

附件 1

药用辅料

第一章 总 则

第一条 本附录中的药用辅料，主要是指生产药品和调配处方时使用的赋形剂和附加剂；是除活性成分或者前体以外，在安全性方面已进行合理的评估，一般包含在药物制剂中的物质。

药用辅料生产企业（以下简称“企业”）应当建立药用辅料质量管理体系。该体系应当涵盖影响药用辅料质量的所有关键因素，以及确保药用辅料质量符合药用要求和预定用途的有组织、有计划的全部活动。

第二条 本附录是企业建立药用辅料质量管理体系的重要依据，是药用辅料生产管理和质量控制的基本要求。本附录旨在最大限度地降低药用辅料生产过程中污染、交叉污染、混淆和差错的风险，确保持续稳定地生产出符合药用要求和预定用途的药用辅料。

第三条 企业应当严格执行本附录，坚持诚实守信，禁止任何虚假、欺骗行为，应当如实记录生产质量管理过程的信息，保证信息真实、准确、完整和可追溯。

第二章 质量管理

第一节 原 则

第四条 企业应当建立符合药用辅料质量管理要求的

质量管理体系，明确质量方针和质量目标，将药用辅料安全性、功能性、稳定性的要求，系统地贯彻到药用辅料生产、质量控制及产品放行、贮存、发运的全过程中，确保所生产的药用辅料符合药用要求和预定用途。

第五条 企业高层管理人员应当确保实现既定的质量目标，不同层次的人员以及供应商、经销商应当共同参与并承担各自的责任。

第六条 质量风险管理是在整个产品生命周期中采用前瞻或者回顾的方式，对质量风险进行评估、控制、沟通、审核的系统过程。应当根据科学知识及经验对质量风险进行评估，以保证产品质量。质量风险管理过程所采用的方法、措施、形式及形成的文件应当与存在风险的级别相适应。

第二节 自检与管理评审

第七条 企业应当建立自检与管理评审管理规程，明确自检和管理评审的方式和标准。

第八条 企业应当每年至少进行一次独立、系统、全面的自检，形成自检报告，评估本企业的质量管理体系是否符合本附录的要求，是否能够有效地实施和保持，并提出必要的纠正与预防措施。

第九条 企业高层管理人员应当每年至少组织进行一次质量管理体系管理评审，评价体系适宜性、有效性和充分性，确保其与企业的质量方针保持一致。管理评审应当确保质量管理体系实现其预期目标，并在以下方面对管理和绩效进行测评，包括但不限于：自检、质量审核和供应商审核，

投诉、退货和召回，变更和偏差，不合格，质量风险趋势分析、评估和控制，维护，确认和验证，纠正和预防措施，风险管理等。

第十条 企业如采用外部人员进行独立质量审核，应当建立相关管理规程，并在规程中明确资质要求、选择原则及批准程序。

第三章 机构与人员

第十一条 企业应当建立与药用辅料生产管理、质量控制相适应的管理机构，明确规定每个部门的职责并有组织机构图。

第十二条 企业应当设立独立的质量管理部门，履行质量保证和质量控制的职责。质量管理部门应当参与所有与质量有关的活动，负责审核所有与本附录有关的文件。质量管理部门人员通常不得将职责委托给其他部门的人员，经授权的取样职责除外。

第十三条 企业应当配备足够数量并具有适当资质的管理人员和操作人员，各级人员应当具有与其职责相适应的教育背景或者工作经历并经过培训考核，以满足药用辅料生产的需要。

第十四条 关键人员应当为企业的全职人员，至少应当包括企业负责人、生产管理负责人、质量管理负责人。质量管理负责人和生产管理负责人不得互相兼任。应当确保质量管理负责人独立履行职责，不受企业负责人和其他人员的干扰。

（一）企业负责人是产品质量主要责任人，应当负责提供必要的资源，合理计划、组织和协调，保证质量管理部门独立履行职责。

（二）生产管理负责人应当至少具有两年从事药用辅料或者相关产品生产和质量管理的实践经验，并接受过与所生产产品相关的专业知识培训，一般应当具有相关专业大专以上学历（或者中级专业技术职称）。主要职责包括：

1.确保药用辅料按照登记的工艺生产、贮存，以保证药用辅料质量；

2.确保严格执行与生产操作相关的各种操作规程；

3.确保批生产记录和批包装记录经过指定人员审核并送交质量管理部门；

4.确保厂房和设备的维护保养，以保持其良好的运行状态；

5.确保完成各种必要的验证工作；

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

（三）质量管理负责人应当至少具有三年从事药用辅料或者相关产品生产和质量管理的实践经验，并接受过与所生产产品相关的专业知识培训，一般应当具有相关专业大专以上学历（或者中级专业技术职称）。主要职责包括：

1.确保药用辅料符合登记资料中规定的质量要求；

2.确保在产品放行前完成对批记录的审核并承担产品放行的职责，确保每批已放行产品的生产、检验均符合相关法规、登记资料要求和质量标准；

- 3.确保完成所有必要的检验；
- 4.批准质量标准、取样方法、检验方法和其他质量管理的操作规程；
- 5.审核和批准所有与质量有关的变更；
- 6.确保所有重大偏差和检验结果超标已经过调查并得到及时处理；
- 7.监督厂房和设备的维护，以保持其良好的运行状态；
- 8.确保完成各种必要的确认或者验证工作，审核和批准确认或者验证方案和报告；
- 9.确保完成自检；
- 10.评估和批准物料供应商；
- 11.确保所有与产品质量有关的投诉已经过调查，并得到及时、正确的处理；
- 12.确保完成产品的持续稳定性考察计划，提供稳定性考察的数据；
- 13.确保完成产品质量回顾分析；
- 14.确保质量控制和质量保证人员都已经过必要的上岗前培训和继续培训，并根据实际需要调整培训内容。

第十五条 企业应当建立并执行培训规程，与药用辅料生产、质量有关的所有人员都应当定期培训，培训的内容应当与岗位的要求相适应。培训应当包括相应的专业技术知识、操作规程、卫生知识、相关法律法规及本附录等内容，培训应当有相应的记录，进入洁净区的工作人员应当接受卫生和微生物等方面专门的培训。

第十六条 企业应当对人员健康进行管理，并建立健康

档案。直接接触药用辅料的人员上岗前应当接受健康检查，以后每年至少进行一次健康检查。各级人员均应当保持良好的卫生习惯，当自身健康状况有可能对产品造成不利影响时，应当主动向主管人员报告。

第十七条 企业应当建立并执行人员卫生操作规程，至少应当包括以下要求：

（一）企业应当采取适当措施，避免体表有伤口、患有传染病或者其他可能污染药用辅料疾病的人员从事直接接触药用辅料的生产。

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

（三）直接接触药用辅料的人员、进入洁净区的人员不得化妆和佩带饰物。

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

第四章 厂房与设施

第十八条 企业应当根据厂房及生产防护措施综合考虑选址与布局，生产区和仓储区应当有与生产规模相适应的面积和空间。企业应当有整洁的生产环境，厂区的地面、路面及运输等不应对药用辅料的生产造成污染，并符合下列要求：

（一）厂房、设施的设计和安装应当能够有效防止昆虫或者其他动物进入。应当采取适当措施，防止未经批准的人

员进入。生产人员和物料出入生产车间，应当有防止交叉污染的措施。

（二）药用辅料生产、包装、检验和贮存所用的厂房和设施、设备应当便于清洁、操作和维护。

（三）生产区应当有足够的空间，确保有序地存放设备、物料、中间体、待包装产品和成品，避免不同产品或者物料的混淆、交叉污染，避免生产或者质量控制操作发生遗漏或者差错。场所的布局和设计应当便于有效的清洁和维护，而不会对产品质量产生任何不利影响。

（四）企业应当根据药用辅料的产品特点、工艺流程和用途，合理设计、布局和使用厂房、生产设施和设备。参照药品的洁净度级别，确定生产区域的洁净度级别和环境控制要求。洁净区的内表面（墙壁、地面、天棚）应当平整光滑、无裂缝、接口严密、无颗粒物脱落，避免积尘，便于有效清洁，必要时进行消毒。

（五）企业应当根据药用辅料特性、生产操作要求及外部环境状况等配置空气净化系统，使生产区有效通风，并有温度、湿度控制，保证药用辅料的生产环境符合要求。

洁净区与非洁净区之间、不同洁净度级别之间应当有压差梯度且不低于 10 帕斯卡。必要时，相同洁净度级别的不同区域（操作间）之间也应当保持适当的压差梯度。洁净区应当根据药品生产质量管理规范无菌药品附录项下洁净度级别及监测要求开展监测。

（六）排水设施应当大小适宜，洁净区排水设施应当安装防止倒灌的装置，定期进行清洁和消毒。应当尽可能避免

明沟排水，不可避免时，明沟宜浅，以方便清洁和消毒。

（七）仓储区应当有足够的空间，确保有序存放待验、合格、不合格、退货或者召回的原材料、中间体、待包装产品和成品等各类物料和产品。仓储区应当能够满足物料或者产品的贮存条件（如温湿度、避光）和安全贮存的要求，并进行检查和监控。

