356/EEC 号指令。	是  -		(2)  是		

(1) 这些要素已经在第40段汇总。

(2) 当产品有上市许可申请或相似的安排,应用等同的GMP标准。

(3) 所有第 2001/20/EC 号指令第 9(2)款要求的资料,应当在放行该批号进行证实的质量授权人所考虑的要素一致。

## 附录 14-源于人血或血浆药品<sup>15</sup>制造

### 原则

按照第 75/318/EEC 号指令<sup>16</sup>,对于源于人血或血浆的生物药品,起始物料包括来源于细胞或包括血与血浆的液体。源于人血或血浆的药品由原料的生物特性其具有某些特定的要素。例如,传输疾病因素,尤其病毒,可能污染原料。这些产品安全性因此依赖对原料的控制以及其来源,同样也依赖后续的制造过程,包括病毒的除去与灭活。

除非另有声明,本 GMP 指南的总则适用于源于人血或血浆药品。一些附件同样也适用,例如,无菌药品制造,电离辐照在药品制造中应用,人用生物药品的制造,以及计算机化系统。

因为成品的质量受到其制造所有的步骤影响,其包括血液或血浆的采集,所有的操作必须符合一个恰当的质量保证体系,以及现行的 GMP。

由于第 89/381/EEC 号指令,采取必需措施来防止传染病的传播,应当应用欧洲药典关于血浆成分与源于人血液与血浆的药品要求以及标准。这些措施将也包含 1998 年六月 29 日由欧盟议会推荐的"血液与血浆供体稳定性以及在欧共同体献血筛选(98/463/EC)"<sup>17</sup>,欧洲理事会推荐(参见"Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components",欧洲理事会发布),以及世界卫生组织(参见专家委员会关于生物标准化报告,WHO 技术报告系列 840,1994)。

本附件应当与 CPMP 批准的特殊指南"Note for guidance on plasma-derived medicinal products (CPMP/BWP/269/95 rev.2)",在"The rules governing medicinal products in the European Community"系列的 Volume 3A 的 "Virus validation studies: the design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses",以及"Contribution to part II of the structure of the dossier for applications for marketing authorization-control of starting materials for the production of blood derivatives"(III/5272/94)共同阅读。

这些文件经常地进行修订,应当参考最后修订的版本。

该附件的规定适用于源于人血或血浆药品。其不含盖用于他们不包输液用的血

<sup>15</sup> 欧盟理事会1989年六月14日第89/381/EEC号指令扩展了第65/65/EEC与75/319/EEC号指令的范围,类似法律,规范或管理措施等关于专利药品中源于人血液或血浆药品的(OJ No L 181 of 28.6.1989)。

<sup>16</sup> 欧盟理事会1975年五月20日第75/318/EEC号指令类似成员国的法律关于分析,药理毒性与临床标准以及关于药品测试方案(OJ No L 147 of 9.6.1975, p. 1)最后由欧盟理事会第93/39/EEC号指令修正(OJ No L 214 of 24.8.1993, p. 22)。

<sup>17</sup> O.J. L 20321.7.1998 p. 14

液成分,这是因为其现在的欧盟指令还没有含盖。然而,这些规定可能用于这些成分,并且官方可能要求符合这些指南。

## 术语

血液	从单一供体采集的全血并经过加工成输液或进一步制造。
血液成分	血液的治疗成分(红血球,白血球,血浆,血小板),其可以通过离心,过滤与冷冻使用通常的血库方法制备。
源于血或血浆药品	与第 89/381/EEC 指令给出的定义相同。

## 质量管理

1. 质量保证应当覆盖药品的所有阶段,从采集(包括献血者的选择,血袋,抗凝剂与测试包)到储存,运输,加工,质量控制以及成品的销售,所有都必须符合在本附件开始的原则。
2. 作为制造药品原料的血或血浆应当由组织进行采集,并 3.在经过官方检查并批准的实验室中进行测试。
3. 作为制造药品原料的血与血浆者适应性的程序,以及对这些供体的测试结果都应当有采集作为药品制造原料用的部门进行记录。
4. 应当以任何与质量规范出现的偏差都应当进行检测的方式来实施对源于人类的血或血浆药品质量的监测。
5. 已经退回未使用的源于血浆的药品通常不能重新发放(参看 GMP 指南的 5.65 点)。

## 厂房与设备

6. 用于采集血液和血浆的房屋应当具有适合的大小,建造与位置要适合其恰当的操作,清洁与维护。血液与血浆的采集,加工与测试不应当在上述区域实施。应该有适当与供体面谈的设施,以便这些面谈在私下进行。

7. 制造,采集与测试的设备应当经过设计,确认并维护以便适合其预期的目的,并且不应该呈现任何的危险。应当定期的实施维护与校验,并按照制订程序进行记录。
8. 在制备源于血浆药品,所使用的病毒灭活或除去程序以及步骤应当防止已经处理的与未经处理物料之间的交叉污染;已经处理过的产品应当使用专用的厂房与设备。

## 血与血浆采集

9. 需要有一份在源于人血液与血浆药品制造企业与血液/血浆采集机构或负责采集的组织之间的标准合同。对标准合同内容的指南在"Contribution to part II of the structure of the dossier for applications for marketing authorisation - control of starting materials for the production of blood derivatives (III/5272/94)"中提供。
10. 每个供体在接待与穿刺前必须进行肯定的辨识;参看欧洲理事会在 1998 年六月 29 日推荐对于血液与血浆供体稳定性与对血液供体筛选的欧盟文件 (98/463/EC)<sup>18</sup>。
11. 应当明确定义给供体的皮肤进行消毒的方法,并显示其有效。然后,一直使用该方法。
12. 供体编号的标签必须进行重新辨识,以便保证血液包装,样品试管以及供体记录是一致的。
13. 在采集血液与血浆前,应当检查所使用的血袋与血液成分分离系统是否损坏或被污染。为了保证可追踪性,应当记录血袋的批号与血液成分分离系统。

## 可追踪性与采集后的措施

14. 当为了完全保密的原因,必须有一个系统,其能够对每一个供体的追踪途径,即可以供体向前,也可以从成药品向回追踪,包括顾客(医院或健康保健专家)。其通常是客户来负责辨识受体。
15. 采集后措施:骤描血液/血浆采集组织与制造/分离设施交互信息系统的标准

<sup>18</sup> O.J. L 20321.7.1998 p. 14

操程序应当设置其互相通知,下列供体:

- 发现供体不符合相关的供体健康标准;
- 从一个供体发现病毒标记阴性后续供体中发现一个供体任何病毒标记是阳性;
- 发现病毒测试标记没有按照规定的程序进行;
- 由于试剂通过源于血浆产品潜在的传播(HBV,HCV,HAV 以及其它非 A,非 B,非 C 的肝炎病毒 HIV 的 1 与 2,以及其它按照现在知识的其它试剂);
- 供体发展成古兹菲德-雅各氏病(CJD 或 vCJD);
- 血或血液成分的接受方在输液后感染,其意味或可以追溯到供体。

应当按照标准操作程序记录上述任何事件后步骤。对以前至少六个月前的最后的阴性供体进行追溯。如果发生上述的任何事件,应当总是要对批文件实施重新评估。应当仔细地考虑对给出的批撤回的需要,所考虑的标准如所设计的传递试剂,库大小,供应与血清转化的期间,产品的性质以及其制造方法。当显示捐献给血浆库东西已经感染 HIV 病毒或 A,B 或 C 肝炎,这时应当给出涉及到相关的官方负责来授权药品与公司的审核继续制造从受牵连或撤回产品。更具体的指南已经在现行 CPMP 的源于血浆药品指南统治。

## 生产与质量控制

16. 在任何的血和血浆捐献之前,或任何源于此产品,放行用于发放,和/或分离,应当对其进行测试,使用经过验证的测试方法具有适用的灵敏度与专属性,为特定疾病的下列标记-传输因素:
  - HBsAg;
  - HIV-1 与 HIV-2 的抗体;
  - HCV 的抗体。

必须拒绝已经确认阳性的库。

19. 只有源于血浆库经过测试并通过核酸扩大技术(NAT)无 HCV-RNA 反应,使用经过验证的测试方法有适当的灵敏度与专属性的批才能放行。
20. 需要测试病毒,或其致病因子,应该考虑对至病因子的正新兴的知识与可用的恰当测试方法。
21. 用于库存与分离在单一单位血浆上的标签必须符合欧洲药典个论提供的“Human plasma for fractionation”,并至少带有捐献的标识码,采集组织的名称与地址,或有责任的输血服务,容器批号,储存温度,血浆的总体积或总重量,使用的抗凝剂类型,以及采集和/或分离的日期。
22. 为了使用于分离的血浆受微生物污染或引入外来物质风险最小,解冻与重新组合应当在至少 D 级清洁区实施,穿戴适当的服装并带面罩以及手套。应当对开袋,组合与解冻的方法进行定期的监控,例如,测试生物负荷。清洁室所要求的所有其它处理,应当确认其符合欧盟 GMP 指南的附件 1。
23. 应当有对经过病毒除去或灭活的产品或中间体明确区别那些没有经过这些处理的方法。
24. 除去病毒或对病毒进行灭活方法验证不应当在生产设施上进行,其目的是不给日常制造带来被这些在验证中所使用的病毒污染的风险。

#### 留样

25. 如果可能,每一个捐献的样品都应当储存以利于任何所需要的回顾程序。其通常有采集机构来负责。每一库血浆的样品应当储存在适当的条件下,至少到成品有效期后与最长保存期限后一年。

#### 处理不合格的血液,血浆或中间体

26. 应该有助于安全并有效处理血液,血浆或中间体的标准操作程序。

## 附录 15-确认与验证

### 原理

1. 本附件描述了确认和验证的原理,适用于医药产品的生产者。这是 **GMP** 指导生产者明确他们整个操作中哪些是需要对其进行控制的关键方面。在设施,设备和工艺等,对产品质量会产生重大影响的改变需要进行验证。风险评估用来进行验证的未来预测。

### 验证计划

2. 所有验证活动都要进行规划。验证计划的关键组成部分应该明确定义并在验证主计划(VMP)或类似文件中写明。
3. VMP 是一个简短,简明而清晰的综述性文件。
4. VMP 应该至少包括以下资料:
  - (a) 验证方针;
  - (b) 验证组织机构;
  - (c) 需要验证的设备,系统,仪器,工艺的汇总;
  - (d) 文件模版:制定草案和报告的模版;
  - (e) 计划和时间表;
  - (f) 变更控制;
  - (g) 引用已有文件。
5. 如果项目庞大,则需要制定分开的验证主计划。

## 文件

6. 应该制定一份书面草案来指导确认和验证工作的实施。该方案要进行审核和批准。该方案要写明关键步骤和可接受标准。
7. 制定确认和/或验证方案的交叉引用对照报告,来对所得结果进行总结,对任何观察到的偏差进行评论,以便得出必要的结论,包括推荐进行必要变更以改正缺陷。在该计划中定义的任何变更都应该有书面记录,并应有合理的解释。
8. 当确认完成后,要对其验证和确认的书面版本进行正式的发放。

## 确认

### 设计确认

9. 一台新仪器,新系统或者新设备的第一个验证步骤应该是设计确认(DQ)。
10. 设计与 GMP 要求是否符合要进行实例证明并编写成文件形式。

### 安装确认

11. 安装确认(IQ)用于新的或者改造后的设施,系统和设备。
12. IQ 应该包括以下内容,但不局限于此:
  - (a) 设备,管道,设施和仪器的安装要符合其图纸和标准要求;
  - (b) 收集和整理供应商的操作说明书以及维护资料;
  - (c) 校验要求;
  - (d) 材质确认。



## 运行确认

13. 运行确认(OQ)在安装确认之后进行。
14. OQ 应该包括以下内容,但不局限于此:
  - (a) 从工艺,系统和设备常识中发展而来的检查;
  - (b) 检查应包括条件要求或者一组围绕操作限度上下限的条件,有时要包括"最差情况"的条件。
15. 一份完整的成功的运行确认应该包括结论性的校正,操作和清洁程序,操作者培训和预防性维护要求。此步骤的完成相当于允许设施,系统和设备正式"发放"。

## 性能确认

16. 性能确认(PQ)应该在安装确认和运行确认成功完成的基础上进行。
17. PQ 应该包括以下内容,但不仅限于此:
  - (a) 使用生产材料,经确认的代替品或者模拟产品的,从工艺,系统和设备常识中发展而来的检查;
  - (b) 检查应包括一个条件或者一组围绕操作限度上下波动的条件。
18. 尽管 PQ 被描述为一个独立的活动,但是在某些情况下它会与 OQ 结合起来。

## 已建立(使用中)设施,系统和设备的确认

19. 必须有证据支持和证明操作设备关键变量的操作参数和限度。另外,校准,清洁,预防性维护,操作程序和操作者培训程序和记录也要以文件形式记录。

## 工艺验证

### 概述

20. 本章所列要求和原理适用于药品剂型生产者。本章涵盖了新工艺的最初验证,改良工艺的后续验证和重新验证。
21. 工艺验证通常应该在医药产品分发销售(预验证)前完成。如有例外情况使工艺验证不能如期进行,则必须在日常生产过程中进行验证(同步验证)。使用中工艺有时也应该进行验证(回顾性验证)。
22. 所使用的设施,系统和设备应事先经过确认,而且使用的分析测定方法也要经过验证。验证工作中的相关人员都要进行过良好的培训。
23. 设施,系统,设备和工艺应该定期进行评估检测以确保其运行仍然在正常允许的状态下。

### 前瞻性验证

24. 前瞻性验证包括以下内容,但不仅限于此:
  - (a) 工艺简短描述;
  - (b) 所考察的关键工艺步骤的总结;
  - (c) 所使用的设备/设施(包括测量,监视,记录仪器),以及各自的校正情况的列表;
  - (d) 发放成品标准;
  - (e) 适宜分析方法列表;
  - (f) 被提倡的过程中控制以及其可接受标准;
  - (g) 适宜的必要的附加测试,包括可接受标准,分析验证;

- (h) 取样计划;
- (i) 记录和评估结果的方法;
- (j) 功效和责任;
- (k) 提议的时间表。

- 25. 在常规条件下,使用该已确定的工艺(包括指定的成分)可能生产出一系列批次的最终产品。理论上讲,工艺运行执行的次数和观察到的结果,应该足以建立变化和趋势的普通范围,并足以提供较为充足的评估数据。所以通常意义上接受三个连续的,最终参数均合格的批次/运行,可以作为对于工艺的验证。
- 26. 工艺验证批次的生产规模应该与已定的工业生产批次相同。
- 27. 如果该验证批次要进行销售或者供应,则其生产的条件要完全符合 **GMP** 要求,并要包括令人满意的验证结果和销售批准。

#### 同步验证

- 28. 在特殊情况下可以接受在常规生产开始之前没有完成验证的情况。
- 29. 关于进行同步验证的决定,必须要有权威人士进行决策,文件性证明以及批准。
- 30. 对于同步验证的文件要求与预验证相同。

#### 回顾性验证

- 31. 回顾性验证仅适用于已经完善的工艺,对于近期在产品组成,操作程序或者设备方面有过变更的情况是不适用的。
- 32. 该工艺验证应该以历史数据为基础。有关步骤要求制定详细方案和数据回顾结果的报告,以便得出结论和建议。

33. 该验证的数据来源应该包括——但是不局限于:批处理和包装记录,工艺工职流程图,维护保养记录表,人员变更记录,加工能力研究,成品数据,包括趋势卡片和耐储存性结果。
34. 用于回顾性验证的批次,必须在所有回顾期间生产的批次中选择具有代表性的批次,包括任何没有达到标准的批次,并且在数量上应该足以示范工艺过程的一致性。也许需要进行保留样品的额外测试,以得到必要数量或种类的数据来回对工艺进行回顾性的验证。
35. 对于回顾性验证,通常要对 10 到 30 个连续批次的数据进行检查来评估工艺的一致性,如果可以证明正确性,那么也可以使用稍少的批次进行。

#### 清洁验证

36. 清洁验证是为了确保清洁程序的有效性而进行的。对于产品残留物清除,清洁剂和微生物污染的限度选择,理论上应该以相关原料为基础。这些限度应该是可以达到的并且是可以被证实的。
37. 应该使用经确认的,对于检测残留物或污染物具有灵敏度的分析方法。每一种分析方法的检测限度应该足够灵敏来检测出符合可接受标准要求的残留物或污染物。
38. 一般情况下,仅仅对于和产品接触的设备表面需要进行清洁验证。也要考虑到非接触部分。要对使用清洁间隔以及清洁再使用间隔进行验证。清洁间隔和方法应该是确定的。
39. 对于相似产品和工艺的清洁程序,选择相似产品和工艺具有代表性的范围是可以接受的。当考虑到关键结果时,可以利用"最坏情况"来进行单独的验证研究。
40. 应该使用典型的连续三次清洁程序并保证结果成功,以证明该方法是经过验证的。
41. "一直试直到干净为止"这种作法在清洁验证中是错误的。
42. 当要被清除的物质有毒或者存在危险性时,要使用产品而非该物质本身,产品同该物质具有相似的物理化学特性。

## 变更控制

43. 如果有原料,产品组成,工艺设备,加工环境(或场地),生产方法或检测或任何其他可能对产品质量或者工艺重现性产生影响的变更时,已定要有相应的书面指导处理程序。变更控制程序应该确保足够的支持数据的一致性以显示经过修订的工艺可以保证生产出符合要求质量的产品和规定标准的组成。
44. 所有可能对产品质量或工艺重现性产生影响的变更应该正式进行提出,写成文件并被接受。应该对生产设施,系统和设备的变更中可能存在的冲突进行评估,包括风险分析。对于重新确认和重新验证范围的要求应该事先确定。

## 再验证

45. 设施,系统,设备和工艺,包括清洁,应该定期进行评估已确保其各自情况是符合标准要求的。如果验证方面没有明显的变更,设施,系统,设备和工艺达到了要求,则对其进行审核后重新验证就算完成了。

## 术语

与确认和验证有关的,在欧共同体指导 **GMP** 术语表中没有列出,但是在附件中使用的词如下所示:

### 变更控制

有资格代表恰当的学科评审可能影响验证过的设施,系统,设备或工艺状态预期或实际变更的一个正式系统。预期测定需要的措施,其保证并记录系统处于保持验证的状态。

### 清洁验证

清洁验证是用一套文件来证明用于药品生产的设备已经通过了清洁程序。

### 同步验证

用于销售的产品生产过程中进行的验证。

### 设计确认(DQ)

本文件确认所提供的设施,系统和设备的设计是与预期要求一致的。

### 安装确认(IQ)

本文件确认设施,系统和设备的安装或改进是完全根据批准的设计和生产商者的推荐所进行的。

### 操作确认(OQ)

用文件确认安装或改进的设施,系统和设备,表现失重按照预先规定的操作范围进行。

### 运行确认(PQ)

用文件确认安装连接好的设施,系统和设备,在经过批准的工艺方法和产品标准基础上,可以有效并可重复性的运行。

### 工艺验证

用文件证明该工艺,在规定参数下操作,可以有效并重复性良好的运行,并可以生产出符合预期标准和质量要求的产品。

### 前瞻性验证

销售用产品生产之前进行的验证。

### 回顾性验证

以积累的生产,检验和控制批次数据为基础的,已经上市产品的工艺验证。

### 再验证

一个重复性的工艺验证,用来保证符合变更控制程序的工艺/设备方面的变更不会对工艺性质和产品质量产生负面影响。

### 风险分析

评估和确定设备或工艺的功能性临界参数的方法。

### 模拟产品

在验证中,同产品的物理或化学性质(例如粘度,粒径,pH 等)相似的材料。许多情况下可以用安慰剂产品批来代替。

### 系统

一组具有相同目的的设备。

### 最坏情况

指的是一个或一组围绕工艺限度和环境标准上下限波动的范围,包括标准操作程序,并包括相对理想条件下的产品或工艺失败的最大机会。这样的条件不一定会引起产品或工艺的失败。

## 附录 16-质量授权人认证与批放行

### 1. 范围

- 1.1 本 GMP 附录系欧共体(EC)或欧洲经济区(EEA)质量授权人(Q.P.)为药品生产企业的产品或出口产品签发药品证书和在放行产品的指南。相关立法规定见欧共体法令 2001/83/EC 第 51 款或法令 2001/82/EC 第 55 款条。
- 1.2 本附录还包括这样一些特殊情况,即当一个产品不同的生产步骤或不同的测试不在同一处完成,或由不同的企业承担,以及一批中间产品或一批待包装产品分为数批成品的情况。此外,附录还包括欧盟与第三国无互认协议条件下,从第三国进口到 EC/EEA 药品的放行。本指南也适用于临床试验用药品,相关法规的具体规定及其差异,参见 GMP 指南附录 13。
- 1.3 本指南既没有对法规允许的所有可能的方法都作详细的阐述,也没有对官方检验机构根据法令 2001/83/EC 第 11 款 5.4 和 109<sup>19</sup>及 110 放行某些血液和免疫产品进行讨论。
- 1.4 产品注册资料规定了批产品放行的基本要求。本附录的内容不超越产品注册资料的要求。

### 2. 原则

- 2.1 只有经质量授权人出具药品合格证明后,每批药品方可在欧共体及欧洲经济区(EC/EEA)销售或出口。
- 2.2 以这种方式放行药品的目的如下:
  - 确保批产品投放市场前,产品已按注册要求,欧盟的 GMP 及指导方针或按互认协议第三国等效的 GMP 要求生产,检验和复核;
  - 如需要对一批有缺陷的产品进行调查,或召回一批产品时,保证能方便地查明放行该批产品的质量授权人及相关记录。

<sup>19</sup> As amended by Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council of 27 January 2003 setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood components and amending Directive 2001/83/EC (OJ L 33, 8.2.2003, p.30)



### 3. 简介

- 3.1 批产品的生产,包括质量控制可以在不同的地方,由不同的企业完成,但每步操作都要按产品注册资料的要求,GMP 及成员国的法律进行。质量授权人在出具药品合格证书,放行产品前应考虑这些因素。
- 3.2 然而,从制药企业实际情况看,质量授权人通常不可能一个人深入到生产的每步操作,因此,他出具产品合格证明在一定程度上依赖于其他人的建议和各种决定。他应从个人掌握的信息,或从他认可的质量体系中其它质量授权人对质量系统的确认,在保证这种信赖有良好基础的条件 下出具合格证明。
- 3.3 当生产的一些步骤在第三国进行时,仍要求按产品注册资料要求生产及检验,药品生产企业须按所在国法律批准,且至少遵循与欧共体等效的 GMP 标准。
- 3.4 本附录某些术语有特定的意思,详见术语。

### 4. 通则

- 4.1 一批产品在放行前,可能在不同的地点进口,进行生产,测试和仓储等不同步骤的操作。每一地点应经一项或多项生产操作的批准,并至少配置一名质量授权人。不管有多少地方参与生产过程,质量授权人应全面关注每个批的正确生产,出具证明,放行产品。
- 4.2 一个产品不同批的进口,生产和放行可能在欧洲经济共同体/欧洲经济区的不同地点。例如欧盟上市许可证注明产品放行地可能不止一个成员国,一个成员国的上市许可证也可以注明多个产品放行地。在这种情况下,药品生产企业和每个批准放行产品的点,应能鉴别任何具体批的放行点及负责放行该批产品的质量授权人。
- 4.3 质量授权人可根据他对生产设施及规程的了解,根据生产设施相关人员及质量系统的专家意见,出具产品合格证明。此外,他也可根据一个或数个质量授权人对生产中间步骤的确认出具证明,但生产企业所采用质量系统须经过他的认可。

其它质量授权人的确认应有文件记录,确认的内容应十分明确。应有一个书面协议书,对这种确认方式做出系统的规定。

- 4.4 只要某一质量授权人希望采用其它质量授权人确认的方式时,就须有上述书面协议。协议应符合 **GMP** 指南第七章的要求。出具产品合格证明的质量授权人应确保核实协议的内容正确无误。这类协议应有适当的形式;就同一公司的内部而言,可采用标准操作规程的形式,如系不同公司之间,即使他们属同一集团,也应有公司之间的正式协议。
- 4.5 协议应包括待包装产品或中间产品供方的责任,即向需方通报任何偏差,质量标准不合格的检测结果,不符合 **GMP**,调查处理和用户投诉的责任,或质量授权人应考虑的有关其它相关事宜的责任。
- 4.6 当使用计算机系统记录检验证书并放行产品时,相关特别注意事项见附录 11。
- 4.7 在欧洲经济共同体/欧洲经济区,由质量授权人放行的批,如只在欧洲经济共同体/欧洲经济区销售,则同批产品不需要重复放行。
- 4.8 尽管对出具合格证明及放行产品作了多种具体安排,一旦批产品质量缺陷可能导致危险时,始终应能追溯查明所有这类产品并及时召回。

## 5. 欧洲经济共同体及欧洲经济区制造产品批测试与放行

### 5.1 当所有生产操作只在一个批准的生产地完成时

当所有的生产和控制步骤只在一个地方时,只是某些检查和控制有可能委托给其它地方,则本企业的质量授权人通常仍保留他在质量系统内规定的个人职责。但他可考虑受委托单位的质量授权人的确认结果(受委托单位负责中间检查和控制)。

### 5.2 不同的生产步骤在同一公司的不同生产地完成

当不同的生产步骤在同一公司的不同生产地完成时,(它们可能不是同一个生产许可证规定的范围),质量授权人应对每一步骤负责。药品生产企业负责放行成品的质量授权人应出具产品的合格证书,他个人可以对所有的步骤负责,也可采用确认方式,认可早期生产阶段的质量授权人的结论。

### 5.3 某些生产的中间步骤委托给别的公司

一个或数个中间生产或控制可以委托给别的药品生产企业。委托方的质量授权人可以采用确认的方式,即认可受托方质量授权人相关步骤的结果,但委托方对确保所委托的操作按书面协议的要求完成负责。成品企业的质量授权人负责出具最终成品的合格证书。

**5.4** 使用同一产品注册的批准文件,将一批待包品在不同的地方包装成为几个成品批。例如,成员国的一个产品注册批件,包装厂却在成员国的不同地方,或是一个欧洲经济共同体的注册批件,生产企业不只有一个成员国,此时就出现这一情况。

**5.4.1** 一种办法是药品生产企业的质量授权人出具所有成品的合格证书后放行产品。此时,他个人可对所有生产阶段负责,也可采用确认方式,认可各包装厂质量授权人的结论。

**5.4.2** 另一个办法是由各包装厂的质量授权人出具批成品合格证书。此时,他个人可对所有生产阶段负责,也可采用确认方式,认可待包装厂质量授权人的结论。

**5.4.3** 在同一个注册批件而在不同地点进行包装情况下,成品的批来源于同一批待包装产品,因此,通常是待包装产品生产企业的质量授权人出具产品合格证书。他有责任了解包装厂报告的任何与成品批相关的质量问题,并对待包装产品所致的问题进行协调。

待包装产品批和成品批的批号不一定相同,但它们之间应有彼此连结的文件记录,以方便追溯调查。

**5.5** 待包装产品的批在不同地方加工成几个批号的成品并有不同的产品注册批件。例如,当一个跨国组织有某一产品在几个成员国的注册批件,或非专利药生产企业购买待包装产品,包装后按其注册批件销售,此时就出现这种情况。

**5.5.1** 包装企业的质量授权人出具成员合格证书,他个人可对所有生产阶段负责,也可采用确认方式,认可待包装厂质量授权人的结论。

**5.5.2** 当查明成品的任何问题可能系待包装产品引起时,应立即与待包装产品批的质量授权人沟通,他应对与被怀疑有问题的待包装产品批相关的所有成品批号采取必要措施,书面协议应对此有明确规定。

**5.6** 药品生产企业购买一个成品,按其自己的注册批准文件销售。例如,当一个非

专利药供应货商拥有另一家公司生产产品的销售许可证,那些成品并没有按原始生产企业的注册批件出具合格证书,而是按自己的销售许可证放行产品,并投放市场,因此,出现这一情况。

在此情况下,购买商的质量授权人出具成品合格证书并放行产品。他个人可对所有生产阶段负责,也可采用确认方式,认可原生产企业质量授权人的结论。

#### 5.7 质量控制实验室和生产厂持不同的生产许可证。

出具产品合格证书的质量授权人可对实验室的检验负责,也可采用确认方式,认可检验单位质量授权人的结论。不要求该实验室与放行成品批属同一欧盟成员国。如果缺乏检验单位质量授权人的确认结论,那么质量授权人本人应了解与该产品检验相关的实验室及操作规程,以便出具成品的合格证明。

### 6. 从第三国进口产品批的测试和放行

#### 6.1 通则

6.1.1 成品的进口应由本附录术语中定义的进口商办理。

6.1.2 应由进口商的质量授权人出具产品合格证书后,进口成品的批方可在欧洲经济共同体/欧洲经济区销售。

6.1.3 除非欧盟与第三国之间有互认协议(参见第 7 节),每批进口产品应取样并在欧洲经济共同体/欧洲经济区进行检验后,质量授权人方可出具成品的合格证书。进口和检验并不一定须在同一成员国内完成。

6.1.4 本节的指导方针也适用于已部分加工产品的进口。

#### 6.2 整批进口或其第一部分进口

整批进口或批的部分进口应由进口商的质量授权人出具合格证书,方可放行。该质量授权人可考虑另一欧洲经济共同体/欧洲经济区内药品生产企业质量授权人对进口批检查,取样或测试的结果,而予认可。

#### 6.3 某批产品第一部分进口后,同一地点或不同地点后续进口同批产品

- 6.3.1 同批产品后续进口商的质量授权人可考虑并认可该批前期进口商质量授权人的和测试结果和出具的合格证书。但此过程中,质量授权人应有证据,证明两部分产品确系同一批号,确认后续产品的运输条件和第一部分产品的相同,此外,他还应确认所取测试样品对该批的代表性。
- 6.3.2 当第三国生产商和在欧共同体及欧洲经济区的进口商同属一个组织,有共同质量保证体系时,6.3.1 所阐述条件很可能可以满足。如质量授权人难以确信 6.3.1 规定条件得到满足,则进口批的每部分都应作单独的批来处理。
- 6.3.3 当同批产品的不同部分按同一注册批准文件放行时,应有一人,通常是进口该批第一部分产品的质量授权人负总体责任,确保该批所有进口欧洲经济共同体/欧洲经济区的产品的全部记录归档保存,确保批记录的可追溯性。他应该了解所报告该批产品任一部分的任何质量问题,并采取必要的协调措施,解决所存在的问题。

所有相关的进口商之间应有书面协议,确保以上条款的执行。

#### 6.4 欧共同体及欧洲经济区取样测试地点

- 6.4.1 样品应能代表整批产品,并在欧共同体/欧洲经济区进行测试。最好能在第三国产品的加工期间取一些样品,以使样品具有代表性。例如无菌测试样最好在整个灌装过程中取样。然而,为了使样品能代表贮运后的产品,可在欧洲经济共同体/欧洲经济区接收产品时再取一些样品。
- 6.4.2 在第三国取样时,可按批产品相同的运输条件发运,如单独发运,可规定发运条件并加以监控,以证明该样品仍具有代表性。如质量授权人希望采用第三国的样品测试结果确认的方式,则他应从技术上详细阐明理由。

## 7. 与欧洲经济共同体有互认协议的第三国进口产品的检查和放行

- 7.1 除非协议另有规定,在欧洲经济共同体/欧洲经济区的药品经销过程中,互认协议并不免除质量授权人出具相符合证书及放行产品的责任。但如有特定协议,进口商的质量授权人可以采用确认方式,认可产品按第三国 **GMP** 生产,并按其产品注册批件检验的结果,而毋需重复进行全检。当质量授权人认为第三国生产及检验结果符合要求,产品发运输条件符合规定,并由欧共体/欧洲经济区进口商按第 8 节的要求接收和贮存时,即可出具合格证书,批准该批产品放行。
- 7.2 部分批产品在不同时间和/或不同地点的接收和检验的其它程序,与第 6 节的规定相同。

## 8. 质量负责人的常规职责

- 8.1 在出具合格证明放行产品前,质量授权人应参考以上指南,且至少满足以下要求:
- a) 产品批及其生产过程符合产品注册批件的要求(包括进口许可的相关要求);
  - b) 生产按 **GMP** 进行,如从第三国进口,进口批产品的生产所采用的 **GMP** 标准至少等同于欧洲共同体的 **GMP**;
  - c) 主要生产工艺和测试方法经过验证;应同时考虑实际生产条件和生产记录;
  - d) 生产或质量控制方面的任何偏差或计划的变更,均由相关负责人按规定系统批准。产品注册批准文件或生产许可证的任何变更,均已向药品管理部门报告并得到批准;
  - e) 所有必要的检查和测试均已完成,包括当出现偏差或计划性变更时,已着手进行额外取样,检查,测试或复核;
  - f) 所有必要的生产和质量控制均已完成并由相关主管人员签字;
  - g) 质量保证系统所要求的质量审计已经完成;

- h) 此外,质量授权人根据自己掌握的知识,考虑了与产品批质量相关的其它因素。根据每个国家法律或行政管理法规,质量授权人可能还有一些附加的职责。

- 8.2 除质量授权人之间有其它协议另有规定以外,确认生产过程中间阶段的质量授权人,如 4.3 所阐述那样,还有确认相关阶段质量系统的责任。
- 8.3 质量授权人应随着科学和技术发展不断更新自己的知识和经验,掌握他证明产品合格所相关的质量管理的变化情况。
- 8.4 当一个质量授权人被要求去证明他并不熟悉的另一类产品时,例如,因企业引入了新的产品系列,或他更换了工作单位,质量授权人必须确保自己已经获取履行职责所必须的相关知识和经验。

根据成员国有关规定,质量授权人的这类变更可能需要报药品管理部门,并需要重新批准。

## 9. 术语

本附录采用的某些专有名词的特殊含义作如下定义,请同时参考 GMP 指南的术语。

### 待包装生产批

指一批在产品上市申请中阐明批次量有待包装成最终成品,或装在单个容器中,拟作最终包装的产品(例如,待包装生产批可以是外包装的液体产品,固体制剂,如片剂或胶囊,或灌封好的安瓿)。

### 批成品合格证明

质量授权人按指南 2001/83/EC 第 51 条和指南 2001/82/EC 第 55 条规定,在产品放行销售或发运之前,在注册登记中或类似文件中的证明产品合格的文件。

### 确认

在产品放行前,经负责证明成品合格的质量授权人同意并签署的书面声明,证明工艺或检验已按 GMP 及相关上市许可证要求完成。确认与已确认意思相同。

## 成品批

就成品控制而言,一批成品系指符合法令 2001/83/EC 模式 3 第 I 部分 3.2.2.5 和法令 2001/82/EC<sup>20</sup>第二部分 F1 的产品。在本附录中,该术语尤指已完成最终包装并准备销售的产品批。

## 进口方

欧共体法令 2001/83/EC 第 40.3 条和法令 2001/82/EC 第 44.3 条要求并经批准可从第三国进口药品的企业。

## 互认协议

欧共体法令 2001/83/EC 51(2)和 2001/82/EC 55(2)中提到欧共体与第三国出口国之间的适当协议。

## 质量授权人

法令 2001/83/EC 第 48 条和法令 2001/82/EC 第 52 条所定义的人员。

---

<sup>20</sup> Amended by Commission Directive 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use (OJ L 159, 27.06.2003, p.46)



## 附录 17-参数放行

### 1. 原则

- 1.1 在本附件中使用的参数放行定义是基于欧洲质量组织所提议:"一个放行系统,其给与产品预期的质量基于在制造过程中所采集的信息并符合与参数放行相关的特定 GMP 要求的保证。"
- 1.2 参数放行应该遵从 GMP 基本需求,以及适用的附件与下列指南。

### 2. 参数放行

- 2.1 一般认为,一套综合的中间过程测试与控制与对成品测试相比,可以为成品符合规格标准提供更大的保证。
- 2.2 参数放行可能为批准特定参数作为对对成品测试的替代。评估产品责任人应当与 GMP 检查员一道对参数放行给出核准,拒绝或撤回。

### 3. 无菌产品参数放行

- 3.1 本章节这仅仅涉及到参数放行部分,该参数放行处理日常成品放行而不实施无菌测试。免除无菌测试仅仅能有效证明已经达到预定的,验证的无菌条件才有效。
- 3.2 无菌测试只提供一个机会来检测因为方法的统计限度使无菌保证系统重大失败。
- 3.3 如果数据证明正确的工艺提供足够的保障,工艺经过设计并经过验证来保证已经交付的产品无菌,参数放行可以被认可。
- 3.4 目前,在其最终的容器中进行终端灭菌的产品才能批准参数放行。
- 3.5 根据欧洲药典要求使用蒸汽,干热以及电离辐照的灭菌方法,可以考虑参数放行。
- 3.6 不同的是,一种完全新产品可以考虑参数放行的适用性,因为令人满意周期的无菌测试结果将是验收标准的一个部分。可能有这样的情形,当一个新产品

