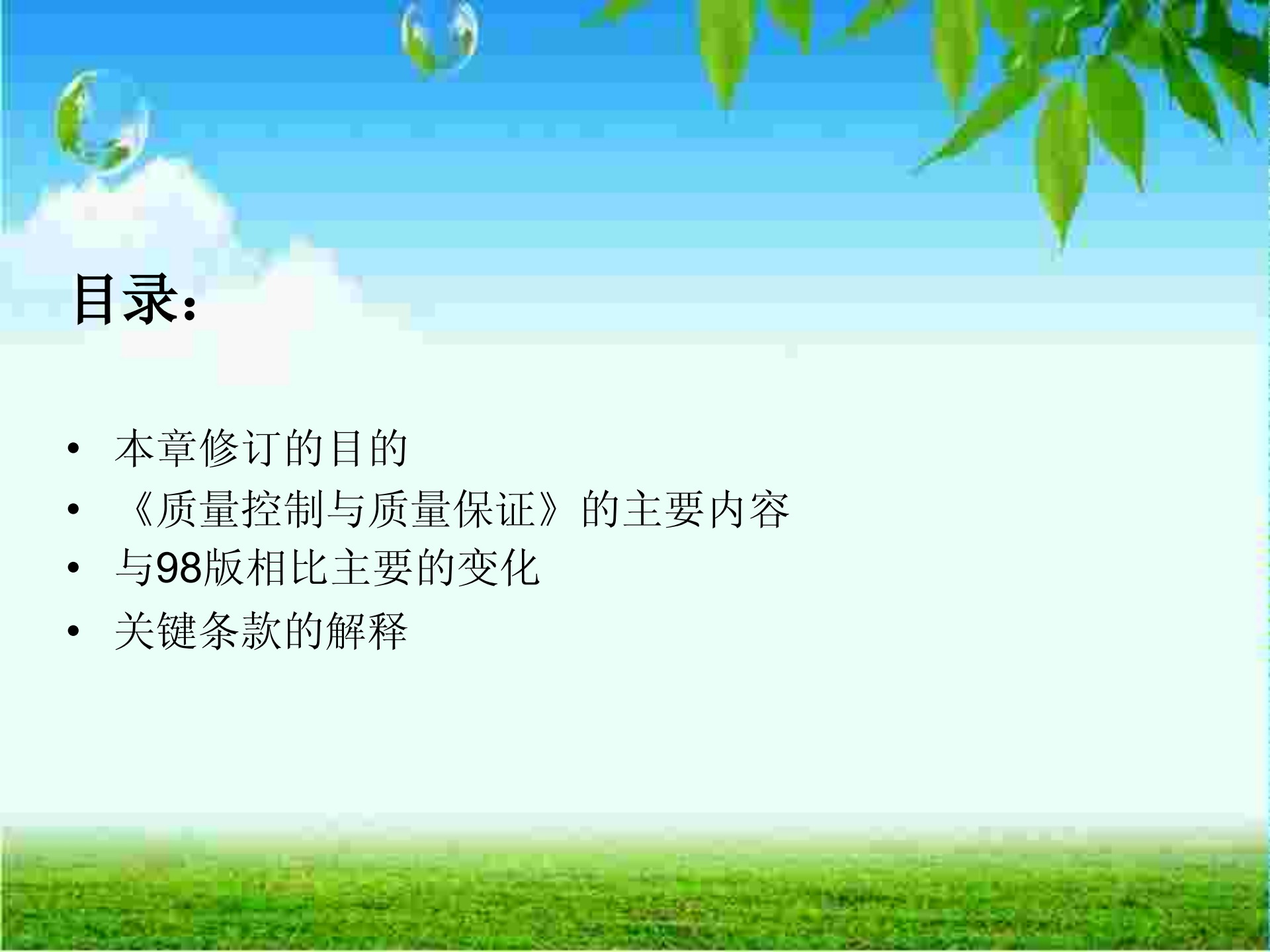




第十章 质量控制与质量保证



目录:

- 本章修订的目的
- 《质量控制与质量保证》的主要内容
- 与98版相比主要的变化
- 关键条款的解释

本章修订的目的:

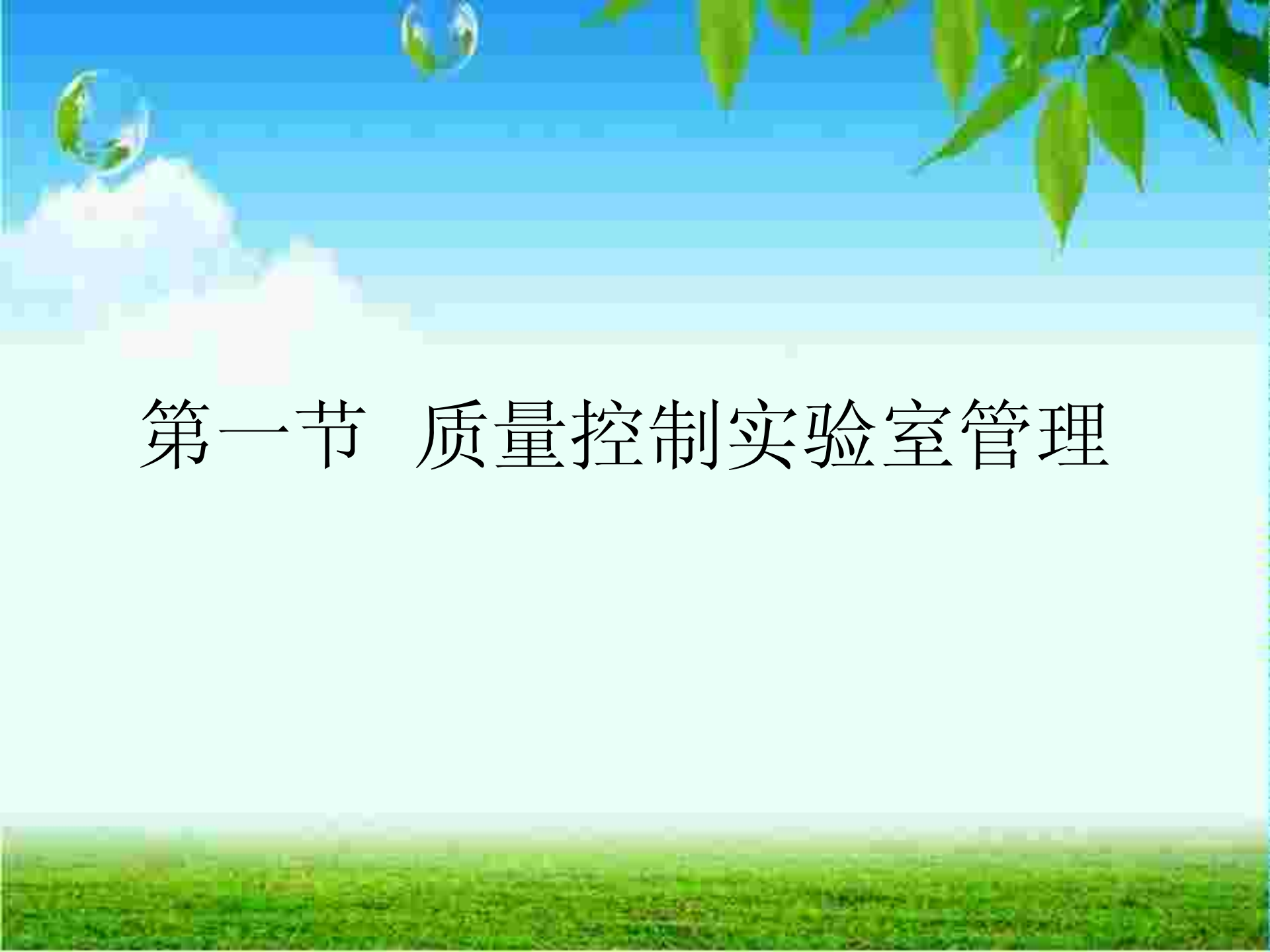
- 企业应配备适当的设施、必要的检验仪器和设备，还要有足够并经培训合格的人员来完成所有质量控制的相关活动。
- 所有质量控制的相关活动都应按照经批准的操作规程进行并有手工或仪器的记录。
- 物料、中间产品、待包装产品和成品都必须按照质量标准进行检查和检验。
- 产品需经质量授权人批准、符合注册批准或规定的要求和质量标准的成品方可放行。
- 建立持续的稳定性考察系统，对产品进行持续的质量监测。
- 企业需建立现代的质量保证体系，企业应以完整的文件形式明确规定质量保证系统的组成及运行，强调预防为主，涵盖供应商管理、验证、物料、生产、检验、放行和发放销售等所有环节。
- 并运用产品质量回顾分析、自检、风险管理等手段评估质量保证系统的有效性和适用性。
- 并通过**CAPA**等方法不断的进行持续改进管理，提高质量体系的有效性以及法规符合性。

