

北京市药品上市许可持有人
检查受托生产企业指南
(2024年版)

2024年7月

- 1 -

- 1 -

目 录

一、总则.....	1
二、质量管理体系和人员管理.....	1
(一) 概述.....	1
(二) 质量管理体系.....	1
(三) 机构与人员.....	6
(四) 质量协议、生产协议.....	10
(五) 驻厂管理.....	12
(六) 质量信息沟通.....	13
(七) 计算机化系统和数据完整性.....	14
三、物料和产品管理.....	20
(一) 概述.....	20
(二) 供应商管理.....	20
(三) 物料管理.....	21
(四) 产品放行.....	27
(五) 产品储存、发运.....	30
(六) 不合格品管理.....	35
(七) 退货管理.....	36

四、厂房设施与设备.....	38
(一) 概述.....	38
(二) 生产制造区.....	39
(三) 设备.....	43
(四) 空调净化系统.....	46
(五) 水系统.....	49
(六) 工艺用气系统.....	52
(七) 公用系统及设备确认.....	55
五、生产管理.....	57
(一) 概述.....	57
(二) 技术转移.....	57
(三) 线生产风险评估、清洁验证.....	62
(四) 工艺验证.....	66
(五) 工艺规程、批记录.....	68
(六) 生产操作.....	71
(七) 重新加工、返工和回收.....	79
(八) 无菌制剂无菌保障措施有效性.....	81
六、质量保证.....	86

(一) 概述.....	86
(二) 变更管理.....	86
(三) 偏差管理.....	90
(四) 纠正措施和预防措施.....	93
(五) 产品质量回顾分析(产品年度回顾分析).....	95
七、质量控制.....	96
(一) 概述.....	96
(二) 质量控制实验室布局.....	96
(三) 检验仪器及设施.....	99
(四) 实验室文件管理.....	101
(五) 水质和洁净区环境监测.....	105
(六) 取样管理.....	108
(七) 检验管理.....	110
(八) 稳定性考察与留样管理.....	120
(九) 委托检验.....	124
八、投诉、药物警戒、召回、退出机制.....	126
(一) 概述.....	126
(二) 投诉和药物警戒.....	126

(三) 召回.....	130
(四) 委托生产退出机制.....	132
九、缩略语.....	134

一、总则

药品上市许可持有人依法对药品研制、生产、经营、使用全过程中药品的安全性、有效性和质量可控性负责。为加强委托生产药品管理，保证委托生产药品质量，规范药品上市许可持有人（以下简称“持有人”）对受托生产企业（以下简称“受托方”）的管理，指导持有人对受托方的监督检查行为，制定本指南。

本指南适用于药品上市许可持有人对受托药品生产企业的日常监督检查，监督其持续具备质量管理能力；委托生产活动前，持有人对受托方的审计可参照执行；放射性药品、细胞治疗产品等有特殊管理规定的，还应执行特殊管理规定。

二、质量管理体系和人员管理

（一）概述

药品上市许可持有人，因不具备所持有注册批准证明文件药品的生产条件或自身产能不足，委托其他符合条件的药品生产企业进行上市药品生产的活动，委托生产过程中双方的质量管理体系需要有效衔接，保证委托生产药品符合 GMP 的要求，并按照国家药品标准和经药品监督管理部门核准的注册标准和生产工艺进行生产。

本章明确委托生产的药品上市许可持有人对受托药品生产企业在质量管理体系、机构和人员、质量协议、生产协议、驻厂管理、质量信息沟通、计算机化系统和数据完整性等方面的检查要素，以及各要素具体的检查指南。

（二）质量管理体系

检查要素

序号	检查项目	检查要素
----	------	------

1	质量体系	药品生产许可证、符合性检查结果通知书、现行文件目录（质量方针、质量目标、质量改进计划、质量手册、组织机构、工厂主文件、人员任命、岗位职责、管理/操作规程、技术文件、技术/质量协议及记录与报告）以及法律、法规、药典等必要文件。
2	管理职责	组织机构图、质量体系图、主要负责人任命书（授权书）、主要人员岗位职责；质量方针、质量目标、质量改进计划； 管理层主持或参与质量管理体系运行相关的会议，策划信息沟通机制； 管理层参加重大质量事件、重大变更、CAPA措施实施、管理评审以及定期听取质量负责人汇报等质量策划、质量控制、质量保证、质量改进和质量风险活动的证据。
3	资源配置	人员花名册、工厂主文件、设备设施清单、实验室仪器清单、合格供应商清单、产品清单、计量器具清单等。
4	内/外部审计	自检管理规程、年度自检计划、方案外部审计报告与整改报告。

检查指南：

1.文件体系

(1)持有人应检查受托方药品生产许可证许可范围及GMP符合性检查证明文件，确认受托方是否建立受控的质量管理文件体系，确认质量管理体系文件包括了受托产品剂型相应的药品生产许可批

准的范围，内容包含了法律、法规、规章和规范性文件所要求的、所有与药品生产质量管理相关的活动，确保质量管理体系以文件化的方式建立、实施、保持和持续改进。

①检查受托方药品生产许可证及GMP符合性检查结果通知书，确认受托产品在有效的药品生产许可范围内。具体检查内容为：

a.检查受托方是否建立质量管理体系文件；

b.是否建立文件体系管理及操作规程，体系文件和记录以受控的方式运行，控制包括但不限于：所有文件发布前均由授权人员对其适宜性和充分性进行审批；

c.是否对进行修改和更新后的文件再次进行批准；

d.是否制定识别文件使用状态和更改状态的表示方法，并确保对文件更改和使用状态有效标识；

e.是否在质量管理体系运行的各个场所，都能得到文件的现行版本（包括电子文件），发放文件有发放记录；

f.是否保持文件清晰，采用统一规划设计的格式，易于识别和检查；

g.是否对引用的外来文件（如标准，图样等）进行标识，并控制其在相关范围内发放；

h.是否能在使用现场及时撤出失效或作废文件，防止其非预期使用；

i.是否按文件类型对文件分类保存、保存时限和归档。

j.是否在文件中涵盖质量方针、质量目标、质量手册、组织机构、岗位职责、管理/操作规程、技术文件（工艺规程、质量标准、批记录等）、技术/质量协议及记录与报告等内容。

k.是否有药品管理相关法律、法规、药典等等必要文件。

l.是否具备满足法规要求的记录、报告(包括批记录、设备日志、状态标识、台账等)。

(2)持有人应检查受托方是否建立接收、转化持有人持有人技术文件、质量/生产协议等程序或机制,重点关注受托产品相关的变更情况,以确保可以持续稳定生产出符合预定用途和注册要求的产品。

①检查受托方接收到持有人持有人技术文件等,是否有程序或机制能够将其要求转化为受托方内部文件化的要求。

②检查受托方组织受托产品生产,其涉及文件是否包括但不限于:

a.物料及产品的质量标准及检验方法(包括原辅料、包装材料、中间产品、成品质量标准及检验方法);

b.产品生产工艺流程及相关资源配置的确定(包括具有相应技能的人员、控制手段、检验和试验设备、工艺装备等);

c.与产品生产过程相关的技术文件、记录的起草审批;

d.持有人检查受托方验证主计划是否包含受托生产品种涉及的设备、工艺、清洁方法、检测方法、储存运输(如适用)等相关验证。存在差异的部分是否有相应的变更管理。

e.其他需考虑的有关法律、法规要求;

(3)检查需双方审批的文件是否按照协议规定执行,需双方审批文件清单包括但不限于:工艺规程及空白记录(批生产记录、批包装记录)、质量标准及批检验记录、共线风险评估、工艺验证方案及报告、清洁验证方案及报告、分析方法确认与验证方案及报告、

产品/物料质量回顾分析年度报告、产品变更/偏差/OOS/CAPA/投诉报告、持续稳定性考察方案/报告、返工方案/报告。受托产品的验证计划应提供给持有人备案，持有人应知晓并跟进验证工作开展。

2.管理职责

(1)持有人应检查受托方管理层是否全面履行了药品生产质量管理管理的责任。

①检查受托方组织机构、质量体系是否与生产质量活动相适应并满足法律、法规、规章等要求；检查受托方的关键人员履职情况（如文件签批是否符合要求）。

②检查受托方管理层是否领导或参与与受托品种相关联的质量管理体系运行活动（如会议），策划信息沟通机制，确保与受托品种生产质量相关因素得到有效监视、测量与改进。当任何与受托品种质量有关的变化，特别当关键人员、设施或业务流程等发生重大变化时，受托方需及时通知持有人并对此加以控制，确保在变化发生时质量管理体系的完整性。

③检查受托方管理层是否有参与与受托品种有关的重大质量事件、重大变更、CAPA措施实施、内外部审计。企业负责人是否定期听取质量负责人质量管理工作汇报。

3.资源配置

(1)持有人应检查受托方在质量管理体系的建立、实施、改进和产品引进的策划中确定并提供了所需的人员、基础设施和工作环境等资源。

(2)检查工厂主文件、工厂平面图、人员花名册、设备设施清单、实验室仪器清单、合格供应商清单、产品清单、计量器具清单

等是否具备与受托产品相适宜的人员、基础设施、生产设备、检验设备。

4.内、外部审计

(1) 持有人应检查受托方的质量管理体系内、外部审计和持续改进情况，审核、评估质量管理体系的适宜性、充分性和有效性，确保药品全过程持续符合药品生产质量管理规范要求。

①检查受托方自检管理文件和实施记录，确认年度自检方案是否涵盖受托品种，与受托品种相关的自检结果是否通知持有人，整改措施是否有效可行。

②检查受托方接受外部审计的情况，对外部审计中涉及受托产品相关的缺陷内容是否告知持有人，并开展风险评估、分析调查，制定整改措施。

③检查受托方内、外部审计发现项的 CAPA 措施是否正确实施，是否有重复发生，确认整改措施的有效性。

(三) 机构与人员

检查要素

序号	检查项目	检查要素
1	组织机构	组织机构图；质量管理体系架构图；人员花名册等。
2	人员资质	关键人员（企业负责人、质量管理负责人、生产管理负责人、质量授权人）和其他主要人员上岗资质（教育背景、工作经历、培训等）应符合相关法规要求；其他有特殊要求的岗位资质（如无菌洁净区更衣资质；无菌工艺模拟试验资质；中药材和中药饮片鉴别资质等）

3	人员职责	岗位清单及岗位职责应具体、明确；岗位操作规程；相关联岗位的职责是否连贯、不冲突；职责授权管理。
4	人员培训与卫生	培训管理规程；年度培训计划（包括人员卫生、GMP规范等）；关键人员和主要人员培训档案；培训记录（包括人员卫生）；培训总结及效果评价；个人健康档案等文件。
5	变更管理	变更管理规程应涵盖组织机构及关键人员变更内容；组织机构及人员变更记录。

检查指南

1.组织机构

(1) 持有人应确认受托方是否建立适合的组织机构，并明确相应的人员职责和授权，为生产出合格产品提供了所需的生产质量资源；质量管理部门能够独立的履行质量保证和质量控制的职责。检查包括但不限于以下内容：

①是否建立组织机构管理文件、组织机构图和质量管理体系图。

②检查受托方人员花名册，评估质量、生产、技术人员配置数量及工作能力可以满足受托业务需求。

2.人员资质

(1) 持有人应确认受托方管理人员和操作人员上岗资质（教育背景、工作经历、培训等）符合相关法规要求，确保能有效履行职责。检查包括但不限于以下内容：

①检查关键人员（企业负责人、质量管理负责人、生产管理负责人、质量授权人、药物警戒负责人（如适用））教育背景、工作经历和培训档案是否符合法规要求。

②如受托品种属于无菌制剂，检查受托方生产、QA、QC、设备维修等进入B级洁净区人员是否在洁净区更衣人员资质清单或无菌工艺模拟试验人员资质清单中。

③如受托品种属于中药制剂，检查受托方负责中药材和中药饮片质量管理的人员是否具备鉴别中药材和中药饮片真伪优劣的能力。

3.人员职责

(1)受托方是否制定各部门及员工的职责，保证质量管理体系有效运行。检查包括但不限于以下内容：

①检查岗位职责清单是否涵盖每个部门和每个岗位，质量管理部门人员不得将职责委托给其他部门的人员。抽查关键人员、主要管理人员及操作人员岗位职责是否具体、明确。

②检查授权管理规程与职责委托书或授权委托书内容是否一致。（如：取样人员授权书、物料放行人员的转授权等）

4.人员培训与卫生

(1)持有人应确认受托方规定的药品生产环节中所有对药品质量有影响的人员接受必要的培训，拥有保证药品质量所必须的理念、知识、技能，持续不断生产出安全有效、质量合格的药品。检查内容包括但不限于：

①检查培训管理规程，现场抽查员工培训记录是否与管理文件要求一致，重点关注是否接受与受托产品相关的培训。

②检查管理人员和操作人员是否熟知本岗位职责及操作规程（如现场询问QA、QC、生产人员岗位日常工作流程是否与岗位操作规程要求一致）。

③检查年度培训计划，应包括培训内容、培训对象、计划培训课时、预期培训时间、培训讲师等，培训计划应涵盖与受托品种相关的 GMP 通用文件、技术文件及岗位技能等方面。检查培训计划是否有生产负责人或质量负责人审核签字。

④检查受托方与受托品种有关的岗位培训，培训内容可包括：部门及岗位职责、卫生（一般卫生要求）、质量管理要素（包括变更管理、偏差管理、文件、培训、自检、投诉等）、设备仪器操作规程、工艺规程及批记录、质量标准及检验方法、微生物知识、岗位操作规程等。

⑤检查受托方的年度培训总结报告，确定员工是否按照培训计划完成相应培训，培训是否达到预期效果，是否识别潜在的培训需求。

⑥检查在受托品种涉及的生产线高风险操作区（如：高活性、高毒性、传染性、高致敏性物料的生产区）操作人员的培训记录是否符合管理规程要求。

⑦检查培训内容是否涵盖特殊药品特性相关的培训（如无菌更衣操作、无菌工艺模拟灌装、中药材和中药饮片专业知识、辐射防护知识等培训）。

(2) 持有人应确认受托方是否建立人员卫生操作规程，参与受托品种生产的所有人员都应接受卫生要求的培训，最大限度地降低人员对药品生产造成污染的风险。检查包括但不限于：

①检查人员卫生操作规程，现场询问 QA、QC、生产人员进入洁净区、质量控制区、仓储区要求。

②检查生产区工作服、工作鞋的管理，保证生产区工作服、工作鞋的清洁，防止污染和交叉污染。

③检查进入生产区人员是否化妆、佩带饰物，生产操作人员是否采取措施避免裸手直接接触药品、与药品直接接触的包装材料和设备表面。

④检查主要人员（如直接接触药品的生产人员）是否每年接受健康检查，并建立健康档案，体表有伤口者不得从事直接接触药品的生产工作并需上报相关管理人员，涉及目检操作人员（如灯检工）的体检项目应包括视力检查，涉及放射性药品生产人员应进行辐射剂量监测。

5.变更管理

（1）持有人应确认受托方所规定的与受托产品有关的关键人员变更情况符合变更程序及质量协议约定要求。检查包括但不限于：

①关键人员有关的变更台账，是否与变更控制程序与质量协议约定内容一致（如涉及委托产品的关键人员是否在受托期间发生变更）。

②关注生产、检验技术人员的变动情况，检查变更后的人员资质、岗位培训记录，现场询问变更后人员岗位职责及相关岗位操作规程，评估培训效果是否满足岗位需求。

（四）质量协议、生产协议

检查要素

序号	检查项目	检查要素
1	质量协议、生产协议规	应按照《中华人民共和国药品管理法》要求签订质量协议和生产协议，明确双方责任，按照协议执行。

序号	检查项目	检查要素
	定	
2	协议执行	质量协议、生产协议于管理文件要求一致性，协议的有效落实。

检查指南:

1.质量协议、生产协议规定

(1) 持有人应与受托方签订质量协议和生产协议，明确双方在委托生产期间的责任分工。

(2) 检查协议是否在规定的效期内，协议内容是否符合法规要求。重点关注协议中是否明确受托方出现不良信用情形（两批次产品抽检不合格的；监督检查结论存在不符合药品 GMP 要求情况的；存在严重违反药品监管法规行为或者关键岗位人员存在失信记录的。）外部检查缺陷、严重药品不良反应（适用于多组分生化药、中药注射剂）等均需告知持有人。

(3) 检查质量协议或生产协议变更时是否及时进行升版，双方停止委托生产时质量协议或生产协议是否及时进行终止。

2. 协议执行

(1) 检查受托方与委托生产有关的管理文件，确认委托产品质量协议和生产协议规定的相关工作，受托方是否建立相关的文件规定，确保协议的有效落实。

①检查受托方委托产品有关生产、检验和发运等文件和记录，确认受托方按照协议的约定执行。

②检查受托方产品相关文件记录，记录应得到有效保管。

③检查受托方是否出现不良信用情形（两批次产品抽检不合格的、监督检查结论存在不符合药品 GMP 要求情况的、存在严重违反药品监管法规行为或者关键岗位人员存在失信记录的）外部检查缺陷、严重药品不良反应（适用于多组分生化药、中药注射剂）等情况，是否按约定报告。

（五）驻厂管理

检查要素

序号	检查项目	检查要素
1	文件与记录	驻现场管理文件、监控策略及记录、批记录审核记录。

检查指南：

1.文件与记录

（1）持有人应对受托方药品生产、检验过程中落实药品生产质量管理规范等要求进行监督，监督方式包括但不限于：设置派驻人员方式（驻厂监督）、不设置派驻人员方式（定期现场监督）、其他信息化监督方式等。

（2）涉及生物制品、中药注射剂、多组分生化药委托生产、不良信用情形均按照规定派驻人员，对产品生产管理、质量管理全过程进行现场指导和监督，确保生产工艺、质量标准等符合法规要求。

（3）其他情形持有人可根据拟委托产品特性和对受托方的质量风险评估结果采取适宜的质量监督管理策略。

①持有人对受托方进行质量风险评估的主要维度可包括：

a.产品特性：剂型（如外用、口服、注射等），高风险剂型或低风险剂型；

b.工艺特性：如特殊剂型、无菌保证水平、关键工艺的复杂程度等；

c.产品储存条件特殊性；

d.产品批准上市时间：如，药品在 2 年内批准，或已上市多年；

e.受托方质量体系成熟度，考虑既往审计评价结果，如各类官方检查和审计合规情况、集团内、外部审计合规情况；质量管理评审开展情况；

f.物料和产品情况：生产工艺稳定性，如 Cpk/Ppk 值，是否发生过工艺相关重大偏差、交叉污染的控制情况等；物料检验结果评价、产品检验结果对比情况；物料供应商评估情况、物料储存期间稳定性趋势分析；产品稳定性趋势分析；产品返工情况（如适用）。

g.产品质量表现（如持有人的检查结果和相关 CAPA 实施情况、投诉情况、偏差和 OOS 情况、一次合格率等）

h.生产过程监督情况；

i.变更情况，如共线产品变更；关键人员及关键工序操作人员（如适用）；设备设施变更频次等；变更沟通及时性和配合度（如是否积极响应持有人的要求）；

g.药品不良反应情况；

k.不良信用记录情况；

l.业务影响（产品的重要程度或经济价值、已发生质量事件对业务的影响性）。

（六）质量信息沟通

检查要素

序号	检查项目	检查要素
----	------	------

1	质量信息沟通	质量信息沟通制度、文件、沟通记录。
---	--------	-------------------

检查指南:

1. 质量信息沟通

(1) 持有人检查受托方是否建立质量信息沟通机制或文件, 确保委托生产期间与受托产品质量相关的各类信息得到及时、充分地共享和研判, 有效防控因未有效沟通而产生的质量风险与合规风险, 并按照文件要求记录质量信息沟通结果。

①检查受托方质量信息沟通文件, 是否明确相互沟通的信息种类、沟通方式(包括但不限于会议、电话、书面报告、电子邮件)和时限, 确认受托方建立与持有人就质量信息进行有效沟通的渠道。

②检查受托方与持有人的质量信息沟通记录(如偏差、变更、OOS等), 确认受托方是否按协议或文件要求进行沟通, 沟通时限是否符合双方协议约定。沟通记录是否归档保存。

③检查受托方是否制定受托产品质量沟通人员清单, 明确质量沟通人员的级别与职责。

(七) 计算机化系统和数据完整性

检查要素

序号	检查项目	检查要素
1	计算机化系统文件与记录	计算机化系统文件(包括供应商、配置、电子数据、权限、报警、审计追踪、时间同步、故障及应急、退役等); 计算机化系统清单。
2	数据完整性文件与记录	文件与药品监督管理部门核准的生产工艺、质量标准、说明书和标签一致; 文件与记录受控发放原则; 文件

序号	检查项目	检查要素
		和记录编制、印制、发放、收回及销毁管理规程。
3	现场检查	计算机化系统要求；数据的录入、生成、处理、修改、备份、恢复、迁移、删除等管理或操作规程；计算机化系统验证方案/报告；计算机化系统用户/权限/变更/注销清单；电子表格验证报告、电子签名管理。

检查指南：

1.文件与记录

(1) 检查某个生产系统或关键设备计算机化系统验证方案/报告，计算机化系统验证生命周期V模型见下图。检查计算机化系统管理规程中包含供应商、配置、电子数据、权限、报警、审计追踪、时间同步、变更、故障和应急、退役等管理的相关要求。

①供应商：检查供应商提供产品或服务时（如安装、配置、集成、验证、维护、数据处理等），企业是否与供应商签订正式协议，明确双方责任。检查是否对供应商的审计有管理要求。

②配置：检查配置项列表应包含硬件信息、软件信息、关键参数设置。配置项发生变更是否启动变更管理流程。检查计算机化系统验证中的配置是否与计算机化系统操作规程中规定的一致。

③电子数据：检查数据转换格式或迁移时，数据的数值及含义是否没有改变。检查计算机化系统是否记录输入或确认关键数据人员的身份，修改已输入的数据是否是有经授权人员。检查每次修改已输入的关键数据是否均经过批准，并记录更改数据的原因。检查电子数据备份记录，确认其是否与计算机化系统中的记录的一致。检查备份周期是否与管理要求一致。

