

食品药品监管总局关于印发药品生产现场检查风险 评定指导原则的通知

食药监药化监〔2014〕53号

发布时间：2014-05-13

各省、自治区、直辖市食品药品监督管理局，新疆生产建设兵团食品药品监督管理局：

为进一步强化药品生产监督管理，规范和指导《药品生产质量管理规范》现场检查工作，统一检查和评定标准。总局组织制定了《药品生产现场检查风险评定指导原则》，现予印发，请遵照执行。

国家食品药品监督管理总局
2014年5月13日

药品生产现场检查风险评定指导原则

药品监督管理部门对在企业现场检查中发现的缺陷应根据本指导原则进行分类，附件列举了部分缺陷事例及其分类情况，旨在规范药品检查行为，指导药品检查机构（人员）对发现的缺陷进行科学评定。

本指导原则适用于药品监督管理部门组织的药品 GMP 认证检查、跟踪检查等检查工作；在药品飞行检查中，涉及药品 GMP 执行情况的，也可参照本指导原则进行检查和判定。

一、缺陷的分类

缺陷分为“严重缺陷”、“主要缺陷”和“一般缺陷”，其风险等级依次降低。（具体举例见附件 1~3）

（一）严重缺陷

严重缺陷是指与药品 GMP 要求有严重偏离，产品可能对使用者造成危害的缺陷。属于下列情形之一的为严重缺陷：

1. 对使用者造成危害或存在健康风险；
2. 与药品 GMP 要求有严重偏离，给产品质量带来严重风险；
3. 有文件、数据、记录等不真实的欺骗行为；
4. 存在多项关联主要缺陷，经综合分析表明质量管理体系中某一系统不能有效运行。

（二）主要缺陷

主要缺陷是指与药品 GMP 要求有较大偏离的缺陷。属于下列情形之一的为主要缺陷：

1. 与药品 GMP 要求有较大偏离，给产品质量带来较大风险；

2. 不能按要求放行产品，或质量授权人不能有效履行其放行职责；
3. 存在多项关联一般缺陷，经综合分析表明质量管理体系中某一系统不完善。

（三）一般缺陷

一般缺陷是指偏离药品 GMP 要求，但尚未达到严重缺陷和主要缺陷程度的缺陷。

二、产品风险分类

企业所生产的药品，依据风险高低分为高风险产品和一般风险产品。

（一）高风险产品

以下产品属高风险产品：

1. 治疗窗窄的药品；
2. 高活性、高毒性、高致敏性药品（包括微量交叉污染即能引发健康风险的药品，如青霉素类、细胞毒性、性激素类药品）；
3. 无菌药品；
4. 生物制品（含血液制品）；
5. 生产工艺较难控制的产品（是指参数控制的微小偏差即可造成产品不均一或不符合质量标准的产品，如：脂质体、微球、某些长效或缓释、控释产品等）。

（二）一般风险产品

指高风险产品以外的其他产品。

三、风险评定原则

对现场检查所发现的缺陷，应根据其缺陷严重程度以及产品风险分类，综合判定其风险高低。

风险评定应遵循以下原则：

- （一）所评定的风险与缺陷的性质和出现次数有关。
- （二）所评定的风险与产品风险类别有关。
- （三）所评定的风险与企业的整改情况有关。

当企业重复出现前次检查发现的缺陷，表明企业没有整改，或没有采取适当的预防措施防止此类缺陷再次发生，风险等级可根据具体情况上升一级。

四、检查结果判定

检查结果判定按照《关于印发药品生产质量管理规范认证管理办法的通知》（国食药监安〔2011〕365号）第24条有关规定处理。

- 附件：1. 严重缺陷（举例）
2. 主要缺陷（举例）
3. 一般缺陷（举例）

附件 1

严重缺陷(举例)

本附件列举了部分严重缺陷，但并未包含该类缺陷的全部。

一、厂房

- (一) 空气净化系统生产需要时不运行。
- (二) 空气净化系统存在不足导致产生大范围交叉污染，未及时采取有效的纠正预防措施，仍继续生产。
- (三) 高致敏性药品（如青霉素类）或生物制品（如卡介苗或其他用活性微生物制备而成的药品），未采用专用和独立的厂房。
- (四) 洁净区内虫害严重。

二、设备

- (一) 用于高风险产品生产的关键设备未经确认符合要求，且有证据表明其不能正常运行。
- (二) 纯化水系统和注射用水系统不能正常运行，难以保证稳定提供质量合格的工艺用水并造成药品质量受到影响。
- (三) 有证据表明产品已被设备上的异物（如润滑油、机油、铁锈和颗粒）严重污染，且未采取措施。
- (四) 非专用设备用于高风险产品生产时，生产设备的清洁方法未经有效验证。

三、生产管理

- (一) 无书面的工艺规程或工艺规程与注册要求不一致。
- (二) 生产处方或生产批记录显示有重大偏差或重大计算错误，导致产品不合格并投放到市场。
- (三) 伪造或篡改生产和包装指令、记录，或不如实进行记录。