《质量控制与质量保证》的主要内容：

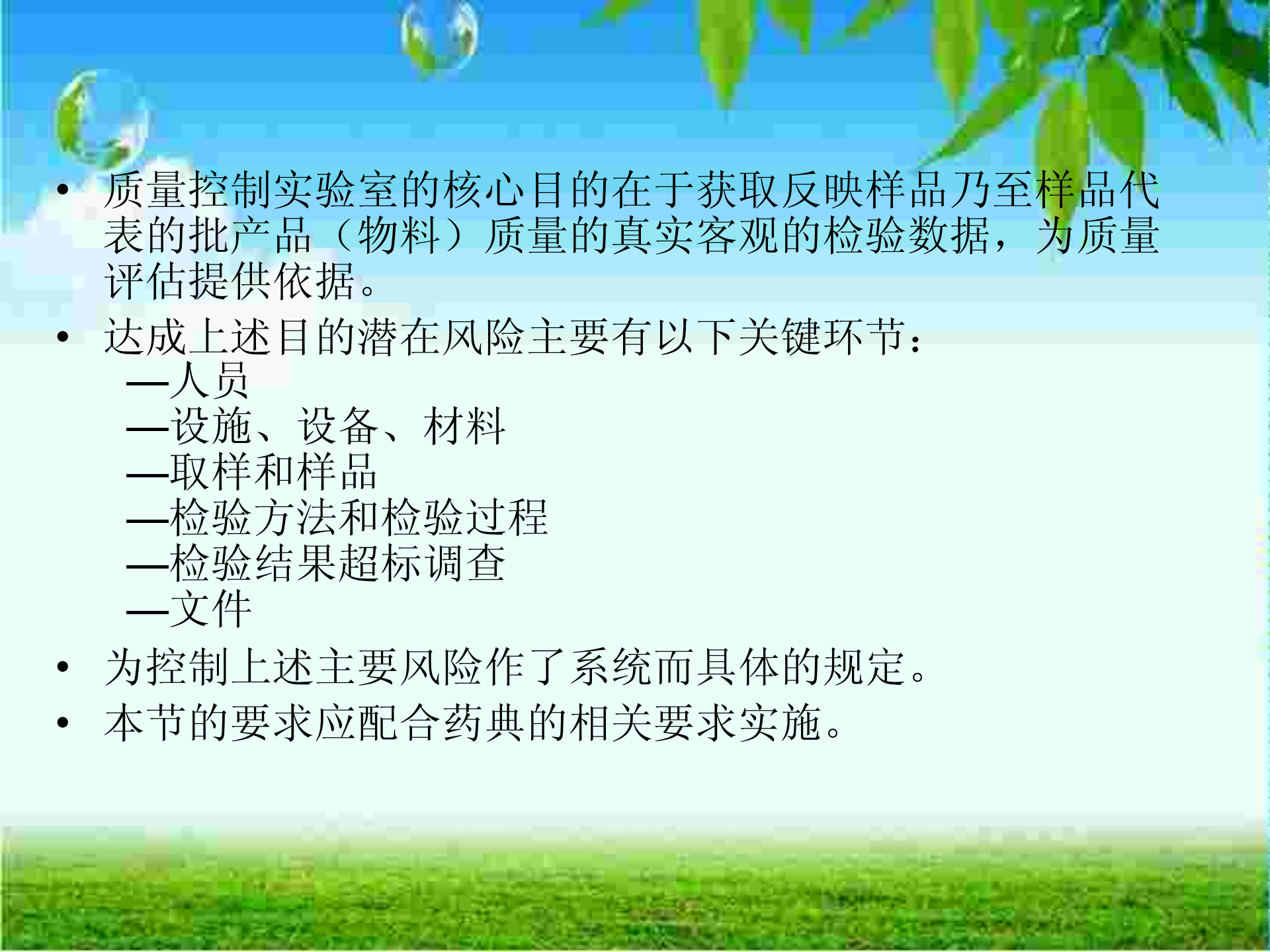
- 质量控制实验室管理
- 物料和产品放行
- 持续稳定性考察
- 变更控制
- 偏差处理
- 纠正措施与预防措施
- 供应商的评估与批准
- 产品质量回顾分析
- 投诉与不良反应报告

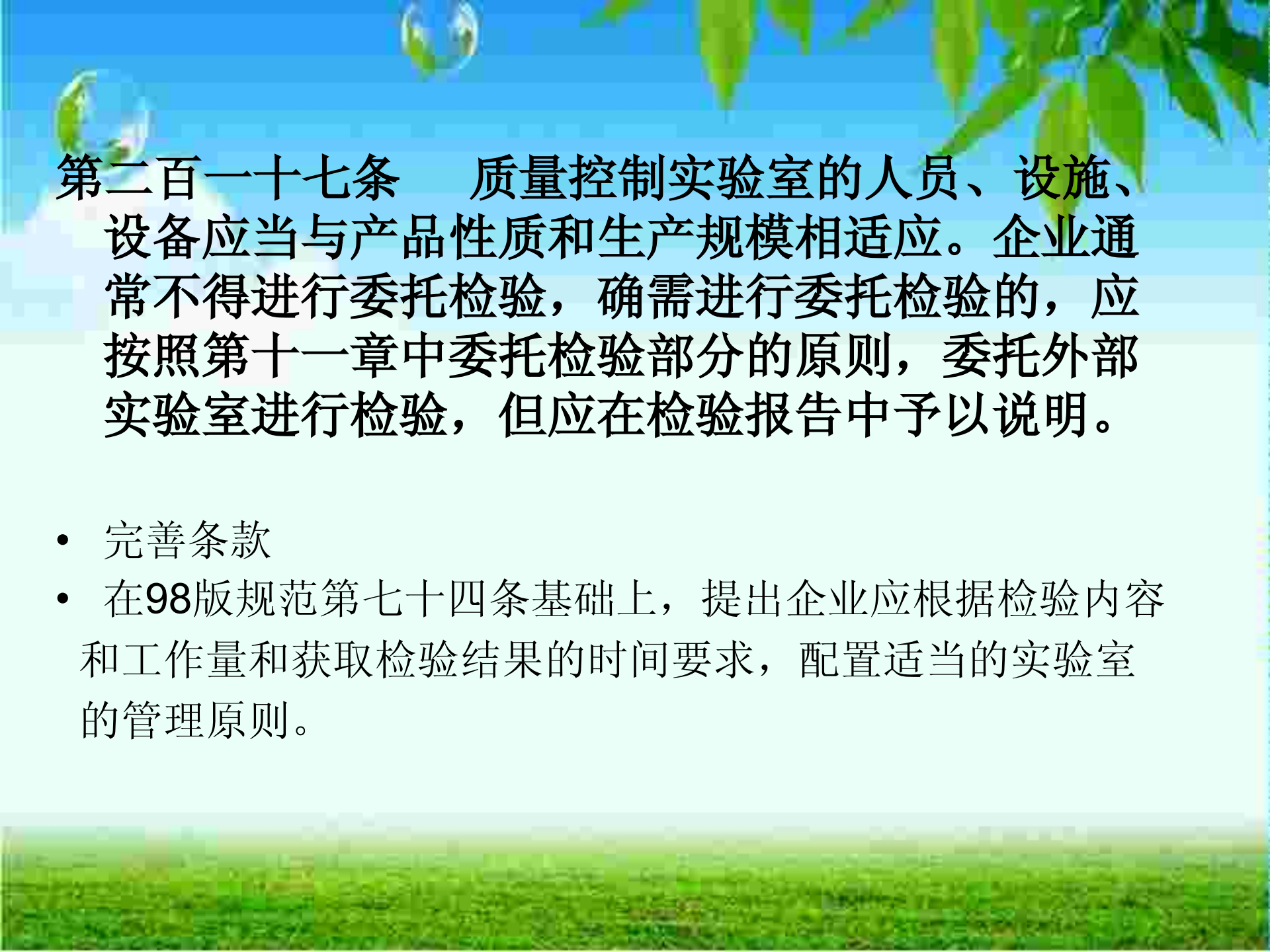
与98版相比主要的变化:

- 将98版规范《质量管理》的第七十四条、第七十五条二个制度性条款在质量控制的相关的条款中进行完善和细化;另外将98版规范中有关供应商审计的第七十六条款和投诉处理的第八十一条款以及质量报告的八十二条款等三个条款在质量保证的相关要求条款中进行完善和细化。
- 根据实验室管理规范,对实验室管理增加机构、检验人员资质、文件等具体要求,并细化了实验室控制主要关键环节的具体规范,如取样、检验、检验结果超标调查、留样、试剂、试液、培养基和检定菌的管理、标准品与对照品的管理等相关技术要求。
- 根据质量授权人制度的实施,细化了物料与产品放行的控制要求。
- 强化了稳定性考察,提出了持续稳定性考察的具体要求。
- 详细阐述了质量保证体系的要素,如变更控制、偏差处理、纠正与预防措施、产品质量回顾分析、供应商批准与审计、投诉等内容。