④权限：检查是否只有经许可的人员才能进入和使用系统。检查职责设置，是否按照权限不同进行级别设置。检查管理员角色（例如：授权操作、数据删除、系统配置修改）是否分配给直接利益方。检查用户在获得权限之前是否经过培训，培训内容是否与权限级别一致。检查授权是否有批准流程管理。检查对用户名、密码是否有管理，例如：用户名在计算机化系统中应是唯一的、系统中的账号与使用者个人应具有关联性、密码长度和密码更换周期管理等。

⑤报警：检查对报警的分类、处理措施是否有管理，如是否需要中断正在进行的操作，是否应该通知 QA，是否需要报告偏差等。

⑥审计追踪：检查对审计追踪是否进行管理，是否有对关键电子数据或关键操作的审计追踪审核。

⑦时间同步：检查对计算机化系统时间是否进行管理，是否明确标准时间和计算机化系统时间的时间差处理措施，是否明确时间调整的责任人。检查时间同步记录是否存在未经授权的人更改时间的情况。

⑧故障和应急：检查对故障、损坏及灾难性事件的应急管理，检查包括计算机化系统故障和数据错误在内的所有事故是否都被记录和评估。重大的事故是否开启偏差，进行彻底调查，识别其根本原因，并采取相应的纠正措施和预防措施。要求对相关数据进行备份，检查备份的可读性。

⑨退役：检查对退役系统或退役数据是否有相应的管理。检查是否有计算机化系统升级、更新情况，关注旧系统的退役记录及数据存储状态。

⑩检查计算机化系统管理规程中对关键系统及非关键系统的定义、管理要求以及评估过程。计算机化系统清单是否涵盖所有关键系统。检查计算机化系统清单是否处于受控状态，新增关键系统是否及时更新。

2.数据完整性

(1)持有人应确认受托方对数据生命周期内每一阶段制定相应的管理要求，确保每一阶段的数据和记录是可靠的。检查包括但不限于（此部分检查内容可参见其他章节要求）：

①检查质量标准、工艺规程、批记录、检验记录、包装标准卡等关键文件/记录是否与药品监督管理部门核准的生产工艺、质量标准、说明书和标签要求一致，并经质量部门批准。

②检查现场角落、辅助间、柜子、抽屉中是否存在散落的 GMP 记录、记录 GMP 信息的纸片、便签等。

③检查记录印制记录，应清晰可辨，不得与现行文件产生差错。

④检查记录（包括日志本、附件表格）是否有依据 SOP 的文件名称、文件编号、版本号等信息，是否受控发放，能够保证文件的有效性及可溯性。

⑤检查记录填写内容真实、字迹端正清晰；按表格内容填写齐全，不得留有空格；

⑥检查批记录上记录内容相对较多的某些操作人员的签名，是否与签名本一致；签名与相应记录内容笔迹是否类似，是否为同一人书写，关注是否有异常的签名记录。

⑦检查现场关键记录（批生产记录、批包装记录、批检验记录、生产过程监控记录、设备日志等）是否按照时间顺序填写，做到一致性、连贯性、及时性。

3.现场检查

(1)对基于设备设施的计算机化系统进行检查，确保计算机化系统有效实施（如：EMS、BMS、WMS、WCS、DMS、MES、SCADA、QMS、LIMS）。重点检查受托方计算机化系统中涉及受托产品的审批如何与持有人进行沟通与衔接。

(2)持有人应确认受托方数据管理覆盖数据的全生命周期，包括数据的录入、生成、处理、修改、备份、恢复、迁移、删除等，以符合数据准确性、可靠性原则。检查包括但不限于：

①检查计算机化系统中的各角色权限设置是否与已批准的权限清单一致，是否与计算机化系统用户清单、权限清单、变更清单、注销清单有冲突。

②检查计算机化系统管理文件，询问现场岗位操作人员密码设置、修改、审计追踪、时间同步、数据备份等原则，如检查现场某一生产设备的系统时间、记录时间是否与网络标准时间同步，不能联网的是否与管理要求的标准时间一致。

③检查电子数据是否被删除，数据删除是否经过质量部门批准。（如对于产品已过有效期，且对应纸版记录已按规定要求申请销毁同时，相应的电子数据可申请销毁；系统由于空间不足等，且归档数据能够证明是原始数据真实副本，且可正常读取调用，则可申请系统中原始电子数据删除。）

④检查具有计算机化系统功能的设备软件升级、退役是否按照变更控制管理要求执行。

⑤检查登录计算机化系统的账号是否是唯一的，无重复的情况。

⑥检查登录计算机化系统账号与纸质记录操作人员是否一致，不具备独立账号功能的设备，是否有措施可以追溯到特定的个人。

⑦检查计算机化系统的报警记录的处置流程是否与文件规定一致，涉及偏离生产工艺、物料平衡限度、质量标准、检验方法、操作规程等的情况是否按照偏差流程进行处理。

⑧检查使用的电子表格是否被验证。被验证的电子表格应有正确的版本和路径等，不得随意更改、复制、保存等，若电子表格未经过验证，应在数据审核时同步审核计算公式，确保计算准确性。

(3) 查看受托方是否使用电子签名情况，电子签名与传统手写签名和盖章具有同等的法律效力。如采用电子签名，电子签名应符合《中华人民共和国电子签名法》的相关规定，可靠的电子签名与手写签名或者盖章具有同等的法律效力。

①电子签名同时符合下列条件的，视为可靠的电子签名：

- a. 电子签名制作数据用于电子签名时，属于电子签名人专有；
- b. 签署时电子签名制作数据仅由电子签名人控制；
- c. 签署后对电子签名的任何改动能够被发现；
- d. 签署后对数据电文内容和形式的任何改动能够被发现。

②查询电子签名的功能性。

a. 系统电子签名是否清晰可读，显示内容包括：签名人、电子签名的执行的日期以及签名的含义。

b.已签名的电子记录如需更改，是否需要重新进行电子签名，并确保初始签名记录依然存在，不被覆盖。

c.系统设计是否防止电子签名被编辑、删除、复制和转移。

三、物料和产品管理

（一）概述

物料是保证药品质量的基本要素，药品生产中应使用受控的物料；产品质量在生产中生成，依靠后续管理措施来持续保障。因此建立上市许可持有人对受托方检查指南的物料和产品管理部分，以确保物料和产品得到正确的管理，防止污染、交叉污染、混淆和差错。

本章主要包括供应商管理、物料管理、产品放行、产品储存与发运、不合格品管理、退货管理等方面的检查要素，以及各要素具体的检查指南。

（二）供应商管理

检查要素

序号	检查项目	检查要素
1	供应商管理	受托方应建立供应商管理文件及供应商(包含生产商、经销商)清单，并按照清单采购(如适用)、验收物料。物料出现质量问题及时记录并向持有人反馈相关信息。
2	供应商变更	受托方应建立供应商变更文件规定，管控变更过程。

检查指南：

1.供应商管理

(1) 持有人检查受托方是否建立供应商管理制度，按照持有人提供的供应商建立供应商（含生产商、经销商）清单并及时更新（如适用）；按照批准的清单采购、验收物料；验收、使用过程中发现的供应商质量问题应向持有人反馈。

①检查受托方产品供应商清单中供应商信息，可包括：物料名称、规格、包装规格、质量标准、生产商和生产地址（必要时，无菌制剂企业使用的内包材供应商应注明生产线）、经销商名称等，是否与持有人提供的信息一致。

②检查受托方采购记录（如适用）、检验记录、生产记录中所使用的供应商与持有人要求的供应商信息一致。

③检查受托方是否存在不合格物料或物料验收异常，是否经过全面调查，是否确认与供应商相关，如相关应向持有人反馈信息。

④检查受托方是否配合持有人完成物料的年度评价，真实反馈供应商物料信息。

2. 供应商变更

(1) 持有人检查受托方是否建立供应商变更管理流程，受托产品新增、撤销供应商以及供应商信息变更等是否经过持有人批准，批准后开启变更评估，并开展相关验证研究工作，经持有人批准后方可执行。

(三) 物料管理

检查要素

序号	检查项目	检查要素
1	物料采购	采购计划，采购订单，购销合同（适用受托负责采购的情形）。

序号	检查项目	检查要素
2	入库验收	批准的供应商；装箱单和(或)送货单；检验报告单；物料外包装登记号（如适用）、有效期等信息与质量标准是否一致；包装标识完整、外包装无破损；物料入库验收规程；物料验收单/台账；称量器具校验；物料状态标识清晰明确。印刷包装材料设置专门区域妥善存放，标识清晰醒目，未经批准人员不得进入。
3	审核放行	取样管理规程及记录；放行管理规程；免检物料清单；偏差/OOS管理规程及记录；物料复验管理规程及记录；不合格品台账。
4	发放使用	物料发放使用操作规程；发放/领用记录；退库；状态标识。印刷包装材料设计、审核、批准的操作规程及记录；包装材料版本变更记录；包装材料领用、使用、损坏、退库的操作规程及记录；质量协议或生产协议中有关印字包装材料的要求。
5	物料储存	货位卡；状态标识；码放位置；储存温湿度监控；偏差管理。

检查指南：

1.物料采购（适用受托负责采购的情形）

（1）持有人应确认受托方物料按照批准的供应商清单实施采购，采购计划是否满足受托产品生产供应需求。检查包括但不限于：

①检查物料采购订单，采购订单信息应能准确识别物料信息，便于核对相关信息，保证采购的物料与经批准的物料一致。内容可

以包括物料名称、规格、物料代号、包装规格、单位、执行标准、经销商、生产商、采购数量、供应商、到货日期等项目。

②检查受托方物料购销合同是否与采购订单一致，检查物料采购的发票，是否与采购订单信息一致,原料药是否能够追溯到批次；物料订单量是否与生产计划匹配。

2.入库验收

(1)持有人应检查受托方物料验收作业流程，仓库人员按照规程执行，确保物料被正确地验收；检查验收实际操作与文件规定是否一致。检查包括但不限于：

①检查受托方物料验收管理要求，是否包含对外包装受潮、水渍、虫蛀、霉变、鼠咬、以及破损和污染等情况的检查；是否包含印刷包装材料的版本与标卡的一致性检查。

②中药材或中药饮片验收人员具备中药鉴别相关专业知识和经验。中药材每件包装上，是否注明品名、产地、日期、供货单位，并附有质量合格的标志；中药饮片包装印有或者贴有标签，内容是否包括品名、规格、产地、生产企业、产品批号、生产日期、保质期、执行标准，实施批准文号管理的中药饮片还必须注明批准文号。

③检查物料装箱单和(或)送货单是否与采购订单一致。

④检查物料验收单、台账、货位卡是否与现场物料标识信息一致，与入库验收规程是否相符。检查现场对主要原料、关键物料进行逐个包装的鉴别或确认。

⑤检查原料、辅料、包材、关键耗材（如滤芯、滤袋、清洁消毒剂、润滑油）是否有原厂检验报告。

⑥检查物料外包装标识（如名称、物料规格型号、生产商、原厂批号、包装规格、登记号等信息）与原厂检验报告内容及质量标准是否相符。

⑦对于有特殊贮存条件的物料，如温度控制的物料，检查运输过程的温度记录是否符合质量标准要求。

⑧检查物料供应商与批准的供应商一览表是否相符。

⑨检查物料收货区是否有清洁工具（如吸尘器、抹布），以便对外包装进行清洁。

⑩检查现场称量器具是否在校验效期内，称量范围是否包含了物料称量需求。

3.审核放行

（1）持有人应确认受托方所规定的物料放行程序符合相关法律法规规章及注册标准要求 and 双方质量协议约定。检查包括但不限于：

①检查现场物料取样件数、取样标签是否符合取样管理规程要求，取样后的包装应及时密封，密封效果应与原包装效果一致或相当。

②检查物料放行操作规程与物料放行文件是否一致，物料放行文件应包括物料包装完整性和密封性检查结果、厂家检验报告书、取样记录、物料检验记录。物料放行前变更已按照相关规程处理完毕，需要经药品监督管理部门批准的变更已得到批准；对变更或偏差已完成所有必要的取样、检查、检验和审核；所有与该批产品有关的偏差均已有明确的解释或说明，或者已经过彻底调查和适当处理；如偏差还涉及其他批次产品，应一并处理。

③检查关键耗材放行流程及记录，如可以通过质量风险评估确定免检物料清单或核验生产企业检验报告、材质证书等作为关键耗材放行要求。

④检查物料不合格台账，确认引起的不合格品（包括物料和产品）是否启动偏差或 OOS 调查，找出不合格的根本原因，并制定相应的措施，防止事件再次发生。

⑤检查物料复验管理规程，抽查复验记录是否与物料质量标准规定的检验项目一致，现场查看物料标识确认物料复验期是否超出物料有效期。

⑥检查涉及受托产品使用物料的相关处置措施是否符合双方约定协议要求。

4.发放使用

（1）持有人应确认受托方物料的发放使用程序符合协议及 GMP 要求，确保物料的正确发放，防止污染、交叉污染、混淆和差错。检查包括但不限于：

①检查物料发放、使用操作规程及记录，是否按照先进先出、取样先发、零头先发、近效期先发、退库物料先发等原则执行。

②检查受托方是否有集中对物料进行分料加工，如有是否制定管理程序，有效控制分料加工过程的污染、交叉污染，充分评估、研究加工后物料储存期，规范物料包装形式、标签、留样（如需）等。

③检查物料发放、使用卡，确认发放物料已经过质量管理部批准放行。

④检查物料发放、使用、退库记录，核对物料平衡。

⑤检查退库单信息（如物料名称、物料编号、批号、数量、供应商、有效期、复验期）与退库物料帐、卡、物是否一致，现场查看已开封物料是否采取措施（如封口，增加 PE 袋）避免交叉污染。

5.物料储存

（1）持有人应确认受托方所规定的物料贮存管理规程能够确保正确贮存、并根据其性质有序分批贮存及周转，防止污染、交叉污染、混淆和差错。检查包括但不限于：

①检查货位卡上的物料的名称、进厂编号、来源/去向、数量、结存等信息齐全，做到帐、卡、物相符。

②检查物料的待验、合格、限制放行状态应清晰明确。按照货位分批存放，不得混放，防止混淆差错。

③检查物料贮存环境是否符合质量标准中规定的贮存条件。

④检查物料放置位置与加热设施的最短距离是否按照仓库温湿度验证方案验证结果进行物料摆放（如物料与专用空调出风口距离要求）。

⑤检查现场温湿度记录仪，显示数据与储存区温湿度控制要求是否一致。

⑥检查中药材及中药饮片等物料应符合 GMP 相关要求。

（2）持有人应确认受托方规定的印刷包装材料相关管理及操作规程与记录的一致性、可追溯性。检查包括但不限于：

①检查受托方印刷包装材料区域是否设置专门区域用于存放印刷包装材料，人员进出是否经过批准，印刷包装材料（一般包括：印字铝箔、标签、说明书、小盒、中盒、外箱等）均有清晰醒目的标志。

②随机抽查某批次确认数量、批次信息是否与记录相符。

③检查受托产品的印刷包装材料的使用数量、销毁数量与使用数量应可以追溯，无差异或者产生的差异在合理范围。

④检查受托产品包装材料变更、销毁是否建立操作规程及记录。

⑤检查受托方包装材料领用、使用、退库是否建立操作规程及记录。

⑥检查受托方现行制版前样稿与批准的设计稿、药品注册批件、补充申请批件、上市后变更备案表是否一致。

⑦检查新版包装材料生效时间与包材领用时间逻辑是否冲突。

(四) 产品放行

检查要素

序号	检查项目	检查要素
1	文件记录	产品出厂放行管理规程、产品出厂放行审批记录、不合格品管理规程、质量协议
2	产品放行	产品上市审核放行记录、产品上市放行通知单
3	状态标识	质量状态标识
4	产品交接	成品出库单

检查指南：

1.文件记录

(1) 持有人检查受托方成品出厂审核放行管理，出厂放行审核内容包括法规要求的全部项目，能够保证药品及其生产应符合注册和 GMP 要求，并最终由质量授权人出具批准出厂放行、不合格或其他明确决定。

①检查成品出厂审核放行规程和记录，内容完整、结论明确并经质量授权人批准。检查质量授权人是否按照企业规定确实履行出厂放行职责要求。

②检查是否有转授权规程，以书面形式规定质量授权人不在岗时，经批准的转授权范围、事项及时限，是否明确转授权期间，原质量授权人仍须承担相应责任。

③检查受托产品不合格台账（不予出厂放行的批次、数量），确认不合格品是否均有偏差或 OOS 调查，找出不合格的根本原因，并制定相应的措施，防止事件再次发生；相关不合格品均报持有人；不合格品处理均经持有人质量管理人员批准。

2.产品放行

(1)持有人应确认受托方所规定的产品放行程序符合双方质量协议约定、相关法律法规规章及注册标准要求。确保产品拒绝放行时，能够及时收到信息，并加以处置；确保产品放行后，能够及时对产品进行处置。检查内容包括但不限于：

①检查所规定的产品放行程序是否与双方质量协议约定的时限、材料相一致，并符合相关法律法规规章及注册标准要求。

②检查受托产品拒绝上市放行的批次（如有），受托方接收到持有人通知后对产品的处置，是否在规定的时限内按照协议要求完成相关工作。

③检查涉及受托产品不合格品的相关处置措施是否符合双方协议要求，均经过持有人质量负责人批准后执行，处置的时间逻辑是否反映了持有人事先批准的原则。

3.状态标识

(1) 持有人应检查受托方有关成品质量标识的管理规定，是否区分“出厂放行”与“上市放行”不同质量状态，明确产品的上市放行状态需持有人批准。

(2) 现场检查受托方成品库房，是否设置了待验、不合格、合格等状态，标识内容是否完整，可追溯。采用计算机化系统管理的库房，质量状态应能标识到每一个货位。

(3) 现场检查受托方成品库房存放的产品，是否设置状态标识，其状态标识是否与文件规定及实际状态一致。

4. 产品交接

(1) 持有人检查受托方上市放行后产品交接的规定，应避免错误发运。

① 检查是否规定了上市放行后产品的控制要求，如：

a. 持有人有成品库的，受托方可将产品按质量协议约定，在产品出厂放行或上市放行后发运至持有人库房。其中上市放行的产品也可按照持有人的指令直发经销商库房，并保持票据一致。

b. 持有人无成品库的，受托方应经持有人上市放行后，按照持有人的指令直发经销商库房，并保持票据一致。

c. 检查受托方发货记录、放行记录是否符合上述要求。

(2) 检查受托方出库单据，其发货地址、接货方名称、承运方名称等是否符合文件要求，出库、发运时间是否在相关放行之后进行。

(3) 检查受托方现场存放的产品是否出厂放行、上市放行的批次同时存在情况，是否可以区分和控制，确保未上市放行批次无非预期发运。

（五）产品储存、发运

检查要素

序号	检查项目	检查要素
1	厂房与设施	生产许可证、仓储区平面布局图配置通风、照明、出入库搬运、温湿度监测、调整等设施药品储存区域管理文件；日常温湿度记录；生产区防鼠防虫检查记录；设备设施维护、清洁等记录；委托储存协议；产品出入库规程及记录。
2	状态与标识	储存区域应进行区域化管理，并有明确标识（如温湿度）；产品状态标识醒目清晰；码放位置。
3	产品发运	产品出入库规程及记录；产品发货单；运输人员资质及培训。
4	确认与验证	药品储存区域温湿度分布验证报告（必要时计算仓储区平均动力学温度）；电子温湿度监测系统验证报告（如断电测试、权限、报警、审计追踪、时间同步、数据备份等）；药品储存区域防虫防鼠措施有效性回顾报告；运输确认。

检查指南：

1. 厂房与设施

（1）持有人应现场检查受托方产品储存区域的合法性，储存区配置通风、照明、温湿度调控、防虫防鼠等设施（如对温湿度、避光有特殊要求），并有足够空间满足物料或产品的有序存放。检查内容包括但不限于：

①检查受托产品的储存区是否在许可载明范围内，企业是否制定了相关文件规定。

②检查受托产品所用的仓储区平面布局图与实际是否一致，与上报资料是否相符；自上次检查以来仓储区域是否有变更情况。

③检查受托方仓储区配备足够的空调、通风系统，能够保证仓库内温湿度状态，并根据法律法规规章要求，定期做温湿度分布验证，以满足原辅料、包材、成品的储存要求。

④检查受托方仓储区不同功能区域是否有明确的隔离设施，设计布局能够最大程度的降低发生污染、混淆、差错的风险。

⑤检查受托方仓储区与外界、仓储区与生产区交界处是否能够保护物料或产品免受外界天气影响，应设置缓冲区域。

⑥检查受托方仓储区人流通道与物流通道是否分开。

⑦检查受托方仓储区的空间是否满足日常周转需求，对不合格品及退货产品是否采用物理隔离的方式储存，且只有经过授权人员方可进行操作。

⑧检查各储存区（如常温库、阴凉库、冷藏库）产品库容比，初步评估储存区是否满足物料或产品的贮存条件。有特殊温度要求的库房应具备温湿度连续监测系统。

⑨检查储存区应有安全控制措施，防止未经授权的人员进出储存区（如门禁、出入登记等）。

⑩检查各库区实际分布与平面图是否一致，图纸是否进行版本控制。

⑪检查计量设备（如电子秤、台秤、温度仪）证书是否在效期内。

⑫持有人应检查受托方针对仓储区设置的防止昆虫、或其他动物进入仓储区的相关管理规定，是否配备相应的设备、设施，规定日常巡查方法，并确定以上措施的有效性。

⑬检查受托方仓储区配备取样间的，是否根据所取物料特性，配备层流、除尘装置，且经过验证，查看取样区环境监测、压差控制及清洁等记录，确定受托方取样过程能够避免物料的污染和交叉污染。

⑭检查受托方仓储区内是否有头孢类、青霉素类、激素类产品，如有，是否分开存放，并制定避免交叉污染的措施或配备相应设施。

⑮检查仓储区中设备设施操作及维护规程，查看外来人员登记表和维护保养记录是否有相应人员的登记或签字。

⑯检查与受托方明确规定成品储存的责任方，并明确有关职责，确保成品在储存过程中的质量可控性和可追溯性。检查委托是否存在再次委托储存的情形。

2.状态与标识

(1)持有人应现场检查各储存区域（如常温库、阴凉库、冷藏库）的状态标识是否清晰完整，符合相应的文件要求，有效降低物料及产品储存过程中出现差错和混淆。检查内容包括但不限于：