（八）厂房应当根据工艺要求设置必要的防尘及捕尘设施。

（九）所有的区域都应当有适当的照明，并按规定设置应急照明。

第十九条 质量控制实验室的设计应当确保其适用于预定的用途，并能够避免混淆和交叉污染，应当有足够的区域用于样品处置、留样和稳定性考察样品的存放以及记录的保存。

第五章 设 备

第二十条 设备的设计、选型、安装、改造和维护应当符合预定用途，应当尽可能降低产生污染、交叉污染、混淆和差错的风险，便于操作、清洁和维护，以及必要时进行的消毒或者灭菌。

第二十一条 生产设备不得对物料和产品产生不利影响。与物料和产品直接接触的生产设备表面应当平整、光洁、易清洁保养或者灭菌、耐腐蚀，不得与物料和产品发生化学反应，不发生吸附或者吸着作用，不向物料和产品中释放物质，并符合下列要求：

（一）企业应当建立并执行药用辅料生产、包装、检验、贮存所用关键设备的使用、清洁、维护和维修规程，关键设备和检验仪器应当有使用日志，记录内容包括使用、清洁、维护和维修情况以及日期、时间、所生产及检验的产品名称、规格和批号等。

（二）企业应当按照操作规程和校准计划定期对生产和检验用衡器、量具、仪表等用于记录和控制的设备以及仪器进行校准和检查，并保存相关记录。

（三）应当采取措施避免设备运行所需的润滑剂或者冷却剂与原材料、包装材料、中间体、待包装产品或者成品直接接触，不可避免时，所用的润滑剂、冷却剂等不得对药用辅料造成污染，应当尽可能使用食用级或者级别相当的润滑剂。

第二十二条 工艺用水处理设备及其输送系统的设计、安装、运行和维护应当确保工艺用水达到设定的质量标准。应当对工艺用水和原水的水质进行定期监测，并有相应的记录。

生产过程中的工艺用水应当符合产品工艺要求。一般情况下，工艺用水应当至少符合饮用水质量标准。

药用辅料用于生产非终端灭菌药品的，应当对药用辅料最终分离和精制的工艺用水进行监测，监测项目应当包含微生物限度，并根据药用辅料的用途确定是否需要监测细菌内毒素。

与物料直接接触的气体应当符合工艺要求，应当除油、除水，必要时除菌过滤。

第二十三条 使用计算机化系统或者其他复杂设备时，应当符合下列要求：

（一）系统与规程能够证明设备及软件性能达到设定要求。

（二）应当建立并遵循定期检查、校准设备的规程。

（三）有保留程序和记录的备份系统。

（四）确保只有被授权人员才能修改控制程序，程序的修改应当通过验证并有记录。

（五）经风险评估确定对计算机化系统进行验证的程度。

第六章 物料与产品

第二十四条 企业应当建立物料和产品的操作规程，确保物料和产品的正确接收、贮存、发放、使用和发运，防止污染、交叉污染、混淆和差错。

药用辅料生产所用的物料和产品应当符合相应的质量标准。企业应当按质量标准对物料进行检验，并审核供应商的检验报告，以确保物料的规格和质量满足药用辅料生产的质量要求，并确保来源可追溯。企业可以将物料或者产品的部分检验项目委托第三方企业或者机构检测，但应当对第三方企业或者机构进行评估，按照供应商进行管理。

第二十五条 企业应当建立物料接收和产品入库的管理规程、接收标准和记录。物料接收时应当及时登记物料名称、批号等相关信息，保留相关重要凭证，至少应当符合以下要求：

（一）所有到货物料均应当按照物料接收规程检查，以

确保与订单一致，并确认供应商已经质量管理部门批准。

（二）进厂物料应当有正确标识，经取样（或者检验合格）后，可与现有的库存（如储槽中的溶剂或者物料）混合存放，经放行后方可使用。应当有防止将物料错放到现有库存中的操作规程。

（三）应当能够运用批、编号系统或者其他途径，对药用辅料生产所使用的物料追溯查询。难以精确按批号分开的大批量、大容量的物料、溶媒等入库时应当编号。对连续生产所用的物料，应当明确一定数量的物料作为一个批并给定具体批号。

（四）物料接收入库后应当及时按照待验管理，直至放行；成品放行前应当按照待验管理。

（五）发现可能影响物料和产品质量的问题，应当及时向质量管理部门报告并进行调查和记录。受影响的物料和产品应当有相应的隔离措施。

（六）成品和对成品质量有影响的关键物料应当有明确的标识，以便对其进行追溯。

（七）应当基于风险评估，对物料进行检验或者以其他方式进行确认，以确保物料的规格和质量满足药用辅料生产的质量要求。工艺助剂、有害或者有剧毒的物料或者其他特殊物料可以免检，但应当取得供应商的检验报告，且检验报告显示这些物料符合规定的质量标准，还应当对其容器、标签和批号进行目检予以确认。免检应当经充分评估后说明理由并有记录。

第二十六条 企业应当建立物料和产品贮存的管理规

程和记录，确保贮存条件至少符合以下要求：

（一）对温度、湿度或者其他条件有特殊要求的物料和产品，应当按规定条件贮存。固体、液体物料应当分开贮存或者有效隔离，挥发性物料应当注意避免污染其他物料。易燃易爆和其他危险品的贮存应当严格执行国家有关规定。

（二）贮存过程应当定期检查，监测贮存条件并记录。

（三）物料和中间体应当标注有效期或者复验期，并按照有效期或者复验期贮存。贮存期内，如发现对质量有不良影响的特殊情况，应当进行复验和评估。

第二十七条 只有经质量管理部门批准放行的物料方可使用。

第二十八条 企业应当建立确定物料和产品检验状态的管理系统。待验、合格、不合格的物料、中间体、待包装产品和成品等应当合理存放，并有明确的状态标识。不合格的物料、中间体、待包装产品和成品应当有清晰醒目的标志，在独立区域保存或者采取其他有效手段隔离保存，避免进入生产工序或者放行。

第二十九条 成品标签应当清晰、明确，符合有关法规的要求，应当有规范的名称、规格、登记号、批号、生产日期、有效期或者复验期、生产企业名称和地址等内容。对贮存条件有特殊要求（如避光和隔热等）的，应当在其包装或者标签的醒目位置注明。

第三十条 企业应当建立不合格物料、中间体、待包装产品和成品管理规程，处理操作应当经质量管理负责人批准并有记录。

第三十一条 生产药用明胶或者其他药用辅料所用的动物组织或者植物等，应当有文件或者记录表明其没有受过病原体、重金属等有害物质的污染，如要求供应商提供卫生检疫部门的动物健康证明或者其他检疫、检验证明材料。企业应当评估相关风险，必要时增加检验项目，防范有害物质污染。

第三十二条 使用菌种生产药用辅料的企业，应当建立菌种鉴定、保管、使用、贮存、复壮、筛选等管理制度，并有相应记录。

第七章 确认与验证

第三十三条 企业应当确定需要进行的确认或者验证工作，以证明影响产品质量的关键过程能够得到有效控制。确认或者验证的测试项目、范围、程度和周期应当经过风险评估来确定。

企业应当建立确认与验证的文件和记录，并能够以文件和记录证明达到以下预定目标：

（一）厂房、设施、设备应当进行适当的调试和确认，提供文件证据以证明其符合预期用途，并满足本附录要求。

（二）工艺验证应当证明一个生产工艺或者系统按照规定的工艺参数能够持续生产出符合预定用途的产品。应当关注对药用辅料关键质量属性、对药用辅料质量有重要影响的反应过程、取样、中间测试要求、工艺参数。

（三）清洁验证应当能够以数据资料证明主要设备、容器清洁规程的有效性。

第三十四条 厂房、设施、关键生产设备、关键计算机化系统和关键检验仪器应当经过确认，应当采用经过确认或者验证的生产工艺、操作规程和检验方法进行生产、操作和检验。首次生产、场地搬迁或者发生影响产品质量的变更等应当进行确认或者验证。

第三十五条 确认和验证不是一次性的行为。关键的生产工艺和操作规程应当基于风险确定再验证周期，确保其能够达到预期结果。当验证状态未发生重大变化，可进行回顾分析，以满足再确认或者再验证的要求。

第三十六条 确认和验证过程中获得的数据和资料应当以文件形式归档保存。验证文件应当包括验证总计划、验证方案、验证报告。验证方案或者报告中应当清楚阐述被验证的对象、系统、需验证的项目、合格标准、结果评价、参考文献、建议、偏差、结果审批等方面的内容。