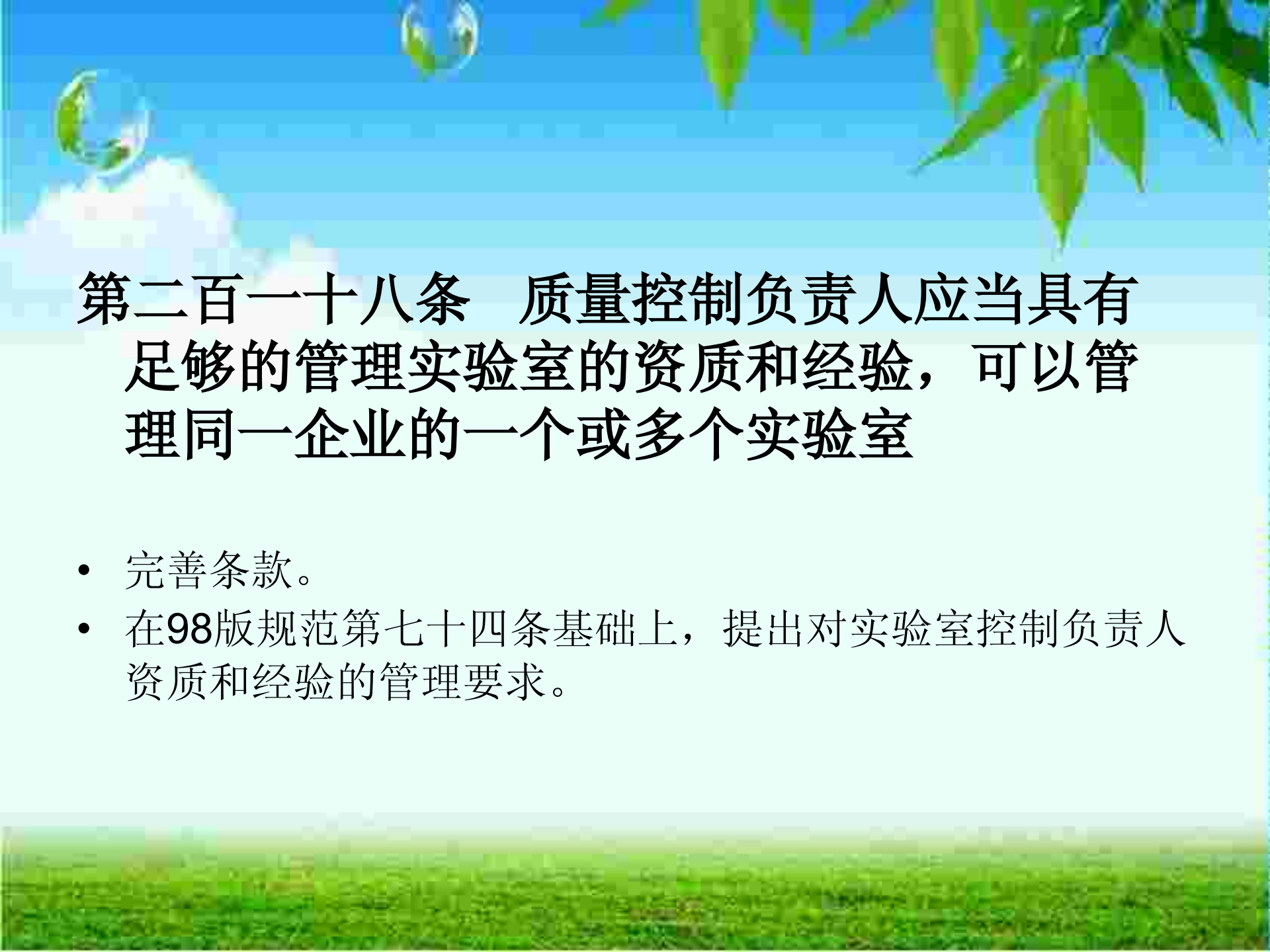
第一节 质量控制实验室管理

- 
- 质量控制实验室的核心目的在于获取反映样品乃至样品代表的批产品（物料）质量的真实客观的检验数据，为质量评估提供依据。
 - 达成上述目的潜在风险主要有以下关键环节：
 - 人员
 - 设施、设备、材料
 - 取样和样品
 - 检验方法和检验过程
 - 检验结果超标调查
 - 文件
 - 为控制上述主要风险作了系统而具体的规定。
 - 本节的要求应配合药典的相关要求实施。



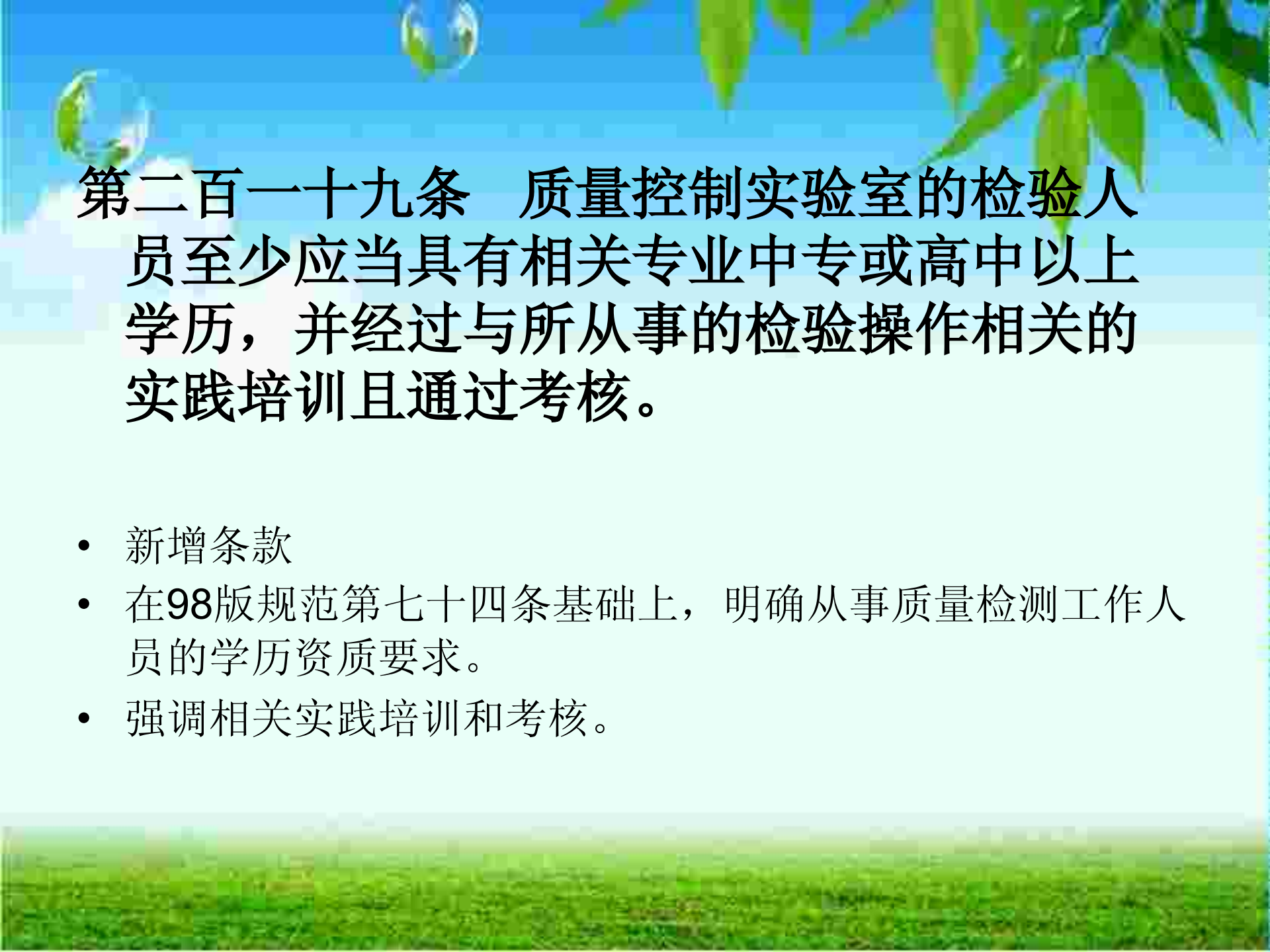
第二百一十七条 质量控制实验室的人员、设施、设备应当与产品性质和生产规模相适应。企业通常不得进行委托检验，确需进行委托检验的，应按照第十一章中委托检验部分的原则，委托外部实验室进行检验，但应在检验报告中予以说明。