①根据成品质量标准中规定的贮存条件对在库成品进行抽查，确认其存放于规定的库区。

②检查现场温湿度记录仪，显示数据与储存区温湿度控制要求是否一致。

③检查货位卡上成品的名称、产品批号、来源、去向、数量、结存等信息齐全，做到帐、卡、物相符。

④检查成品的待验、合格、不合格状态标识是否清晰明显。

⑤检查现场成品码放位置是否符合文件规定，按照《药品经营质量管理规范》仓库要求规定。

⑥检查成品放置位置与加热设施的最短距离是否按照仓库温湿度验证方案验证结果进行物料摆放（如成品与空调出风口距离要求）。

3.产品发运

（1）持有人应确认受托方规定的药品发运相关管理及操作规程与记录的一致性。检查内容包括但不限于：

①检查产品出入库操作规程，确认出入库记录真实、有效，并具有可追溯性。

②检查成品出库规程及记录是否按照先进先出、近效期先发原则，并及时进行详细记录，保证发出的药品能够按照批号进行准确的追踪。

③检查现场仓库管理员是否存在收发货区内同时进行收货、发货操作的行为，是否可以避免差错。

④检查成品合箱操作规程是否零头只限两个批号为一个合箱，现场检查合箱外签是否标明全部批号。

⑤检查现场产品发货订单（发货单内容包括客户名称、收货地点、日期、品名、规格、单位、数量、件数、批号、生产日期、有效期至等信息）与发货实物信息是否一致。

⑥冷藏或特殊储存条件的药品，检查运输车是否配置控温设备或采取控温措施及必要的监控设备和运输过程中温度记录，保证运输温度可控制、可监控、可追溯。

⑦检查药品承运方是否为经持有人确认的承运商；检查运输人员的资质、培训是否符合文件要求，运输人员应具备一定的知识，如温湿度对药品质量的影响，药品如何在运输车辆中正确码放。

(2) 检查与受托方明确规定成品运输的责任方，并明确有关责任，确保成品在运输过程中的质量可控性和可追溯性。

4. 确认与验证

(1) 持有人应确认受托方与受托产品相关的所有与储存、运输相关的确认与验证文件均有方案并得到 QA 批准，确认过程中所有偏差与变更均应记录并得到合理的解释。检查内容包括但不限于：

① 检查储存区域温湿度分布验证报告是否涵盖最差条件，如最热和最冷极端条件，满载验证等，确认验证过程中识别的仓储区极端温湿度位置点与日常监测位置是否一致。

② 检查储存区、运输过程中温湿度报警记录是否有超标数据，是否报警，是否按照文件规定开启偏差调查，评估对产品质量的影响。

③ 鼓励受托方制定储存区域防虫防鼠措施有效性的年度回顾报告，该回顾至少包括：灭蝇、灭鼠设备设施的维护保养、清洁以及更换情况、对每个位置的灭蝇、灭鼠设备设施上发现的虫鼠数量趋势分析等。

④ 对于引入电子温湿度监测系统、WMS 仓储管理系统等计算机化系统的受托方，检查电子系统审计追踪、数据备份、报警、时间同步等计算机化系统方面文件与记录，并确认受托方对于系统故障、停机等特殊情况可能影响产品质量的控制措施（如电子温湿度监测系统断电测试）。受托产品是否纳入系统管理，是否存在未上市放行产品流入市场的风险。

⑤检查对有特殊储存要求药品是否开展运输确认，包括运输路线、运输工具、运输监控、运输时限等，实际运输情况是否与确认文件一致（如适用）。

⑥受托方负责产品运输的，检查对承运商是否有适当的控制和监控，如协议、合同、审计。

（六）不合格品管理

检查要素

序号	检查项目	检查要素
1	文件与记录	不合格品管理规程及台账；不合格处理单；销毁处置记录；与不合格品相关的偏差/OOS记录；委托处理不合格品的公司资质；产品质量回顾分析报告。
2	现场检查	状态标识、隔离措施。

检查指南：

1.文件与记录

（1）持有人应确认受托方规定的不合格品相关管理及操作规程与记录的一致性、可追溯性，不合格品的处理需按质量协议约定执行。如采用计算机化系统管理不合格品，应确保计算机化系统的设计能够符合预定用途，确认该方法具有和物理隔离同等的安全性，确保系统中的不合格品与实际相符、质量状态明确，从而避免物料或产品的混淆。检查内容包括但不限于：

①检查不合格品处理的书面操作规程，询问现场人员实际操作情况（如质量状态更改、不合格品领用审批流程），确认是否依据规定的操作规程执行并记录。建议“不合格”标签的印制、发放和物料平衡有文件记录支持。

②检查不合格品台账，确认不合格品（包括物料和产品）是否启动偏差或 OOS 调查，找出不合格的根本原因，并制定相应的措施，防止事件再次发生。

③检查不合格品销毁是否有质量人员确认。不合格原料、印刷包装材料、成品的销毁需持有人批准，印刷包装材料毁形后销毁。

④检查不合格品的销毁记录，是否具备可追溯性和可靠性。若委托第三方处理，检查其是否具备相应的资质，受托方是否留存与第三方处理机构的交接记录。

2.现场检查

（1）状态标识：持有人应确认受托方不合格的物料、中间产品和成品的每个包装容器上均有清晰醒目的标志，帐、卡、物相符。检查内容包括但不限于：

①检查现场不合格物料及产品的状态标识是否清晰完整，随机抽查某批次物料或产品确认重量、批次信息是否与不合格品台账相符。

（2）检查不合格品是否有隔离区域存放，如无物理隔离，采取的隔离措施是否能够有效避免混淆或误用。

（七）退货管理

检查要素

序号	检查项目	检查要素
1	文件与记录	退货产品接受检查记录；退货调查和处理记录；产品质量回顾分析报告。
2	现场检查	状态标识、隔离措施、追溯码。

检查指南：

1.文件与记录

(1)持有人应确认受托方根据 GMP 的相关规定和要求建立退货管理的书面操作规程，内容包括退货申请、接收、贮存、调查和评估、处理(返工、重新包装、重新销售、销毁等)，并有相关记录。受托方依据质量协议规定配合持有人开展退货相关工作。

①检查退货产品接受检查记录，检查相应退货的产品是否经过检查检验调查退货原因，因质量原因导致的退货，是否展开对生产、检验、仓储、运输各环节的系统调查。

②检查退货产品是否存在受相同原因影响的其他产品和批次，对其他受影响的产品和批次是否进行了相应的处理。

③检查是否有不符合贮存和运输要求的退货，包括无法确认和追溯药品的贮存运输条件等原因的退货，是否均做不合格品处理。

④检查是否存在退货产品经调查和评估后重新发运销售的情况，检查重新发运销售的产品是否经持有人质量授权人批准。

⑤检查产品质量回顾分析报告中是否包含了所有因质量原因造成的退货及调查。

2.现场检查

(1)持有人应确认受托方每笔退货产品有清晰醒目的状态标志，帐、卡、物相符，可以与退货记录对应。检查内容包括但不限于：

①检查现场退货产品的状态标识是否清晰完整，如：产品名称、批号、数量、来源、接收时间等，随机抽查某批次产品确认数量、重量、批次信息是否与退货台账相符。

(2)隔离措施：退货产品应妥善隔离保存，避免混淆或误用。

①检查退货产品是否有隔离区域存放，如无物理隔离，是否具有同等安全性的其他方法进行严格控制。

②检查同一产品同一批号不同渠道的退货是否分别记录、存放和处理。

(3) 关注受托方退货产品的药品追溯码是否进行了相应的处理，包括重新包装的药品追溯码是否进行了旧码的注销和新码的重新关联。

四、厂房设施与设备

(一) 概述

厂房设施作为药品生产的基础硬件，是药品质量系统的重要组成部分。他们的选址、设计、施工、使用和维护情况等都会对药品质量产生显著的影响。厂房设施的合理布局、高质量的施工以及必要的维护活动能够为药品的生产和贮存等提供可靠的保障（例如洁净环境、适宜的温湿度等）；可以最大限度降低影响产品质量的风险（例如交叉污染等）。

厂房设施主要指药品生产、检测和贮存所需的建筑物以及配套的公用工程系统如空调系统、工艺用水系统等。

设备是药品生产所必须的硬件，是确保产品质量的基础。因此，制药企业的质量管理中应具备相应的系统对这些“硬件”进行控制和管理，确保其始终处于一种稳定的受控状态，从而保证产品质量。与药品生产相关的设备包括：生产设备、检验设备及其他辅助设备。

本章节内容主要包括药品生产企业的生产制造区、设备、空调净化系统、水系统、工艺用气系统、公用系统及设备确认等方面的检查要素，以及各要素具体的检查指南。

(二) 生产制造区

检查要素

序号	检查项目	检查要素
1	图纸管理	厂区周边环境图、总平面布置图、生产工艺布局平面图等。
2	文件与记录	洁净厂房管理规程、生产区防虫、防鼠管理规程等管理文件。
3	现场检查	生产区域与其他区域布局合理性；生产区域与产品工艺的匹配性、产品规模及生产周转匹配；人流、物流、容器流及废弃物转运合理；级别设置及控制均应符合GMP规范。

检查指南：

1. 图纸管理

(1) 持有人应检查受托方关于图纸管理的相关文件，是否符合法律法规规章要求，并确认现行车间关键图纸（厂区周边环境图、总平面布置图、生产工艺布局平面图）是否与申报资料一致；图纸自竣工后的变更情况。

(2) 持有人应检查受托方生产区域与质量控制区、仓储区、危险品库等各区域合理布局，不存在人流、物流交叉的风险。

(3) 持有人应检查受托方生产区图纸与厂房实际情况的符合性，包含厂房自竣工后的变更情况，确认其布局设计合理，有利于降低污染及交叉污染。

(4) 持有人检查受托方图纸是否受控，变更后是否经过审批。

2. 文件与记录

(1) 持有人应检查受托方关于防止昆虫或其它动物进入厂房、设施的相关管理规定。

(2) 持有人应检查受托方关于厂房设施的日常检查流程，定期对厂房设施进行维护保养，包括但不限于厂房墙、顶、地面、视窗、门、灯具、洁具的日常清洁、保养、维护等流程，以降低厂房设施对生产活动的潜在影响。

(3) 持有人应检查受托方对生产区厂房的清洁和消毒的管理规定，应定期采用物理、化学或其他方式进行清洁和消毒，以防止微粒、微生物对生产车间环境造成影响。

(4) 持有人应检查受托方对无菌生产区设施设备的消毒管理和相应的消毒记录，重点检查消毒方法、消毒频率、消毒顺序、消毒剂（杀孢子剂）的使用、生产区停复产的消毒管理等，确认无菌区域既定的清洁消毒方法，可以持续保证无菌区域的环境洁净度。

(5) 持有人应检查受托方在厂房出现微生物污染时调查处理的文件规定，是否多角度的通过人员、设备、物料、消毒方法、操作流程等各方面进行了全面排查和评估，并使用科学的方法进行了检测和定性，如：菌种鉴定。

3.现场检查

(1) 持有人应现场检查受托方厂房设施与布局图的一致性，厂房设施整体布局及空间设置合理，并配置有相应的辅助设施，判断其是否能够满足产品生产的需求。

(2) 持有人应现场查看生产区内各生产工序厂房空间，能够有序存放设备、物料、中间产品和成品，避免不同产品或物料的混淆和交叉污染。

(3)检查各生产洁净区的条件和状态,查看洁净区顶棚、墙壁、窗户及地面等内表面应平整光滑,易于清洁。各洁净区配置的空调系统是否能够将房间的温湿度、压差、换气次数等各项指标控制在允许的范围内,现场查看房间温湿度及压差记录与现场实际温湿度及压差的一致性。

(4)如果洁净区内设置有地漏(B级洁净区内不得设置),检查地漏液封和清洁情况,现场可以查看消毒剂配制及使用记录,以及地漏清洁和维护记录。通过对洁净区条件及各项配置的现场检查,确定受托方洁净厂房是否能够满足法律法规规章及产品生产条件,是否能够有效控制污染。

(5)持有人应检查受托方洁净级别的划分合理性,不同级别之间是否设立气闸、互锁等装置,能否持续保证不同级别的洁净状态,并具备防止污染及交叉污染的措施。

(6)检查受托方针对产尘房间如称量、粉碎、混合、过筛等进行了必要的除尘设施配备,是否设置缓冲间,以避免不同生产区域粉尘的交叉污染。

(7)持有人应检查受托方物料进入洁净区的清洁消毒措施,确认其有效性,避免物料对生产区域造成的污染与交叉污染。

(8)持有人应检查受托方人流、物流设置的合理性,是否基于风险评估,进行了合理的规划,并制定了相应的防止污染和交叉污染的措施。

①持有人应检查受托方是否对进出生产区域进行人员控制,其控制措施的有效性,能否避免未经授权的人员随意进出生产区域。

②持有人应检查受托方是否按要求制定了有效的生产区人员进出更衣流程，是否最大限度的避免了人员对产品质量或产品对人员健康的影响。是否对不同洁净区域制定了合理的人员上限。

③持有人应检查受托方生产区物流、废弃物传递流程，确保物流路线的合理性和逻辑性，降低交叉污染的风险。

(9) 检查受托方现场配备的防虫、防鼠设备设施，检查日常巡查记录，并确定以上措施的有效性。

(10) 检查受托方生产区内具有高致敏性、高活性成分的产品，是否按照 GMP 要求建立独立的厂房、独立的空调系统设施或采取阶段性生产等方式进行管控。生产区排风系统的空气过滤器宜采用袋进袋出安全型高效过滤器。是否从职业健康、环境保护、生产安全等全方位考虑并制定了对应的措施。

(11) 持有人应检查受托方生产厂房设计是否便于管理人员及监控人员日常的监控检查，B 级洁净区、关键操作岗位应设置视窗，能够使管理人员和监控人员在洁净区外部进行观察。不便于观察的，建议安装监控、录像设施，以便于产品生产过程全程可追溯，利于偏差或事故调查。

(12) 持有人应检查受托方包装区应设置与生产和洁净级别相适应的中间产品储存间。待包装中间产品、包材、成品暂存区域有明显的隔离设施，能够防止混淆、差错。

(13) 持有人应检查受托方同一包装区域不同的包装产线应有有效的隔离设施。

(14) 中药制剂生产中药提取的废渣处理是否设置专门区域。

(三) 设备

检查要素

序号	检查项目	检查要素
1	管理文件	设备管理文件、设备档案等。
2	设备等级划分	根据法规及指南对设备进行分级管理及变更。
3	设备变更	设备变更管理。
4	设备的设计与确认	工艺要求；功能要求；设备性能要求；设备结构选择；材料选择；检测功能；自控系统；对公用工程的要求应符合相关法规要求。
5	设备安装与确认	文件资料证明设备的建造符合预期设计要求。
6	设备运行、清洁、维修保养	设备运行管理；清洁流程、设备维护策略评估；预防性维护；故障维修。
7	设备校准	计量器具分类；仪表特性；校准周期制定；第三方校准；校准文件；计量标准器管理；单个设备校准。
8	设备退役与报废	设备退役与报废管理。

检查指南：

1.管理文件

(1) 持有人应检查受托方遵循全生命周期“设备管理”理念，建立符合 GMP 要求的设备管理规程和设备档案制度，使所有生产相关设备在其生命周期内均处于有效控制。

(2) 结合受托品种，检查受托方的设备 URS 中是否对关键技术指标，参数，功能做详细而明确地描述。

2.设备等级划分

(1) 持有人应检查受托方是否对设备进行等级划分，，明确车间设备的等级划分情况，并进行分类管理。

3.设备变更

(1) 持有人应检查受托方对关键设备进行变更的，应检查其变更流程及书面文件，确定受托方是否全面的基于产品质量风险做到充分的评估。

4.设备的设计与确认

(1) 持有人检查受托方的设备 URS 中对关键技术指标、参数、功能做详细而明确地描述。

(2) 持有人检查受托方应确认受托方制药设备设计和选型是否符合预期用途，避免设备自身对生产环境和产品产生污染，降低产品质量风险。检查内容包括但不限于：

① 持有人检查受托方设备是否满足工艺流程、各项工艺参数要求，是否根据工艺流程和参数要求选择设备相应功能，根据实际工艺和产品情况，检查设备是否符合受托生产产品的生产需求。

② 持有人检查受托方设备最大生产能力，最高工作精度是否满足工艺生产能力要求。

③ 持有人检查受托方无菌生产设备，是否具备 CIP 和 SIP 功能；与物料、产品直接接触的设备表面的清洗、灭菌是否无死角。

5.设备安装与确认

(1) 持有人检查受托方设备确认状态和再确认是否按照事先批准的计划进行，检查设备是否完全满足验证和相关法律、法规、规章的要求。

(2) 持有人检查受托方设备关键参数的操作界面是否有提示和确认功能。如不具备前述功能，企业是否采取了有效的措施，避免出现差错。

6. 设备运行与维护保养

(1) 持有人检查受托方是否结合产品特性建立详细的设备标准操作程序和维护操作规程，确认其操作规程可执行性。

(2) 持有人检查受托方是否按照操作规程的要求进行维修，关注维修操作产生的污染，交叉污染的风险，以及维修后的清洁灭菌和评估。降低维修对药品安全性，有效性以及质量可控性的影响。

(3) 持有人检查受托方是否制定设备维护策略，是否根据对产品的质量及设备稳定性影响的程度，建立有针对性的维护保养，定期维保措施，制定合理的维护频次。

(4) 持有人检查受托方是否根据当年的设备维护管理规程和维护计划实施情况，制定下一年的维护计划，经受托方质量部门确认后执行，检查是否按照维护计划执行。

(5) 持有人现场检查受托方关键的设备运行状态，查看生产设备的设备标识、编号、运行状态标识和使用日志是否与实际情况一致。检查与设备相连的管道标识是否清晰易读，与实际管道内容物是否一致。查看设备使用操作规程清单，并抽查关键设备使用及清洁规程，现场检查关键设备清洁状态，是否无锈迹、无异物、无积水，并保持干燥状态。

(6) 持有人检查受托方是否对设备故障进行合理处置，必要时应进行根本原因分析，纠正措施。

7.设备校准

(1) 持有人应确认受托方是否建立计量管理规程，校准台账，校准操作程序，校准证书。合格标准应首先考虑到产品质量、工艺参数、设备及系统性能的要求、检定规程或校准规范、校准范围。如涉及内部自校，应查看自校人员的培训记录和内校程序。

(2) 持有人检查受托方计量器具是否有定期校准管理规程，台账，操作规程，校准记录或校准证书，现场抽查仪器仪表的校准档案，计量证书。

(3) 持有人检查受托方关键设备的校准状态是否有据可查，是否有按照日常定期校准要求执行。

(4) 持有人检查受托方校准工作是否使用可追溯的已计量合格的标准量具，校验记录内容是否详细。

(5) 持有人检查受托方现场相关设备和计量器具是否有明显合格标志，是否在有效期内，必要时与校准证书核对。

8.设备退役与报废

(1) 持有人检查受托方是否建立设备退役、报废管理流程，关键工艺、检验设备退役、报废应开展评估，并做好设备信息存档，便于查询和追溯。

(四) 空调净化系统

检查要素

序号	检查项目	检查要素
1	图纸管理	空气净化系统的送风、回风、排风平面布置图等。

序号	检查项目	检查要素
2	文件及记录	空调系统管理规程、设备运行日志、空调系统消毒记录、电子记录等。
3	现场管理	现场温湿度、压差；设备运行情况；现场标识管理；过滤器的选型、更换、检漏；维护保养；按年度计划执行、校验；设备运行日志、电子记录等。
4	异常、停运管理	短时间异常情况处理；长时间停运管理。

检查指南：

1. 图纸管理

(1) 持有人应检查受托方厂房风管平面布局图、风口平面布局图等关键图纸，图纸自竣工后的变更情况，并确认其与上报资料一致性。

2. 管理文件及记录

(1) 持有人应检查受托方是否根据产品需求设计符合现行相关法规或产品质量要求的空调净化系统，编制空气净化系统管理规程，并制定关键参数控制范围，如洁净区换气次数要求、房间压差要求、房间温湿度要求，产尘房间空气处理方式等，并规定明确合理的温湿度警戒限、行动限。

(2) 持有人应检查受托方是否根据产品需求设计合理的洁净区清洁、消毒周期，确保不同级别洁净区空气质量符合法规要求；

(3) 持有人应检查洁净区环境监测管理文件，监测项目、监测周期应符合法规要求和产品对生产环境的要求，制定合理的警戒限、行动限。

3.现场管理

(1) 持有人应检查受托方空调净化系统是否按照生产需求运行；洁净区洁净级别、房间压差、房间温湿度等关键参数是否符合法规要求和受托产品工艺需求。

(2) 持有人应检查受托方空调系统及配套系统的完整性，现场标志（如新风、回风、送风、方向指示箭头等）准确性，空调系统状态标识与现场实际状态的符合性。

(3) 持有人应检查受托方是否选用合格供应商提供的指定型号的过滤器；是否按照 SMP、SOP 更换过滤器，并有记录；是否按照 SMP、SOP 定期对过滤器进行检漏，并有记录。

(4) 持有人应检查受托方是否按照年度计划对空调系统进行维护保养。

(5) 持有人应检查受托方是否按照年度计划对仪器、仪表进行校验，检查现场仪器仪表校验状态，必要时应检查校验证书。

(6) 持有人应检查受托方按照书面规定的周期对环境进行检测并确认受控，检查其执行情况及相应的记录。

(7) 持有人应检查受托方是否按照 SMP、SOP 对空调净化系统清洁、消毒；检查其执行情况及相应的记录。

(8) 持有人应检查受托产品使用的空调运行日志，确认设备运行状态，各关键参数指标的运行状态是否受控。

(9) 持有人应检查受托产品使用的空调系统电子记录（如涉及按照计算机化系统要求进行检查），与纸质版记录是否一致，应包括：

① 空调系统计算机化系统验证中的内容是否与计算机化系统操作规程中规定的一致，包括硬件信息、软件信息、关键参数设置等。

②检查空调系统电子数据记录的备份的存储路径和频次是否按照计算机化系统操作规程进行操作。

③检查系统中操作人员权限分级情况，是否与管理文件一致；检查密码是否有定期更换记录。

④检查系统中报警记录数量与内容是否与现场记录一致。

⑤检查审计追踪记录，可与报警及数据存储记录等对照检查，确认审核追踪真实有效性。

⑥检查系统时间是否可修改，是否符合时间同步的要求。

4.停运管理

(1)持有人应检查受托方根据验证结果制定了书面的短时间异常情况处理措施；并评估其有效性，检查是否有相应的数据支持。

(2)持有人应检查受托方根据验证结果制定了书面的长时间停运处理方案，并检查其实际实施情况是否与规定相一致。

(五)水系统

检查要素

序号	检查项目	检查要素
1	图纸管理	相关纯化水、注射用水、纯蒸汽系统的工艺管道及仪表流程图（PID图）图纸等。
2	文件与记录	相关纯化水、注射用水、纯蒸汽系统的文件、记录、培训记录。
3	现场检查	检查现场硬件设施与文件的一致性，法规的合规性。
4	停运管理	短时间异常情况处理、长时间停运管理。