只是小的变化,从无菌保证观点,并且现有来自其它产品无菌测试数据可以考虑是相关的。

- 3.7 应当进行对集中在评价放行非灭菌产品的无菌保证系统风险分析。
- 3.8 制造企业应当具有 GMP 符合性的良好历史。
- 3.9 当评价 GMP 符合性时,应当考虑非无菌产品历史与对上述产品进行无菌测试结果与加工的产品通过同样或相似的无菌保证系统。
- 3.10 在生产与灭菌现场通常应当有资历经验丰富的无菌保证工程师与有自立的微生物学家。
- 3.11 产品的设计与原始验证应当保证在所有相关条件下保持完整性。
- 3.12 变更系统应当对无菌保证人员的变更进行审核。
- 3.13 应该有一个系统来控制在产品灭菌前的微生物污染。
- 3.14 应该没有混淆已经灭菌与没有经过灭菌产品的可能性。物理的隔离器或经过严整的电子系统可能提供此类保证。
- 3.15 应当由至少两个独立的系统来核实灭菌记录是否符合应规范。这些系统可能有二个人或一个经过验证的计算机系统加上一个人组成。
- 3.16 在每一批产品放行前,应当确认下列的项目。
- 对于使用的灭菌器,所有计划的维护和例行检查已经完成。
  - 所有的修复与修改已经得到无菌保证工程师与微生物学家的批准。
  - 所有的仪器在校验周期中。
  - 灭菌器已经按照装载工艺进行验证。

- 3.17 一旦获得参数放行,应当在已经批准的基础上来决策一个批号的放行与拒绝。通过无菌测试不能否决参数放行中不符合规范。

#### 4. 术语

**参数放行** 一个放行系统,其给与产品预期的质量基于在制造过程中所采集的信息并符合与参数放行相关的特定 **GMP** 要求的保证。

**无菌保证系统** 为保证产品无菌性进行的所有安排总合总。对于终端灭菌产品,其代表性地包括下列阶段:

- (a) 产品设计。
- (b) 知识,以及,如果可能,其始物料与工艺助剂(如,润滑剂)的微生物控制条件。
- (c) 制造过程的污染控制,以避免微生物进入并在产品中繁殖。这通常是伴随与产品接触表面的清洁与消毒,通过在洁净室处理防止空气污染,使用过程控制时间限制,如果可能,以及过滤阶段。
- (d) 防止无菌与非无菌产品流的混淆。
- (e) 保护产品完整性。
- (f) 灭菌工艺。
- (g) 总的质量体系包含无菌保证系统,如变更控制,培训,书面程序,放行核实,计划的定期维护,失效模式分析,预防人的错误,确认校验,等等。

## 附录 19-对照样品和留样

### 1. 范围

- 1.1 本附录系起始物料,包装材料和成品的取样,贮存和留样的指南。
- 1.2 本指南也适用于临床试验用药的样品,它们须符合欧盟法令 2003/94/EC 所提到的变更及 GMP 指南附录 13 的具体要求。
- 1.3 本附录也包括了进口药品的平行留样的要求。

### 2. 原则

- 2.1 留样有两个目的:其一供分析测试;其二是成品的实样。因此样品可以分为两类:

对照样品:指一个批的起始原料,包装材料或成品的样品,用于相关批有效期内可能需要进行测试而保存的样品。如果稳定性允许,可以从重要的中间体生产阶段抽取对照样品,如包衣工艺的不同阶段的片芯。

留样:从一批成品中抽取的完整包装的样品,供各种鉴别对照用。如有效期内因故需要时,可用于产品的演示,鉴别包装,贴签,产品性状特征/供病人用的说明书,批号,有效期等。

对成品而言,很多情况下,对照样品和留样应相同,即取完整的包装单元。此条件下,这一种样品可以互换。

- 2.2 生产商/进口商/特殊情况下的产品放行地点,都应保存每批成品对照样品和/或留样;起始物料生产企业应保存每批发货的对照样品(例外情况参见 3.2 部分)。每个包装点应保留每批内包装材料和印刷包装材料的对照样品。
- 2.3 对照样品和/或留样可作为批成品或起始物料的记录论处,在遇到质量投诉,对怀疑是否符合质量标准,质疑贴签/包装,出现药品不良反应或怀疑产品稳定性时,可供评估之用。

### 3. 存贮时间

- 3.1 每批成品的对照样品和留样应至少保留到有效期后一年。对照样品的包装材料和上市成品的包装材料应一致(不属免疫药品的兽药,参见欧盟 GMP 附录 4,第 8 与 9 小节)。
- 3.2 除非根据生产企业所在欧盟成员国法律需要更长的留样时间,起始原料的样品(生产过程中使用的溶剂,气体或水除外)应保留至少产品放行的后两年。如果质量标准中该物料的稳定时间较短,则留样时间可以缩短。包装材料的留样时间与成品相同。

### 4. 对照样品和留样数量

- 4.1 对照样品应足以按药品主管部门评估,批准的药品质量标准进行二次全检。有必要进行检验时,应使用未开启的包装进行一组分析。任何例外情况都应说明理由,并由相关主管部门审核批准。
- 4.2 有些国家有特殊规定,此情况下,对照样品和留样的数量应按相应的要求处理。
- 4.3 无论是起始物料还是成品的对照样品,它们均应具有代表性。此外,样品应包括一个工艺过程中的最差条件(如某个工序开始或结尾部分)。如果一批产品分成两次或多次独立的包装,则每次独立的包装操作至少应取一份留样。任何例外情况,均应说明理由并征得药品主管部门的认可。
- 4.4 应确保所有必要的分析用材料和设备可供使用,或便于获得,以致最后生产批有效期后的一年,仍能对产品质量标准规定的所有项目进行测试。

### 5. 贮存条件

- 5.1 成品对照样品/留样,以及起始物料对照样品的贮存,应遵循最新版"药品和原料药贮存条件说明"指南的要求。
- 5.2 贮存条件应与注册标准一致(如冷冻贮存)。

## 6. 协议

- 6.1 当药品生产企业与欧洲经济区(EEA)市场产品放行的单位不是同一法人时,应根据欧盟 GMP 第 7 章的要求,由双方签署书面协议,明确参考样品/留样取样和贮存的职责。这一原则也适用这样一种情况,即药品的生产和产品放行为一方,而欧洲经济区(EEA)市场对药品负全面责任的却是另一方,此时,不同地点取样及保存样品的责任应在书面协议中做出规定。
- 6.2 负责放行产品的药品放行责任人应保证,在合理时间内,他能获得所有有关对照样品和留样。必要时,应以书面协议形式对如何获取样品做出规定。
- 6.3 当成品的生产由数个共同单位参与时,书面协议是进入样品间的凭据,也是控制对照样品和留样的"关键手段"。

## 7. 对照样品-概述

- 7.1 对照样品是供分析用的,因此,应方便实验室用经验证过方法取得。就欧洲经济区(EEA)生产的药品所用的起始物料和和包装材料,这是成品生产厂的责任。欧洲经济区(EEA)生产的成品,则由最初的生产厂负责。
- 7.2 如成品由欧洲经济区(EEA)境外的企业生产:
  - 7.2.1 对于有互认协议的第三国生产企业所生产的药品,可以由第三国的药品生产企业取样并贮存在该生产工厂。在进口方/负责产品放行的单位和欧洲经济区(EEA)境外的药品生产企业之间的书面协议(参见第 6 小节)中,应对此做出相关规定。
  - 7.2.2 对于无互认协议的第三国的药品生产企业生产的药品,应由欧洲经济区(EEA)的持证企业取样并贮存样品。样品的抽取应根据相关方的协议,并最好贮存在进口样品的测试地。
  - 7.2.3 药品生产用起始物料及包装材料的对照样品,应由药品最初的生产企业负责。

## 8. 留样-概述

- 8.1 留样代表欧洲经济区销售成品的批,为了确定是否符合欧盟的法规或欧盟的注册标准,可能需要对留样进行非技术特性的调查。因此,不管什么情况,留样都应在欧洲经济区以内,最好是存放在药品放行责任人检查并放行成品的地点。
- 8.2 如果购销双方之间有 8.1 所述的互认协议,对照样品贮存在第不国的生产企业(参见 7.2.2),欧洲经济区也应有单独的留样。
- 8.3 留样应贮存在经批准的生产企业内,以方便药品主管部门获取。
- 8.4 当在欧洲经济区内,与该产品生产,进口,包装,测试,放行相关的单位不止一个时,应在各方签署的书面协议中规定取样和留样贮存的职责。

## 9. 进口/销售产品的平行留样

- 9.1 如果外包装是封闭式的,因为没有或几乎没有产品混淆的风险,只需要保存包装材料的留样。
- 9.2 如打开外包装,替换包装盒或药品说明书,因在装配过程中有产品混淆的风险,每次包装操作都应有一个留样(包括其中的产品)。能迅速查明混淆/差错的责任人(最初的生产企业或进口重新包装的企业)极为重要,这将影响产品召回所涉及的范围。

## 10. 生产商倒闭情况下留样

- 10.1 当生产企业倒闭或生产许可证被吊销或终止时,该厂生产尚未过期的很多批产品仍然可能在市场上销售。生产企业应将仍在市场流通批号的参考样品和留样(及相关的 GMP 文件)一起转移给授权贮存单位。该生产企业应按药品主管部门的要求做出适当安排,以便在必要时可随时取得样品并进行检验。
- 10.2 如果生产企业不能做出这样的安排,则可以委派另一生产企业负责此项工作。药品生产企业的持证人应对委托及向药品主管部门提供所有必要的信息负责。此外,它应提出处理方案,与这类产品尚在市场流通的所在国的药品主管部门商量,以便合理保存相关的参考样品和留样。

- 10.3 这些要求也适用于第三国生产企业倒闭的情况。此情况下,进口商有一个特殊职责,即与相关药品主管部门商量,确保对留样处置问题做出合理的安排。



## 附录 20-质量风险管理

文件历史	日期
批准 ICH-Q9 第 4 步指南	2005 年 11 月
实施的最后日期	2008 年 3 月 1 日

### 前言与应用范围

新的 GMP 第 20 附录与 ICH-Q9 的质量风险管理相对应。其为质量风险管理促进符合 GMP 与其它质量需要提供了一个系统的方法。其包括在使用正式的质量风险管理方法时应用的使用原则与过程,方法与工具选择。

为了保证协调,GMP 的第 I 部分,第 1 章的质量管理,已经修订在质量体系框架中包括质量风险管理。对于指南的第 II 部分也计划进行同样的修订。在未来对这些章节进行大幅度修订中,GMP 指南的其它章节可能调整以便包括质量风险管理。

在对 GMP 的第 I 部分与第 II 部分的质量管理章节修订中,质量风险管理成为制造企业质量体系中的一个完整部分。附录 20 其本身打算,以何种方式,产生任何的新药政期望;其提供了一个详细的国际公认的风险管理方法与工具,以及其潜在的应用目录,这些都由制造企业来判断。

需要理解的是,ICH-Q9 指南主要是为人用药片质量风险管理开发。实施指南的第 20 附录对于诸如质量风险管理过程,方法与工具的益处也将有益于兽药方面。

GMP 指南主要关注制造企业,ICH-Q9 指南,与其它质量指南相关并包括具体的药政官方。然而,因为协调与完整性的原因,将 ICH-Q9 指南完整转移到 GMP 第 20 附录。

药政方面的进一步考虑,如修订"Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information"以及 EMEA 发布的一些质量指南,将按部就班进行。

## 1. 简介

风险管理原则被有效地应用于许多商业和政府领域,包括金融,保险,职业安全,公共卫生,药物预警,以及这些行业的主管部门。如今,尽管在制药行业也有一些运用质量风险管理的例子,但其非常有限,且没有体现出风险管理能提供的全部贡献。另外,制药行业已经认识到质量体系的重要性,而且,质量风险管理是一个有效的质量体系来说是一个有价值的组成部分这一点越来越明显。

对于风险通常的理解为,风险是由伤害发生的概率及伤害严重性结合而成。然而,在不同的利益共享方中对风险管理的应用达成共识仍是困难的,因为每个利益共享方可能感觉到不同的潜在伤害,对每个所发生的伤害设置不同的概率以及伤害不同的严重性属性。对于药品来说,尽管有多种的利益共享方,包括病人和医疗从业人员以及政府和业界,运用质量风险管理都应该以保护病人为基本出发点。

药物(医疗)产品制造和使用,包括它的组份,必然要承担一定程度的风险。其质量风险仅是全部风险中的一个。重要的是要了解,产品质量应当贯穿产品的生命周期,这个属性对于药物(医疗)产品保持与临床研究时一致是非常重要的。通过前瞻意义上辨识与控制在研发与制造中的潜在质量问题,一个有效的质量风险管理方法能进一步给患者提供高质量药物(医疗)产品质量的保证。另外,如果出现质量问题,则采用质量风险管理可以改善决策。有效的质量风险管理可以促使做出更好,更基于可靠信息的决策,可以为业界药政部门提供更强大应对潜在风险的能力的保证,并且会对药政监督的水平和范围直接产生有利影响。

本文件的目的是提供一个质量风险管理的综合方法。其作为一个基础的或资源性的文件,其独立并支撑其它的 ICH 质量文件,并对现有的质量实践,要求,标准以及制药行业指南与药政环境进行补充。它将明确提供质量风险管理的原理以及一些工具,其可以确保在药政部门和业界在考虑到贯穿在整个产品生命周期的原料药和药物(医疗)产品的质量时,做出更有效和更一致的基于风险的决策。它并未试图建立任何超越当前管理要求的新的要求。

使用一个正式的风险管理过程(使用公认的工具,和/或内部程序,例如标准操作程序)既不总是恰当的也不总是必须的。采用非正式的风险管理过程(使用经验的工具,和/或内部程序)也是可以考虑接受。恰当运用质量风险管理可以促进但并不能免除业界遵守药政要求的责任,也不能取代业界和药政部门之间适当的沟通。

## 2. 范围

本指南给出了质量风险管理的原理以及一些工具的例子,其可以应用于药品质量的不同方面。这些方面包括开发,制造,分销以及原料药,药物(医疗)产品,生物和生物技术产品(包括在药物(医疗)产品,生物和生物技术产品中使用到的原料,溶剂,赋形剂,包装和

标签材料) 整个生命周期的检查和注册/评审过程。

### 3. 质量风险管理的原则

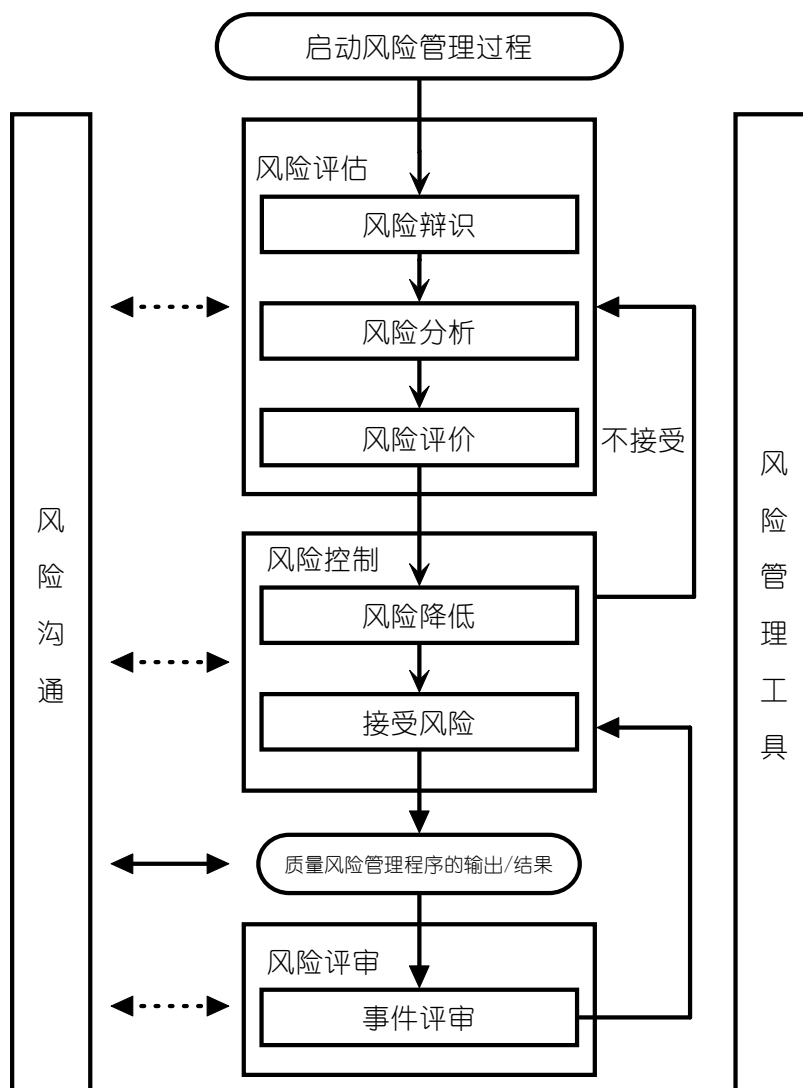
质量风险管理有两个基本原则为:

- 对于质量风险的评价应该基于科学知识和最终与对患者的保护相关联;以及
- 质量风险管理过程的力度,正式程度和文件化程度都应该与风险水平相适应。

### 4. 常规质量风险管理程序

质量风险管理指的是对贯穿于药物(医疗)产品的生产周期中的风险进行评估,控制,沟通及评审的系统过程。图中概括了质量风险管理模式(图 1)。可以使用其他模式。对于构架中的每个组成的强调可依不同情况而有所不同的,但一个强健的过程会更加详细地结合考虑到所有的因素,其与具体的风险有相同的水平。

图 1:典型的质量风险管理过程概述



在上图中并未标明判断结点,因为判断可出现在这个过程中的任何一个点。这些判断将会退回到前一步并寻求进一步的信息以调整风险模型,甚至根据支持这个判断的信息来终止风险管理过程。注:在流程图中的“不接受”不仅仅是依据法定,立法或药政要求,同样也需要返回风险评估过程。

## 4.1 职责

风险管理活动通常,但并不总是,需要多学科的团队参与。当形成一个团队时,应当要包括适当领域的专家(例如,质量部门,商业开发,工程,药政生产运行,销售和市场,法律和临床),及精通质量风险管理过程的个人。

决策者应当:

- 要负责在其组织的各职能部门间调整质量风险管理;以及,
- 确保明确,开展与评审了质量风险管理过程,并有适当的资源。

#### 4.2 启动质量风险管理过程

质量风险管理包括那些用于协调,促进和改善做出与风险相关的基于科学的决策系统过程。可能用于启动和策划一个质量风险管理过程的步骤可能包括以下几点:

- 明确问题和/或风险问题,包括辨识潜在风险相关假设;
- 收集与风险评估相关的潜在危险,伤害或影响人体健康的背景信息和资料和/或数据;
- 确定一位领导和必须的资源;
- 规定风险管理过程的时间期限及可交付性,以及恰当的决策水平。

#### 4.3 风险评估

风险评估包括辨识危险因素与暴露在这些危险因素(定义于后)相关风险的分析 and 评估。质量风险评估开始于一个明确的问题或风险问题。当被讨论的风险被明确定义后,则将会很容易确定适当的风险管理工具(见第 5 节中的例子)和需要用于风险问题说明的资料之类型。在风险评估时,作为明确定义风险的辅助工具,通常如下这三个基本问题是非常有用的:

1. 什么可能出错?
2. 会出错的可能性(概率)是什么?
3. 结果(严重性)是什么?

风险辨识是指参照风险问题或问题描述,系统地运用信息来辨识危险因素。这些信息可能包括历史数据,理论分析,意见以及利益共享方的考虑。风险辨识关注“什么可能出错?”这个问题,包括辨识可能的结果。这为进一步的质量风险管理过程奠定了

基础。

风险分析是对风险所关联的辨识了的危险因素进行估计。它是对发生事件可能性与及灾害严重性进行定量或定性过程。在一些风险管理工具中,探测伤害的能力(可检测性)同样是在估计风险中的因素。

风险评价是比较已经辨识和分析的风险与给定的风险标准进行比较。风险评价考虑到了所有这三个基本问题的证据强度。

在进行一个有效的风险评估时,数据集的完美性很重要,因为它决定了输出的质量。显示假设及合理资源不确定性将会加强输出的可靠性,并且/或有助于辨识其限度。不确定性是由于关于过程不完整的知识以及其期望的或非期望的变异性综合造成。典型的不确定来源包括制药科学知识差距,对过程理解差距,伤害来源(如一个过程的失效模式,变异行来源)以及发现问题概率。

风险评估的输出既是一个对风险定量估计也是一个对风险范围的定性描述。当风险被定量地表达,则运用数值表达它的概率。另外,风险还可以运用如“高”,“中”或“低”等定性描述词来表达,对其应该尽可能详细地确定。一些时候,使用“风险记分”来进一步确定描述风险的排列。在定量风险评估中,对一个风险估计能提供一个特定结果的可能性,给出一系列产生风险状况。因此,定量风险评估对于在某个时间的特定后果非常有用。另外,一些风险管理工具采用了相对的风险度量将多种级别的严重性和概率合并到一个完整的相对风险估计中。在一个记分过程的中间步骤有时候可以使用定量风险评估。

#### 4.4 风险控制

风险控制包括做出的降低和/或接受风险的决定。风险控制的目的是降低风险到一个可接受的水平。用于风险控制所作工作量应该与风险的显著性相称。决策者可能会采用不同的过程,包括收益成本分析,来了解最佳的风险控制水平。

风险控制可能会集中在下列问题:

- 是否风险超过了一个可接受的水平?
- 什么方法可以用来降低或消除风险?
- 效益,风险和资源之间的恰当的平衡点是什么?

- 控制已经所辨识的风险是否引致新的风险？

风险降低是着眼于当风险超过了某个特定(可接受)水平(见图 1)后缓和或避免质量风险的过程。风险降低可能包括用于减缓伤害的严重性和概率所采取的行动。改善危险因素和质量风险可检测性的过程也可能作为一个风险控制策略中的一个部分。通过实施风险降低措施,新的风险可能被引入到系统中或者显著增加其它已经存在的风险。因此,在实施风险降低过程后,可能会适当地返回到风险评估中对风险中任何可能的改变进行辩识和评价。

接受风险是一个接受风险的决定。风险接受可以是一个接受剩余风险的正式决定或者是当剩余风险不具体时的被动接受。对于一些类型的伤害,甚至最好的质量风险实践也未必能全部消除风险。这些情况下,可以认为已应用了恰当的质量风险管理策略,并且质量风险已降低到一个特定(可接受)的水平。这个(特定)可接受的水平将会取决于许多参数,并且具体情况具体判断定。

#### 4.5 风险沟通

风险沟通是在决策者和其它人员之间分享有关风险和风险管理的信息。各方之间可以在任何风险管理过程阶段进行沟通(见图 1 的点划线箭头)。质量风险管理过程的输出/结果应当进行适当的沟通和存档(见图 1 的实线箭头)。沟通有可能包括这些相关方,例如,药政与业界,业界与患者,在一个公司,业界或药政当局内部,等。所包括的信息应该与质量风险的存在性,性质,形式,概率,严重性,可接受性,控制,处理,可检测性或其它有关方面。沟通不需要对每个风险接受都进行。如果在业界和药政当局之间,进行就可能受影响的质量风险管理决策沟通,则这些沟通可能通过现有的规章或指南中所说明的渠道来进行。

#### 4.6 风险评审

风险管理应当是质量管理过程中的一个进行部分。应当实施一个评审或对事件进行监控的机制。

对风险管理过程输出/结果进行评审应当考虑采用新的知识和经验。一旦开始了某个质量风险管理过程,则该过程应该一直应用于可能影响初始质量风险管理决策的事件,而不管那些事件是已被计划的(如产品评审,检查,审计,变更控制结果)或未计划的(如从失败调查的根本原因,检查,召回)。评审频率应该取决于风险水平。风险评审可能包括对风险接受决策重新考虑(4.4 节)。

## 5. 风险管理方法学

质量风险管理支持科学和实际方法来进行决策。在现有关于风险概率,严重性和一些事件的可检测性评估知识的基础上,其提供文件的,透明的和可重复的方法来实现质量风险管理程序的步骤。

传统上,对于质量的风险的评估和管理是基于多种非正式的方式(经验的,和/或,内部程序),例如,现象汇总,趋势和其它资料。此类方法继续提供有用的信息,这些信息可以支持诸如处理投诉,质量缺陷,偏差与资源分配。

此外,制药行业与药政可以使用公认的风险管理工具,和/或,内部程序(例如,标准操作程序)来评估和管理风险。以下并非是这些工具的一个详尽的列表(详细在附件 1 和第 8 章):

- 基本风险管理简易方法(流程图,核对单等);
- 故障模式效应分析(FMEA);
- 故障模式影响与严重性分析(FMECA);
- 故障树分析(FTA);
- 危害分析关键控制点(HACCP);
- 危害及可操作性分析(HAZOP);
- 预先危险分析(PHA);
- 风险排行与过滤;
- 辅助性统计工具。

在原料药和药物(医疗)产品质量的特定领域运用这些工具可能是恰当的。质量风险管理方法以及辅助统计工具可以联合使用(如,概率性风险评估)。联合使用提供了灵活性,而这种灵活性可以促进质量风险管理原则的应用。



质量风险管理的严格程度与形式应当反映可利用的知识和所关注问题的复杂性,和/或严重性相当。

## 6. 质量风险管理与业界及药政运行整合

质量风险管理是一个过程,当将其整合到质量体系中时(见附录 II)可以支持基于科学和实践的决策。正如在简介中所简述的,恰当地运用质量风险管理并不能免除业界遵守药政的要求。然而,有效的质量风险管理可以促使做出更好和更有远见的决策,它可以为管理者提供业界更多的应对潜在风险能力的保证并且可能会影响直接监管的范围和水平。另外,质量风险管理可以促使资源能被所有部门更好地运用。

对业界以及药政人员进行质量风险管理的培训可以更好地了解决策过程,并且对质量风险管理的结果建立信心。

质量风险管理应该与现有的运作和相应文件系统恰当整合。附录 II 提供了一些用到质量风险管理过程状况的例子,其可对不同的药品运作提供信息。所提供的这些例子只是出于说明的目的,其不应该被认为是一个权威性的或详尽的列表。而且它们也没有试图建立任何新的超越当前管理文件中列出的要求的期望。

业界与药政运作的例子(见附录 II):

- 质量管理。

业界运作与活动的例子(见附录 II):

- 开发;
- 设施,设备与公共设施;
- 物料管理;
- 生产;
- 实验控制和稳定性试验;

- 包装与贴标签。

药政运作的例子(见附录 II):

- 检查活动与评估活动。

当药政决策将会持续在某个区域基础上应用时,对质量风险管理原则的一般了解和应用可以在相同的信息基础上促进管理者之间的相互信心并且促使他们做出更一致的决策。这个合作对于整合和支持质量风险管理实践的政策和指南的开发非常重要。

## 7. 定义

决策者:

有能力和权力做出恰当的并及时的质量风险决策的人。

可检测性:

发现或确定危险存在,出现或事实的能力。

伤害:

对健康的损害,包括可能由于产品质量或有效性损失引起的损害。

危险:

潜在的伤害来源(ISO/IEC 指南 51)。

产品生命周期:

从最初的开发到上市,直到产品的停止这产品个生命的所有阶段。

质量:

对于一个产品,系统或过程实现需求的内在性质程度(见 ICH Q6A definition specifically for "quality" of drug substance and drug (medicinal) products)。

质量风险管理:

用于评估,控制,沟通和评审药物(医疗)产品贯穿整个产品生命周期质量风险的一个系统化过程。

质量体系:

实施质量方针,保证符合质量目标所有方面的总合。

要求:

明示或隐含的需求或患者或其代理的期望(例如:保健专家,药政或立法人员)。在本文件中,“要求”不仅仅指法定的,立法或药政的要求,也包括其需求或期望。

风险:

伤害发生的概率以及伤害的严重性的结合(ISO/EC 指南 51)。

风险接受:

接受风险的决定(ISO 指南 73)。

风险分析:

对风险与已经辨识的危险因素的估计。

风险评估:

在一个风险管理过程中用于支持所做的风险决策的组织信息的系统过程。其包含对危险因素辨识,对暴露在这些危险因素相关风险的分析,评价。

风险沟通:

在决策者和其它利益共享方之间分享有关风险以及风险管理的信息。

风险控制:

实施风险管理决策的行动(ISO 指南 73)。

风险评价:

用一个定性或定量尺度对已经估计风险与给定的风险标准进行比较以确定风险显著性。

风险辨识:

系统地运用信息来辨识风险问题或问题描述的伤害(危险因素)潜在来源。

风险管理:

系统化应用质量管理方针,程序以及对风险评估,控制,沟通以及评审任务中的实践。

风险降低:

用于减少伤害发生的概率以及伤害的严重性所采取的行动。

风险评审:

考虑(如果可能)运用关于风险新的知识和经验来评审或监测风险管理过程的输出/结果。

严重性:

对于某个危险因素可能结果的度量。

利益共享方:

任何能影响,被影响到或认识到自己会被风险所影响的个人,团体或组织。决策者也许也会是利益共享方。本指南的目的,主要的利益共享方是患者,卫生执业者,药政以及业界。

趋势:

一个统计学术语,指一个变量变动的方向或比率。

## 8. 参考文献

ICH Q8 Pharmaceutical Development.

ISO/IEC Guide 73:2002 - Risk Management - Vocabulary - Guidelines for use in Standards.

ISO/IEC Guide 51:1999 - Safety Aspects - Guideline for their inclusion in standards.

Process Mapping by the American Productivity & Quality Center, 2002, ISBN 1928593739.

IEC 61025 - Fault Tree Analysis (FTA).

IEC 60812 Analysis Techniques for system reliability—Procedures for failure mode and effects analysis (FMEA).

Failure Mode and Effect Analysis, FMEA from Theory to Execution, 2<sup>nd</sup> Edition 2003, D. H. Stamatis, ISBN 0873895983.

Guidelines for Failure Modes and Effects Analysis (FMEA) for Medical Devices, 2003 Dyadem Press, ISBN 0849319102.

The Basics of FMEA, Robin McDermott, Raymond J. Mikulak, Michael R. Beauregard 1996, ISBN 0527763209.

WHO Technical Report Series No 908, 2003, Annex 7 Application of Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) methodology to pharmaceuticals.

IEC 61882 - Hazard Operability Analysis (HAZOP).

ISO 14971:2000 - Application of Risk Management to Medical Devices.

ISO 7870:1993 - Control Charts.

ISO 7871:1997 - Cumulative Sum Charts.

ISO 7966:1993 - Acceptance Control Charts.

ISO 8258:1991 - Shewhart Control Charts.

What is Total Quality Control?; The Japanese Way, Kaoru Ishikawa (Translated by David J. Liu), 1985, ISBN 0139524339.

## 附录 I: 风险管理方法与工具

本附录的目的在于提供一些业界和药政用于质量风险管理的基本工具的概述和参考一个总体轮廓。这些参考是作为一个辅助以获得某一特定工具的更多知识和细节。其并不是一个完整的列表。重要的是知道并不是任何一个或一套工具都可以应用于每一个质量风险管理程序的具体情况。

### I.1 基本风险管理简易方法

一些简单的技术常用来组织资料以及简单决策制构成风险管理。这些简单技术包括:

- 流程图;
- 核对单;
- 过程图;

- 因果图(也称为石川图或鱼骨图)。

## I.2 故障模式效应分析(FMEA)

故障模式效应分析(见 IEC 60812)提供了一个评价过程潜在故障模式以及在输出和/或产品性能上的可能效应。一旦建立了故障模式,可以采用风险降低可以用于消除,包容,降低或控制潜在故障。故障模式效应分析依赖于对产品与过程的了解。故障模式效应分析有系统地将复杂过程分析方法分解为易操作的几个步骤。其对于汇总故障重要模式,引起这些故障的因素以及这些故障的可能的效应,是一个强有力的工具。

### 潜在应用领域

故障模式效应分析可以用来列出需优先考虑的风险并且监督风险控制活动的有效性。

故障模式效应分析可以用于设备与设施,并且可能用于分析一个制造运作,以及对产品和过程的影响。其辨识在一个脆弱系统中要素/操作。故障模式效应分析的输出/结果可以作为设计,或进一步分析或作为部署资源的指导。

## I.3 故障模式影响与严重性分析(FMECA)

故障模式效应分析可能会延伸用来整合成为一个对结果的严重程度的调查,它们各自发生的概率以及它们的可检测性,并且可能成为一个故障模式影响与严重性分析(FMECA;见 IEC 60812)。为了进行这样一个分析,应该建立产品或过程规范。故障模式影响与严重性分析可以辨识在哪里应该有另外的预防措施以使风险最小化。

### 潜在应用领域

故障模式影响与严重性分析在制药业界里的应用最可能是用于与制造过程相关的故障以及风险;然而,它并不局限于这方面的应用。故障模式影响与严重性分析的输出是对于每个故障模式给出一个相对风险的“分值”,其被用于在风险基础上对这些模式进行排序。

## I.4 故障树分析(FTA)

故障树分析工具(见 IEC 61026)是一个用来假设一个产品或过程功能性故障的

方法。该工一次评价一个系统(或子系统)的故障,但可通过辨识因果链来合并引起故障的多种原因。它的结果是以故障类型树的形式以图表现出来。在该树的每个级,故障模式的结合是以逻辑算符(“与”门,“或”门等)来描述的。故障树分析依赖于专家对过程的了解以辨识原因因素。

#### 潜在应用领域

故障树分析可以用于建立达到故障根本原因的途径。故障树分析可以用来调查投诉或偏差以便全面地理解它们的根本原因,并且确保所预期改进将会完全解决该问题,并且不会导致别的问题发生(如,解决了一个问题但引起了另不同的问题)。故障树分析对于评价多个因素如何影响一个给定的问题来说是一个有效工具。故障树分析输出结果包括了一个可视的故障模式描述。它对于风险评估以及开发监督程序都非常有用。

### 1.5 危害分析关键控制点(HACCP)

危害分析关键控制点是确保产品质量,可靠性及安全性的(见 WTO WHO Technical Report Series No 908, 2003 Annex 7)系统的,前瞻的以及预防性的工具。它是一个结构性的方法,其通过采用技术和科学原则去分析,评价,预防和控制由于产品的设计,开发,生产和使用带来的风险或不利结果及危险因素。

危害分析关键控制点由下列七个步骤组成:

- (1) 对过程的每一步进行危险分析并辨识预防措施;
- (2) 确定关键控制点;
- (3) 建立关键限度;
- (4) 建立一个监测关键控制点的监控体系;
- (5) 建立当监测显示关键控制点并不在控制状态时应该采取的纠正措施;
- (6) 建立证实危害分析关键控制点体系在有效运转的系统;
- (7) 建立一个保持记录的系统。



### 潜在应用领域

危害分析关键控制点可用于对与物理,化学和生物危险因素(包括微生物污染)有关风险的辨识及管理。当产品和过程被充分理解来支持关键控制点辨识时,则危害分析关键控制点是最有用的。危害分析关键控制点分析的结果是一个促进对生产过程中的关键点进行监控的风险管理工具。危害分析关键控制点分析输出的是风险管理资料,其有益于关键点的监控,不仅仅在制造工艺中,而且也在其它生命周期的阶段。

## 1.6 危害及可操作性分析(HAZOP)

危害及可操作性分析(见 IEC 61882)是基于这样一个理论基础,假定风险事件是与设计或操作意图之间的偏差造成。它是采用所谓的“引导词”来辨识危险因素的系系统头脑风暴技术。“引导词”(如,否,更多,除了,部分等)被用在相关参数(如污染,温度)用来帮助辨识与正常使用或设计意图之间的潜在的偏差。它通常起用一组具有覆盖过程或产品设计及其应用等专门技术的人员。

### 潜在应用领域

危害及可操作性分析可以应用于原料药和制剂产品制造过程,包括外部生产以及配方,同样上游的供应业界,设备和设施上。在制药界,它还被主要用于评价过程安全性的危险因素。与危害分析关键控制点类似,危害及可操作性分析分析的输出也是风险管理的关键操作列表。它可以促进制造过程关键点的有规律的监测。

## 1.7 预先危险分析(PHA)

预先危险分析是一种基于应用以前的经验,或危险因素知识或故障,来边式未来的危险因素,危险处境与可能导致伤害的事件,并对给定的活动,设施,产品或系统估计其发生概率的工具。该工具由以下组成:1)辨识风险事件发生的可能性,2)对于可能导致的健康伤害或损害程度的定性评价,3)用合并严重性和事故的可能性对危险因素进行相对排行,及 4)辨识可能的补救措施。

