

Q7

ICH 三方协调指导原则

活性药物成分（API）的 GMP 指南

2000 年 11 月

公开咨询以后的一致意见

（ICH 进程第四阶段）

目录

- 1 前言
 - 1.1 目的
 - 1.2 适用性
 - 1.3 范围
- 2 质量管理
 - 2.1 总则
 - 2.2 质量部门的职责
 - 2.3 生产活动的职责
 - 2.4 内部审计（自检）
 - 2.5 产品质量回顾
- 3 人员
 - 3.1 员工资格
 - 3.2 员工卫生
 - 3.3 顾问
- 4 厂房和设施
 - 4.1 设计和建造
 - 4.2 公用设施
 - 4.3 水
 - 4.4 限制
 - 4.5 照明
 - 4.6 污物和废料
 - 4.7 卫生和维护
- 5 工艺设备
 - 5.1 设计和建造
 - 5.2 设备维护和清洁
 - 5.3 校验
 - 5.4 计算机化系统
- 6 文件和记录
 - 6.1 文件系统和质量标准
 - 6.2 设备的清洁和使用记录
 - 6.3 原料、中间体、API 的标签材料和包装材料的记录
 - 6.4 主生产指令（主要生产和控制记录）
 - 6.5 批生产记录（批生产和控制记录）
 - 6.6 实验室控制记录
 - 6.7 批生产记录审核
- 7 物料管理
 - 7.1 控制通则
 - 7.2 接收和待验
 - 7.3 进厂生产物料的取样和检测
 - 7.4 贮存
 - 7.5 再评价
- 8 生产和过程控制
 - 8.1 生产操作

- 8.2 时间限制
- 8.3 生产过程中的取样和控制
- 8.4 中间体或 API 的混批
- 8.5 污染控制
- 9 API 和中间体的包装和贴签
 - 9.1 通则
 - 9.2 包装材料
 - 9.3 标签的发放和控制
 - 9.4 包装和贴签操作
- 10 贮存和分发
 - 10.1 入库规程
 - 10.2 分发规程
- 11 实验室控制
 - 11.1 控制通则
 - 11.2 中间体和 API 的检测
 - 11.3 分析方法的验证-参见 12
 - 11.4 检验报告
 - 11.5 API 的稳定性监测
 - 11.6 有效期和复检期
 - 11.7 留样
- 12 验证
 - 12.1 验证策略
 - 12.2 验证文件
 - 12.3 确认
 - 12.4 工艺验证方法
 - 12.5 工艺验证程序
 - 12.6 对已验证的系统的定期审核
 - 12.7 清洁验证
 - 12.8 分析方法的验证
- 13 变更控制
- 14 物料的拒收和再使用
 - 14.1 拒收
 - 14.2 返工
 - 14.3 重新加工
 - 14.4 物料和溶剂的回收
 - 14.5 退货
- 15 投诉和召回
- 16 合同生产商（包括实验室）
- 17 代理商、中间商、贸易商、分销商、再包装商和再贴签商
 - 17.1 适用性
 - 17.2 已分发的 API 和中间体的可追溯性
 - 17.3 质量管理
 - 17.4 中间体和 APIs 的再包装、再贴签和存放
 - 17.5 稳定性

- 17.6 信息传递
- 17.7 投诉和召回的处理
- 17.8 退货处理
- 18 对细胞培养/发酵生产的 API 的专用指南
 - 18.1 通则
 - 18.2 细胞库的维护和记录保存
 - 18.3 细胞培养和发酵
 - 18.4 收集、分离和纯化
 - 18.5 病毒去除/灭活步骤
- 19 供临床试验用的 API
 - 19.1 通则
 - 19.2 质量
 - 19.3 设备和设施
 - 19.4 原材料的控制
 - 19.5 生产
 - 19.6 验证
 - 19.7 变更
 - 19.8 实验室控制
 - 19.9 文件
- 20 术语

1 前言

1.1 目的

本指南旨在为在适当的质量管理体系下为活性药物成分 (APIs) 的生产提供关于药品生产质量管理规范(GMP)方面的指导。本指南也有助于确保 APIs 达到其预期的质量和纯度。

本指南中的“生产”一词被定义为包括 APIs 的物料接受、生产、包装、再包装、贴签，再贴签、质量控制、放行、贮存和分发等在内的所有操作，以及相关的控制。本指南中的术语“应当”指期望使用的建议，除非不合适或可提供至少能得到同等程度的质量保证的另一种方法。本指南中的“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)”是相同的。

总体上，本指南不涉及从事生产的人员安全方面的问题，亦不包括环境保护的问题，这些方面的管理是生产企业的内在责任并受国家法律的约束。

本指南无意来规定注册/申报的要求或修改药典的要求。也不影响相关的管理机构对原料药的销售上市生产的许可和药品申报的文本中制定 APIs 具体的注册/申报要求的职能。在注册/申请文件中的所有承诺皆应符合要求。

1.2 适用性

世界范围内，物质由于分类方法不同而不同，一种活性药物组分也是如此。当一种物质在某一地区或国家被作为 APIs 进行生产，或已在制剂生产中使用，它应当按照本指南的要求进行生产。

1.3 范围

本指南适用于人用药品 (医疗用品) 中所使用的 APIs 的生产。也同样适用于无菌 APIs 灭菌之前的生产。本指南不包括无菌 APIs 的消毒和灭菌过程，但此过程需按照当地政府关于药品 (医疗用品) 的 GMP 指南的要求进行。

本指南包括通过化学合成、提取、细胞培养/发酵，天然资源的回收或通过以上方法联合生产的 APIs。第 18 节描述了由细胞培养/发酵途径生产的 APIs 的专用指南。

本指南不包括所有疫苗，全细胞，全血和血浆，血液和血浆制品 (血浆提取物) 和基因治疗的 APIs。但是，该指南中涵盖由血液和血浆作为原材料制得的 APIs。值得注意的是，细胞基质 (哺乳动物、植物、昆虫和微生物的细胞、组织或动物来源包括转基因动物) 和前期的工艺步骤工序可能遵守 GMP 的规范，但不包含在本指南之内。此外，本指南不适用于医用气体、大包装的药品 (医疗用品) 和放射性药物的生产/控制。

19 节包含的指南仅适用于为生产临床试验 (研究用药品) 用药品中使用的 APIs 的生产。

“API 起始物料”是一种原材料、中间体或在生产某一个 API 时，作为该 API 一个重要结构片断被引入终产物结构中的另一个 API。一种“API 起始物料”可以是一种商品，也可以是一种根据合同或商业协议从一个或多个供应商中购买的物质，或者是企业自己生产的物质。一般地“API 起始物料”有其特定的化学性质和结构。

生产企业应指定 API 生产的起点，并对确定起点的理由进行论证。对于合成工艺而言，起始点即“API 起始物料”进入合成过程的那一点。对于其他工艺 (例如发酵、提取、纯化等)，起始点的确定遵循具体问题具体分析的原则。表 1 所示为一般情况下“API”起始物质”进入反应过程中的那一起始点。

从这一点开始，中间体和/或原料药生产的各步操作，皆应符合本 GMP 指南的相关要求。这包括对 API 的质量有重大影响的关键步骤的验证。但是，应当注意的是，生产企业选择的验证步骤并不一定是一个关键步骤。

本指南通常适用于表 1 中灰色区域的步骤，但这并不意味着需要完成所列的所有步骤，在 API 生产过程中，GMP 的要求随着工艺的进行，从原料药的早期步骤到最后的步骤、精

制和包装，越来越严格。APIs 的物理加工如制粒、包衣、粒径的物理控制（如研磨、微粉化）均需至少按照本指南的标准进行。

本指南不适用于“API 起始物料”引入前的步骤。

表 1 API 生产中本指南的适用范围

生产类型	在该种生产类型中本指南的适用步骤（灰色）				
化学生产	“API 起始物料”的生产	“API 起始物料”进入反应过程	中间体的产生	分离和纯化	物理过程和包装
动物来源的 API	器官、液体或组织的收集	切片，混合和/或初始过程	“API 起始物料”进入反应过程	分离和纯化	物理过程和包装
植物中提取的 API	植物的收集	切片和最初的提取	“API 起始物料”进入反应过程	分离和纯化	物理过程和包装
用为 API 的草药提取物	植物的收集	切片和最初的提取		进一步提取	物理过程和包装
由碎片或粉状草药组成的 API	植物的收集和/或培养和收割	切片/碎化			物理过程和包装
生物技术发酵/细胞培养	主细胞库和工作胞库的建立	工作细胞库的维护	细胞培养和/或发酵	分离和纯化	物理过程和包装
传统产生一种 API 的发酵	细胞库的建立	细胞库的维护	细胞进入发酵阶段	分离和纯化	物理过程和包装



2 质量管理

2.1 总则

2.10 质量应是参与生产的全体人员的共同职责。

2.11 药品生产企业应制订有效质量管理体系。

2.12 质量管理体系应包含组织结构、程序、工艺和资源，以及确保 API 达到其预期的质量和纯度要求所必要的活动。所有与质量相关的活动皆应制度化和文件化。

2.13 应设独立于生产部门的质量部门，来履行质量保证（QA）和质量控制（QC）的职责。QA 和 QC 岗位可以单独设置，也可以是同一个人或同一个小组，这取决于机构的结构和规模大小。

2.14 应当指定授权放行中间体和 APIs 的人员。

2.15 所有与质量有关的活动皆应及时记录在案。

2.16 任何偏离既定规程的偏差都应记录并加以解释。对于关键性偏差应进行调查，并

记录调查过程和结果。

2.17 除非另有规定（例如，10.20 节所述的在待验状态下的放行或在评价中的原料或中间体），在质量管理部门未作出满意的评价之前，任何物料不得出厂或使用。

2.18 应当建立相关规程，确保责任管理部门能及时得到有关药政部门的常规调查、严重 GMP 缺陷、产品缺陷及相关的活动（如质量投诉、召回、药政活动等）方面的通知。

2.2 质量部门的职责

2.20 质量部门应参予所有与质量相关的事务。

2.21 质量部门应审核和批准所有与质量相关的文件。

2.22 应设立独立的质量部门，其主要职责不得授权。应书面描述质量部门的职责，包括但不限于以下条款：

- 1 放行或拒绝所有的 APIs，放行或拒绝不在本企业控制范围内的中间体。
- 2 制订一套放行或拒绝原料、中间体、包装材料、标签材料的规章制度。
- 3 在 API 出厂前审核已完成的每批产品关键步骤的生产和实验室质量控制记录。
- 4 确保重大偏差进行了调查并已解决。
- 5 批准所有的质量标准和主生产指令。
- 6 批准所有影响中间体或 APIs 质量的规程。
- 7 确保内部审计（自检）的执行。
- 8 批准中间体和 API 的合同生产企业。
- 9 批准对中间体和 API 的质量有潜在影响的变更。
- 10 审核和批准验证方案和报告。
- 11 确保与质量相关的投诉的调查和解决。
- 12 确保使用有效的规章制度维护和校正关键设备。
- 13 确保物料已进行了适当的检测并出具结果。
- 14 确保具有能支持 APIs 和/或中间体的复检期和有效期的稳定性数据。
- 15 执行产品质量回顾（详见 2.5 节）