检查指南：

1.图纸管理

(1) 持有人应检查受托方现场工艺管道及仪表流程图 (PID 图) 签批设计图纸。

(2) 持有人应检查受托方现场管路的标识、内容物标识的正确性。

(3) 持有人检查受托方图纸是否受控, 变更后是否经过审批。

2. 文件与记录

(1) 持有人应检查受托方水系统运行监测项目的文件要求及记录。如: 监测总有机碳 (TOC)、电导率和温度, 鼓励注射用水应在线监测总有机碳 (TOC)。

(2) 持有人应检查受托方水系统发生微生物污染时的调查和处理措施。

(3) 持有人应检查水系统的监测记录, 是否达警戒限和纠偏限。应对每个行动限偏离进行调查以确定可能的根本原因。应研究不良趋势和超限结果的原因, 并制定适当的纠正预防措施。

(4) 持有人应检查受托方纯化水、注射用水储罐呼吸器滤芯更换的要求及滤芯更换记录。

(5) 持有人应检查受托方管道、器具及产品灭菌用纯蒸汽质量 (不凝性气体、干度、过热度)。对于管道灭菌的纯蒸汽还需关注纯蒸汽压力。

(6) 持有人应检查受托方水系统的日常运行记录。如: 注射用水是否有高温保温循环的记录等。

(7) 持有人应检查受托方饮用水符合法规要求的相关记录证明文件。

(8) 持有人应检查受托方水系统设备设计、安装、运行验证文件；年度的回顾性验证文件。(必要时)

(9) 持有人应检查受托方水系统操作 SOP。(必要时)

(10) 持有人应检查受托方水系统消毒灭菌 SOP。(必要时)

(11) 持有人应检查受托方水系统维保 SOP；维保合同、维保公司资质证明文件（如涉及）；维保记录。(必要时)

(12) 持有人应检查受托方纯蒸汽系统设备设计、安装、运行验证文件；年度的验证文件；维保合同，维保记录。(必要时)

3.现场检查

(1) 持有人应检查受托方现场水系统工艺管道及仪表流程图（PID 图）签批设计图纸与实际设备、管路设计一致性。

(2) 持有人应检查受托方水系统监测数据是否有异常趋势，如有异常趋势应进行趋势分析及采取控制措施。

(3) 持有人应检查受托方水系统管路安装是否无死角、无弯折不易灭菌的管路；管路设计合理。

(4) 持有人应检查受托方水系统的取样点设计是否合理；检查是否涵盖了总送、总回及所有使用点。

(5) 持有人应检查受托方水系统是否有明确的管路标识、管路流向标识、内容物标识等。

(6) 持有人应检查受托方现场设备运行记录、耗材更换记录、维保记录与文件及硬件设施的一致性。

4.停运管理

(1) 持有人应检查受托方根据验证结果制定了书面的短时间异常情况处理措施；并评估其有效性，检查是否有相应的数据支持。

(2) 持有人应检查受托方根据验证结果制定了书面的长时间停运处理方案，并检查其实际实施情况是否与规定相一致。

(六) 工艺用气系统

检查要素

序号	检查项目	检查要素
1	图纸管理	工艺用气管线布局图、工艺用气制备图等。
2	管理文件及记录	工艺用气管理规程、工艺用气的评估、理化性质（化学、悬浮粒子、含水率、含油率）、微生物质量要求等；取样点的设置、检测周期、回顾。
3	现场管理	设备的类型、设备验证状态、设备运行状态、设备维护情况、计量；使用点数量、级别、止回装置、终端滤芯管理、终端滤芯后管路的灭菌、设备运行情况；现场标识管理；过滤器的选型、更换、检漏；维护保养；按年度计划执行、校验；设备运行日志、电子记录等。
4	异常、停运管理	短时间异常情况处理、长时间停运管理。

检查指南：

1. 图纸管理

(1) 持有人应检查受托方工艺用气管线布局图，检查其是否满足产品生产工艺要求，是否经过审批生效，以及图纸自竣工后的变更情况。

2. 管理文件及记录

(1) 持有人应检查受托方关于工艺用气管理的相关规程，是否根据气体对于产品的影响程度来评估是否为直接影响系统，并进行使用点分级管理。

(2) 持有人应检查受托方使用的与产品/内包装容器表面直接接触的气体具有适当的化学、悬浮粒子和微生物质量。所有相关参数，包括含油率和含水量都已进行规定，且设置的参数已考虑气体的使用和类型符合相关药典的现行标准或产品质量要求。

(3) 持有人应检查受托方定期对工艺用气进行质量回顾，并根据回顾结果评估取样点的位置、检验项目及检测周期。

3.现场管理

(1) 持有人应检查受托方根据工艺用气需求选择合适的制备设备，可以提供满足产品、工艺的气体介质，工艺用气用量、气源压力、气体浓度（氮气、二氧化碳）等的要求。

(2) 持有人应检查受托方已对使用的制备系统进行相关确认且在效期内。

(3) 持有人应检查受托方能够按照 SOP 使用制备系统，制备系统运行正常且有相应的记录。

(4) 持有人应检查受托方能够按照年度维保计划进行定期的维护；仪表、安全阀等仪器能够按照 SOP 要求，定期进行计量。

(5) 持有人应检查受托方使用的分配系统（单向/环网）可以可靠的向各使用点提供满足产品、工艺的气体，且不影响所提供工艺气体的规定质量属性；使用合适材质的管路；分配系统应能够阻止来自于使用点的污染物。

(6) 持有人应检查受托方分配系统在终端滤芯后的管路可以有效灭菌（适用于无菌制剂）。

(7) 持有人应检查受托方终端滤芯选用合格供应商提供的适当材质、孔径、尺寸；并定期进行完整性检测及滤芯更换。

(8) 持有人应检查受托方将所有药品生产过程中与药品直接接触的、设备吹扫的工艺用气点设定为取样点，并有明确的使用点编号。

(9) 持有人应检查受托方工艺用气系统是否按照生产需求运行；压力等关键参数是否符合法规要求和受托产品工艺需求。

(10) 持有人应检查受托方工艺用气系统及配套系统的完整性，现场标志（内容物、方向指示箭头等）清晰、准确，设备状态标识与现场实际状态的相符。

(11) 有人应检查受托方是否按照年度计划对仪器、仪表进行校验，检查现场仪器仪表校验状态，必要时应检查校验证书。

(12) 持有人应检查受托方是否按照 SMP、SOP 对工艺用气制备系统清洁；检查其执行情况及相应的记录。

(13) 持有人应检查受托方产品生产时间段内的工艺用气设备运行日志，确认设备运行状态，各关键参数指标的运行状态是否受控。

4. 异常、停运管理

(1) 持有人应检查受托方制定异常情况处理措施，确保工艺用气质量符合要求。

(2) 持有人应检查受托方制定了书面的长时间停运处理方案，并检查其实际实施情况是否与规定相一致。

(七) 公用系统及设备确认

检查要素

序号	检查项目	检查要素
1	文件与记录	验证主计划、管理规程、标准操作规程等。
2	空调系统确认	GMP 相关图纸、校准证书、日常监测相关记录、静动态测试。
3	水系统确认	水系统相关图纸、校准证书、材质证明、合格证、焊接相关记录及证明、压力测试记录、酸洗钝化记录、日常监测相关记录、日常消毒记录、水质检测。
4	设备确认	URS 符合性, DQ、IQ、OQ、PQ 完整性, 工艺适用性。

检查指南:

1.文件与记录

(1) 持有人应检查受托方验证管理文件规定, 应至少包括各类验证周期及持续确认周期。

2.空调系统确认

(1) 持有人应检查受托方生产区空调系统相关图纸, 如洁净级别布局图、送回排风平面布局图、压差梯度布局图、人流物流走向图、温湿度平面布局图(如涉及)等。

(2) 持有人应检查受托方生产区空调系统关键仪表的校准记录及证书、标准操作规程。

(3) 持有人应检查受托方生产区高效过滤器检漏测试记录。

(4) 持有人应检查系统的温度、相对湿度、风量、压差、换气次数等是否达到了标准的规定。

(5) 持有人应检查 A 级环境下的气流流型测试记录，包括静态测试和动态测试。

(6) 持有人应检查洁净环境的静态测试和动态测试记录，测试方法和原则参照《国际标准化组织》（ISO）标准相关要求。

(7) 持有人应检查关键区域自净时间的制定是否有验证数据的支持。

(8) 持有人应检查持续确认的相关记录。

3. 制药用水系统确认

(1) 持有人应检查受托方制药用水系统相关图纸。

(2) 持有人应检查制药用水系统相关记录及证明，如校准证书、材质证明、合格证、焊接相关记录及证明、压力测试记录、酸洗钝化记录、日常消毒记录、日常监测相关记录等。

(3) 持有人应检查 PQ 阶段水质检测结果，至少符合药典标准。

(4) 持有人应检查回顾性验证相关记录。

4. 设备确认

(1) 持有人应检查受托方所提供设备信息是否与技术转移资料一致。

(2) 持有人应检查设备确认周期是否与管理文件要求一致。

(3) 持有人应检查设备 IQ 中是否包括与产品直接接触部件的材质证明、仪器仪表有效的校准证书等。

(4) 持有人应检查设备 OQ 中是否已对关键功能项进行确认。

(5) 持有人应检查 PQ 中参数范围。运行参数确定的前提下，设备运行稳定，产品的质量属性符合要求。

(6)持有人应检查设备经确认的参数范围是否满足受托品种需求。

五、生产管理

(一) 概述

药品质量源于设计，实现于制造过程，生产管理是保证药品质量形成的关键过程。生产管理的目的是采取有效措施，最大限度地降低药品生产过程中污染、交叉污染以及混淆、差错等风险，并保证产品质量持续稳定可靠。应使用经批准放行的原辅包、采用经批准的工艺组织生产，并按照批准的管理规程和标准操作规程进行操作。通过批次管理建立从原辅包到中间品、成品等生产制造全过程的生产质量追溯体系。

口服固体制剂要重点关注生产过程中的粉尘控制、标识管理、共线生产、足够的中间产品物料储存区域或者有效的隔离措施等方面防止污染、交叉污染、混淆和差错。

无菌制剂要重点关注物料微生物负载、生产过程中无菌、热原/细菌内毒素、微粒控制及人员操作等因素。

本章重点关注生产过程中的技术转移、共线生产风险评估、清洁验证、工艺验证、工艺规程和批记录、生产操作、重新加工、返工和回收、无菌制剂无菌保障措施有效性等方面的检查要素，以及各要素具体的检查指南。

(二) 技术转移

检查要素

序号	检查项目	检查要素
1	技术文件	工艺转移（试制文件、技术转移评估报告、工艺验证

		文件、清洁验证文件等研究验证资料)；质量标准转移；分析方法转移/验证/确认；培训记录。
2	风险管理	差距分析及风险评估(法规符合性评估及产品评估)。
3	变更与 CAPA 系统 的应用	变更的发起及批准；CAPA 的发起及关闭。

检查指南：

1.技术文件

(1) 持有人应检查受托方工艺转移相关验证资料，应与注册申报资料一致。

①受托方应有验证方案、验证报告等验证资料。

②检查技术转移过程试制记录，特别是关键批次样品的试制记录应完整保存。

③检查试制方案、记录、报告及验证文件等研究验证资料，研究验证确定的试验数据、时间，应与注册申报资料一致。

④检查受托方的研究、验证文件，对比生产现场设备使用日志、物料领用记录等原始数据，确认受托方是否真实执行了相关研究、验证。

(2) 检查技术转移评估报告是否经过了持有人的审核批准。

(3) 检查技术转移评估报告中差距弥补措施，各项措施应被执行，并有资料或数据证明。

(4)检查工艺验证文件，确认受托方有能力实施被转移的技术，生产出符合注册要求的药品；验证数据能够支持商业化批量生产的关键工艺参数。

①检查工艺验证文件，在进行产品生产工艺验证之前，受托方已完成必要的确认与验证（包括厂房设施、设备和公用系统等）并达到预期结果。

②检查工艺验证文件，工艺验证与技术转出方生产工艺合理衔接，变更内容经研究，并能通过验证。

③检查工艺验证文件，处方组成、工艺流程图、工艺描述、关键工艺参数和范围，应与核准的生产工艺一致；验证文件经双方审核批准。

(5) 持有人应确认受托方清洁验证状态符合质量体系要求。

①检查委托生产品种所在生产线清洁验证及相关文件，应涵盖受托生产品种及其所有共线生产、研制药品。

②检查委托生产品种清洁验证或确认文件，应经双方审核批准。

(6) 受托方产品相关（包括原辅包、中间产品、成品、清洁验证等）分析方法应经转移（已有方法从转出方转入时）、验证或确认（建立新方法时）。

①检查分析方法差距分析清单或报告，分析方法差距弥补措施应落实。

②检查分析方法转移、验证、确认方案及报告，应经双方审核批准。

③检查检验操作规程，与分析方法转移、验证、确认报告结论应一致。

(7) 持有人应检查受托方执行经核准的质量标准。

①检查受托方质量标准，受托生产品种所涉及原辅料、包装材料、中间产品、成品质量标准应经双方审核批准，并与注册申报资料一致。

(8) 持有人现场检查培训记录，针对受托生产品种关键点，开展培训，进行知识传递。

①检查培训记录，培训内容中涵盖工艺规程、工艺验证、清洁验证、质量标准、分析方法等关键点。

2.技术转移风险管理

(1) 持有人应现场检查技术转移相关风险评估报告，是否经过持有人批准，其中的风险控制措施是否落实。

①检查技术转移相关风险评估，技术转移实施前进行差距分析时，或技术转移过程出现异常时，应形成书面文件，转出方与接收方共同审核批准。

②检查技术转移相关风险评估，内容应涵盖全面，至少包括法规符合性评估及产品评估，并随产品生命周期推移检查关注点。风险评估项目举例如下：

项目	内容	差距分析、风险评估
法规符合性 评估	产品是否适合在转入方现有厂房内生产	如：涉及传染病阳性样品生产，需确认厂房生物安全等级等。
	EHS 评估	如：有机溶剂（易燃易爆、易制毒易制爆等）、压力容器等。
	药品注册评估	如：变更级别及其研究验证内容等。
产品评估	环境及设备设施	环境分析及设备设施适用性分

项目	内容	差距分析、风险评估
		析、差距分析
	生产工艺	生产工艺流程、操作步骤、过程控制参数差距分析
	物料	原材料（原辅料、包材、耗材、试剂等）差距分析
	中间产品及过程控制	过程控制及中间产品检测指标差距分析 中间产品储存差距分析
	成品	成品质量标准差距分析

3.变更与 CAPA 系统的应用

(1) 持有人应确认受托方技术转移过程中执行变更控制程序的相关要求。

①检查受托方相关变更记录，受托生产品种技术转移过程中的变更应符合 GMP 要求，执行变更控制程序，并经持有人及受托方共同审核批准。

②检查受托方相关变更记录，变更任务按照要求完成。

(2) 持有人应确认受托方技术转移过程中执行 CAPA 控制程序的相关要求。

①检查受托方相关 CAPA 记录，受托生产品种偏差、异常、数据趋势波动等引发的 CAPA 均符合质量管理体系要求，执行 CAPA 控制程序。

②检查受托方相关 CAPA 记录，CAPA 任务按照要求完成。

(三) 线生产风险评估、清洁验证

检查要素

序号	检查项目	检查要素
1	共线生产文件与记录	共线生产管理规程的合规性;共线生产风险评估报告;风险控制措施的落实。
2	清洁文件与记录	清洁方法管理、操作规程;清洁验证方案、报告;清洁分析方法验证;持续清洁工艺确认;清洁方法再验证。
3	现场检查	检查清洁方法与清洁标准操作规程一致性;专用设备设施标识;共用设备、工器具取样点;清洁管理措施。

检查指南:

1. 共线生产文件与记录

(1) 检查受托方共线生产管理规程,是否符合法律法规规章、规范及相关技术指南基本要求。

(2) 检查受托方共线生产风险评估报告,是否经过持有人审核批准。对于拟共线生产的产品进行风险评估时应根据共线产品的具体情况进行分析。共线生产品种减少时也需关注受托方的共线生产评估。

①检查报告中评估的品种应为实际相关生产线上生产的研发阶段和商业化生产所有品种。

②检查对产品特性的评估是否包含产品类别、毒性、活性、溶解度、致敏性、挥发性、颜色等内容。

③检查评估生产过程是否充分考虑工艺的特性，如：最终灭菌或无菌生产工艺、采用生物工艺进行生产（生物安全性风险）、生产过程中所用物料的特性（如溶媒特性、生物安全性）等。

④检查评估是否包含预定用途，例如给药途径、临床适应症、用药对象（如老人、孕妇、儿童）、用法用量、用药禁忌、配伍禁忌、长期用药（是否蓄积）等。

⑤检查厂房设施设备、工器具等使用情况，无法保证彻底清洁的设备设施、工器具是否专用。

(3)检查受托方共线生产评估报告中所识别风险对应的风险控制措施是否得到落实，如阶段性生产、专用设备，抽查相关的措施执行记录或证据。

2. 清洁文件与记录

(1)检查受托方是否制定清洁方法管理或操作规程，确保清洁有效性。

①检查清洁方法管理或操作规程是否与清洁验证确认的方法一致。

②检查清洁方法实施的可行性及有效性，是否包含清洁工艺中的关键控制点、控制参数、监测参数。

(2)检查清洁验证方案是否经批准后实施。检查验证后是否起草最终的清洁验证报告，并经过质量部门的批准。检查清洁验证报告输出内容是否在质量部门的批准生效使用。

①检查受托方清洁验证相关评估，其包含的共线生产品种是否完整，最差品种的选择是否合理，是否包括了清洁剂的残留。如受

托生产产品是最差产品，检查清洁验证的方案和报告；如受托生产产品不是最差产品，检查实际最差品种清洁验证方案和报告。

②检查验证方案中取样点数量、位置是否进行有效的评估。

③检查清洁验证方案中的取样方法、取样材质、表面粗糙度、取样时溶解样品的溶液、取样回收率等是否与清洁分析方法验证报告一致。

④检查清洁验证方案中的清洁操作是否详细、具有可操作性，避免因操作偏差带来的潜在污染和交叉污染。

⑤检查清洁验证方案中是否有设备使用后至清洁前的间隔时间以及设备清洁后的保存时限、清洁步骤的清洗时间、清洁剂温度、清洁剂的清洁效果及残留控制等要求。

⑥检查当采用最差条件进行清洁验证时，评估和说明选择最差条件的理由和依据是否充分。

⑦检查清洁验证报告的数据是否能够支持连续生产的最长时间和最大批次数量等。

⑧检查清洁验证报告结果是否与预期要求相符，对方案要求考察的内容是否均有输出，例如：设备使用后至清洁前的间隔时间、设备清洁后的保存时限、连批生产的最长时间和最大批次数量等。

(3) 清洁分析方法验证：检查是否进行清洁分析方法验证，并对取样方法、取样回收率等进行研究。

①检查取样人员的资质管理，检查是否对取样人员进行了理论知识培训及取样操作培训，检查是否明确取样资质有效期。

②检查取样方法的选择是否合理，至少采取目视检查、擦拭法或淋洗法相结合的方法。

③检查取样回收率研究时所用模拟介质是否与设备一致，包括材质、表面粗糙度等。

(4) 基于产品质量风险，建议受托方执行持续清洁工艺确认。清洁工艺的持续确认可包含但不限于以下方面：周期性回顾或再验证清洁工艺，确定需增加的取样点和检测项目，回顾和清洁工艺相关的偏差和变更，确定并记录清洁工艺验证状态等。

①检查受托方是否持续监控自动清洁过程关键参数和清洁效果，定期确认手工清洁的清洁效果。检查相关回顾数据，是否存在异常数据，必要时是否进行偏差调查和纠正并持续改进清洁工艺，确保清洁过程和清洁能力能够避免共线生产产品间交叉污染。

②如存在持续清洁工艺确认报告，检查报告内容的完整性和结论，清洁工艺是否处于确认状态，如有相关改进措施，检查完成证据。

(5) 清洁方法再验证：检查已验证过的清洁的方法变化是否通过变更管理进行控制，检查当下列情况发生时，是否进行清洁方法的再验证：

①当清洁方法发生变更并可能影响清洁效果时(如清洁剂的配方发生变化或引入新清洁剂或清洁程序参数发生改变时)。

②当设备发生变更并可能影响到清洁效果时。

③当分组或最差条件发生变化并可能影响到验证结论时(如引入新产品或新设备而形成了新的“最差条件”时)。

④当日常监测中发现异常结果时。

⑤管理规程要求的定期再验证。

3.现场检查

(1) 检查设备使用台账中的共线生产品种，是否超出共线评估报告评估的产品范围，药品生产厂房是否用于生产对药品质量有不利影响的非药用产品。

(2) 现场对操作人员进行提问，确定复述的清洁方法与清洁操作规程是否一致。

(3) 检查专用设备设施、工器具是否设有明显的专用标识。

(4) 现场抽查共用设备、工器具取样点具体位置，是否与清洁验证中描述的位置、材质一致，并具有可操作性。

(5) 检查现场是否有连批生产的最长时间和最大批次数量、设备使用后至清洁前的间隔时间控制措施。

(6) 检查残留成分的检验记录，确认检验过程是否符合方法要求，结果是否符合接受标准。

(7) 现场检查清洁剂种类是否与清洁验证中所验证的清洁剂一致。

(四) 工艺验证

检查要素

序号	检查项目	检查要素
1	工艺验证	工艺验证管理文件；工艺验证报告与原始记录的一致性；工艺验证报告与生产工艺实际执行的一致性；工艺相关变更情况。
2	中间产品储存期确认	中间产品储存期确认文件及中间产品储存状态。
3	持续工艺验证	持续工艺确认文件。