- 完善条款
- 在98版规范第七十四条基础上，提出企业应根据检验内容和工作量和获取检验结果的时间要求，配置适当的实验室的管理原则。



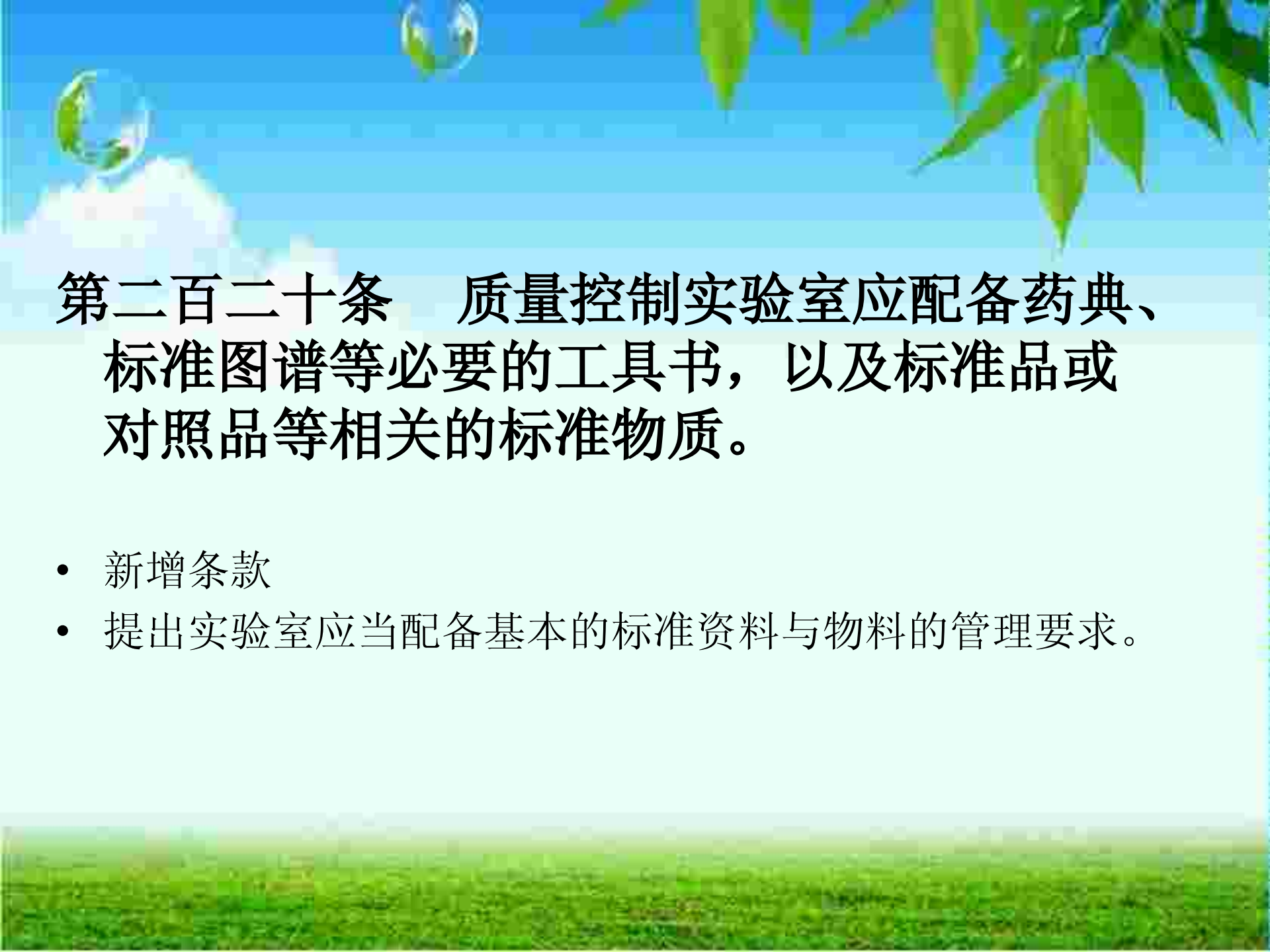
第二百一十八条 质量控制负责人应当具有足够的管理实验室的资质和经验，可以管理同一企业的一个或多个实验室

- 完善条款。
- 在98版规范第七十四条基础上，提出对实验室控制负责人资质和经验的管理要求。



第二百一十九条 质量控制实验室的检验人员至少应当具有相关专业中专或高中以上学历，并经过与所从事的检验操作相关的实践培训且通过考核。

- 新增条款
- 在98版规范第七十四条基础上，明确从事质量检测工作人员的学历资质要求。
- 强调相关实践培训和考核。



第二百二十条 质量控制实验室应配备药典、标准图谱等必要的工具书，以及标准品或对照品等相关的标准物质。

- 新增条款
- 提出实验室应当配备基本的标准资料与物料的管理要求。

第二百二十一条 质量控制实验室的文件应当符合第八章的原则，并符合下列要求：

(一) 质量控制实验室应当至少有下列详细文件：

1. 质量标准；
2. 取样操作规程和记录；
3. 检验操作规程和记录（包括检验记录或实验室工作记事簿）；
4. 检验报告或证书；
5. 必要的环境监测操作规程、记录和报告；
6. 必要的检验方法验证报告和记录；
7. 仪器校准和设备使用、清洁、维护的操作规程及记录。

(二) 每批药品的检验记录应当包括中间产品、待包装产品和成品的质量检验记录，可追溯该批药品所有相关的质量检验情况。

(三) 宜采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）。

(四) 除与批记录相关的资料信息外，还应保存其他原始资料或记录，以方便查阅。

- 新增条款
- 详细规定了实验室最基本的文件目录。
- 结合质量回顾和验证要求，对宜进行趋势分析的数据提出保存要求，加强了质量控制部门与其他部门的沟通。
- 明确辅助记录的管理要求。

第二百二十二条 取样应当至少符合以下要求：

- (一) 质量管理部门的人员有权进入生产区和仓储区进行取样及调查；
- (二) 应当按照经批准的操作规程取样，操作规程应当详细规定：
 1. 经授权的取样人；
 2. 取样方法；
 3. 所用器具；
 4. 样品量；
 5. 分样的方法；
 6. 存放样品容器的类型和状态；
 7. 取样后剩余部分及样品的处置和标识；
 8. 取样注意事项，包括为降低取样过程产生的各种风险所采取的预防措施，尤其是无菌或有害物料的取样以及防止取样过程中污染和交叉污染的注意事项；

9. 贮存条件;

10. 取样器具的清洁方法和贮存要求。

- (三) 取样方法应当科学、合理，以保证样品的代表性;
- (四) 留样应当能够代表被取样批次的产品或物料，也可抽取其他样品来监控生产过程中最重要的环节（如生产的开始或结束）;
- (五) 样品的容器应当贴有标签，注明样品名称、批号、取样日期、取自哪一包装容器、取样人等信息;
- (六) 样品应当按照规定的贮存要求保存。

- 新增条款
- 详细规定了取样操作规程的基本内容。
- 强调取样操作的科学性和代表性。
- 强调取样操作应避免污染和交叉污染。

第二百二十三条 物料和不同生产阶段产品的检验应当至少符合以下要求：

- (一) 企业应当确保药品按照注册批准的方法进行全项检验；
- (二) 符合下列情形之一的，应当对检验方法进行验证：
 - 1. 采用新的检验方法；
 - 2. 检验方法需变更的；
 - 3. 采用《中华人民共和国药典》及其他法定标准未收载的检验方法；
 - 4. 法规规定的其他需要验证的检验方法。
- (三) 对不需要进行验证的检验方法，企业应当对检验方法进行确认，以确保检验数据准确、可靠；
- (四) 检验应当有书面操作规程，规定所用方法、仪器和设备，检验操作规程的内容应当与经确认或验证的检验方法一致；
- (五) 检验应当有可追溯的记录并应当复核，确保结果与记录一致。所有计算均应当严格核对；