### 潜在应用领域

预先危险分析在可以使用已经有技术,而无需使用更深入的技术的情况下对已有系统进行分析或对危险因素进行排序时,使用预先危险分析是很有用的。它可被应用于产品,过程与设施设计等方面,也可被用于评估通用类型产品,产品分类和具体的成品特殊产品的危险因素类型。当几乎没有设计或操作规程方面的信息时,预先危险分析经常会被用于项目开发的早期阶段,因此,它经常作为进行进一步研究的铺垫。典型

做法是,使用本章节中所描述的其它风险管理工具对用预先危险分析所确定的伤害进行进一步的评估。

## 1.8 风险排序及过滤

风险排序及过滤是一个用于对风险进行比较和排序的工具。对于复杂系统的风险排序典型地要求对每个风险的多个不同因素进行定性和定量评价。该工具涉及到将一个基本的风险问题分解成所需要的多个组成以抓住风险所涉及的因素。这些因素被整合成一个单独的相关风险值,则该数值可以用于对风险进行排序。"过滤器",是以风险值的加权因素或截止的形式,可以用来衡量或使风险排序与管理或政策目标相符合。

### 潜在的应用领域

风险排序及过滤可能用于管理者或业界优先排序出用来做检查/审计的制造地点。当对于风险的组合以及下面的处理结果不同,并难以用单个工具进行比较时,风险排序方法尤其有效。当管理需要对相同的组织框架内部对风险进行定性和定量地评估时,风险排序也同样有效。

## 1.9 辅助性统计工具

- 统计工具可支持和促进质量风险管理。它们可以进行有效的数据评估并有助于确定数据集的显著性,并且推动决策更可靠。下面给出了在制药业界里通常会用到的一些基本的统计工具的列表:
- 控制图,例如:
  - 验收控制图(见 ISO 7966);
  - 带警戒限的均值控制图(见 ISO 7873);
  - 累积控制图(ISO 7871);
  - 常规控制图(见 ISO 8258);
  - 加权移动平均。

- 实验设计(DOE);
- 直方图;
- 排列图;
- 工序能力分析。

## 附录 II: 实施质量风险管理的潜在机会

本附录旨在于使业界和药政当局辨识潜在运用质量风险管理原则与工具。然而,对于特定质量管理工具的选择完全取决于特定的事件与环境。

所举的这些例子是出于说明的目的并且仅是建议可能采用质量风险管理。本附录并不试图建立任何超越现有的管理要求的新的期待。

### II.1 综合质量管理部分的质量风险管理

#### 文件

对于当前的管理要求的应用及解释进行评审。

决定对和/或开发 **SOP** 内容,指南等需要等。

#### 培训及教育

在员工的教育,经验及工作习惯基础上辨识初始的和/或正在进行的培训,并且对先前的培训进行周期性的评估(如,起有效性)。

辨识人员的培训,经验,资格以及实际能力以进行一个可靠的操作并且不会对产品质量产生负面影响。

#### 质量缺陷

对所怀疑的质量缺陷,投诉,趋势,偏差,调查,**OOS** 结果等提供辨识,评价以及沟通

所怀疑的质量缺陷的潜在质量影响,投诉,趋势,偏差,调查以及超标数据结果等的基础。

促使风险沟通和确定适当的措施以说明显著的产品缺陷,与管理机构联合(如召回)。

#### 审计/ 检查

为了定义审计的频率和范围,内部的和外部的都应该考虑如下因素:

- 现有的法规要求;
- 公司或设备全部的依从状态及历史;
- 一个公司的质量风险管理措施结果;
- 位置的复杂性;
- 生产工艺的复杂性;
- 产品及它的治疗意义的复杂性;
- 质量缺陷的数量及显著性(如召回);
- 先前审计/检查的结果;
- 建筑,设备,工艺,关键人员的重大变动;
- 对于某产品制造经验(如频率,体积,批数量);
- 官方控制实验室的检测结果。

#### 定期评审

在产品质量评审之内,为了选择,评估和解释趋势数据结果。

解释监测数据(如,为了支持一个再验证的需要,取样更改的评估)

变更管理/ 变更控制

在药品开发和生产过程中的知识与信息基础上进行变更管理;

对变更造成可能的最终产品的影响进行评价;

对厂房,设备,物料,制造工艺或执行的技术转移的变更对产品质量的影响进行评价;

确定在变更之前要采取的措施,如另外的检测,(再)定性,(再)验证,与管理者沟通。

持续改进

贯穿产品生命周期的全部过程的公共设施持续改进。

## II.2 管理操作部分的质量风险管理

检查与评估活动

促进资源分配包括,例如,检查计划,频率和强度(见附录 II.1 中的“审计”部分);

评估其有效性,例如,质量缺陷,可能的召回以及检查发现;

确定适当性以及检查后的管理类型;

有系统地评估由业界递交的信息,包括药品开发信息;

评估所计划的变更或更改造成的影响;

辨识哪些风险是应当要让检查官和评审官共享的,以更好地理解如何控制风险和/

或进行某次检查的需要(比如:参数放行,工艺过程分析技术(PAT))。

## II.3 开发部分的质量风险管理

设计产品质量以及其制造工艺以便一贯地传递产品预期的性能(见 ICH Q8);

加强对产品的更宽范围的物料性质(如,质粒大小分布,含水量,流动性),工艺操作以及工艺参数等的了解;

对原材料,溶剂,活性药物中间体(API)-起始原料,API 本身的,赋形剂或包材的关键性质进行估计;

建立适当的规格标准,辨识关键的工艺参数以及建立制造控制(如,运用从药品开发研究得到的关于质量属性的临床显著性,以及在生产工艺中控制它们的能力的信息);

为了减少质量性质的变异:

- 减少产品及物料的缺陷;
- 减少生产缺陷;

评估与放大和技术转移有关的额外的研究的需要(如生物等效性,稳定性);

使用“设计空间”的概念(见 ICH Q8)。

## II.4 厂房,设备和公用设施的质量风险管理

厂房/ 设备的设计

当设计如建筑和厂房时,为了确定合适的地方,

- 物流和人流;
- 使污染最小化;

- 害虫控制措施;
- 避免混淆;
- 开放相对于密闭设备;
- 洁净室相对于隔离技术;
- 专用或隔离的设施/设备。

为了确定与产品接触的合适的设备和包装的物料(如不锈钢级别,垫圈,润滑剂的选择)

确定合适的公用设施(如,蒸汽,气体,能源,压缩空气,加热,空调系统(HVAC),水)

对于关联的设备确定合适的预防性维修(如所需要的必须的备用部件清单)

设施的卫生状况

保护产品免受环境伤害,包括化学的,微生物的,物理伤害(如,确定合适的衣服和长衣,卫生相关的)。

保护环境(如人员,潜在的交叉污染)免受到所生产的产品造成的相关伤害

厂房/ 设备/ 设施的确认

确定厂房,建筑,生产设备以及/或实验室仪器(包括适当的校正方法)的确认的范围和广度。

设备清洁以及环境控制

在目标使用的基础上区分影响和决策(如,多相对于单个,批相对于连续生产)

确定可接受的清洁验证限度

校正/ 预防性维修

设立合适的校正及维修时间表

计算机系统以及计算机控制设备

选择计算机硬件和软件的设计方案(如,模块,结构,故障耐受性)

确定验证的广度,如

- 辨识关键操作参数;
- 要求与设计的选择;
- 代码评审;
- 检测和测试方法的广度;
- 电子记录及信号的可信度。

## II.5 物料管理部分的质量风险管理

对供应商和合同厂家进行评估和评价

对供应商和合同厂家提供一个全面的评估(如审计,供应商质量协议)。

起始物料

对与起始物料变动相关的差异以及可能的质量风险进行估计(如,时长,合成路线)。

物料使用

确定隔离使用物料是否合适(如,为了进一步内部加工);



确定重处理,返工,使用回收物料的合适性。

贮藏,后勤以及分装条件

对安排的适当性以确保保持适当的以及运输条件(如,温度,湿度,容器设计);

测定在不同于 ICH 其它指南规定的储存和运输条件对产品质量的影响(例如,冷链管理);

维持基本设施(如,确保正确运输条件的空间,临时贮藏,危险物料和控制物料的处理,海关报关);

提供适当信息以便确保药品有效性(例如,供应链的风险排行)。

## II.6 生产部分的质量风险管理

验证

采用最差状况方法来确定验证,规格以及验证活动(如分析方法,工艺,设备和清洁方法)的范围和程度;

测定跟踪措施(如,取样,监控以及再验证)的广度;

区别关键的和非关键的工艺步骤以便于设计验证研究。

工序间取样检测

评价中间工艺控制实验的频率和广度(如,证明在有效控制条件下减少的检测);

对工艺分析技术(PAT)及参数和实时释放的联合使用进行估计和证明。

生产策划

测定适当的生产策划(例如,专用的,战役现行的生产工艺顺序)。

## II.7 实验室控制和稳定性研究部分的质量风险管理

超标数据结果

在调查超标数据结果期间,辨识潜在的根本原因以及改正措施。

复验期/失效期

评价中间体,赋形剂和起始原料适当的贮藏及检测的合适性。

## II.8 包装和标签部分的质量风险管理

包装的设计

设计二级包装以保护初级包装的产品(如,为了确保产品可靠性,标签易读性)

容器密闭系统的选择

确定容器密闭系统的关键性参数。

标签控制

对可能涉及到不同产品标签,包括同一标签的不同版本的混合的基础上,确定标签控制程序。

## 欧盟药事法规第4卷

### 欧盟人与兽用药品生产质量管理规范

## 第 4 部分-术语

以下所列定义适用于本规范中所用术语,在其他上下文中同一术语的涵义可能不同。

#### **Air-lock 气锁**

设置于两个或数个房间之间(如不同洁净级别的房间之间)的具有两扇或多扇门的隔离空间。设置气锁的目的是在人员或物料出入其间时,对气流进行控制。气锁有人员气锁和物料气锁之分。

#### **Batch (or lot) 批**

由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料,包装材料或药品。

注: 为完成某些生产操作步骤,可能有必要将一批分成若干亚批,然后再合起来成为一个最终均一的批。在连续生产工艺情况下,批必须相应于生产中具有预期均一特性的确定数量的产品。

就成品控制而言,欧共体法令 2001/83/EC,增补法令 2003/63/EC 附录 1 有如下定义:"就成品控制而言,一个有产权药品的批系指由同一种起始物料经同一个连续生产操作或一次灭菌获得的所有产品。在连续生产情况下,系指在规定时间内生产的产品"。

#### **Batch number (or lot number) 批号**

用于识别一个特定批的具有专一性的数字/字母的组合。

#### **Bioreactor 生物反应器**

系一发酵罐那样的封闭系统,将菌种和其他物料加入其中,此系统能控制增殖或与其他物料作用获得生成物的过程。生物反应器通常配有调节,控制,连接,添加物料和收集收获液的装置。

#### **Biological agents 生物载体**

微生物,包括转基因微生物,细胞和寄生体(病原或非病原)。

### **Bulk product** 待包装产品

尚未进行最终包装但已完成所有其它加工工序的任何产品。

### **Calibration** 校准

在规定条件下,为确定一个测量,记录,控制仪器或系统所指示的量值(尤指称量),或实物量具所代表的量值,与对应的由参照标准所复现的量值之间关系的一系列活动。

### **Cell bank** 细胞库

细胞库系统:用相同主细胞库中的细胞制备并以细胞培养的方式生产连续批次产品的系统。工作细胞库由主细胞库中的数瓶细胞制备而得。常规生产时,细胞库系统是为了控制所用细胞的传代次数不超过经验证确定的范围。

主细胞库:通过一次培养并分装到容器中经全面鉴定的细胞培养物,其处理方式和保存可确保细胞培养物的一致性及稳定性。主细胞库通常保存在-70°C 或更低的温度下。

工作细胞库:由主细胞库制备并用于正常生产的细胞培养物。工作细胞库通常保存在-70°C 或更低的温度下。

### **Cell culture** 细胞培养物

由多细胞组织中分离得到的细胞株在体外生长的培养物。

### **Clean area** 洁净区

对环境中尘粒和微生物污染有规定控制要求的区域,这类区域的建造和使用应能防止污染物的引入,产生和滞留。

注: 环境控制的级别的定义见在附录 1 《无菌药物产品的生产》。

### **Clean/contained area** 洁净/隔离区域

建造和使用方式同时达到洁净及隔离目的的区域。

## **Containment 隔离**

将生物载体或其它生物体限制在一个确定区域内的措施。

初级隔离:防止生物载体泄漏到直接工作环境中去的系统。它需要使用密闭容器,生物安全并执行标准安全操作规程。

二级隔离:防止生物载体泄漏到外部环境或进入其他工作区域的系统。此系统要求房间采用特殊设计的空气处理系统,设置气锁/或用于物料退出的灭菌器并遵循安全操作规程。在多数情况下,二级隔离能增加初级隔离的效果。

## **Contained area 隔离区域**

配备适当的空气处理和过滤系统,其建造和使用方式能防止微生物载体由里对外造成环境污染的区域。

## **Controlled area 控制区/受控区域**

建造和运行方式意在控制潜在污染物的进入(送风级别约为 D 级)及活生物体意外释放的区域。所控制的级别应能反映出工艺中所使用的微生物的性质。至少,这个区域对周边区域呈负压,并能有效去处少量的气源性污染物。

## **Computerized system 计算机化的系统**

报告或自动控制过程中使用的数据输入,电子处理和信息输出的系统。

## **Cross contamination 交叉污染**

起始物料或产品与另外一种物料或产品之间的污染。

## **Crude plant (Vegetable drug)天然植物**

新鲜或干的草药。

## **Cryogenic vessel 低温容器**

一种在极低的温度下用来储存液态气体的容器。

**Cylinder 气体钢瓶**

是一种用来储存高压气体的容器。

**Exotic organism 外来生物体**

与一个特定国家或地域的任何疾病无关的生物载体,或与特定国家或地域疾病控制或根除计划所控制的疾病相应的生物载体。

**Finished product 成品**

已完成生产所有操作步骤并已包装在最终容器中的药物产品。

**Herbal medicinal product 草本药物产品**

只含有植物和/或植物原料为活性成分的药物产品。

**Infected 感染**

被外来的微生物载体所污染并可能因此传染的现象。

**In-process control 中间控制**

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种检查。可将对环境或设备控制视作中间控制的内容。

**Intermediate product 中间产品**

指完成部分加工步骤,尚需进行进一步加工方可成为待包装品的产品。

**Liquefiable gases 液化的气体**

在正常的灌装温度和压力下,在气体钢瓶内保持液态状态的气体。

**Manifold 多支管灌装头**

可以同时从一个气源灌装一个或多个气体钢瓶的设备或仪器。

## **Manufacture 制造**

物料和各种产品的采购,药品的生产,质量控制,审核放行,贮运及相关控制等所有作业的总称。

## **Manufacturer 制造企业**

欧共体法令 2001/83/EC1 第 40 条款描述的制造许可持有人。

## **Medicinal plant 药用植物**

全草或部分用来制药的植物。

## **Medicinal product 药品**

任何一种药品或相似的产品,是给人类使用的,在生产,包装时都要受到健康法规的控制。

任何物质或物质合成物可能给人类或动物使用以做医药诊断,修复,更正或改善生理功能的也同样被认为是药物产品。

## **Packaging 包装**

待包装产品变成成品所需的所有操作步骤,包括灌装/充填和贴签。

注: 无菌制造工中一个产品的无菌灌装,以及最终灭菌产品的灌装通常均不作包装论处。

## **Packaging material 包装材料**

药品包装所用的任何材料,包括印刷包装材料,但不包括发运用的外包装材料。包装材料可按是否与药品直接接触,分为内包装材料和外包装材料。

## **Procedures 规程**

对药品生产直接或间接相关的操作,注意事项及应采取措施等的描述文件。



## **Production 生产**

原料药生产过程中从物料接收,加工至原料药包装的所有操作。

## **Qualification 确认**

证明任何厂房设施,系统,设备正确运行并实际上可导致预期结果的活动;"确认"与"验证"属同一范畴,验证在概念上包括确认。

## **Quality control 质量控制**

参见第一章。

## **Quarantine 待检**

指原料,包装材料,中间产品,待包装产品或成品,采用物理手段或其它有效方式隔离,有待做出合格,不合格或返工处理决定的状态。

## **Radiopharmaceutical 放射性药品**

"放射性药剂"是指可供使用时,含有一个或多个放射性核(放射性同位素)的药物产品欧共体法规 Directive 2001/83/EC (6) 1 条。

## **Reconciliation 数额平衡**

考虑正常波动情况下,对产品或物料理论数量与实际数量所进行的比较。

## **Record 记录**

参见第四章。

## **Recovery 回收**

在某一确定的生产阶段,将以前生产的数批符合一定质量要求的产品的一部分或全部加至另一批中。

## **Reprocessing 返工处理**

将一个特定的生产工段未达到质量标准的一批产品部分或全部再加工,以至通过一次或多次操作之后,其质量可以达到合格水平。

## **Return 退货/退回**

将有或无质量缺陷的药品退还给生产企业或销售商。

## **Seed lot 种子批**

种子批系统:保证一个产品的连续批次源自同一个主种子批且符合规定传代次数的系统。就常规生产而言,工作种子批由主种子批制备。最终成品来自工作种子批,成品从主种子批开始计算的传代次数不能超过在临床试验中证明安全,有效的疫苗传代次数。主种子批和工作种子批的来源和传代历史都应有相应记录。

主种子批:将一次培养获得的微生物通过一次操作分装到容器中所获得的培养物,操作方式应保证培养物的一致性和稳定性,防止污染。液体形式的主种子批通常保存在-70°C 或更低的温度下。冻干的主种子批应在能确保其稳定性的温度下保存。

工作种子批:由主种子批制备并供生产用的微生物培养物。工作种子批应分装入多个容器中并按照上述主种子批的要求保存。

## **Specification 质量标准/规格**

参见第 4 章。

## **Starting material 起始物料**

除包装材料之外,在生产药物产品中使用的任何物料。

## **Sterility 无菌**

是指没有活的微生物的存在。欧洲药典中规定有无菌检验的条件。

## **System 系统**

相互影响的活动和技术以一有意识控制的方式结合而成的一个有组织的整体。

## **Validation 验证**

按照 GMP 的原则,证明任何程序/方法,生产工艺,设备,物料,行为或系统确实能导致预期结果的一系列活动(参见确认)。

## 欧盟药事法规第4卷

欧盟人与兽用药品生产质量管理规范

# 第 5 部分-修订中

#### 第四章:文件(2008 年四月 08 日版)

文件历史	日期
GMP/GDP 检查工作组批准草案。	2008 年二月
发放征求意见。	1998 年四月
提交意见给 <a href="mailto:entr-gmp@ec.europa.eu">entr-gmp@ec.europa.eu</a> 与 <a href="mailto:GMP@emea.europa.eu">GMP@emea.europa.eu</a> 最后期限。	2008 年十月 31 日
GMP/GDP 检查工作组批准最后文本。	
欧盟委员会批准。	
实施运行最后期限	

本章由于后面第 11 附录计算机化系统的更新而更新。

#### 原则

好的文件结构是质量保证体系统的重要组成部分。在制造许可持有人的质量管理体系(QMS)应当对各种所使用的文件类型以及媒介进行全面规定。文件可以各种形式存在,包括基于纸,电子或照片媒介。清楚制作的文件能够使沟通中的错误最小化,如来自口头沟通。

在管理与记录 GMP 符合性中有两个基本类型的文件:(a)指示,(b)记录。按照良好文件规范对在开发活动,产品制造,质量控制与分销中资料进行记录。GMP 要求保留多种文件与记录。一些例子如下:

- 资料采集,处理,安全性与储存
- 支持官方/药政档案内容关于操作,药品调查,上市许可申请与这些档案的持续符合性
- 主文件(物料与现场)

- 交付与收到的合同或技术协议
- 确认,验证,稳定性测试,临床实验与其它报告
- 变更管理与控制
- 采购,开发,制造,测试,库存与分销
- 培训实施与其有效性评估
- 来自于自动系统的汇总与特别报告(例如,过程分析技术相关)
- 不符合调查与报告
- 变更,不符合,投诉,偏差与不合格物料的追踪与趋势
- 过程与体系改进
- 审计报告
- 批放行证明
- 药物警戒与副反应

文件的准确性与完整性是重要的必须事情,应当有一个"文件管理系统"<sup>21</sup>来保证所有质量管理体系范畴文件实施恰当控制来保证其符合性。如,规格标准,制造与包装,处方与指示,程序,记录这样的文件必须没有错误并是书面形式的。文件的清晰,准确与完整对与内部使用与官方可能的审查是最重要的。

为了易于控制,追踪与参引,每个文件应当带有唯一标题与版本的标识‘标签’。应当有控制措施来保证遵守指导文件。

---

<sup>21</sup> 一个‘电子文件管理系统(EDMS)’可能需要关键的电子记录与其它文件。

## 总则

- 4.1 下面的章节提供一些按照类型分的典型 **GMP** 文件要素例子,但其并不是要成为一个详细的清单。

4.1(a) ‘指示’(指导或要求)类型:

规格标准,其详细阐述了产品或使用物料,或经制造获得的产品所必须遵守的要求。他们是质量评价的基础。

制造处方,工艺,包装与测试指令,其阐述了所使用全部起始物料,设备与计算机化系统(如果有),以及所有的加工,包装,取样与测试的指令。如果相关,工艺控制,过程分析技术与将使用的度量,以及其标准与要求的汇总与特别报告

程序(或称为标准操作程序,**SOP**),其所实施的特定操作,如清洁,着装,环境控制,取样,测试与设备操作,进行指导。

方案,其对某些控制操作给出实施与记录指示(如,临床实验用药品;验证/确认工作;持续稳定性实验)。

技术协议, 是在合同的供方与受方间就分包在许可证或授权下先观要求的服务。其包含将提供给双方具体服务的细节,主要联系,规格标准,方法,报告安排与责任限制,以及其它事物。

4.1(b) ‘记录’类型:

记录,提供了采用不同措施的历史来证明与指示相符合,如,活动,事件,调查,报告与每一批产品制造历史,包括其分销。对于质量大事记与对医药产品的处理或 **GMP** 来说记录是必不可少的。记录包括用来生成其它记录的原始资料。

分析证明,提供对产品样品或物料<sup>22</sup>测试结果的汇总,并带有对规定的规格标准符合性的评估。

报告,对实施具体的运行,项目或调查给出一个说明,并带有结果,结论与推

<sup>22</sup> 换句话说,按照已经批准的上市许可档案,该证明全部或部分可能基于对来自于相关过程分析技术(**PAT**),参数或度量实时资料(汇总与特别报告)的评估。

荐。

应当对所有类型的文件进行规定并遵守。所有媒介各种格式的文件应用要求都是相同的。对于网络系统,共享的文档与数据库(多个使用者具有‘写’或‘修正’权),应当有足够的能反映该系统复杂性的控制。文件管理的变更日记与审计实验保证其完整性并保护疏忽或未授权的变更。对于一个电子文件管理系统(EDMS),应当规定所有的电子文件管理系统的表格,包括嵌入或相连接的程序(如,对象,超链接或宏)以及元数据 (同样参照 GMP 附录 11 的第 5 款)。在信息安全系统范围内,需要充分理解,很好的归档,验证并控制基于电子文件要素的可编程处理行。“可编程处理”不仅由具体的应用,也由,其连接,控制,许可,全部计算机化系统功能的设定而决定。

信息安全管理的基本要素已经在各种信息安全技术标准与指南<sup>23</sup>中勾勒。

许多文件(指示和/或记录)可能以混合的格式存在,如,一些电子或其它基于纸的要件。对混合格式与同一系统的主文件,正式版本,数据处理与记录的相关性与控制措施需要明确阐述。

- 4.2 文件应当仔细地设计,制作,审查和发放。其应当符合产品规范文件,或,如果可能,制造与上市许可档案相关部分。
- 4.3 文件应当经合适授权人批准和签名,并写上日期。对于使用电子授权或签字,有准确的技术与控制应当进行记录并验证。在这方面进一步的指南在 GMP 第 11 附录中。
- 4.4 文件不应当有含糊的内容;标题,类别,目的与版本应当明确显示。应该以一定的样式编排,并易于检查。文件的样式与语言应当适合于预期使用。合理标准操作程序,工作指示将以强制命令书面的方式。所有相关的文件交叉参引另外的文件也很重要。

复制的文件要清晰,易读。从主文件复印的工作文件,在复制过程中必须不能带来任何差错。

- 4.5 文件要定期审查并更新。所有文件的发行,修订,替代与收回都应当进行控制并记录,如,修订历史。

<sup>23</sup> 参见详细的ISO 17799[信息安全管理法规与规范(A Code of Practice for Information Security Management)], 以及PIC/S发布的PI 011-3[计算机化系统在GxP中法规环境(Good Practices for Computerised Systems in GxP Regulated Environments)]。

- 4.6 文件不应该是手写;但是有些数据确实需要填写,该填写必须清晰,易读的,合法的和不能擦除的手写体填入。应当为填写数据提供足够的空档。
- 4.7 数据填写后如有任何更改应该签字并标注日期;并且要能辨认出原始资料。如有必要,还要写上更改的原因。对电子记录做出的变更应当可显示在显示器上并打印出来。因为计算机显示器空间的限制,应当能观察先前的输入。
- 4.8 每一个行动后要及时地记录,并以与药品制造有关的重大事情可以有迹可循的方式。其至少要保留到药品有效期后一年。
- 4.9 数据可以通过经过验证,安全,电子数据处理系统,图像或其他可靠的方法处理与记录,但是应当有使用的相关系统的详细程序,并且要核实记录的准确性。对于用可编程处理器处理文件,必须有经过验证,安全控制。如果文件通过电子数据处理方式任何关键记录,只有被授权人能够登陆电脑或修改数据,而且在此应当有一个审计实验,如,一个记录的变更或删除(甚至在系统管理员水平)。应当用安全鉴别系统,口令或其它等效的方式限制进入。输入重要数据独立核实。要求有系统的,准确的,安全的审计实验。数据与批记录(如,批记录)以及其它质量体系相关的文件一电子的方式储存,应当用经过验证备份来女性保护,或备份并传输到磁带,缩微胶片,纸质或其它经过验证,安全的媒介来避免数据的遗失或损坏。审计实验同样需要提供这些传输。特别重要的是,数据在保留期间要易于取用(现行的 PIC/S 文件 PI011 提供了关于这些事物的进一步指南)。

注:在一个验证的过程进行连续监测与控制,那么可能限制自动产生的报告来符合总结,并且从过程分析技术得到的规格标准的例外/超标数据(OOS)报告在上市许可中详细列出。

## 要求的文件

在下列的章节中仅仅给出一些所需要文件的例子。其并不打算成为一个完整的目录。制造许可持有人的质量管理体系将期盼对所有所必须的控制文设置详细完整,分层次的目录,来保证与药政法规的符合性。

## 规格标准

- 4.10 起始物料,包装材料及成品要有相应的被签发并签署日期的规格标准;如果可能,中间体与半成品也应当有其规格标准。



## 起始物料和包装材料规格标准

4.11 如果可能,起始物料,内包装材料或已经印刷的包装材料规格标准应该包括以下内容:

- a) 物料描述,包括:
  - 指定的名字和内部参考代码;
  - 如果可能,所参考药典个论;
  - 所批准的供应企业,如果可能,产品的原始生产厂家;
  - 已印刷好材料样本;
- b) 取样与测试指导,或参照程序;
- c) 带接受限度的定量与定性要求;
- d) 储存条件及注意事项;
- e) 重新测试之前的最长储存期。

## 中间体与半成品规格标准

4.12 如果采购或销售中间体与半成品,或从中间体获得的数据用于成品评价时,应当有其规格标准。如果可能,其规格标准应当与起始物料或成品的规格标准相似。

## 成品规格标准

4.13 成品的规格标准应当包括:

- a) 产品的指定名称,及如果可能参考代码;

- b) 处方或参考;
- c) 药品剂型外观描述与包装详细情况;
- d) 取样与测试指导,或参考程序;
- e) 带有接受限度的定性与定量要求;
- f) 如果可能,储存条件与任何特殊的处理注意事项;
- g) 上架寿命。

#### 制造处方与工艺指令

所制造的每一个产品与批量应当有正式批准的制造处方与工艺指令。其通常合并并在同一个文件中。

##### 4.14 制造处方应当包括:

- a) 产品名称,以及与规格标准相关的产品参考代码;
- b) 药品剂型外观,产品含量与批量描述;
- c) 所使用起始物料目录,以及其每种的量,用指定名称或物料唯一参照;在加工过程中消失的物料要被提及。
- d) 对带有接受限度的预期最终产量进行陈述,如果可能对相关中间产量陈述。

##### 4.15 工艺指令应包括:

- a) 对加工场地,所及使用主要设备的陈述;
- b) 方法,或方法的参照,使用关键设备的准备(如,清洁,装配,校验,灭菌);

- c) 详细逐步加工指令阐述(如,物料检查,预处理,加料的顺序,混合时间,温度);
- d) 带有限度的任何工艺控制指令;
- e) 如有必要,半成品储存要求;包括容器,标签与如果可能的特殊存储条件;
- f) 需要说明的特别注意事项。

#### 包装指令

4.16 每一产品的每一规格,每一包装量及类型均应有各自的经正式批准的包装指令。包装指令通常应包括下述内容或参照:

- a) 产品名称;
- b) 产品剂型与含量描述;
- c) 以最终容器中产品的数量,重量或体积表示的包装量;
- d) 标准批量所需全部包装材料的完整清单,包括包装材料的数量,规格,类型以及与质量标准有关的每一包装材料的代码或代号;
- e) 如果可能,印刷好的包装材料样张或复制品,以及标明产品批号,有效期打印位置的样张;
- f) 需要说明的特别注意事项,包括对生产区和设备进行仔细检查,在包装操作开始前,确认包装生产线的清场已经完成等;
- g) 包装操作的说明,包括重要的辅助性操作和所用设备;
- h) 中间控制的详细操作,包括取样方法及合格标准。

## 批工艺记录

- 4.17 每一批产品均应保存有相应的批工艺记录。批生产记录应以现行批准的制造处方和工艺指令的相关内容为依据。记录的设计,应避免抄录差错。批记录应标注所制造批次的批号。

在加工开始前,应进行检查,确保设备和工作场所已经清除了上批的产品,文件或与本批工艺无关的物料,设备处于已清洁及待用状态。

在加工中,每项操作进行时应即时记录下述内容,操作结束后,应由生产操作负责人确认并签注姓名和日期。

- a) 产品名称;
- b) 生产以及重要中间工序开始,结束的日期和时间;
- c) 每一生产工序的负责人姓名;
- d) 重要生产工序操作人员的姓名;必要时,还应有这些操作(如:称量)复核人员的姓名;
- e) 每一起始物料的批号,和/或,分析控制号以及实际称量的数量(包括投入的经回收或返工处理所得物料的批号及数量);
- f) 所有相关生产操作或活动,以及所用主要设备;
- g) 中间控制和所得结果的记录以及操作人员的姓名;
- h) 在制造不同与相关阶所得产品产量;
- i) 对特殊问题的注释,包括对偏离制造处方和工艺指令的偏差情况的详细说明,并经签字批准。

## 批包装记录

- 4.18 每批产品或每批部分产品的包装,都应有批包装记录。包装记录应以包装指令的相关内容为依据。记录的设计,应注意避免抄录差错。批包装记录应有待包装产品的批号,数量以及成品的批号和计划数量。

包装开始前,应进行检查,确保设备和工作场所无上批遗留的产品,文件或与本批包装无关的物料,设备应处于已清洁及待用状态。

每项操作进行时应即时记录以下内容,操作结束后,应由包装操作负责人确认并签注姓名和日期:

- a) 产品名称;
- b) 包装操作日期和时间;
- c) 包装操作负责人姓名;
- d) 重要包装工序的操作人员姓名;
- e) 根据包装指令所进行的鉴别和其它检查记录,包括中间控制结果;
- f) 包装操作的详细情况,包括所用设备及包装生产线的编号;
- g) 如果可能,所用印刷包装材料的样张,包括印有批号,有效期及其它打印内容的印刷包装材料的样张;
- h) 对特殊问题及异常事件的注释,包括对偏离生产处方和生产指令的偏差情况的详细说明,并经签字批准;
- i) 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,销毁或退库的数量以及实得产量,以进行物料平衡检查。

## 规程和记录

应当保存标准操作程序与相关记录的目录。

在药政官方检查中相关的文件应当容易得到。某些记录,(如,投诉,工艺偏差,OOS 事件,不合格批)应当汇总用来审核与检查的目的(参照 GMP 的第一章产品年度审核,等)。该汇总应当包括关键的信息,如记录每一项的日期,每一项的描述,并说明每一项是否完成或未完成,根本原因的分类,完成日期与趋势汇总。

## 收料

4.19 应有每一种起始物料(包括半成品,中间体),内外包装材料和印刷包装材料接收的书面规程,每次收料均应有记录。

4.20 收料记录应包括:

- a) 交付单和包装容器上所注物料的名称;
- b) 企业内部所用物料名称和/或代码(如不同于 a);
- c) 收料日期;
- d) 供应企业名称,如可能,制造企业名称;
- e) 制造企业的批号或代码;
- f) 接收总量和包装容器数量;
- g) 接收后,定给的批号;
- h) 有关说明(如包装状况)。

4.21 如果可能,应有起始物料,包装材料或其它物料的内部标识,待验和储存的书面规程。

## 取样

4.22 应有取样的书面规程,包括经授权的取样人,取样方法和取样用设备,取样量以及为避免物料污染或影响质量应采取的预防措施(见第六章,第 13 条)。

## 检验

- 4.23 应有物料和不同生产阶段产品的书面检验规程,阐述所用方法和设备。检验结果应有记录(见第六章,第 17 条)。

## 其它

- 4.24 应制订物料和产品放行与拒绝的书面规程,特别是产品放行责任人根据欧盟 2001/83/EC 号法令第 51 条批准成品放行销售(对于临床支持或研究用医药产品同样参照本 GMP 的第 13 附录)。质量授权人应能得到所有的记录以便审核,需要将恰当记录常规提供给质量授权人用来进行批认证的目的。

- 4.25 每一批放行销售产品均应保存相应记录,以便必要时召回产品(见第八章)。

- 4.26 如果可能下述活动(不是一个详尽的目录),应有相应的书面计划,程序,方案与报告以及所采取的措施或所得结果的相关记录:

- 工艺,设备与系统的验证与确认;
- 设备的装配和校验;
- 技术转移;
- 维护,清洁和消毒;
- 人员事宜包括 GMP 与技术事物培训,着装及卫生与培训有效性证实;
- 环境监测;
- 虫害控制;
- 投诉;
- 药品召回;

- 退货;
- 变更控制
- 偏差与不符合调查;
- 内部质量/GMP 符合性审计;
- 供应商审计。

4.27 主要制造操作和检验设备都应有明确的操作规程。

4.28 应有主要设备或关键设备的台帐,如果可能,任何验证,校准,维护,清洁或修理;操作人员应在记录中签名并注明日期。

4.29 用于产品生产的主要或关键设备以及生产区,应按年月日次序作好使用台帐。



## 第 II 部分: 原料药基本要求(2008 年四月 11 日版)

文件历史	日期
GMP/GDP 检查工作组批准草案。	2007 年九月
发放征求意见。	2008 年四月
提交意见给 <a href="mailto:entr-gmp@ec.europa.eu">entr-gmp@ec.europa.eu</a> 与 <a href="mailto:GMP@emea.europa.eu">GMP@emea.europa.eu</a> 最后期限。	2008 年十月 31 日
GMP/GDP 检查工作组批准最后文本。	
欧盟委员会批准。	
实施运行最后期限	

已经建议对本 GMP 指南的第 II 部分进行修订,来整合在 ICH 的 Q9 质量风险管理基本原则,其同时也考虑符合相应对本指南第一部分第 1 章在 2008 年二月作出的变更。在第 2.2 节引入了一个新的质量风险管理章节。第 2 章的其余部分进行了重新编号。其它部分没有进行变更。应当注意,除了实施 ICH 的 Q9 以外,没有其它现在可以预见的变更,这是因为世界需要在 ICH 层次正确讨论。

## 1. 绪论

本指南 2000 年 11 月以 GMP 指南第 18 附录的形式公布,其体现欧盟对 ICH-Q7A 的认可,制造企业与 GMP 检查部门自愿执行该附录的状态。欧共体法令 2001/83/EC 第 46 条(f)款及 2001/82/EC 第 50 条(f)款,作为分别由 2004/27/EC 和 2004/28/EC 增补修订,给药品制造许可持有人新的责任,即药品生产企业只能使用符合 GMP 要求的原料药。法令还表示,将制订原料药的 GMP 细则。欧盟成员国一致认为,原先的附录 18 的文本已构成了详细指南的基础,因此可作为 GMP 指南的第 II 部分。