检查指南:

1.工艺验证

(1) 检查受托方工艺验证相关管理规程, 其对工艺验证流程、验证内容等相关规定是否满足 GMP 等法规要求。

(2) 检查受托产品的工艺验证方案和报告, 是否经过持有人审核批准。

(3) 通过工艺验证报告, 检查工艺验证原始记录或现场记录, 如设备日志、电子数据等, 是否可追溯, 是否与工艺验证报告中记录的执行方式一致。

(4) 检查受托方是否按照验证过的工艺组织生产。

①检查工艺验证文件、工艺规程, 工艺验证文件中明确的信息是否与工艺规程一致, 包括关键工艺参数、关键质量属性、过程控制策略(项目、频次、可接受标准、调节方式)。

②检查生产现场, 查看设备工艺参数设置, 执行批记录等, 确认工艺验证的批生产要求是否得到落实, 关键工艺参数、过程控制策略等在实际生产中是否正确执行。

(5) 检查受托产品相关变更清单, 查看工艺相关变更, 是否评估充分且经持有人批准, 如按照相关变更指导原则等要求需要执行工艺验证的, 是否实际执行。

2.中间产品储存期确认

(1) 持有人应确认受托方规定的中间产品的贮藏条件及时限信息科学合理, 并经持有人批准后执行。

①检查受托方中间产品是否制定了存放时限及条件；现场检查中间产品储存条件及时限要求，应与工艺规程、中间产品储存期确认文件一致。

②检查中间产品储存期确认文件，是否结合具体品种的有效期、性质特点、储存条件及环境、技术转出方研究考察数据等进行风险评估。是否根据评估结果合理设定工序、考察时间点和检测项目，并结合产品特性，考虑微生物检测指标。

③检查中间产品储存期确认文件，结果汇总分析是否能证明在规定的贮藏条件及时限下，对产品无不良影响。

3.持续工艺确认

(1)持有人应确认受托方开展了持续工艺确认，是否能保证产品的生产工艺和质量处于受控状态。

①检查受托方持续工艺确认文件，确认方案报告经受托方及持有人双方批准。

②检查受托方持续工艺确认文件，针对关键质量属性、关键工艺参数等进行监控，评价工艺过程控制能力。必要时，应使用统计工具进行数据分析，以确认工艺处于受控状态。当出现异常趋势时，是否进行评估并采取相应的措施。

(五) 工艺规程、批记录

检查要素

序号	检查项目	检查要素
1	工艺规程管理要求	工艺规程管理要求；检查工艺规程管理要求的执行。
2	工艺规程内	工艺规程至少应包括“生产处方、生产操作要求、包

序号	检查项目	检查要素
	容	装操作要求”等内容。
3	工艺规程与操作一致性	生产过程中工艺步骤及参数等应按工艺规程规定的内容执行，并与工艺规程规定的内容保持一致。

检查指南：

1. 工艺规程管理要求

(1) 持有人应检查受托方有关于工艺规程的管理规程，是否明确起草、修订、审核、批准人员的职责。

① 工艺规程的制定是否以持有人提供的工艺文件为依据。

② 工艺规程是否与工艺验证中确认的工艺一致。

③ 受托产品的每个生产批量是否有经批准的工艺规程，不同药品规格的每种包装形式是否有各自的包装操作要求。

④ 工艺规程不得任意更改，如需更改，应经过持有人审核批准。

(2) 检查工艺规程管理要求是否得到正确执行：

① 检查受托产品的工艺规程，看工艺改变时，有无变更的验证依据和记录。

② 检查受托方是否按规定制定或修订产品的工艺规程，并经受托方及持有人审核、批准后执行。

2. 工艺规程内容

(1) 检查受托方建立的生产工艺规程是否经过持有人审批，内容是否符合 GMP 等相关法规要求。

① 受托产品的工艺规程至少包含下表内容。

生产处方
产品名称和产品代码；

<p>产品剂型、规格和批量;</p> <p>所用原辅料清单(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、代码和用量; 如原辅料的用量需要折算时, 还应说明计算方法。</p>
<p>生产操作要求</p>
<p>对生产场所和所用设备的说明(如操作间的位置和编号、洁净度级别、必要的温湿度要求、设备型号和编号等):</p> <p>关键设备的准备(如清洗、组装、校准、灭菌等)所采用的方法, 或索引相应操作规程的名称及编号;</p> <p>详细的生产步骤和工艺参数说明(如物料的核对、预处理、加入物料的顺序、混合时间, 温度等);</p> <p>所有中间控制方法及标准以及对应的取样要求(如取样点、取样量、取样频次);</p> <p>预期的最终产量限度, 必要时, 还应说明中间产品的产量限度, 以及物料平衡的计算方法和限度;</p> <p>中间产品的贮存要求、贮存时限, 包括容器、标签及特殊贮存条件;</p> <p>需要说明的特别注意事项。</p>
<p>包装操作要求</p>
<p>以最终包装容器中产品的数量、重量或体积表示的包装形式;</p> <p>所需全部包装材料的完整清单, 包括包装材料的名称、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;</p> <p>印刷包装材料的实样或复制品, 并标明产品批号、有效期打印位置;</p> <p>需要说明的特别注意事项, 包括对生产区和设备进行的检查, 在包装操作开始前, 确认包装生产线的清场已经完成等;</p>

包装操作步骤的说明，包括重要的辅助性操作和所用设备的注意事项、包装材料使用前的核对；
 中间控制的详细操作，包括取样方法及标准；
 中间产品、印刷包装材料的物料平衡计算方法和限度。

3. 工艺规程与操作的一致性

(1) 持有人应确认受托方规定的工艺规程、批记录母本、实际生产操作与记录是否一致，应确保工艺的一致性。

① 检查受托方的工艺规程与持有人提供的生产工艺信息表等申报资料以及受托方完成的工艺验证报告对比，确认生产处方、生产操作要求和包装操作要求等三者是否均一致。

② 检查工艺规程与批记录母本，确认工艺规程中的要求是否在批记录母本中正确细化为具体操作步骤。

③ 检查在生产现场受托方制定的工艺规程是否具有可操作性，相关工艺要求应用于实际生产的操作方式，是否符合工艺规程的要求。

(2) 查看工艺规程，确认是否有申报资料之外的内控要求，比如生产过程中额外的取样检测。确认内控要求是否在实际生产中得到落实。

(六) 生产操作

检查要素

序号	检查项目	检查要素
1	人员管理	人员应熟悉产品；人员应能熟练按照规程操作。
2	设备管理	设备标识、设备校准、设备使用、清洁、维护的情况应符合规定；设备的使用符合产品生产要求。

序号	检查项目	检查要素
3	物料管理	生产过程中的物料、中间产品管理充分，能够防止混淆、污染、交叉污染；物料、中间产品储存要求；中间产品的流转要求；尾料管理；有机溶媒管理。
4	操作方法	应制定相应的岗位规程，操作过程按照规程执行；更衣；物料称量和备料；投料；取样；过程控制；功能测试；药品追溯。
5	环境管理	环境监测要求及操作规程；环境控制措施；现场检查操作间清场清洁等情况。

检查指南：

1.人员管理

(1) 持有人现场与岗位操作人员或管理人员沟通询问，考察人员对产品的理解是否足够。

(2) 检查人员生产操作，是否熟练且符合相应批记录及岗位操作规程要求。

(3) 检查人员的中间控制相关取样和检验操作，是否熟练按照批记录及岗位操作规程要求操作，是否熟练使用仪器，是否熟悉中间控制的要求。

(4) 检查或询问现场人员更衣、物料清洁、转运、设备清洁等实际操作情况，确认是否依据规定的操作规程执行并记录。

2.设备管理

(1) 持有人现场检查生产用设备标识、使用日志(含维护保养)、校准的执行情况，确认生产使用的设备处于确认状态并得到良好维护。

(2) 生产用的设备容器是否已清洁或消毒，在规定的条件下储存、在清洁和消毒效期内使用。

(3) 检查生产受托产品使用的设备是否与批准的工艺规程一致。

(4) 检查设备使用日志，信息是否完整，与不同批次受托产品的生产使用日期是否吻合。

3. 物料管理

(1) 持有人应确认受托方制定生产过程中物料、中间产品接收、保管、发放、退库等管理要求，防止混淆和对产品的污染，保证质量。

① 物料/中间产品是否包装完整，包装方式是否符合要求，外包装表面清洁无粉尘，是否能避免存放过程发生污染、交叉污染。

② 生产前物料或中间产品的转运是否有防止混淆、污染和交叉污染的措施，如：准确的标签标识，密闭转移控制等。

③ 观察物料交接操作，操作人员能否有效核对物料信息。检查中间产品的进出中间站相应的记录，生产领用是否经复核，是否能确保发料、使用、退回准确无误。

④ 操作规程是否明确规定物料退库操作要求，是否明确退库物料的管理要求；查看物料货位卡或台账，退库是否及时，能够防止差错或混淆。可与相对应的批生产记录比对，核对物料的退库时间和数量。

(2) 受托方是否有文件明确生产结束后物料和中间产品在工艺要求的条件下储存。

①检查车间现场中物料、产品储存区域的温湿度条件，并确认中间产品储存条件是否与验证文件中规定的条件一致，物料及成品的储存条件是否与法定要求一致。

②物料、中间产品暂存区是否有清晰的分区，不同种类的物料、中间产品是否正确存放在相应区域，实物与物料货位卡或台账是否匹配。不同产品之间是否有足够的存放间距，有无交叉污染的风险，是否能防止产品储存过程中出现差错和混淆。

(3) 中间产品是否有明确标识，至少应标明中间产品的工序、名称、对应制剂名称、批号、数量。如中间产品已建立质量标准，应标明质量状态（如待验、合格、不合格），现场存在控制措施保证只有检测合格并放行的中间产品才能用于下一步骤的生产。不合格的中间产品是否有醒目标识并及时物理隔离，放置于不合格品区域，避免混用。

(4) 对于生产过程中的尾料（如压片工序最后留在料斗内的物料），受托方应在批记录或操作规程中是否明确其处理方式，如废弃或回收。

①尾料的回收处理是否经验证或确认，并与注册工艺一致。有效期应按参与回收的最早的批次确定。

(5) 如涉及，应检查生产助剂的管理，有机溶媒的回收流程，是否符合相应的法规要求和操作规程。

①有机溶媒的回收使用是否经风险评估、验证。是否结合生产工艺制定不低于药典要求的针对性的质量标准，还应包括杂质等其他项目。不同工序中回收的有机溶媒不建议混用。有机溶媒的回收

应制定相应的管理文件，明确回收的次数、遵照的标准、使用的工序等。

②检查有机溶媒在受托方实际的验证、检测、使用情况。

4.操作方法

(1)持有人应确认受托方根据生产品种的剂型特点制定相应的操作规程，对生产的各个阶段采取措施，是否能保护产品和物料免受微生物和其他污染。操作规程是否符合工艺规程的要求，并能够具体指导产品生产，具备可操作性。

①现场检查操作人员是否按照操作规程规定的步骤和方法执行相应的生产操作，文件要求是否合理并均可落实；

②查看受托方是否建立清场管理规程，规定清场方法，明确清场对象。是否明确小清场允许的连续生产最大批次数，查看相关的验证文件。

③询问现场人员更衣、物料清洁、转运、设备清洁等实际操作情况，确认是否依据规定的操作规程执行并记录。

(2)检查是否有人员更衣操作规程，其材质、形式、着装要求是否符合 GMP 要求；关键更衣（无菌）程序是否经过确认。现场检查更衣操作是否符合相应操作规程的要求。

(3)检查称量操作是否符合相关操作规程的要求，称量系统能否减少粉尘对其他区域的污染，以防止污染、交叉污染、差错或混淆。

①检查制剂原辅料的称量是否在专门设计的称量室内进行，称量室内的空气是否对相邻区域始终保持相对负压状态。

②检查称料操作前，天平是否按照要求已经完成检定和当天的校准。相对所需称量重量，天平量程是否合适。

③检查同一时间内只有一种物料正在进行称量备料操作。人员是否按照操作规程的要求操作，并开启除尘系统。是否及时记录称量重量，并保留原始记录打印条（设备功能允许时），称量操作是否由第二人现场复核。是否及时准确的在称量过的物料上粘贴称量标签（标有物料名称和批号、重量、产品名称和批号、称量人、复核人等），且标签信息填写完整。

④检查称量区和备料区是否分别设置。

(4)检查投料操作是否符合相关操作规程的要求，充分保证投料的准确性。

①现场检查人员在投料操作前，是否核对物料信息，检查确认物料名称、批号、有效期、重量等关键信息，是否有双人复核。

(5)检查生产过程中的取样操作是否符合相关操作规程的要求，样品是否有代表性。

①检查取样记录或者操作规程，是否明确过程控制样品的处理要求，是否有记录追溯。

②检查取样人员是否已取得授权。现场检查人员的取样操作，检查取样位置、取样方法是否符合相应操作规程的要求，取样操作、取样工具是否会给产品带来污染。如果样品不是立刻用于过程控制测试，检查人员是否及时给样品黏贴标签，标签信息是否准确。

③检查成品放行检测样品、成品留样的取样是否覆盖批次的前中后，具有代表性。

(6)检查受托方生产过程控制是否符合相关操作规程、批记录、工艺规程、申报资料的要求。

①现场检查用于过程控制的仪器设备，是否均存在，仪器状态是否完好、是否都在有效期内。

②检查现场人员是否熟悉过程控制的要求，是否熟练按照 SOP 使用仪器。

③检查仪器使用、维护、保养记录，内容是否完整，是否与相应批次使用仪器的时间逻辑相符。

④检查生产过程控制记录，记录应清晰完整，各检项执行频率、接受限度等要求与工艺规程、申报资料等是否一致。如设备功能允许，应附上原始记录打印条（设备功能允许时）。

⑤持有人应确认受托方中间控制操作，在生产现场或独立操作间进行，不应对产品质量带来污染、交叉污染风险。

⑥检查偏差、CAPA 台账，确认发生中间控制超出标准限度时，是否启动偏差或 OOS 调查，找出根本原因，并制定相应的措施，促进工艺改进。

(7)检查生产过程中的设备功能测试是否按照批记录或操作规程的要求执行。

①检查批记录，确认如果由设备维修、长时间停机等可能改变设备运行状态的情况发生，是否按照要求在重新生产使用前再次完成功能测试。

②对于用于设备功能测试的特殊制备样品，是否在测试前后核对数量，并及时隔离或销毁，保证不会流入产品。

③对于批次中间或者结束后进行的设备功能测试，如出现测试未通过等异常情况，是否及时采取适当措施，调查并确认产品质量影响。

(8)毒性中药材和中药饮片以及生物制品的生产操作是否在专门的操作间进行，是否有防止污染和交叉污染的措施，并对全过程进行有效监控。

(9)受托方是否按规定建立并实施药品追溯制度，保存完整的购销记录，保证上市药品的可溯源。

①检查受托方的药品追溯管理程序，是否包含受托方对药品电子追溯码使用方式（如由小盒供应商印刷或在受托方生产线打印的流程）、建立关联关系、向持有人提供关联关系文件（若持有人负责上传）、成品出入库扫码等相关具体规定，是否能够指导受托方按照与持有人约定的方式完成药品电子追溯码的赋码关联等相关工作。

②检查受托方对药品电子追溯码的管理记录，并在生产现场检查受托方的相关操作，确认药品追溯制度是否在受托方正确执行。

5.环境管理

(1)持有人应确认受托方环境监测的标准及操作规程。

①车间洁净级别是否符合生产工艺要求，环境监控是否符合要求，不会对物料或产品造成不良影响；

②查看相关记录文件，是否记录环境监测结果；

③现场检查环境监测的布点位置，是否具有代表性。

(2) 检查生产区域的操作间、辅助间、走廊、气闸的控制是否明确规定，操作间状态标识、清洁标识是否要求明确、内容完整，关键控制（如压差、温湿度、回风口清洁等）有相应记录。

(3) 根据所处的生产阶段现场检查受托方的生产环境状态：

① 现场检查生产车间清场是否彻底，生产线上是否有上一批次遗留的物料、文件等。

② 现场检查已清洁的房间、设备、容器、管道是否处于干燥、清洁状态，设备直接接触表面是否有保护措施，是否有水渍、污渍等产生污染、交叉污染的来源。

③ 现场检查正在生产、清洁的房间，是否能够控制粉尘等污染物扩散传播，是否能够避免不同品种、规格之间可能存在污染、交叉污染。

④ 现场检查正在执行生产、包装操作的操作间，为避免差错和混淆，生产操作过程中是否标明生产状态和明确产品生产信息。

⑤ 现场检查操作间、设备、仪器、容器、物料均有明确标识，标识所注明的信息、状态与实际情形是否一致。

⑥ 现场检查清洁工具是否严格按照类别区分、放置，是否存在污染、交叉污染的可能。

⑦ 现场检查除尘、捕尘设施/设备是否正常运行，除尘、捕尘设施是否有引发污染、交叉污染风险。

(七) 重新加工、返工和回收

检查要素

序号	检查项目	检查要素
1	文件与记录	重新加工、返工、回收整体要求；产品回收、返工文

序号	检查项目	检查要素
		件要求及其相关记录；产品质量年度回顾。
2	现场检查	现场检查回收、返工记录和产品。

检查指南：

1.文件与记录

(1) 制剂产品不得进行重新加工，受托方不宜对产品进行返工和回收。

(2) 检查受托方的相关文件中是否对回收、返工操作进行规定。如可返工、回收，应经验证、并与申报注册的工艺一致。主要检查内容包括但不限于：

① 检查如有产品回收操作规程的，是否符合注册文件中规定的回收要求；回收处理后的产品是否按照回收处理中最早批次产品的生产日期确定有效期。

② 检查如有产品返工操作规程的，查看受托产品相关返工记录（如存在），返工产品的质量评估是否充分，符合文件要求。

③ 检查返工或回收合并后生产的成品,是否考虑进行额外相关项目的检验和稳定性考察。返工或回收的批次，应列入稳定性考察，除非已经过验证和稳定性考察。

④ 检查受托产品的返工或回收前（除事先批准的外）方案是否均报持有人审批后执行。

⑤ 检查所有返工或回收是否均有记录，并可追溯全部过程。

⑥ 检查偏差、CAPA 台账，确认发生超出标准限度时，是否启动偏差或 OOS 调查，是否涉及返工、重新加工、回收的情形，其处置是否符合书面规程、GMP 要求。

(3) 检查年度回顾中是否包括了返工或回收的产品质量趋势。

2.现场检查

(1) 持有人应确认受托方返工或重新加工或回收工作实际执行情况。包括但不限于:

① 检查现场的返工、回收操作是否经过批准, 实际操作与批准的文件执行是否一致, 是否能够追溯到初始批号。

② 检查返工、回收操作所有使用的设备、衡器、物料、仪器等是否在现场, 其使用情况可以完整追溯。

③ 检查返工、回收的产品是否按照规定检验、放行、存储与发放, 整个过程记录完整。

④ 检查制剂产品是否有重新加工情形。

(八) 无菌制剂无菌保障措施有效性

检查要素

序号	检查项目	检查要素
1	人员管理	生产操作人员应经过相关专业知识和考核, 无菌操作人员定期参加培养基模拟灌装、无菌更衣确认。
2	设施设备管理	无菌生产的相应设施设备、工器具应符合无菌产品的生产要求, 清洁、消毒或灭菌方法经过验证, 并规定清洁、消毒或灭菌的周期等。
3	物料管理	无菌制剂生产用物料应控制微生物限度、细菌内毒素或无菌。 应规定物料的存放时限, 避免超期存放的污染风险。 物料的清洗、消毒/灭菌应经过验证等。
4	文件管理	应建立规定无菌生产管理要求的文件, 比如生产区域

序号	检查项目	检查要素
		内人员数量控制、清洁消毒、微生物趋势分析等。
5	环境管理	定期监测环境微生物，并采用经过验证的方法对环境进行定期消毒等。

检查指南：

1.人员管理

(1) 持有人检查受托方从事生产操作的人员是否参加相关专业知识的培训和考核，并参加培养基模拟灌装验证和更衣确认。

① 检查生产人员是否经过微生物方面、无菌操作方面（参加无菌生产人员）的知识培训和考核。观察人员在进进行无菌操作时人员的走动和操作，应有控制并十分小心，避免剧烈活动对环境和产品的污染。

② 检查无菌生产人员是否经过培养基灌装、无菌更衣方面的确认。

③ 检查生产现场人员穿着是否符合要求，避免人员对环境的污染。

2.设施设备管理

(1) 持有人检查受托方厂房设施、设备是否具备无菌生产的条件，并定期进行消毒、灭菌。

① 检查无菌生产使用的设施、设备是否满足无菌生产的要求。厂房设施、设备的设计应考虑微生物污染的风险控制，是否具备消毒、灭菌等去除微生物的功能，人流、物流合理，不存在交叉污染。

②检查无菌生产的相应设施设备、工器具的清洁、消毒或灭菌方法是否经过验证，并有文件规定清洁、消毒或灭菌的周期，以及灭菌后存放时限。

③检查灭菌设备是否经过确认并符合要求，如灭菌柜、隧道烘箱、洗瓶/洗塞机等。

3.物料管理

(1)持有人检查受托方对物料的质量控制情况，包括生产用原辅料、内包装材料、滤芯、工艺用水等。

①检查产品生产用原辅料、内包装材料是否制定微生物限度、无菌、细菌内毒素等控制标准。

②检查生产用瓶、塞、盖等物料是否建立微生物控制措施或无菌控制措施。

③检查经过清洗、消毒或灭菌后的物料和容器是否制定灭菌至使用前的存放时间，并经过验证，在文件中规定。

④检查除菌用滤芯的管理，如供应商管理、除菌效果验证、相容性、滤芯的使用频次、滤芯灭菌要求等内容是否符合要求，生产现场滤芯的安装位置，终端滤芯应尽可能接近灌装点，滤芯使用前完整性检测。