2.3 生产活动的职责

应以书面形式描述生产活动的职责，包括但不限于以下条款：

- 1 根据书面规程起草、审核、批准和分发中间体或 APIs 生产的操作说明。
- 2 按照已获批准的操作说明生产 APIs 和中间体。
- 3 审核所有产品批记录，确保已全部完成并有签字。
- 4 确保报告和评价所有的生产偏差，确保所有重大偏差得到调查并记录结论。
- 5 确保清洁生产设施，必要时进行消毒。
- 6 确保进行必要的校正并保持记录。
- 7 确保厂房和设备得到维护并记录。
- 8 确保验证方案和报告得到审核并批准。
- 9 评估有关产品、工艺及设备的变更申请。
- 10 确保新的和改进后的（必要时）厂房和设备得到确认。

2.4 内部审计（自检）

2.4 为了检验和 APIs 的 GMP 规则的一致性，应根据已批准的计划进行定期的自检。

2.41 须对检查结果和纠正措施登记备案，并向企业的管理负责人员汇报。获得批准后的整改措施应及时有效地完成。

2.5 产品质量回顾

2.50 为了验证生产过程的一致性，应对 APIs 进行定期的质量检查，一般情况下，这种检查应每年进行一次并登记备案且至少应包括如下内容：

- ✓ 回顾关键的过程控制和关键的 API 测试结果。
- ✓ 回顾未能符合质量标准的所有批次。
- ✓ 回顾所有严重偏差或违规行为以及相关的调查。
- ✓ 回顾分析方法和生产过程中的所有变更。
- ✓ 回顾稳定性监测的结果。
- ✓ 回顾所有与质量有关的退货、投诉和召回。
- ✓ 回顾整改措施的适当性

2.51 应评价回顾的结果，并决定是否进行整改或再验证。记录整改活动的原因，应及时有效地完成既定的整改活动。

3 人员

3.1 员工资格

3.10 应有足够数量的经过适当教育、培训和/或有经验资质的人员从事和监督中间体和 APIs 的生产。

3.11 应以书面形式明确所有从事中间体和 APIs 生产的人员的职责。

3.12 应由有资格的人员定期培训，且应至少包括员工从事的和 GMP 规定相关的特定操作。培训记录应存档，定期对培训进行评价。

3.2 个人卫生

3.20 员工应具有良好的卫生和健康习惯。

3.21 员工应穿戴适合于他们所从事的生产活动的洁净服装，并定期更换。应穿戴防护衣物以保护头、脸、手和臂部，以防污染中间体和 APIs。

3.22 员工应避免直接接触中间体或 APIs。

3.23 应有和生产区域相分离的专门区域供吸烟，吃饭、饮水和贮存食物。

3.24 传染病患者或提标有伤口者不得从事危及 APIs 质量的工作。在任何时候，具有某一明显疾病或外伤的任何人（医学检查或检测检查中发现）不得从事其健康状况会对 APIs 的质量有负面影响的活动，除非其健康状况已经恢复，或有资质的医务人员确认其工作不会影响 APIs 的安全和质量。

3.3 顾问

3.30 生产和进行中间体或 APIs 控制的顾问应有足够的教育、培训和经验，以对所受聘的专业提出建议。

3.31 应保留这些顾问的姓名、地址、资格和提供服务的类型。

4 厂房和设施

4.1 设计和建造

4.10 根据生产的类型和步骤，选择、设计和建造用于生产中间体和 APIs 的厂房和设施，以确保使之适合于清洁、维护和操作。设备的设计应尽可能地减少污染。当中间体和 APIs 有微生物检查项目时其设备应设计合理以尽可能避免接触控制菌。

4.11 厂房和设施应有足够的空间，按次序摆放设备和物料，以避免混淆和污染。

4.12 当设备本身可提供足够的自我保护（如关闭或有一定的密闭系统），这样的设备可放于室外。

4.13 应合理设计通过厂房和设施的人流和物流，以避免混淆和污染。

4.14 应划定特定的区域或建立其它的控制措施，以供下列活动：

- 接收、鉴别、取样、来料的待验、等待放行或拒绝
- 中间体和 APIs 的放行和拒绝前的待验。
- 中间体和 APIs 的取样。
- 被拒绝物料进行进一步处理前（如退货、返工或销毁）的保管。
- 放行物料的贮存。
- 生产操作。
- 包装和标识过程。
- 实验室操作。

4.15 应为员工提供足够的、清洁的盥洗设施，这些洗手设施应配备冷热水、肥皂或洗洁剂、干手机或一次性手巾，盥洗设施应和生产区域分开但又便于到达。必要时应提供淋浴和/或更衣室。

4.16 一般情况下,实验区域/操作应和生产区域分离。有些实验区域，尤其是用于过程控制的区域可以在生产区内，条件是生产区的操作对实验测量的精确性没有负面影响，实验室和其工作也不对生产过程或中间体或 API 有负面影响。

4.2 公用设施

所有可能影响产品质量的公用设施（如蒸汽、气体、压缩空气，以及加热、通风和空调系统），都应该确定后方可使用并适当监测，超出规定限度时应处理，应留有这些工程设施的图纸。

4.21 应根据情况，提供充分的通风、空气过滤和排气系统。这些系统在设计和建造时应考虑最大限度地防止污染和交叉污染的可能性，并应有与控制生产阶段的空气压力、微生物（如果合适）、灰尘、湿度和温度相适用的控制设备。尤其应注意 APIs 暴露于环境中的那些区域。

4.22 如果空气再循环到生产区域，应采取适宜的措施控制污染和交叉污染的危险。

4.23 永久性安装的管道应有适宜的标识。这可以通过标识各类管道、查看文件、查阅计算机控制系统或用其他替代的方法来完成。管道的安装应避免中间体或 API 受污染。

4.24 排水管应有足够的尺寸，并应有气闸或一个合适的装置以防回流。

4.3 水

4.30 APIs 生产中使用的水应满足其用途的要求。

4.31 除另有规定外，生产过程中所用的水至少应满足世界卫生组织（WHO）关于饮用水质量的指南。

4.32 如果饮用水不能足以确保 API 的质量，需要建立更为严格的化学和/或微生物水质标准，应当制定关于水的物理/化学特性、微生物总量、控制菌和/或内毒素的适宜标准。

4.33 生产企业为了获得达到规定质量的水而对生产过程中使用的水进行处理时，应验证处理过程且在适当的范围内监测处理过程。

4.34 如果非无菌的 API 的生产企业声称或意欲将其产品进一步用于生产一种无菌药品（医疗用品），应当监测并控制最后的分离和纯化步骤中的水的微生物总量、控制菌和内毒素。

4.4 限制

4.40 生产高敏感性的药物，如青霉素类或头孢类药物等，应采用专用的生产区域，包括设施、空气处理设备和/或工艺设备。

4.41 当生产含有传染性或高药理活性或毒性的物质时（如一些类固醇类或细胞毒性抗癌药物），应考虑使用专用的生产区域，除非建立了经验证的灭活和/或净化过程并得以保持。

4.42 应建立和执行适宜的措施，防止由于人员、物料等在不同的专业区域内流动而造成的交叉污染。

4.43 高毒性的非药用物质，如除草剂、杀虫剂的任何生产活动（包括称重、研磨或包装）都不应使用生产 APIs 所使用的厂房和/或设备。这些高毒性的非药用物质的处理和贮存应与 APIs 分开。

4.5 照明

4.50 所有的区域皆应有充足的照明，以便于清洁、维护和正确地操作。

4.6 污物和废料

4.60 厂间内外和临近区域内的污物、废弃物和其它物质（比如，生产过程中的产生的固体、液体或气体副产品）应当及时处置在安全、卫生的容器中。存放废弃物的容器或管道应当有明确的标识。

4.7 卫生和维护

4.70 用于生产 APIs 和中间体的厂房应得到合理的维护、维修并保持清洁的状态。

4.71 应当建立书面的规程以分配卫生工作的职责，并写明对于厂房设施和设备的清洁计划、方法、设备和材料。

4.72 必要时，还应对灭鼠剂、杀虫剂、抗菌剂、熏蒸消毒剂和清洁卫生制剂的使用建立书面规程，以防止对设备、原料、包装标签材料、中间体和 APIs 的污染。

5 工艺设备

5.1 设计和建造

5.10 用于中间体和 APIs 生产的设备的设计、尺寸和放置应当符合其使用、清洁、消毒（如有必要）和维护各项要求。

5.11 设备的制造应确保其与原料、中间体或 APIs 直接接触的表面不会影响中间体或 APIs 的质量。

5.12 生产设备应该只能在经过验证的操作范围内使用。

5.13 中间体或 APIs 生产中的主要设备(比如反应罐、贮存容器)和永久性安装的生产管线应当有合适的标志。

5.14 任何与设备操作有关的物质诸如润滑剂、加热液和冷却剂均不得与中间体或 API 发生直接接触，以防影响其质量。若有此类情况发生，应当对其进行评估以确保对物料无本质性影响。如有可能应采用食用级的润滑剂和润滑油。

5.15 应尽量使用封闭或密闭的设备。当使用开放性设备或设备处于开放状态时，应当采取适当的预防措施将污染的危险性降至最低。

5.16 应当保存一套设备和关键装置（比如仪器和公共设施）的图纸。

5.2 设备的维护和清洁

5.20 对于设备的预防性维护应当建立计划和规程（包括职责的分配）。

5.21 对于设备的清洁及其清洁后用于中间体和 APIs 的生产应当建立书面的操作规程。其

中应有足够的细节以能使操作者对每一型号的设备清洁有重现性和有效性。这些规程应当包括以下内容：

- 设备清洁工作的职责安排。
- 清洁计划，必要时包括消毒计划。
- 清洁方法和材料的详细描述，包括清洁剂的稀释。
- 设备各部件的拆装指导以确保对其进行合适的清洁。
- 对于以往批号标识的除去或涂去的操作说明。
- 防止已清洁的设备在使用前被污染的操作说明。
- 如果可能，临用前对设备清洁度的检查
- 在合适的情况下，确立设备使用完毕至设备清洁之间的最长允许间隔时间。