第八章 文件管理

第一节 原 则

第三十七条 质量管理体系文件包括质量方针、质量目标、相关的管理和操作规程、质量标准和记录等。

第三十八条 企业应当建立并执行文件管理操作规程，文件的起草、修订、审核、批准、发放、替换或者撤销、复制、保管和销毁应当按照操作规程管理，并符合下列要求：

（一）与本附录有关的文件应当经过质量管理部门的审核和批准，并定期审核、修订。

（二）文件应当标明题目、种类、目的以及文件编号、

版本号 and 变更历史，并由指定的部门发放。所有文件的变更以及变更原因应当有记录。

（三）文件的批准和分发应当加以控制，以确保生产全过程所使用的文件均为现行版本；应当按照规定管理，防止旧版文件的误用，已撤销的或者旧版文件除留档备查外，不得在工作现场出现。

（四）文件的文字应当确切、清晰、易懂，采用统一的格式。

（五）企业应当按文件类型对文件分类保存和归档，便于查阅。质量标准、工艺规程、操作规程、稳定性考察、确认、验证、变更等重要文件应当长期保存。

第三十九条 记录应当及时填写，内容真实，字迹清晰、易读、不易擦除，并至少符合下列要求：

（一）企业应当建立记录管理操作规程，规定记录的填写、复核、归档、销毁等管理要求。

（二）记录应当保持清洁，不得撕毁和任意涂改。记录填写的任何更改都应当签注姓名和日期，并使原有信息仍清晰可辨，必要时，应当说明更改的理由。

（三）所有生产、控制、检验、发运、销售和调查记录应当进行保存；批生产和批检验记录应当至少保存至有效期或者复验期后一年。

（四）如使用电子数据处理系统记录数据资料，应当有所用系统的操作规程；记录的准确性应当经过复核。只有经授权的人员方可输入或者更改数据，更改情况应当有记录。

（五）电子数据的审核、审批等，可以采用符合国家法

律法规的电子签名。

第二节 工艺规程

第四十条 药用辅料应当有经企业批准的工艺规程。工艺规程的制定应当以申报登记的工艺为依据。

第四十一条 工艺规程不得任意更改。如需更改，应当按照相关的文件管理规定修订、审核、批准。工艺规程的内容至少应当包括：

（一）药用辅料名称：产品名称和产品代码。

（二）所用物料清单（包括生产过程中使用，但不在成品中出现的物料）：阐明每一物料的指定名称和物料代码，准确描述投料量或者投料比，包括计量单位。如果批量不固定，应当进行科学评估，确定相应的批量范围。

（三）生产操作要求：对生产场所和所用设备的说明；关键设备的准备（如清洗、组装、校准、灭菌等）所采用的方法或者相应操作规程编号；详细的生产步骤和工艺参数说明；所有中间控制方法及标准；中间体、待包装产品的贮存要求，包括容器、标签及特殊贮存条件；需要说明的注意事项。

（四）包装操作要求：包装材料的清单、包装操作步骤的说明、需要说明的注意事项。

第三节 批记录

第四十二条 每批产品均应当有相应的批生产记录，可追溯该批产品的生产历史以及与该批产品质量有关的情况，

并至少符合下列要求：

（一）批生产记录应当依据现行批准的工艺规程的相关内容制定。记录的设计应当避免填写差错。批生产记录的每一页应当标注产品信息：如产品的名称、规格和批号。

（二）原版空白的批生产记录应当经生产管理负责人和质量管理负责人审核和批准。在生产过程中，关键操作应当及时记录和复核。

（三）批记录的内容应当包括：

- 1.生产以及中间工序开始、结束的日期和时间；
- 2.所用主要设备和生产线的编号；
- 3.每批物料或者中间体的品名、编号或者批号；
- 4.生产过程中所用物料的数量（重量或者其他计量单位）；
- 5.中间控制或者实验室控制的结果；
- 6.各工序操作区使用前后的清场记录；
- 7.生产重要步骤实际收率或者产量的说明，以及理论收率的百分数；
- 8.标签控制记录，并尽可能附上所有使用标签的实样；
- 9.包装材料、容器或者密封件的详细说明；
- 10.对取样过程的详细描述；
- 11.生产重要步骤操作、复核、监督人员的签名；
- 12.偏差调查记录或者编号；
- 13.成品检验记录；
- 14.以无菌操作方式生产药用辅料时，应当有无菌操作区关键点环境监测的记录。

第九章 生产管理

第一节 原 则

第四十三条 药用辅料生产应当按照批准的工艺规程和操作规程进行操作并有相关记录，以确保药用辅料符合规定的质量标准。

第四十四条 企业应当建立清场管理规程。每次生产结束后应当进行清场，确保设备和工作场所没有遗留与本次生产有关、可能影响后续生产的物料、产品和文件。下次生产开始前，应当对上次清场情况进行确认。

第二节 生产过程控制

第四十五条 企业应当建立划分产品生产批次的操作规程，生产批次的划分应当能够确保产品的可追溯性和质量均一性。每批产品均应当编制唯一的批号。

第四十六条 企业应当按照工艺规程进行物料准备，需要人工称量的物料应当确保按照配方准确称量并由他人独立复核，且有复核记录，使用自动称量或者配料系统的应当确保系统准确。

第四十七条 生产启动前，应当确认物料、生产环境、设备符合要求，并按工艺规程进行生产。

第四十八条 企业应当在工艺规程中明确，不合格的中间体不得流入下道工序。企业应当加强对生产过程中影响产品质量的各个因素的控制，可以采用中间检验或者生产过程工艺参数控制的方法，确保产品质量满足标准要求。过程中抽样和检测应当按照书面指示进行并保留记录。

工艺规程还应当规定药用辅料生产各工艺步骤的完成时间和间隔时间。此外，还应当规定直接接触产品的设备、容器、包装材料和其他物品的清洗、干燥、灭菌到使用的最长间隔时间。

第四十九条 批次混合指将符合同一质量标准的药用辅料中间体或者成品合并，以得到均一产品的工艺过程。不得将不合格批次与其他合格批次混合。

拟混合的每批产品均应当按照规定的工艺生产、单独检验，并符合相应的质量标准。

应当控制混合操作，以确保最终批次的均匀性，批与批之间应当有重现性。混合后的批次应当进行检验，确认其符合质量标准。混合的批次应当分配唯一的批号，且混合批次的有效期或者复验期应当根据参与混合的最早批次的生产日期确定，并考虑产品的稳定性。混合过程应当加以控制并有完整记录，应当能够追溯到参与混合的每个单独批次，且应当遵循取样程序，以确保从混合物中采集的样品代表该批次。

第五十条 物料和溶剂的回收应当符合下列要求：

（一）在同一或者不同的工艺步骤中使用的回收溶剂，应当制定并符合回收溶剂的使用标准或者与其它溶剂混用的标准。

（二）需反复使用的母液以及含有可回收药用辅料、反应物或者中间体的滤液，应当制定并符合投料的标准。

（三）回收的母液和溶剂应当有完整、可追溯的记录。

（四）应当制定科学合理的回收次数。

第五十一条 药用辅料产品根据风险评估的结果，可以进行返工或者重新加工，但应当遵循返工和重新加工的规程。未经质量管理部门审核批准，不得进行返工或者重新加工。

为保证返工产品符合设定的标准、规格和特性，应当对返工后物料的质量进行评估并有完整记录。应当有充分的调查、评估及记录证明返工后产品的质量至少等同于其他合格产品，且造成返工药用辅料不合格预期的原因并非工艺缺陷。不允许只依靠最终检验来判断返工产品是否符合标准，应当对返工或者重新加工过程进行调查和评估。

经过返工、重新加工后的产品应当建立独立的批号编制规则，以区别正常生产的产品。经过返工、重新加工后的产品不得与其他批次产品进行混合。

质量管理部门应当评估返工或者重新加工过程对产品质量的影响，必要时进行额外的检验和稳定性考察；应当特别注意使用适当的分析方法对返工或者重新加工批次与按既定工艺生产批次的杂质进行对比分析。

第三节 洁净生产和污染控制管理

第五十二条 企业在生产过程中应当尽可能采取措施，防止污染和交叉污染，至少符合下列要求：

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

（二）生产过程中需要暴露的产品应当置于清洁的环境中，必要时应当对生产环境进行监测，以避免微生物污染或

者因产品暴露在热、空气和光等条件下引起质量变化。

（三）进入洁净区的物料应当通过缓冲间（或者其他缓冲设施）进入，并对物料包装的表面进行清洁。如物料通过管道进入或者通过密闭管道在不同洁净区之间传递，应当确保内壁光滑，不易脱落异物。所采取的措施应当经过验证符合要求。

（四）同一区域内同时进行多批次、多型号、多规格或者多用户产品的生产时，应当采取隔离或者其他有效防止混淆、差错、污染和交叉污染的措施。

使用同一设备生产多个品种的，应当说明设备可以共用的合理性，并有防止交叉污染的措施。

（五）如企业采用加热、辐射等方式来减少非无菌药用辅料微生物污染时，药用辅料在灭菌前应当达到规定的微生物限度标准，且灭菌工艺处于受控状态。应当对采用的灭菌方法进行验证，以证明达到设定的要求。不应将药用辅料产品的最终灭菌替代工艺过程的微生物控制。