⑤检查物料向无菌区域转移过程是否存在污染的风险，包括生产用气体、消毒液。

⑥检查是否制定药液从开始配制到除菌过滤，灌装到灭菌前的药液存放时限，并进行验证。

⑦检查工艺用水质量标准，日常监测结果和年度回顾结果，并是否制定监测周期、警戒限、纠偏限。

4.文件管理

(1) 持有人应检查受托方是否制定无菌生产相关管理文件、操作文件，文件内容科学合理，可执行，并已按照文件执行。

①检查是否建立无菌生产相关的管理文件、操作文件，明确无菌生产过程的要求，并对员工进行培训。

②检查生产各个环节是否要严格按照制定并经验证的方法及规程进行。重点工序包括洗瓶、配制、过滤、灌装、灭菌、冻干等工序。

③检查无菌产品生产工艺类别，属于最终灭菌还是无菌工艺生产。最终灭菌产品重点检查灭菌工艺参数，如灭菌温度、灭菌时间、F0值，灭菌升温阶段、灭菌阶段、降温阶段的灭菌曲线，灭菌探头的分布，灭菌过程的异常情况调查，是否能保证产品的灭菌效果。

④检查是否进行了产品灭菌工艺验证，包括产品码放方式、热分布、热穿透、生物指示剂试验等，是否确认冷热点，F0值。

⑤检查无菌生产洁净区域内控制的人员数量是否有要求，并应经过验证，在各区域内建立明显的标识。

⑥检查无菌生产工艺产品是否每半年进行一次培养基模拟灌装试验，如涉及停产、建议停产前评估培养基模拟灌装试验的必要性，复产后建议进行培养基模拟灌装试验。检查方案设计是否考虑最差条件，如最长灌装时间、操作人数等，是否出现不合格样品，是否经过充分调查，查找根本原因。

⑦检查是否定期进行产品灭菌或除菌过滤前微生物监测，控制微生物污染水平。

⑧检查无菌生产过程相关的记录文件，如灭菌记录、滤芯完整性检测记录、灭菌前微生物监测记录、各类设备、工器具或环境的消毒、灭菌记录、人员微生物监测记录等。

5.环境管理

(1)持有人检查受托方对洁净区域的环境管理，包括环境级别管理、监测要求、定期回顾、环境消毒处理措施。

①检查无菌生产区域的洁净级别是否与制剂对环境的洁净要求一致。

②检查洁净区域压差设计是否合理，确保高风险区的洁净环境要求。

③检查无菌操作区域是否进行气流流型确认，建议关键操作区域进行气流流型确认。

④检查是否制定洁净生产区域的环境监测要求，包括悬浮粒子、沉降菌、浮游菌、表面微生物，并查看沉降碟放置位置是否合理，静态监测、动态监测结果是否符合要求。

⑤检查无菌生产区域环境消毒措施是否经过验证，并定期消毒，是否存在使用杀孢子剂、甲醛等消毒方式进行消毒，是否评估消毒剂残留风险，并建立相应措施。

⑥检查空气净化系统年度回顾报告，重点关注环境微生物监测结果，是否存在不良趋势，确认环境是否存在污染风险。

⑦检查洁净区内是否存在易产生纤维的容器及物料。

六、质量保证

(一) 概述

质量保证体系是质量管理体系的重要组成部分，保证受托方建立完整的质量保证系统，是保证药品质量的重要前提。受托方应严格执行质量协议，确保委托生产药品遵守 GMP，按照国家药品标准和经药品监督管理部门核准的注册标准和生产工艺进行生产，并负责委托生产药品的出厂放行。

受托方按照质量协议的约定，履行相关职责，应对委托生产产品的生产、检验活动进行质量监督、审核，确保产品质量。持有人按照质量协议的约定，应对变更、偏差、CAPA、趋势分析等重要的质量活动进行监督、审核和批准，双方的质量信息应及时沟通。

本章重点关注变更管理、偏差管理、纠正措施和预防措施、产品质量回顾分析等方面的检查要素，以及各要素具体的检查指南。

(二) 变更管理

检查要素

序号	检查项目	检查要素
1	变更流程检查	质量协议与变更管理、操作规程一致性；双向沟通渠道。
2	变更实例检查	变更的发起；评估和批准；变更执行，效果评估和关闭。
3	变更的定期回顾	检查变更的定期回顾工作。

检查指南：

1. 变更流程检查

(1)检查受托方变更控制规程,是否明确规定变更的适用范围,变更的级别定义,记录要求、审阅和批准人员要求以及同持有人的信息沟通要求(如通知,批准程序)、变更评估、行动制定执行以及变更关闭等流程符合法规要求,并符合双方签订的委托生产质量协议的规定。

2.变更实例检查

(1)检查受托方的变更清单,关注持有人产品的相关变更内容,检查具体情况,可以从以下角度,审核变更的质量。

(2)变更发起流程检查

①根据变更管理流程的要求,持有人确认受托方拟变更物料、质量标准、分析方法、工艺规程、厂房设施、人员、设备、计算机软件、稳定性计划,或出现其他任何可能对产品质量或支持系统产生影响的情况时,是否发起了变更。

②当受托方发起的变更可能影响受托生产的产品安全性、有效性、质量可控性或法规符合性时,受托方是否根据质量协议的要求,提前通知持有人,并得到持有人的相关变更风险程度评估确认,变更实施前是否经持有人审核批准。

③评估受托方变更中的当前状态与目标状态阐述是否清晰、全面。

(3)变更评估和批准流程检查

①检查受托方在变更申请前已对变更进行全面评估,验证变更事项对药品安全性、有效性和质量可控性的影响。受托方应将收集到的所有信息进行风险评估和深入分析,以证明变更能够将质量风险降低到可接受的范围。

②如机构或人员发生变更，是否评估了机构或关键人员的变化对质量体系和产品质量可能带来的风险或不利影响，并通过培训和考核消除了这些风险。关键人员的资历是否符合法规要求，是否需要备案。

③如关键检验设备、自动化或计算机系统、空调净化系统、制药用水的生产系统、生产厂房发生变更（包括新建、扩建和局部功能改变、因维护或重新装修引起的明显变化等），是否评估变更对产品质量可能带来的风险或不利影响，且可通过充分的验证，制定预防和改进措施消除这些风险，是否影响注册的信息等。

④如原料辅料包材的标准和检验方法发生变更，是否进行充分的质量评估，注册评估，方法学评估。并对库存物料的管理方式进行评估。

⑤如药品处方、生产工艺、质量标准发生变更，相关评估是否经持有人审核批准，是否按照《药品上市后变更管理办法》和相应变更指导原则等法规的要求进行了充分评估，并制定了研究和必要的验证计划。

⑥如生产设备发生变更，是否明确变更设备在生产工艺中，所处的功能，对比设备变更前后的差异，分析变更设备可能对产品产生的影响，以及对生产环境、人员、工艺规程可能导致的影响。应根据影响制定了执行法规要求的相应的设备确认、工艺验证等研究工作的计划。

⑦如物料供应商发生变更，是否根据持有人提供的供应商信息评估对受托方体系的影响，供应商信息应细化到具体生产地址，必要时供应商信息应细化到具体的生产线。

⑧检查受托方变更涉及的验证工作应考虑与该项变更相关的所有影响因素。应包含变更前后这些影响因素的对比。

⑨检查受托方变更的法规影响评估，是否按照变更指导原则的规定，评估了注册影响。

⑩检查受托方变更行动项的制定，是否对评估中的内容，都有对应的行动来降低或消除变更带来的影响或风险。

⑪检查受托方是否按照流程规定，由相应人员审核、批准发起的变更计划，判断变更等级及变更类型，评估变更是否与其他变更为关联变更，是否根据变更需进行的工作指定变更涉及的相关部门。并且根据质量协议中的要求，是否根据等级和影响，将相关变更通知持有人或与持有人共同评估或批准。

(4) 变更执行、效果评估和关闭流程检查

①检查受托方根据变更申请中的工作列表内容组织实施，变更管理人员应监控变更控制的全过程，包括变更执行、文件修订、人员培训及变更后跟踪，应及时对已完成的变更执行情况进行确认，负责变更文件和所有受影响文件变更后的归档，确保保存所有变更的文件和记录。

②如果变更是有批准或备案类的影响，那么应当在持有人取得药监部门的相应同意后，方可执行变更。

③如未能按计划如期实施变更，应进行原因调查并说明理由，变更管理人员应以书面形式将调查情况报告持有人，包括计划调整后的完成日期，实施的进展情况。

④受托方在完成变更申请中的工作列表内容后，收集的相关评估活动支持文件，确认变更效果达到预期后，方可关闭变更。

⑤检查变更的相关文件，是否根据质量协议的要求，提供给持有人。

3.变更的定期回顾

(1)检查定期的变更回顾工作，是否符合 GMP 以及质量协议的要求，是否结合变更的类别以及范围，确认变更控制系统的有效性。

(三)偏差管理

检查要素

序号	检查项目	检查要素
1	偏差规程检查	质量协议与偏差管理/操作规程一致性,信息沟通要求。
2	偏差实例检查	偏差的汇报与发起; 调查; 纠正预防措施; 影响评估和关闭。
3	偏差的定期回顾	检查偏差的定期回顾工作。

检查指南:

1.偏差流程检查

(1)检查受托方偏差规程，是否明确规定偏差的适用范围，偏差的级别定义，偏差的报告要求、记录要求、审阅和批准人员要求以及同持有人的信息沟通要求（如通知，批准程序）、偏差的根本原因调查、纠正预防措施行动、产品影响评估等流程符合法规要求，并符合双方签订的委托生产质量协议的规定。

2.偏差实例检查

(1)检查受托方的偏差清单，关注持有人产品的相关偏差内容，检查具体情况，可以从以下角度，审核偏差的质量。

(2) 偏差汇报与发起检查

①检查受托方对于偏差发起的识别情况，包括但不限于以下情况均有可能引发偏差（有其他质量系统追踪的除外，如 OOS/OOT，供应商投诉，客户投诉等）：

a.各个区域 SOP 执行方面偏离，如实验室管理体系执行的异常。

b.生产过程中可能出现的偏差，如物料平衡、成品收率超出合格范围；工艺参数、中控等数据超出工艺规程的要求；工艺设备损坏，且可能影响产品质量；产品生产过程发生了污染、混淆或者交叉污染的现象等。

c.实验室中可能出现的偏差，如稳定性失败，稳定性箱的状态异常。

d.公用工程系统的超标或失败，如温湿度超标，环境监控异常，生产过程中的停电停水等。

e.仓库等系统的失败或异常，如物料产品存储过程出现异常等。

②对于与受托生产产品相关的偏差，检查受托方是否评估了对产品安全性、有效性和质量可控性的影响，发起偏差的等级判断是否正确，以及偏差记录的时效和流程是否符合质量协议要求，是否初步判断了受影响产品范围。与受托生产产品相关的对产品安全性、有效性和质量可控性存在影响或潜在影响的所有偏差，偏差报告应及时通知持有人，并经持有人审核批准；其他跟产品相关的偏差应在受托方和持有人放行前提交持有人审核。

③检查偏差发起后，是否及时采取紧急行动，来避免危害的进一步扩大，如暂停生产，物料或产品的隔离与停用，对相关批次（如

涉及)的适当控制,设备暂停使用,以及其他紧急的相关操作,以上操作是否及时、完整记录。

(3) 偏差调查的检查

①检查受托方负责调查的部门是否拥有与该偏差相关的足够的知识和经验,并组织协调可以起到关键作用的技术部门人员,根据逻辑分析和支持数据,找到最有可能造成偏差的根本原因。

②调查的过程是否使用了合适的工具来达到更好的调查效果,如鱼骨图,5Why分析法等。调查过程中应根据需要采取额外检测。

③调查过程中是否对偏差的历史进行了回顾,考虑是否发生了重复偏差,或历史偏差的纠正预防措施是否不充分或无效。

④调查结束,是否明确了根本原因或可能原因。

⑤检查确认的根本原因是否正确,鼓励受托方通过对偏差根本原因进行统计学分析的方式来确认偏差调查的有效性。

(4) 纠正预防措施的检查

①判断纠正预防措施是否充分完整,针对根本原因,能否避免问题的重复出现。纠正预防措施是否符合预先定义的标准并按时效完成。

(5) 偏差影响评估和关闭的检查

①检查受托方对根本原因识别后的产品、工艺、设备、体系、方法、验证等影响评估是否充分,历史批次影响是否考虑完整。对偏差的定级和重复偏差的判定是否准确。

②对受影响批次的处理,是否已经明确说明处理方式。若纠正预防措施不能短时完成,是否采取恰当措施避免问题再次发生。

③对于不能明确判断无影响的产品工艺等情况，是否有恰当处理措施，如工艺额外研究、稳定性研究。对于能识别的风险，是否对产品和流程进行了控制，如销毁产品，召回等措施。

④检查整体关闭流程是否符合 GMP 和质量协议的要求，如调查时限，关闭批准。整体偏差调查文件记录是否符合要求。

(6)检查受托方是否存在偏差之外的质量事件等其他异常事件处理流程。查看流程要求以及相关清单，抽查确认异常事件是否得到恰当的处理，是否应归于偏差流程。

3.偏差的定期回顾

(1)检查偏差的定期回顾流程，确认受托方是否按照要求定期执行了偏差回顾，对整体偏差的分类，出现区域，整改有效性等因素进行了回顾，降低总体的质量风险。鼓励采用统计学方法进行相关分析。对于重复出现的偏差，是否有相应的回顾以及行动以避免其再次发生。

(四)纠正措施和预防措施

检查要素

序号	检查项目	检查要素
1	CAPA 规程	纠正措施和预防措施规程检查。
2	CAPA 的实施	CAPA 的审批; CAPA 的执行和变更; CAPA 的关闭。
3	CAPA 的定期回顾	检查 CAPA 的定期回顾。

检查指南:

1.CAPA 规程

(1) 检查受托方纠正预防措施管理规程，确认可能产生纠正预防措施的关联体系的相关行动，是否均纳入 CAPA 进行管理。

①可能产生纠正预防措施的体系包括但不限于以下情况：偏差、召回、实验室调查、内外部投诉、内外部审计、产品回顾、质量体系回顾、风险评估等。文件应明确规定由持有人批准和确认的 CAPA 类型，如委托生产产品生产过程中出现的偏差、质量投诉、召回及确定为实验室差错的 OOS 结果启动的 CAPA。

②检查受托方是否照规程对不同来源 CAPA 进行相应编号，跟踪问题来源、CAPA 完成情况并做有效评估，结合具体问题采取纠正措施和预防措施。调查的深度和程度应与风险级别相适应，CAPA 措施是否依据风险评估确定。

2.CAPA 的实施

(1) 检查受托方不同类型的 CAPA 是否由各对应的相关部门负责审核批准。

(2) 检查受托方 CAPA 措施负责人，应根据批准的 CAPA 计划在规定限期内完成相应的整改措施。对于因特殊原因，整改措施计划需要进行变更或延长时，应在原计划完成之日前提出申请并得到批准。涉及变更的措施应执行变更程序。

(3) 检查受托方 CAPA 关闭前应确认批准的整改措施全部完成，并且由合适的人员进行了确认。

3.CAPA 的定期回顾

(1) 确认 CAPA 体系是否独立进行或者与其他体系结合进行了定期的回顾以及统计流程，并得到高层管理人员的评审。

(五) 产品质量回顾分析 (产品年度回顾分析)

检查要素

序号	检查项目	检查要素
1	产品年度回顾分析规程	产品年度回顾分析规程检查。
2	产品年度回顾报告内容	产品年度回顾报告内容检查; 纠正预防措施的执行情况; 数据分析和沟通机制。

检查指南:

1. 产品年度回顾分析规程

(1) 检查产品质量回顾分析的操作规程, 根据质量协议的约定, 受托方是否依据质量协议的约定进行产品质量回顾分析, 对关键工艺参数和质量属性制订内控控制限, 以确认工艺稳定可靠, 以及原辅料、成品现行质量标准的适用性, 及时发现不良趋势, 确定产品及工艺改进的方向。

2. 产品年度回顾报告内容

(1) 产品回顾的要求中是否包含了 GMP 条款和质量协议中要求的部分, 如:

- ①原辅料的检验, 使用和变更情况;
- ②生产过程中的关键中间控制点和成品的检验情况;
- ③偏差相关的调查整改有效性;
- ④相关变更情况, 以及变更是否对注册产生了影响, 是否按照要求进行了审批、备案或年报;
- ⑤稳定性研究结果以及不良趋势情况;
- ⑥质量原因造成的退货、投诉、召回等情况;

⑦相关设备设施和公用系统的确认与验证状态。

(2)检查受托方上年度质量回顾中制订的纠正和预防措施完成情况。

(3)鼓励受托方对关键质量属性采用 CPK、正态分布图、 3σ 等统计学方法进行实时趋势分析，及时发现不良趋势并通知持有人，降低对产品质量的影响。年度质量回顾中，是否通过对单一缺陷的统计、分析评估、追踪管理，进而发现共性的缺陷并采取纠正与预防措施。

七、质量控制

(一)概述

质量控制应包括相应的组织机构、文件系统及取样、检验等工作，确保物料或产品在放行前完成必要的检验，确认其质量符合要求。质量控制实验室是对产品全生命周期，即产品质量形成全过程的各环节进行质量控制的实验室。

根据质量协议的约定，受托方负责对受托产品相关（物料、中间产品、产品）的取样、检验工作的，应建立相应的程序，并且明确委托生产药品相关留样和持续稳定性考察的内容和责任。

本章重点关注质量控制实验室布局、检验仪器及设备、实验室文件管理、水质和洁净区环境监测、取样管理、检验管理、稳定性考察与留样管理、委托检验等方面的检查要素，以及各要素具体的检查指南。

(二)质量控制实验室布局

检查要素

序号	检查项目	检查要素
----	------	------

序号	检查项目	检查要素
1	质量控制实验室布局	质量控制实验室布局图的一致性；实验室环境应满足使用要求；质量控制实验室与其他区域分开，不同功能区域也应彼此分开；实验动物房应独立设置；留样和稳定性考察样品应有足够的区域；仪器室应专门设置，区域内能避免仪器受静电、震动、潮湿和其他外界因素干扰；处理特殊物品的实验室应符合国家相关规定。

检查指南：

1.质量控制实验室布局

(1) 持有人检查实验室布局图、实验室布局及洁净区的验证方案、记录，现场检查实验室布局和设施。实验室的设计是否能够避免污染、交叉污染以及混淆、差错。

(2) 检查受托方质量控制实验室实际布局与持有人申报图纸是否一致，如有变更，涉及委托产品检验相关的实验室布局变更（实验室地点变更、实验室洁净区改扩建等）是否通知持有人。

(3) 检查实验室卫生、照度、温湿度、噪音及震动情况是否满足使用要求；受托方是否采取必要的措施降低噪音、震动对检验结果的影响。对前述影响因素有特殊要求的区域及房间，现场标识是否明确。受托方是否采取设置专门仪器室，使用灵敏度高的仪器免受静电、震动、潮湿和其他外界因素干扰情况。

(4) 持有人检查质量控制实验室是否与生产区分开；生物检定、微生物和放射性同位素的实验室是否彼此分开；动物房应与其他区

域严格分开。建议将无菌检查实验室、微生物限度实验室、抗生素效价测定实验室、阳性菌实验室彼此分开，以防止交叉污染。

①持有人检查受托方微生物实验室是否包含无菌检查室（如有涉及）、微生物限度室、阳性对照室等，应与其他实验室分开设置；并配备专用的人流、物流通道；空调系统设置应能够防止污染和交叉污染。

②持有人检查受托方微生物灭菌间，宜独立设置；废弃物处理和培养基的准备应有物理隔离；鼓励微生物实验室设计单向人流、物流通道。

③受托产品属于生物制品或受托方实验室涉及生物制品方面检测工作的，生物检定和微生物试验必须分开。共用空调系统的，应进行评估并采取必要的措施（独立人流、物流、生物安全柜、回风直排等），有效避免互相干扰。

④阳性对照试验和检定用病毒试验应根据处理对象的危险程度分类及其生物安全要求，在相应等级的生物安全实验室内进行。

⑤持有人应检查受托方有实验动物房配置的，应与其他区域严格分开；比如设置在不同的建筑内，其设计、建造应符合国家有关规定。

a.实验室动物房应设有独立的空调处理设施以及动物的专用通道。

b.实验动物的饲养、实验、清洗、消毒、废弃物等各室应分开。

c.应取得《实验动物使用许可证》。

(5) 持有人现场检查质量控制实验室设计与生产要求是否相适应；应有足够的区域用于样品处置、留样和稳定性考察样品存放以及记录的保存。

(6) 持有人应检查处理生物或放射性等特殊物品的实验室是否符合国家相关规定。病原微生物相关实验要符合生物安全相关要求。

(7) 持有人检查中药制剂生产应有中药标本室。标本室宜设置为独立房间，实行专人管理。

(8) 对于有特殊要求的检验项目，应具备检验条件，确保检验准确性。如内毒素，应在受控区域进行，保持良好的洁净，但不需要洁净级别。并考虑实验室个人防护；不溶性微粒检测，测定前的操作应在洁净工作台进行，试验操作环境应不得引入外来颗粒；可见异物检查，实验室检测应避免引入可见异物，灯检应在暗室操作等。

(9) 对受托方的取样间进行检查，确认其位置（与库房设计一起的取样间，可与物料同时检查），环境控制等要求是否符合取样要求，并有合理的流程设置以避免物料和产品的污染，混淆和交叉污染的风险。

(10) 持有人现场检查是否有清洗玻璃器皿、取样器具的区域，并符合相关要求。

(三) 检验仪器及设施

检查要素

序号	检查项目	检查要素
1	检验仪器及设施	检验仪器设备清单，关键检验设备/设施的变更，验证管理，校准，分析仪器确认（报告、证书）、

		精密仪器的维护和维修，报废退役管理（评估）。
--	--	------------------------

检查指南：

1. 检验仪器及设施

(1) 参照与受托生产产品检验相关的仪器设备清单，检查仪器设备的采购、验证、使用、退役全生命周期的管理。关键检验设备设施的变更，是否及时通知持有人，持有人进行评估和审核。