(六) 检验记录应当至少包括以下内容：

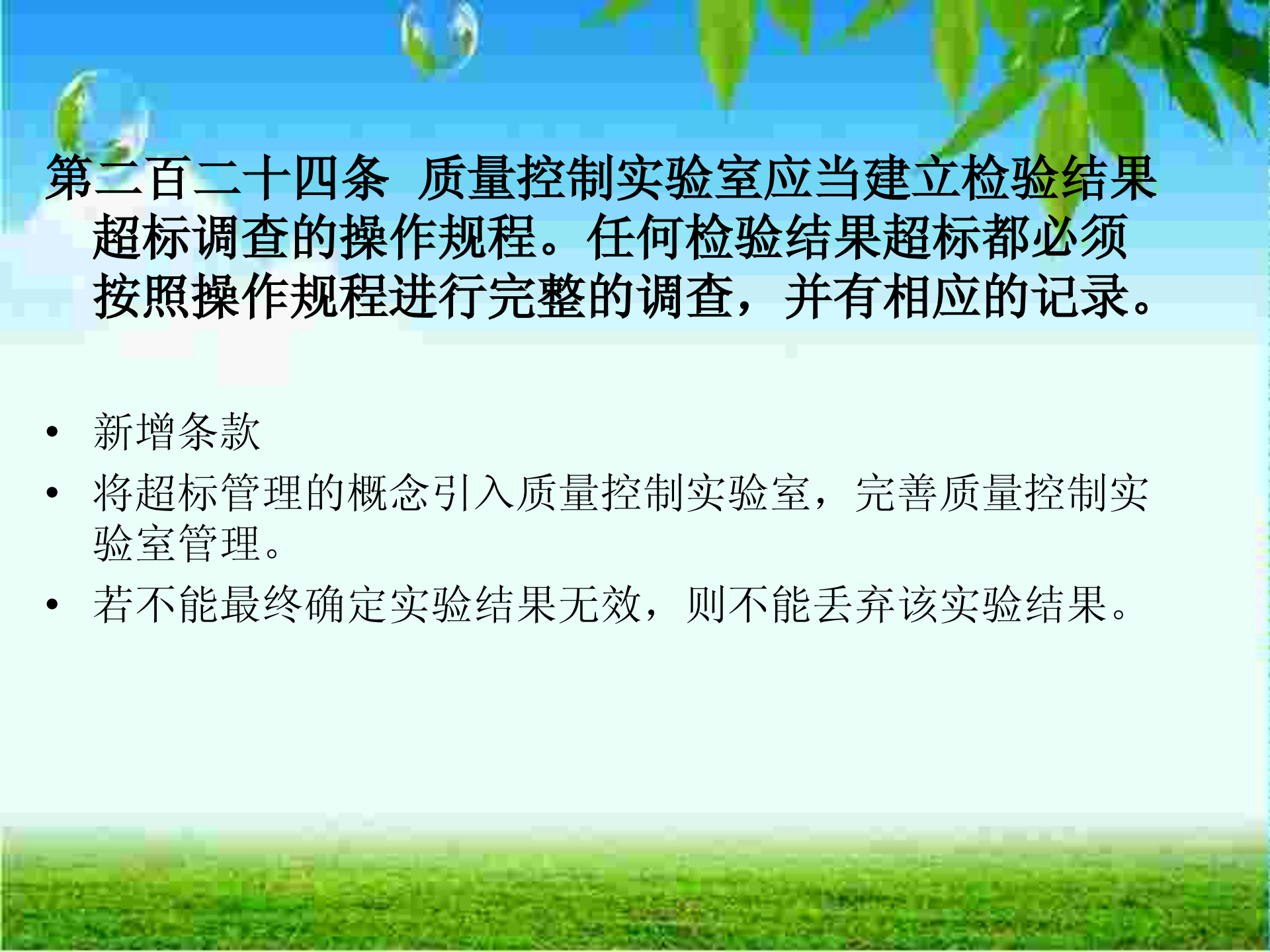
- 1. 产品或物料的名称、剂型、规格、批号或供货批号，必要时注明供应商和生产商（如不同）的名称或来源；**
- 2. 依据的质量标准和检验操作规程；**
- 3. 检验所用的仪器或设备的型号和编号；**
- 4. 检验所用的试液和培养基的配制批号、对照品或标准品的来源和批号；**
- 5. 检验所用动物的相关信息；**
- 6. 检验过程，包括对照品溶液的配制、各项具体的检验操作、必要的环境温湿度；**
- 7. 检验结果，包括观察情况、计算和图谱或曲线图，以及依据的检验报告编号；**
- 8. 检验日期；**
- 9. 检验人员的签名和日期；**
- 10. 检验、计算复核人员的签名和日期。**

(七) 所有中间控制（包括生产人员所进行的中间控制），均应当按照经质量管理部门批准的方法进行，检验应当有记录；

(八) 应当对实验室容量分析用玻璃仪器、试剂、试液、对照品以及培养基进行质量检查；

(九) 必要时应当将检验用实验动物在使用前进行检验或隔离检疫。饲养和管理应当符合相关的实验动物管理规定。动物应当有标识，并应当保存使用的历史记录。

- 新增条款
- 明确检验方法验证和确认要求。
- 法规规定的其它需要验证的检验方法：主要指药典要求传统生物学的检验方法。
- 细化检验记录内容。



第二百二十四条 质量控制实验室应当建立检验结果超标调查的操作规程。任何检验结果超标都必须按照操作规程进行完整的调查，并有相应的记录。

- 新增条款
- 将超标管理的概念引入质量控制实验室，完善质量控制实验室管理。
- 若不能最终确定实验结果无效，则不能丢弃该实验结果。

第二百二十五条 企业按规定保存的、用于药品质量追溯或调查的物料、产品样品为留样。用于产品稳定性考察的样品不属于留样。

留样应当至少符合以下要求：

- (一) 应当按照操作规程对留样进行管理；
- (二) 留样应当能够代表被取样批次的物料或产品；
- (三) 成品的留样：
 1. 每批药品均应当有留样；如果一批药品分成数次进行包装，则每次包装至少应当保留一件最小市售包装的成品；
 2. 留样的包装形式应当与药品市售包装形式相同，原料药的留样如无法采用市售包装形式的，可采用模拟包装；
 3. 每批药品的留样数量一般至少应当能够确保按照注册批准的质量标准完成两次全检（无菌检查和热原检查等除外）；
 4. 如果不影响留样的包装完整性，保存期间内至少应当每年对留样进行一次目检观察，如有异常，应当进行彻底调查并采取相应的处理措施；

5. 留样观察应当有记录；
6. 留样应当按照注册批准的贮存条件至少保存至药品有效期后一年；
7. 如企业终止药品生产或关闭的，应当将留样转交受权单位保存，并告知当地药品监督管理部门，以便在必要时可随时取得留样。

（四）物料的留样：

1. 制剂生产用每批原辅料和与药品直接接触的包装材料均应当有留样。与药品直接接触的包装材料（如输液瓶），如成品已有留样，可不必单独留样；
 2. 物料的留样量应当至少满足鉴别的需要；
 3. 除稳定性较差的原辅料外，用于制剂生产的原辅料（不包括生产过程中使用的溶剂、气体或制药用水）和与药品直接接触的包装材料的留样应当至少保存至产品放行后二年。如果物料的有效期限较短，则留样时间可相应缩短；
 4. 物料的留样应当按照规定的条件贮存，必要时还应当适当包装密封。
- 新增条款
 - 明确物料、产品的留样目的。
 - 细化物料、产品留样管理要求。
 - 区分留样与稳定性考察的概念。

第二百二十六条 试剂、试液、培养基和检定菌的管理应当至少符合以下要求：

- （一）试剂和培养基应当从可靠的供应商处采购，必要时应当对供应商进行评估；
- （二）应当有接收试剂、试液、培养基的记录，必要时，应当在试剂、试液、培养基的容器上标注接收日期；
- （三）应当按照相关规定或使用说明配制、贮存和使用试剂、试液和培养基。特殊情况下，在接收或使用前，还应当对试剂进行鉴别或其他检验；
- （四）试液和已配制的培养基应当标注配制批号、配制日期和配制人员姓名，并有配制（包括灭菌）记录。不稳定的试剂、试液和培养基应当标注有效期及特殊贮存条件。标准液、滴定液还应当标注最后一次标化的日期和校正因子，并有标化记录；