（六）生产和清洁过程中应当避免使用易碎、易脱屑、易发霉器具，难以清洁的设备或者部件应当专用；使用筛网时，应当有防止因筛网断裂而造成污染的措施。

（七）同一设备连续生产同一药用辅料或者阶段性生产连续数个批次时，宜间隔适当的时间对设备进行清洁，防止污染物（如降解产物、微生物）的累积。如有影响药用辅料质量的残留物，更换批次生产前，应当对设备进行彻底清洁。非专用设备更换品种生产前，应当对设备进行彻底清洁。对清洁剂的选择，应当有明确规定并说明理由。

第四节 生产标识

第五十三条 容器、设备或者设施所用的标识应当清晰明了，标识格式应当经企业相关部门批准，并符合下列要求：

（一）使用的容器、主要设备及必要的操作室或者相关记录均应当标识生产中的产品或者物料名称、规格和批号，如有必要，还应当标识生产工序。

（二）贮存用容器及其附属支管、进出管路应当进行标识。

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

第五节 产品包装与运输

第五十四条 直接接触药用辅料的包装材料不得对药用辅料质量产生不利影响。药用辅料的包装应当密闭或者密封，并符合其预期要求。

第五十五条 包装过程应当确保药用辅料的质量和纯度不受影响，并确保所有包装容器贴签正确无误。应当有防止包装和贴签操作发生差错、混淆的措施。

第五十六条 药用辅料的运输、贮存条件应当能够满足质量保证需要，必要时，应当对运输条件和贮存条件进行验证。对于散装运输，应当保留运输容器的清洁记录。

第十章 质量控制与质量保证

第五十七条 质量控制实验室应当包括相应的组织机构、文件系统以及取样、检验等设施设备，确保物料在放行前完成必要的检验以及成品在放行前完成全项检验，确认其质量符合要求。

第五十八条 质量控制实验室的职责是按照法定要求和企业内控质量标准规定的方法和规程，对物料和产品进行取样、检验和复核，以判断这些物料和产品是否符合质量标准。取样、检验人员应当接受专项操作培训，并经考核合格。

第五十九条 质量控制实验室的文件应当符合第八章的原则。质量管理部门应当有为确保产品符合法定要求或者企业内控质量标准进行检验的完整记录，记录应当符合下列要求：

（一）对检品的详细描述，包括名称、批号/编号或者其他专一性的代号以及取样时间。

（二）每一检验方法的索引号（或者说明）。

（三）检测原始数据，包括图、表以及仪器检测图谱。

（四）与检验相关的计算。

（五）检验结果及与标准比较的结论。

（六）检验人员的签字及检验日期。

第六十条 质量控制实验室应当配备一定数量的质量管理人和检验人员，并有与药用辅料生产规模、品种、检验要求相适应的场所、仪器和设备。质量控制实验室应当严格执行实验室管理的相关规定。

第六十一条 质量控制实验室应当至少建立包括质量标准、取样规程以及检验规程等在内的相关文件。取样方法

应当科学、合理，以保证样品的代表性，并有详尽的取样规程和记录。

质量控制实验室应当有试剂和试液采购、制备的书面规程。购进的试剂和试液应当标明名称、浓度、有效期。试液制备的记录应当予以保存，包括名称、制备时间和所使用材料的数量等。容量分析用试液应当按法定标准进行标定，标定的记录应当保存。为确保物料和产品符合有关标准要求，检验方案应当包括质量标准、取样规程以及检验规程等。

质量控制实验室应当进行风险评估以识别杂质，并确定杂质的控制限度；应当制定检测程序并验证，以确保每批产品符合要求。

取样过程不应增加污染的风险。样品应当小心处理并保持其完整性。

第六十二条 质量管理部门应当分别建立物料和产品批准放行的操作规程，明确批准放行的标准、职责，并有相应的记录。

第六十三条 所有产品均应当由质量管理部门审核，由质量管理负责人或者其授权的人员签字批准后放行，不合格产品不得放行出厂。

第六十四条 质量控制实验室应当建立检验结果超标调查的操作规程。任何检验结果超标都应当按照操作规程进行完整的调查并有记录。

第六十五条 企业应当根据产品和物料特性建立留样管理规程。留样应当能够代表被取样批次的产品或者物料；样品的容器应当贴有标签，注明样品的名称、批号、取样日

期、取样人等信息；留样应当保存至有效期或者复验期后一年。留样量应当至少满足两次全检量的需要。

第六十六条 企业应当根据相关技术指导原则，结合药用辅料的材料特性确定开展稳定性考察的情形、方式和内容。药用辅料的稳定性考察应当有文件和记录。稳定性考察的结果应当进行评价和趋势分析。应当根据科学数据确定有效期或者复验期。应当按稳定性考察计划定期进行检验。计划通常包括以下内容：

（一）每年考察的批次数，样品的数量以及考察的间隔时间。

（二）稳定性考察样品的贮存条件。

（三）稳定性考察所采用的检验方法。

（四）稳定性考察样品的包装形式及贮存时间。稳定性考察样品的包装形式和包装材料应当与上市产品相同或者相仿，贮存时间应当与上市产品相同。

第六十七条 生产所用物料供应商（生产企业、经销商）应当具备合法资质。企业应当建立物料供应商评估和批准的操作规程，明确供应商的资质、选择的原则、质量评估方式、评估标准、物料供应商批准的程序，至少符合下列要求：

（一）质量管理部门应当对所有生产物料供应商进行质量评估，评估内容至少应当包括：供应商的资质证明文件、质量标准、检验报告、企业对物料样品的检验数据和报告。

（二）质量管理部门应当向物料管理部门分发经批准的合格供应商名单，该名单内容至少包括物料名称、规格、质量标准、生产企业名称和地址、经销商（如有）名称等，并

及时更新。

（三）物料供应商应当保持相对固定，质量管理部门应当与主要物料供应商签订质量协议，在协议中应当明确双方所承担的质量责任。企业应当定期对主要物料供应商进行现场质量审核，现场质量审核应当有报告。

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

第六十八条 药用辅料生产过程中常见的变更包括生产场地变更、原材料及配方变更、生产工艺和过程控制变更、质量标准变更、产品包装变更以及有可能对药用辅料质量及其预定用途产生影响的其他变更。

企业应当建立变更管理的操作规程，对变更（如原材料、质量标准、产品包装、设备以及生产工艺等）进行研究、分类、记录，规程应当包括变更的申请、评估、审核、批准和实施，并有相应的记录。应当由质量管理部门负责最终批准变更。重要操作的变更应当有验证结果支持。

企业应当按照相关要求，对药用辅料生产过程中发生的变更开展相应的研究、评估和管理。发生可能影响药用辅料质量及稳定性的变更时，需评估变更对药用辅料质量及稳定性的影响，并根据评估结果确定是否需要进行补充研究。应当在企业内部以及企业间就变更的影响进行必要的沟通。当变更对制剂可能产生影响时，应当按照相关协议等要求及时通知药品上市许可持有人。必要时，还应当经药品监督管理部门批准。

第六十九条 企业应当建立偏差处理的操作规程，规定偏差的报告、记录、调查、处理以及所采取的纠正措施，并有相应的记录。企业应当根据偏差的性质、范围、对产品质量潜在影响的程度将偏差分类（如重大、次要），对重大偏差的评估还应当考虑是否需要对产品进行额外的检验以及对产品有效期或者复验期的影响，必要时，应当对涉及重大偏差的产品进行稳定性考察。

第七十条 企业应当建立纠正措施和预防措施系统，对与产品质量相关的投诉、召回、偏差、自检或者外部审核结果、工艺性能和质量监测趋势等进行调查并采取纠正和预防措施。调查的深度和形式应当与风险的级别相适应。

第七十一条 企业应当建立投诉管理规程，规定投诉登记、评价、调查和处理的程序，并规定因可能的产品缺陷发生投诉时应当采取的措施，至少符合下列要求：

（一）所有投诉都应当登记与审核，与产品质量缺陷有关的投诉，应当详细记录投诉的各个细节，并进行调查；同时，应当考虑是否有必要采取从市场召回产品等风险控制措施。

（二）投诉调查和处理应当有记录，并注明所调查相关批次产品的信息。

（三）应当定期回顾分析投诉记录，以便发现需要警觉、重复出现以及可能需从市场召回产品的问题，并采取相应措施。

第十一章 产品发运与召回

第七十二条 每批产品均应当有发运记录。根据发运记录，应当能够追查每批产品的销售情况，必要时应当能够及时全部追回，发运记录内容应当包括：产品名称、规格、批号、数量、收货单位和地址、联系方式、发货日期、发运量、运输方式等。