四、质量管理

- (一) 没有建立有效的质量管理体系，质量管理部门不是明确的独立机构，缺乏真正的质量决定权，有证据表明质量管理部门的决定常被生产部门或管理层否决。
- (二) 产品未经质量管理部门放行批准即可销售。
- (三) 原辅料与包装材料未经质量管理部门事先批准即用于生产，产品已放行。

五、原辅料检验

伪造/篡改或不如实记录检验结果。

六、成品检验

- (一) 质量标准内容不完整。
- (二) 批准放行销售前，未按照质量标准完成对成品的全项检验。
- (三) 伪造/篡改或不如实记录检验结果 / 伪造检验报告。

七、记录

伪造/篡改记录或不如实进行记录。

八、无菌产品

(一) 产品灭菌程序未经验证。

(二) 未做培养基灌装试验或未模拟全部无菌生产工艺进行培养基灌装试验以证明无菌灌装操作的有效性。

(三) 培养基灌装试验失败后仍继续进行无菌灌装生产。

(四) 未对首次无菌检查不合格进行彻底调查，就根据复试结果批准放行产品。

附件 2

主要缺陷举例

本附件列举了部分主要缺陷，但并未包含该类缺陷的全部。

一、人员

- （一）聘用或委托无足够资质的人员履行质量管理部门或生产部门的职责。
- （二）质量管理部门与生产部门人员不足，导致偏差或检验结果超标多次发生。
- （三）与生产、质量管理有关的人员培训不足，导致多次发生相关的 GMP 偏差。

二、厂房

- （一）存在可能导致局部或偶发交叉污染的空气净化系统故障。
- （二）高风险产品未对空气净化系统的过滤器更换、压差监控进行维护/定期确认。
- （三）高风险产品的辅助系统（如：纯蒸汽、压缩空气、氮气、捕尘等）未经确认符合要求。
- （四）有证据表明洁净区内未密封的孔洞表面存在污染（长霉、霉斑、来自以往生产的粉尘等）。
- （五）原辅料取样没有足够的预防措施以防止原辅料取样中的污染或交叉污染。
- （六）无微生物 / 环境监控的标准操作规程（SOP），易受污染的非无菌产品生产洁净区未设纠偏限度。

三、设备

- （一）设备未在规定的工艺参数范围内运行。
- （二）用于关键生产工艺的设备未经确认符合要求。
- （三）在线清洁（CIP）设备及在线灭菌（SIP）设备确认内容不完整，不能证明其运行有效性。
- （四）与无菌产品接触的设备或管道垫圈不密封。
- （五）关键设备无使用记录。
- （六）专用生产设备的清洁方法（包括分析方法）未经验证。

四、生产管理

- （一）关键生产工艺的验证研究 / 报告内容不完整（缺少评估/批准）。
- （二）无清场操作规程/清洁操作规程，或该规程未经验证。
- （三）工艺规程上的主要变更未经批准 / 无书面记录。
- （四）生产中的偏差无书面记录，或未经质量管理部门批准。
- （五）未对生产收率或物料平衡的偏差进行调查。
- （六）未定期检查测量器具 / 无检查记录。
- （七）不同的中间物料缺少适当的标识，易造成混淆。
- （八）不合格的物料和产品标识、贮存不当，可能引起混淆。
- （九）非自动化管理仓储系统，物料接收后，到质量管理部门批准放行期

间，待包装产品、中间产品、原辅料和包装材料未能存放于待检区。

(十) 未经质量管理部门的批准，生产人员即使用待包装产品、中间产品、原辅料和包装材料。

(十一) 生产批量的变更未经有资质的人员准备 / 审核，或生产批量未在验证的范围之内变更。

(十二) 批生产记录、批包装记录的内容不准确 / 不完整，易对产品质量造成影响。

(十三) 无包装操作的书面规程。

(十四) 包装过程中出现的异常情况未经调查。

(十五) 打印批号、未打印批号的印刷包装材料（包括储存、发放、打印和销毁）控制不严。

五、质量控制

(一) 设施、人员和检验仪器与生产规模不匹配。

(二) 质量控制人员无权进入生产区域。

(三) 无物料取样、检查和检验的 SOP 或相关 SOP 未经批准。

(四) 质量管理部门未能正确核对生产与包装的文件记录，即批准放行产品。

(五) 偏差或超出趋势的情况未按照 SOP 正常调查并做书面记录。

(六) 原辅料与包装材料未经质量管理部门事先批准即用于生产，但产品尚未放行。

(七) 未经质量管理部门事先批准即进行重新加工 / 返工操作。

(八) 可能影响产品质量的操作（如运输、贮存等）的 SOP 未经质量管理部门批准 / 未予以执行。

(九) 有变更管理行为，但未建立变更控制程序。

(十) 检验用实验室系统与现场控制 [包括确认、操作、校验、环境和设备维护、标准品（对照品）、各种溶液以及记录保存] 无法确保检验结果和所作结论准确、精密和可靠。