5.22 设备和器具应当得到清洁、存放，必要时需要杀菌和清毒以防止由于污染或残留物对中间体或 APIs 的质量产生影响。

5.23 当设备用于连续生产或用于同一中间体或 API 批号的规模生产时，应按合理的时间间隔对设备进行清洁以防由累积或遗留引起的污染（比如降解物或微生物水平超标）。

5.24 非专用设备在生产不同物料之间应当进行清洁以防交叉污染。

5.25 对于残留物的可接受标准、清洁方法和清洁剂的选择应当明确并加以验证。

5.26 应当用合适的方法对设备的部件和清洁状态进行标识。

5.3 校验

5.30 用于控制、称取、量取、监控和检测的各种设备对保证中间体或 APIs 的质量十分重要，应当按照已建立的计划和书面的操作规程进行校验。

5.31 仪器设备的校验应当尽可能使用可溯源的标准物质进行。

5.32 校验记录应当加以保存。

5.33 关键设备的当前校验状态应当明确。

5.34 经校验不合格的仪器不得使用。

5.35 若重要仪器校验发现存在偏差，应对其进行调查研究，以确定自最近一次的合格校验以来，这些偏差对中间体或 APIs 的质量是否有影响。

5.4 计算机化系统

5.40 与 GMP 相关的计算机化系统应当进行验证。验证的深度和广度取决于计算机应用的范围、复杂性和重要性。

5.41 应有必要的安装和操作方面的验证以证明软硬件能胜任所指定的工作。

5.42 使用已经符合要求的商业软件不要求同样水平的验证。若一套系统在安装时未经验证，在有合适的文件证明时，可对其进行回顾性验证。

5.43 计算机化系统须有足够的控制方法以防止未经授权的对数据库的进入和更改。应有防止数据丢失的方法（如关机或未保存引起的丢失）。对任何数据更改、前一次的操作、更改人和时间都应当有记录。

5.44 计算机的操作和维护应当有书面的操作规程。

5.45 当手工输入重要数据时，须有一个附加的检查以确保输入的正确性。这可由另一操作者或由系统自身完成。

5.46 由于计算机化系统差错影响了生产质量、实验结果或记录可靠性，须记录并加以调查。

5.47 计算机化系统应根据变更程序进行相应的变化，这种变化须经正式授权、存档和检测，系统的软硬件和其它任何部件的修改和升级的所有情况均应加以记录。该记录应证明系统保持在经验证的状态。

- 5.48 若系统的崩溃和失误会导致记录的永久性遗失，则应提供一个备份系统。对于所有的计算机化系统应建立确保数据安全的保护措施。
- 5.49 除计算机之外，也可采用另外方法对数据进行保存。

6 文件和记录

6.1 文件系统和质量标准

- 6.10 所有与中间体和 APIs 生产有关的文件的起草、审核、批准、和发放应按照书面的操作规程进行，文件可以是书面或电子形式。
- 6.11 所有文件的分发、修订、撤销和收回须有记录。
- 6.12 对所有文件的保存应当建立一套规程（比如：研发历史报告、规模放大报告、技术转移报告、工艺验证报告、培训记录、生产记录、控制记录和分发记录），文件的保留时间应当明确。
- 6.13 所有的生产、控制和发货记录的保留期至少到该批产品的其失效日期之后一年。对于有复验期的 APIs，记录须保留至该批样品发完货后三年。
- 6.14 当填写有关记录时，应在做完相关的工作之后立即在相应的位置对所做的工作进行永久性的记录并明确执行操作的人员。记录的更改须有签名和更改日期并使原记录清晰可见。
- 6.15 在文件的保留期内，其原件或复印件应置于其记录内容所相关的易于达到的地点。也可以通过电子或其它的方法随时取得相关的文件。
- 6.16 质量标准、操作说明、操作程序和记录等的保存既可以是原件的形式，也可以是真实副本形式，如照片、微缩胶片、单片缩影胶片或其它一些真实的复制形式。当采用诸如微缩照相或电子记录等复制方法保存文件时，应随时准备好相关的查阅设备和拷备的方法。
- 6.17 应制订有关原材料、必要的中间体、API 和标签包装材料的书面的质量标准。另外，质量标准也应适用于特定的其他物质，例如工艺辅助材料、垫圈，或其它用于 APIs 或中间体生产的、可能对质量产生重要影响的材料。对于生产过程控制应建立书面认可标准。
- 6.18 如果在文件中使用电子签名，应确保其真实性和安全性。

6.2 设备的清洁和使用记录

- 6.20 主要设备的使用、清洁、消毒和/或灭菌以及维护等记录应当包括日期、时间（如有必要）、产品名称和使用该设备的各批产品的批号，以及进行清洁和维护的人员。
- 6.21 当设备专用于生产某一种中间体或 API 且中间体或 API 的批号是按照一定的序列时，则不必建立单独的设备使用记录。当使用专用的设备时，使用、清洁和维护记录既可以是批记录的一部分，也可以单独保存。

6.3 原料、中间体、API 的标签材料和包装材料的记录

6.30 这些记录应当包含以下内容：

- 每次到货的每批原材料、中间体或 API 的标签材料、包装材料的生产商的名称、识别和数量；供应商的名称，控制号（如果了解）或其它能确定身份的代码，接收单上的代码；接收日期。
- 物料的检测或检查结果及结论。
- 物料使用的跟踪记录
- API 的标签和包装是否符合有关质量要求的检验和审核记录。
- 对原料、中间体或 API 标签、包装材料拒绝的最终决定。

6.31 已批准的标签样张应当保留，以用于与已发放的标签进行比对。

6.4 主生产指令（主要生产和控制记录）

6.40 为了保证批与批之间的一致性，每一种中间体和 API 的主生产指令应当由专人起草、记录日期和签名并由质量部门的另一人员校对、记录日期并签名。

6.41 主生产指令应当包括

- 所生产中间体和 API 的名称，如果可行的话应有该文件的识别码。
- 原材料和中间体的列表，上面所列的名称或代码足以明确其任何特殊的质量属性。
- 所使用的每一批原材料和中间体的用量或比例的精确清单，包括计量单位。当用量不固定时，应包括每批产品规模的计算和比例折算。用量的变化应当得到论证。
- 产品生产地点以及主要使用设备。
- 详细生产说明应包括以下内容：
 - 操作顺序
 - 所用工艺参数的范围。
 - 取样指导和生产过程控制，以及它们的必要的接受标准。
 - 如果适用，整个操作过程和/或每个步骤完成所用的时间。
 - 在一定的操作过程或时间下预期收率范围。
- 如果适用，应遵守的特殊注意事项和预防措施，或其相关的参考文件。
- 如果适用，为确保产品适用性的存放说明，包括标签包装材料以及带期限的特殊贮存条件。

6.5 批生产记录（批生产和控制记录）

6.50 每一批中间体和 API 都应有批生产记录，它应包括与其生产和控制有关的所有信息。批生产记录在执行之前应当经过检查以确保它是主生产指令的正确版本和清晰的复制件。如果批记录来源于某个主文件某一独立的部分，它应有对相关原件的说明。

6.51 这些记录应当用单独的批号或识别号加以编号，使用时应记录日期并签名。在连续生产的情况下，在最终批号确定之前，产品代码及其日期和时间可以作为产品的唯一识别号。

6.52 批生产记录中每完成一步主要的事项、操作记录应包括：

- 日期，必要时还有时间。
- 所使用主要设备（如反应罐、干燥器、研磨机等）的标识。
- 每一批次的具体特征，包括原材料、中间体或生产过程中使用的返工物料的重量和体积和批号。
- 关键工艺参数的实际结果记录。
- 所有进行的取样操作。
- 参加每一步关键工艺的人员的签名以及直接监督者或检查人员的签名。
- 生产过程控制中和实验室检测的结果。
- 在一定步骤和时间下的实际产量。
- 中间体和 API 的包装和标识说明
- 购买的标签的样张。
- 任何偏差的记录、所进行的评价、有关的调查记录（如果可能），或单独存放的参考材料。
- 放行检验的结果

6.53 应当制定并执行相关的书面程序，对关键偏差、或不符合质量标准的某一批次的中间体或 API 进行调查。这种调查还应延伸到可能与该不合格或偏差相关联的其他批次。

6.6 实验室控制记录

6.60 实验室记录应包括为确保产品符合其质量要求所进行的所有试验的完整数据，包括检查

和测定，具体如下：

- 所收到的待检样品的描述，包括物料名称或来源、批号或其它的识别代码、取样日期、必要时还包括收到样品的量和收样日期。
- 所进行的每一种检验方法的说明或参考文献。
- 按测定方法所述的要求进行的称取或计量样品；标准品、试剂和标准溶液的制备和检测的数据和交叉参照。
- 每一个检验中所有的原始数据的记录，以及来自于仪器的图表、图谱，适当标识所分析的特定物料和批号。
- 与检验相关的所有计算过程的记录，包括，例如计量单位、换算因子和等量因子。
- 检验结果与接受标准比较的结论。
- 检验者签名和试验日期。
- 对原始记录的准确性，完整性和是否符合规定进行复核的人员的签名和日期。

6.61 以下情况须有完整记录：

- 对已建立的分析方法的任何更改。
- 实验室仪器、设备、仪表和记录装置的定期校验。
- API 的所有的稳定性试验。
- 检验结果超标事件（OOS）的调查。

6.7 批生产记录审核

6.70 对批生产记录和实验室检验记录的审核和批准应当按照已建立的书面的规程进行。该规程应包括包装和贴签在内的有关内容，以确定每一批次的中间体或 API 在放行或分发之前其质量符合已建立的质量标准。

6.71 在一批 API 放行或分发之前，应由质量部门人员对其关键步骤的批生产记录和实验室控制记录进行审核和批准。非关键步骤的生产和实验室控制记录可随后由有资质的生产人员或其它部门的人员进行审核。

6.72 在某个批次放行之前，所有偏差、调查和不合格报告皆应作为批记录的一部分进行审核。

6.73 质量部门可以授权生产部门放行中间体，但那些运往企业控制范围之外的中间体除外。

7 物料管理

7.1 控制通则

7.10 对于物料的接收、鉴别、待验、存放、搬运、取样、检测、接受或拒绝均应有书面的规程。

7.11 中间体或（和）API 的生产者应当拥有一个评估系统，对主要原料的供应商进行评估。

7.12 物料应当按协议标准从由质量部门核准的一个或多个供应商处采购。

7.13 如果供应商不是关键物料的直接生产者，则中间体和/或 API 的生产商应当知道该直接生产者的名称和地址。

7.14 主要原料供应来源的变更应当按照第 13 节，即变更控制的有关要求进行。

7.2 接收和待验

7.20 收到物料尚未验收前，应当目视检查物料的每一个包装容器或一组包装容器的其标签是否正确（包括当供应商所用名称与物料生产者名称不同时的相互关系）、容器是否受损，封口是否破裂以及有无人为破损或污染的迹象。物料应当存放在待验区，直至它们被取样、检查或进行适当的测试，并放行使用。