第七十三条 企业应当建立药用辅料退货的接收、保管、检验和处置的操作规程，并有相应记录，内容至少应当包括：药用辅料名称、批号、退货数量、退货单位、退货原因及日期、最终处理意见。同一产品同一批号不同渠道的退货应当分别记录、存放和处理。

质量管理部门负责批准对退回药用辅料的处置（例如，重新销售、降级、重新加工、返工或者销毁）。只有在质量管理部门评估并确认药用辅料包装的完整性和符合要求的存储或者运输条件，并对退货产品进行抽样检验符合规定后，方可考虑重新销售退回的药用辅料。退货处理的过程和结果应当有相应记录。

第七十四条 企业应当建立召回操作规程，确保召回工作的有效性。召回操作规程应当说明参与召回的人员的职责、召回流程、召回产品的处置。企业应当指定专人负责组织协调召回工作，并配备足够数量的人员。召回应当能够随时启动，并迅速实施。召回的进展过程应当有记录，并有最终报告。

第十二章 合同管理

第七十五条 企业应当与药品上市许可持有人签订质

量协议，作为合同的组成部分。质量协议应当明确涉及产品的名称、规格、质量标准 and 双方所承担的责任等内容。

第七十六条 企业应当建立合同评审规程，及时评估更新质量协议相关内容，确保合同的准确性和有效性。

第七十七条 企业应当接受并配合药品上市许可持有人审核，提供审核周期内药品上市许可持有人使用的药用辅料信息和情况分析等资料。

第十三章 附 则

第七十八条 已在食品、药品中长期使用且安全性、功能性、稳定性已得到公认的药用辅料，应当参考本附录实施生产质量管理，确保至少符合相应质量标准后方可放行。

第七十九条 本附录下列术语的含义是：

（一）产品

包括药用辅料的中间体、待包装产品和成品。

（二）成品

指已完成所有生产操作步骤和最终包装的产品。

（三）重新加工

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

（四）返工

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

（五）复验期

药用辅料贮存一定时间后，为证明药用辅料的安全性、功能性、稳定性并确保其适用于预定用途，经充分研究确定的需重新检验的日期。

（六）高层管理人员

在企业内部最高层指挥和控制企业、具有调动资源的权力和职责的人员。

（七）过程控制

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

（八）检验结果超标

检验结果超出法定标准及企业制定标准的所有情形。

（九）洁净区

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

（十）物料

指药用辅料生产中使用的原材料和包装材料等。

（十一）原材料

在药用辅料生产中，用于生产中间体或者药用辅料的材料、试剂和溶剂等。

（十二）中间体

指完成部分加工步骤的产品，尚需进一步加工方可成为成品。

附件 2

药包材

第一章 总 则

第一条 本附录中的药包材，主要是指直接接触药品的包装材料和容器。

药包材生产企业（以下简称“企业”）应当建立药包材质量管理体系。该体系应当涵盖影响药包材质量的所有关键因素，以及确保药包材质量符合药用要求和预定用途的有组织、有计划的全部活动。

第二条 本附录是企业建立药包材质量管理体系的重要依据，是药包材生产管理和质量控制的基本要求。本附录旨在最大限度地降低药包材生产过程中污染、交叉污染、混淆和差错的风险，确保持续稳定地生产出符合药用要求和预定用途的药包材。

第三条 企业应当严格执行本附录，坚持诚实守信，禁止任何虚假、欺骗行为，应当如实记录生产质量管理过程的信息，保证信息真实、准确、完整和可追溯。

第二章 质量管理

第一节 原 则

第四条 企业应当建立符合药包材质量管理要求的质量管理体系，明确质量方针和质量目标，将药包材保护性、相容性、安全性、功能性的要求，系统地贯彻到药包材生产、

质量控制及产品放行、贮存、发运的全过程中，确保所生产的药包材符合药用要求和预定用途。

第五条 企业高层管理人员应当确保实现既定的质量目标，不同层次的人员以及供应商、经销商应当共同参与并承担各自的责任。

第六条 质量风险管理是在整个产品生命周期中采用前瞻或者回顾的方式，对质量风险进行评估、控制、沟通、审核的系统过程。应当根据科学知识及经验对质量风险进行评估，以保证产品质量。质量风险管理过程所采用的方法、措施、形式及形成的文件应当与存在风险的级别相适应。

第二节 自检与管理评审

第七条 企业应当建立自检与管理评审管理规程，明确自检和管理评审的方式和标准。

第八条 企业应当每年至少进行一次独立、系统、全面的自检，形成自检报告，评估本企业的质量管理体系是否符合本附录的要求，是否能够有效地实施和保持，并提出必要的纠正与预防措施。

第九条 企业高层管理人员应当每年至少组织进行一次质量管理体系管理评审，评价体系适宜性、有效性和充分性，确保其与企业的质量方针保持一致。管理评审应当确保质量管理体系实现其预期目标，并在以下方面对管理和绩效进行测评，包括但不限于：自检、质量审核和供应商审核，投诉、退货和召回，变更和偏差，不合格，质量风险趋势分析、评估和控制，维护，确认和验证，纠正和预防措施，风

险管理等。

第十条 企业如采用外部人员进行独立质量审核，应当建立相关管理规程，并在规程中明确资质要求、选择原则及批准程序。

第三章 机构与人员

第十一条 企业应当建立与药包材生产管理、质量控制相适应的管理机构，明确规定每个部门的职责，并有组织机构图。

第十二条 企业应当设立独立的质量管理部门，履行质量保证和质量控制的职责。质量管理部门应当参与所有与质量有关的活动，负责审核所有与本附录有关的文件。质量管理部门人员通常不得将职责委托给其他部门的人员，经授权的取样职责除外。

第十三条 企业应当配备足够数量并具有适当资质的管理人员和操作人员，各级人员应当具有与其职责相适应的教育背景或者工作经历并经过培训考核，以满足药包材生产的需要。

第十四条 关键人员应当为企业的全职人员，至少应当包括企业负责人、生产管理负责人、质量管理负责人。质量管理负责人和生产管理负责人不得互相兼任。应当确保质量管理负责人独立履行职责，不受企业负责人和其他人员的干扰。

（一）企业负责人是产品质量主要责任人，应当负责提供必要的资源，合理计划、组织和协调，保证质量管理部门

独立履行职责。

（二）生产管理负责人应当至少具有两年从事药包材或者相关产品生产和质量管理的实践经验，并接受过与所生产产品相关的专业知识培训，一般应当具有相关专业大专以上学历（或者中级专业技术职称）。主要职责包括：

1.确保药包材按照登记的配方和工艺生产、贮存，以保证药包材质量；

2.确保严格执行与生产操作相关的各种操作规程；

3.确保批生产记录和批包装记录经过指定人员审核并送交质量管理部门；

4.确保厂房和设备的维护保养，以保持其良好的运行状态；

5.确保完成各种必要的验证工作；

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

（三）质量管理负责人应当至少具有三年从事药包材或者相关产品生产和质量管理的实践经验，并接受过与所生产产品相关的专业知识培训，一般应当具有相关专业大专以上学历（或者中级专业技术职称）。主要职责包括：

1.确保药包材符合登记资料中规定的质量要求；

2.确保在产品放行前完成对批记录的审核并承担产品放行的职责，确保每批已放行产品的生产、检验均符合相关法规、登记资料要求和质量标准；

3.确保完成所有必要的检验；

4.批准质量标准、取样方法、检验方法和其他质量管理

的操作规程；

- 5.审核和批准所有与质量有关的变更；
- 6.确保所有重大偏差和检验结果超标已经过调查并得到及时处理；
- 7.监督厂房和设备的维护，以保持其良好的运行状态；
- 8.确保完成各种必要的确认或者验证工作，审核和批准确认或者验证方案和报告；
- 9.确保完成自检；
- 10.评估和批准物料供应商；
- 11.确保所有与产品质量有关的投诉已经过调查，并得到及时、正确的处理；
- 12.确保完成产品的持续稳定性考察计划，提供稳定性考察的数据；
- 13.确保完成产品质量回顾分析；
- 14.确保质量控制和质量保证人员都已经过必要的上岗前培训和继续培训，并根据实际需要调整培训内容。

第十五条 企业应当建立并执行培训规程，与药包材生产、质量有关的所有人员都应当定期培训，培训的内容应当与岗位的要求相适应。培训应当包括相应的专业技术知识、操作规程、卫生知识、相关法律法规及本附录等内容，培训应当有相应的记录，进入洁净区的工作人员应当接受卫生和微生物等方面专门的培训。