(2) 检查实验室设备和分析仪器用户需求说明（URS）、实验室设备和分析仪器确认方案和报告（如有）、标准操作规程及仪器使用培训记录。

(3) 检查实验室设备和分析仪器的校准。

①检查关键衡器、量具、仪表、记录和控制设备的校准计划或操作规程，现场关键衡器、量具、仪表、记录和控制设备是否按校准计划或操作过程进行校准。

②检查用于校准用的计量标准器具，计量标准器具是否符合国家有关规定。

③检查实验室设备和分析仪器的校准有效期，现场是否使用未经校准、超过校准有效期、失准的衡器、量具、仪表以及用于记录和控制的设备、仪器。

(4) 检查实验室分析仪器的确认

①检查仪器确认的风险评估，仪器确认范围和程度应通过风险评估确定。

②仪器确认应有确认总计划，计划应安排合理，有序开展仪器确认。

③检查仪器确认方案，如选择气相色谱仪、高效液相色谱仪、溶出仪、红外、紫外等关键仪器。仪器确认分为仪器厂家提供确认和实验室进行，对仪器首次确认，应至少包括仪器的安装确认，性能确认、运行确认；对于定期的仪器再确认，应至少进行运行确认和性能确认（如确认项目委托第三方进行，应检查第三方资质，检查受托方是否参与确认、是否对确认结果进行审核和批准）。

④检查确认报告，内容应有对仪器确认测试项目的结果与结论，对确认过程中偏差和变更的总结。

现场检查仪器确认证书，证书中应有验证有效期、验证周期、验证结论等。

(5) 检查仪器、设备维护规程，仪器、设备应有预防性维护和非计划性维护（维修），对于预防性维护应制定年度维护计划，并能保证有序的进行维护。对于仪器、设备维修，涉及产品检验过程中的，应启动偏差，维修后需评估确定进行校准或再确认项目。

(6) 检查仪器、设备报废退役程序，仪器、设备报废退役前为保证其检验数据的准确性，应对仪器、设备进行性能确认（或进行风险评估后的测试工作），该仪器数据应备份保存，该仪器档案应存档保存和规定保存时间，仪器目录需更新，还要考虑到仪器报废对EHS的影响。抽查仪器报废退役记录。

(四) 实验室文件管理

检查要素

序号	检查项目	检查要素
1	文件管理	实验室管理文件的类别及审批，文件和记录的管理。
2	质量标准	质量标准的完整性。

3	检验记录	检验记录的可追溯性、检验记录的可控性。
4	文件一致性	质量标准与检验 SOP、检验记录的一致性。
5	印刷包装材料管理	受托方对于印刷包装材料的管理。

检查指南:

1.文件管理

(1) 现场检查, 抽查受托产品相关的物料、成品质量标准文件, 审查内容是否完整、正确, 检查相关检验记录确认质量标准是否被正确执行。按照质量协议的约定, 由持有人进行审核并批准, 批准的权限可由持有人和受托方共同批准, 具体审核批准的文件职责示例如下:

项目	持有人	受托方
原辅料、包装材料、中间产品、成品的质量标准、所有产品相关物料的质量标准、检验记录	审核、批准 日常检查 年度审计	制订、审核、批准
通用检验项目 SOP 和记录	日常检查 年度审计	制订、审核、批准
与受托产品相关的管理程序	日常检查 年度审计	制订、审核、批准
与受托产品相关的管理记录	日常检查 年度审计	制订、审核、批准

(2) 质量控制实验室是否建立下列详细文件:

① 质量标准。

② 取样操作规程和记录, 检验操作规程和检验记录。

③试剂、试液、培养基配制操作规程和记录，滴定液配制标定操作规程和记录。

④检验仪器操作、清洁、维护、校准的操作规程和记录。

⑤检验报告或证书，必要的环境监测操作规程、记录和报告；必要的检验方法验证报告和记录。

(3) 文件和记录的管理

①检查与受托产品相关的产品、物料，结合现场检查审核相关文件和检验记录，检查内容包括但不限于：

a.药品的每批检验记录是否包括中间产品、成品的质量检验记录，记录是否可以追溯该批药品所有相关的质量检验情况。

b.是否用便于趋势分析的方法保存某些数据（如检验数据、环境监测数据、制药用水的微生物监测数据）。

c.记录所有计算均应严格核对，记录内容是否经过复核，确保结果与记录一致。

d.记录的内容是否具备可追溯性。

e.除批记录相关的资料信息外的有关原始资料或记录，是否方便查阅。

f.是否配备药典、标准图谱等必要的工具书，中药制剂和中药饮片生产是否还配备了相应的地方中药材标准、炮制规范等工具书。

2.质量标准

(1) 抽查受托产品相关的物料(原辅料、内包材)、成品质量标准文件，包括印刷包装材料的管理，审查内容是否完整、正确，检查相关检验记录确认质量标准是否被正确执行。

(2) 物料、成品和中间产品应有经批准的质量标准，并与持有人提供的质量标准相符合。

(3) 质量标准文件是否包括：

① 物料、产品的基本信息：名称和代码，质量标准的依据。

② 取样、检验方法或相关操作规程编号。

③ 定性和定量的限度要求，贮存条件和注意事项，有效期，或者物料的复验期。

④ 物料质量标准应注明经批准的供应商，印刷包装材料质量标准还应包括实样或样稿。

⑤ 成品质量标准应注明对应的产品规格和包装形式和产品处方编号（如有）。

3. 检验记录

(1) 现场检查批检验记录、质量标准、检验操作规程、检验台账、检验记录分发记录，结合现场仪器、试液、培养基、对照品、标准品实物信息和有关记录进行核实。

(2) 批检验记录是否至少包括以下内容：

① 产品或物料的名称、剂型、规格、批号或供货批号，必要时注明供应商和生产商（如不同）的名称或来源。

② 依据的质量标准和检验操作规程。

③ 检验所用的仪器或设备的型号和编号。

④ 检验所用的试液和培养基的配制批号、对照品或标准品的来源和批号，检验所用动物的相关信息。

⑤ 检验过程，包括对照品溶液的配制、各项具体的检验操作、必要的环境温湿度。

⑥检验结果，包括观察情况、计算和图谱或曲线图。

⑦检验日期，检验人员的签名和日期，复核人员的签名和日期。

(3) 原版空白的检验记录是否进行控制并有记录，每批样品每个检验项目检验是否只发放一份原版空白检验记录的复制件。

4.文件一致性

(1) 检验项目、检验操作方法是否与质量标准、检验操作规程一致，数据计算是否正确。

(2) 持有人应检查受托方关于受托产品及其相关的物料、包材检验标准操作规程，确认其方法与转移方法是否一致。

5.印刷包装材料的管理

(1) 受托生产品种的印刷包装材料(包含铝箔、标签、说明书、包装盒、大箱等)，是否由持有人批准后，发放至受托方，是否按样稿进行验收、检验和放行和使用。

(2) 检查受托方是否建立印刷包装材料的管理程序，是否建立版本控制，印刷包装材料版本更换时应建立有效控制措施确保使用版本的正确性和一致性。

(3) 现场检查受托产品的印刷包装材料样稿，并抽查外包材检验记录。

(五)水质和洁净区环境监测

检查要素

序号	检查项目	检查要素
1	水系统日常监测	水质检测程序、水质检验记录，警戒限与纠偏限制订、超标结果调查、检测结果的趋势分析(时时、定期、年度)。

序号	检查项目	检查要素
2	洁净区环境监测	洁净区环境监测程序、环境监测记录、警戒限与纠偏限制订、超标结果调查、检测结果的趋势分析（时时、定期、年度）、微生物鉴定和微生物控制。

检查指南:

1.水系统日常监测

(1) 根据产品工艺和产品要求，水系统包括饮用水、纯化水、注射用水（包括纯蒸汽）。检查受托方对制药用水日常监控、取样、检测、记录和报告程序。

(2) 受托方是否建立对饮用水的控制，测试点应至少包括生产工序（如中药提取、一般清洁使用）供应的源头点和进入纯化水系统前的原水点。可委托有资质的检测机构进行检测。受托方可通过风险评估的方式确定饮用水的监测项目及监测频率。

(3) 检查受托方的水系统（包括纯化水，注射用水，纯蒸汽）日常监测计划，是否包含所有用水点。抽查水系统的检测记录和报告。

①检查水系统的监测记录或数据汇总，是否达警戒限或纠偏限。应对每个行动限偏离进行调查以确定可能的根本原因。应研究不良趋势和超限结果的原因，并制定适当的纠正预防措施。

②持有人应检查受托方水系统发生微生物污染时的调查和处理措施。

③注射剂配制使用的注射用水使用点，可至少在无茵制剂配制使用时，检测内毒素。直接接触药品的管道灭菌用纯蒸汽，是否检测内毒素。

(4)受托方应建立水系统趋势分析的操作规程，并按照规定对水系统监测项目进行分析。

①根据年度分析的情况，制定或更新警戒限与纠偏限。

②检查上一年度的水系统趋势分析，有无超标准和超纠偏限度的情况，抽查对超标准的结果调查报告，制定纠正、预防措施。

2.洁净区环境监测

(1)根据产品的类别(无茵制剂、口服制剂、局部用药)和生产工序(配制、混合、过滤、灌装、包装)及用途(微生物检测、无茵检测、取样等)，设置不同的洁净级别，并建立程序进行监测。

①监测项目应包括悬浮粒子、浮游菌、沉降菌、表面微生物，无茵应监测操作人员的表面微生物。

②是否根据级别、产品类别建立系统的环境监测方案，监测频次、采样点位置是否经过评估制订。

(2)是否建立超标调查的程序，抽查超标调查报告，检查受托方是否实际按照程序执行，评估是否充分，调查是否彻底，是否根据风险级别制定相应行动。

(3)现场检查受托方是否按照监测方案进行环境监测，并及时、完整地记录和报告。

①抽查受托产品生产车间的环境监测记录，必要时检查取样间和QC实验室的环境监测记录。

② 无菌产品生产中是否将关键区域的每批动态环境监测结果纳入批记录中，产品放行时进行评估。

(4) 无菌环境中出现的微生物超标，是否进行微生物鉴定，并对环境菌建档管理，评价消毒剂对分离菌的杀灭效率（消毒剂验证中应包括对常见环境菌株的消毒效果的确认）。

(5) 检测结果的趋势分析

① 受托方应建立趋势分析的操作规程，并按照规定对环境监测项目进行分析。

② 是否根据年度分析的情况，制定或更新警戒限与纠偏限。

③ 检查上一年度的环境监测趋势分析，有无超标准和超纠偏限度的情况，抽查对超标准和超纠偏限的结果调查报告，是否制定纠正、预防措施。

(六) 取样管理

检查要素

序号	检查项目	检查要素
1	取样	取样规程，取样人员的资质、培训和授权，取样场所（验证、管理和使用），取样的污染和交叉污染措施，取样的样品管理。

检查指南：

1. 取样

(1) 受托方负责对受托产品相关（物料、中间产品、产品）的取样、检验工作，是否建立相应的程序。持有人进行监督和审计。

(2) 检查受托方取样间，询问取样人员取样操作；检查仓库库存实物和取样记录；结合取样操作规程进行核实，检查样品室柜，核实记录。取样要符合《GMP 附录 9 取样》的相关规定。

(3) 是否按照物料、产品的类别和性质建立了相应的取样操作规程。

① 查阅受托产品相关的物料、中间品、成品的具体取样方法（包括取样点/件数、取样器具、样品容器、样品混合、密封方式等）、取样条件、取样量。

② 询问操作人员并查询文件中关于样品混合的规定。按取样原则取完的样品，是否有规定，取样后应分别进行样品的外观检查，必要时进行鉴别检查。若每个样品的结果一致，则可将其合并为一份样品，并分装为检验样品、留样样品，检验样品作为实验室全检样品。

③ 特殊物料的取样规则（如无菌产品、一次性使用无菌样品袋、供应商自带取样袋等），是否通过审计和评估确定取样原则，确保检验样品的代表性。

④ 不同种类或批次物料的取样，是否建立了有效措施，避免取样过程污染及交叉污染（如自净、清场及其他有效措施）。

(4) 检查取样人员的资质、培训记录及授权书。

(5) 现场检查取样场所，所取物料的取样设施是否不低于其生产环境，取样设施应便于取样操作和清洁。检查取样场所的验证、管理和使用情况，药品取样设施应与其生产条件一致。

(6) 检查取样记录是否完整，已取样物料和产品外包装上是否贴上取样标签，样品容器上是否贴上样品标签。

(7)检查样品贮存是否符合其贮存条件,样品要求避光、吸湿、潮解的其容器能否满足。

(8)有特殊要求的物料(如温度、放射性、毒性等)、中间产品、成品,取样后是否在规定时间内、规定条件下完成检测。

(七) 检验管理

检查要素

序号	检查项目	检查要素
1	检验方法确认与验证	检验方法确认与验证的管理规程,确认与验证的检验方法与检验规程、法定方法(药典等)的一致性,分确认与验证的原则,分析方法验证、分析方法确认,分析方法转移。
2	物料和产品的检验	待检样品管理、核对、分样、检验过程管理、复核管理、检验报告书管理;检查数据真实性,动物实验管理。
3	检验数据和计算机管理	计算机化系统验证和管理程序,实验室计算机化清单、计算机化系统管理(权限管理,密码管理,电子签名、审计跟踪情况),电子数据管理(关键数据复核,数据更改),电子数据备份、时间管理、系统退役。
4	实验室调查	实验室调查程序,与受托生产产品相关的调查报告和记录,纠正和预防措施的制订和执行情况,审核和批准情况,定期(至少每年)OOS和OOT趋势分析。
5	实验室物料	试剂试液的采购验收贮存和使用;对照品、标准品

序号	检查项目	检查要素
	管理	的来源，标识，贮存条件，标化记录，重复使用的标准品、对照品溶液的验证报告和记录（稳定性考察报告）；培养基管理程序、现场和相关记录、适用性检查、培养基供应商管理；菌种管理程序、现场和相关记录、菌种供应商管理。

检查指南：

1. 检验方法确认与验证

(1) 与受托产品相关的检验方法是否经过验证或确认，按照质量协议约定的职责，受托方需要检验方法确认与验证的，持有人应对其进行检查和确认。

(2) 检查受托方的检验方法确认与验证的管理规程，确认与验证的原则是否与药典和持有人要求一致。

(3) 检查检验方法验证、确认方案、报告和有关记录，检查质量标准 and 检验操作规程，对照相应法定标准进行核实。抽查含量、有关物质、含防腐剂产品的微生物检验方法、无菌、溶出等项目。

(4) 检查受托产品的检验方法，需要确认与验证的，是否经过验证或确认，检查检验方法的验证、确认方案及验证报告。持有人应对其进行审核和批准。

① 检验方法需要验证的，可以参照《中国药典》相关指导原则的要求进行检查。

② 对不需要进行验证的检验方法是否进行确认，以确保检验数据准确、可靠。方法确认的要求，可以参照《中国药典》相关指导原则的要求进行检查。

③检验操作规程的内容是否与经确认或验证的检验方法一致。

(5)检查验证内容设置是否合理性。验证内容应根据检验项目的要求，结合所采用方法特点而确定。

①检查质量标准中某一项目的分析方法发生部分改变的验证，是否基于对结果影响的风险评估判断需要重新验证的性能特征，如检测限、定量限、专属性、准确度、精密度、线性等，以证明修订后的分析方法合理可行。

②检查药品生产工艺发生变更、产品配方发生变更、分析方法发生变更、分析过程中发生偏差时，是否基于变更和偏差的内容进行风险评估确定是否需要重新验证或确认，进行部分验证还是完整的验证。

③检查原料药合成工艺发生变更时，可能引入新的杂质，杂质检查方法和含量测定方法的验证情况，是否能证明有关物质检查方法能够检测新引入的杂质，且新引入的杂质对主成分的含量测定应无干扰。

(6)检查方法确认指标与检验项目的匹配性。分析方法确认的指标和检验项目(鉴别、杂质分析、含量测定等)有关，不同的检验项目，方法确认所需的指标也不同。

(7)分析方法需要转移的，可以参照《中国药典》相关指导原则的要求进行检查。

①检查分析方法转移管理规程，不同实验室转移应明确规定转移过程双方责任，采用的转移方法，最终转移的方法在实验室的适用性。

②检查实验室分析方法转移方案，转移是否双方参与，并共同审核批准。

2.物料和产品的收样、分样和检验

(1)检查受托方对于待检样品的管理程序，包括核对样品信息与请验单信息、药品的分样及暂存，抽查受托产品相关的物料及成品的相关记录，核对信息与数量是否一致。

(2)对于特殊要求的样品，需要低温或安全防护的样品，应根据样品的特性，制定相应的取样、收样、分样操作规程。（如放射性药品：应在辐射防护条件下，根据检验项目最小用量需求，快速、准确取样，减少人员所受照射。）对于时限、样品转移等特殊要求进行规定。

(3)检查受托方的检验过程管理文件和现场

①检验人员是否经过培训和考核后独立进行试验，重点关注培训和考核内容是否包括受托产品相关的质量标准、操作规程。

②检验所使用的仪器和设备，是否经过确认和校准且在有效期内的仪器内，容量分析用的玻璃容器应经过校准且合格。仪器、设备的使用日期是否及时、完整记录，仪器设备信息是否在检验前进行确认并填写检验记录中，确保可追溯。

③检验过程中使用的试剂、试液、标准品或对照品、培养基以及检定菌，是否符合相关规定，并有明确标识。是否在检验前进行确认并填写检验记录中，确保可追溯。

④检验过程是否依据已批准的质量标准、检验方法和检验操作规程进行，并及时填写检验记录。可抽查仪器设备参数设置和电子数据，判断关键检验参数设置一致。

⑤在检验过程中，检验人员应及时完整填写检验记录和实验室日志。

⑥实验过程中严格遵守操作规程的要求。如天平的使用的环境，水分检测时的湿度等。

(4)检查受托方对检验过程的复核管理规定，包括现场复核和记录复核。

(5)检查受托方对检验报告书的管理程序，检验项目完成后，根据检验结果出具检验报告书，涉及委托检验的，应对委托项目的检验结果进行确认，并在报告书上注明。

(6)动物实验检查（如涉及）

①检查实验动物室是否取得实验动物使用许可证。

②检查实验动物种类和数量、实验区域和企业产品检验需求是否匹配，饲养室、实验室应设在不同区域，并进行严格隔离。

③检查同一实验室是否存在互有干扰的药物实验。

检查从事实验动物饲养、实验的人员是否接受相关的专业培训。

④检查实验动物的管理

a.检查实验动物必须按照不同来源，不同品种、品系和不同的实验目的，分开饲养。

b.检查实验动物的来源，必须从有实验动物合格证的供应商接收动物，并有供应商的相关资料和许可证书。

c.检查是否制定实验动物检疫、饲养、使用、异常死亡应急处理等文件制度。

d.检查受托产品的动物实验原始记录和动物使用记录，是否符合检验要求。数据真实、完整。是否有复验情况，检查复验过程是否符合药典要求。关注不良趋势。

e.检查是否如实记录实验动物购入、使用数量，检验项目，动物处理等信息。

f.动物实验中使用到的计量设备，天平、温度计或设备，按本章2节进行检查。

3.检验数据和计算机化系统管理

(1) 是否按照《GMP 附录 计算机化系统》和《药品记录与数据管理要求》（试行）建立实验室纸版记录和计算机化系统管理程序，且管理程序应符合法规的规定。

(2) 纸版记录的相关检查要求，可以参见本章第3节实验室文件管理要求。

(3) 查看质量控制实验室存在计算机化系统清单，各计算机化系统的验证情况，验证频次，验证是由计算机化系统供应商提供，双方应有正式协议，协议中明确双方责任。抽查高效液相色谱仪、气相色谱仪等大型检验仪器计算机化系统验证工作，计算机化系统的账户管理和审计跟踪功能。

(4) 检查计算机化系统的管理情况

①检查仪器的权限管理情况，是否建立操作与系统管理的不同权限，业务流程负责人的用户权限应与承担的职责相匹配。

②是否确保登录用户的唯一性和可追溯性，用户密码是否定期更换。

③检查仪器操作软件应设置定时屏幕保护（如：2分钟），正在使用软件的是否仅操作者本人凭账号密码登录，其他人无法登录。

④对于 Windows 系统和相关计算机化系统，检查登录、时间修改情况，查看系统时间是否锁定时间和时区，是否存在修改。系统是否锁定用户的删除功能，确保系统的真实性。单机版系统，应选取几台关键设备进行检查，必要时，逐一确认。

⑤查看受托方是否使用电子签名情况，电子签名与传统手写签名和盖章具有同等的法律效力。如采用电子签名，电子签名应符合《中华人民共和国电子签名法》的相关规定，可靠的电子签名与手写签名或者盖章具有同等的法律效力。参考计算机化系统管理章节进行检查。

⑥现场查询计算机化系统的审计跟踪情况，调取日志，与检验记录、使用日志进行核对，是否真实、完整，并一致。现场抽取受托产品相关的电子图谱打印，与检验记录后附图进行核对。

（5）电子数据管理

①查看对关键数据的复核情况，在进行关键数据人工输入时，应复核输入记录以确保其准确性。可由另外的操作员完成，或采用经验证的电子方式。必要时，系统也可设置复核功能。

②查看电子数据的更改情况，是否对电子数据的更改进行规范，如经过授权的人员，修改的审批，并记录修改的理由。查看审计跟踪是否有更改记录，抽查更改记录是否符合规定并有记录。

（6）查看系统产生的数据的备份，备份可采用定期备份、自动备份等多种备份方式。备份与恢复流程是否经过验证，备份的数据能够准确还原。备份与恢复应有操作规程。

①数据备份仅受托方进行的，持有人需至少每年检查受托方对受托产品相关的电子数据备份的存放和检查的执行情况。

②查看受托方的电子数据销毁程序，是否按照质量协议的约定，涉及持有人的应及时通知并同意后销毁。抽查电子数据销毁记录。

抽取受托方的备份数据，检查数据是否可读取。

(7) 查看计算机化系统故障或损坏应急方案和操作规程，出现损坏时应有计算机化系统应急方案，出现故障或损坏时应有进行处理的操作规程。

(8) 检查实验室各个仪器、设备、现场的时钟，是否对其与标准时间的误差进行规定，实际是否按规定执行。

(9) 系统变更、升级或退役，应采取措施保证原系统数据在规定的保存期限内能够进行查阅与追溯。查询是否有与受托生产检验相关的检验设备的变更、升级或退役情况，并检查记录和报告。