7.21 在新到的物料与现有的物料混合之前（比如溶剂或库存物品），应当鉴别物料是否正确，

必要时进行检验后放行。应有相关的操作规程以防止错误地将新到物料与现有物料混淆。

7.22 如果大批量的送货是装在非专用的大箱内，应当确保没有交叉污染。这种保证方法可以是以下的一种和多种：

- 清洁证明。
- 痕量杂质的检测。
- 供应商的审计。

7.23 大型贮存容器及其配套的复式接头、进料和出料管线应当合理标识。

7.24 物料的每个或每一批容器应当有唯一代码、批号或接收号等。这个数字须在每批号的物料处置时加以记录。应当有一个能对每批物料的状态进行识别的系统。

7.3 进厂生产物料的取样和检测

7.30 除了 7.32 条款中所描述的材料之外，其它任何一批材料都应当经过至少一项检测以定性。假如生产者有一套评价供应商的系统，供应商的检验报告可用来代替其余检测。

7.31 供应商的批准书应当包括一个能够提供足够证据的评估（如以往的质量记录），以确保生产商能持续提供符合质量标准的物料。在减少厂内检测项目之前应至少进行 3 个批次的全检。尽管如此，作为最低要求，在适当的时间间隔应进行全检并将结果与供应商的检验报告比较。应定期检查检验报告的可靠性。

7.32 对于工艺辅助材料、有害或高毒性原材料、其它特殊材料或者在公司质量控制范围内转移到其它部门的材料，如果已有其生产商提供的符合要求的检验报告，则可免作检测，这些材料的免检应得到论证并记录在案。对容器、标签和批号记录进行目测检查有助于鉴别这些物料。对这些物料不作现场测试应当说明理由，并记录在案。

7.33 取样应有代表性。取样的方法应明确抽取容器的数量、取样位置、每一个容器的抽样量。应根据物料的重要性、物料的变化、供应商以往的质量记录和检测所需的量来考虑抽取容器的数量和取样量。

7.34 取样应当在规定的地点并按照有关规程进行，以防被抽样品被污染以及对剩余材料的污染。

7.35 应当小心开启被抽取样品的容器，取样后重新关闭。应在容器上做标志以表明其曾被取样。

7.4 贮存

7.40 物料须妥善处理和保存以防止降解、污染和交叉污染。

7.41 贮存在纤维桶，袋和箱内的物料不能直接放在地上，如有必要应保留适当的空间以便于清洁和检查。

7.42 物料应当在对其质量没有不良影响的条件和时限内贮存，并进行正常控制，做到先进先用。

7.43 某些保存在合适容器内的材料可以存放在户外，但应当做到识别标签清晰可见，并在开启和使用前对容器进行合理的清洁。

7.44 被拒绝的物料须有标识并由隔离系统控制以防止它们未经允许而用于生产。

7.5 再评价

7.50 在必要时应对材料进行再评价，以确定是否可以被使用（例如：存放时间过长或暴露在热、湿环境中）。

8 生产和过程控制

8.1 生产操作

8.10 用于生产中间体和 API 的原材料应在合适的条件下称量或计量，以确保对其使用没有影响。称量和计量仪器的精确度应符合其使用的要求。

8.11 当一种物料被分出来一部分以备后用，其存放容器应当合适，其标识内容应包括：

- 物料名称和/或代码。
- 接收或控制号。
- 新容器中存放的重量或体积
- 如果适用，再评估日期或复验期

8.12 关键工艺步骤的称重、计量或分装操作应当有监督或有相应系统来控制。在使用前，生产人员应确认将用于生产中间体或 API 的物料是否与批记录所记录的一致。

8.13 其它关键的操作也应当有监督或通过相应的系统来控制。

8.14 应在生产工艺指定的步骤比较实际收率和预期收率。预期收率的范围是建立在以往的实验室规模、放大的规模或正式生产规模的数据的基础上。应对与关键步骤有关的产量出现的偏差进行调查以确定它们是否会对最终的产品质量产生潜在的影响。

8.15 任何偏差都须记录并进行解释。任何重要的偏差均应进行调查。

8.16 设备主件工作状态应当显示在设备的独立部件上或以文件形式、计算机控制形式等其它方法加以显示。

8.17 对需要进行返工或再处理的物料应进行适当的控制，以防未经允许而被使用。

8.2 时间限制

8.20 如果主生产指令（见 6.41 节）中有时间限制，就应当执行这些限制以确保产品的质量，如有偏差，则应记录并评估。当进行有目标值的操作时（如调 pH 值、氢化、干燥至符合预定标准等），时间限制也可能不合适，因为其反应或操作步骤的完成取决于过程取样及其检测结果。

8.21 供进一步生产用的中间体须存放在合适的条件下以确保它们适用于生产。

8.3 生产过程中的取样和控制

8.30 应当建立书面的规程以监控生产的进展和控制那些影响中间体和 API 质量指标的操作步骤的执行。生产过程控制及其接受标准应当建立在来源于研究阶段的材料和历史数据的基础之上。

8.31 接受标准和检验的范围及种类可以取决于所生产的中间体或 API 的本身特性、所进行的反应或步骤以及这些步骤引起的对产品质量的影响程度。对于前期的操作过程可用非严格的生产过程控制，而对于后期的操作过程则应采取严格的质量控制（如分离，纯化等步骤）。

8.32 关键的生产过程控制（和关键步骤监控），包括控制点和方法，应有书面规程并由质量部门批准。

8.33 生产过程控制可由有资格的生产部门的人员进行，生产过程调节可以在事先不经质量部门批准的情况下进行，只要该调节的程度在由质量部门批准的预先设定的限度之内。所有的试验和结果均须完整记录，并作为批记录一部分。

8.34 书面的规程应当说明生产过程的物料、中间体和 API 的取样方法。取样计划和操作应当建立在科学合理的取样实践基础上。

8.35 生产过程控制的取样应当按照确立的程序进行，防止被抽样品和其它中间体或 API 受到污染。应当建立程序以确保收集后样品的完整性。。

8.36 以工艺监控和/或调节工艺为目的而进行的测试过程中出现的检验结果超标事件（OOS）通常情况不需要作调查。

8.4 中间体或 API 的混批

8.40 本文中“混合”的定义是指将符合相同质量标准的物料混合在一起以生产出均匀的中间体或 API 的过程。生产过程中来源于单一批次的混合（如同一批次结晶中的几次离心的收集）或者将几个小批号混合以供进一步生产是被视为生产过程的一部分，而非这里所指的“混合”。

8.41 为了符合质量要求，不合格批次不得与其它批次混合。每一个将被用于混合的批次均须是按照确定规程生产的、并且已被分别检测是符合质量要求的。

8.42 可以接受的混合操作包括但不限于以下的基本内容

- 将小的批次混合以增加批量。
- 将相同中间体或 API 的尾料（例如，分离出的相对较少的量）混合成一个批次。

8.43 应当对混合过程进行足够的监控和记录，如有必要混合批次须经检测，以符合确定的质量要求。

8.44 混合过程的批记录应当遵循被混合的每个批号的可溯源性。

8.45 当 API 的物理性质非常重要时（比如，用于固体口服制剂或混悬液的 API），混合操作须经验证以证明混合批的同质性。验证过程应当包括对可能受到混合过程影响的相关特性的检验（如粒径分布、松密度和压实密度等）。

8.46 如果混合对稳定性可能产生影响，应当对最终的混合批进行稳定性试验。

8.47 混合批号的有效期或复验期应当根据混合物中最早的尾料或批次的生产日期决定。

8.5 污染控制

8.50 如果有充分的质量控制，同一中间体或 API 中的残留物料可以在其后续批号之间转移/残留。比如粉碎机的残渣粘附于壁上、遗留在离心管内的湿结晶的残留层、生产过程中将液体或结晶从操作容器转移到下一步操作时的残留。这些残留过程不允许产生降解产物遗留或微生物污染，以免影响杂质谱。

8.51 生产操作应当足够防止中间体或 API 被其它物质污染。

8.52 纯化以后的 API 的操作应当有预防措施以避免污染。

9 API 和中间体的包装和贴签

9.1 通则

9.10 对于包装和标识材料的接收、鉴别、待验、抽样、检验和/或测试、放行和处理等须有书面规程加以描述。

9.11 包装和标识材料应当符合既定的质量标准。不符合质量标准的材料应当加以拒绝，以防对其不恰当的使用。

9.12 应当保留每一批标识和包装材料的有关其接收、检查或检测，以及是否被接受或拒绝的记录。

9.2 包装材料

9.20 容器应当对中间体或 API 在其运输和建议的贮存期间可能产生的损坏或污染提供足够的防范。

9.21 包装容器应当被清洁，如果中间体或 API 有要求，还应当进行消毒处理，以确保能适应其最终用途。这些容器应无反应活性、加和性或吸附性，以避免改变中间体或 API 的质量，使其超出质量标准的限度。

9.22 如果容器被重复使用，应当按有关操作规程加以清洁，并除去或掩盖所有以往的标识。

9.3 标签的发放和控制

9.30 只有被授权的人员才可以进入标签存放区域。

9.31 应当按规程对标签的发放、使用和回收的数量加以核对，以比较贴于容器上的标签和发放的标识的数量是否有差异。若有差异须调查，调查应当由质量部门核准。

9.32 所有含有批号数字的多余标签或其它与批号相关的标识均应销毁。回收的标识应当安置保存在一个容器中以防混放并加以识别。

9.33 过时和过期的标签应当被销毁。

9.34 应控制用于打印标签的设备，以确保所有标签打印形式符合批生产记录的要求。

9.35 发放给某一批号的打印好的标签应当经仔细检查核对是否正确，是否符合生产指导说明的原件的有关要求。检查的结果须存档。

9.36 在批生产记录中应当包括标签的样张。

9.4 包装和贴签操作

9.40 应当有成文的操作规程以确保包装材料和使用的标签的正确性。

9.41 贴签操作须合理设计以防混淆。不同中间体或 API 的贴签应加以隔离。

9.42 中间体或 API 的容器上的标签应当包括确保质量的关键资料，如名称或识别代码、产品批号和贮存条件。

9.43 如果中间体或 API 将被运往生产者的管理范围以外的地方，其标签中应包括生产者的名称、地址、数量、特殊的运输条件和任何法律上的要求等。有有效期的中间体或 API，其有效期应标明在标签和检验报告中。有复验期的中间体或 API，复检日期同样应标明在标签和检验报告中。