第十六条 企业应当对人员健康进行管理，并建立健康档案。直接接触药包材的人员上岗前应当接受健康检查，以后每年至少进行一次健康检查。各级人员均应当保持良好的

卫生习惯，当自身健康状况有可能对产品造成不利影响时，应当主动向主管人员报告。

第十七条 企业应当建立并执行人员卫生操作规程，至少应当包括以下要求：

（一）企业应当采取适当措施，避免体表有伤口、患有传染病或者其他可能污染药包材疾病的人员从事直接接触药包材的生产。

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

（三）直接接触药包材的人员、进入洁净区的人员不得化妆和佩戴饰物，进入洁净区前应当进行洗手和手消毒。

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

（五）应当建立操作人员手接触药包材的清洁消毒规程，避免污染风险。

第四章 厂房与设施

第十八条 企业应当根据厂房及生产防护措施综合考虑选址与布局，生产区和仓储区应当有与生产规模相适应的面积和空间。企业应当有整洁的生产环境，厂区的地面、路面及运输等不应对药包材的生产造成污染，并符合下列要求：

（一）厂房、设施的设计和安装应当能够有效防止昆虫或者其他动物进入。应当采取适当措施，防止未经批准的人员进入。生产人员和物料出入生产车间，应当有防止交叉污

染的措施。

（二）药包材生产、包装、检验和贮存所用的厂房和设施、设备应当便于清洁、操作和维护。

（三）生产区应当有足够的空间，确保有序地存放设备、物料、中间产品、待包装产品和成品，避免不同产品或者物料的混淆、交叉污染，避免生产或者质量控制操作发生遗漏或者差错。场所的布局和设计应当便于有效的清洁和维护，而不会对产品质量产生任何不利影响。

（四）企业应当根据药包材的产品特点、工艺流程和用途，合理设计、布局和使用厂房、生产设施和设备。参照药品的洁净度级别，确定生产区域的洁净度级别和环境控制要求。洁净区的内表面（墙壁、地面、天棚）应当平整光滑、无裂缝、接口严密、无颗粒物脱落，避免积尘，便于有效清洁，必要时进行消毒。

（五）企业应当根据药包材特性、生产操作要求及外部环境状况等配置空气净化系统，使生产区有效通风，并有温度、湿度控制，保证药包材的生产环境符合要求。

洁净区与非洁净区之间、不同洁净度级别之间应当有压差梯度且不低于 10 帕斯卡。必要时，相同洁净度级别的不同区域（操作间）之间也应当保持适当的压差梯度。洁净区应当根据药品生产质量管理规范无菌药品附录项下洁净度级别及监测要求开展监测。

（六）排水设施应当大小适宜，洁净区排水设施应当安装防止倒灌的装置，定期进行清洁和消毒。应当尽可能避免明沟排水，不可避免时，明沟宜浅，以方便清洁和消毒。

（七）仓储区应当有足够的空间，确保有序存放待验、合格、不合格、退货或者召回的原材料、中间产品、待包装产品和成品等各类物料和产品。仓储区应当能够满足物料或者产品的贮存条件（如温湿度、避光）和安全贮存的要求，并进行必要的监控。

（八）所有的区域都应当有适当的照明，并按规定设置应急照明。

第十九条 质量控制实验室的设计应当确保其适用于预定的用途，并能够避免混淆和交叉污染，应当有足够的区域用于样品处置、留样和稳定性考察样品的存放以及记录的保存。

第五章 设 备

第二十条 设备的设计、选型、安装、改造和维护应当符合预定用途，应当尽可能降低产生污染、交叉污染、混淆和差错的风险，便于操作、清洁、维护，以及必要时进行的消毒或者灭菌。

第二十一条 生产设备应当与药包材生产相适应。与药包材直接接触的生产设备表面应当平整、光洁、易清洁保养、耐腐蚀，不得与药包材发生化学反应，并符合下列要求：

（一）企业应当建立并执行药包材生产、包装、检验、贮存所用关键设备的使用、清洁、维护和维修规程，关键设备和检验仪器应当有使用日志，记录内容包括使用、清洁、维护和维修情况以及日期、时间、所生产及检验的产品名称、规格和批号等。

（二）企业应当按照操作规程和校准计划定期对生产和检验用衡器、量具、仪表等用于记录和控制的设备及仪器进行校准和检查，并保存相关记录。

（三）应当采取措施避免设备运行所需的润滑剂或者冷却剂与原材料、包装材料、中间产品、待包装产品或者成品直接接触，不可避免时，所用的润滑剂、冷却剂等不得对药包材造成污染，应当尽可能使用食用级或者级别相当的润滑剂。

第二十二条 生产用模具的采购、验收、保管、发放、维护、更换及报废应当建立相应操作规程，模具应当进行编号管理。企业应当对模具的使用状态实施监控，并结合模具材质的特点与工艺要求，定期评估是否需要报废处理或者对配件进行更换。

第二十三条 工艺用水处理设备及其输送系统的设计、安装、运行和维护应当确保工艺用水达到设定的质量标准。应当对工艺用水和原水的水质进行定期监测，并有相应的记录。

生产过程中的工艺用水应当符合产品工艺要求。一般情况下，工艺用水应当至少符合饮用水质量标准。

用于无菌制剂的免洗药包材最终清洗水应当为注射用水，用于非无菌制剂的免洗药包材清洗用水应当至少符合中国药典纯化水要求。

与物料直接接触的气体应当符合工艺要求，应当除油、除水，必要时除菌过滤。

第二十四条 使用计算机化系统或者其他复杂设备时，

应当符合下列要求：

- （一）系统与规程能够证明设备及软件性能达到设定要求。
- （二）应当建立并遵循定期检查、校准设备的规程。
- （三）有保留程序和记录的备份系统。
- （四）确保只有被授权人员才能修改控制程序，程序的修改应当通过验证并有记录。
- （五）经风险评估确定对计算机化系统进行验证的程度。

第六章 物料与产品

第二十五条 企业应当建立物料和产品的操作规程，确保物料和产品的正确接收、贮存、发放、使用和发运，防止污染、交叉污染、混淆和差错。

药包材生产所用的物料和产品应当符合相应的质量标准。企业应当按质量标准对物料进行检验，并审核供应商的检验报告，以确保物料的规格和质量满足药包材生产的质量要求，确保来源可追溯。企业可以将物料或者产品的部分检验项目委托第三方企业或者机构检测，但应当对第三方企业或者机构进行评估，按照供应商进行管理。

第二十六条 企业应当建立物料接收和产品入库的管理规程、接收标准和记录。物料接收时应当及时登记物料名称、批号等相关信息，保留相关重要凭证，至少应当符合以下要求：

- （一）所有到货物料均应当按照物料接收规程检查，以确保与订单一致，并确认供应商已经质量管理部门批准。

（二）如一次接收的同一物料是由数个批次构成，应当按供应商批号或者企业编制的批号进行存放、取样、检验、发放、使用，采用地槽贮存的大宗物料除外。

（三）物料接收后应当及时按照待验管理，直至放行；成品放行前应当按照待验管理。

（四）发现可能影响物料和产品质量的问题，应当及时向质量管理部门报告并进行调查和记录。受影响的物料和产品应当有相应的隔离措施。

第二十七条 企业应当建立物料和产品贮存的管理规程和记录，确保贮存条件至少符合以下要求：

（一）对温度、湿度或者其他条件有特殊要求的物料和产品，应当按规定条件贮存。固体、液体原材料应当分开贮存或者有效隔离，挥发性物料应当注意避免污染其他物料。易燃易爆和其他危险品的贮存应当严格执行国家有关的规定。

（二）贮存过程应当定期检查，监测贮存条件并记录。

（三）物料和中间产品如有有效期或者复验期，应当明确标注，并应当按照有效期或者复验期贮存。贮存期内，如发现对质量有不良影响的特殊情况，应当进行复验和评估。

第二十八条 只有经质量管理部门批准放行的物料方可使用，物料的发放应当遵循先进先出和近效期先出的原则，发放应当有记录。

第二十九条 企业应当建立确定物料和产品检验状态的管理系统。待验、合格、不合格的物料、中间产品、待包装产品和成品等应当合理存放，并有明确的状态标识。不合

格的物料、中间产品、待包装产品和成品应当有清晰醒目的标志，在独立区域保存或者采取其他有效手段隔离保存，避免进入生产工序或者放行。

第三十条 成品标签应当清晰、明确，符合有关法规的要求，应当有规范的名称、规格、登记号、批号、生产日期、有效期或者复验期、生产企业名称和地址等内容。对贮存条件有特殊要求的，应当在其包装或者标签的醒目位置注明。

第三十一条 企业应当建立不合格物料、中间产品、待包装产品和成品管理规程，处理操作应当经质量管理负责人批准并有记录。

第三十二条 不合格的中间产品、待包装产品和成品一般不得进行返工。只有不影响产品质量、符合相应质量标准，且根据预定、经批准的操作规程以及对相关风险充分评估后，才允许返工处理，返工应当有记录，经过返工的产品批号应当易于识别。