(五) 配制的培养基应当进行适用性检查，并有相关记录。
应当有培养基使用记录；

(六) 应当有检验所需的各种检定菌，并建立检定菌保存、
传代、使用、销毁的操作规程和相应记录；

(七) 检定菌应当有适当的标识，内容至少包括菌种名称、
编号、代次、传代日期、传代操作人；

(八) 检定菌应当按照规定的条件贮存，贮存的方式和时间
不应当对检定菌的生长特性有不利影响。

- 新增条款
- 细化实验室内试剂、试液、培养基和检定菌的管理。

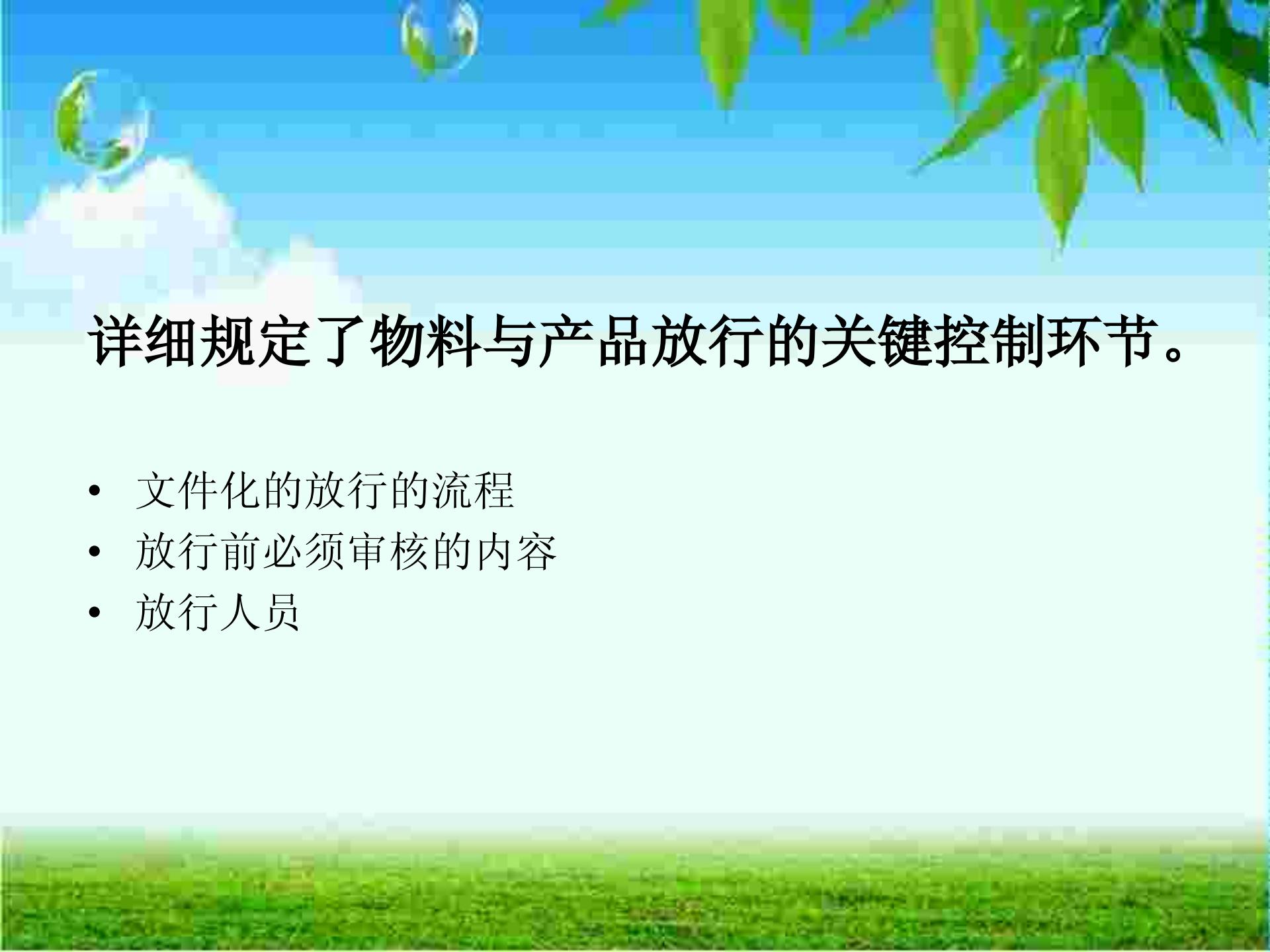
第二百二十七条 标准品或对照品的管理应当至少符合以下要求：

- （一）标准品或对照品应当按照规定贮存和使用；
- （二）标准品或对照品应当有适当的标识，内容至少包括名称、批号、制备日期（如有）、有效期（如有）、首次开启日期、含量或效价、贮存条件；
- （三）企业如需自制工作标准品或对照品，应当建立工作标准品或对照品的质量标准以及制备、鉴别、检验、批准和贮存的操作规程，每批工作标准品或对照品应当用法定标准品或对照品进行标化，并确定有效期，还应当通过定期标化证明工作标准品或对照品的效价或含量在有效期内保持稳定。标化的过程和结果应当有相应的记录。

- 新增条款
- 细化标准品或对照品的管理。
- 增加了工作对照品的管理要求。

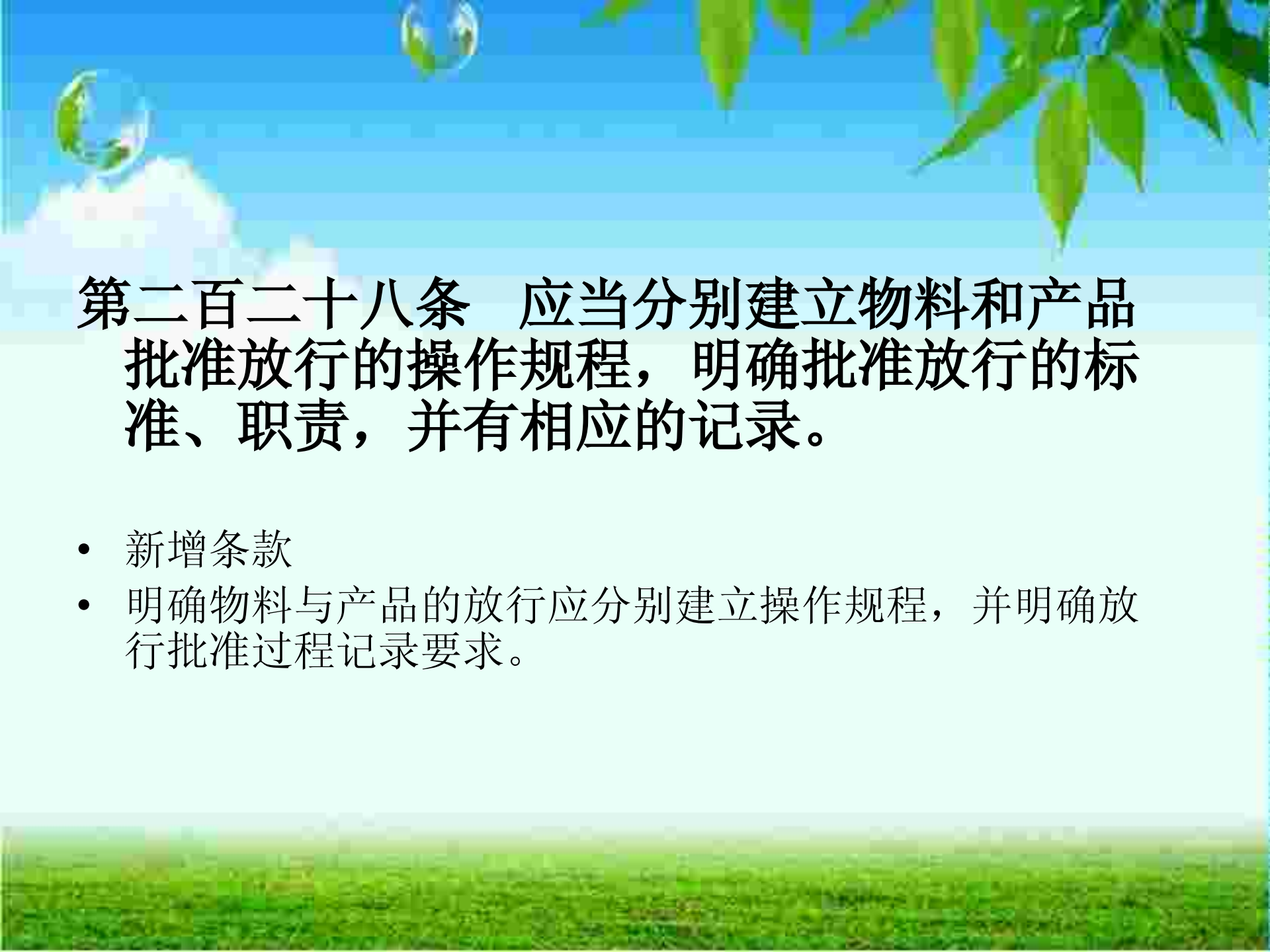


第二节 物料和产品放行



详细规定了物料与产品放行的关键控制环节。

- 文件化的放行的流程
- 放行前必须审核的内容
- 放行人员



第二百二十八条 应当分别建立物料和产品批准放行的操作规程，明确批准放行的标准、职责，并有相应的记录。

- 新增条款
- 明确物料与产品的放行应分别建立操作规程，并明确放行批准过程记录要求。

第二百二十九条 物料的放行应当至少符合以下要求：

（一）物料的质量评价内容应当包括供应商的检验报告、物料包装完整情况和检验结果；

（二）物料的质量评价应当有明确的结论，如批准放行、不合格或其他决定；

（三）物料应当由指定人员签名批准放行。

- 新增条款
- 明确物料的验收结果和检验结果是放行的主要依据。
- 明确负责物料放行的人员应是质量管理部门的人员。

第二百三十条 产品的放行应当至少符合以下要求：

（一）在批准放行前，应当对每批药品进行质量评价，保证药品及其生产应当符合注册和本规范要求，并确认以下内容：

1. 主要生产工艺和检验方法经过验证；
2. 已完成所有必需的检查、检验，并综合考虑实际生产条件和生产记录；
3. 所有必需的生产和质量控制均已完成并经相关主管人员签名；
4. 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；
5. 对变更或偏差已完成所有必要的取样、检查、检验和审核；
6. 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，应当一并处理。

（二）药品的质量评价应当有明确的结论，如批准放行、不合格或其他决定；

（三）每批药品均应当由质量授权人签名批准放行；

（四）疫苗类制品、血液制品、用于血源筛查的体外诊断试剂以及国家食品药品监督管理局规定的其他生物制品放行前还应当取得批签发合格证明。

该条款详细规定了产品放行的基本要求（必要条件）保证药品质量及其生产过程符合注册要求和本规范的要求：

- 一核实生产工艺和检验方法的验证状态；
- 一所有法定检验程序已经完成，并符合法定标准；
- 一审核了完整、真实的批生产记录和批检验记录，符合注册工艺和**GMP**；
- 一涉及变更的批产品，应完成变更程序；
- 一有偏差的批产品，应完成偏差处理程序，并就偏差对本批产品的影响有结论；
- 一应评估其他批发生的偏差对本批的潜在影响；同样本批的偏差也可能影响到其他批号；
- 一经过上述评价后，应有明确结论；
- 一最终结论由质量授权人作出，其他人员可经授权以质量授权人的名义作出。



