药品生产质量管理规范（1998年修订）

第一章　总则第二章　机构与人员第三章　厂房与设施第四章　设备第五章　物料第六章　卫生第七章　验证第八章　文件第九章　生产管理第十章　质量管理第十一章　产品销售与收回第十二章　投诉与不良反应报告第十三章　自检第十四章　附则 　　《药品生产质量管理规范（1998年修订）》于1999年3月18日经国家药品监督管理局局务会审议通过，现予发布。本规范自1999年8月1日起施行。　　一九九九年六月十八日第一章　总则　　第一条　根据《中华人民共和国药品管理法》规定，制定本规范。　　第二条　本规范是药品生产和质量管理的基本准则。适用于药品制剂生产的全过程、原料药生产中影响成品质量的关键工序。第二章　机构与人员　　第三条　药品生产企业应建立生产和质量管理机构。各级机构和人员职责应明确，并配备一定数量的与药品生产相适应的具有专业知识、生产经验及组织能力的管理人员和技术人员。　　第四条　企业主管药品生产管理和质量管理的负责人应具有医药或相关专业大专以上学历，有药品生产和质量管理经验，对本规范的实施和产品质量负责。　　第五条　药品生产管理部门和质量管理部门的负责人应具有医药或相关专业大专以上学历，有药品生产和质量管理的实践经验，有能力对药品生产和质量管理中的实际问题作出正确的判断和处理。　　药品生产管理部门和质量管理部门负责人不得互相兼任。　　第六条　从事药品生产操作及质量检验的人员应经专业技术培训，具有基础理论知识和实际操作技能。　　对从事高生物活性、高毒性、强污染性、高致敏性及有特殊要求的药品生产操作和质量检验人员应经相应专业的技术培训。　　第七条　对从事药品生产的各级人员应按本规范要求进行培训和考核。第三章　厂房与设施　　第八条　药品生产企业必须有整洁的生产环境；厂区的地面、路面及运输等不应对药品的生产造成污染；生产、行政、生活和辅助区的总体布局应合理，不得互相妨碍。　　第九条　厂房应按生产工艺流程及所要求的空气洁净级别进行合理布局。同一厂房内以及相邻厂房之间的生产操作不得相互妨碍。　　第十条　厂房应有防止昆虫和其他动物进入的设施。　　第十一条　在设计和建设厂房时，应考虑使用时便于进行清洁工作。洁净室（区）的内表面应平整光滑、无裂缝、接口严密、无颗粒物脱落，并能耐受清洗和消毒，墙壁与地面的交界处宜成弧形或采取其他措施，以减少灰尘积聚和便于清洁。　　第十二条　生产区和储存区应有与生产规模相适应的面积和空间用以安置设备、物料，便于生产操作，存放物料、中间产品、待验品和成品，应最大限度地减少差错和交叉污染。　　第十三条　洁净室（区）内各种管道、灯具、风口以及其他公用设施，在设计和安装时应考虑使用中避免出现不易清洁的部位。　　第十四条　洁净室（区）应根据生产要求提供足够的照明。主要工作室的照度宜为３００勒克斯；对照度有特殊要求的生产部位可设置局部照明。厂房应有应急照明设施。　　第十五条　进入洁净室（区）的空气必须净化，并根据生产工艺要求划分空气洁净级别。洁净室（区）内空气的微生物数和尘粒数应定期监测，监测结果应记录存档。　　第十六条　洁净室（区）的窗户、天棚及进入室内的管道、风口、灯具与墙壁或天棚的连接部位均应密封。空气洁净级别不同的相邻房间之间的静压差应大于５帕，洁净室（区）与室外大气的静压差应大于１０帕，并应有指示压差的装置。　　第十七条　洁净室（区）的温度和相对湿度应与药品生产工艺要求相适应。无特殊要求时，温度应控制在１８－２６℃，相对湿度控制在４５－６５％。　　