9.44 包装和贴签设备在临用前应进行检查，以确保与该次操作无关的任何材料已被移走。这项检查须记录在批生产记录、设备日记或其它文档系统中。

9.45 已包装和贴签完毕的中间体或 API 须经检查以确保该批容器和包装的标识的正确性。这项检查应作为包装操作的一部分。这些检查的结果应记录在批生产记录或控制记录中。

9.46 对于运往厂区以外的中间体或 API 应当被密封。如果其封口有破损或遗失，接收者会注意到其内容物被调换的可能性。

10 贮存和分发

10.1 入库规程

10.10 应当拥有适合所有物料存放条件（比如，必要的温度和湿度控制）的设备，应当记录对保持物料特性至关重要的贮存条件。

10.11 除非另有一套可以防止待验、拒绝，退货或收回的物料被错误或未经允许使用的系统，应有单独的存放区域供以上物料的暂时存放，直至得到进一步处理的决定。

10.2 分发规程

10.20 APIs 和中间体在被质量部门放行以后，只能被分发至第三方。在经质量控制部门授权并有必要的控制措施和记录的情况下，待验中的 API 和中间体可以移交给属于该企业控制范围之内的另一部门。

10.21 API 和中间体的运输方式不得对其质量有不利的影响。

10.22 API 或中间体的特殊运输或贮藏条件须在其标签中加以说明。

10.23 生产商应当确保协议承运商（承包人）了解所承运 API 或中间体的适宜运输和贮藏条件并按章执行。

10.24 应当建立一套有效的机制，使所发放的每一批中间体和/或 API 易于被召回。

11 实验室管理

11.1 控制通则

11.10 独立的各质量部门须配备与其责能相适应的足够的实验室设施。

11.11 取样、检测、批准或拒绝物料以及实验数据记录和存放应按书面的操作规程进行。实验记录的保存应符合第 6.6 节的有关规定。

11.12 所有的质量标准、抽检计划和检验规程应当科学、合理，以确保原材料、中间体、APIs 以及标签材料和包装材料符合确定的质量和/或纯度标准，质量标准和检验规程应当与注册和申报的内容一致。在注册和申报的内容以外，可以有附加的质量标准。质量标准、抽样计划、检验规程及其变更须由合适的机构起草并由质量部门审核和批准。

11.13 应根据 APIs 的接受标准及其生产工艺建立合理的质量标准，该质量标准应当含有杂质检查项（如有机杂质，无机杂质和残留溶剂）。如果某 API 有微生物限度的要求，应建立合理的细菌总数和控制菌的检验标准并加以执行。如某 API 有细菌内毒素检查项，应建立合理检测限并加以执行。

11.14 应当严格执行实验规程，并随时记录所进行的操作。须对任何与上述规程不符之处记录并加以解释。

11.15 须有一定的程序对任何超出标准范围的检测结果进行调查和备案。这一程序应当包括对数据的分析，是否存在实质性问题的评估，整改措施任务的分配和结论。任何对不符合超出标准范围结果的重新抽样和（或）复检须按一套书面的程序进行。

11.16 试剂和标准溶液的配制和标识须按书面的规程进行。分析试剂或标准溶液应适当使用“用至”日期。

11.17 应得到 API 生产所需的一级标准品。每一个一级标准品的来源均应记录在案，其贮存和使用应按照供应商推荐的条件和方式进行，并应加以记录。对于来源于官方认可单位且符合其贮存条件的一级标准品通常可直接使用而不必进行检测。

11.18 当无法从官方认可的单位得到标准品时，应制备“内部一级标准品”。应当对其进行必要的检测以确保一致性和纯度。这种检测应当记录在案。

11.19 二级标准品应当合理制备、鉴定、检测、批准和贮存。在每一批二级标准品初次使用前，应用一级标准品加以比对以确定其适用性。每批二级标准品应按照书面规程进行定期重新确认。

11.2 中间体和 API 的检测

11.20 对于每一批中间体和 API，应对其进行必要的检测以确定是否符合其质量标准。

11.21 对于每一种 API，通常应建立其杂质谱，以描述存在于按生产规程生产的代表性批次中的已鉴定杂质和未鉴定的杂质。该杂质谱应包含识别方式或一些定性分析特征（如保留时间）、所观察到的每一种杂质的范围和每一种已知杂质的分类（如有机物、无机物、溶剂等）。杂质谱通常与 API 的特性和生产过程有关。对于来源于中草药或动物组织器官的 API，通常不要求建立杂质谱。生物技术方面的有关问题在 ICH Q6B 中会有专述。

11.22 为了检测 API 因原材料、设备操作或生产工艺等的调整所带来的变化，应定期将其杂质谱与其注册的杂质谱或历史数据进行比对。

11.23 对于有微生物限度要求的每一批 API 和中间体应进行必要的微生物检测。

11.3 分析方法的验证—参见 12

11.4 检验报告

11.40 对于每一批待发的中间体或 API 应当出具真实可靠的检验报告。

11.41 检验报告中应提供中间体或 API 的名称、必要时包括其等级、批号和放行日期，对于有失效日期的中间体或 API，在其标签和检验报告中均应标明失效日期。对于有复验期的中间体或 API，应在标签和检验报告中标明其复验期。

11.42 应当列出根据药典或客户要求对 API 所进行的每一项检测，包括可接受的限度和所得到的具体数值结果（如果检验结果是数字结果的话）。

11.43 API 检验报告单应当由经质量部门授权的人员写明日期并签字，并标明原生产商的名称，地址和电话号码。如果检测是由重新包装企业或重新加工企业进行，其检验报告中应标明重新包装企业或重新包装企业的名称和地址、电话以及原始生产者的有关资料。

11.44 当以重新包装企业/重新包装企业、代理商或中间商的身份出具新的检验报告时，这些报告中应当标明进行检测的实验室的名称、地址、电话号码，同时应提供原始生产者的名称和地址、原始的检验报告的信息及其复印件。

11.5 APIs 的稳定性监测

11.50 应当按照预先设计的稳定性考察方案对 APIs 的稳定性特征进行监测，其结果应当用于确定适当的贮存条件和复验期或有效期。

11.51 稳定性试验的试验规程须得到验证并能反映 API 的稳定性。

11.52 供稳定性试验的样品应当保存在模拟上市的包装中。例如某 API 是以包装袋装入纤维桶的形式上市的，其稳定性试验的样品可以装在相同材料的包装袋并置于与上市包装桶的材料相近或相同的小规格的包装桶中。

11.53 通常应该对首次生产的前三批的上市批次的产品进行稳定性考察以确定其复验期或有效期。如果有以往的研究数据表明某 API 至少可以保持稳定二年以上，其供稳定性试验的样品批次可少于 3 批。

11.54 此后，每年至少抽取一批加入到稳定性试验计划中（除非当年不生产），并对其进行至少一年一次的检测，以确定产品的稳定性。

11.55 对于货架期较短的 API，其稳定性试验的频率应更高。比如，对于那些货架期在一年或更短的生物制品/生物制品以及其它的 API，在前三个月内应对其进行每月一次的稳定性抽样和检测，之后每三个月进行一次抽样和检测。如果已有的稳定性试验数据表明该 API 的稳定性不受影响，则可考虑不做某些特定时间间隔的稳定性试验（如 9 个月时的试验）。

11.56 如果可能，稳定性试验的存放条件应符合 ICH 有关稳定性试验的要求。

11.6 有效期和复验期

11.60 当一个中间体打算转移至生产商的物料管理系统控制范围以外、并规定了有效期或复验期时，应当有由稳定性信息来支持的有效期限或复验期（如公布的数据、测试结果）。

11.61 API 的有效期或复验期的确定应基于对其稳定性试验数据的评估。通常采用复验期，而非有效期。

11.62 如果满足以下条件，可以基于中试规模的批次来确定初步的 API 有效期或复验期：（1）中试批次采用的生产方法和规程是模拟用于商业生产规模的最终工艺；（2）中试 API 的质量可以代表商业化规模产品的质量。

11.63 供复验的样品须有代表性。

11.7 留样

11.70 留样的包装和存放是供将来对 APIs 的批次进行可能的质量评估之用，而不是为以后的

稳定性试验所准备。

11.71 每一批经适合标识的 API 样品的留样应留存至生产商所规定的有效期后一年，或该批样品发售以后三年，以较长时间为准。对于标有复验期的 API，其留样应留存至生产商全部销售该批样品后三年。

11.72 留样应保存在与 API 相同的包装中，或保存在比上市包装保护性更好的系统中。留样量应至少可供二次按药典标准的全检之用，若无药典标准则按质量标准的全检用量的二倍量来计算。

12 验证

12.1 验证策略

12.10 企业的验证总政策、目的和实施，包括生产工艺验证、清洁程序验证、分析方法验证、生产过程控制检测规程的验证、计算机化系统验证，以及负责设计、审核和为各验证阶段提供文件的人员，皆应有文件记录。

12.11 关键工艺参数/属性通常应在研发阶段确定，或根据历史数据确定，并应规定工艺参数可重复操作所必需的变化范围。它们应包括：

- 以产品的关键属性来定义 API。
- 确认有可能对 API 的关键质量属性产生影响的工艺参数。
- 确定日常生产和生产过程控制过程中每一个关键工艺参数的范围。

12.12 验证的范围应延伸至那些与 API 的质量和纯度至关重要的工艺操作。

12.2 验证文件

12.20 应当建立书面的验证方案，阐明如何进行特定工艺的验证。验证方案应由质量部门和其它指定部门审核并批准。

12.21 验证方案应当明确规定关键工艺步骤和接受标准、所要进行的验证的类型（例如：回顾性验证、前验证，同步验证）以及工艺运转的次数。

12.22 应当拟定一份交叉引用验证方案的验证报告，总结所得到的结果，对观察到的任何偏差进行评价，并得出合理的结论，其中应包括为纠正偏差而提出的整改措施。

12.23 任何与验证方案的偏离皆应记录在案，并作出合理论证。

12.3 确认

13.30 在启动工艺验证之前，应完成对关键设备和辅助系统必要的确认。确认通常通过下列活动的一种或多种来实现：

- 设计确认 (DQ)：证明设施、设备或系统的设计能与其使用目的相适应的书面证明。
- 安装确认 (IQ)：证明所安装调试的设备或系统符合设计要求，满足生产者提议和（或）使用者要求的书面证明。
- 运行确认 (OQ)：证明所安装调试的设备或系统在其设计的操作范围内能正常运行的书面证明。
- 性能确认 (PQ)：证明设备及其辅助系统在相互连接后，能按照既定的操作方法和要求重复、有效地执行其功能的书面证明。

