

附录二 原料药生产企业 CGMP 的指南

1. 实施 CGMP 的目的

1.1 相关目的。提供适当的质量管理体系来保证生产的原料药在质量、纯度、和特性方面达到 CGMP 的要求。

1.2 规章的应用。只要该原料药是用来生产药物产品，那么，该原料药的生产就应该符合以下各项规程或规范。

1.3 适用范围。包括通过化学合成、提取、细胞培养/发酵、天然资源回收、或以上过程的综合。

2. 质量管理

2.1 基本原则。保证质量应该是企业所有人员的责任，包括管理层。每个企业都应当建立可靠的质量保证部门 (QA) 和质量控制部门 (QC)；而且，这两个质量部门必须与生产部门分开。

2.2 质量部门的责任。质量部门应当参与所有有关质量的事务，并且审查和批准所有与质量有关的文件。独立的质量部门的主要责任不得进行委托。这些责任应以书面说明，应包括但不一定限制于：①发放或拒绝每项原料药或中间产品；②建立机制来发放或拒绝原料药、中间产品、包装、标签材料；③在发放原料药之前，审阅已完成的各关键步骤的批量生产和实验过程控制记录；④确保调查和解决所有的重大偏差事件；⑤审批所有的标准规定和生产指令；⑥审批所有涉及原料药和中间产品质量的规程；⑦确保完成内部自我检查；⑧审批原料药和中间产品的合同生产企业；⑨审批所有可能影响原料药和中间产品质量的变更；⑩审阅和批准验证方案和验证报告；⑪确保对所有涉及质量的投诉进行调查和解决；⑫确保利用有效的机制来维护和校准关键的设备；⑬确保对相关材料进行适当的检测并对结果予以报告；⑭确保具备有关稳定性的测试数据来支持和说明原料药和中间产品的有效日期，重新测试日期，以及贮存条件；⑮进行产品质量审查（请参考第 2.5 条的规定）。

2.3 生产部门的责任。所有的生产活动，都应当以书面说明。应当包括但不一定限制于：①根据书面规程，编制、审阅、审批和发放有关原料药或中间产品的生产指令；②根据预先核准的指令来生产原料药或中间产品；③审阅所有的批量生产记录以保证记录完整并签字；④确保对所有的生产偏差予以报告和评估，对严重偏差进行调查并作出结论；⑤确保生产设施的清洁并根据需要进行消毒；⑥保证进行必需的校正和保存校正纪录；⑦保证进行必需的设施和设备维护以及保存相关纪录；⑧保证审阅和批准验证方案和验证报告；⑨评估对产品、工艺和设备所提出的改进；⑩保证新的或经改造过的设施和设备可以合格使用。

2.4 内部自我检查。应当按照已经建立和批准的时间表进行内部的自我检查来核实各部门是否按照 CGMP 进行原料药的生产。检查结果和纠正措施应该记录下来并提交给企业管理层。对取得一致认同的纠正措施应该及时有效地予以实施。

2.5 产品质量审阅。定期进行质量审阅以保证生产过程的一致性。这种审阅一般每年一次并予以记录存档，并且应该至少包括如下几个方面：①审阅关键的过程控制和关键的原料药的测试结果；②审阅所有不符合标准规定的生产批号；③审阅重大偏差及其调查结果；④审阅所有的对过程及分析方法进行的更改；⑤审阅有关稳定性的测试结果；⑥审阅所有与质量相关的退货、投诉和货品撤回；⑦审阅所实施的纠正措施的合适性。最后，对审查的结果进行评估来决定是否采取进一步的纠正行动或重新验证。对采取纠正措施的理由必须记录备案。对取得一