4.实验室调查

(1) 双方是否均建立实验室调查程序，按照质量协议的约定，任何一方检验/分析时发现检验结果超标，应按各自处理程序进行处理，并按质量协议约定的工作日内通知对方，涉及上市销售产品时，应立即通知。

(2) 检查受托方实验室调查操作规程，程序中是否明确实验室调查的适用范围，汇报方式和时限。

(3) 检查受托方的调查流程要求，通常调查过程分为两个阶段，第一阶段是实验室初步调查，第二阶段是扩展调查。两个阶段的调查是否制定明确的方案和要求。如第一阶段应先检查有无明显差错。如无明显差错，再评估整体实验室各事项是否有差距，并可以考虑

进行假设性、确认性试验等。第二阶段，可以扩展到生产或其他环节的调查等。

(4) 检查受托方实验室 OOS 根本原因调查和纠正预防措施的制作是否符合 GMP 和质量协议要求。

(5) 检查受托方实验室调查影响评估，如果评估确认产品质量有风险，则需要评估，并根据实际情况确定是否进行产品处理、召回或销毁等行动。

(6) 检查受托方实验室调查记录和关闭要求。确认报告是否被妥善保存和管理，关闭流程是否按照质量协议的要求进行相关审批，包括受托方的审批要求和时限等。

(7) 查看受托方的 OOS/OOT 的实验室调查的趋势分析或年度回顾分析，确认实验室调查的趋势是否有异常，以及相关的纠正预防措施的有效性等情况。

5. 实验室物料管理

(1) 检查受托生产产品使用的试剂、试液、标准品、对照品、培养基、菌种等管理，来源、标识和贮存条件，检查工作标准品质量标准、标化记录，检查重复使用的标准品、对照品溶液的验证报告和记录。

(2) 试剂、试液

① 检查受托方是否建立试剂试液的采购和验收流程，问询操作人员验收流程。

② 试剂的标识、贮存，试剂应有标签标识，注明开瓶日期。试剂应在适宜的条件下贮存，是否设置专人管理，该人员应接受危险

化学品管理的相关培训。试剂的管理应符合相关环保、消防及安全方面的法规。

③试剂的使用是否可追踪，试液等配制记录是否填写完整等。

(3) 标准品、对照品的管理

①检查受托产品使用的标准品、对照品来源，是否由具备规定制备、标化资格的单位制备；采购的资质、合同、检验报告书。

②查看标准品、对照品的贮存条件，是否满足标准品、对照品说明书或 COA 规定的贮存条件。

③检查标准品、对照品的使用情况，应有领用前数量和领用后数量，能追溯到领用人。

④检查标准品、对照品的标识，是否有清晰的品名、批号、制备有效期（如有）、有效期（如有）、首次开启日期、含量或效价、贮存条件。

⑤企业自制工作标准品或对照品，应查看工作标准品或对照品质量标准以及制备、鉴别、检验、批准和贮存的操作规程，还应查看标准品或对照品标化记录及报告，标化的标准品或对照品应有有效期或复标期。

a.工作标准品或对照品是否用法定标准品或对照品进行标化，并确定有效期，标化是否有相应的记录。

b.配制的对照品、标准品溶液重复使用的，应建立配制、使用记录，其贮存条件、保存时间应经过验证。

(4) 培养基和菌种管理

①检查受托方的培养基管理程序，包括脱水培养基、预制培养基的采购、验收、配制、灭菌、贮藏和相应记录。

a.现场检查培养基储存条件和包装标示,检查培养基的配制、灭菌记录,检查已配制培养基的标识和储存条件及配制和使用记录。

b.每批配制的培养基是否均进行适用性检查,并有相关记录;培养基配制、灭菌程序经过验证的,是否至少每批干粉培养基进行一次适用性检查。

c.脱水培养基或预制培养基应纳入供应商管理范畴,对其进行审计(如有必要进行现场审计)和批准。

②检查受托方的检验菌种的管理程序,包括检查菌种接收、保存、传代、使用、销毁的操作规程和相应记录。

a.是否配备检验所需的各种检定菌(包括:消毒效果确认、培养基适用性检查、微生物检验方法验证、消毒灭菌效果确认等使用的菌种和生物指示剂)。

b.检查检定菌接收、保存、传代、使用、销毁的操作规程和相应记录。

c.检查检定菌是否有适当的标识(至少包括菌种名称、编号、代次、传代日期、传代操作人)。

d.检查检定菌是否按照规定的条件贮存。

e.检查使用的工作菌种传代代次是否不超过五代。

f.是否建立了对微生物试验中工作菌液(如使用商业定量菌株)验收、储存、使用等程序。并对供应方纳入供应管理范畴,对其进行审计和批准。

(八) 稳定性考察与留样管理

检查要素

序号	检查项目	检查要素
----	------	------

序号	检查项目	检查要素
1	稳定性考察	稳定性考察规程，年度稳定性考察计划，稳定性考察方案和报告，数据的分析和报告流程，OOS/OOT 的处理和报告流程，稳定性考察设备设施（验证），稳定性考察样品。
2	留样	留样规程，留样环境（温湿度控制及验证），受托产品的批次留样的管理（取样、储存、留样观察、使用、销毁）。

检查指南：

1. 稳定性考察

(1) 持有人和受托双方应明确委托生产药品相关留样和持续稳定性考察的内容和责任。持有人委托受托方开展的稳定性考察的，要按 GMP 第 章第三节持续稳定性考察章节要求进行。双方稳定性考察职责示例可参考如下：

项目	持有人	受托方
建立稳定性考察的管理规程	√	√
制订受托产品年度稳定性考察计划	√	执行
按照 GMP 和质量协议的要求建立相关流程(如数据的分析和报告流程，OOS/OOT 的处理和报告流程等)	审计、日常监督	√
审核批准稳定性考察方案和报告	√	√
告知持有人、受托方所进行的稳定性考察数据和评价结果	√	√
对稳定性考察样品 OOS/OOT 的情况进行沟通、	√	√

项目	持有人	受托方
开展并制定 CAPA 计划		
注：√表示需要		

(2) 持有人每年制定受托生产产品的持续稳定性考察计划告知生产企业执行，持有人跟踪计划情况。

(3) 依据质量协议的约定，委托受托方开展稳定性考察的，持有人应批准受托产品考察方案、考察报告。

(4) 受托方应定期提供稳定性考察数据，双方均需进行数据分析。持有人可以定期查看检验原始记录（电子图谱）。

(5) 委托双方任何一方所进行的稳定性考察数据和评价结果均应及时告知对方，评价应该包括与历史批次（包括注册申报批次、其他受托方生产的批次等）的数据对比和分析，以便及时发现稳定性不良趋势。

(6) 稳定性考察设备设施：

①用于持续稳定考察的设备或设施是否经过确认，确认的参数是否满足稳定性考察样品的需求。

②是否配备温湿度自动检测、记录装置，有无报警措施，查看近 1 年温湿度数据情况；有无超标及处理措施。

③持续稳定性考察样品的贮存条件是否符合《中华人民共和国药典》规定的长期稳定性试验标准条件。

④现场查看稳定性考察样品，查看样品数量及使用记录。关注稳定性样品数量是否能够支持 OOS/OOT 调查，关注放置和取出时间，以及检验完成时间。

2.留样

(1) 按照质量协议约定，责任方应根据 GMP 要求对物料（原辅包）、产品进行留样。留样应作好相应的记录。如持有人有留样条件，关键的留样，如成品，建议双方均进行留样。双方留样管理职责示例参考如：

项目	持有人	受托方
建立留样的管理规程（留样方法和留样数量、保存期限等）	√	√
留样的取样（取样人的资质）	审计、日常监督	√
留样的管理（储存、留样观察等）	审计、日常监督	√
留样（物料、成品）的使用和留样期后处理	批准	√
注：√表示需要		

(2) 留样的规程

① 受托方是否建立成品及物料的留样规程，重点关注受托产品的原辅料、成品留样的代表性、原辅料、中间产品留样的包装容器、留样的数量、储存期、管理和使用。

(3) 留样的管理

① 受托方进行成品、物料（原辅料、与药品直接接触的包装材料）留样的，是否经持有人审核批准。检查受托方的执行情况。

② 检查留样区域，留样的温湿度控制是否符合药品的贮藏条件，如常温，不宜放阴凉。是否有温湿度的连续监控和记录，如采用手工记录应能确认记录的连续性（关注节假日温湿度记录情况，每日记录选择时间是否具有代表性）。

③ 检查受托产品留样的批次、数量；留样观察的执行情况；留样的使用及销毁是否经过持有人批准。

(九) 委托检验

检查要素

序号	检查项目	检查要素
1	第三方检验	第三方委托检验管理、第三方检验委托检验项目、检验报告审核、第三方委托检验机构的检验报告和有关检验记录审核。

检查指南:

1. 第三方委托检验

(1) 质量协议约定由受托方负责物料和成品检验的，必须明确规定受托方应保证完成物料和成品的全检。检验完成后应将检验报告书以复印件或者其他方式移交给持有人。原则上，受托方不得再委托第三方检验。但个别检验项目涉及使用成本高昂、使用频次较少的专业检验设备，持有人可以委托具有资质的第三方检验机构进行检验。

① 持有人对第三方检验单位承担管理职责，负责进行评估、批准、签订协议和向持有人所在地省级药品监管部门报告。受托方按质量协议的约定，负责物料放行和产品出厂放行，对第三方检验机构也应参与审核和评估。

② 第三方检验项目或共用原辅料、内包材涉及的委托检验项目，采用与受托方批准的同一检验机构时，受托方发起第三方检验机构变更时，持有人应按规定审核和批准。按 1.1.1 执行。

③ 研发、研制阶段的第三方检验，应遵循以上管理原则，并满足注册申报需要。双方职责示例如下：

项目	持有人	受托方
----	-----	-----

项目	持有人	受托方
委托检验单位的选择	√	√
委托检验单位的审核	√	参与
委托检验单位的批准	√	可参与
检验报告和有关检验记录、委托单位的检验报告	√	√
注：√表示需要		

④委托检验的项目是否符合以下要求：

除个别检验项目涉及使用成本高昂、使用频次较少的专业检验设备外，不得委托。检查委托检验单位及委托检验项目清单。

(2) 现场检查，第三方检验管理，委托检验项目的检验记录、检验报告、受托方的检验报告。

①委托检验项目是否在经持有人批准的第三方委托检验机构进行委托检验。委托检验样品的取样、送样是否按程序进行。

②委托检验的项目是否在受托方检验报告中说明。

(3) 受托方对检验数据负责，并根据第三方检验结果出具全检物料、成品报告。

①除第三方提供的检验报告外，是否索取第三方相应原始检验记录、数据和原始图谱并每批进行审核（若委托的为药品检验法定机构，可根据风险情况综合评定，审核检验报告）。

②委托检验只出具检验数据不进行结论判定的，受托方是否由有资质的人员进行结论判定。

③委托检验的项目是否按规定检验，检验方法是否与检验操作规程一致。

八、投诉、药物警戒、召回、退出机制

（一）概述

由于药品生产过程和运输过程中存在一些不确定因素，这些不确定因素也可能无法在验证或者放行前有限的样品检测中被识别。另外，客户可能也会有一些额外的产品质量确认要求，如药品真伪鉴别等。因此，在商业化的销售过程中，会有关于产品的投诉出现。结合法律法规规章规定和实际需要，无论持有人和受托方，均应制定相关投诉管理流程。

药物警戒是发现、评价、认识和预防药品不良作用或其他任何与药物相关问题的科学研究和活动。药物警戒由持有人主导和开展，受托方应该有相应的体系支持持有人进行药物警戒工作。

药品召回是指持有人按照规定的程序收回已上市的存在质量问题或者其他安全隐患的药品，并采取相应措施，及时控制风险、消除隐患的活动。受托方应主动配合持有人履行召回义务，按照召回计划及时传达、反馈药品召回信息，控制和收回存在质量问题或者其他安全隐患的药品。

在受托方出现严重质量或合规问题时，持有人将面临对受托方的停用。持有人需要正确执行委托生产的退出管理，全面评估停用受托方带来的后果和对已生产产品的影响，制定风险控制措施，并与受托方签订退出协议，保证措施的落实。

本章重点关注内容对受托方进行投诉和药物警戒、召回、委托生产退出机制等方面的检查要素，以及各要素具体的检查指南。

（二）投诉和药物警戒

检查要素

序号	检查项目	检查要素
1	管理规程	受托方应建立产品投诉及药物警戒的管理规程，明确相应管理的人员职责、调查和记录等内容，重点检查确保与持有人投诉、药物警戒事件系统有效衔接的相关内容规定情况。
2	实施情况	受托方向持有人传递投诉、药物警戒信息的及时性。 受托方协助持有人完成调查的积极性、有效性。
3	CAPA 管理	受托方所执行纠正预防措施的完整性、有效性、充分性。
4	投诉回顾	受托方投诉的相关回顾流程要求和执行情况。 受托方药物警戒风险的定期沟通。

检查指南：

1.管理规程

(1) 是否指派部门或专人负责该方面事务，并明确相关部门、人员的职责，包括负责与持有人投诉系统对接人员的相关信息，并与质量协议中的规定相一致。

(2) 是否建立投诉管理规程，管理规程内容应包括但不限于：

- ①由专门机构或人员负责的规定。
- ②质量投诉的分类标准的规定。
- ③投诉的登记、调查处理程序的规定。
- ④因可能的产品缺陷发生投诉时所采取的措施。
- ⑤投诉反馈的渠道。
- ⑥与持有人投诉系统有效衔接的规定。

⑦当受托产品出现投诉或怀疑产品有质量缺陷时，持有人有权方便地查阅所有与评价产品质量相关的记录，调阅或检查生产、检验和贮运等相关记录活动应有详细记录的规定。

(3) 检查受托方药物警戒管理文件，至少涵盖配合持有人开展药物警戒收集、反馈、调查、处理、执行纠正预防措施、记录保存等相关内容。

2.实施情况

(1) 持有人应检查受托方对投诉、药物警戒管理规程的具体实施情况，确认受托方能够按照相关法律法规规章、管理规程以及与受托方签订的质量协议的要求执行。

(2) 持有人应检查受托方的投诉和药物警戒相关记录，当受托方接收到与受托产品相关的投诉或者药物警戒信息时，是否能及时、有效的向持有人进行书面传递。

(3) 持有人应检查受托方投诉管理人员的资质背景、接受的培训以及经历经验等，确认其是否能满足岗位要求。

(4) 持有人应抽查与委托产品有关的投诉和药物警戒事件处理实例：

①检查受托方是否能及时配合持有人进行投诉、药物警戒事件调查、处理，并有详细的调查处理记录。调查包括但不限于：对生产过程调查、对检验过程调查、对仓储环节调查、对发运环节调查等。如有需要，应对投诉、药物警戒事件返回样以及留样进行调查性检测。

②检查受托方执行的调查范围是否合理，被投诉、药物警戒相关信号涉及产品批次都应进行调查，并在记录中注明相关批次产品信息，如品名、规格、批号、批量、生产日期、有效期等。

③检查受托方执行的各个环节相关记录，是否记录详细、结论明确，各时间点应符合法规及持有人的有关要求。

④如有必要，是否配合持有人实施产品封存、停止生产、召回产品等风险控制措施。

⑤检查受托方质量负责人是否对相关调查进行了审核。

⑥检查受托方质量授权人是否可以收到所有投诉、调查的信息的通报。

3.CAPA 管理

(1) 持有人应检查受托方在遇到重大质量问题时的处理措施、流程以及报告制度等，都应有相应的文件规程，如有与受托产品相关的事故处理，可检查相关记录档案。

(2) 持有人应检查受托方的纠正预防措施相关程序文件、记录，应对产品质量引起的投诉、药物警戒事件采取了纠正措施和预防措施，并评估措施有效性，避免多次发生。抽查纠正预防措施的落实情况。

4.投诉回顾

(1) 受托方应配合持有人对投诉进行定期回顾分析，对发现需引起注意的问题，以及可能需从市场召回药品的问题或重复出现的问题，应配合持有人采取相应措施。

(2) 查看受托方与持有人的沟通记录，确认受托方定期与持有人沟通药物警戒风险，并执行风险控制措施。

(三) 召回

检查要素

序号	检查项目	检查要素
1	管理规程或操作规程	受托方应建立召回系统和相关的文件记录：内容要求。明确召回小组的人员及相关责任。
2	实施情况	产品召回、模拟召回的积极性、有效性；召回产品的储存。
3	CAPA 管理	受托方所执行纠正预防措施的完整性、有效性、充分性。

检查指南：

1.管理规程或操作规程

(1) 检查受托方是否建立召回管理或操作规程，是否能够确保配合持有人召回工作的有效开展。

(2) 从以下角度评估该规程在内容上的完整性和可行性：

①应涵盖的环节：受托方的召回产品信息、调查、召回计划实施和信息反馈。

②应涵盖召回产品的接收、储存、处理（如销毁）的规定，并符合《药品召回管理办法》的相关要求。

③各部门及相关责任人的职责、内部沟通联系和沟通方式，应清晰、明确、覆盖规程中的所有环节。

④涉及受托方执行的召回环节（如调查）的时限规定是否与要求一致。

⑤当受托产品怀疑有质量缺陷时，持有人有权方便地查阅所有与评价产品质量相关的记录，调阅或检查生产、检验和贮运等相关记录活动应有详细记录的规定。

⑥当受托方发现其生产的药品可能存在质量问题或者其他安全隐患时，应及时通知持有人，必要时应暂停生产、放行、销售、使用，并向所在地省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门报告的规定。

(3)持有人应检查受托方召回负责人和召回小组成员的职责内容：

①应明确专门部门、人员与持有人对接受托产品的召回工作，可现场询问受托方人员是否熟悉受托产品召回的相关职责和要求。

2.实施情况

(1)检查产品召回相关管理规程能否有效运行。

(2)持有人应查看实际发生的受托产品召回实例（如涉及），检查如下内容：

①检查现场召回产品实物，应保证每一个包装容器上都挂有清晰醒目的标志，并有安全可靠的措施与其他产品隔离。

②检查受托方在召回实施过程中的相关记录，以及空白表格文件、模板，确认记录真实、有效、一致。相关文件记录均保存足够长时限（至少产品有效期后一年）。

③检查受托方在调查评估过程、召回计划实施过程中的记录与报告，应同时符合持有人召回系统的管理要求，可在相关报告中对发运与召回数量平衡情况进行分析说明。

④检查召回产品的库房台账、货位信息标识、历史信息，均完整、清晰、相互一致、便于查询、及时更新、与实物相符。

⑤检查召回产品的处理情况，应按照《药品管理法》《药品召回管理办法》《药品生产质量管理规范》等要求执行，且与持有人的要求一致。

⑥检查召回产品的销毁相关记录，应在药品监督管理部门监督下销毁，并形成完整的监督销毁记录。受托产品的销毁，应以持有人质量部为主体，受托方的相关部门配合执行，并做好相关记录。

(3) 如果没有召回实例，检查受托方相关部门、人员参与持有人模拟召回的相关记录。查看演练过程中的调查评估过程记录、召回计划实施过程记录，执行时效，应同时符合持有人召回系统的相关要求；确认受托方的召回相关人员积极参与持有人召回系统有效性的评估过程。

(4) 如果受托方负责召回产品的储存，持有人应检查受托方的召回产品储存区，判断仓储空间是否足够，标识是否醒目，并采用合理有效的物理隔离措施。

3.CAPA 管理

(1) 持有人应检查受托方的纠正预防措施相关程序文件、记录，应对产品质量引起的召回采取纠正措施和预防措施，并评估措施的有效性，避免再次发生。如存在，现场检查纠正预防措施的实际执行情况。

(四) 委托生产退出机制

检查要素

序号	检查项目	检查要素
----	------	------

1	退出管理	退出情形；退出协议考虑要素。
---	------	----------------

检查指南：

1.退出管理

(1) 当受托方出现包括不限于以下情形时，持有人可考虑启动委托生产退出机制：

- ①受托方出现严重数据真实性完整性或失信问题；
- ②委托生产产品出现抽检不合格；
- ③委托生产产品不符合出厂、上市放行条件；
- ④受托方出现严重偏差、高风险 CAPA 等严重影响产品质量的事件；
- ⑤受托方外部检查或审计，发现严重缺陷项；
- ⑥受托方不配合持有人工作，严重影响产品质量；
- ⑦经检查或现场审计，证实受托方质量管理不满足持有人要求；
- ⑧受托方生产、检验等设备、仪器、设施、场地变更不满足受托产品生产检验等要求；
- ⑨受托方违反持有人保密协议或委托生产相关协议中的保密条款；
- ⑩受托方出现违法违规情况。

(2) 在退出时持有人应与受托方签订退出协议，协议中应考虑包括但不限于以下要素的处理方法：物料，文件，记录（生产、检验记录，电子记录、数据），留样，稳定性研究责任，产品有效期内投诉反馈和调查责任、药物警戒反馈和调查责任，驻场人员，专用设备，知识产权保护，药品监督管理部门许可和注册的变更，如

需要做场地转移的、需要受托方配合提供的信息和执行的行动，受托方对其生产期间药品质量问题的责任等。

九、缩略语

BMS: 楼宇管理系统

CAPA: 调查及纠正和预防措施

CIP/SIP: 在线清洗/灭菌

COA: 检验证书

CPK: 流程能力指标

DMS: 文档管理系统

DQ: 设计确认

EHS: 环境、健康、安全

EMS: 环境监测系统

F0 值: 指湿热灭菌程序赋予被灭菌物在 121℃ 下的等效灭菌时间，计算时 Z 值取 10℃。通常用于不同灭菌程序灭菌能力的评价。

GMP: 药品生产质量管理规范

IQ: 安装确认

LIMS: 实验室信息管理系统

MES: 制造执行系统

OOS: 检验结果超标

OOT: 检验结果超趋势

OQ: 运行确认

PPK: 流程绩效指标

PQ: 性能确认

QA: 质量保证
QC: 质量控制
QMS: 质量管理体系
SCADA: 数据采集与监视控制系统
SMP/SOP: 标准管理规程/标准操作规程
TOC: 总有机碳
URS: 用户需求说明
WMS/ WCS: 仓储管理系统/仓储控制系统

- 135 -

(此件主动公开)

北京市药品监督管理局办公室

2024年9月6日印发

- 140 -