12.4 工艺验证的方式

12.40 工艺验证 (PV) 是证明生产工艺步骤，在其既定的参数内，能重复有效地生产出符合预定质量标准和质量属性的中间体或 API 的书面证据。

12.41 工艺验证有三种实施方式。前验证是首选方式，但在某些情况下亦可采用其它方式。

各种实施方法的适用性将在下文中阐述。

12.42 第 12.12 节中所确定的所有 API 工艺步骤均须进行前验证。针对某一 API 的前验证应当在采用该 API 生产的药物制剂上市销售之前完成。

12.43 由于 API 的生产批次有限，或者 API 不经常生产，或者 API 生产所采用的已验证的生产工艺发生变更，在这些情况下，无法从连续生产中获得数据，此时可采用同步验证。在同步验证完成之前，只要对 API 批次进行了全面的监控和测试，这些批次可以放行并用于最终的药物制剂进行商业销售。

12.44 对于一些在原材料、设备、系统、设施或生产工艺方面发生变更，但未对 API 的质量产生显著影响的、完善的工艺，可以作为例外采用回顾性验证。此类验证可在以下几种情况下采用：

- 关键质量属性和关键工艺参数皆已确定。

- 已建立了合适的生产过程接受标准和控制。

- 除了操作人员失误或与设备适应性无关的设备故障外，未发生明显的工艺问题/产品不合格。

- 已经建立了现有 API 的杂质谱。

12.45 回顾性验证所选批次应当能代表考察期内所有批次的状况，其中应包括所有不符合质量标准的批次，并且有足够批次以确保工艺的一致性。留样样品种可被用于回顾性验证以获得必要的数据库。

12.5 工艺验证程序

12.50 工艺验证时的工艺运行次数取决于工艺的复杂性或所考虑的工艺变更的大小。对于前验证和同步验证，原则上应采用三个连续的完成批次，但有些情况下（例如复杂的 API 工艺或耗时很长的 API 工艺），需要增加验证批数以证明工艺的一致性。对于回顾性验证，一般应检查 10~30 批连续批次的数据库，以评估工艺的一致性，但如经证明合理，也可减少验证的批次。

12.51 在工艺验证研究期间，应对关键工艺参数进行控制和监测。与产品质量无关的工艺参数，比如某些为减少能耗或设备使用而进行调控的变量，可不在验证对象之列。

12.52 工艺验证应当证明每批 API 的杂质谱均在规定的限度之内。其杂质谱应与历史数据相似或更好，如有可能，与工艺开发确定的杂质谱，或供关键临床和毒理学研究的批次比较，应相似或更好。

12.6 对已验证的系统的定期审核

12.60 应对系统或工艺过程进行定期的评估，以确认它们仍然处于一个有效的工作状态中，当系统或工艺未发生显著性变化，且质量复查的结果表明该系统或工艺一直在生产符合质量标准的物料，通常不需要进行再验证。

12.7 清洁验证

12.70 清洁规程通常应经验证。一般而言，清洁验证应针对那些由于物料污染或遗留会对 API 质量有最大风险的情况或工艺步骤。例如，生产的前期阶段，可能不必对设备的清洁程序进行验证，因为其残留物会在以后的纯化过程中被除去。

12.71 清洁规程的验证应当反映真实的设备使用方式。如果同一设备用于多个中间体或 API 的生产，且采用相同的方法清洗，应当选用一种有代表性的中间体或 API 用于清洁规程的验证。应根据其溶解性、清洁的难度以及按效价、毒性或稳定性估算的残留物限度来作出选择。

12.72 清洁验证的方案应写明所清洁的设备、程序、物料、可接受的清洁水平、所监测和控制的参数以及分析方法。同时应指明所要得到样品的类型以及收集和标识的方法。

12.73 取样的方法应包括擦拭、冲洗或其它方法（如直接萃取），如何合适，同时检测可溶性和不溶性的残留物。所采用的取样方法应能对所取得的在清洁之后遗留在设备表面的残留物进行定量检测。有时，由于设备的设计或工艺的限制（如，管道的内表面、输送管线、小开口的反应罐或有毒物的处理、小型的复杂设备如微粉机和微型流化床），而使得产品粘附于不易触及的地方，此时，擦拭取样的方法就可能不可行。

12.74 应采用经验证的足够灵敏的分析方法来检测残留物或污染物。分析方法的检测限应足以检测到可接受水平的残留物或污染物。应建立方法的回收率要求。残留物限度应当切实可行、可证实、并针对毒性最高的残留物。限度的确定可根据 API 或其最毒组份的已知的药理、毒理或生理活性的最低限量来确定。

12.75 对于那些需降低 API 中微生物总数和内毒素总量的工艺，以及需要考虑此类污染的工艺（如用于生产无菌产品的非无菌 API），其设备的清洁/消毒研究应着重于微生物和内毒素的污染。

12.76 在验证以后应对清洁规程进行定期监控，以确保其在日常生产中的有效性。如果方便可行，设备的清洁度可用分析测试和目视检查来监控。目视检查能够发现那些用取样和/或分析检测不到的、集中在小面积上的严重污染。

12.8 分析方法的验证

12.80 分析方法应当进行验证，除非采用的方法在相关药典或其他认可的标准方法中有记载。所有使用的试验方法的适用性应当按照真实使用状况进行确认，并记录在案。

12.81 方法验证应当包括对 ICH 分析方法验证指南中关于特征性的考虑。分析验证进行的程度应当反映出分析的目的和 API 的生产工艺中的阶段。

12.82 在开始分析法的验证之前，须对分析设备进行必要的确认。

12.83 对已验证的分析方法的任何修改均须保留完整的记录。记录中应包括修改的原因和合适的数据，以证实采用修改后的方法得到的结果与已有的方法同样准确、可靠。

13. 变更控制

13.10 应当建立一套正式的变更控制系统，以评估可能影响 API 或中间体的生产和控制的所有变更。

13.11 对原材料、质量标准、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、以及计算机软件所进行的变更进行鉴定、记录、适当的审核和批准，均须提供书面的程序。

13.12 任何与 GMP 相关的变更的建议，其起草、审核和批准应由合适的部门组织进行并由质量部门审核和批准。

13.13 对于中间体或 API 的质量有潜在影响的变更建议须经评估。一个分类的程序可能有助于确定对变更评估所需的试验、验证和文件记录的程度。变更可以根据其性质和变更程度、及其可能对工艺产生的影响来分类（如，次要变更或主要变更）。为证明对一个已经验证的工艺变更的可行性，应当用科学的判断来决定什么样的附加测试和验证是适当的。

13.14 当实施经批准的变更时，应采取措施以确保所有相关的文件得到相应的更新。

13.15 变更实施以后，应对首批变更后生产或检验的产品进行评估。

13.16 须评估可能影响到复验期或有效期的关键变更。如有必要，变更后生产的中间体或 API 的样品应进行加速稳定性试验和/或列入稳定性考察计划。

13.17 若对原有生产和控制的变更会影响 API 的质量时，应将该变更告知相关的制剂生产商。

14 物料的拒收和再使用

14.1 拒收

14.10 须对不符合质量标准的中间体和 API 进行标识并隔离。这些中间体或 API 可按以下所述进行返工或重新加工，被拒收的物料的最终处理应有记录。

14.2 返工

通常，取不合格的中间体或 API 返回工艺过程，并且对其进行重结晶操作，或其它原有工艺步骤的必要的多种化学或物理处理步骤（如蒸馏、过滤、层析、研磨）是可以接受的。如果大部分批次均须进行返工，则应将这种返工作为其列入标准生产工艺的一部分。

14.21 若生产过程控制试验表明，某一步工艺反应不完全，须继续执行该步工艺，则被认为是正常工艺步骤的一部分而不被认为是返工。

14.22 将未反应的物料重新引入生产工艺步骤并重复化学反应可以被认为是返工，除非该操作已被明确列入工艺规程中。此种返工方式须先行进行仔细评估，以确保中间体或 API 的质量不受可能形成的副产物和过度反应物的不利影响。

14.3 重新加工

14.30 在对不符合已定标准或质量标准的产品进行重新加工之前，应对其不合格的原因进行调查。

14.31 经过重新加工的批次应当通过适当的评估、检测、必要时还需进行稳定性试验，并记录在案，以表明重新加工产品的质量与按原工艺生产的产品是一致的。对于重新加工规程而言，同步验证通常是较为适合的验证方法。可以用一个方案来定义重新加工规程、其如何进行以及预期结果。如果仅有一个批次进行重新加工，则可写一个书面的报告，一旦认为可以接受，即可放行该批产品。

14.32 应当提供对每一批重新加工产品的杂质谱与采用常规工艺生产的产品进行比较的程序。当日常分析方法不能满足重新加工产品的特征性要求时，应采用附加的其它方法。

14.4 物料和溶剂的回收

14.40 如果具备经批准的回收规程，并且回收的物料符合其预期使用目的质量要求，则对反应物、中间体或 API 的回收（如从母液或滤液中）是可以接受的。

14.41 只要回收过程受到控制和监测，以确保其在重新使用或与其它合格物料混合前符合必要的质量要求，溶剂可以被回收，并将其使用于相同或不同的工艺步骤中。

14.42 如果有足够的试验数据表明回收的溶剂可适用于其可能被使用的所有的生产步骤，回收溶剂和试剂就可以与新溶剂混合使用。

14.43 对回收溶剂、母液和其它回收物料的使用须有全面的记录。

14.5 退货

14.50 应当对退回的中间体或 API 进行标识和隔离。

14.51 如果怀疑退回的中间体或 API 在其退回之前或途中的贮存条件或包装条件可能对产品质量产生影响，那么退回的中间体或 API 应根据情况进行返工、重新加工或销毁。

14.52 应当保存有关退回中间体或 API 的记录。对每一次退回，其记录应包括：

- 发货者的姓名和地址。
- 退回的中间体或 API 的批号、数量。
- 退回的原因。
- 退回的中间体或 API 的使用和处理。

15 投诉和召回

15.10 所有与质量有关的投诉，无论是口头或是书面接收的，皆应该按照书面规程进行记录和调查。

15.11 投诉记录须包括以下内容：

- 投诉者的姓名和地址。
- 提交投诉的人的姓名（如果需要还包括头衔）和电话。
- 投诉内容（包括 API 的名称和批号）。
- 收到投诉的日期。
- 最初采取的措施（包括实施者的身份和日期）。
- 任何后续的措施。
- 给原始投诉者的回复（包括发送回复的日期）。
- 对中间体或 API 批次的最终处理意见。