(十一) 隔离和处理方式不当，会导致召回产品或退货产品重新发货销售。

(十二) 无自检计划 / 无自检记录。

六、原辅料检验

(一) 企业接收物料后未在工厂内对每个容器中的原辅料通过核对或检验的方式确认每一个包装内的原辅料正确无误。

(二) 质量标准未经质量管理部门批准。

(三) 检验方法未经验证或确认。

(四) 超过复验期的原料药未经适当复验即使用。

(五) 一次接收的物料由多个批次构成，未考虑分开取样、检验与批准放行。

(六) 对供应商的审计无文件记录。

七、包装材料检验

(一) 质量标准未经质量管理部门批准。

(二) 生产企业接收后, 未在工厂通过核对或检验的方式来确认包材 / 标签正确无误。

八、成品检验

- (一) 成品质量标准未经质量管理部门批准。
- (二) 检验方法未经验证或确认。
- (三) 运输和贮存条件无 SOP 规定。

九、文件记录

- (一) 对供应商的审计无文件记录。
- (二) 成品的运输或储存条件无文件规定。

十、留样

未保存成品留样。

十一、稳定性

- (一) 稳定性考察数据不全。
- (二) 当稳定性考察数据显示产品未到有效期就不符合质量标准时, 未采取措施。
- (三) 无持续稳定性考察计划。
- (四) 稳定性试验的检验方法未经验证或确认。

十二、无菌产品

- (一) 采用无菌工艺生产的区域对 D 级洁净区域呈负压, D 级洁净区域对非洁净区呈负压。
- (二) 房间洁净度等级测试的采样点不够 / 采样方法不正确。
- (三) 采用无菌工艺灌装的产品在无菌灌装时, 环境控制 / 微生物监控不充分。
- (四) 厂房与设备的设计或维护未将污染 / 尘粒产生降到最小的限度。
- (五) 纯化水与注射用水系统的维护不当。
- (六) 清洁与消毒计划不正确。
- (七) 最大限度减少污染或防止混淆的方式 / 预防措施不当。
- (八) 未对产品内包装材料、容器和设备的清洁、灭菌、使用之间的间隔时限进行验证。
- (九) 未考虑产品灭菌前的微生物污染水平。
- (十) 生产开始到灭菌或过滤之间的间隔时限未经验证。
- (十一) 培养基灌装规程不正确。
- (十二) 培养基灌装数量不足。
- (十三) 培养基灌装未模拟实际的生产情况。
- (十四) 培养基支持广谱微生物生长的有效性未经证实。
- (十五) 未做安瓿检漏试验。
- (十六) 无菌检查样品数量不足或不能代表一个完整的生产周期。
- (十七) 未将灭菌柜每柜次装载的产品视为一个单独的批次进行取样/无菌检查样品未能涵盖所有柜次。
- (十八) 未使用纯化水作为注射用水系统和纯蒸汽发生器的源水。

(十九) 用于注射剂配制的注射用水未检验细菌内毒素。

(二十) 注射剂用容器和内包装材料，其最终淋洗的注射用水未检验细菌内毒素，而这些容器和内包装材料不再进行除热原处理。

附件 3

一般缺陷举例

本附件列举了部分一般缺陷，但并未包含该类缺陷的全部。

一、厂房

- (一) 地漏敞口 / 无存水弯。
- (二) 液体和气体的管道出口处无标志。
- (三) 生产区内从事与生产无关的活动。
- (四) 休息、更衣、洗手和盥洗设施设置不当。

二、设备

- (一) 设备与墙面的间距太小而无法清洁。
- (二) 洁净区内固定设备的基座连接处未完全密封。
- (三) 长期或频繁使用临时性的方法和装置进行维修。
- (四) 有缺陷或不用的设备未移出或未贴上适当的标识。

三、清洁

书面清洁规程内容不完整，但厂区处于可接受的清洁状态。

四、生产管理

- (一) 原辅料与产品处理的 SOP 内容不完整。
- (二) 未严格限制未经授权人员进入生产区域。
- (三) 对接收物料的检查不完全。

五、质量管理

召回规程内容不完整。

六、原辅料检验

检验方法验证或确认的内容不完整。

七、包装材料检验

- (一) 运输和储藏规程内容不当。
- (二) 过期 / 报废包装材料的处理不当。
- (三) 一次接收的包装材料由多个批次构成，未考虑分开取样、检验与批准放行。

八、文件记录

- (一) 产品的记录/文件内容不完整。
- (二) 记录和凭证的保存时间不够。
- (三) 无组织机构图。
- (四) 清洁记录内容不完整。

九、留样

- (一) 无原辅料留样。

- (二) 成品或原料药留样数量不足。
- (三) 贮存条件不正确。

十、稳定性

- (一) 持续稳定性考察的批次不足。
- (二) 样品数量不足以完成检验。

十一、无菌产品

- (一) 未监测灭菌用蒸汽，以确保达到适当的质量要求且无添加的成分。
- (二) 进入洁净区和无菌生产区的最大人数控制不当。