### 1.1 目的

本指南意为在恰当的质量管理体系下为原料药(药用活性成份,APIs)的制造提供关于《药品生产质量管理规范》(GMP)的指导。同样,本指南目的也在于帮助确保原

原料药的质量并达到其声称的或拥有的纯度要求。

本指南中,"制造"一词被定义为包括所有有关物料接收,生产,包装,重新包装,粘贴标签,重新粘贴标签,质量控制,放行,储存和原料药的分发以及相关的控制操作。在本指南中,"应当"一词表示对期望应用的推荐,除非其被证明其不适用,或者代之以其它被证明能提供至少同等水平质量保证的方法。在本指南中,《现行药品生产质量管理规范》(cGMP)与《药品生产质量管理规范》(GMP)相等同。

本指南在总体上未涉及从事制造的人员安全方面的问题,亦不涵盖环保方面的内容。对这方面管理,是制造企业固有的责任,由当地法律所规范。

在本指南中没有定义注册/归档或修改药典的要求。本指南不影响有关的药政部门制订各自的关于原料药上市/制造授权或药品应用的注册/归档文件要求。所有文件注册/归档事宜的要求必须得到满足。

## 1.2 范围

本指南适用于人用药品及兽药所用原料药制造过程中无菌前的各种生产操作。它不包括无菌原料药的灭菌和无菌制造的工艺过程,这些操作应遵循欧共体法令 **2003/94/EC** 所规定的原则及指南,包括附录 1 在内的 **GMP** 指南对这些原则及指导方针作了解释。

对于兽用外用杀虫药,为保证产品达到适当的质量要求,可采用其它标准,而不采用本指南。

由于欧共体法令 **2002/98/EC** 及技术要求已明确了采血及血液的检验的详细的,技术要求,本指南不包括全血和血浆的生产,但适用于以血液及血浆为原料的原料药生产。此外,本指南也不适用于散装(大包装)的药品。本指南应用在所有其它类型的原料药,取决于 **GMP** 附录中所描述的删减,尤其是附录 2 到 7,可以找到对某些型原料药的指南。这些附录将因此进行审核,但在完成审核前的时间内,药品制造企业可以继续采用其基本要求第 I 部分与覆盖相关产品的附录,或可以已经采用的第 II 部分。

指南第 19 节只适用于用生产临床试验用药原料药的制造,请注意,这一节尽管是建议,但尚不是欧盟法规要求。

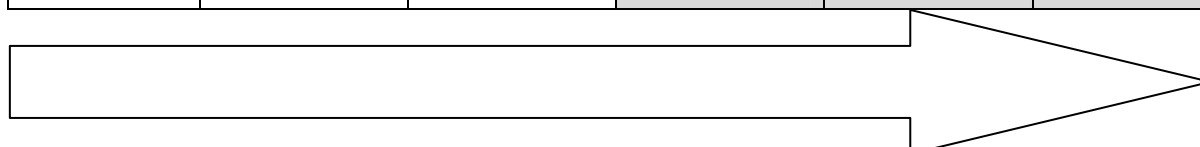
"活性起始物料(原料药)"系指原料,中间体或用来生产某一原料药的某一活性原料,该活性原料的关键结构将进入原料药中。原料药的起始物料可以是市售的,按合同或商业协议从一个或数个供货商处购得的,也可以是企业自行生产的。一般说来,原料药的起始物料具有确定的化学性质和结构。

制造企业应当有文件说明原料药生产的起点并阐明确定起点的理由。对于合成工艺而言,它即是"原料药起始物料"开始加工的那一点。对其他工艺(如,发酵,提取,精制等),应根据具体情况具体分析的原则确定。表 1 给出了原料药起始物料的进入工艺过程的指南。从这一步开始,中间体和/或原料药制造的各步操作,应当符合本 GMP 指南的相关要求。它包括对原料药质量有影响的关键工艺步骤进行验证。但是,应当注意一个事实,一个制造企业选择某一步骤进行验证,并不一定意味着将该步定义为关键步骤。本指南通常适用于表 1 中的灰色区域的步骤,但,表中所列操作可能尚不完善。原料药生产中的 GMP 要求应随着工艺步骤向前进行,从原料药生产的前几步到最后几步,精制和包装,越来越严格。制粒,包衣或粉碎(如,磨粉,微粉化)等原料药的物理加工,均应至少遵循这些指南的标准。这些指南不适用于原料药起始物料最早引入点以前的各步操作。

本指南中其它部分中制药活性成分(API)一词将反复使用,其与活性物质(Active Substance)应是可以互换的。第 II 部分的第 20 节中的术语只适用于第 II 部分的文本。一些同一术语在 GMP 指南的第一部分中已经定义,它们只适用于第 I 部分的文本。

表一:本指南在原料药生产上应用

制造类型	本指南在各种制造类型(灰色背景)应用				
化学制造	原料药起始物料生产	引入原料药起始物料到工艺中	生产中间体	分离和精制	物理工艺和包装
从动物来源衍生的原料药	搜集器官,分泌或组织	切割,混合和/或最初加工	引入原料药起始物料到工艺中	分离和精制	物理工艺和包装
从植物来源提取的原料药	搜集植物	切割和最初提取	引入原料药起始物料到工艺中	分离和精制	物理工艺和包装
用于原料药的草药提取	搜集植物	切割和最初提取		进一步提取	物理工艺和包装
由粉碎或粉状草药组成的原料药	搜集植物和/或培养及收获	切割/粉碎			物理工艺和包装
生物技术:发酵/细胞培养	建立主细胞库和工作细胞库	维护工作细胞库	细胞培养和/或发酵	分离和精制	物理工艺和包装
"经典"发酵生产原料药	建立细胞库	维护细胞库	引入细胞到发酵	分离和精制	物理工艺和包装



增加 GMP 要求

## 2. 质量管理

### 2.1 原则

- 2.10 制造中所涉及的所有人员都应当对质量负责。
- 2.11 每一个制造企业都应当制订,记录,并且实施一个有管理人员和制造人员积极参与的,有效的质量管理体系。
- 2.12 质量管理体系应当包含组织结构,程序,工艺和资源,以及确保原料药达到质量与纯度要求所必需活动。所有的与质量相关的活动应当并记录。
- 2.13 应当有一个独立于生产之外,来同时履行质量保证(QA)和质量控制(QC)职责的质量部门(QU)。它可以是分开的质量保证或质量控制部门,或一个人或组,这取决与组织的大小和结构。
- 2.14 应当具体指定授权放行中间体或原料药的人员。
- 2.15 所有与质量相关活动应当在其履行时进行记录。
- 2.16 任何与已经制订了的程序相偏离的偏差都应当进行记录并且加以解释。对于关键性偏差,应当进行调查,并记录调查过程和结论。
- 2.17 在质量部门没有作出满意完整评估之前,任何物料不能被放行或被使用,除非有恰当的在线系统允许此种使用(即,在第 10.20 节所描述待检的状态下放行,或原料或中间体在未完成评估前使用)。
- 2.18 应当有一个程序来及时地通知有关的管理部門有关药政检查,严重的《药品生产质量管理规范》方面缺陷,产品缺陷或相关的活动(即,与质量相关的投诉,召回,药政活动等)。

### 2.2 风险管理

- 2.20 为了可靠地达到质量目标,必须有一个综合地设计而且正确地实施的质量体系,整合药品生产质量管理规范,质量控制与质量风险管理。
- 2.21 质量风险管理是一个用于药品质量风险评估,控制,交流与审核的系统过程。其前瞻性或回顾性应用。

2.22 质量风险管理系统应当保证:

- 基于科学知识过程经验评价质量风险,并最终与保护患者相关联
- 质量风险管理过程的工作,正式程度与文件水平应当与风险水平相一致

质量风险管理的过程与应用例子可在附录 20 中找到。

2.3 质量部门责任

2.30 质量部门应当参与所有与质量相关的事物。

2.31 所有与质量有关文件应当由质量部门审核和核准。

2.32 独立的质量部门主要责任不应当委托。这些责任应以书面形式加以描述,其应当包括但不限于:

1. 所有原料药的放行或拒绝。用于制造企业控制范围以外的中间体的放行或拒绝;
2. 制订一个放行或拒收原料,中间体,包装材料和标签材料的体系;
3. 在原料药被放行分发之前,审查全部关键步骤批生产记录和实验室控制记录;
4. 确保关键的偏差已经被调查,并解决;
5. 核准所有的规格标准和主生产指令;
6. 核准所有影响中间体或原料药质量的程序;
7. 确保履行内部审计(自检);
8. 核准中间体和原料药的合同制造企业;

9. 核准潜在影响中间体或原料药质量的变更;
10. 审核并核准验证方案和验证报告;
11. 确保质量相关的投诉已经被调查并被解决;
12. 确保用于维修和校验关键设备的体系行之有效;
13. 确保物料都经过了适当的检测并已经报告检验结果;
14. 确保有稳定性数据来支持原料药和/或中间体的复验期或失效期以及储存条件;并
15. 实施产品质量审核(2.5 节所规定)。

#### 2.4 生产活动责任

生产活动责任应当以书面形式加以描述,并且应当至少包括,但不局限于:

1. 根据书面程序起草,审核,核准以及分发中间体或原料药指令;
2. 根据已经核准的指令,生产原料药和中间体(如果必要);
3. 审核所有的生产批记录,确保其完整,并且经签字;
4. 确保所有生产中的偏差已经报告和评估,并且关键偏差已经进行了调查,而且记录结论;
5. 确保生产设施清洁,并在必要时消毒;
6. 确保履行必要的校验,并保存有记录;
7. 确保对房屋和设备进行的维护,并保存有记录;

8. 确保证方案和验证报告被审核和核准;
9. 评估产品,工艺或设备方面的变更建议;并
10. 确保新的和修缮过的(如果有)设施和设备,已经被确认。

## 2.5 内部审计(自检)

2.50 为证实与原料药《药品生产质量管理规范》原则相一致性,应当按照已经核准日程进行定期的内部审计。

2.51 审计中发现问题及纠正措施应记录,并提请公司负责管理人员注意。已经同意的纠正措施应当以有效的方式按期完成。

## 2.6 产品质量审核

2.60 对原料药的定期质量审核应当以证实工艺的连贯性为目的而进行。此种审核通常应每年进行一次并记录,其内容至少包括:

- 关键工艺控制及关键最原料药检验结果的审核;
- 所有不符合已经确定的规格标准批号的审核;
- 所有关键偏差或违规行为,以及相关调查的审核;
- 任何所使用的工艺或分析方法变更的审核;
- 稳定性监测程序结果的审核;
- 所有与质量相关的退回,投诉,召回的审核;和
- 纠正措施适当性审核。

2.61 应当对质量审核结果加以评估,并做出是否需要纠正措施和再验证的评估结论。实施纠正措施的原因应当记录。核准的纠正措施应当有效并按期完成。



### 3. 人事

#### 3.1 员工资质

- 3.10 应当有足够数目具有合适教育,培训和/或经历资质的员工从事和监督中间体或原料药制造。
- 3.11 所有参与生产中间体和原料药制造的员工的责任都应当用书面形式加以明确。
- 3.12 应当定期举办由有资质人员进行的培训,其内容至少应当包括员工所从事特殊操作和与其职责有关的《药品生产质量管理规范》。应当保存培训记录,并应对培训进行定期的评估。

#### 3.2 员工卫生

- 3.20 员工应当养成良好的卫生保健习惯。
- 3.21 员工应当穿着适合于其所从事制造活动的干净服装,其服装在必要时应进行更换。其它保护性用品,如头,脸,手和臂等遮护用品如有必要也需要穿戴,以免原料药和中间体受到污染。
- 3.22 员工应当避免直接与中间体或原料药接触。
- 3.23 吸烟,吃,喝,咀嚼及存放食品应当限制于与制造区隔离的指定区域。
- 3.24 患传染性疾病或暴露在身体表面有开放性创伤的员工不应当从事有碍于原料药质量的活动。任何人,在任何时候出现明显的疾病或开放性损伤症状(不论是医学检查或监督观察)应当离开那些其健康状况可能影响原料药质量的生产场所,直到其健康情况改善或由有资质的医生检验结果表明该员工的工作不会危害安全或原料药质量为止。

#### 3.3 顾问

- 3.30 从事于中间体或原料药制造以及控制顾问应当具有足够的教育,培训和经验,或这些方面的综合,这取决于从业者接受培训的情况。
- 3.31 顾问的名称,地址,资质以及顾问可以提供服务的种类的应当有书面记录。

## 4. 建筑与设施

### 4.1 设计与建造

4.10 制造中间体和原料药的厂房与设施的选址,设计和建造应当便于清洁,维护和操作,以适应其制造类型和阶段进行。设施的设计应着眼于使潜在污染最小。对于已经确立微生物学规格标准的中间体或原料药,设计设施时如果可能应着眼于限制暴露于有害的微生物污染。

4.11 厂房和设施应具有足够空间,以便有秩序地安装设备和摆放物料,防止混淆和污染。

4.12 如果设备自身能对物料提供足够的保护的(如,封闭或密闭系统)可以安装在户外。

4.13 通过厂房或设施的物流和人流应当设计成可以防止发生混淆或污染。

4.14 以下活动应当在指定区域或其它控制系统控制下进行:

- 到来物料的接收,鉴别,取样及待检,暂停放行或拒收;
- 中间体和原料药在放行或拒收前待检;
- 中间体或原料药的取样;
- 拒收物料在进一步处理前(即退回,返工或销毁)的留置;
- 已经放行物料的贮存;
- 生产操作;
- 包装及粘贴标签操作;和
- 实验室操作。

4.15 应当为员工提供足够的盥洗,厕所设施。这些洗涤设施应当适当地配备冷热水,肥皂或洗涤剂,干燥器或一次性毛巾。盥洗,厕所设施设施应当与制造区隔

离,但应当容易进入。如果可能应当提供足够淋浴和/或更衣设施。

- 4.16 实验区域/操作通常应当同生产区隔离。某些实验室,特别是用于工艺控制的,可以位于生产区,但生产工艺操作不会对实验室测量的准确性产生负面影响,并且实验室和其操作不能对生产工艺或中间体或原料药质量产生负面影响。

## 4.2 设施

- 4.20 所有可能影响产品质量的设施(即,蒸汽,气体,压缩空气和加热,通风及空调)都应当是确认过的,并进行适当监测,当超过限度时采取措施。应当有这些设施系统的图。

- 4.21 如果需要,应当提供足够的通风,空气过滤和排气系统。这些系统应当设计成并建造成使污染和交叉污染风险降低到最小,并且应当有控制空气压力,微生物(如果需要),灰尘,湿度和温度的设备,以便适应该制造阶段。特别需要注意的是那些原料药暴露到环境的区域。

- 4.22 如果空气被循环到生产区域的,应当进行恰当的措施来控制污染和交叉污染的风险。

- 4.23 对永久安装的管线应当进行适当的标识。这可以由标识每根管线,记录,计算机控制系统或其他方式完成。管线应当安装在位于能够避免中间体或原料药污染风险处。

- 4.24 排放口应当有足够尺寸,如果需要装配有气闸或恰当装置防止倒吸。

## 4.3 水

- 4.30 应当证明制造原料药中使用的水适合于其预定的用途。

- 4.31 除非有其它理由,工艺用水至少应当符合世界卫生组织(WHO)饮用水质量指南。

- 4.32 如果饮用水的质量不足以保证原料药的质量,并且要求更严格的水的化学和/或微生物学质量的规格标准,则应当制订恰当的物理/化学属性,微生物总数,有害菌和/或内毒素标准。

- 4.33 如果工艺用水经过制造企业处理后能够达到预定的质量标准,应当对处理工

艺进行验证,并用适当的处置限度来监测。

- 4.34 如果一个非无菌原料药制造企业欲将或声称该非无菌原料药适用于进一步加工成无菌药品(医疗用品),应当监测和控制到最后分离或精制步骤用水的微生物总数,有害微生物和内毒素。

#### 4.4 限制

- 4.40 生产高敏感物料质,如青霉素,头孢菌素,应使用专用生产区域,其包括设施,空气处理设备,和/或工艺设备。

- 4.41 如果物料具有感染性质,高药理活性或毒性(即某些类固醇或细胞毒的抗癌药物),同样应当考虑使用专用区域,除非已经制订,并且保持有经过验证的灭活,和/或清洁程序。

- 4.42 应当恰当地制订并且贯彻防止来源于人,物料等从一个专用区转移到另一个时带来的交叉污染的措施。

- 4.43 任何高毒性的非药用物质,例如,除草剂和杀虫剂生产活动(包括称量,磨粉,或包装),不能使用生产原料药的建筑和/或设备。处理或储存这些高毒性的非药用物质应当与原料药相隔离。

#### 4.5 照明

- 4.50 所有的区域都应当有足够的照明,以便于清洁,维护和正确地操作。

#### 4.6 污物和垃圾

- 4.60 在厂房中和流出厂房或邻近区域的污物,垃圾和其他废弃物(即,制造中产生的固体,液体或气体副产物),都应当以安全,及时和卫生地方式处置。废料所使用的容器和/或管线应当明确标识。

#### 4.7 卫生及保养

- 4.70 制造中间体或原料药用的建筑应当恰当地维护,维修并保持清洁状况。

- 4.71 应当制订书面的程序来分派卫生工作责任,并且描述用于清洁建筑和设施的日程,方法,设备和物料。

- 4.72 如果需要,应当制订书面程序来恰当地使用杀鼠剂,杀虫剂,除霉剂,熏蒸剂和清洁及消毒剂的方法,以避免污染设备,原料,包装/标签材料,中间体和原料药。

## 5. 工艺设备

### 5.1 设计及建造

- 5.10 制造中间体和原料药中使用的设备应当合理设计,具备足够尺寸,并且应放置在适合于使用,清洁,消毒(如果需要),养护需要的位置。
- 5.11 设备的建造应当保证其与原料,中间体或原料药发生接触的部分表面不会影响到中间体或原料药法定的,或其他方面已经制订的规格标准。
- 5.12 生产设备应当只能在确认过的操作范围内使用。
- 5.13 中间体或原料药生产中所使用的主要设备(即,反应器,贮存容器)以及的永久安装线应当适当的标识。
- 5.14 与设备运行相关的任何物质,如润滑剂,加热液体或冷却剂,不应当直接与中间体或原料药接触,以免影响质量,从而达不到官方的或其它确定了规格标准。由此产生的任何偏差都应当进行评估,以确保使用该物质没有影响产品质量。如果可能,应当使用食用级润滑剂和油。
- 5.15 在可能时,应当使用密闭或封闭的设备。若使用开放设备或设备被打开时,应采取适当的预防措施,以便降低污染危险。
- 5.16 应当保存一套现行的设备和关键装置(设备和设施系统)的图纸。

### 5.2 设备保养与清洁

- 5.20 应当制订设备预防性的维护日程和程序(包括任务和责任)。
- 5.21 应当制订书面的设备清洁及后续用于制造中间体和原料药设备的放行程序。清洁程序应当包括充足的细节,以便能够让操作者以可以重复和有效的方式清洁每种型号的设备。这些程序应当包括:
  - 分配清洁设备责任;
  - 清洁日程,必要时应包括消毒日程;
  - 完整描述所使用的方法和物料,包括清洁设备用的清洁剂的稀释方法;

- 根据具体情况,还要包括拆卸和重新安装设备每一个部件指令,以便能够正确清洁;
- 移走或抹掉先前批号标识的指令;
- 在使用前保护清洁设备不被污染的指令;
- 如果可能,在使用前检查设备清洁度;和
- 如果有可能,规定工艺结束和清洁设备之间允许的最长时间。

5.22 设备以及器具应当清洁,储存,并且如果需要时进行消毒或灭菌,以便防止污染或遗留的物料影响已经由官方或其他制订的中间体或原料药的规格标准。

5.23 当设备用于相同的中间体或原料药连续生产或阶段性集中批生产,设备应当在适当间隙进行清洁,以便防止累积性和遗留性污染(即,降解物,或有碍的微生物水平)。

5.24 对于非专用设备,应当在生产不同物料的间隙进行清洁,以便避免交叉污染的发生。

5.25 应当规定并且说明残留物质的可接受标准,所选择的清洁程序以及清洁剂以及理由。

5.26 应当用恰当的方式标识设备内容物和其清洁状态。

### 5.3 校验

5.30 对于确保中间体或原料药质量的控制,称量,测量,监测和检验的关键设备,应当按照书面程序和已经制订了的日程进行校验。

5.31 如果可能,应当用可以追溯到已经检定的标准进行设备校验。

5.32 应当保存校验记录。

5.33 应当了解关键设备的现有校验状态并可以证实。

- 5.34 不应当使用不符合校验标准的仪器。
- 5.35 应当调查关键仪器与已经批的校验准标准间的偏差,以便确定是否自上次成功校验后,使用该设备制造的中间体或原料药的质量是否已受到影响。
- 5.4 计算机化系统
  - 5.40 应当验证与《药品生产质量管理规范》相关的计算机化系统。验证的深度和广度要取决于应用该计算机化系统的多样性,复杂性和关键性。
  - 5.41 应当用恰当的安装确认以及运行确认来证明计算机硬件和软件能够适应执行分派的任务。
  - 5.42 已经经过确认了的商用软件不需要进行相同水平的检验。如果现行系统在安装时没进行验证,在有合适的文件可以证明时可进行回顾验证。
  - 5.43 对计算机化系统应当加以足够的控制,以防止未经许可的存取或改动数据。计算机化系统应当能够控制防止数据的丢失(即,由于系统关闭而没有捕捉到数据)。计算机化系统应当能够记录任何进行的数据改动,上一次进入,谁做了改动,及什么时间作出了改动。
  - 5.44 应当有书面的计算机化系统操作和维护的程序。
  - 5.45 在手工输入关键性数据时,应当有额外检查来核实输入的准确性。这可由第二位操作人员,或由系统本身来进行。
  - 5.46 应当记录和调查可能影响中间体或原料药质量,或所进行的记录或检验结果可靠性的计算机化系统偶然事件。
  - 5.47 对计算机化系统所做出的变更都应当按照变更程序进行,并且经过正式授权,记录和测试。所有的变更记录都应当保存,这包括对硬件,软件及任何系统关键组成部分的修改,以及升级。这些记录应当能够证明该系统是保持在有正确状态下。
  - 5.48 如果系统故障或失效可能会导致记录参数永久丢失,则应当提供备份系统。所有计算机化系统都应当具有数据保护措施。



**5.49** 数据可以由除了的计算机系统以外其他的方法进行记录。

## 6. 文件与记录

### 6.1 文件系统与规格标准

- 6.10 所有中间体和原料药的制造相关文件都应当按照书面程序进行拟定,审核,核准和分发。这些文件可以由纸作为媒体,也可以是电子媒体文件。
- 6.11 所有文件的发布,修订,替换和撤销都应当用通过保存修订历史的方式进行控制。
- 6.12 应当制订一个程序来规定保存所有适用文件(如,开发历史报告,生产放大报告,技术转移报告,工艺验证报告,培训记录,生产记录,控制记录以及分销记录)。应当具体规定这些文件的保留期。
- 6.13 所有生产,控制和分销记录应当保留到该批失效期后至少一年。对于有复检验期的原料药的记录则应当保持到该批全部分销后至少三年。
- 6.14 在需要进行记录时,应当在执行操作活动后,即刻以不易擦掉的方式在所提供的空白处填写,并标明填写者。修改内容时应当注明日期,签名并保持原记录内容仍可识读。
- 6.15 在保留期间,所有原始记录的原件或记录副本应当保存在记录中描述的活动发生地点。能够以电子方式或其它方式,从另一位置能够立即恢复的记录是可以接受的。
- 6.16 规格标准,指令,程序和记录可以保存原始件,或者其真实副本,如影印件,微缩胶片或微缩档案或其他的可准确再现原始记录的方式保存。在使用压缩技术,如缩微胶卷或电子记录时,应当保证有适当的纸张复副本的恢复设备和方法。
- 6.17 应当制订并记录原料,中间体(如果有必要),原料药,标签和包装材料的规格标准。另外,对于某些其他的物料,如工艺助剂,填料,或其他在中间体或原料药生产中使用可能关键性地影响其质量的物料也应当制订质量标准。应当制订和记录工艺控制的验收标准。
- 6.18 如果在文件中使用电子签名,签名应当被加密押,并确保安全。

### 6.2 设备清洁及使用记录

6.20 主要设备的使用,清洁,消毒和/或灭菌,以及保养记录应当记录有日期,时间(如果必要),产品,及用该设备加工每一批产品的批号,和执行清洁和维护的人员。

6.21 如果设备专门用于一种中间体或原料药制造,假如中间体或原料药的批有可追踪的顺序,不需要有单独的设备记录。在使用专用设备的情况下,清洁,养护及使用记录可以做为批记录的一部分或单独保存。

6.3 原料,中间体,原料药的标签和包装材料记录

6.30 需要保存的记录应当包括:

- 制造企业的名称,每批原料,中间体,原料药用的包装和标签材料每次到货的标识和数量,供货企业名称,供货企业的管理编号,如果了解,或其它识别号码,接收编码和接收日期;
- 所进行的任何检验或检查结果以及由此得出的结论;
- 使用这些物料的追踪记录
- 按已经制订的规格标准对原料药用标签和包装材料进行检验和审核的文件;和
- 拒收原料,中间体,原料药用的包装和标签材料的结论。

6.31 应当保存标准标签(核准的),用于与发放的标签做比较。

6.4 主生产指令(主生产和控制记录)

6.40 为确保批与批之间的均一性,应当由一人制作,签署日期并且签字每种中间体和原料药的主生产指令,由质量部门另一独立人员复核,签署日期并签字。

6.41 主生产指令应当包括:

- 即将制造的中间体或原料药的名称,以及标识文件参照代码,如果可能;
- 一套完整的,用名称或具体代码来标识所有任何具体质量属性的原料或

## 中间体目录;

- 一个对即将使用的每种原料或中间体量或比例的精确描述,包括计量单位。如果数量不固定,应当包括所生产的每个批量或比率的计算。还应当包括经证明是合理的量方面的变化;
- 生产地点以及将使用的主要生产设备;
- 详细的生产指令应当包括:
  - 执行的顺序;
  - 即将使用的工艺参数范围;
  - 取样的指令以及带有接受标准的工艺控制,如果可能;
  - 完成每一工艺步骤和/或全部工艺步骤时间限制,如果可能;和
  - 在适当的工艺步骤或时间所期望的收率范围;
- 如果可能,应当遵守特别注意事项及防护措施,或交叉参照;及
- 如果可能,贮存中间体和原料药的指令,包括标签和包装材料及带有储存时间限制的特殊储存条件,以便保证实用性。

## 6.5 批生产记录(批生产和控制记录)

**6.50** 对每一种中间体和原料药都应当制作其批生产记录,并且其内容应当包括全部每一批生产和控制的有关资料。批生产记录在签发前应当核对,以便确保其是正确的版本,明了而准确的再现恰当的主生产指令。如果批生产记录是按照主文件的独立部分制作,该文件应当包含参照现行使用的主生产指令。

**6.51** 这些记录应当按照唯一的批号或标识号来编号,在签发时应有签字和签署日期。在连续生产中,产品编码与日期和时间可以作为唯一的标识,直到赋予最后的号码。

6.52 完整的批生产记录(批生产和批控制记录)上每一的重要步骤的文件应当包括:

- 日期,时间,如果可能;
- 使用主要设备的标识(即,反应釜,干燥器,磨粉机等);
- 每一批的具体特性,包括重量,体积,以及原料和中间体批号,或任何在制造中使用的返工物料;
- 关键工艺参数的实际记录;
- 履行的任何的取样;
- 关键步骤操作的操作者,直接监督员或核对人员签字;
- 工艺控制和实验室分析结果;
- 恰当阶段或时间实际的收率;
- 对中间体或原料药包装和标签的描述;
- 如果分销,原料药或中间体代表标签;
- 对任何偏差进行标注,评估,所实施的调查行为(如果可能)。如果调查报告另行存放,所参照调查报告;和
- 放行测试结果。

6.53 应当制订书面的对关键偏差,或一个不合格原料药或中间体批号的调查程序并执行。这种调查应延伸到其他可能与该不合格或偏差相关联的批号。

6.6 实验室控制记录

6.60 实验室控制记录应当包括所有从用于保证已经制订的规格和标准的测试行为得到的全部数据,包括检查和化验,如下:

- 对收到测试用样品的描述,包括物料的名称或来源,批号或其他区别码,取样日期,和收到用于检测样品的数量和日期,如果可能的话;
- 对于每一种使用的测定的陈述或参照;
- 用已经描述了的方法测定用样品的称量或量取的陈述;参考标准品,试剂和标准溶液的配制及测试数据或交叉参照;
- 完整地记录在每一个测试产生的原始数据,以及从实验仪器得到的曲线,图表和图谱,能正确地标识所分析的特定的物料和批号;
- 对所有与测试相关的计算进行记录,包括如,计量单位,转换因子,等价因子;
- 对测试结果进行陈述,并且如何将其与已经制订的规格标准相比较;
- 每一个测试的测试者签字,和测试日期;及
- 表明原始记录已经被其准确地,全部地并按照规定审核的第二人的签字。

#### 6.61 完整的记录应当保存用来:

- 对已经制订的分析方法的任何修改;
- 实验室仪器,设备,仪表,以及记录设备的定期校验;
- 所进行的原料药稳定性测试;及
- 超标数据(OOS)的调查。

### 6.7 批生产记录审核

#### 6.70 应当制订书面的审核和核准批生产和实验室控制记录,包括包装和标签程序并执行,以便在该批中间体或原料药被放行或分销前确定其是否符合已经制订规格标准。

- 6.71 在一个原料药被放行或分销前,关键工艺步骤的批生产和实验室控制记录应当被质量部门审核和核准。非关键性工艺步骤的生产及实验室控制记录可由有资质的生产人员或其他部门根据质量部门核准的程序进行审查。
- 6.72 在放行之前,所有的偏差,调查以及超标数据报告应当作为批记录一部分审核。
- 6.73 质量部门可以委派给生产部门职责,并且授权来放行那些除了生产用于外部分销产品之外的中间体。

## 7. 物料管理

### 7.1 控制通则

- 7.10 应当有书面的程序来阐明物料的接收,标识,待检,贮存,搬运,取样,检验,核准或拒收。
- 7.11 中间体和/或原料药的制造企业应当有一个对关键原料供应企业的评估体系。
- 7.12 应当从质量部门所核准的一个或多个供应企业,按照已经核准的规格标准采购物料。
- 7.13 如果一个关键原料的供应企业不是该原料的制造企业,中间体和/或原料药的制造企业应当了解该原料制造企业的名称和地址。
- 7.14 关键原料供应企业的变更应按照第 13 章"变更控制"来进行处理。

### 7.2 接收及待检

- 7.20 一旦收货,在验收之前,应当目视检验每一容器或每组包装容器的物料其标签是否正确(还要包括,如果供应企业用的名称与内部使用的名称不同,则应核对其相互关系),是否有容器损伤,密封损坏,以及其他表明开启或污染的证据。物料应当在待检下留置,直至其被取样,恰当地检验或测试后,并且放行使用。
- 7.21 在到货的物料与已经存储的物料混合前(即,溶剂或地下仓库储存),物料应当恰当地鉴别是否正确,如果需要应做分析并放行。应当有防止到货物料错误地卸入现储存的仓库程序。
- 7.22 如果散装物料用非专用槽车运输,应当保证没有来源于槽车的交叉污染。即应当提供下列一个或多项的保证:
  - 清洁证明;
  - 分析痕迹量杂质;
  - 对供应企业审计。



7.23 大型储存容器,以及其多用途的附属设备,进料和出料管线,都应当恰当地进行标识。

7.24 应当指定特定代码,批号或收货代码,来标识每一种物料的容器或容器组(批)。这个代码应当用于记录每一批的处置情况。应当有一个系统来标识每一批的状态。

### 7.3 到货的生产物料取样与检验

7.30 除去将在下面 7.32 节中描述的物料之外,对每一批至少要进行一次鉴别检验。如果制造企业具有一个体系对供应企业进行评估,供应企业的分析证明可以用来代替其他的检验。

7.31 核准供应企业应当包括这样的评估,有足够的证据(即,过去质量历史)来证明该制造企业可以始终地提供符合规格标准的物料。在减少内部分析之前,应当对至少三个批号的物料全部分析。然而,最少应当在恰当的间隔进行全面分析,并与供应企业的分析证明相比较。应当在规定的期间核对供应企业的分析证明的可信度。

7.32 如果已经得到该制造企业的分析证明,并且其符合已经规定的质量标准,工艺助剂,危险或高毒性原料,其他特殊物料或转移给公司内部其他单位的物料,不需要对其再进行分析。应当对容器,标签和批号的目测,这将有助于对物料进行鉴别。如果这些物料缺乏就地检验,应当进行说明并记录。

7.33 样品应当能代表所取样物料的整批,取样方法应当具体规定将当取样容器数目,以及取样部位和每个容器取样量。取样容器数目和取样量应当取决于取样方案,需要考虑物料的关键性,物料的多变性,供应企业过去的质量历史以及分析所要求的量。

7.34 应当在规定的指定位置,用程序规定的方法取样,以便防止取样的物料被污染和污染其他物料。

7.35 将取样品的容器应当小心开启,并随后重新封闭。应当对取过样的容器进行标记。

### 7.4 贮存

7.40 物料应当以能够防止降解,污染和交叉污染的方式搬运和贮存。

- 7.41 纸版桶装,袋装或盒装原料应当离地贮存,并留出适当空间便于清洁和检验。
- 7.42 物料应当在能确保在一定期间其质量不受影响条件下贮存,一般应当按照最早的物料能被使用在先的方式进行控制。
- 7.43 某些装在适当容器中的物料,只要其标识能保持字迹清晰,并且容器在开启和使用前进行恰当地清洁,则可以存放在室外。
- 7.44 不合格物料应当在隔离系统下进行标识和管理,以防止非经授权而用于制造。
- 7.5 再评估
- 7.50 应当对物料进行恰当地再评估,以便确定其能够适于使用(如超期存放,暴露于热或湿环境下)。

## 8. 生产及工艺控制

### 8.1 生产操作

8.10 用于制造中间体和原料药的原料应在不影响其适用性的条件下,恰当地称重或计量。称量和计量器具应当具有适用于其用途的精密度。

8.11 如果某物料被分出一部分留待以后生产中使用,应当使用恰当的容器来盛装该物料,并有下列内容的标识:

- 物料名称,和/或代码;
- 接收或控制码;
- 在新容器中物料的重量或体积,和
- 如果可能,再评估或复检日期。

8.12 关键性的称重,计量或分装操作应当加以证实,或采取等同的控制。使用之前,生产人员应当验明该物料确实是批记录中载明用于预定的中间体或原料药的物料。

8.13 其他关键活动应当证实,或采取等同的控制。

8.14 在指定的生产工艺步骤,实际产量应当同预期的产量相比较。应当根据以前的实验室,中试规模或制造的数据来制订恰当的预期产量范围。应当对关键工艺步骤产量的偏差进行调查,以确定受影响或受潜在影响批次的质量情况。

8.15 任何的偏差都应当进行记录和解释。任何关键的偏差都应当加以调查。

8.16 主要设备的工艺状况应当标示在每一个设备上或恰当的文件,计算机控制系统中,或二者其一。

8.17 对将返工或重新加工的物料应当有恰当的控制,以避免未授权使用。

### 8.2 时间限制

- 8.20 如果在主生产指令(参见 6.41 节)中规定了时间限制,应当遵守这些时间限制,以便保证中间体和原料药质量。应当对偏差进行记录并且评估。有时完成一个反应或工艺步骤是由于工艺过程取样或分析决定,使工艺参数达到一个目标值时(即调整 pH,氢化,干燥到预定的规格标准),这时,时间限制可能不恰当。
- 8.21 进一步加工所保存中间体应当储存在恰当的条件下,以便保证其能够适合使用。
- 8.3 工艺控制与取样
- 8.30 对于那些造成中间体和原料药质量属性上变化的工艺步骤,应当制订书面的程序来监测该工艺,并且控制该工艺步骤的性能。工艺控制以及其接受标准应当根据开发阶段据得到的数据或历史数据的基础上制订。
- 8.31 接受标准及测试类型和程度可以根据所制造的中间体或原料药的性质,实施的反应或工艺步骤,以及工艺带给生产的产品质量变化程度决定。在早期的工艺步骤中可能不十分强调工艺控制,反之,在后期的工艺步骤中(即,分离,精制步骤),将十分严格强调控制。
- 8.32 关键的工艺控制(及关键的工艺监测)包括控制点和方法,应当以书面形式表达,并且经过质量部门核准。
- 8.33 工艺控制可以由生产部门有资质的人员执行,如果工艺调整范围在由事先质量部门核准的范围内,不需要质量部门的核准。所有测试和结果应作为批记录的一个部分全部存档。
- 8.34 应当以书面的程序来描述工艺控制中物料,中间体和原料药的取样方法。取样方案和程序应当基于科学的和良好的取样实践。
- 8.35 工艺控制中取样应当按照已经签署的程序进行,以便避免所取样物质与其他中间体或原料药被污染。应当制订保证样品在收集后的完整性的程序。
- 8.36 在履行监控和/或工艺调整为目的工艺控制中的测试通常不需要超标数据(OOS)的调查。
- 8.4 中间体或原料药的混批