15.12 应当保留投诉记录以评估其趋势、与产品相关的发生频率和严重性，以考虑是否采取附加的纠正措施，必要时应立即采取纠正措施。

15.13 应当有书面的规程来明确在何种情况下考虑召回。

15.14 召回规程应当明确参与评估的人员、如何启动收回程序、应当被告知的人员以及收回产品的处理方式。

15.15 若遇到严重的或可能危及生命的情况，须通知当地、国家和/或国际上的管理机构并寻求咨询。

16 合同生产商（包括实验室）

16.10 所有合同生产商（包括实验室）应当遵循本 GMP 指导的要求。为防止交叉污染和保持可追溯性，应采取特殊的措施。

16.11 合同生产商（包括实验室）应当由合同提供者进行评估，以确保在合同所在地进行的特定操作符合 GMP 的要求。

16.12 在协议双方之间应当有一份书面的、经批准的协议或正式同意书以明确双方的 GMP 责任细则，包括质量检查细则。

16.13 合同应当允许协议提供者有权对协议接受者的设施进行 GMP 符合度的审计。

16.14 如果允许分包合同，除非经协议提供者允许，并且事先进行评估和签署同意书，协议接受者不得将其协议之内的工作职责转移至第三方。

16.15 生产和实验记录应当保存在工作现场，易于查阅。

16.16 除非经协议提供者告知和同意，不得擅自对工艺、设备、试验方法、质量标准或其它的协议要求进行变更。

17. 代理商、中间商、货易商、分销商、分装商和再贴签商

17.1 适用性

17.10 本节适用于除原始生产者之外的、参与中间体或 APIs 的贸易和/或购买、分装、再贴签、处理，分发或贮存任何一方。

17.11 所有的代理商、经纪人、贸易商、经销商、分包装企业、再贴签企业皆应遵循本 GMP 指南的要求。

17.2 分发的 API 和中间体的可追溯性

17.20 代理商、中间商、货易商、分销商、分包装企业或再贴签企业应当保持他们分发的 APIs

和中间体的完整的可追溯性。应当保留和可获得的文件包括：

- 原始生产商的身份。
- 原始生产者的地址。
- 购买合同。
- 货物单（运输文件）。
- 接收文件
- API 或中间体的名称或命名。
- 生产商的批号。
- 运输和分发的记录。
- 所有真实的检验报告书，包括来自于原始生产者的报告书。
- 复验期或有效期。

17.3 质量管理

17.30 质量管理应当按照第 2 节建立实施并具备一个有效的质量管理体系。

17.4 中间体和 APIs 的再包装、再贴签和存放

17.40 中间体和 API 的再包装、再标签和存放应当按本指南的规定，遵循必要的 GMP 要求，以防 API 或中间体的混淆和纯度损失。

17.41 再包装应当在合适的环境条件下进行，以避免污染和交叉污染。

17.5 稳定性

17.50 如果 API 或中间体被再包装于一种与原包装不同类型的包装中，应当进行稳定性考察以确定其复验期或有效期。

17.6 信息转递

17.60 代理商、中间商、分销商、分包装企业或再贴签企业应当将来源于 API 或中间体生产者的所有质量和注册信息转告消费者，并将来自于消费者的相关信息反馈给生产者。

17.61 当代理商、中间商、分销商、分装者将 API 或中间体提供给消费者时应当提供原始生产者的名称和批号。

17.62 代理商有必要在管理部门要求下提供 API 或中间体原始生产者的身份证明。原始生产者既可直接与管理部门接触，也可通过其授权的代理商行使职责，这取决于原始生产者与其授权代理商之间的法律关系（“授权”一词是指由生产者授权）。

17.63 应遵守第 11.4 节中有关检验报告书的特别指南。

17.7 投诉和召回的处理

17.70 对于所有的投诉和与所收到的召回，应按照第 15 节中的规定保存投诉和召回的记录。

17.71 如果情况所需，对于所有的投诉和与所收到的召回应协同原始生产者对投诉进行检查以决定是否有必要采取进一步的措施。这种协同检查也可以是与可能已经得到这种 API 或中间体的其它消费者一起或与管理部门一起或三方一起进行。应当由相关的一方调查引起投诉或召回原因并记录。

17.72 如果某项投诉是针对原始生产者的，代理商、中间商、分销商、分包装企业所保留的记录中应收集任何来自于原始生产者的反馈意见（包括时间和具体内容）。

17.8 退货处理

17.80 应遵照 14.52 所述对退货进行处理。代理商、中间商、分销商、分装者应保存有关退回的中间体和 API 的记录。

18 对细胞培养/发酵生产的 API 的专用指南

18.1 通则

18.10 对采用天然或重组的生物体进行细胞培养或发酵而生产出来的 API 或中间体，本节给出了前面章节未能完全涵盖的特殊的质量控制要求。它不是一个独立的章节。通常，其它章节中 GMP 的规则均适用于本节。值得注意的是，虽然控制的要求程序不同，但生产小分子化合物的“传统的”发酵工艺在本质上与采用重组与非重组的生物体生产蛋白质或/和多肽的过程是相同的。本节将在涉及之处阐述那些不同要求。通常用于生产蛋白质和多肽的生物技术工艺的质控要求会严于经典的发酵工艺。

18.11 “生物技术工艺”（生物技术）一词是指使用由基因重组技术、细胞融合技术或其它技术产生或修饰的细胞或组织来生产 APIs。用生物技术工艺生产的 APIs 通常由高分子物质如蛋白质、多肽等组成。这是本节提出特殊要求的原因。某些低分子 API，如抗生素，氨基酸，维生素和碳水化合物也可由基因重组技术生产。此类 API 的控制程度与用传统发酵工艺生产的同类 API 的质控水平相似。

18.12 “传统发酵”一词是指用自然存在的微生物或用传统方法（如辐照和化学诱变）生产 API 的工艺。由传统发酵生产的 APIs 通常为小分子化合物，如抗生素，氨基酸、维生素和碳水化合物等。

18.13 用细胞培养或发酵来生产 API 或中间体涉及到诸如细胞培养或从活体组织提取和纯化物质等生物工艺。值得注意的是，也可能存在一些附加的工艺步骤，例如物理化学方面的修饰，它们属于生产工艺的一部分。所使用的原材料（如培养基，缓冲组份）可能为微生物污染提供可能性。基于 API 或中间体的来源、制备方法和使用目的，有必要在生产和监控的必要步骤中对生物负荷，病毒污染和/或内毒素进行控制。

18.14 在生产的所有步骤中应建立必要的控制手段以确保中间体和/或 API 的质量。尽管本指南从细胞培养/发酵步骤开始，但前期步骤（如细胞库建立）也应该应该在必要的控制下进行。本指南涵盖了从细胞库中取得用于生产的细胞开始的细胞培养/发酵过程。

18.15 应当使用必要的设备和环境控制以将污染的危险减至最低。环境质量的接受标准和监控频率取决于生产的步骤和生产条件（开放、封闭或密闭的系统）。

18.16 通常，工艺控制应考虑以下内容：

- 工作细胞库的维护（如果适用）。
- 合理的菌种接种和扩增培养。
- 发酵和细胞培养过程中对关键操作参数的控制。
- 对细胞的生产过程，存活率（对绝大多数细胞培养工艺而言）、产量的必要的监控。
- 为保护中间体或 API 免受污染（特别是微生物学特征）和防止质量损失而进行的去除细胞、细胞碎片和培养基组份的收集和纯化过程。
- 必要时在生产的合适步骤对生物负荷和内毒素水平的监控。
- ICH 指导原则 Q5A 生物技术产品质量：来源于人或动物细胞学的生物产品的病毒安全性评价中所述的病毒安全问题。

18.17 如果适用，应该对培养基组份、宿主细胞蛋白质、其它与工艺相关的杂质、与产品相关的杂质和污染的去进行论证。

18.2 细胞库的维护和记录保存

18.20 只有被授权的人员才可以进入细胞库。

18.21 细胞库应当保存在能够保持其存活率和防止污染的条件下。

18.22 应保存细胞库的取用记录和贮存条件记录。

18.23 如有必要应定期对细胞库进行监控以确定其适用性。

18.24 关于细胞库的更详细的讨论参见 ICH Q5D *生物制品的质量：用于生物技术/生物制品生产的细胞基质的诱导和特性*。

18.3 细胞培养和发酵

18.30 当需在无菌条件下添加细胞基质，培养基，缓冲液和气体时，应尽可能采取封闭或密闭的系统。如果初始管的接种或进一步转移或添加（培养基、缓冲液）是在开放的容器中进行的，应有控制方法和规程将污染的危险减小到最低程度。

18.31 当微生物污染会影响 API 的质量时，使用开放容器的操作应在一个生物安全柜内或在相似的受控环境中进行。

18.32 人员在处理培养物时应正确着装并采取特别的预防措施。

18.33 应当对关键操作参数（如温度、pH 值、搅拌速率、气体添加、压力等）进行监控以确保其与既定工艺的一致性。同时应监控细胞的生长、存活率和产量。不同工艺之间，其关键的参数会有不同，而对于传统的发酵工艺，某些参数（如细胞存活率）可能不必进行监控。

18.34 细胞培养设备在使用之后应进行清洁和灭菌。若有必要发酵设备也应进行清洁、消毒和灭菌。

18.35 必要时应在使用之前对培养基进行灭菌以保护 API 的质量。

18.36 应当建立必要的规程以检测污染和决定采取何种应对措施。这应包括判断污染对产品的影响程度的规程和设备去污染并使之恢复到可供下一批次生产的状态的规程。应根据需要对发酵过程中发现的外源性微生物体进行适当鉴定，必要时应对其对产品质量的影响进行评估。在产物的处置时应考虑这种评估的结果。

18.37 应保留污染事件的记录

18.38 须对共用（多个产品生产）设备在生产间隙的清洁操作之后附加检测，以将交叉污染的危险减小到最低程度。

18.4 收集、分离和纯化

18.40 收集过程，无论是去除细胞或细胞组织，还是收集破坏后的细胞组份，都应当在设计合理的设备和区域中进行，以将污染的危险减小到最低程度。

18.41 去除或灭活产生的微生物、细胞碎片和培养基组份（同时尽可能确保减少降解、污染和质量下降）等收集、纯化过程应足以确保中间体或 API 的品质一致性。

18.42 所有设备在使用后应合理清洁，必要时进行消毒。若不影响到中间体或 API 的质量，在大批量连续生产中可免清洁过程。

18.43 若使用开放的系统，纯化过程应在能保证产品质量的环境中进行。

18.44 若设备用于多种产品的产生，有必要附加质控措施，如采用专用层析树脂或附加试验等。

18.5 病毒去除/灭活步骤

18.50 更具体的信息参见 ICH Q5A *生物技术产品质量：来源于人或动物细胞学的生物产品的病毒安全性评价*。

18.51 病毒去除和病毒灭活步骤对某些工艺来说是至关重要的，应在经验证的参数范围内进行。

18.52 在病毒去除和灭活的前后步骤，应采取必要的预防措施以防止潜在的病毒污染。因此，开放的工艺应与其他工艺分开，并且要在单独的空气净化装置中进行。

18.53 不同的纯化步骤通常不使用同一设备。若同一设备用于不同的纯化步骤时，重新使用前应进行清洁和消毒。应采取必要的预防措施以防潜在的病毒来自于前一步工艺带入（例如，通过设备或环境）。