第三节 持续稳定性考察

第二百三十一条 持续稳定性考察的目的是在有效期内监控已上市药品的质量，以发现药品与生产相关的稳定性问题（如杂质含量或溶出度特性的变化），并确定药品能够在标示的贮存条件下，符合质量标准的各项要求。

- 新增条款
- 产品研发阶段获取的药品稳定性数据有其局限性，商业化生产后需要继续证明产品有效期内的质量；
- 通过持续稳定性考察以及时了解产品的质量，降低使用者的风险；
- 持续稳定性考察样品和留样的目的是不同的。

第二百三十二条 持续稳定性考察主要针对市售包装药品，但也需兼顾待包装产品。例如，当待包装产品在完成包装前，或从生产厂运输到包装厂，还需要长期贮存时，应当在相应的环境条件下，评估其对包装后产品稳定性的影响。此外，还应当考虑对贮存时间较长的中间产品进行考察。

- 新增条款
- 明确持续稳定性考察的对象是市售包装药品。
- 特殊情况下的具体问题：带包装产品、中间产品的长期贮存问题。
- 通过风险评估确定待包装产品（大包装）是否对市售产品的质量产生影响从而确定对待包装产品的考察策略：
 - 包装的形式和对产品的保护
 - 产品的特性
 - 存放条件
 - 存放时间

第二百三十三条 持续稳定性考察应当有考察方案，结果应当有报告。用于持续稳定性考察的设备（尤其是稳定性试验设备或设施）应当按照第七章和第五章的要求进行确认和维护。

- 新增条款
- 提出持续稳定性考察应该有方案和报告。
- 本条规范规范中所指的考察方案内容，应是以某一种处方药品的不同规格和生产批量为考察对象，也可以以持续稳定性考察年度计划的形式，统筹产品类别、品种、批量、批数、取样的计划等内容在本规范第二百三十五条中体现。
- 对于用于稳定性考察使用的恒温恒湿箱、房间等设备或设施应进行设备确认、验证并维护。

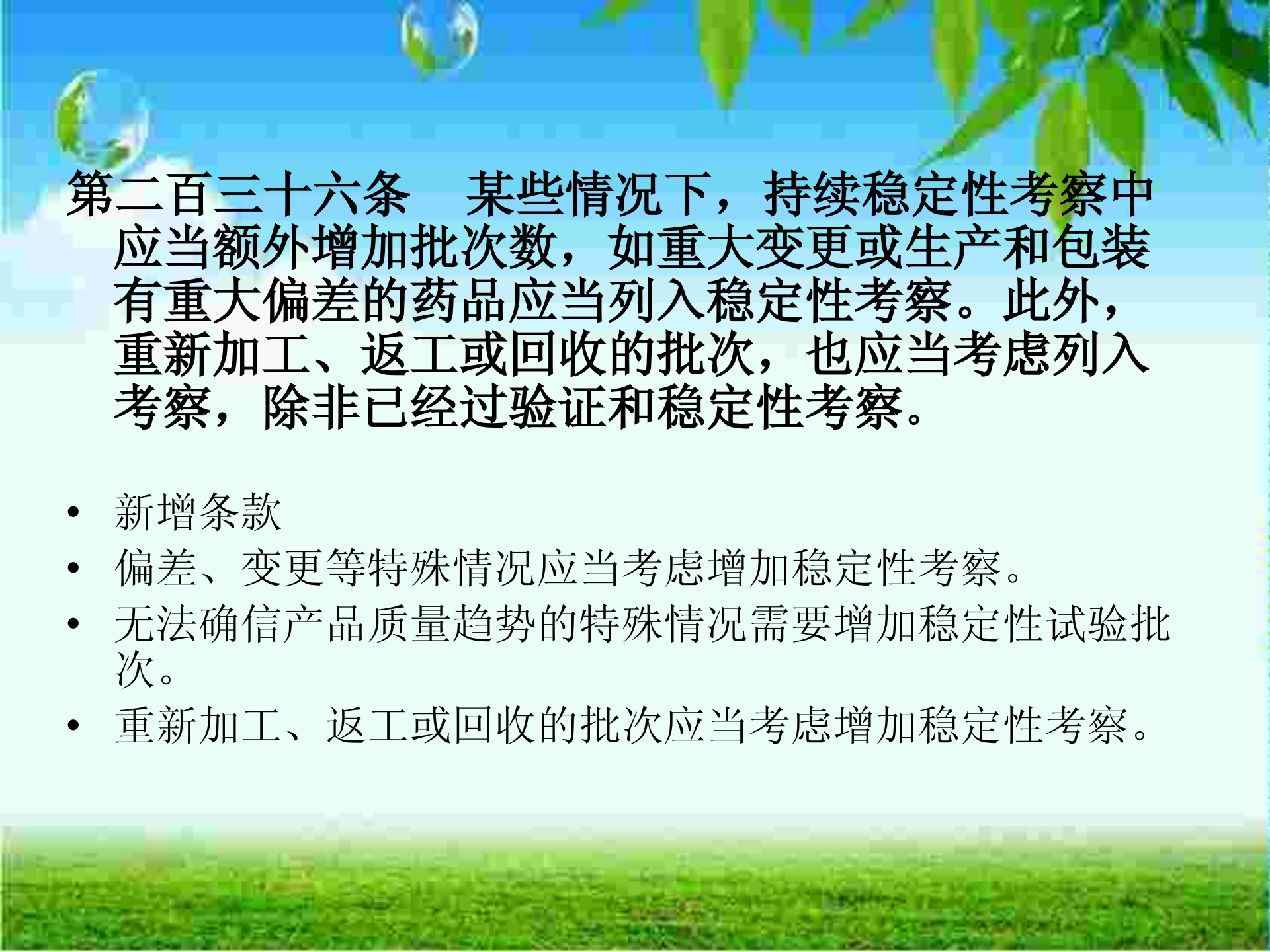
第二百三十四条 持续稳定性考察的时间应当涵盖药品有效期，考察方案应当至少包括以下内容：

- (一) 每种规格、每个生产批量药品的考察批次数；
- (二) 相关的物理、化学、微生物和生物学检验方法，可考虑采用稳定性考察专属的检验方法；
- (三) 检验方法依据；
- (四) 合格标准；
- (五) 容器密封系统的描述；
- (六) 试验间隔时间（测试时间点）；
- (七) 贮存条件（应当采用与药品标示贮存条件相对应的《中华人民共和国药典》规定的长期稳定性试验标准条件）；
- (八) 检验项目，如检验项目少于成品质量标准所包含的项目，应当说明理由。

- 新增条款
- 明确稳定性试验考察方案的具体项目。
- 在某些时间点上，可通过质量风险分析，根据对产品认识深入的程度，在方案中说明减少检验项目的理由。检验项目要根据考察目的来选择，一般应使用成品质量标准。

第二百三十五条 考察批次数和检验频次应当能够获得足够的数据，以供趋势分析。通常情况下，每种规格、每种内包装形式的药品，至少每年应当考察一个批次，除非当年没有生产。

- 新增条款
- 考察批次与检测的频率的设置原则：
 - 一范围：涵盖所有产品、规格
 - 一数量：至少一个批次
- 要求每种规格、每种内包装形式的药品，至少每年应考察一个批次，除非当年没有生产。
- 检验频次：参考中国药典，能满足趋势分析的需要。



第二百三十六条 某些情况下，持续稳定性考察中应当额外增加批次数，如重大变更或生产和包装有重大偏差的药品应当列入稳定性考察。此外，重新加工、返工或回收的批次，也应当考虑列入考察，除非已经过验证和稳定性考察。