8.40 根据本文件的目的,混批的定义是将相同规格的物料合并成均匀的中间体或原料药的工艺过程。在工艺过程中,一个批号的几个部分(即,从几个离心机来收集一个结晶批),或合并几个批号的部分用来进一步加工,则是生产工艺的一部分,不作混批考虑。

8.41 超出规格标准的批号不应当为了使其符合规格标准为目的而与其他批号相混批。即将混批的每一批物料应当是按照已经制订的工艺制造,并且在混批之前已经分别检验过的而符合适当的质量标准。

8.42 可接受的混批操作应当包括,但并不局限于:

- 为增大批量混批多个小批号;
- 混批多个批的同一的中间体或原料药尾料(即,分离的相对小量的物料)形成一个单独的批号。

8.43 混批工艺应当充分控制并且记录,如果可能应当测试混批过的批号来确其认符合已经制订的规格标准。

8.44 混批工艺的批记录应当能够追踪混批前的各单独批号。

8.45 如果原料药的物理性质是关键性的(如,打算将原料药用于固体口服剂型或悬浮剂型),应当验证混批操作,来证明混批过批号的均匀性。验证应当包括对可能受到混批工艺影响的关键物理性质进行测试(如,颗粒度分布,堆积密度和敲击密度)。

8.46 如果混批操作可能对稳定性有不良影响,应当对混批后批号的稳定性进行测试。

8.47 混批好的批号失效日期或复检日期应当按照混批前最早尾料或批的的制造日期计算。

## 8.5 污染控制

8.50 如果有足够的控制,残留的物料可以带入相同的后续中间体或原料药批号中。例如,在微粉设备壁上的残留,出料后残留在离心机篮筐上的湿粉,在物料进入下一步工艺时反应器中没有全部出料的液体或结晶。此类残留不应当导

致残留物的降解或微生物的污染,从而影响已经制订的原料药质量。

8.51 生产操作应当以防止其他物质污染中间体或原料药的方式进行。

8.52 在原料药经过精制处理后,应当防止被污染。

## 9. 原料药与中间体的包装及标签

### 9.1 总则

- 9.10 应当有书面的程序描述包装材料和标签的接收,标识,待检,取样,测试和/或检验,以及放行与搬运。
- 9.11 包装材料和标签应当符合已经制订的规格标准。不符合该规格标准的应当拒收,以便防止其用于不适合使用的操作中。
- 9.12 应当保存有每一次到的标签和包装材料记录,记录其接收,检验或分析以及验收或拒收。

### 9.2 包装材料

- 9.20 容器应当对中间体或原料药提供足够的保护,防止中间体或原料药在运输和建议的贮存条件下可能产生的变质或污染。
- 9.21 容器应当清洁,或按照中间体或原料药性质消毒,以便保证其适用于其使用的目的。这些容器应当是非反应活性,非加和性或非吸附性,以免改变中间体或原料药质量,使其不符合其规格。
- 9.22 如果重新使用容器,应当按照书面的规定步骤进行清洁,并除去或抹掉所有旧标签。

### 9.3 标签的发放和控制

- 9.30 应当只限于获许可人员进入贮存区。
- 9.31 应当使用程序来平衡标签发放,使用,和收回的数量,并评估需粘贴标容器的数量同发放的标签数量之间的差异。此种差异应当加以调查,调查应当由质量保证部门进行核准。
- 9.32 所有剩余的印有批号或涉及该批内容的标签都应当销毁。收回的标签应当以能防止混淆并提供适当标识的方式加以保留和贮存。
- 9.33 废弃的和过期的标签应当予以销毁。
- 9.34 包装操作中用于印刷标签的印刷设备应当加以控制,以确保所有印刷内容符

合批生产记录中的内容。

9.35 应当仔细检查发放给某批的印刷好的标签,其标识是否正确,并是否符合主生产记录的内容。检查结果应当记录在批生产记录中。

9.36 所使用的印刷标签的代表张应当在附在批生产记录中。

#### 9.4 包装与粘贴标签操作

9.40 应当有能确保所使用正确的包装材料和标签的书面程序。

9.41 粘贴标签操作应防止混淆。应与涉及到的其他中间体或原料药的操作之间应当有物理或空间的隔离。

9.42 用于中间体或原料药容器的标签应当注明名称或识别代码,产品批号,如果对保证中间体或原料药质量非常关键,应注明贮存条件。

9.43 如果中间体或原料药将运输到制造企业的物料管理系统控制的外部,制造企业的名称和地址,内装数量,具体的运输条件和具体的法规要求应当注明在标签上。对于有失效期的中间体或原料药,失效期应当在标签和分析证明上标注。对于有复检日期的中间体或原料药,复检日期应当在标签和/或分析证明上标注。

9.44 包装和粘贴标签设备应当在使用前及时进行检查,以确定所有在下次包装操作中不需要的物料已被清除。此种检查应当在批生产记录,设备台帐或其它文件系统中进行记录。

9.45 应当对已经包装和粘贴标签的中间体或原料药加以检查,以便确保该批的容器和包装贴有正确的标签。检验作为包装操作的一个部分,检查结果应当记录在批生产或控制记录中。

9.46 运送到制造企业控制之外的中间体或原料药容器应当以这样的方式加封,如果铅封被破坏或者遗失,收货企业将能够警惕包装内的物料可能被变动。



## 10. 贮存和分销

### 10.1 入库程序

10.10 应当提供在恰当的条件下(如果需要,控制温度和湿度)贮存所有原料的设施。对保持物料属性具有关键性的贮存条件应当加以记录。

10.11 除非另有其它系统可以防止待检的,不合格的,退回或召回的物料被误用或滥用,应当指定单独的存放区域以便暂时存放这些物料,直至确定其今后用途。

### 10.2 分销程序

10.20 原料药和中间体未经质量保证部门放行以前不应当分销给第三方。原料药和中间体在待检状态如果经质量部门授权并有适当控制和记录,可以在企业的控制范围内转移到其他部门。

10.21 原料药和中间体应当以其质量不受有害影响的方式进行运输。

10.22 原料药或中间体的特殊运输或贮存条件应当在其标签上注明。

10.23 制造企业应当确保原料药或中间体的运输合同的受方(承包人)了解并遵从相关运输和储存条件。

10.24 应当存在一个可随时终止每批中间体及/或原料药的分售体系,以便在必要时方便其召回。

## 11. 实验室控制

### 11.1 控制通则

- 11.10 独立的质量部门应当具有可受其支配的,足够的实验室设施。
- 11.11 应当备有阐述取样,检验,物料核准或拒收,记录和存储实验室数据的书面程序。实验室记录应当按照第 6.6 节要求进行保存。
- 11.12 所有的规格,取样方案以及分析程序都应当是科学的,完好的和恰当的,以便保证原料,中间体,原料药,标签以及包装材料能够符合其已经制订的质量和/或纯度标准。规格标准和分析程序应当与注册/申报向一致。可以增加注册/申报以外的规格标准。规格标准,取样方案以及分析程序,包括对其进行的变更,应当由恰当的部门起草并且由质量部门审核和核准。
- 11.13 应当根据已经接受的规格标准并与制造工艺相吻合来制订恰当的原料药规格标准。规格标准中应当包括杂质控制(即,有机杂质,无机杂质和残留溶媒)。如果原料药已经有微生物纯度规格标准,应当制订并且符合总微生物与致病微生物的处置限制。如果原料药已经有内毒素规格标准,应当制订并且符合恰当的限制。
- 11.14 应当遵守实验室控制,并且在执行时进行记录。任何与上述描述相背离的行为应当记录和解释。
- 11.15 应当按照程序对任何超出规格标准范围的数据进行调查和记录。这个程序需要对数据进行分析,审核是否存在明显的问题,改正措施的实施,以及结论。在超出规格标准范围的数据有结论后,应当根据书面的程序重新取样和/或重新检验。
- 11.16 应当按照书面的程序制备试剂与标准溶液和粘贴标签。用对于分析试剂和标准溶液,应当恰当地使用"用至"日期。
- 11.17 制造原料药时应当恰当地得到基本参照标准品,应当记录每一个基本参照标准品的来源。记录应当有每一种原始参照标准品按照供应企业推荐要求进行储存和使用。如果存储条件与供应企业推荐的要求相符,从官方认可的来源得到的基本参照标准品通常不需要检验。
- 11.18 如果基本参照标准品不能从官方认可的来源得到,应当制备"内控基本标准品"。应当进行恰当的分析用于制订全面的鉴别和纯度的基本标准品。应当保

存这些测试文件。

- 11.19 应当对二级参照标准品进行恰当的制备,鉴别,分析,核准和储存。每一批的二级应当在首次使用前与基本标准品进行比较其适用性。每一批的二级参照标准品应当定期的按照书面的方案进行再确认。

## 11.2 中间体和原料药的检验

- 11.20 对于每批中间体和原料药都应当进行相应的实验室检验,以确定是否符合标准。

- 11.21 应当制订由已经确定控制方法的生产工艺生产的每一种原料药典型批号中的已知和未知杂质描述的杂质概况。该杂质概况应当包括定性,或采用部分定性分析(即,保留时间),观察到的每一种杂质范围,每一种已经定性了的杂质分类(即,无机杂质,有机杂质,残留溶媒)。杂质概况通常取决于生产工艺和原料药的来源。来源于草药或动物组织的原料药通常不需要有杂质概况。生物技术方面考虑已经包括在人用药注册技术要求国际协调会议的 Q6B 指南中。

- 11.22 杂质概况应当在恰当的间隔与药政申报的杂质概况,或者历史数据相比较,以便监测由于原料,设备操作参数或其他生产工艺的修改带给原料药的杂质改变。

- 11.23 如果对微生物质量有规定,应当对每批中间体和原料药进行恰当的微生物测定。

## 11.3 分析方法的验证

参见第 12 章。

## 11.4 分析证明

- 11.40 应当按照要求签发每一个批号的中间体和原料药可信的分析证明。

- 11.41 分析证明中应当提供中间体或原料药名称,如果可能包括其等级,批号,放行日期等信息。对于具有失效期的中间体或原料药,标签和分析证明上应当提供失效期。对于有复检日期的中间体或原料药,标签和/或分析证明上应当指明复检日期。

- 11.42 分析证明应当列明每一个与按照药典要求或客户需要相一致的各项检验,包

括接受限度,以及所得到数值的结果(如果检验结果是数字结果)。

**11.43** 分析证明应当由质量部门授权人员签署日期并签字,并应显示原制造企业的名称,地址和电话。如果该分析是由重新包装企业或重新加工企业进行,则该分析证明应当注明重新包装企业/重新加工企业的名称,地址,电话,以及原制造企业名称作为参考。

**11.44** 如果重新包装企业/重新加工企业,代理人或中间人出具或以其名义出具新的分析证明,这些分析证明应当注明进行检验实验室的名称,地址和电话。还应当附注原制造企业名称和地址,以及原分析证明,并附有原分析证明作为副本。

## **11.5 原料药稳定性监测**

**11.50** 应当有一个书面的,持续检验程序以监测原料药的稳定性特性,其结果应当用于确定其适当的贮存条件和复检日期或失效期。

**11.51** 用于稳定性试验的检测方法应当是验证过的,并是稳定性指示性的。

**11.52** 用于稳定性检验的样品应当储存在模拟上市容器的容器中。例如,如果上市原料药包装在纤维桶中的袋中,稳定性检测样品可包装在同样材料的袋中,放入同样材料的,相同或模拟的小桶中。

**11.53** 通常,头三批商业生产的批号应当用稳定性监测程序来确认复检日期或失效期。但是,如果以前的研究数据表明该原料药至少在两年内可望保持稳定,可以少于三个批次进行稳定性监测。

**11.54** 此后,每年至少将所制造的一批原料药(除非在这当年一批都没生产)应当加入到稳定性监测程序,并且至少每年一次进行检验,以便确认稳定性。

**11.55** 对于货架寿命较短的原料药,应当增加检测频率。例如,对于货架寿命为一年或更少的生物技术/生物制品或其他原料药,稳定性检测样品得在前三个月每月一次检验,此后每三个月一次。当已经有的数据能确认该原料药不变质,可以考虑使用特别的检测间隔(即 9 个月)。

**11.56** 如果可能,稳定性存储条件应当与人用药注册技术要求国际协调会议的稳定性指南要求的条件相一致。

## **11.6 失效期及复检日期**

- 11.60 当一个中间体打算转移到制造企业物料管理系统控制之外时,并规定了失效期或复检期,应当有一个由稳定性信息来支持的失效期或复检日期(即公布数据/检验结果)。
- 11.61 一种原料药的失效期或复检日期应当在稳定性研究得到的数据基础上制定。通常用复检日期,而非失效日期。
- 11.62 初步的原料药失效期或复检期可以在试验规模基础上制订,其条件是,(1)该试验批号应用的制造方法以及程序是模拟最后用于商业化规模制造生产方法,(2)原料药质量在商业生产规模上重现。
- 11.63 为了进行复检,应当取有代表性的样品。
- 11.7 留样
- 11.70 留样包装和存放是为将来潜在的对原料药质量进行评估,而不是用于原料药的稳定性检测。
- 11.71 恰当地标识的每一个留存的原料药批号样品应当保存至由制造企业制定的失效期后的一年,或该批号分销后三年之中较长的一个。对于具有复检期的原料药,相同的样品应当保留至该批号全部由制造企业分销后的三年。
- 11.72 留样应当存储在与原料药包装相同或与其等同的系统,或比商业包装能提供更多保护的系统中。应当保存有足够数量进行留样的样品,至少满足两次全部分析的量。如果没有收集到药典专论中,应当满足其两次全部规格的分析。

## 12. 验证

### 12.1 验证方针

12.10 企业的验证总方针,目的和方法,包括生产工艺验证,清洁方法验证,检验方法验证,工艺控制检验程序验证,以及计算机化系统验证,和负责设计,审核,核准的人员,各验证阶段文件都应当记录。

12.11 关键参数/属性应当通常在开发阶段或用历史数据进行确定,并应当规定可重复性操作必需的范围。这包括:

- 定义原料药产品关键属性项目;
- 确定可能对原料药关键质量属性有影响的工艺参数;
- 测定每一种预期在日常制造中或工艺控制中使用的工艺参数的范围。

12.12 验证应当延伸到那些已经了解到其对原料药质量和纯度有关键影响操作上。

### 12.2 验证文件

12.20 应当制订书面的验证方案,阐明如何进行具体将实施的工艺验证。这个方案应当由质量部门和其他的制定部门审核并核准。

12.21 验证方案应当明确关键的工艺步骤及验收标准,以及将要进行的验证类型(即,回顾性验证,前瞻性验证和同步验证)和工艺运转次数。

12.22 应当拟定能与验证方案进行交叉参照的验证报告,以概括获得的结果,说明发现的偏差做出必要的结论,包括提出纠正偏差所必须的更改。

12.23 任何来对验证方案的偏差都应当记录及适当说明。

### 12.3 确认

12.30 在开始工艺验证活动之前,应当适当完成关键设备和辅助系统的确认。确认由下列活动单独或联合构成。

- 设计确认(DQ):用文件证实设施,设备或系统设计目的适合于使用目

的。

- 安装确认(IQ):用文件证实安装的或修善的设备或系统与核准的设计,制造企业的建议,和/或用户要求相符。
- 操作确认(OQ):用文件证实安装或修善的设备或系统能够在预期的全部操作范围运行。
- 性能确认(PQ):用文件证实连接到一起的设备或系统能够按照已经核准的工艺方法和规格标准有效地并重现地执行。

## 12.4 工艺验证方法

12.40 工艺验证(PV)是一种用文件来证明其按照已经制订的操作参数范围内运行的工艺能够有效地并重现地产出预符合先确定的规格标准和质量属性的中间体或原料药。

12.41 有三种方法来进行验证。前瞻性验证是首选的方法,当其他方法可以使用时往往有例外。这些方法以及其适用性如下。

12.42 通常对 12.12 节中定义的全部的原料药工艺都应当进行前瞻性验证。原料药的前瞻性验证应当在原料药制造最后制剂产品商业分销之前完成。

12.43 因为仅仅生产了有限的原料药批号,或者,不经常进行原料药生产,原料药批号是由已经验证过但修改了的工艺生产,难以从重复生产中得到数据时,可以使用同步验证。如果对生产的批号进行彻底监控和分析,在完成同步验证之前,可以放行和在商业销售的制剂药品中使用。

12.44 已经很好确立的工艺,在使用中没有因为原料,设备,系统,设施或生产工艺的变更明显地改变原料药的质量,作为例外可以适用回顾性验证。这种验证方法可以用于:

- (1) 已经确定关键的质量属性和关键工艺参数;
- (2) 已经确立适当的工艺控制验收标准和控制;
- (3) 没有明显的工艺/产品由于除操作者过错,与设备适用性无关的设备问题

之外不合格;和

(4) 已经确立现有由于原料药的杂质概况。

12.45 在回顾性验证中选择的批号应当具有对在审核期间生产的全部批号的代表性,包括任何不符合规格标准的批号,并应当有足够数量来证明工艺的连续性。可能要检测留样来获得回顾性地验证该工艺的数据。

## 12.5 工艺验证程序

12.50 应当根据工艺的复杂性或工艺变更的多少来决定验证时工艺运行次数。作为指南,对于前瞻性验证和同步验证,应当用三个连续并且成功生产批号,但是有可能需要增加工艺运行数量,来证明工艺的一致性(如,复杂的原料药工艺,原料药工艺耗时长)。对于回顾性验证,应当检测来源于十到三十个连续批号的数据来评估工艺的一致性,但是,如果有理由,也可以测定较少的批号。

12.51 在工艺验证研究中应当控制和监测关键的工艺参数,工艺参数如果与质量不相关,如减少能量消耗或减少使用设备而控制的变量,不需要包括在工艺验证中。

12.52 工艺验证应当确认每一种原料药的杂质概况都在规定的范围之内。如果可能,杂质概况应当是可比的或比历史数据,在工艺开发中测定的杂质概况或在主要的临床和毒性研究更好。

## 12.6 已经验证系统的定期审核

12.60 应当对系统以及工艺进行定期的评估,以便核实其仍以有效的方式运行。如果系统或工艺没有显著的变更,并且质量审核确认系统或工艺连续生产的物料符合要求的规格标准,这通常不需要再验证。

## 12.7 清洁验证

12.70 清洁程序通常应当经过验证。一般来说,清洁验证应当针对那些如果污染或偶然带入异物对原料药质量产生最大威胁情况或工艺步骤。例如,在早期的生产中,设备清洁程序可能不需验证,在此遗留物可以在后续的精制过程中除去。

12.71 清洁程序的验证应当反映出设备实际使用的模式。如果有不同的原料药或中间体在同一设备中制造,并且用相同的方式对设备进行清洁,应当选用一种具有代表性的中间体或原料药来进行清洁验证。这种选择应当跟据溶解性以及



不同的清洁难度,药效,毒性和稳定性计算出残留限度来进行。

- 12.72 清洁验证方案中应当对所要清洁的设备,程序,物料,可接受的清洁水平,监测和控制的参数,以及分析方法进行描述。该方案同样应当阐明得到样品的类型,以及如何进行取样和标识。
- 12.73 取样应当包括擦拭法,冲洗法或其他可用的方法(即,直接萃取),如果可能,同时检测可溶解或不可溶解的残留。所使用的取样方法应当能够定量测量清洁后在设备表面残留水平。在由于设备的设计和/或工艺限制(即,软管的内表面,导管,小口反应器或处理毒性物料,以及小的复杂,如微粉机和微型流化床),产品接触表面不容易接触的时候,设备擦拭取样可能不切实际。
- 12.74 所使用的分析方法应当经过验证,具有检测检测残留物或污染物的灵敏性。每一种分析方法的检测限度应当具有足够的灵敏度来检测已经制订的残留或污染接受水平。应当制订该方法的回收率水平。残留限度应当具有实用性,可操作性,可证实性,以及最有害的残留。限度可以制订在已知的原料药或其最有害成份的药理学,毒理学,或生理学活性基础上。
- 12.75 对于需要降低原料药中的总微生物数或内毒素的工艺,或担心此类污染的其它工艺(如,用于生产无菌产品的非无菌原料药),设备清洁/消毒的研究应当着眼于微生物和内毒素污染。
- 12.76 进行验证后,应当在适当的间隔对清洁程序进行监测,以便保证这些程序在日常生产中有效。如果可行,应当用分析检验和目测检查来监测设备的清洁程度。允许以目测的方法测定用其他取样和/或分析方法不能测定的小区域大致的污染程度。
- 12.8 分析方法验证
- 12.80 分析方法应当经过验证,除非所采用的是相关药典或其它公认参照的标准方法。但所采用的所有测试方法的适用性仍需在实用使用条件下加以证实,并且记录。
- 12.81 方法验证应当包括人用药注册技术要求国际协调会议规则中有关分析方法验证的特征参数。所进行的分析方法验证程度应当反映分析的目的,以及原料药生产工艺的阶段。
- 12.82 在开始对分析方法进行验证之前,应当考虑对分析设备进行恰当的确认。

- 12.83 对已验证分析方法的任何更改都应当保存完整记录。记录应当包括更改的理由以及数据,以使用适当数据来证实此更改过程结果和已确定方法同样准确可靠。

### 13. 变更控制

- 13.10 应当制订正式的变更控制系统,以便对可能影响原料药或中间体生产和控制的所有更改进行评估。
- 13.11 对于原料,规格标准,分析方法,设施,支持系统,设备(包括计算机硬件),工艺步骤,标签和包装材料,计算机软件进行变更应当提供识别,记录,恰当审核和核准的书面程序。
- 13.12 任何与 **GMP** 相关联的变更提案,都应当由相应的组织进行拟定,审核和核准,并由质量保证部门审核和核准。
- 13.13 应当由于变更而对中间体或原料药的潜在质量影响进行评估。一个分类方法可能有助于确定为了说明对一个已验证的工艺作变更所需的测试,验证和文件工作的程度。变更可以根据变更的性质和程度,以及变更可能对工艺产生的影响来分类(如,次要的或主要的)。应当用科学的判断来决定,为证明对一个已经验证工艺变更的可行性,什么样的附加测试和验证是适当的。
- 13.14 在实施已核准的变更时,应当采取措施确保所有受变更影响的文件都被相应地修改。
- 13.15 变更实施后,应当对变更后生产或检验的第一个批次进行评估。
- 13.16 应当评估关键工艺的变更对已确立的复检期或失效期的潜在影响。如果需要,用修改的工艺生产的中间体或原料药样品可以进行加速稳定性试验程序,和/或,加入到稳定性监测程序。
- 13.17 如果对已确定的生产及工艺控制步程序进行的更改可能影响原料药质量,应当通知现有剂型的制造企业。

## 14. 物料的拒收和再使用

### 14.1 拒收

- 14.10 如果中间体或原料药不符合已经制订的规格标准,应当对其进行标识和隔离。这些中间体或原料药可以按照下列所描述进行返工或重新加工。应当记录对拒收物料的最终处理结果。

### 14.2 返工

- 14.20 将不符合标准或规格中间体或原料药,返回工艺并用重结晶步骤,或其他适当的化学或物理处理步骤(即蒸馏,过滤,色谱,粉碎)的方式返工,如果这些工艺步骤是已经制订了的制造工艺的一部分,通常可以考虑接受。但如果此种处理用于大多数的批次,此返工应当做为标准制造工艺的一部分。
- 14.21 在工艺控制检测后证明某工艺步骤是没有完成,应当继续进行该步骤,是正常工艺的一个部分,这不应考虑返工。
- 14.22 引入未反应的物料返回到一个工艺,并重新进行化学反应,可以认为是返工,除非这是已经制订工艺的一个部分。应当对此种返工进行仔细的评估,以便保证中间体或原料药的质量不由于潜在形成的付产物以及过度反应物料的影响。

### 14.3 重新加工

- 14.30 在决定不符合已经制订的规格标批号重新加工之前,应当进行调查来确定不符合的原因。
- 14.31 应当对重新加工过的批进行恰当的评估,测试,如果需要,稳定性测试并记录,以证明重新加工的产品具有与原工艺的产品相同的质量。同步验证对于重新加工程序通常是恰当的验证方式。在此,允许有一个方案来定义从新加工程序如何进行,以及预期结果。如果仅仅是将一个批号重新加工,那么一个书面的报告,一旦认为该批可以接受,即可批放行。
- 14.32 应当有一个程序对每一批重新加工过批杂质概况与已经确立的制造生产批的杂质概况进行比较。如果日常分析方法对于重新加工过批的属性不充分,应当进行附加的方法。

### 14.4 物料及溶剂的回收

- 14.40 只要回收方法经过核准,并且所回收的物料符合其使用标准,可以进行反应物,

中间体或原料药(从母液或滤液中)的回收。

14.41 如果回收程序是受控制的并受监测的,以便保证溶剂在重新使用或与其他溶剂混合之前符合恰当的标准,对溶剂可以进行回收,并用于相同的或不同的工艺中。

14.42 如果有足够的检测来证明其适用于所有即将使用的制造工艺,新鲜的和回收的溶剂或试剂可以合并。

14.43 使用回收溶剂,母液和其他回收物料应当有足够的记录。

#### 14.5 退回

14.50 应当对所退回的中间体或原料药进行标识和隔离。

14.51 如果在退回之前或期间,所退回的中间体或原料药的储存或运输条件或者其包装容器的状况可能对原料药质量产生影响,退回的中间体或原料药应当相应地进行返工,重新加工或销毁。

14.52 应当有所退回中间体或原料药的记录。每一次退回文件应当包括:

- 收货人的名称和地址;
- 中间体或原料药的批号,以及退回的数量;
- 退回的原因;
- 退回中间体或原料药的使用或处置。

## 15. 投诉和召回

15.10 所有与质量相关的投诉,无论以口头或书面方式收到,都应当根据书面程序进行记录和调查。

15.11 投诉记录应当包括:

- 投诉者的名称和地址;
- 提交该投诉者名称(和,如果可能,抬头)与电话号码;
- 投诉的种类(包括原料药的名称以及批号);
- 收到投诉的日期;
- 初步采取的措施(包括日期和执行措施者的身份);
- 下一步采取的任何措施;
- 对原投诉者提供的回复(包括送达日期);和
- 对该批中间体或原料药的最后处置。

15.12 投诉记录应当加以保存,目的在于评估其趋势,所涉及产品的发生频率和严重性,以便在必要时采取其它的即时的纠正措施。

15.13 应当有书面程序规定在何种情况下考虑中间体或原料药应当被召回。

15.14 召回程序应当指定参与评估资料的人员,启动召回的方法,召回应当通知到的对象,以及召回物料的处理方法。

15.15 严重或潜在威胁生命的事件应当通知地方,国家,和/或国际当局,并征求其建议。

## 16. 合同制造企业(包括试验室)

- 16.10 所有合同制造企业(包括试验室)应当遵守本文件所定义的《药品生产质量管理规范》,特别应当考虑防止交叉污染和保持可追踪性。
- 16.11 合同供方应当对所合同制造企业(包括试验室)进行评估,以确保在合同规定地点进行特定生产操作按照《药品生产质量管理规范》要求进行。
- 16.12 合同供方和合同受方之间应当有经过核准的书面合同或正式协议,其中详细规定各方的《药品生产质量管理规范》责任,包括品质量措施。
- 16.13 合同应当允许合同供方对合同受方的设施进行《药品生产质量管理规范》符合性审计。
- 16.14 如果允许分包,未经合同供方事先的评估和核准,合同受方不应当将合同中的任何工作转交给第三方。
- 16.15 制造和实验室记录应当保存在活动地点,并随时可得。
- 16.16 除非通知合同的供方,并得到其核准,才能对工艺,设备,检验方法,规格标准,或其他合同要求进行变更。

## 17. 代理商,经纪人,贸易商,经销商,再包装商与再粘贴标签企业

### 17.1 适用性

17.10 本节适用于除原制造企业之外,所有参与贸易,和/或拥有,重新包装,重新粘贴标签,处理,分销或存储中间体或原料药的各方。

17.11 所有的代理,经纪人,贸易商,经销商,重新包装企业,和重新粘贴标签企业应当遵循本文件定义的《药品生产质量管理规范》。

### 17.2 所分销的原料药和中间体可追踪性

17.20 代理商,经纪人,贸易商,经销商,重新包装企业,和重新粘贴标签企业应当保持完整的其所分销的中间体和原料药可追踪性。应当保存文件并应当包括:

- 原制造企业的标识;
- 原制造企业的地址;
- 采购定单;
- 提货单(运输文件);
- 收货文件;
- 原料药或中间体的名称或命名;
- 制造企业批号;
- 运输以及分销记录;
- 所有可信的分析证明,包括原制造企业的分析证明;
- 复检日期和失效期。

### 17.3 质量管理



- 17.30 代理商,经纪人,贸易商,经销商,重新包装企业,和重新粘贴标签企业应当制订并贯彻一个已在第 2 章详细描述的文件,有效的质量管理体系。
- 17.4 原料药和中间体的重新包装,重新粘贴标签以及存放
- 17.40 原料药和中间体的重新包装,重新粘贴标签以及存放应当在恰当《药品生产质量管理规范》,正如本规范条文的控制下进行,以便避免混淆以及原料药或中间体遗失其属性或纯度。
- 17.41 应当在合适的环境条件下进行重新包装,以便避免污染和交叉污染。
- 17.5 稳定性
- 17.50 如果将原料药或中间体重新包装在与原料药或中间体制造企业不同类型的容器内,为了证明指定的失效期或再复检期,应当进行稳定性研究。
- 17.6 信息传递
- 17.60 代理商,经纪人,贸易商,经销商,重新包装企业,与重新粘贴标签企业应当传递从原料药或中间体收到的全部质量或药政信息给用户,并将其用户信息转交给中间体或原料药制造企业。
- 17.61 提供原料药或中间体给用户的代理商,经纪人,贸易商,经销商,重新包装企业,及重新粘贴标签企业应当提供原始原料药或中间体制造企业的名称以及批号。
- 17.62 如果需要,代理同样应当提供原始原料药或中间体制造企业的身份给药政当局。原始制造企业可以直接或通过授权的代理回答药政当局,这取决于原料药或中间体原始制造企业与所授权代理在法律上的关系。(在此文中"授权"指由制造企业授权)。
- 17.63 应当符合在 11.4 节中对分析证明的具体指南。
- 17.7 处理投诉和召回
- 17.70 对于所有与其相关的投诉和召回,代理商,经纪人,贸易商,经销商,重新包装企业,及重新粘贴标签企业应当保存在 15 章详细规定中的投诉和召回记录。
- 17.71 如果情况允许,代理商,经纪人,贸易商,经销商,重新包装企业和重新粘贴标签企业应当同中间体或原料药原始制造企业一道审阅投诉,以确定是否应当与

其他可能收到原料药或中间体的用户,或者药政部门采取进一步措施。应当由恰当的一方对造成投诉或召回进行调查并记录。

**17.72** 如果投诉涉及到原料药或中间体的原始制造企业,代理商,经纪人,贸易商,经销商,重新包装企业,和重新粘贴标签企业应当保存记录,包括从原始原料药或中间体制造企业处得到的回复(包括提供信息的日期)。

**17.8** 处理退回

**17.80** 退回应当按照 14.52 节中详细规定进行处理。代理商,经纪人,贸易商,经销商,重新包装企业,及重新粘贴标签企业应当保存退回的原料药或中间体的文件。

## 18. 用于细胞繁殖/发酵制造原料药的特殊指南

### 18.1 总则

- 18.10 第 18 章的目的在于对用细胞繁殖,天然或组织重组物发酵制造的中间体或原料药,而在前面章节中没有能够足够覆盖的提供具体控制要求。该节并不打算成为一个独立的章节。通常,在本文件中其他章节的《药品生产质量管理规范》原理在此同样适用。请注意,"经典"用于生产小分子的发酵原理与用组织重组和非组织重组来生产蛋白质和/或多肽的工艺原理是相同的,但是,控制程度是不同的。本节注重这些差别。通常,用于生产蛋白质和多肽的生物技术的控制程度要高于经典发酵的工艺控制。
- 18.11 "生物工艺技术"(biotech)指利用细胞或微生物繁殖,DNA 重组或细胞融合修饰或其他技术来生产原料药。用生物工艺技术生产的原料药通常由高分子量物质组成,如蛋白质和多肽,对此,在本节给出具体指南。某些低分子量的原料药,如抗生素,氨基酸,维生素,和碳水化合物也可以用 DNA 重组技术生产。这些类别的原料药的控制与经典的发酵相似。
- 18.12 "经典发酵"指用自然界存在,和/或经过常规方法修饰(即辐照或化学诱变)的微生物来生产原料药的工艺。用"经典发酵"所生产的原料药,通常是低分子量的产品,如抗生素,氨基酸,维生素,和碳水化合物。
- 18.13 由细胞培养或发酵生产的原料药或中间体涉及到如细胞培养或从活细菌提取,精制的生物学工艺。请注意,作为生产工艺的一个部分,在此可能有其他另外的工艺过程,诸如物理化学修饰。使用的原料(培养基,缓冲物质)可能对生长的微生物造成污染。跟据原料药或中间体的来源,制作方法和应用目的,在生产过程中需要控制微生物污染,病毒污染,和/或内毒素,并对工艺在恰当的阶段进行监测。
- 18.14 应当对所有的制造阶段制订恰当的控制,以便保证原料药或/和中间体的质量。当本指南开始应用于细胞培养/发酵步骤,前期步骤(即细胞库)应当进行适当的工艺控制。从一小瓶细胞库在制造上使用开始,本指南覆盖了细胞培养/发酵。。
- 18.15 为使污染风险降低到最小,应当对设备或环境进行恰当的控制。环境质量的验收标准以及监测频率应当跟据生产步骤与生产条件(开放,关闭或密闭系统)来决定。
- 18.16 通常,工艺控制需要考虑:

- 工作细胞库的维护(如果可能);
- 正确的接种和扩大培养;
- 在发酵/细胞培养中,关键的操作参数控制;
- 在细胞生长,发育(大多数细胞培养工艺)及生产活性应当恰当监测;
- 保护中间体或原料药不受污染(特别是微生物学特征),以及不损害质量而进行的分离细胞,细胞碎片及培养基的收获和精制过程;
- 在适当的生产步骤监测微生物污染,如果需要,监测内毒素水平;和
- 所涉及到的关于病毒安全问题已经在人用药注册技术要求国际协调会议的 **Q5A Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin** 中描述。

**18.17** 如果可能,应当证明除去培养基成份,寄主细胞蛋白质,以及其他与工艺相关的和与产品相关的杂质和污染的效果。

## **18.2 细胞库的维护和记录保存**

**18.20** 进入细胞库应当仅限已经授权的人员。

**18.21** 细胞库应当在规定的储存条件下保存,以便保持其生存能力和防止污染。

**18.22** 应当保存细胞库中小瓶的使用记录和保存条件记录。

**18.23** 如果可能,应当定期对细胞库进行监测,以便测定其适用性。

**18.24** 进一步关于细胞库的论述,参见人用药注册技术要求国际协调会议的 **Q5D Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products**。

## **18.3 细胞繁殖/发酵**

- 18.30 如果需要添加无菌的细胞物质,培养基,缓冲物质和气体,如果可能应当使用密闭或容器系统。如果接种或转种移及添加(培养基,缓冲物质)在开放釜中进行,应当进行控制以及程序,以便将污染风险降低到最小。
- 18.31 如果原料药的质量可能由于微生物污染而受到影响,打开罐的操作应当在生物安全室或与其相同的受控环境进行。
- 18.32 操作人员应当着装适宜,并采取特殊的处理培养物的措施。
- 18.33 应当监测关键的操作参数(如温度,pH,搅拌通气,压力),以便确保与确立的工艺一致。对细胞生长,活性(大多数细胞培养工艺),必要时对生产能力也应当进行监测。不同工艺的关键工艺参数是不同的,对经典发酵的某些参数(例如,活力),可能不需要监测。
- 18.34 在使用后,应当对细胞培养设备进行清洁和灭菌。同样,应当对发酵设备进行清洁,消毒或灭菌。
- 18.35 如果需要,在使用之前应当对培养基进行灭菌,以便保护原料药的质量。
- 18.36 应当有适当的程序来测定污染,并决定即将采取的措施。对此,应当包括用来检测污染对产品的影响程序,排除设备的污染,使设备在后续批号生产中恢复到可以使用的条件。在发酵工艺期间,应当鉴别所观测到的外来微生物,并且在必要时应当评估其出现对产品质量的影响。在部署产品生产时,应当考虑此类审核结果。
- 18.37 应当保存污染事件记录。
- 18.38 对于共享(多产品)设备,可能要求在一个产品生产阶段的清洁后另外附加测定,以便降低交叉污染风险。
- 18.4 收获,分离和精制
  - 18.40 不论是除去细胞还是细胞成份,或在破坏后收集细胞成份,收获步骤应当在指定的设备中并在指定区域进行,以便将污染风险降低到最小。
  - 18.41 除掉或使生产微生物,细胞碎片和培养基成份失活(降解,污染和质量损失最小)的收获和精制程序应当能充分保证回收的中间体或原料药具有恒定的质