企业应当建立并执行不合格品返工的管理规程。不合格的物料、中间产品、待包装产品、成品的返工应当经质量管理负责人批准，并有记录，确保其可追溯性。

药包材的中间产品、待包装产品和成品不得进行重新加工。

第七章 确认与验证

第三十三条 企业应当确定需要进行的确认或者验证工作，以证明影响产品质量的关键过程能够得到有效控制。确认或者验证的测试项目、范围、程度和周期应当经过风险

评估来确定。

企业应当建立确认与验证的文件和记录，并能够以文件和记录证明达到以下预定目标：

（一）厂房、设施、设备应当进行适当的调试和确认，提供文件证据以证明其符合预期用途，并满足本附录要求。

（二）工艺验证应当证明一个生产工艺或者系统按照规定的工艺参数能够持续生产出符合预定用途的产品。应当关注对药包材关键质量属性、对药包材质量有重要影响的生产过程、取样、中间测试要求、工艺参数等。

（三）清洁验证应当能够以数据资料证明主要设备、容器等清洁消毒规程的有效性。

第三十四条 厂房、设施、关键生产设备、关键计算机化系统和关键检验仪器应当经过确认，应当采用经过确认或者验证的生产工艺、操作规程和检验方法进行生产、操作和检验。首次生产、场地搬迁或者发生影响产品质量的变更等应当进行确认或者验证。

第三十五条 确认和验证不是一次性的行为。关键的生产工艺和操作规程应当基于风险确定再验证周期，确保其能够达到预期结果。当验证状态未发生重大变化，可进行回顾分析，以满足再确认或者再验证的要求。

第三十六条 确认和验证过程中获得的数据和资料应当以文件形式归档保存。验证文件应当包括验证总计划、验证方案、验证报告。验证方案或者报告中应当清楚阐述被验证的对象、系统、需验证的项目、合格标准、结果评价、参考文献、建议、偏差、方案、结果审批等方面的内容。

第八章 文件管理

第一节 原 则

第三十七条 质量管理体系文件包括质量方针、质量目标、相关的管理和操作规程、质量标准和记录等。

第三十八条 企业应当建立并执行文件管理操作规程，文件的起草、修订、审核、批准、发放、替换或者撤销、复制、保管和销毁应当按照操作规程管理，并符合下列要求：

（一）与本附录有关的文件应当经过质量管理部门的审核和批准，并定期审核、修订。

（二）文件应当标明题目、种类、目的以及文件编号、版本号和变更历史，并由指定的部门发放。所有文件的变更以及变更原因应当有记录。

（三）文件的批准和分发应当加以控制，以确保生产全过程所使用的文件均为现行版本；应当按照规定管理，防止旧版文件的误用，已撤销的或者旧版文件除留档备查外，不得在工作现场出现。

（四）文件的文字应当确切、清晰、易懂，采用统一的格式；引用的外来文件（如标准、图样等）应当予以标识，并控制其在相关范围内发放。

（五）企业应当按文件类型对文件分类保存和归档，便于查阅。质量标准、工艺规程、操作规程、稳定性考察、确认、验证、变更等重要文件应当长期保存。

第三十九条 记录应当及时填写，内容真实，字迹清晰、易读、不易擦除，并至少符合下列要求：

（一）企业应当建立记录管理操作规程，规定记录的填写、复核、归档、销毁等管理要求。

（二）记录应当保持清洁，不得撕毁和任意涂改。记录填写的任何更改都应当签注姓名和日期，并使原有信息仍清晰可辨，必要时，应当说明更改的理由。

（三）所有生产、控制、检验、发运、销售和调查记录应当进行保存；记录一般保存五年，或者与药品生产企业协商，确定保存时限。

（四）如使用电子数据处理系统记录数据资料，应当有所用系统的操作规程；记录的准确性应当经过复核。只有经授权的人员方可输入或者更改数据，更改情况应当有记录。

（五）电子数据的审核、审批等，可以采用符合国家法律法规的电子签名。

第二节 工艺规程

第四十条 药包材应当有经企业批准的工艺规程。工艺规程的制定应当以申报登记的工艺为依据。

第四十一条 工艺规程不得任意更改。如需更改，应当按照相关的操作规程修订、审核、批准。工艺规程的内容至少应当包括：

（一）药包材名称：产品名称和产品代码。

（二）药包材配方：物料名称和物料代码，用量或者比例。

（三）生产操作要求：对生产场所和所用设备的说明；关键设备的准备（如清洗、组装、校准、灭菌等）所采用的

方法或相应操作规程编号；详细的生产步骤和工艺参数说明；所有中间控制方法及标准；中间产品、待包装产品的贮存要求，包括容器、标签及特殊贮存条件；需要说明的注意事项。

（四）包装操作要求：包装材料的清单、包装操作步骤的说明、需要说明的注意事项。

第三节 批记录

第四十二条 每批产品均应当有相应的批生产记录，可追溯该批产品的生产历史以及与该批产品质量有关的情况，并至少符合下列要求：

（一）批生产记录应当依据现行批准的工艺规程的相关内容制定。记录的设计应当避免填写差错。批生产记录的每一页应当标注产品信息：如产品的名称、规格和批号。

（二）原版空白的批生产记录应当经生产管理负责人和质量管理负责人审核和批准。在生产过程中，关键操作应当及时记录和复核。

（三）批记录的内容应当包括：

- 1.生产以及中间工序开始、结束的日期和时间；
- 2.所用主要设备和生产线的编号；
- 3.每批物料或者中间产品的品名、编号或者批号；
- 4.生产过程中所用物料的数量（重量或者其他计量单位）；
- 5.中间控制或者实验室控制的结果；
- 6.各工序操作区使用前后的清场记录；
- 7.生产重要步骤实际收率或者产量的说明，以及理论收率的百分数；

- 8.标签控制记录，并尽可能附上所有使用标签的实样；
- 9.包装材料、容器或者密封件的详细说明；
- 10.对取样过程的详细描述；
- 11.生产重要步骤操作、复核、监督人员的签名；
- 12.偏差调查记录或者编号；
- 13.成品检验记录；
- 14.以无菌操作方式生产药包材时，应当有无菌操作区关键点环境监测的记录。

第九章 生产管理

第一节 原 则

第四十三条 药包材的生产应当按照批准的工艺规程和操作规程进行操作并有相关记录，以确保药包材符合规定的质量标准。

第四十四条 企业应当建立清场管理规程。每次生产结束后应当进行清场，确保设备和工作场所没有遗留与本次生产有关、可能影响后续生产的物料、产品和文件。下次生产开始前，应当对上次清场情况进行确认。

第二节 生产过程控制

第四十五条 企业应当建立划分产品生产批次的操作规程，生产批次的划分应当能够确保产品的可追溯性和质量均一性。每批产品均应当编制唯一的批号。一般以采用同一配方、相同工艺、同一规格在一定时间内连续生产的产品为一个批次。

第四十六条 企业应当按照工艺规程进行物料准备，需要人工称量的物料应当确保按照配方准确称量并由他人独立复核，且有复核记录，使用自动称量或者配料系统的应当确保系统准确。

第四十七条 企业应当在工艺规程中明确，不合格的中间产品不得流入下道工序。企业应当加强对生产过程中影响产品质量的各个因素的控制，可以采用中间检验或者生产过程工艺参数控制的方法，确保产品质量满足标准要求。

第三节 洁净生产和污染控制管理

第四十八条 企业在生产过程中应当尽可能采取措施，防止污染和交叉污染，至少符合下列要求：

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

（二）进入洁净区的物料应当通过缓冲间（或者其他缓冲设施）进入，并对物料包装的表面进行清洁。如物料通过管道进入或者通过密闭管道在不同洁净区之间传递，应当确保内壁光滑，不易脱落异物。所采取的措施应当经过验证符合要求。

（三）同一区域内同时进行多批次、多型号、多规格或者多用户产品的生产时，应当采取隔离或者其他有效防止混淆、差错、污染和交叉污染的措施。

（四）灭菌设备应当在投入使用前进行确认，应当定期对灭菌工艺的有效性进行再验证（每年至少一次）。设备重大

变更后，应当进行再验证。

（五）生产和清洁过程中应当避免使用易碎、易脱屑、易发霉器具。

第四节 生产标识

第四十九条 容器、设备或者设施所用的标识应当清晰明了，标识格式应当经企业相关部门批准，并符合下列要求：

（一）使用的容器、主要设备及必要的操作室或者相关记录均应当标识生产中的产品或者物料名称、规格和批号，如有必要，还应当标识生产工序。

（二）贮存用容器及其附属支管、进出管路应当进行标识。

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

第五节 产品包装与运输

第五十条 直接接触药包材的包装材料不得对药包材质量产生不利影响。药包材的包装应当符合其预期要求。

第五十一条 包装过程应当确保药包材的质量不受影响，并确保所有包装容器贴签正确无误。应当有防止包装和贴签操作发生差错、混淆的措施。

第五十二条 药包材的运输、贮存条件应当能够满足质量保证需要，必要时，应当对运输条件和贮存条件进行验证。

第十章 质量控制与质量保证

第五十三条 质量控制实验室应当包括相应的组织机构、文件系统以及取样、检验等设施设备，确保物料在放行前完成必要的检验以及成品在放行前按照登记的信息完成检验，确认其质量符合要求。