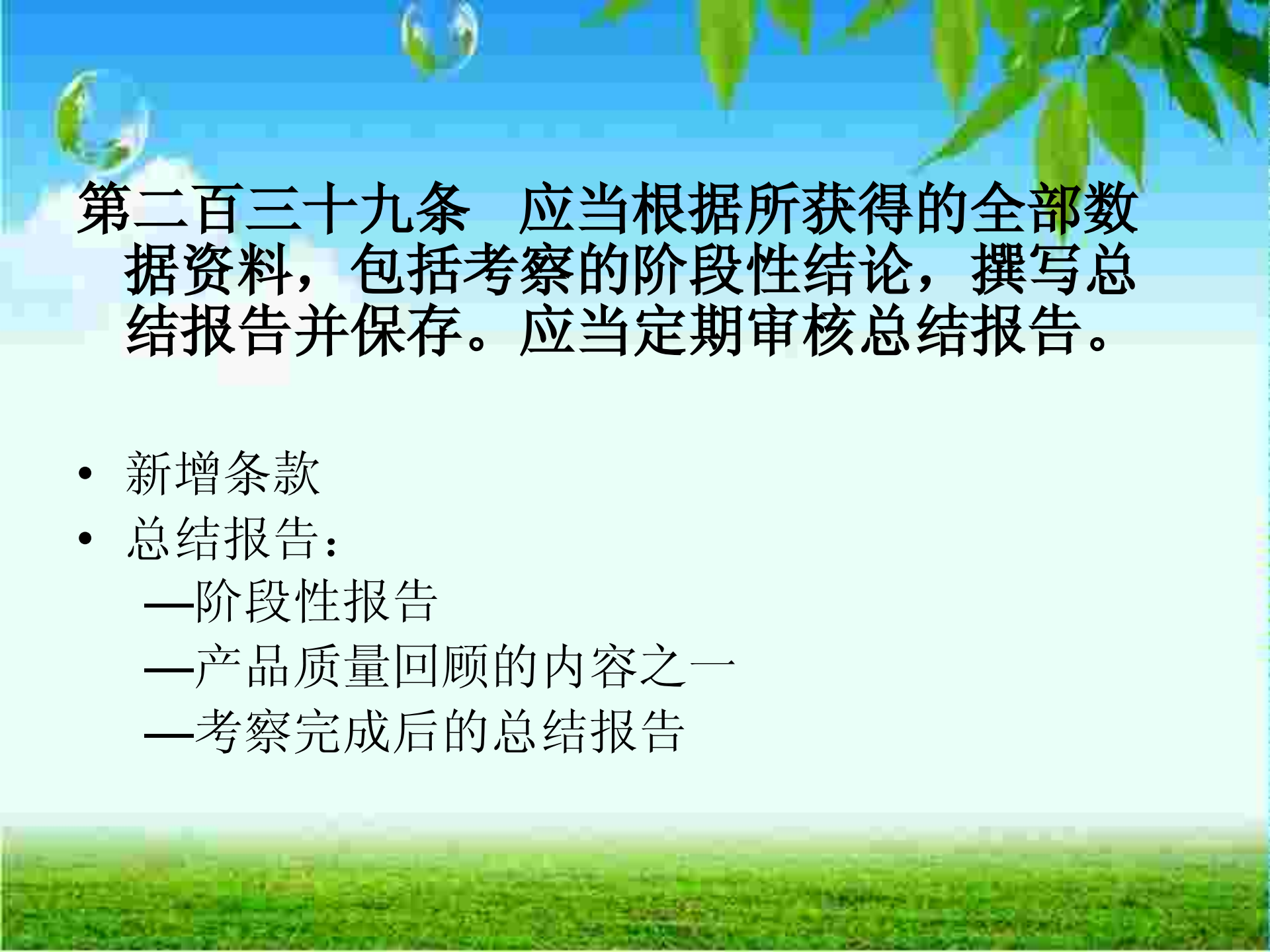
- 新增条款
- 偏差、变更等特殊情况应当考虑增加稳定性考察。
- 无法确信产品质量趋势的特殊情况需要增加稳定性试验批次。
- 重新加工、返工或回收的批次应当考虑增加稳定性考察。

第二百三十七条 关键人员，尤其是质量授权人，应当了解持续稳定性考察的结果。当持续稳定性考察不在待包装产品和成品的生产企业进行时，则相关各方之间应当有书面协议，且均应当保存持续稳定性考察的结果以供药品监督管理部门审查。

- 新增条款
- 提出对质量授权人的要求。
- 提出委托检验或外包的要求。
- 提出稳定性考察结果内部信息交流的控制要求。
- 稳定性考察结果包括稳定性考察报告、稳定性考察失败检测信息等内容。

第二百三十八条 应当对不符合质量标准的结果或重要的异常趋势进行调查。对任何已确认的不符合质量标准的结果或重大不良趋势，企业都应当考虑是否可能对已上市药品造成影响，必要时应当实施召回，调查结果以及采取的措施应当报告当地药品监督管理部门。

- 新增条款
- 发生质量异常情况的处理：
 - 一调查原因
 - 一评估风险，报告结果
 - 一考虑主动召回



第二百三十九条 应当根据所获得的全部数据资料，包括考察的阶段性结论，撰写总结报告并保存。应当定期审核总结报告。

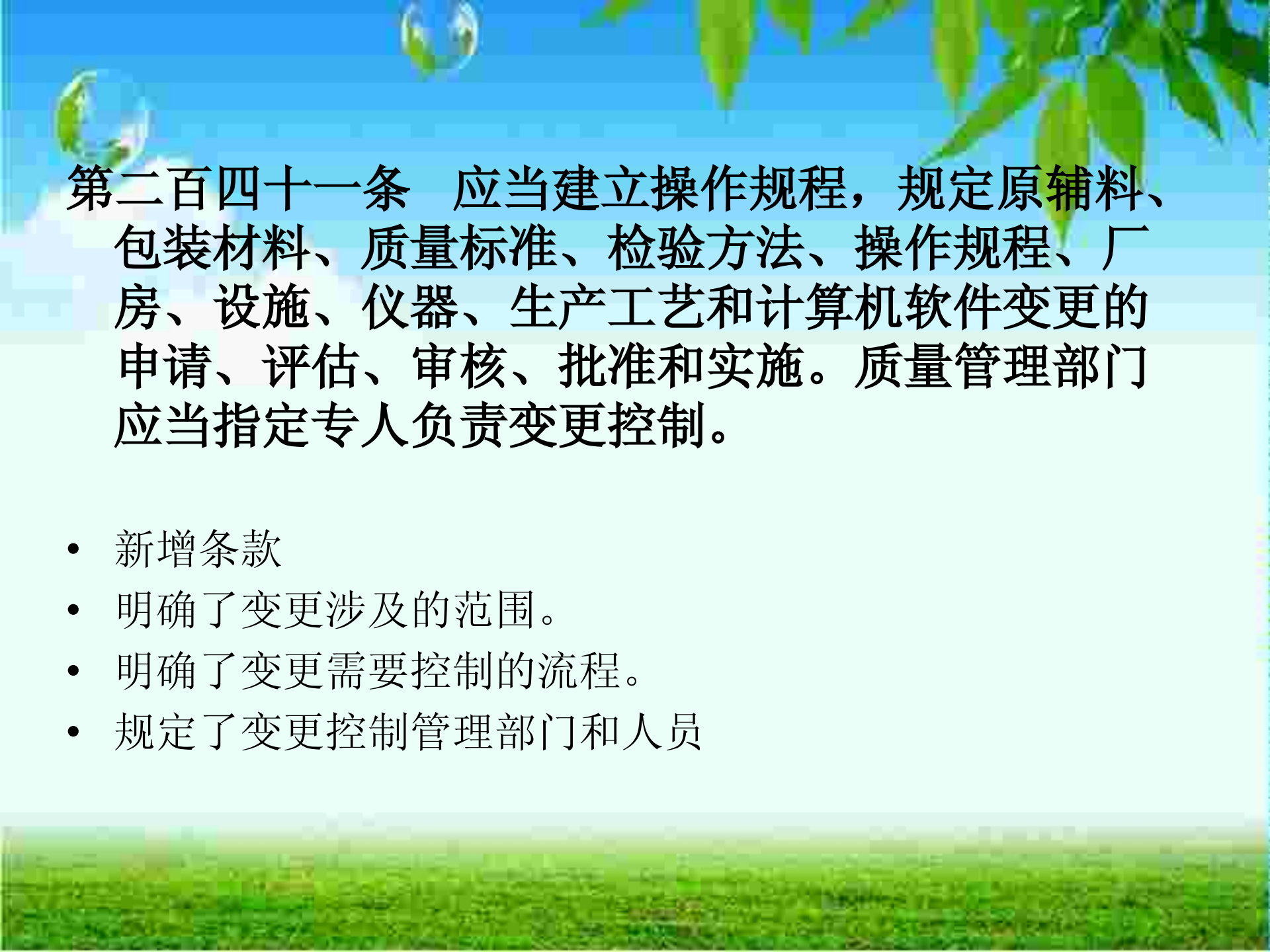
- 新增条款
- 总结报告：
 - 阶段性报告
 - 产品质量回顾的内容之一
 - 考察完成后的总结报告



第四节 变更控制

第二百四十条 企业应当建立变更控制系统，对所有影响产品质量的变更进行评估和管理。需要经药品监督管理部门批准的变更应当在得到批准后方可实施。

- 新增条款。
- 变更控制的目的是为了防止变更对产品质量产生不利影响，保持产品质量的持续稳定。
- 要求企业建立变更控制系统，其目的是防止质量管理体系实际运行过程中的随意变更，确保持续改进得到及时有效的执行，保证变更不会引发不期望的后果，也强调QA的质量参与力度。建立有效的变更控制系统也便于质量追溯。
- 强调了部分变更还应符合法规要求。



第二百四十一条 应当建立操作规程，规定原辅料、包装材料、质量标准、检验方法、操作规程、厂房、设施、仪器、生产工艺和计算机软件变更的申请、评估、审核、批准和实施。质量管理部门应当指定专人负责变更控制。

- 新增条款
- 明确了变更涉及的范围。
- 明确了变更需要控制的流程。
- 规定了变更控制管理部门和人员

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/178061075136006100>