量。

18.42 在使用后,设备应当正确清洁,如果可能要消毒。如果中间体或原料药质量不受影响,多重连续批号生产可以不用清洁。

18.43 如果使用开放系统,精制应当在适当的环境控制下进行,以便保持产品质量。

18.44 如果设备用于多种产品,如使用专用色谱树脂或另外的检测此类的附加控制可能更好。

#### 18.5 除病毒/灭活步骤

18.50 更具体的规定参见参见人用药注册技术要求国际协调会议的的 **Q5A Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin**。

18.51 除病毒及病毒灭活步骤对于某些工艺来讲是重要的工艺步骤,并且其应当在已经过验证的参数内进行。

18.52 应当采取防范来预防潜在的除/灭活病毒前后的步骤病毒污染。因此,开放的工艺应当在其它工艺活动相隔离的区域进行,并应当有隔离的空气处理单元。

18.53 相同的设备通常不用于不同的精制步骤。然而,如果使用相同的设备,设备在使用前应当恰当地清洁并且消毒。应有恰当的警惕来防止潜在病毒从前步带入(即通过设备或环境)。

## 19. 临床试验原料药

### 19.1 概述

19.10 并非本指南的前面章节中所有控制都适用于制造开发阶段临床实验用新原料药。19章提供的具体指南仅仅适用于这种情况。

19.11 用于生产临床试验用原料药的生产控制应当与含有该原料药的药品的开发阶段一致。工艺和检验程序应当随着工艺知识的积累,从前期临床阶段到临床阶段的药品临床测试的发展,提供变更的可能性。一旦药物的开发到了为用于临床试验的药品生产原料药的阶段,生产者应当确原料药是在适的设施中,采用保证原料药质量的适当生产和控制程序生产的。

### 19.2 质量

19.20 在临床试验原料药生产中应当采用适当的质量保证措施和药品生产质量管理规范观念,有核准各批次的适当机制。

19.21 应当设立独立于生产的质量部门,以确定每批用于临床的原料药批准或拒绝。

19.22 一些通常由质量部门履行的检验功能可以由其他部门进行。

19.23 质量措施应当包括原料,包装材料,中间体和原料药的检验系统。

19.24 应当对工艺和质量问题进行评估。

19.25 应当对临床实验用原料药的标签进行适当的控制,并将物料标明用于研究。

### 19.3 设备与设施

19.30 在临床开发的所有阶段,包括用于临床原料药制造的小型设施或实验室,应当提供确保设备经过校验,清洁并适于使用的程序。

19.31 使用设施的程序应当确保物料以能够使污染和交叉污染降低到最小程度的方式处理。

### 19.4 原料控制

19.40 用于临床实验的原料药生产的原料应当通过检验来进行评估,或者凭供应企业的品质检验接收,并进行鉴别检验。如果物料是危险性的,应当提供供应企业的分析。

19.41 在一些实例中,在使用之前,原料的适用性可以根据小规模反应(即使用实验)接受性判断,而不是仅根据分析检验。

## 19.5 生产

19.50 临床原料药生产记录应当用实验室手册,批记录或其他适当的方式记录。这些文件中应当包括所有的生产物料,设备,工艺和科学观察的信息。

19.51 预期产量同商业化生产的预期产量相比可能更具变异性,更不确定。无需对产量变化进行调查。

## 19.6 验证

19.60 对用于生产临床实验用的原料药进行工艺验证通常是不恰当的,在仅有单一的批次原料药生产,或在原料药开发中工艺变更,重复将是困难或不可能的。为保证开发中的原料药质量,应当将控制,校验,以及适当的设备认相结合。

19.61 当生产的批次用于商业用途,即使这些批号是探索,或小规模产品,验证应当根据第 12 章进行。

## 19.7 变更

19.70 在临床开发期间,可望进行工艺变动,这是因为有知识的获得和生产规模要扩大。在生产,规格或检验方法的每一变更都应当进行详细的记录。

## 19.8 实验室控制

19.80 为评估某批临床试验原料药而旅行的分析方法可能没有经过严正,但其应当具有科学上的正确性。

19.81 应当有留样的保存系统。该系统应当确保留样质量在原料药的使用被核准,终止或中断后能保存足够长的时间。

19.82 定义在第 11.6 节中的失效期或复检日期适用于现有用于临床实验原料药。对于新原料药,第 11.6 节通常不适用于早期的临床实验。



19.9 文件

- 19.90 应当有一个体系以保证在临床试验原料药的开发和制造期间获得的资料被记录下来并有效。
- 19.91 用于支持临床试验原料药获得放行的分析方法的开发于实施应当适当加以记录。
- 19.92 当采用保存生产和控制记录的体系。该体系应当保证记和文件录在原料药应用被核准,终止或中断后能保存一定时间。

## 20. 术语

### 接受标准 Acceptance Criteria

数据的限度或范围,或其他用于接受检验结果的恰当计量。

### 原料药(或药用物质) Active Pharmaceutical Ingredient (API) (or Drug Substance)

任何目的在于制造医药产品的物质或混合物,如果用于药品生产,其成为药品中的活性物质。这些物质有药理活性,或在诊断,治疗,缓解,处理,预防疾病,或能够影响人体的结构或功能。

### 原料药起始原料 API Starting Material

用于生产原料药,具有明显的结构碎片组合进入原料药结构的一种原料,中间体或原料药。一种原料药起始原料可以是商品,一种可以从一个或多个供应企业处按照合同或商业协议采购的物料,或内部生产。原料药起始原料通常具有特定的化学物理性质和结构。

### 批 Batch (or Lot)

一个或一系列工艺过程中所生产的一定数量的,在规定范围内为均质的物料。在连续生产中,一个批次必须与生产的限定部分一致,并以其应有的均一性为属性。批量可规定为固定数量或固定时间内生产的数量。

### 批号 Batch Number (or Lot Number)

用于识别一个批次的一组区别性的数字和/或字母组合,从中可确定生产和分销历史。

### 微生物负荷 Bioburden

出现在原料,原料药起始原料,中间体,原料药中微生物水平或类型(即,有害或无害)。不应当认为微生物量为污染,除非其水平已经超过或已经检出有害微生物。

### 校验 Calibration

证明某个仪器或装置在一定量程范围内所测得的结果与标准数据或跟踪数据相比处于规定限度内。

**计算机系统 Computer System**

用来执行特定的功能或功能组的由一组硬件构成,相关软件,设计和装配。

**计算机化系统 Computerized System**

一个工艺或操作由计算机系统完成。

**污染 Contamination**

在生产,取样,包装或再包装,贮存或运输过程中,化学杂质或自然微生物的或外来物质进入原料,中间体或原料药。

**合同托制造企业 Contract Manufacturer**

制造活动由其他的制造企业以原制造企业的名义进行。

**关键 Critical**

工艺步骤或工艺条件,检验要求或其它有关参数或项目必须符合预定的标准,才能保证原料药符合其质量标准。

**交叉污染 Cross-Contamination**

一种原料或产品对另一原料或产品的污染。

**偏差 Deviation**

与核准的指令或制订的标准相背离。

**药(医药)产品 Drug (Medicinal) Product**

最后直接包装用于市场分销的剂型(参见 Q1A)。

**药用物质 Drug Substance**

参见原料药

**失效期 Expiry Date (or Expiration Date)**

原料药包装容器/标签上注明的日期,表示原料药在规定条件下贮存时预计可保存的时间,超过这一期限则原料药不应再使用。

### 杂质 Impurity

原料药中任何不同于原料药化学结构的成份。

### 杂质概述 Impurity Profile

原料药中含有的已验明和未验明杂质的描述。

### 工艺控制 In-Process Control (or Process Control)

在生产过程中,为了监测,如果可能,调节工艺,和/或,用于保证中间体或原料药与其规格一致而进行的检验。

### 中间体 Intermediate

原料药合成过程中产生的,必须经过进一步分子变化才能成为原料药的物料。中间体可能或不被分离。(注:本指南仅关注那些在公司定义的原料药起始点后生产中间体。)

### 批 Lot

参见(Batch)

### 批号 Lot Number

参见(Batch Number)

### 制造 Manufacture

物料的接收,生产,包装,再包装,粘贴标签,再粘贴标签,质量控制,放行,贮存和原料药的分销以及相关控制等全部操作。

### 物料 Material

对使用原料的总称,(起始原料,试剂,溶剂),工艺助剂,中间体,原料药,以及包装和标签材料。

### 母液 Mother Liquor

结晶或分离工艺后剩余残留液。母液可能含有没有反应的物料,中间体,微量原料药和/或杂质。母液可能在后续的工艺中使用。

### 包装材料 Packaging Material

任何于在储存和运输中保护中间体或原料药的材料。

### 程序 Procedure

对于要进行的操作,应采取的预防措施以及所采用的直接或间接涉及中间体或原料药生产的标准的描述。

### 工艺助剂 Process Aids

除溶剂之外,中间体或原料药生产中用作辅助,本身不参与化学或生物学反应的物料(即,过滤助剂,活性炭等)。

### 工艺控制 Process Control

参见工艺控制 (In-Process Control)

### 生产 Production

原料药从接收原料,经工艺处理到原料药包装所涉及的所有操作。

### 确认 Qualification

证明和文件化设备或辅助系统安装良好,工作正常并确实产生预期结果的行为。确认是验证的一个部分,但是单独的确认步骤不是工艺验证。

### 质量保证 Quality Assurance (QA)

以确保所有原料药达到其使用质量标准为目的而进行的全部组织安排。

### 质量控制 Quality Control (QC)

对所符合的质量标准进行核对或测试。

### 质量部门 Quality Unit(s)

独立于生产履行质量控制和质量保证职责的组织。其可以分为质量保证和质量控制部门,或单独部门或组,这取决于组织结构和大小。

### 待检 Quarantine

物料从物理上或以其它有效方式被隔离,表示未做出核准或拒收决定的状态。

### 原料 Raw Material

对于生产中间体或原料药用的起始原料,试剂和溶剂的总称。

### 基本参照标准 Reference Standard, Primary

一个已经经过一套广泛的分析测试具有高纯度的物质。这种标准可以是(1)从官方认可来源得到,(2)由独立的合成制备,或(3)从现有生产的高纯度物质得到,或(4)由进一步对现有生产物质精制得到。

### 次参照标准 Reference Standard, Secondary

一个已经制订质量和纯度,并与基本参照标准相比较,在日常实验室分析中作为参照标准的物质。

### 返工 Reprocessing

将不符合标准或规格的中间体或原料药返回前工艺,再次进行结晶步骤或其他恰当的物理或化学处理步骤(即,蒸馏,过滤,色谱,磨粉)这些已经制订的生产工艺。工艺控制检测后继续工艺步骤证明这个步骤不完全,可以认为是正常工艺的一个部分,而不是返工。

### 复检日期 Retest Date

为确定物料仍可使用而对原料药样本进行重新检验的日期。

### 重新加工 Reworking

将不符合标准或规格的中间体或原料药用一个或多个不同于规定生产工艺的步骤进行处理以使其质量符合要求(如:用不同溶剂进行再结晶)。

### 签字 Signature (signed)

执行特殊行为或审核的个人记录。该记录可以用起始字母,全部手写签字,个人图章,或授权加密电子签字。

### 溶剂 Solvent

原料药或中间体合成过程中用做制备溶液或悬浮液的载体的无机或有机液体。

### 规格标准 Specification

一个测定目录,参照分析程序,适当数字化的限制范围的接受标准,或其他实验描述的数据。作为使用,对一种物质制订确认数据应当接受。《符合标准》意味此物质按照分析程序目录测定,符合所列的接受标准。

### 验证 Validation

能高度保证某一特定工艺,方法或系统将始终如一地事先决定的接受标准的文件化程序。

### 验证方案 Validation Protocol

说明如何进行验证和定义接受标准的书面计划。例如,生产工艺验证方案可以验证工艺设备,关键性工艺参数/操作范围,产品属性,取样和采集的检验数据,验证操作次数,以及合格的检验结果。

### 预期收率 Yield, Expected

根据先前实验室,探索规模,生产数据得到,在恰当生产阶段理论预期得到物质的数量或百分比。

### 理论收率 Yield, Theoretical

在任何恰当的阶段,根据所使用物质的量,在生产中没有任何损失和误差时,生产得到的量。

附录 02-人用生物药品制造(2007 年九月 3 日年版)

文件历史	日期
发布概念书	2005 年五月
预先咨询生物产品工作方	2007 年四月
GMP/GDP 检查工作组同意公开发放征求意见	2007 年七月
征求意见最后期限 entr-gmp@ec.europa.eu/GMP@emea.europa.eu	2008 年三月 14 日 (修订)

解释注释:

GMP 指南的附录 2 由于下列原因进行了修订:

- 1 由于 GMP 指南重构以及引入作为起始物料原料药 GMP 的原因,不得不对附录 2 进行修订以便符合这些新要求。
- 2 生物产品的范围增加,一些新型产品需要包括在附录 2 中。
- 3 另外,按照新先进治疗药政法规(未发布)欧盟委员会要求为先进治疗药品起草具体的 GMP 指南,包括在药政法规中定义的基因疗法,体细胞疗法药品以及组织设计产品。

应当注意的是,工业制造的产品(如药品),对于许多新生物药品第 2004/23/EC 号指令关于人组织与细胞仅仅覆盖这些成为'活性物质'的组织与细胞捐赠,获得与测试。

关于基因治疗与体细胞治疗产品新的概念在 2003 年十二月发布,并且这个工作现在已经整合到在 2005 年发布的进一步概念中提及的附录 2 中。

预期通过本公开咨询从有特别经验组织输入关于先进治疗方法。对于组织设计



产品将在附录 2 相关的章节开发。

注意,同样本附录的第 36 节同样起草了关于制备溶液恰当环境条件方面要求,这部分交叉参考 GMP 的附录 1,现在正在修订。

## 范围

在生物药品制造中使用的方法在适用适当药政控制方面一个关键的因素。生物药品可以很大程度上根据其制造方法进行定义。本附录所适用的生物药品范围从获得资源的以及其制备方法方面列于表 1 中。

对于生物药品制造的指南,从主细胞库的控制到最后活性,与测试,在部分 A 描述。所有类型与来源的最后阶段(处方,灌装与保障)取决于第 I 部分的章节与相关的附录。

对于生物物质,本附录的恰当章节应当与 GMP 指南的第 II 部分一道阅读。附录 14 涵盖血衍生产品,附录 7 涵盖非转基因草本药品。

关于特殊类型生物药品的进一步指南包含在部分 B 中。其它详细需求可以从人用药品委员会(Committee for Medicinal Products for Human Use(CHMP))颁布的指南以及"The rules governing medicinal product in the European Community",第三卷中获得。

整合人类的组织或者细胞(如,基因治疗与体细胞治疗产品)的生物药品必须符合第 2004/23/EC 号指令所要求的捐赠,获得,检测。需要有安排来保证从起始物料到成品的可追踪性。

生物药品必须符合最新版本"Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products"。

建立所涉及的基因修饰组织(如,B6,B8 与 B9)必须符合恰当的指令或任何后续的关于使用(98/81/EC)或慎重释放(2001/18/EC)修订。应当有国家当局恰当的授权。常规操作和维护程序应该遵从此以及 GMP 要求,并没有冲突。

表1:附录2所调整的制造活动范围

物料的类型 与来源	产品例子	本类型制造应用本指南的步骤(灰色)			
动物来源: 非转基因	肝素,胰岛素, 酶,蛋白质,过敏 原提取物,体细 胞治疗,组织设 计产品	器官,液体或 组织收集	切割,混合, 和/或,最初 加工	分离与精制	
动物来源: 转基因	重组蛋白质,体 细胞治疗,组织 设计产品	主与工作转基 因库	切割,混合, 和/或,最初 加工	分离与精制	
人体来源	体细胞治疗,干 细胞治疗,基因 治疗,基因抑制, 组织设计产品	细胞/组织的 捐赠,获得与 测试 <sup>24</sup>	建立主细胞 库,工作细 胞库或细胞 池	分离,精制,体外处理整合到 菌体合并到基质	
植物来源: 转基因	哺乳动物蛋白 质,疫苗,过敏原 提取物	主与工作转基 因库	生长,收获, 发酵(如果 应用)	最初提取	分离,精制,修 饰
植物来源: 非转基因	过敏原	收集植物,和/ 或,花粉 <sup>25</sup>	最初分离与 精制	精制与修饰	
发酵	微生物疫苗:卡 介苗,破伤风,白 喉,酶,蛋白质	建立主细胞与 工作细胞库	细胞培养, 和/或,发酵	分离,精制,灭活	
病毒生物反 应/细胞培 养	病毒疫苗MMR, 天花,流感	建立主细胞与 工作细胞 库,MSL,WSL	细胞培养, 和/或,发酵	灭活,分离与精制	
生物技术: 发酵/细胞 培养	重组产 品:EPO,胰岛 素,MAb,过敏 原,亚疫苗	建立主细胞与 工作细胞库	细胞培养, 和/或,发酵	分离,精制,修饰	

<sup>24</sup> 必须符合第 2004/23/EC 号指令要求。

<sup>25</sup> 种植方法与质量体系应当考虑 EMEA 与 WHO 终止与收获质量管理规范(GACP)。

## 原则

生物药品制造涉及一些特殊要求,这与产品的特性及工艺相关。生物制品的生产,控制和给药方式应予特别关注。

与常规用化学或物理方法生产的药品工艺具有很好重现性不同,生物药品涉及到生物工艺与物料,如细胞培养或从活机体提取物料。这些生物工艺可能显示出其固有的变异性,所以副产品的范围和特性可能变化。为了使变异性最小化(以及减少交叉污染的机会),应当考虑在这样的步骤采用产品专用设备。

此外,在这些培养工艺中所使用的物料与工艺条件通常设计来为具体细胞与微生物生长提供条件;其不给外来微生物生长提供机会。多数的生物药品不能进行终端灭菌并且工艺必须是无菌。另外,许多产品在经受精制技术范围宽度有限,特别是设计用来灭活或除去偶然的病毒污染。因此在设计工艺,设备,设施,制备条件以及添加缓冲剂与试剂,以及操作人员培训中必须特别小心,以便使污染最小化。

生物药品制品的控制通常涉及到生物分析技术,它们比理化测定具有更大的可变性。因此,耐用的制造工艺至关重要,并且在生物药品制造中采用的中间过程控制特别重要。

## 部分 A. 总指南

### 人员

1. 在生物制品制造与测试区域的所有人员(包括涉及到清洁,维护或质量控制人员)都应接受与生物药品制造及各自工作相关额外培训,定期再培训。应当给予员工相关的信息以及个人卫生,微生物学以及保护员工的安全与环境的一般措施。必须给在这些区域的员工提供特殊的服装以及更衣设施。
2. 负责生产和质量控制的人员应具有相关领域的专业知识,如细菌学,生物学,化学,医学,药学,药理学,病毒学,免疫学和兽药,并有足够的实践经验,以实施其所设计过程的管理职能。
3. 从产品的安全出发,应考虑员工的免疫状况。所有从事生产,维修,测试和动物喂养(及检查)的人员,均应在必要时接种适当预防疫苗,并作定期进行体检。员工远离暴露在病原体,毒性因子或过敏原等风险,其是避免传染源对产品的污染风险所必须的。参观人员一般不得进入生产区。

4. 如员工的免疫状态出现可能影响产品质量的变化时,应将其调离生产现场。只有定期进行免疫情况检查或 X 光检查的员工,方可从事卡介苗疫苗和结核菌素的生产。应当给予涉及活性或基因修饰组织的员工以忠告。
5. 在工作日期间,员工不得从有可能接触活组织,基因修饰组织,毒素或动物的区域穿越到其它产品,死或经过灭活产品或不同组织处理的区域中去。如果这种穿越难以避免,则这些区域的员工应严格遵循明文规定的净化程序,包括更衣,更鞋,必要时还应淋浴。对所有员工(包括质量控制,维修与清洁员工)移动限制应当基于文件化的风险评估来进行控制。

## 厂房与设备

6. 给出在大多数生物工艺步骤所固有的变异性来减少变异性并增加重现性,诸如,应当考虑产品专用设备。
7. 生产厂房微粒和微生物污染的环境控制的级别应与产品和生产步骤,牢记起始物料的污染水平及对成品污染的风险。应当由检测存在具体生物方法来补充环境监测程序。
8. 密闭设施所必须的措施与程序不应当与 GMP 冲突。为了建立并保持恰当的生物安全水平,应当得到忠告。
9. 制造工艺与环境分级应当设计成防止外来污染。尽管,污染可能明显是在工艺中导致,诸如,发酵,预防比检查更有效。当使用无菌工艺(如,接种),应当有遵循风险评估文件的控制措施,应用在附录 1 中的原则。
10. 当生物药品间存在交叉污染风险时,尤其是在使用活组织的工艺步骤,包括使用人与动物细胞,可能需要额外在设施与设备方面的预防措施,如使用专用设施与和设备,基于战役方式生产并使用密闭系统。产品的特性和所使用设备将决定所需要隔离的水平(专用程度)来避免交叉污染。应当有措施来使基于文件化的风险管理与文件化的风险评估的潜在风险最小化。进一步的指南可以在本指南第 II 部分的第 3 与第 5 章发现。
11. 当在成品中有或生物或细胞需要特殊考虑,并且当使用某些监测设备,如颗粒检测仪器,应当有额外的控制。
12. 基于文件化的风险风险管理与文件化风险评估,在收获后的工艺步骤可能在能提供足够预防措施来防止交叉污染的相同的生产区域同时进行,如使用密

闭系统。如有适当防止交叉污染的措施,收获后的工艺可同时在同一个生产区域进行。死疫苗和类毒素应在菌种灭活或去毒性后,方可同时加工。

13. 无菌产品加工应在正压区内进行,但为防止污染扩散的原因,病原体暴露的操作可在特殊区域的负压点完成。
14. 处理病原体的无菌操作负压区或生物安全柜,其四周应是一个恰当级别的正压清洁区。
15. 在相关加工区域中应使用专属的空气过滤单元,处理活病原体或基因修饰细胞与生物的加工区域中不应出现空气的再循环。
16. 生产区和设备的设计和平面布置应能够有效清洁和去污染(如,熏蒸)。清洁和去污染程序的恰当性应经过验证。
17. 在活生物处理期间的设备,其设计应能保证培养基处于纯的状态,并在工艺过程中免遭外源性污染。
18. 管道系统,阀门和呼吸过滤器的设计应有利于清洁和灭菌。应鼓励采用"在线清洁"和"在线灭菌"系统。发酵罐的阀门应能用蒸汽完全灭菌。呼吸过滤器应是疏水性的,其使用有效期应经过验证。
19. 一级防泄漏系统的设计及测试应证明明确无泄漏的风险。
20. 有可能含有致病微生物或基因修饰生物的排放液,应有效地去除污染。
21. 由于生物产品与工艺可变性,在生产工艺中需要对某些添加剂或组份进行计量或称量(如:缓冲液),在这种情况下,在生产区域可能存放小量这些物质。
22. 基于产品特殊需要,可能在最后的操作,如配置,灌装与包装,中需要额外措施。其可能包括加料,混合速度,时间与温度控制,光照限制与在溢出时的清洁程序。

动物

在多数生物药品制造中使用的动物物种是各种各样的,例如, **polio vaccine**(猴),蛇抗蛇毒血清(马,绵羊,山羊),破伤风抗血清(马),过敏原(猫),狂犬病疫苗(兔,鼠,仓鼠),转基因产品(山羊,牛)。动物组织与细胞可能同样用于(如,异种基因细胞)或用来支持(如,饲养细胞)体细胞药物与基因治疗药物制造。

另外,动物也用于许多血清和疫苗,如,百日咳疫苗(小鼠),发高烧的疫苗(兔),卡介苗(豚鼠),的质量控制中。

23. 另外,为了符合 **TSE** 规定,其它涉及到(动物疾病,源动物疾病)非典型试剂应当通过正在进行畜群健康程序进行监测。在建立此类程序中时,应当得到专家的忠告。例如,健康出现在源动物应当进行调查其作为继续制造适用性以及可能影响到其它批物料,该决策必须进行记录。应当有一个对收获时间条件进行回溯的程序。在用于治疗源动物所使用试剂的禁药期必须进行记录并用来判定在规定期间从程序中排除这些动物。
24. 应特别小心对在这些源/供体动物感染采取预防与监控。措施应当包括来源,设施,饲养,测试状态,起始物料与原料控制(包括饲料)。
25. 对于从转基因动物制造的产品,应当保持对从源动物产生该动物的追踪性。
26. 欧盟的第 **86/609/EEC** 号指令详细阐述了动物房,动物喂养和检疫的总体要求。用于生产动物的动物房应该和质量控制动物的动物房分开。应监控并记录用于衍生起始物料动物以及用于质量控制和安全测试的动物的健康状态。
27. 当在生物的生产和质量控制中要用猴子时,需要特别考虑遵循现行 **WHO** 对生物物质要求。
28. 应当对关键的标准进行定义,检测并记录。其可能包括这些动物的年龄,体重与健康状态。可能要对在具体个论或其它指南文件(如,健康群)中收载一些类别的动物(如,特殊无病原体群)进行饲养或监控。
29. 动物,生物制品,以及进行的测试应当经过鉴别系统来防止任何混淆的风险与控制可能的危害。

## 文件

30. 对生物起始物料的质量标准可能需要补充来源,原产,销售链,制造方法,使用控制,特别是微生物控制的文件。
31. 通常需要有中间体与生物药品半成品的规格标准。
32. 应当明确作出物料'批'定义,该系统必须能全面从来源到受体实施保持个体隐私与健康可靠性的追踪性。

## 生产

33. 因为培养条件,培养基与试剂是设计用来使哺乳动物细胞或微生物细胞生长,应当有具体措施来防止或使生物负载与相关的成分,如细菌酶,内毒素等最小话。根据产品需要与工艺除去或灭活污染物的能力,应当设置恰当的标准。

## 起始物料

34. 应明确规定生物起始物料的来源与及适用性。当需要检测的周期很长时,可允许在测试结果出来之前对起始物料加工。在此情况下,后来的测试结果令人满意是成品放行的先决条件。所有起始物料的鉴别应当符合附录 8 的要求。
35. 必须评估起始物料在按照供应链传送时的污染风险,特别强调 TSE。直接与制造设备接触的物料或产品(如,在介质关状实验中的介质或润滑剂)也必须考虑。
36. 当起始物料需要灭菌时,可能条件下,应采取热力灭菌方式。必要时,也可采用适当方法(如,辐射灭菌或过滤)用于生物物料的灭活。必须对任何在这样灭菌步骤中使用的过滤器的完整性进行评估。以知的产品风险与污染的结果与不论制造阶段一样,溶液制备与缓冲物应当符合附录 1 的要求。

## 种子批次和细胞库系统

37. 为了防止因重复的培养或多代繁殖而产生特性的变异,通过微生物培养,细胞培养或胚胎与动物的组织培养的生物药品生产应基于一个主与工作种子批,和/或,细胞库系统。
38. 种子批或细胞库和成品之间的传代数(倍增次数,转代次数)应与上市许可档案一致。
39. 应对种子批和细胞库在实验室条件下的污染情况充分进行鉴定和测试。只有连续批次产品的质量和特性的一致性,方能进一步确认种子批和细胞库的适用性。种子批和细胞库建立,保存和使用的方式,应使污染的风险(如,在气相或液相中储存)及变异最小化。
40. 应在适当受控环境下建立种子和细胞库,以保护种子批,细胞库,如果可能,以及操作人员的安全。在种子批和细胞库的建立过程中,其它活的或有传染性的物质(如病毒,细胞系或细胞株)不应同时在一个区域或由同一个人操作。
41. 种子和细胞库稳定性和恢复情况应当记录,推荐该记录以能评估趋势方式保存。储藏容器应密封,贴上清晰的标签,并在适当温度下保存。使用台帐应妥善保存。冷藏库的温度应有连续记录,液氮储藏应进行适当的监控。任何偏差及纠偏措施都应记录。
42. 只有经批准的人员才允许从事物料处理,且在主管人员监督下进行。进入储存物料的人员应有所控制。不同种子批或细胞库的储藏方式应能避免混淆或交叉污染。最好能将种子批和细胞库在不同的地方分开储藏,使全部损失的风险降低到最低程度。
43. 在储藏期间,装主细胞库或工作细胞库以及种子批的全部容器应同等处理。一旦从储藏间取出,就不得再返回库内储存。

#### 操作原则

44. 鉴于产品宽的变异性,在生物产品制造中所涉及大量典型储存与生物工艺性质,验证,必须坚持经常监测所有生产阶段操作范围以及中间控制与中间储存条件。



45. 关键工艺步骤, 工艺条件或其它影响产品安全性,和/或,有效性的输入参数,特别是所设定点不可避免接近失败边缘,必须进行辨识,验证,记录,并且实施中间控制来合适与需要的一致性。
46. 进入生产室内的物品与物料包括文件,应当小心控制来保证进入的物品与物料与生产相关。应当有一个系统来保证进入室内的物品与物料与离开的相一致以便其不在室内堆积。
47. 进入清洁区或清洁/密闭区域热稳定的物品与物料应当通过双端的灭菌器或锅。不耐热的物品与物料应当通过连锁门的气闸,在此进行消毒。物品与物料在其它处灭菌也可以接受,这些物品与物料用双层包裹后恰当防护通过气闸。
48. 培养基促进生长的性质应予证实。
49. 如果可能,培养基应当在线灭菌。向发酵罐中通气,添加培养基,酸或碱,消沫剂等成分时,在可能条件下,应通过各种在线除菌过滤器。
50. 发酵罐和其它反应罐中添加原料,培养基或从中取样时,都应在严格的控制条件下进行,确保不发生污染。添料或取样时,还应检查,确保导管连接正确无误。
51. 产品离心和混合可能会产生气溶胶,有必要采取必要的密封措施防止活性微生物的转移。
52. 意外的泄漏,特别是活微生物,必须迅速并安全的处理。对每一个微生物都应当有经过验证的去除污染措施。当涉及到单一菌的不同菌株或非常相似病毒,工艺可能仅仅对其中的一个进行了验证,除非有原因相信其可能对所涉及到的试剂抵抗力非常重要。
53. 如果明显被污染,如泄漏或气雾,或涉及到潜在危险生物,通过设备传递的纸类必须足够地进行消毒,或信息一复印或传真的方式传送。
54. 应认真考虑并对灭菌,消毒,除病毒或灭活措施进行验证(见 CPMP 的相关指南)。

55. 如果在制造中实施除病毒或灭活,应采取措防止已经处理的产品未处理品所重新污染。
56. 通过添加试剂灭活的产品应当彻底混合。混合物应当转移到另外一个无菌容器中,除非原来的容器的大小与形状能容易翻转并摇动使之内表面能用培养液/灭活剂混合物所湿润。
57. 装已经灭活产品的容器不应打开,或在有活生物试剂区域进行取样。灭活产品所有的后续工艺应当在灭活产品专用区域进行。
58. 应当有一个系统来保证无论是中间体好事成品灌装后容器的完整性与密闭性。
59. 用于色谱分离的设备品种很多,一般说来,某个产品的纯化应使用专用设备,这些设备在批次之间应进行灭菌或消毒。不得将同一设备用于生产的不同阶段。应明确规定分离柱的合格标准,操作条件,寿命,卫生处理或灭菌方法。
60. 使用辐照装置应当有书面的程序。其应当符合相关的 ISO 标准。限制进入,定期维护与源重新确认,辐照容器剂量分布图等因素应当包括在内。应当参考附录 12 作为进一步的指南。
61. 含有活生物试剂瓶轧盖必须以保证不出现其它产品污染或活生物试剂不逃逸到其它区域或外部环境的方式进行。

#### 质量控制

62. 中间控制对确保生物药品质量的一致性极为重要。无法由成品测试检出而又十分重要的质量控制条件(如,除病毒,残留 DNA 量)应在适当的生产阶段中完成。
63. 必要时,应在适当的储藏条件下保存足量的中间体样品,以便进行复检或确认试验。
64. 某些类型细胞(如,自体细胞)可能有限制的量并且可能开发修改过的测试策略,应当记录这个策略。

65. 某些生产工艺,如发酵工艺,有必要进行连续监控。连续监控的数据应是批记录的组成部分。
66. 当采用连续培养工艺时,应特别注意这类生产方法的质量控制要求。

## 部分 B. 选择产品类型特殊指南

### B1. 过敏原类产品

注意其它文件或指南所提供的要求,如欧洲药典个论的过敏原产品以及 CHMP 文件。关于重组产品指,见第 B4 节。

1. 物料的来源应当描述其来源,性质,污染物限度,采集方法或生产与预处理。那些来源于动物的应当来自于健康的来源。过敏原应当在规定的条件下储存来使变质最小化。
2. 对于用化学修饰或吸收到载体中的过敏原产品,工艺应当在经过验证的限度内实施。应当用经过验证的程序以及参照合适的对照制剂来证明批与批一致性。

### B2. 动物免疫血清类产品

1. 特别注意对生物来源的抗原控制,保证其质量与一致性。制备使用免疫动物来源物料(如,抗原,半抗原载体,辅药,稳定剂),在免疫以前储存此类物料应该符合书面的程序。
2. 应当规定免疫,测试血液与收获血液的书面程序。
3. 制备抗体次级片段的制造条件(如 Fab 或 F(ab')<sub>2</sub>)以及任何进一步的修饰必须符合经过验证的参数。在用几个组分制备酶时,应当保证其一致性。

### B3. 疫苗类

1. 欧盟委员会第 2003/63/EC(修订 2001/83/EC 指令)指令中介绍疫苗抗原生产管理档案(Vaccine Antigen Master File)的概念。当得到其一致性证书后,所使用的制造与测试方法必须证明与疫苗抗原生产管理档案以及上市许可中的条件相符合。

2. 当使用蛋类,应该保证生产蛋类的所有禽群的健康状态(是否无论无特定的病原生物或健康禽群)。作为自检程序的一个部分,应当经常得审核直接储存的位置与卫生条件的适用性,追踪性,冷藏以及最初的培养。
3. 用于直接储存成分容器的完整性以及留置期间必须经过验证。
4. 在配置中间体与成品中后续添加活性成分与辅料必须符合书面的程序。
5. 应当考虑每一个小变更的在疫苗上累计效果。
6. 当稳定性研究表明在储存中中间体,和/或,成品减少了效价,应当进行成品的累计"最坏情况"稳定性研究。
7. 当在制造或测试中使用具有较高生物安全水平的生物(如以及流行性疾病疫苗菌种),必须有恰当的密闭安排。应当从官方得到对该批准安排批准,并且应当有批准文件进行核实。

#### B4. 重组产品类

1. 在细胞生长,蛋白质表达与精制中的工艺条件与工艺控制必须在经过验证的参数范围内,以便保证产品所规定的杂质范围的一致性,工艺能力可以使这些杂质降低到可接受水平。用于生产的细胞种类可能要求增加采取措施来保证没有病毒。对于多重收获生产,应该规定连续培养时间。
2. 应当规定并验证精制工艺除去不需要的寄主细胞蛋白质,核酸,碳水化合物,病毒和其它杂质的能力。
3. 应该监测表达构成的稳定。选择的参数应该与固有风险相关,特别是构成(如,表达载体结构,基因复制数,表达的蛋白质)。

#### B5. 单克隆抗体产品类

1. 单克隆抗体可能从鼠科杂交瘤细胞,人杂交瘤细胞或 DNA 重组技术制造。应当有适用于不同来源细胞(包括饲养细胞,如果使用)与用于建立杂交瘤/细胞系的物料的控制措施,来保证产品的安全性与有效性。应该特别强调无病毒。

2. 应该监测细胞/杂交瘤系的稳定性。所选用的程序应当与细胞/杂交瘤系(如,致瘤性,基因复制数)固有的风险相关。应该监测抗体的适当特性(如,约束性的特异性)。
3. 应该基于细胞/杂交瘤系的稳定性来规定生产用的最大传代数。应当规定生产周期末与提前终止生产周期的监测标准。
4. 配制抗体次级片段(Fab,F(ab')<sub>2</sub>与 scFv)以及进一步修饰(如,放射性标识,结合与化学交联)的制造条件必须与经过验证的参数一致。

## B6. 基因治疗产品类

基因治疗(GT)是一个创新的领域,其指南将按照经验与进一步的发展进行修。欧盟第 2003/63/EC 号(修订指南 2001/83/EC)指南第 IV 部分(1)包含基因治疗医药产品的定义。