19 供临床试验用 API

19.1 通则

19.10 并非本指南此前所述的所有条款适用于在其研发阶段供研究用的新药的生产。本节提供针对此类问题的特定指南。

19.11 供临床研究用 API 的生产控制应与含有该 API 的制剂的研发阶段相一致。其工艺和检测规程应具有可变性以适应工艺进展过程和从临床前到临床试验过程中的各种变化。一旦 API 的研发达到生产供临床研究用产品的阶段，生产商应确保其生产在合适的设施中进行，采用能保证 API 质量的合理的生产工艺和控制规程。

19.2 质量

19.20 要将 GMP 的观念应用于生产临床试验的 API 样品中去，还要有适宜的各批样品的批准机制。

19.21 应建立独立于生产部门之外的质量部门以执行每一批供临床研究用 API 的认可或拒绝。

19.22 某些通常由质量部门执行的检测工作可由其它部门完成。

19.23 质量检测应当包括一套对原材料、包装材料、中间体和 API 的检测系统。

19.24 应对出现的工艺和质量问题进行评价。

19.25 应对供临床研究用药的标识进行必要的控制，并加以鉴定以备调查之用。

19.3 设备和设施

19.30 在临床研究的所有阶段中，包括使用小规模设施或实验设备来生产供临床研究用的 API，应有相关的规程以确保设备的校验、清洁并适用于其预定用途。

19.31 所使用设施的规程应确保物料的处置按一种能将污染和交叉污染的危险降至最低的方式进行。

19.4 原材料的控制

19.40 应通过检测对供临床研究用的 API 生产所需的原材料进行评估，或要求该原料有其供应商的检验报告并符合其鉴别试验。对于一种被认为有毒的物料，供应商应提供足够的检验报告。

19.41 在一些情况下，一种原料的适用性可在使用前通过小规模反应（例如，使用试验）来决定，而不仅仅依据分析试验。

19.5 生产

19.50 供临床研究用的 API 的生产应通过实验记录本、批生产记录或其它合适的方法加以记录，这些记录应包括有关生产物料的使用、设备、工艺和科学观察等信息。

19.51 与商业生产相比，预期产量可能变化更大且更不确定，故不必对产量变化进行相关调查。

19.6 验证

19.60 对供临床研究用 API 的生产进行验证通常是不适宜的，因为其生产的 API 往往是单一批号，且由于 API 研究阶段的工艺的变更，不能保证批与批之间的重复性和精确性。可采用控制、校验和必要时的设备确认等联合手段来保证开发阶段的 API 的质量。

19.61 当生产供商业用的批次时，不论其生产规模的大小，应按照第 12 节的要求进行生产验证。

19.7 变更

19.70 随着知识的积累和生产规模的扩大，研究阶段会有许多变更。在生产、质量标准或试验规程中的任何变更应充分记录在案。

19.8 实验室控制

19.80 当用于评估某一批供临床研究用 API 的分析方法尚未验证时，应阐明其科学性。

19.81 应建立一套针对所有批号的留样系统。该系统应能确保在一项申请被批准、终止或停止之后，在必要的时间长度内保留足够的留样数量。

19.82 现有的 API 供临床研究用时，其有效期和复验期的确定应符合第 11.6 节的有关规定。对于新的 APIs，第 11.6 节的规定并不适用于早期临床试验阶段。

19.9 文件

19.90 应有一套系统以确保从临床研究用 APIs 的研发到生产期间所得到的信息资料均得到记录，并可随时查阅。

19.91 应对支持供临床试验用 API 放行所用的分析方法的研发和实施作必要的记录。

19.92 应采用一套保留生产和控制记录和文件的系统，以确保有关记录和文件在申请的同意、终止或中断之后保存必要的时间。

20. 术语

接受标准

检测结果的可接受的量化限度、范围或其它合适的测定值。

活性药物成份 (API) (或原料药)

任何旨在供生产一种药物 (医疗用品) 制剂，并作为其活性成份的物质或混合物。这类物质旨在疾病的诊断，治疗、缓减，处置或预防以及影响人体的结构和功能等方面发挥药理作用或其它的直接效应。

API 起始物料

用于生产某种 API 并成为该 API 结构的重要结构组成部分的一种原料、中间体或 API，API 起始物料可以是已上市的商品、以合同或商业协议方式购自一家或多家供应商的产品，或是企业自己生产的物质。API 起始物料通常具有明确的化学性质和结构。

批 Batch (or Lot)

在一个工艺或工艺系列中，所生产的一定的量在特定限度内具有均一性的物料。在连续生产的情况下，批可指生产的一个具体部分。批量的大小既可以由一个固定的量来确定，也可以由一个固定时间间隔内所生产的量来确定。

批号 Batch Number (or Lot Number)

用以标明一个批次的数字、字母和/或符号的唯一组合，从中可以确定生产和分销的历史。

生物负荷

用于代表在原材料、API 起始物料、中间体或 API 中微生物的水平和类型 (例如，有害的或无害的)。生物负荷不被认为是污染，除非其水平超标或检测到有害微生物。

校验

以合理的测量范围，通过与对照品或可溯源标准的比对，证明来自于某一具体仪器或设备的结果符合特定的限度。

计算机系统

旨在执行一种特定功能或一组特定功能的一组软硬件组合。

计算机化系统

由计算机系统参预的工艺或操作。

污染

在生产、抽样，包装或重新包装、贮存或运输过程中混入原材料、中间体或 API 中，具有化学或微生物性质的杂质或外来物质。

合同生产商

代表原制造商，履行某些方面的生产行为的生产商。

关键

用以描述某个为保证药品符合要求而确立的应当被控制在预先确定的标准范围内的工艺步骤、工艺条件、试验要求或其他有关的参数或项目。

交叉污染

一种原料或制品污染了另一种原料或制品。

偏差

偏离批准的指南或制定的标准。

药物（医疗用品）制剂

供上市销售的最后直接包装内的剂型（参见 Q1A）

原料药

参见活性药物成分

有效期

位于容器/标签上的日期，用以表明在一定贮存的条件下，API 活性可以在该期限内保持不变。

杂质

在中间体或 API 中出现的不期望出现的任何成分。

杂质谱

对药品中存在的已论证和未论证的杂质的整体描述。

生产过程控制（或过程控制）

为保证中间体和 API 符合质量标准的要求，在生产过程中完成的检查和检验，必要时可调整工艺。

中间体

API 生产阶段中获得的产品，在成为 API 前，需经进一步的分子改变或纯化。中间体能或不能被分离（注意，本指南仅阐述企业确定的 API 生产开始以后所产生的中间体）

生产（Manufacture）

包括物料接收，生产，包装，再分装，标识，再标识，质量控制，放行，贮藏和 API 的分发及其他相关控制的所有操作。

物料

原材料（起始物料，试剂、溶剂）、工艺辅助材料、中间体，APIs 和包装及标签材料的总称。

母液

结晶分离后剩余的液体。母液中可能含有未反应的原料、中间体，一定浓度的 API 和/或杂质。它可以被进一步使用。

包装材料

在贮藏和运输中用以保护中间体或 API 的任何物料。

规程

对所执行的操作，注意事项和与中间体或 API 生产直接或间接相关的文件化的说明。

工艺辅助材料

除溶剂外，在中间体或 API 制造中起辅助作用但不参与化学或生物反应的物料（如助滤剂、活性炭等）。

制造（Production）

指从原料到 API 的生产和包装的所有操作。

确认

用于证明和记录设备或辅助系统的正确安装，正确运行并得到预期结果的措施。它是论证的一部分。但单个的确认步骤不能构成工艺论证。

质量保证（QA）

旨在确保所有 APIs 的质量符合其适用性的以质量系统维护的所有有组织的工作。

质量控制（QC）

检查或检测，使之符合其质量标准。

质量部门

完成质量保证和质量控制职责的独立于生产的一个组织机构。QA 和 QC 岗位可以单独设置，也可以是同一个人或同一个小组，这取决于机构的结构和规模大小。

待验

以物理的方式或其它有效方式隔离的物料，等待对其随后的接受或拒绝做出决定的状态。

一级标准品

通过一系列分析试验表明其真实性的高纯度物质。可由以下方式得到：

（1）来自于认可的官方（2）单独合成（3）来自于现有的高纯度的生产产品（4）对现有生产产品进行进一步纯化。

二级标准品

通过与一级标准品的比对表明具有确定的质量和纯度的物质，作为日常实验室分析的标准品之用。

返工

将一个中间体或 API（包括不符合要求者）重新引入工艺，如重复结晶步骤或其它必要的化学或物理操作步骤（如蒸馏、过滤、层析、研磨等）的过程，这些操作是作为已确立的生产工艺的一部分。生产过程控制检测表明的未完成的工艺步骤的继续进行被认为是正常工艺的一部分，而非再处理。

复验期

物料须经再试验以确保仍然适用的日期。

重新加工

为得到合格的物料，将不符合要求的中间体或 API 进行与已确定工艺不同的一步或多步操作（例如：用不同的溶剂进行重结晶）。

签字 Signature（Signed）

执行某一具体工作或审核的人员记录。这种记录可以是姓名缩写，完整签名，个人印章或真实安全的电子签名。

溶剂

在中间体或 API 生产中用作制备溶液或混悬液的无机或有机液体。

质量标准

一份包括认可标准（或其它的相关标准）及其量化的限值和范围的分析方法的列表。它建立了论证某一物料适用性的一套标准。“符合规定”的意思是指根据所列的分析方法进行检测，结果符合所列的相关接受标准。

验证

为确保某一具体工艺，方法或系统能产生符合预设的接受标准的结果的一个文件化的方案。

验证方案

用于描述进行验证的方法及其具体认可标准的书面计划。如对于生产工艺，方案写明了工艺设备、关键工艺参数/操作范围、产品特征，取样，应收集的试验数据，验证进行的次数和认可的检测结果。

预期收率

在任何合适的生产步骤中所预期得到的物料的量或理论百分比，它是基于前期实验室、中试或生产的数据推测出来的。

理论收率

不考虑任何损失或操作失误，以实际投入物料量计，在任何合适的生产步骤中应得到的产量。