第五十四条 质量控制实验室的职责是按照法定要求和企业内控质量标准规定的方法和规程，对物料和产品进行取样、检验和复核，以判断这些物料和产品是否符合质量标准。取样、检验人员应当接受专项操作培训，并经考核合格。

第五十五条 质量控制实验室的文件应当符合第八章的原则。质量管理部门应当有为确保产品符合法定要求或者企业内控质量标准进行检验的完整记录，记录应当符合下列要求：

（一）对检品的详细描述，包括名称、批号/编号或者其他专一性的代号以及取样时间。

（二）每一检验方法的索引号（或者说明）。

（三）检测原始数据，包括图、表以及仪器检测图谱。

（四）与检验相关的计算。

（五）检验结果及与标准比较的结论。

（六）检验人员的签字及检验日期。

第五十六条 质量控制实验室应当配备一定数量的质量管理人员和检验人员，并有与药包材生产规模、品种、检验要求相适应的场所、仪器和设备。质量控制实验室应当严格执行实验室管理的相关规定。

第五十七条 质量控制实验室应当至少建立包括质量

标准、取样规程以及检验规程等在内的相关文件。取样方法应当科学、合理，以保证样品的代表性，并有详尽的取样规程和记录。

质量控制实验室应当有试剂和试液采购、制备的书面规程。购进的试剂和试液应当标明名称、浓度、有效期。试液制备的记录应当予以保存，包括名称、制备时间和所使用材料的数量等。容量分析用试液应当按法定标准进行标定，标定的记录应当保存。为确保物料和产品符合有关标准要求，检验方案应当包括质量标准、取样规程以及检验规程等。

质量控制实验室应当进行风险评估以识别杂质，并确定杂质的控制限度；应当制定检测程序并验证，以确保每批产品符合要求。

取样过程不应增加污染的风险。样品应当小心处理并保持其完整性。

第五十八条 质量管理部门应当分别建立物料和产品批准放行的操作规程，明确批准放行的标准、职责，并有相应的记录。

第五十九条 所有产品均应当由质量管理部门审核，由质量管理负责人或者其授权的人员签字批准后放行，不合格产品不得放行出厂。

第六十条 质量控制实验室应当建立检验结果超标调查的操作规程。任何检验结果超标都应当按照操作规程进行完整的调查并有记录。

第六十一条 企业应当根据产品和物料特性建立留样管理规程。留样应当能够代表被取样批次的产品或者物料；

样品的容器应当贴有标签，注明样品的名称、批号、取样日期、取样人等信息；留样一般应当保存至有效期或者复验期后一年，或者与药品生产企业协商，确定保存时限，留样量应当至少满足除外观和微生物检查项目外全检量的需要。

第六十二条 企业应当根据相关技术指导原则，结合药包材的材料特性确定开展自身稳定性考察的情形、方式和内容。药包材的自身稳定性考察应当有文件和记录。发生可能影响药包材自身稳定性的变更时，应当评估变更对药包材自身稳定性的影响，并根据评估结果确定是否需要进行补充研究。

第六十三条 生产所用物料供应商（生产企业、经销商）应当具备合法资质。企业应当建立物料供应商评估和批准的操作规程，明确供应商的资质、选择的原则、质量评估方式、评估标准、物料供应商批准的程序，至少符合下列要求：

（一）质量管理部门应当对所有生产物料供应商进行质量评估，评估内容至少应当包括：供应商的资质证明文件、质量标准、检验报告、企业对物料样品的检验数据和报告。

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

（三）物料供应商应当保持相对固定，质量管理部门应当与主要物料供应商签订质量协议，在协议中应当明确双方所承担的质量责任。企业应当定期对主要物料供应商进行现场质量审核，现场质量审核应当有报告。

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

第六十四条 药包材生产过程中常见的变更包括生产场地变更、原材料及配方变更、生产工艺和过程控制变更、质量标准变更、产品包装变更以及有可能对药包材质量及其预定用途产生影响的其他变更。

企业应当建立变更管理的操作规程，规定变更的申请、评估、审核、批准和实施，并有相应的记录。企业应当根据变更对药包材的保护性、相容性、安全性、功能性，以及可能对药品产生的潜在影响程度，将变更进行分类，企业应当按照质量协议等要求通知相关使用方。

第六十五条 企业应当建立偏差处理的操作规程，规定偏差的报告、记录、调查、处理以及所采取的纠正措施，并有相应的记录。企业应当根据偏差的性质、范围、对产品质量潜在影响的程度将偏差分类（如重大、次要），对重大偏差的评估还应当考虑是否需要对产品进行额外的检验以及对产品有效期或者复验期的影响，必要时，应当对涉及重大偏差的产品进行稳定性考察。

第六十六条 企业应当建立纠正措施和预防措施系统，对与产品质量相关的投诉、召回、偏差、自检或者外部审核结果、工艺性能和质量监测趋势等进行调查并采取纠正和预防措施。调查的深度和形式应当与风险的级别相适应。

第六十七条 企业应当建立投诉管理规程，规定投诉登记、评价、调查和处理的程序，并规定因可能的产品缺陷发

生投诉时应当采取的措施，至少符合下列要求：

（一）所有投诉都应当登记与审核，与产品质量缺陷有关的投诉，应当详细记录投诉的各个细节，并进行调查；同时，应当考虑是否有必要采取从市场召回产品等风险控制措施。

（二）投诉调查和处理应当有记录，并注明所调查相关批次产品的信息。

（三）应当定期回顾分析投诉记录，以便发现需要警觉、重复出现以及可能需要从市场召回产品的问题，并采取相应措施。

第十一章 产品发运与召回

第六十八条 每批产品均应当有发运记录。根据发运记录，应当能够追查每批产品的销售情况，必要时应当能够及时全部追回，发运记录内容应当包括：产品名称、规格、批号、数量、收货单位和地址、联系方式、发货日期、发运量、运输方式等。

第六十九条 企业应当建立药包材退货的接收、保管、检验和处置的操作规程，并有相应记录，内容至少应当包括：药包材名称、批号、退货数量、退货单位、退货原因及日期、最终处理意见。同一产品同一批号不同渠道的退货应当分别记录、存放和处理。

质量管理部门负责批准对退回药包材的处置（例如，重新销售、降级、返工或者销毁）。只有在质量管理部门评估并确认药包材包装的完整性和符合要求的存储或者运输条件，

并对退货产品进行抽样检验符合规定后，方可考虑重新销售退回的药包材。退货处理的过程和结果应当有相应记录。

第七十条 企业应当建立召回操作规程，确保召回工作的有效性。召回操作规程应当说明参与召回的人员的职责、召回流程、召回产品的处置。企业应当指定专人负责组织协调召回工作，并配备足够数量的人员。召回应当能够随时启动，并迅速实施。召回的进展过程应当有记录，并有最终报告。

第十二章 合同管理

第七十一条 企业应当与药品上市许可持有人签订质量协议，作为合同的组成部分。质量协议应当明确涉及产品的名称、规格、质量标准 and 双方所承担的责任等内容。

第七十二条 企业应当建立合同评审规程，及时评估更新质量协议相关内容，确保合同的准确性和有效性。

第七十三条 企业应当接受并配合药品上市许可持有人审核，提供审核周期内药品上市许可持有人使用的药包材信息和情况分析等资料。

第十三章 附 则

第七十四条 作为药品生产工艺一部分的自产自用药包材，可以在已建立的药品质量管理体系上增设药包材质量管理相关条款，以满足本附录要求。

与药品质量安全关系密切的次级包装组件、药品内标签和包装系统等，应当参考本附录实施生产质量管理，确保至

少符合相应质量标准后方可放行。

第七十五条 本附录下列术语的含义是：

（一）包装系统

指容纳和保护药品的所有包装组件的总和。

（二）产品

包括药包材的中间产品、待包装产品和成品。

（三）成品

指已完成所有生产操作步骤和最终包装的产品。

（四）重新加工

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

药包材的中间产品、待包装产品和成品不得进行重新加工。

（五）次级包装组件

指不与药物直接接触，可为药品提供额外保护的包装组件。

（六）返工

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

（七）复验期

药包材贮存一定时间后，为证明药包材的保护性、相容性、安全性、功能性并确保其适用于预定用途，经充分研究

确定的需重新检验的日期。

（八）高层管理人员

在企业内部最高层指挥和控制企业、具有调动资源的权力和职责的人员。

（九）过程控制

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

（十）检验结果超标

检验结果超出法定标准及企业制定标准的所有情形。

（十一）洁净区

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

（十二）物料

指生产药包材所用的原材料和包装材料等。

（十三）药品内标签

指直接接触药品的包装的标签。

（十四）原材料

指生产药包材所用的原始材料、组件和物质。

（十五）中间产品

指完成部分加工步骤的产品，尚需进一步加工方可成为成品。