此类产品涉及使用的载体,这些载体可能是病毒,或非病毒来源。应该得到忠告,以便建立和维护在病毒载体设施中适当的生物安全水平。

人组织和细胞获得,捐赠与测试由欧盟第 2004/23/EC 号指令进行规范。应当核实从国家官方得到的批准。不应该有在欧盟第 2004/23/EC 指令下的质量管理规范与 GMP 的管理'差距'。

1. 因为在制造基因疗法产品用的细胞是从人类(自体同源或异源基因)或动物(异种基因),有偶发因素的污染潜在风险。这些来源的物料耐用的控制与测试措施将对该药品的安全性有着显著的意义。
2. 基因疗法药品制造与测试带来具体关于成品安全性与质量问题以及接受方与员工的安全问题。
3. 如基因物质性质,载体类型(病毒或非病毒),细胞类型等因素关系到潜在杂质的范围以及应当考虑作为开发全部策略的一个部分,以便使风险最小化。所使用的策略应当基于工艺设计,制造以及储存设施与设备,清洁与清除污染序,包装,标签以及销售。
4. 所有人员移动的限制(包括质量控制与维护人员)应该在书面的风险评估基础上进行控制。应该考虑含有不同基因修饰组织区域与含非基因修饰组织区域

之间的移动。

5. 应当在设施与设备的设计中考虑所处理生物组织任何特殊的清洁与清除污染方法要求。如果可能,应该辅助以环境监测程序,包括方法来测定所培养的的具体生物存在。
6. 病毒载体的生产设施应当与其它区域相隔离。应当使用专用设施来处理活病毒载体,并且与其它区域相隔离。应该证明密闭的有效性。如果可能应当使用封闭系统,并且应当防止样品收集与转移中散发物质。
7. 应当在隔离的区域处理接收离体细胞。应当有措施使不同患者之间需要的细胞潜在交叉污染与混淆的最小。
8. 当使用复制限制的病毒,必须采取措施来防止引入野生型病毒,其可能导致复制重组病毒。
9. 应当有处理偶然释放活生物的应急处理计划。其应该关注使用的密封方法与程序,操作者保护,清洁,清除污染与回归安全。应该也做对产品直接或其它任何影响的评估。
10. 应该特别考虑从其它来源得到的起始物料,低温防护剂,培养基以及载体。应如果相关,当使用病毒的种子批以及细胞库系统。
11. 应该书面描述细胞采集,包括地点,组织或细胞类型,操作工艺,运输,储存与追踪性,以及在采集工艺中所实施的控制。应当有明确规定从捐献者到接收者的批追踪性。
12. 不接受在同一个区域同步生产不同基因治疗载体。应当证明在战役间转换生产的有效性。
14. 对于利用非生物手段进行转基因的产品,应该规定其物理化学性质并进行测试。
15. 应当对基因修饰体细胞实施恰当的密闭条件。应当验证用于不同细胞系的清洁程序。
16. 应该对关键的参数与工艺步骤(如,发酵条件,与载体连接,细胞培养稳定性,核酸序列,基因表达,以及基因修饰的体细胞基因性状)进行辨识,验证,记录以及

实施工艺测试以便核实与要求的一致性。

17. 对于保留细胞或细胞核的病毒,应当使用相关的经过验证的上行程序。对于从大比例'空'病毒颗粒得到的病毒,精制过程应当对接受者抗原刺激最小,考虑的因素包括减少非感染性与感染性颗粒的比例到一个可接受水平。
18. 应特别注意在标签制作,印刷,存贮以及应用,包括在内包装与外包装容器上基因修饰的任何特殊文本符号化内容。外部标签标应当包括生物安全性危险标志。应该核实标签与极低温度兼容性。
19. 应当有起始物料采集,储存与测试安排,中间样品与成品样品,以及环境监测样品。此类活动不应该影响任何区域的安全或级别,或增加交互污染风险。
20. 销售记录应该保持批可追溯性,应该获得收到产品确认。这样的记录应当由制造企业保存至少 30 年。运输含有,和/或,GMO 构成产品应该依照适当的立法。包装应该设计成保护产品并保持关键产品参数。在包装破损情况下,应能迅速得到所遵循的指示。

## B7. 体细胞与异基因细胞治疗产品类

欧盟第 2003/63/EC 指令(修订指令 2001/83/EC)的第 IV 部分(2)包含对体细胞治疗(SCT)药品定义。使用干细胞(无论来源于胚胎,胎儿或成人)作为药品涉及到"实质的变更",因此,本节考虑延缓。

人组织和细胞获得,捐赠与测试由欧盟第 2004/23/EC 号指令进行规范。应当核实从国家官方得到的批准。不应该有在欧盟第 2004/23/EC 指令下的质量管理规范与 GMP 的管理'差距'。

应当保留从捐献者到接受者的追溯性,反之亦然,包括非接触产品与物料。应该有从细胞源头的体细胞中到最后的容器明确批定义。

1. 因为体细胞从人(同源或异源)或动物(异基因)获得,有现在外来试剂污染的潜在风险。对于这些对药品安全性有显著影响的物料应当有耐用的控制与测试措施。更重要的是给出由于用于这些产品精制以及清除病毒步骤相对限制措施。
2. 应当考虑细胞类型和捐款人健康状态,捐赠和获得资料,设施设计,环境标准与控制(附录 1),清洁状态,转换程序,工作阶段隔离以及流程途径,由于加工该细

胞类型所带来的特殊风险。应该尽量用于单一用途组分以及使用封闭系统使交互污染风险减到最小。

3. 应该特别考虑起始物料,低温防护剂,细胞供体(鼠科动物或人),培养基,酶,细胞活素以生长因子。如果可能,对基质,生物兼容的多聚体以及其它辅料也应当哪个进行控制。应该书面描述细胞采集方法,包括地点,收集的组织或细胞类型,活性或体内活性,工艺,运输,储存与追踪性,以及在采集工艺中所实施的控制。如果可能,应当建立细胞库系统。
4. 对于异基因细胞,应当证明物料的安全性。应当考虑诸如动物源,饲养与护理,基因修饰与健康监测等信息。
5. 应当在专用设施加工 **SCT** 类产品。
6. 应当建立培养条件,温度与湿度控制的工艺取样要求,并进行监测以便保证每批的一致性。应当辨识关键的工艺步骤。
7. 应特别注意在标签制作,印刷,存贮以及应用,包括在内包装与外包装容器上基因修饰的任何特殊文本符号化内容。外部标签标应当包括生物安全性危险标志。应该核实标签与极低温度兼容性。
8. 应特别任何低温储存过程,包括任何温度变化率(在冷冻或解冻中)的特殊需要。如果使用液氮,其应当是药品级的。储存室的类型,布局与检索过程应当使交叉污染的风险最小,保持产品质量以及设施精确检索。应当有对阳性血清标记的产品安全处理与储存书面程序。
9. 应建立批认证与放行程序。同样也要考虑供体健康信息。
10. 所测试的外来试剂范围应当适合细胞来源与类型并且可能包括内源性逆转录病毒。如果相关,应当有稳定性监测程序并且有足够两的对照与留样来保证进一步测试。同样也应当监测干细胞另外的方面;其可能包括基因稳定性,致癌基因与致瘤基因。
11. 销售记录应该保持批可追溯性,应该获得收到产品确认。这样的记录应当由制造企业保存至少 **30** 年。运输含有,和/或,**GMO** 构成产品应该依照适当的立法。包装应该设计成保护产品并保持关键产品参数。在包装破损情况下,应能迅速得到所遵循的指示。



12. 任何供体健康信息在捐赠时没有应当考虑召回程序。

#### B8. 转基因动物产品类

转基因来源的起始物料一致性是乎问题多于来源通常非转基因生物技术。因此,在此有增加要求来证明产品各方面批与批的一致性。

1. 多种动物种类可能用来生生产物药品,其可能表现为体液(如,乳)用来采集或精制。应当对动物进行明确规定与独特标识,并应当有备份以防原始标记遗失。
2. 应当规定动物居所与照料,使得动物暴露致病与动物试剂最小。应当建立适当措施来保护外侧环境。应当建立健康监控程序,所有的结果应当记录,应当调查任何意外事件,应当测定对动物延续,以及先前批影响。应该采取照料来保证任何用来治疗动物的治疗产品没有污染产品。
3. 必须记录建立动物直到生产动物的谱系。因为转基因系将分为单基建立动物,不应当混合从不同转基因系得到的物料。应当证明基因在增殖中的稳定性。应当考虑在不同动物与全部生产周期产品表达的变异以及与宿主相关的杂质,以便保证产品收率可接受并一致性。
4. 应当规定产品在什么条件下收获,并且应该使微生物污染产品的机会减到最小。应当规定动物可能从产品中除去的收获日程与条件。应该设立物料(如,宿主蛋白)的接受限度,其可能妨碍精制工艺洗。

#### B9. 转基因植物产品类

转基因来源的起始物料一致性是乎问题多于来源通常非转基因生物技术。因此,在此有增加要求来证明产品各方面批与批的一致性。

1. 除在 A 部分给出的措施之外,可能需要另外的措施来防止外来植物与相关的外来试剂污染主转基因库与工作转基因库。应当证明基因在规定传代数内的稳定性。
2. 应当对植物进行明确规定与独特标识,存在关键植物功能,包括健康状态,在规定间隔进行核实收获贯穿植物在规定间隔贯穿耕种期间保证植物产量一致性。

3. 如果可能,应该规定保护植物的安全措施,使其暴露在微生物试剂污染以及非相关植物的交叉污染减到最小。应当有措施来防止物料,如杀虫剂与化肥,造成对产品污染。应该建立监控程序,并且记录所有结果,应当调查任何意外事件,应当测定对植物在生产程序延续的影响。
4. 应当考虑不同植物的表达变异,以便保证可接受的一致的收率和纯净的产品。
5. 应当规定植物可能从产品中除去的条件。应该设立物料(如,宿主蛋白)的接受限度,其可能妨碍精制工艺。
6. 应该记录从种植时期,耕种到收获的环境状况(温度,雨),其可能影响重组蛋白质质量属性和产量。应当考虑"耕种与收获质量管理规范"(GACP)。应该规定收获,操作与所收获物料临时存贮的标准。

#### B10. 组织工程产品类

指南在开发中。

#### 术语

##### 辅药

一种化学或生物物质,起增强对抗抗原免疫反应。

##### 抗原

一种物质(如,毒素,外来蛋白,细菌,组织细胞),其能诱导特定的免疫反应。

##### 单克隆抗体(MAb)

从单克隆淋巴细胞或重组技术得到的结合单表位的同源抗体群。

##### 多克隆抗体

从淋巴细胞克隆得到,在多数'异物'分子产生人与动物响应表位。

## 生物药品

一种药品,其活性成分是一种生物物质。

## 生物物质

一种物质,其从生物来源产生或提取,并且需要其结合物理化学-生物学测试决定其特性与质量,以及生产过程与其控制。

## 生物安全水平(BSL)

从 **BSL1**(最低风险,不太可能导致类疾病)到 **BSL4**(最高风险,导致严重疾病,可能传播和没有有效预防或处理方法)不同危害范围安全处理生物需要密闭条件。

## 密闭使用

一种操作,在其中进行基因修饰生物的培养,储存,使用,运输,销毁或处置,并且使用屏障 (物理/化学/生物)限制其与普通的人与环境接触。

## 慎重释放

基因修饰生物慎重释放到环境中。

## 表达产品

基因与核酸序列与连同其需要表达的控制序列。

## 离体

对组织或细胞在活体外实施程序并退回到活体中。

## 基因

一个(或多个)蛋白质代码的 **DNA** 序列。

## 基因治疗

因为治疗,预防或者诊断目的,将核酸有意引入到人体细胞。细胞可能用基因治疗产品直接在体外进行了修饰用来后续的给药,或在体内进行了修饰。

## 基因治疗产品

从一系列制造过程得到的一个产品,其目的在于将在体内或体外实施转移预防,诊断或其它治疗基因(如,一个核酸片段)到人/动物体细胞与后续在体内表达。

## 基因转移

转移在细胞一个基因的过程,涉及到包含在作为载体的运载系统内的表达系统,其可以是也可以是病毒。载体同样可以引入到人或动物细胞(欧盟第 2003/18/EC 号指令,第 IV 部分)。

## 半抗原

一个低分子量分子,其本身不是抗原,除非与'载体'分子相结合。

## 杂交

一个不灭的细胞系,起代表性的通过融合 B-淋巴细胞与分泌需要的(单克隆)抗体肿瘤细胞得到。

## 体内

在活生物体内实施的程序。

## 主细胞库(MCB)

一个同质微生物或细胞池,在一定数量容器内均匀分布,以能保证稳定性的方式储存,其通常用于制作工作细胞库。主病毒种子批,同上,但针对病毒;主转基因库,同上,但针对转基因植物或动物。

## 质粒

存在细胞里的环状 DNA 小片段,与细胞的主 DNA 相分离,并且可以从一个细胞转移到另一个细胞。

## 体细胞

构成人或动物身体的细胞。这些细胞可能是同源(从患者),异源(从另一人)或异种(从动物)活体细胞,其在体外进行处理或改变,将给于人得到治疗,诊断或者预防作用。

### 起始物料

生物来源的任何物质,这些生物包括微生物,器官,植物或动物组织,人或动物器官细胞或体液,与生物技术细胞构成。

### 转基因

在正常的基因组成中还有外来基因的生物,用来表达生物药用物质。

### 载体

传输代理,从一个细胞或生物转移基因到其它细胞或生物,如,质粒,脂质体,病毒。

### 病毒载体

一种复制的缺陷病毒,在一些情况下复制成一个病毒。

### 工作细胞库(WCB)

一个从主细胞库得到的同质微生物或细胞池,在一定数量容器内均匀分布,以能保证稳定性的方式储存并用于生产。工作病毒种子批(WVL),同上,但针对病毒;工作转基因库,同上,但针对转基因植物或动物。

### 人兽共患病

可以传染给人的动物疾病。

附件 06-医用气体制造(2007 年七月 3 日版)

文件历史	
发布概念书	2005 年五月
EMA Ad Hoc GMP 检查工作组同意草案	2006 年二月
欧盟委员会公开发放征求意见	2007 年七月
征求意见最后期限	2007 年十二月 31 日

背景:

由于 GMP 指南结构改革以及指南的第 II 部分需要修订对于药用气体的适用性,GMP 指南的附件 6 已经修订。与药品半成品不同,所考虑的起始物料应当更明确地进行定义。现有附件现状是,由官方决定半成品气体可以认为是作为起始物料的活性物质或药品半成品。修订的文本包括了一般的规则来提供一个协调的方法。无论如何公开的意见导致 GMP 指南的第 II 部分将应用于治疗气体。

已经有机会来更新该附件。

意见应当在最后期限前发送到 [entr-gmp@ec.europa.eu](mailto:entr-gmp@ec.europa.eu) 和 [GMP@emea.europa.eu](mailto:GMP@emea.europa.eu)。

原则

在第 201/83/EC 号或 2001/82/EC 号指令中所明确定义的医疗产品中气体(此后称医疗气体)取决于这些指令的要求,包括在制造方面的要求。在这方面,本附件讨论活性物质气体与医疗气体制造。

附件中并不包括医院制造和处理的医疗气体。不过,有关部分本附件规定,可被用来作为进行此类活动的依据。

在每个上市许可档案中应当应明确界定活性物质制造与医用产品制造。作为一般规则,气体的生产和纯化步骤属于外活性物质制造范畴。预期灌装到气瓶或移动储罐的半成品气体被视为是半成品医用产品。供医院使用半成品气体,被视为半成品医

用产品,或在适当情况下,作为成品医用产品。储存药品/医疗用为目的的第一点视为有关标准划分为半成品或成品医用气体。

活性物质气体的制造,应当遵守本指南(第 II 部分)基本要求,与本附件有关部分,如果相关的,与并本指南其它附件的要求。

医用气体的制造,应当遵守本指南(第 I 部分)基本要求,与本附件有关部分,如果相关的,与并本指南其它附件的要求。

## 活性物质气体制造

活性物质气体也可以通过化学合成或从天然资源经净化步骤得到,如果有需要(如在一个空气分离厂)。

1. 与制造活性物质气体两种方法相应的工艺应当符合基本要求第二部分。然而:
  - (a) 关于活性物质起始物料的要求(第二部分第 7 节,但并不仅限于此节),并不适用于通过空气分离生产活性物质气体(尽管如此,活性物质气体的制造企业应确保环境空气质量是合适的,并且检测环境空气质量变动对活性物质影响的过程能力经过证实);
  - (b) 应当适用稳定性监测要求及有效期/复验期要求(第二部分的 11.5 和 11.6 节),同时考虑到对于医用气体如果可能需要做什么。应当有数据来支持有效期/复验期;
  - (c) 对于留样(第 II 部分第 11.7 节)的要求,并不适用于活性物质气体,除非另有说明。
2. 通过一个连续的过程(如空气分离)生产活性物质气体,应当进行连续进行监测质量。该监测结果应以能够趋势评价的方式贮存。
3. 另外:
  - (a) 半成品的活性物质气体运输与和交付应该遵守与后续所提到的医用气体相同规定所(本附件第 22-25 节);

- (b) 活性物质气体灌装到气瓶或移动的低温罐中时应当同样符合后面的医用气体(本附件的第 26 到 40 节)以及 GMP 第 II 部分的第 9 节要求。

## 医用气体制造

- 4 药用气体制造通常在密闭的容器中进行。因此,产品的环境污染是最小的。然而,由于容器的重复使用,污染风险(或由其它气体带来的交叉污染)可能显著上升。

注:

- 当涉及气瓶,这些要求也适用于气瓶捆(除在覆盖下储存与运输以外)。
- 质量授权人对医院用,或患者家用低温罐中气体的职责,可能根据国家立法不同而不同。附件 6 应用于国家立法要求。

## 员工

5. 所有参与医用气体制造的人员必须理解 GMP 中关于医用气体的规定,并且,知道最关键方面以及来自产品对患者的潜在危险。
6. 可能影响医用气体质量的转包人员应当经过培训。
7. 培训程序应当特别关注罐车驾驶员的培训。

## 厂房与设备

### 厂房

8. 气瓶与移动低温灌应当在与非医用气体隔断的区域储存,制备,灌装,并且所用的气瓶/移动低温罐不能在这些区域间交换。例外情况下,如有特殊预防措施并经过必要的验证,在同一区域的阶段性灌装也可接受(见第 17 与 18 条)。



9. 厂房必须有足够的空间以用于制造,检验和储存以避免发生混乱的风险。

厂房应当设计提供:

- (a) 为不同的气体提经过供标识的隔离区域;
- (b) 清晰的标识与隔离:
  - 空气瓶/移动低温罐,
  - 不同工艺阶段(如,待灌装,已经灌装,批准,不合格)的气瓶/移动低温罐,
  - 准备交付的气瓶/移动罐。

10. 达到这些不同水平分隔方法要基于整个操作过程的性质,范围和复杂度而定,可以采用地标线,隔断,围栏和标志牌等或其他适当的方法。

11. 已经灌装的气瓶/移动低温罐的储存排列应当符合储存先进先出的原则。

12. 储存区域应当设计成保证气瓶/移动低温罐在清洁状态交付,与其使用环境不矛盾。接受灌装的空气瓶/低温家庭罐(在整理或维护后),与已经灌装的气瓶/低温家庭罐,应当在覆盖下储存,避免由于天气带来的不良影响。

13. 已经灌装的气瓶/移动低温罐不应当放在极低温度,并且对于在冷冻时发生相分离的气体混合物应当有具体的储存条件。

## 设备

14. 设备必须设计成能保证正确的气体装入正确的容器。除了经过验证的自动灌工艺以外,输送不同的气体管道不得有相互联结。另外,总管必须配备有相应的联接阀门以连接到专用的气体或专用的混和气体灌装。这些连接可能要符合国家或国际标准。对于相同的气体在同一时间灌装的现场,这些连接的使用要符合不同的标准,以避免混淆的可能性。

15. 罐与罐车应当为单一与规定质量的气体所专用。然而,医用气体可能在相同的罐,其它用于中间体的容器,或相同的非医用气体罐储存或运输,该非医用气体的质量要求与医用气体的质量要求相同并且执行 **GMP** 的标准。在这种情况下,应当实施质量风险管理并进行记录。
16. 应当避免使用灌装非医用气体所使用的设备来灌装医用气体。
17. 供应医用气体与非医用气体的常用大储罐的总管(见 15)仅仅在防止从非医用气体管线倒流到医用气体管线的方法经过验证后才可以接受的方法。
18. 灌装管线应当专门用于单一的医用气体,或医用混合气体。在例外的情况下,如果可以证明用同一总管来灌装医用与非医用气体并且提供非医用目的气体质量至少与医用气体质量相同并保持 **GMP** 的标准是可以接受的。灌装应当采用战役的方式。
19. 设备的维修和保养操作(包括清洁与换气)不能对医用气体的质量产生不良的影响。特别是,应当描述针对维修与保养所涉及批的系统完整性多采取的措施。特别是应当在放行使用前证明设备没有任何可能对成品质量有不良反应的污染。应当保留记录。

#### 文件

20. 每批罐装的每一气瓶/移动低温罐的数据记录必须保证每一灌装的容器可追溯到相关灌装操作。如果可能,应记录下列数据:
  - (a) 产品的名称;
  - (b) 起始物料参照;
  - (c) 灌装的日期和时间;
  - (d) 使用的设备(灌装站);
  - (e) 先前进行的灌装操作(见第 25 与 35 条关于气瓶);
  - (f) 在灌装前后含水量,单个的识别参考与气瓶/移动低温罐的质量;

- (g) 实施灌装操作人员名称;
  - (h) 各关键工序的操作人员的名字缩写(生产线清场,接收,灌装前清空气瓶);
  - (i) 在标准条件下保证正确灌装的关键参数;
  - (j) 对容器恰当核实;来保证该气瓶/移动低温罐已经实施了灌装;
  - (k) 气体或混合物中每种气体的名称与参考的规格标准;
  - (l) 质量控制检验结果与在每次检验前各检验设备的校验场所,参照气体的标准和校验结果;
  - (m) 一个带批号的标签的样本;
  - (n) 任何生产中的问题或非常事件的具体描述,和与灌装指令的任何偏差经过授权人的签字;和
  - (o) 灌装操作监督人员表示同意的签名和日期。
21. 应当保存每一批要交付给医院的散装气体的记录。这些记录如果可能应当包括下列内容(根据当地的法规记录的内容可能有所改动):
- (a) 产品名称;
  - (b) 该批起始物料的参照;
  - (c) 该批放行罐或槽车的识别参照;
  - (d) 罐/槽车灌装操作的日期与时间;
  - (e) 对罐实施灌装操作人的识别;

- (f) 气体质量标准的参考;
- (g) 质量控制检验结果与在每次检验前各检验设备的校验场所,参照气体的标准和校验结果;
- (h) 任何生产中的问题或非常事件的具体描述,和与灌装指令的任何偏差经过授权授权的签字;和
- (i) 灌装操作监督人员表示同意的签名和日期。

## 生产

### 半成品气体输送与交付

- 22. 低温或液化气体从最初的仓库输送,包括输送前的控制,应当按照经过验证的设计程序以便避免污染的可能。输送线应当装配单向阀或其它合适的替代物。软连接,连接软管与接头在使用前应当用相关的气体冲刷。
- 23. 用于灌装储罐与槽车的输送管应当装配有产品特定的连接。用于不同气体罐与槽车的专用连接管应当充分地控制。
- 24. 应当采取措施来保证在重新灌装前在罐中的剩余气体的质量是可以接受的。
- 25. 交付的气体可能加到含有上一次交付相同质量气体的罐中,测试样品来保证所交付气体的质量是可以接受的。可能这样取样:
  - 将交付气体;
  - 或
  - 在交付后从接收罐。

注:参照在第 46 条在客户的厂房灌装由客户提供罐的具体要求。

### 气瓶与移动低温灌的灌装和贴标签

26. 在灌装散装气体前应规定一个批号,按照规格标准进行控制与放行。
27. 气瓶,移动低温罐与阀门应当确认符合适当的技术规范以及相关的上市许可任何的要求。其应当专用于单一的医用气体或医用气体的混合物。气瓶应当按照相关的标准来涂色标。其最好有保持最小压力的阀门,以便能为防止污染提供足够的保护。
28. 新的气瓶,移动低温罐与阀门应当在用于生产前经过检查。这种检查,如果是气瓶,应当包括内部目测检查。
29. 应该适当地对气瓶,移动低温罐与阀门实施维护。在维护气瓶时要求除去阀门(如,水压力检测或相等的检测),应该在重新安装阀门之前进行一次内部目测检查。
30. 在安装后,气瓶与移动罐的阀门应当封闭保护来避免污染。
31. 检查和维护操作不应该医用气体质量有影响。特别是,用于气瓶水压试验的水应该是至少饮用的质量,并且应该日常进行微生物污染监测。
32. 气瓶,移动温罐与阀门的维护和修理操作是制造企业的责任。如果转包,其应该由经过批准承包企业来实施,并且应该建立合同包括技术协议。应当对承包企业进行审计,以便保证保持适当的标准。
33. 应该有保证气瓶,移动低温罐,如果可能,包括阀门的可追溯性的系统。
34. 应该为填装操作定义批。
35. 在灌装前的核实应当包括:
  - (a) 如果是气瓶,应有保证每一个气瓶其有正的残留压力(>3 吧)的核实;如果气瓶装有剩余压力阀门,应该检查每一个残留压力阀门正确功能;如果气瓶没有剩余压力阀门,应该有其它的措施,以便保证其没有被水或其它污染物所污染;另外的措施可包括用经过验证的方法进行清洗随后进行内部目检;如果有任何原因怀疑气瓶内部情况,应该进行内部检查;

- (b) 有一个检查来保证除了所有早先批标签;
- (c) 有一个检查,除去任何已经损坏产品标签标记并进行了替换;
- (d) 目视检查每一个气瓶,移动低温罐与阀门的外部的凹痕,烧伤碎削或其它损伤以及油或润滑油的污染,如果需要应该进行清洁;
- (e) 核实每个气瓶或移动动低罐阀门的连接来确定其是否是涉及到特殊类型气体;
- (f) 核实阀门的下个实施检测日期(如果阀门需要定期的检测);
- (g) 核实气瓶或移动低温罐来保证已经实施国家或国际上任何的规定并且有效(如,气瓶的水压力测试);并
- (h) 有一个核实来根据相关标准判定每一个气瓶色标。

36. 应当小心准备为重新灌装而返回的气瓶与移动低温罐以便使污染的风险最小。

注:对于压缩气体,在灌装压力 200 巴 15°C 最大的理论杂质应该为 500 ppm v/v(并且与其它灌装压力等价)。气瓶应当使用换气的方法来准备:

- 排空(至少残留压力 150 mPa);

或

- 放空,局部加压(至少 7 巴)然后再放空。对于装备有残留压力(正压)阀门的气瓶,在真空 150 mPa 下排气,如果压力是正的,其是足够的。作为选择方法,应当全面分析每一个气瓶中的残留气体(考虑在 15°C 的绝对压力)。

37. 应该有恰当的核实来保证每一气瓶/移动低温罐已经恰当地灌装了。

38. 在安装铅封前,应当对每一个灌装过的气瓶或移动低温罐用恰当的方法进行检查泄露测试(见第 39 条)。在灌装后测试取样,在取样后应当实施泄露测试。
39. 在灌装后,应该为阀门出口装备防护来防止污染以及篡改铅封。
40. 对每一个气瓶或移动低温罐进行粘贴标签。批号以及根据国家法律,有效期和/或灌装日期可能在一个分开的标签上。
41. 在医药气体通过混合两个或多个不同的气体制备的情况下(在灌装前在线或直接灌装到气瓶),混合工艺应该经过严整来保证正确混合在每一气瓶中的气体以及混合均匀。

## 质量控制

42. 应该根据它的规格标准进行测试和放行每批医用气体(交付医院的已经包装成品,或半成品)。
43. 除非上市许可要求不同,在气瓶情况下,应当完成取样计划与分析应该遵照以下要求。
  - (a) 在单一医用气体情况下,通过分管灌装气瓶,至少从分管灌装的气瓶中的气体在更换分管时需要进行鉴别,含量,如果可行进行水分测试。
  - (b) 在单一医用气体一次灌装到气瓶情况下,至少来自不间断的灌装循环的一个气瓶的气体需要进行鉴别,含量,如果可行进行水分测试。样品为不间断灌装的一个班次在相同人员,相同设备并且相同的散装气体下得到。
  - (c) 在用多头分配器混合两种或两种以上不同医用气体,然后给一个气瓶灌装的情况下,在每个灌装周期中至少有一瓶应做鉴别试验,必要时做所有成份气体,鉴别辅气体,如果可能水分含量试验。
  - (d) 在医用气体由来源于气瓶中两个或更多的不同气体同时混合的情况下,应当对来源于每一气瓶的气体实施鉴别与含量,如果可能水分测试。在不间断的灌装的每一个周期,至少一个气瓶的气体应当做辅助气体的鉴别测试。

- 44. 除非有其它证明,当在灌装到气瓶前气体在线混合需要进行连续对混合气体进行测试。
- 45. 除非上市许可要求不同,在最后对移动低温罐的测试应当包括交付前对每一罐鉴别与含量测试。
- 46. 从客户返回的低温罐(医院罐或家低温罐),在提供分析证明证实罐中的含量符合交付要求,如果从专用的罐在线重新灌装,不需要在填装以后取样。然而,应当经常性地检测从客户返回的低温罐以便确认其中杂质的没有增加。
- 47. 不必保留原料与成品样品,除非另有说明。

### 已经包装气体运输

- 48. 在空的气瓶与移动低温罐运输前,应当对其进行核实来保证其阀门是关闭的。
- 49. 在运输中应当保护已经灌装的气体气瓶与家庭低温罐,以便其能以不与使用环境相矛盾清洁的状态交付客户。对于相分离的混合气体(如,冷冻保护)可能需要具体的运输条件。

### 术语

关活性物质气与医用气体制造相关定义,没有在本指南的总术语(第 I 部分或第 II 部分)给出。

#### 活性物质气体

目的在于成为医药产品活性成分的任何气体。

#### 空气分离

通过压缩,液化与蒸馏分离清洁空气为氧气,氮气和稀有气体的过程。

#### 放空

从容器中释放压缩气体到大气压。



## 半成品气体

没有进行包装的任何活性物质气体或任何药用/医用气体。

## 压缩气体

高与-50°C 完全汽化需要在压力下包装的气体。

## 容器

容器是指低温罐,储罐,罐车,气瓶,气瓶捆或其它直接接触医用气体的包装物品。

## 低温气体

在 1.013bar 低于-150°C 下液化的气体。

## 低温罐

一个静止或移动的专门用来保持液化状态气体保温绝热容器。气体以气态或液态的形式排出。固定低温罐也称为罐。

## 气瓶

一个可运输水容量不超过 150L 的压力容器。

## 气瓶捆

一个运输气瓶的装置,它用一个框架将气瓶捆在一起,内部应一个多头分配器紧密地连接作为一个整体使用。

## 抽空

通过抽真空排出容器的剩余气体。

## 气体

在 1.013bar(101,325 kPa)和+15°C 状态下是完全气化,或者是在+50°C 时蒸发压力超过 3bar(300 kPa)的一种物质或物质的混合物。(ISO 10286)

### 家用低温罐

为患者家庭保存氧气设计移动低温罐。放出氧气是气体。

### 水压试验

基于安全原因,为确保气瓶或储罐能承受高压,按国家或国际准则来完成的试验。

### 液化气体

高于-50°C 是部分液体(气体在液体上面)的在压力下包装的气体。

### 多头分配器

设计用来在一次能使一个或多个气体容器清空或灌装的设备或装置。

### 最大理论残留杂质

在气瓶罐装前经过预处理后仍留在瓶中的气态杂质,最大理论杂质的计算是仅与压缩气体有关并假设这些气体按理想气体状态演算。

### 医用气体

用语医疗目的的任何气体或混合气体。

### 最小压力保持阀

为防止使用时污染,配有一个维持一定压力(大约 3~5bar 表压),止回装置的阀门。

### 止回阀

只允许往一个方向流动的阀门。

### 清扫

清扫和清洁气瓶:

- 通过排放和抽空;或

- 排放可疑气体的部分压力,然后完全排空。

#### 储罐

固定低温罐。

#### 槽车

固定在卡车上用来运输液化的或低温气体的容器。

#### 阀门

控制气体流量的装置(如,开启或关闭容器)。

## 附录 11-计算机化系统(2008 年四月 08 日版)

文件历史	日期
GMP/GDP 检查工作组批准草案。	2008 年二月
发放征求意见。	1998 年四月
提交意见给 <a href="mailto:entr-gmp@ec.europa.eu">entr-gmp@ec.europa.eu</a> 与 <a href="mailto:GMP@emea.europa.eu">GMP@emea.europa.eu</a> 最后期限。	2008 年十月 31 日
GMP/GDP 检查工作组批准最后文本。	
欧盟委员会批准。	
实施运行最后期限	

为适应日益增加计算机化系统使用以及该系统的日益增加的复杂性而更新。从而建议对本 GMP 的第四章进行修订。

### 原则

本附录适用于在与药政活动相关的所有类型的计算机化工作,包括过程控制,文件与数据处理系统。其也覆盖开发,选择,验证以及使用系统。对于文件,应当考虑本 GMP 第四章的要求。

在制造系统中引入计算机化系统(包括贮存,发放与质量控制)以及其它的药政 GMP 活动,并不意味着变更本指南中相关的原则。凡用计算机化系统代替人工操作时,都不得造成降低产品质量或影响质量保的结果。不应当增加产品失效的综合风险。

对计算机化系统的验证应当能够使制造许可持有人与官方对计算机系统控制的实施过程完整性,以及与这些计算机系统相关联这些过程控制有一个高度的信心。

对于专用系统,当供应企业已经完成了独立的开发生命周期后,其取决于预期应用的性质,制造许可持有人/采购企业需要评估这些供应企业产品开发/验证的证据(参照

下列面的第 1,2 与 6 条)。

## 1. 风险管理

- 1.1 对验证范围判断与数据完整性控制应当基于一个证实的并文件化的关于其对产品质量与安全性以及数据安全与完整性影响计算机系统风险评估。

## 2. 人员

- 2.1 关键人员,如,涉及到研发,验证,管理,与计算机化系统使用的用户,系统管理员,质量保证与技术人员(包括内部与外部)之间紧密合作是至关重要的。实施这些角色的人员应当具有恰当的并合格的资质,培训,技术知识,职责以及经验以便能实施分派给其的任务。

## 3. 验证

- 3.1 制造许可持有人的质量管理体系将需要包括对计算机化系统方针与计划,以及更新的系统目录与其在 **GxP** 中的功能。每一个系统的验证状态应当从验证时间表上明确。验证需要的范围将基于计算机化系统类型与复杂性以及制造许可持有人的书面的风险评估。<sup>26 27</sup>
- 3.2 为验证预定的或重要的客户定做的计算机化系统,应当有一个过程,其保证正式的评估与质量报告以及全部生命周期阶段软件的性能指标,以及系统开发,其实施,确认,以及验收操作,修改,重新确认,维护,持续支持以及退役(关于定制系统, 上面描述的控制需要定制的各方面以及其对整个系统的影响)。
- 3.3 验证文件,如果需要,应该用恰当的测量方法与报告覆盖所有相关的具体项目生命周期步骤,(如评估报告与质量细节和测试措施)。用户要求应该是在整个验证过程/生命周期中可追踪。制造许可持有人应该能按照其自己书面的风险与复杂性评估证实其标准,方案,验收标准,规程与记录,以保证适用其目的以及药政符合性。
- 3.4 验证文件应包括在验证过程中产生的变更控制与错误台帐记录。

<sup>26</sup> 关于在药政安全考虑与风险管理应用的进一步指南可在PIC/S发布的PI 011-1(2003年八月)'Good practices for computerised systems in 'GxP' regulated environments'以及ISO 17799 'A code of practice for information security management'找到。

<sup>27</sup> 工业最佳实践可在ISPE(International Society of Pharmaceutical Engineers),PDA(Parenteral Drug ssociation),以及其它来源找到。这些系统的验证以及其它事物指南可在PIC/S发布的PI 011-1'Good practices for computerised systems in 'GxP' regulated environments'找到。

### 3.5 关于验证过程的试验阶段:

- 应该评估验证目的所使用的自动测试工具的准确性。
- 应当包括挑战测试证据,系统参量极限,数据极限和错误处理。

### 3.6 为了适应最好的风险评估与变更控制实践,制造许可持有人应当实施定期的计算机化系统审核来判断是否递增变更,系统性能问题或药政开发提示进一步工作来重新确认或数据的完整性。这类审核应当包括现行的功能范围,错误报告,更新历史,性能,可靠性,安全性与验证状态报告。

### 3.7 基于数据库/包括系统验证应当包括下列:

- 按照准确性与可靠性要求保证数据完整性的机制(如,核实数据逻辑性的宏;表段设计等)。
- 数据安全性的事先规定(进入控制,浏览,与内部加密机理)。
- 传输控制/协议(关于分布式数据库特别重要)。
- 不同数据库链接(开发链接不同性质数据库的软件)。
- 恢复机制(在故障后恢复数据库到其常规状态)。
- 附载试验(包括现行需要与未来数据库的增长)。
- 事先规定执行监控系统的性能以及数据库的增长。
- 如果可能,联机档案资料。

### 3.8 数据表应当适合用来合适准确性与可靠性以及保证恰当版本控制的方式存储。应当以公式不能故意或偶然地覆盖来保障计算应当安全。计算应当以精密显示在屏幕或报告的方式进行。公式同样保护偶然输入不恰当的数据类型(如,在数据段中输入文本,或使进制格式输入到整数段中)。

## 4. 系统

- 4.1 所有的计算机化系统的清单或目录是必须的。这个清单应当提到计算机化系统的位置与目的。该清单应当说明每一个系统已经进行风险评估的种类。需要辨识系统对药政活动的影响。制造许可持有人需要保存详述纪录物理和逻辑安排和受控基础设施,安全环境,与现在的书面对每个系统的描述,数据流与其他系统或过程的相互作用。这些应该按照受控文件对待。
- 4.2 应当有现行的规格(如可能包括图)。应该描述所需要的系统功能,任何模块以及起关系,其截面与外围环节,系统边界,主要输入与输出,主要存储的数据类型,处理,任何硬件与软件任何硬件和软件事先要求与安全措施。应该注意计算机硬件选位在适当的条件,外界因素不可能干涉系统操作。

## 5. 软件

- 5.1 软件是一个计算机化系统的一个重要组成部分。这类软件的用户应该采取所有合理的步骤,保证其符合适当的一个质量保证系统。软件供应企业应当具有适当地合格;这也包括评估和/或审计。
- 5.2 计算机化的系统的设计和开发计与应该符合恰当的质量管理体系。商业化的现货产品的记录应当由制造许可持有人进行评审来核对是否满足用户需要。
- 5.3 应当为检查员在需要时提供质量体系与软件供应企业或开发企业的审计信息以及制造许可持有人所实施的系统,作为证明开发过程质量支持材料。

## 6. 数据

- 6.1 系统应该包括,如果可能,自动检验正确性,输入安全性与数据处理,包括从其它介质手工转移数据,或系统,如实验室记录本,或从其它系统或仪器转移报告,其没有直接与计算机化系统的界面。应当设计数据与文件管理控制系统能够保证数据完整性与确实记录操作员身份(如,不允许共享密码)登陆或确认数据,以及路线,捕捉数据来源或自动接受。关键的系统应设计成并保护数据与文件没有恰当的授权不能进行变更,并在高水平的存储,如系统操作员,有不可变更的电子日记来记录发生的变更事件。

## 7. 用户测试与系统对目的适应性

- 7.1 在一个新的,替换的或更新的计算机化系统使用之前,应当对系统全面规定,记录,验证,测试,并按照本附录上述章节进行批准。使用人员在使用这类系统(附录 15 也对使用方验收的测试提出了一些忠告),同样应当接受文件化有效的培训。当手动或已经有的计算机系统被替代时,最好进行比较性的‘并联,或‘串联’测试。

## 8. 安全性

- 8.1 应当有物理和/或逻辑控制来限制计算机化系统仅能够经过授权的人员进入。防止非授权输入的适当方法可能包括使用钥匙,卡,带口令的个人卡,生物措施来限制进入计算机设备与数据存储区域。
- 8.2 访问应用文件,文件夹,文件和数据应该通过在制造许可持有人在信息安全管理系统[Information Security Management System (ISMS)](参照本 GMP 指南的第四章与 PIC/S 现行 PI011)详细许可。
- 8.3 应当有适当方法,关键性数据比照来阻止并记录非授权进入和/或修改数据。对于关键数据,这些方法可能包括登陆时间限制,加密,以及重新输入唯一的识别。
- 8.4 在信息安全管理系统内,应当规定一个程序,其能够跟踪,如果可能审计追踪问题/变更,并取消系统/应用/数据存储授权。
- 8.5 应当按照风险评估考虑试图非授权进入到系统,文件与数据的探测机制,以便采取恰当的措施。

## 9. 准确性核实

- 9.1 当人工输入或从其它系统转移重要数据时(如,在调配过程中成分的重量与批号,或实验室的关键数据),应当在这些数据进一步处理前,有其它对记录的准确性符合复核。这个复核可以由另外一个操作人员完成,或采用经验证的电子方式。应当对关键性与错误的潜在后果,或不正确输入到系统的数据进行风险评估,并作为验证的一个部分(参见上述第 7 节到第 9 节)。



- 9.2 如果一个计算机化系统控制一个关键的过程(其重要性基于风险评估判断,并由制造许可持有人进行记录),应当有独立地对该工艺中的关键参数进行核实。

## 10. 审计实验

- 10.1 系统应该能记录输入或确认关键数据操作员的唯一识别。关键数据的任何输入或变更应当经过授权并记录变更的原因。应该考虑在系统中建立产生一个对输入与修正完整的记录(一个系统生成的"审计实验")。(参见上述的第 7 节到第 10 节以及第四章(4.9))审计实验需要准确地反应变更。(例如,如果使用大量的数据段来生成相关的电子记录,那么所有的这些数据段都需要与审计实验相关联。其目标是了解在指定任何时间点信息是什么。)要有审计实验并转换成人可以阅读的形式。

## 11. 签字

- 11.1 电子纪录也许进行电子签字或应用手写签字到一个打印的记录上。期望生物方式的电子签名与标识:
- 法律上等效于手写签字,
  - 连接到其各自记录,
  - 包括其使用的时间与日期。
- 11.2 对于电子记录,与电子签名,或识别,可能国家具体法规要求应用并进行控制。电子编译打印件与电子签名的文件应当能够通过打印连接到原始电子传送进行追踪(参见下面第 20 节)。

## 12. 变更控制与配置管理

- 12.1 任何计算机化系统部件的变更都应当按照已经在制造许可持有人的变更与风险管理方针/程序中所规定的程序进行。这应该包括变更对产品质量,数据完整性的影响进行事先评估,任何必须验证工作范围,报告,重新审核,批准与实施变更。

### 13. 打印

- 13.1 打印的记录必须表明其中任何一数据自从原始输入后是否变更了。例如,系统可能需要检查员能够进入并研究在线电子系统记录(如,数据库,色谱,过程控制等)。

### 14. 数据储存

- 14.1 应当通过物理与电子的方式保护数据安全来防止故意或偶然损坏,以符合本指南的第‘4.9’款以及制造许可持有人的信息安全管理需要。所使用的存储介质应当取决于由或代表制造授权持有人进行的质量,可靠性与耐久性评估。应该检查存储数据可及性,耐久性,可读性和准确性。检查机制不应该对系统现有的数据出现风险。如果建议对计算机设备或其程序进行变更,应该恰当的频度对所使用存储介质执行上述的检查。必须在整个保留期间保证对数据的存取。

### 15. 备份,移动,归档与检索

- 15.1 应当定期对所有相关的数据进行备份。备份的数据应当在隔离并安全的位置储存。在备份期间或完成时应当核实备份数据的完整性与准确性。
- 15.2 如果系统没有能力在第四章规定期间保存记录,那么数据不许适当地归档。已经归档的数据应该用物理,和/或,电子的方式保证安全来防止有意,和/或偶然的损坏。应该检查存储数据可及性,耐久性,可读性和完整性。如果计算机设备或其程序进行了变更,应该检查恢复的能力。
- 15.3 需要对备份,归档,索引与回存(恢复)实践进行定义,测试并按照制药许可持有人的质量管理体系,信息安全管理系统以及风险管理要求建立。

### 16. 事物连续性

- 16.1 支持关键的药政法规或救援过程有效计算机化系统,对于这些工艺在万一系统崩溃事件时,事先应当做出支持连续性的保证(如,手动或其它系统)。对于一个特殊的系统,进行替换安排所需要的时间应当是最小并适当。这些安排应该充分记录并测试。

## 17. 意外事件管理

- 17.1 应当跟踪,记录,分析系统故障与数据错误,如果可能应当实施纠正措施。应当对系统失败或崩溃后续的任何程序进行规定并核实都任何的要跟随的步骤如果系统失败或者故障应该被定义而且查证。

## 18. 供应企业

- 18.1 当外面的代理商,供应企业,或其他方来提供,安装,配置,验证,维护或修改一个计算机化系统,或相关的服务,或数据处理,应当有一个正式的协议,其包括清楚的陈述外部资源的职责。
- 18.2 作为制造许可持有人,必须保证药品适合其预期的用途,当选择一个产品或服务时,供应企业的能力与可靠性是关键的因素。需要的支持性审计应当基于风险评估(关于系统对产品质量与安全性的影响,以及数据安全性与完整性)来决定是否计算机化系统已经按照恰当的质量管理体系设计并开发,维护。应该在书面合同上记录来自供应企业的继续技术支持。

## 19. 批放行

- 19.1 当使用一个计算机化系统放行进行批销售或供应,该系统仅仅应当允许质量授权人来证明批放行,并应当清楚识别并记录该放行批的人。计算机化系统产生的任何证明都应当明确连接到证明人的识别。从电子记录和打印输出,时间,日期,文本与识别(人或电子来源)对于所有与 **GMP** 相关的传输,名字应该清楚地陈述并且传送可追踪用于证实或审计目的。

### 附录 13-研究用药品制造(2008 年四月 11 日版)

文件历史	日期
GMP/GDP 检查工作组批准草案。	2007 年九月
发放征求意见。	2008 年四月
提交意见给 <a href="mailto:entr-gmp@ec.europa.eu">entr-gmp@ec.europa.eu</a> 与 <a href="mailto:GMP@emea.europa.eu">GMP@emea.europa.eu</a> 最后期限。	2008 年十月 31 日
GMP/GDP 检查工作组批准最后文本。	
欧盟委员会批准。	
实施运行最后期限	

建议第 13 附录进行下列变更:

对第 3 节进行小变更,以便在少数人员涉及的情况下,加强在生产与质量控制之间的独立性。

建议对第 36 与 37 节进行补充,对于研究用药的对照样与留样指南在第 19 附录中给出。

### 原则

研究用药品应当按照药品 GMP(The Rules Governing Medicinal Products in The European Community, Volume IV)的原则与详细指南进行生产。如果与产品开发阶段相关并恰当,应当考虑其它由欧盟发布的指南。对于因对工艺了解的增加带来的变更,程序需要有灵活性,与产品开发阶段阶段相恰当。

在临床试验中,相对于患者用已经上市产品治疗,对参与方可能有额外的风险。研究用药品的制造企业应用 GMP 是为了保证所试验的题目不处于风险,并且临床试验的结果不会因为由于不令人满意制造而引起的安全性,质量或有效性的不足而受到影响。相同地,其要保证在相同或不同临床试验中相同的研究用药品批与批之间的一致

性,并对在研究用药品开发过程中的变更进行充分记录并证实。

与已经上市产品相比由于缺乏固定的路线,临床试验设计变动,随后的包装设计,研究用药品生产涉及更多的复杂性,以及所要求并经常的,随机与盲法并增加了产品的交叉污染与混淆风险。此外,可能存在对产品药效与毒性知识不全面,以及缺乏全面的工艺验证,或已经上市产品可能一些原因的重新包装或修改。这些挑战需要全体人员的彻底理解并培训 **GMP** 在研究药品上的应用。需要与试验赞助人的合作,试验赞助人承担所有临床试验,包括研究产品质量,最后责任。在制造操作增加的复杂性需要一个高效的质量体系。

在附录中也包括关于定货,运输与归还临床的补给,与其对应,并作为对药品临床管理规范进行补充的指南。

注:

产品除了测试产品外,可能供应根据参与试验要求的安慰剂或比较产品。此类产品可能用于预防,诊断或治疗原因和/或需要保证恰当药品的支持或消除。其也可能按照方案用于诱发一个生理反应。这些产品不在研究医药产品的定义之内,但可由赞助人,或研究人提供者供应。发起人应该保证其符合批准的通告/要求来实施试验,并且,起具有符合试验目的的恰当质量,该目的正是在试验中对物料来源进行考虑的,其是否符合符合上市许可,是否对其进行过重新包装。推荐在该任务中质量授权人的忠告与参与。

## 术语

盲法	一方或多方对所进行治疗试验的不具体了解的一个过程。单盲通常指受试者未知,双盲通常指受试者,试验员,监督员,并在某些情况下,数据的分析人员不了解所分配的治疗。与所试验的药品相关,盲法的意义就是根据试验责任人的指示,有计划地用产品的标识来伪装一个产品。揭盲就是公开加盲的产品标识。
临床试验	何以人做为受试者为目的来发现或证实临床,药理学,和/或药效作用,研究产品的吸收,分布,和/或代谢与排泄,研究一个或多个药品和/或辨识任何的副作用,和/或以研究产品的安全性和/或有效性为目的。
比较产品	在临床试验中用作参照的一种研究中或销售产品(既,活性的控制)或安慰。

研究药品	正在试验或已经使用一个原料药或安慰剂的剂型作为临床试验参考,当使用或组合(配方或包装)与已经许可的剂型不同时,包括产品的上市许可,或用于没有许可的适应症,或用于对已经许可的剂型获得进一步的资料。
内包装	直接与药品或研究用药品相接触的容器或其它形式的包装。
研究人员	一个在试验现场对实施临床试验负责的人。如果试验由个体组成的团队在现场实施,研究人员是该团队的负责领导,并可称为首要研究员。
研究用药品的 制造企业/进口 商	在 2001/20/EC 指令的第 14.1 款下所提及的任何制造/进口许可持有人。
定单	加工,包装和/或运送一个特定单位数量研究药品的指示。
外包装	将内包装的容器置于起内的包装。
产品规格文件	一个参考文件,其包括或参考所包含的文件,起草研究药品详细的关于加工,包装,质量控制测试,批放行与运输所有必需数据。
随机	使用偶然要素来决定分配受试者治疗或控制组试验以便减少偏见的过程。
随机编码	一个列表, 由随机分派每一个受试者的标识。
运输	运输与发送已经下定单的临床试验药品包装的操作。
发起人	负责临床试验的创始,管理和/或金融的个人,公司,机构或组织。

## 质量管理

1. 质量体系,经过设计,由制造企业或进口商设立并核实的,应给发起人用书面程序描述,考虑研究药品可以应用的 **GMP** 原则与指南。

2. 产品的规格标准与制造指示,可能在开发期间变更,但要保持对变更的控制与追踪。

## 人员

3. 应该适当对所有涉及到研究药品的人员培训这些类别产品的具体要求。

在所涉及的人员数量少的情况下,对于每一批,生产与质量控制人员应当责任应当分开。

4. 质量授权人应该特别地对保证有一个符合本附录的质量体系负责,并且具有广泛制药开发与临床试验程序的知识。与研究药品认证相关的质量授权人指南在第 38 到 41 段给出。

## 厂房与设备

5. 可能对研究药品的毒性,效力与潜在敏感性没有全面了解,加强这方面的工作需要减小所有交叉污染的风险。厂房与设备的设计,在清洁后使用的检验/测试方法以及接受限度应当反映这些风险的性质。如果可能,应考虑战役性的工作。在决定所选择的溶剂时,应该考虑产品的溶解度。

## 文件

### 规格标准与指示

6. 规格标准(起始物料,内包装材料,中间体,半成品,成品),制造配方,加工与包装指示应该尽可能广泛现在的知识状态。在开发期间,对其应该定期地进行重新评估,如果需要进行更新。每个新的版本都应该考虑最近数据,现在使用的技术,药政与药典要求,并能够追踪先前的文件。任何的变更都应当根据书面的程序进行,其应当关注对产品质量,诸如稳定性与生物等效性,的影响。
7. 应当记录变更的原理,并且应当研究并记录产品质量变更与正在进行中的临床实验结果。

### 定单

8. 应当需要加工,和/或包装某数量单位,和/或其代表赞助人给制造企业的运输的定单。它应该是书面的(虽然其可能用电子方式传送),并足够精确以便避免任何含糊。其应该正式被认,如果可能参照产品规格标准文件及有关的临床试验方案。

## 产品规格标准文件

9. 产品的规格标准文件(见术语),应该按照产品开发所获得不断地进行更新,来保证与先前版本追踪性。其应该包括,或参考,下列文件:

- 其始物料,包装材料,中间体,半成品与成品的规格标准以及分析方法;
- 制造方法;
- 中间控制测试与方法;
- 已经批准的标签副本;
- 如果可能,相关的临床实验方案与随机编码;
- 如果可能,与合同供方相关的技术协议;
- 稳定性资料;
- 储存与运输条件。

上述的列表并不是独有或无遗漏的。内容将会根据产品与开发的阶段而改变。数据应该以认证适应性评估为基础形成,并由质量授权人来放行具体的批号,因此该批信息对他/她是可读取的。当不同的制造步骤在不同的质量授权人所控制的地点实施时,在各自的活动地点分别保存相关的资料,是可以接受的。

## 制造配方与加工指示

10. 对于每一制造操作或供应都应该清楚并适当地书面指示并书面的记录。如果一个操作不是重复发生,它可能不必需生产主配方以及加工指示。一旦获得上市许可,记录对于制作用语日常制造文件最后的版本特别地重要。
11. 产品规格标准中的资料将用于产生关于加工,爆炸,质量控制测试,储存条件与运输的详细书面指示。

## 包装指示



12. 研究用药品通常给包括临床试验每一个受试者单独包装方式。将要包装单位数量应该在包装操作的开始之前指定,其包括质量控制与留样所必需的单位。应当充份协调,以便保证所考虑的每一个产品过程的每一个阶段所需要正确的量。

#### 加工,测试与包装批记录

13. 批记录应该保持充份的细节便于精确的决定后续的操作。这些记录应该包含任何有关注释,其用于证明所使用的程序,与做的任何变更,提高产品知识与制造操作的开发。
14. 批制造记录应该至少保存由第 91/356 号指令对于研究用药品所修订指定的时间。

#### 生产

##### 包装材料

15. 对规格标准与质量控制的核对应该包括防止因为由于不同批号的包装材料在外观上的变更无意揭盲措施。

##### 制造操作

16. 在开发期间,应当对关键参数进行标识,中间控制首先用于对工艺控制。暂时的生产参数与中间控制可能从先前的经验进行推断,这包括从早期的开发工作多得到。小心考虑指定关键人员,以便确定必要的指示以及使其从生产中继续获得经验。参数的辨识与控制应当基于当时有效的知识进行证实。
17. 没有期望对研究用药品的生产工艺日常生产必要程度进行验证,但希望对房屋与设备进行验证。对于无菌产品,灭菌过程验证应该与已经上市许可产品相同的标准。同样地,如果需要,应当证明病毒灭活/除去以及其它的生物来源杂质,通过遵循科学原理以及有有效的指南在该方面所定义的技术,来保证生物技术产品的安全性。
18. 当批量小时,无菌过程的验证呈现特殊的问题;在这样的情况下,灌装的最大单位可能是生产中灌装的最大数量。如果可行,与另外的与模拟过程一致,较大单位量应当用培养基灌装来提供对得到结果较大的信心。灌装与封闭经常是手动或半自动操作,其对无菌体现出大的挑战,所以特别注意对操作者的培训,以及每一个操作者灭菌技术的验证。

## 比较产品适用原则

19. 如果对产品进行改良,应当有资料(例如,稳定性,溶出度比较,生物等效性)来证明这些变更没有显著改变原来产品质量特性。
20. 原包装比较产品所声明的有效期可能不能应用在这样的产品上,这些产品重新包装在不能提供等效的保护或与产品相容的容器中。发起人应当或代表发起人来决定诸如,适当的在某日期前用掉,考虑产品的性质,容器的特性与储存条件,这些可能有影响的条件。应当对这个日期进行证实并且一定不能在原包装的有效日期之后。有效期与临床试验期应当是相容的。

## 盲操作

21. 当产品被设盲时,应当有一个系统来保证达到盲的目的,并在可能情况下保持"盲"产品的标识,包括在设盲操作前的产品批号。同样在紧急情况下应当有产品的快速标识。

## 随机编码

22. 该程序应当描述产生,保密,分发,处理与保存任何在研究用产品包装上使用的随机编码,以及破译。应当保存适当的记录。

## 包装

23. 在包装研究用药品期间,在相同的包装线上相同时间可能必须处理不同的产品。通过使用恰当的程序,和/或,如果可能特殊设备,以及对相关员工的培训,必须使产品混淆的风险最小化。
24. 研究用产品的包装与粘贴标签与已经上市的产品相比较,似乎更复杂而且更容易出现错误(其也更难发现),特别是当"已经设盲"产品用相同的外观。用诸如标签平衡,清场,相应加强经过培训员工对中间控制核实来预防错误粘贴标签。
25. 研究用药的包装必须保证其在运输与在中途储存过程保持良好的状态。应能迅速识别在运输过程中对外包装的任何打开篡改行为。

## 粘贴标签

26. 表 1 概括所遵从的 26-30 条款内容。粘贴标签应当符合第 91/356 号指令对于研究用药修正要求。下列资料应当包含在标签上,除非可以说明其缺失的理由,例如,使用一个集中的电子随机系统:

- (a) 发起人,合同研究组织或研究员的名字,地址与电话号码,(关于产品主要联络信息,临床试验与紧急揭盲);
  - (b) 药物剂型,给药途径,剂量,以及一旦开放试验,名字/标识与含量/药效;
  - (c) 识别内容物与包装操作的批号,和/或,编码;
  - (d) 如果没有在其它地方给出,试验参考代码,标识,地点,研究员和发起人;
  - (e) 受试者的标识编号/治疗编号,及如果相关,到访者编号;
  - (f) 研究员名字(如果不包括在(a)或(d)中);
  - (g) 使用说明(可能参照活页或其它目的在于给受试者或管理产品人员的说明性文件);
  - (h) "仅供临床试验使用"或相似的文字;
  - (i) 储藏条件;
  - (j) 使用期限(在日期之前使用,有效期,或如果适用复验期),按照月/年的格式并以避免任何模棱两可的方式。
  - (k) 除了该试验产品的受试者不在家服用,"远离孩子接触"。
27. 如果受试者已经给出散页或卡中已经提供这些详细资料,并指示在所有时间都在其控制下,有关产品信息临床试验产品的紧急揭盲主要联系人的地址与电话,必须不出现在标签上。
28. 特别应使用研究用药品的国家官方语言。在第 26 条特别开列了内包装容器以及在外包装(除在第 29 与 30 条所描述的内包装容器以外)。关于内包装与外包装标签内容要求在表 1 中进行汇总。可能包括其它语言。

29. 当产品以内包装容器与外包装一道提供到受试者或药品管理人员时,外包装的详细内容开列在 26 段,下列的资料将包括在内包装容器标签上(或任何密封装置,其含有内包装容器):
  - a) 发起人,合同研究组织或研究员的姓名;
  - b) 药剂型,给药途径(可以排除固体口服制剂),剂量单位的量以及开放标签情况试验,名称/标识与含量/药效;
  - c) 内容与包装操作的标识用的批号/编码;
  - d) 如果在其它场合没有给出,用于标识试验,现场研究员与发起人的代码;
  - e) 受试者的标识号码/治疗号码,以及如果相关到访者号码。
30. 如果内包装采用泡罩或小单位,如安瓿,在第 26 段所要求不能展示,外包装应当提供带详细的标签。尽管如此,内包装容器应含有下列:
  - a) 发起人,合同研究组织或研究员的姓名;
  - b) 给药途径(可以排除固体口服制剂),剂量单位的量以及开放标签情况试验,名称/标识与含量/药效;
  - c) 内容与包装操作的标识用的批号/编码;
  - d) 如果在其它场合没有给出,用于标识试验,现场研究员与发起人的代码;
  - e) 受试者的标识号码/治疗号码,以及如果相关到访者号码。
31. 可能包括符号或象形图来明确某些上述提到的资料。可以展示其它的信息,警告,和/或操作指示。
32. 对于在第 201/20/EC 号指令第 14 款所规定的特性临床试验,应当在原包装

上加上下列细节,但不应该使原来的标签不明显:

- i) 发起人,合同研究组织或研究员的姓名;
- ii) 用于标识试验现场,研究员与受试者的代码;

33. 如果有必要来变更在某日前使用的日期,应当将另外的标签固定在研究用药品上。该新的标签应当说明新的在某日之前使用的日期,并重复其批号。其可能覆盖在老的在某日之前使用日期上,但由于质量控制的原因,不能覆盖原来的批号。该操作应该在一个经过适当认可的制造现场实施。无论如何,要证明,其可能在研究现场由或在临床试验现场药师,或其他健康保健专家按照国家有关规定监督下实施。如果没在经过恰当培训的临床试验监督下,其不能够实施。该操作应该符合 **GMP** 原则,具体以及标准操作规程,如果可能在合同下实施,并且由第二个人来复核。该附加的标签应当正确记录在临床试验文件与批记录中。

#### 质量控制

34. 因为工艺没有标准化或者全面验证,测试对于保证每一批都符合其规格标准就很重要。
35. 质量控制应该按照产品规格标准文件来实施,并符合第 2001/20/EC 号指令的第 9(2)款要求。应当实施对盲法有效性的核实,并记录。
36. 保留样品是为了履行二个目的;第一为分析测试提供一个样品,第二提供一个成品的样品。因此,样品可分为二类:

对照样品:一批起始物料,包装材料,用内包装包装的产品或成品,其储存用于可能需要的分析,稳定性许可目的,对照样品来自于关键的中间体步骤(如,需要分析测试与放行),或中间体,其运输到制造企业控制之外,这样的物料应当保留。

留样:来自于每一包装运行/实验期间的一批成品的一个包装单位的样品。其储存是为了识别的目的。例如,在需要时展示,包装,标签,说明,批号,失效期。

研究用药品的对照与留样,包括已经设盲产品保存到用这些批临床实验完成或正式停止之后被至少二年,选取周期中比较长者。

应当考虑保存留样直到临床报告已经完成,以便能够在万一情况下确认产品标识以及作为试验结果不一致调查一部份。

37. 应当在发起方与制造企业的技术协议中规定对照与留样储藏位置,并应当允许官方及时进入。

成品的对照样品应当通常储存在 **EEA** 或在适当的安排在已经出口的第三国家,以便保证研究用药的制造企业所应用的 **GMP** 标准至少与欧盟相等。在例外的情况下,对成品的可以有制造企业存放在其它第国,在这样的情况应当证实,并在发起方与制造企业的技术协议中书面规定, **EEA** 的进口企业与第三国的制造企业。

在留样的情况下,关于最后包装储存资料以书面或电子记录方式,如果该记录能够提供足够的信息,是可以接受的。在后者的情况下,系统应该符合附录 11 的需求。

## 批放行

38. 在质量授权人证明符合第 2001/20/EC 号指令的第 13.3 款(参考第 39 段)前,不能放行研究用药品(参考第 43 段)。如果适用,质量授权人应该考虑在第 40 段中列出的要素。

39. 与研究用药品相关的质量授权人责任受到不同情况的影响,这些情况参考如下。表 2 总结了最常需要考虑情况的要素:

a) i) 产品在欧盟制造但无欧盟上市许可:责任在第 2001/20/EC 号指令第 13.3(a)款所规定。

a) ii) 产品来源于欧盟开放市场,符合第 2001/83/EC 号指令的第 80(b)款,并有欧盟上市许可,无论制造来源如何:责任已经在上述描述,然而,认证范围可能限于保证产品符合通知/许可授权要求以便实施试验与后续为设盲,试验特殊包装及标签为目的的加工。产品规格标准文件将会同样地在范围方面受到限制(见到 9)。

b) 品直接地从一个第三国输入:其责任第 2001/20/EC 号指令的第 13.3(b)款所规定。如果研究用药品从第三国输入,该产品有欧盟与该国之协议,诸如,相互承认协议(MRA),等同的 **GMP** 标准来支撑此类协议。如果没有互认协议,质量授权人应当通过对制造企业

所应用质量体系的认识来确定是否与 **GMP** 标准等同。这认识通常是通过参与对制造企业的审计而获得。在两种情况下,质量授权人可以在由第三国制造企业提供的文件基础上来进行证实(见 40)。

- c) 对于输入的比较药品,如果不能获得用来证明每批所制造的产品与 **GMP** 标准等同的足够保证时,质量授权人的责任在第 2001/20/EC 号指令第 13.3(c)款所规定。

40. 如果可能,对每一批在放行前的评估认可可能包括:

批记录,包括控制报告,中间过程测试报告与放行报告证明符合产品规格标准文件,定单,方案以及随机编码。这些记录应该包括所有偏差或策划的变更,以及后来额外的核对与测试,以及根据质量体系应当由授权人所完成的与签署的工作;

生产条件;

设施,工艺与方法的验证状态;

成品包装的检验;

如果有关,在输入后的任何分析或测试结果;

稳定性报告;

来源和储藏与运输条件的核实;

关于制造企业质量体系的审计报告;

输出国官方制造企业许可制造输出研究用药品或对照产品的文件证明;

如果相关,药政法规要求的上市许可,应用的 **GMP** 标准,以及官方对 **GMP** 符合性的核实;

质量授权人觉察到与批质量相关的所有其它因素。

上述要素的相关性受到产品原产国的影响,制造企业,产品上市状态(在欧盟或第三国,有或没有上市许可)以及其开发阶段。

当证实该批与按照第 2001/20/EC 指令第 9(2)款通知资料一致性,发起人应保证质量授权人所考虑的要素。见 44。

41. 如果研究用药的制造与包装在不同的现场由不同的质量授权人进行监督,如果适用,应当遵守在附录 16 中开列推荐的 GMP 指南。
42. 如果,许可与当地药政法规一致,这些药政法规允许在研究现场包装或粘贴标签,由临床试验药师,或其它健康专业人士实施或监督,质量授权人不需要上述活动。不过,发起人有责任来保证对这些活动进行充分地记录,并且符合 GMP 原则,并应当寻求质量授权人关于这方面的忠告。

## 运输

43. 研究用药品的运输应当按照发起人给的指示,或代表发起人下答的运输指令实施。
44. 研究用药品应当保持在发起人的控制之下,直到完成两步放行程序之后:由质量授权人进行认证;按照第 201/20/EC 号指令的第 9 款(临床试验开始)要求放行。发起人应该保证其与质量授权人所考虑的详细要求相符合。应当对放行进行记录,并且相关的试验文件由发起人,或代表发起人保存。
45. 在研究用药品运输到研究现场前,应当安排适当有责任人员进行解码。
46. 应当保留由制造企业或输入人进行运输的详细盘点。应该特别注意收件人标识。
47. 试验用药品从一个试验现场转移到另外一个应当例外。此转移应该按照标准复操作规程进行。产品在制造企业控制之外的历史,举例来说,应当审核在原试验现场的试验检测报告与储存条件记录,作为对产品转移适用性评估的一个部分,并且应当探寻质量授权人的忠告。产品应该送回到制造企业者,或另外一个经认可制造企业进行重新粘贴标签,如果需要经过质量授权人的认证。应该保留记录并保证完整的可追踪性。



## 投诉

48. 应当对在制造企业或输入人与发起人(如果不同)之间对任何实施关于有关可能由产品质量投诉调查结论进行讨论。这应该涉及到质量授权人及对相关试验负责的人员,以便评估对试验,产品开发以及对受试者任何潜在的影响。

## 召回与退回

### 召回

49. 检索研究用药品的程序以及对检索的记录应当得到发起人的同意,如果与制造企业或输入人不同,要与其进行协调。研究人员与监督人员需要了解其在检索程序中的义务。
50. 发起人应该确保使用在临床试验的任何对照品或其它治疗药品的供应企业应当有一个沟通系统,,以便发起人能够召回任何供应的产品。

### 退回

51. 研究用药应当按照发起人所确定的条件,具体按照已经批准的书面程序退回。
52. 应当对退回的研究用药进行明确的标识,并储存在一个恰当控制,专用的区域。应当保存退回药品的盘点记录。

## 销毁

53. 发起人有责任对不用,和/或退回的研究用药品进行销毁。在没得到发起人书面授权前,不能销毁研究用药。
54. 应当对每一个试验现场与每一个实验期间所交付,使用与回收的产品量进行记录,由发起人或代表发起人进行平衡与证实。实施对未使用研究用药的销毁应当在对试验现场与试验期间的任何差异调查后,并进行满意的解释以及接受平衡后。对销毁操作记录应当以所有考虑到的操作都记录在案方式进行。该记录应该由发起人保存。
55. 当销毁研究用药时,应当给发起人提供签署日期的证明,或销毁收据。这些文件应该清楚地标识,或能追踪到所涉及到的批号,和/或患者编号,以及实际销毁的数量。

表 1. 标签详细汇总(§26 至 30)

a) 发起人, 合同研究组织或研究员的名字, 地址与电话号码, (关于产品主要联络信息, 临床试验与紧急揭盲);

b) 药物剂型, 给药途径, 剂量, 以及一旦开放试验, 名字/标识与含量/药效;

c) 识别内容物与包装操作的批号, 和/或, 编码;

d) 如果没有在其它地方给出, 试验参考代码, 标识, 地点, 研究员和发起人;

e) 受试者的标识编号/治疗编号, 及如果相关, 到访者编号;

f) 研究员名字(如果不包括在(a)或(d)中);

g) 使用说明(可能参照活页或其它目的在于给受试者或管理产品人员的说明性文件);

h) "仅供临床试验使用"或相似的文字;

i) 储藏条件;

j) 使用期限(在日期之前使用, 有效期, 或如果适用复验期), 按照月/年的格式并以避免任何模棱两可的方式。

k) 除了该试验产品的受试者不在家服用, "远离孩子接触"。

一般情况  
外包装与内包装容器(§26)

详细资料

a<sup>28</sup>至 k

内包装  
当产品以内包装容器与外包装一道提供(§29)<sup>5</sup>

a<sup>29</sup> b<sup>30, 31</sup> c d e

内包装  
采用泡罩或小单位(§30)<sup>32</sup>

a<sup>29</sup> b<sup>30, 31</sup> c d e

<sup>28</sup> 如果受试者已经给出散页或卡中已经提供这些详细资料, 并指示在所有时间都在其控制下, 有关产品信息临床试验产品的紧急揭盲主要联系人的地址与电话, 必须不出现在标签上(§27)。

<sup>29</sup> 关于产品主要联络信息, 临床试验与紧急揭盲不需要包括。

<sup>30</sup> 给药途径可以排除固体口服制剂。

<sup>31</sup> 剂型或剂量单位可以忽略。

<sup>32</sup> 当外包装在第 26 条进行详细列表。

表 2.产品批放行

考虑要素	产品在欧盟生产		产品从第三国输入		
	产品在欧盟制造没有上市许可	产品有上市许可并已经上市	产品没有欧盟上市许可	产 品 有 欧 盟 上 市 许可	对照产品不能用文件证明每批至少按照等同于第 91/356/EEC 号指令制造
临床试验过程前					
a)运输储存条件	是				
b)所有相关要素(1)显示每批已经制造或放行:  按照第 91/256/EEC 号指令标准  至少等同第 91/256/EEC 号指令标准	是  -	<div></div> <div></div>	(2)  是	<div></div> <div></div>	
c)文件显示每批已经在欧盟按照欧盟 GMP 要求放行(参考第 2001/83/EC 指令第 51 款),或文件显示产品可以从欧盟市场得到并 按照第 2001/83/EEC 号指令第 80(b)款获得。	<div></div>	是	<div></div>		
d)文件显示产品可以在当地市场获得,并文件建立信心当地使用的上市许可药政要求。	<div></div>			是	
e)按照下列实施分析结果,测试与核实来评估输批号质量:  上市许可要求(见第 2001/83/EC 号指令第 51b 款,或  产品规格标准文件,定单符合药政官方 9.2 款  当分析与测试不在欧盟实施,应当对其进行证实并且质量授权人必须证明其实施的 GMP 标准至少要等同于第 91/356/EEC 号指令。	<div></div> <div></div> <div></div>		-  是  是	是  -  是	-  是  是
临床试验过程后					
f)增加临床实验前的评估,所有进一步相关的因素(1)显示每批已经按照下列标准对盲法的目的进行加工,试验特殊包装,粘贴标签:  第 91/356/EEC 指令,或  GMP 标准至少要等同于第 91/356/EEC 号指令。	是  -		(2)  是		

(1) 这些要素已经在第40段汇总。

(2) 当产品有上市许可申请或相似的安排,应用等同的GMP标准。

(3) 所有第 2001/20/EC 号指令第 9(2)款要求的资料,应当在放行该批号进行证实的质量授权人所考虑的要素一致。