第十八条　洁净室（区）内安装的水池、地漏不得对药品产生污染。　　第十九条　不同空气洁净度等级的洁净室（区）之间的人员及物料出入，应有防止交叉污染的措施。　　第二十条　生产青霉素类等高致敏性药品必须使用独立的厂房与设施，分装室应保持相对负压，排至室外的废气应经净化处理并符合要求，排风口应远离其它空气净化系统的进风口；生产β－内酰胺结构类药品必须使用专用设备和独立的空气净化系统，并与其它药品生产区域严格分开。　　第二十一条　避孕药品的生产厂房应与其它药品生产厂房分开，并装有独立的专用的空气净化系统。生产激素类、抗肿瘤类化学药品应避免与其他药品使用同一设备和空气净化系统；不可避免时，应采用有效的防护措施和必要的验证。　　放射性药品的生产、包装和储存应使用专用的、安全的设备，生产区排出的空气不应循环使用，排气中应避免含有放射性微粒，符合国家关于辐射防护的要求与规定。　　第二十二条　生产用菌毒种与非生产用菌毒种、生产用细胞与非生产用细胞、强毒与弱毒、死毒与活毒、脱毒前与脱毒后的制品和活疫苗与灭活疫苗、人血液制品、预防制品等的加工或灌装不得同时在同一生产厂房内进行，其贮存要严格分开。不同种类的活疫苗的处理及灌装应彼此分开。强毒微生物及芽胞菌制品的区域与相邻区域应保持相对负压，并有独立的空气净化系统。　　第二十三条　中药材的前处理、提取、浓缩以及动物脏器、组织的洗涤或处理等生产操作，必须与其制剂生产严格分开。　　中药材的蒸、炒、灸、煅等炮制操作应有良好的通风、除烟、除尘、降温设施。筛选、切片、粉碎等操作应有有效的除尘、排风设施。　　第二十四条　厂房必要时应有防尘及捕尘设施。　　第二十五条　与药品直接接触的干燥用空气、压缩空气和惰性气体应经净化处理，符合生产要求。　　第二十六条　仓储区要保持清洁和干燥。照明、通风等设施及温度、湿度的控制应符合储存要求并定期监测。　　仓储区可设原料取样室，取样环境的空气洁净度等级应与生产要求一致。如不在取样室取样，取样时应有防止污染和交叉污染的措施。　　第二十七条　根据药品生产工艺要求，洁净室（区）内设置的称量室和备料室，空气洁净度等级应与生产要求一致，并有捕尘和防止交叉污染的设施。　　第二十八条　质量管理部门根据需要设置的检验、中药标本、留样观察以及其它各类实验室应与药品生产区分开。生物检定、微生物限度检定和放射性同位素检定要分室进行。　　第二十九条　对有特殊要求的仪器、仪表，应安放在专门的仪器室内，并有防止静电、震动、潮湿或其它外界因素影响的设施。　　第三十条　实验动物房应与其他区域严格分开，其设计建造应符合国家有关规定。第四章　设备　　第三十一条　设备的设计、选型、安装应符合生产要求，易于清洗、消毒或灭菌，便于生产操作和维修、保养，并能防止差错和减少污染。　　第三十二条　与药品直接接触的设备表面应光洁、平整、易清洗或消毒、耐腐蚀，不与药品发生化学变化或吸附药品。设备所用的润滑剂、冷却剂等不得对药品或容器造成污染。　　第三十三条　与设备连接的主要固定管道应标明管内物料名称、流向。　　第三十四条　纯化水、注射用水的制备、储存和分配应能防止微生物的滋生和污染。储罐和输送管道所用材料应无毒、耐腐蚀。管道的设计和安装应避免死角、盲管。储罐和管道要规定清洗、灭菌周期。注射用水储罐的通气口应安装不脱落纤维的疏水性除菌滤器。注射用水的储存可采用８０℃以上保温、６５℃以上保温循环或４℃以下存放。　　第三十五条　用于生产和检验的仪器、仪表、量具、衡器等，其适用范围和精密度应符合生产和检验要求，有明显的合格标志，并定期校验。　　第三十六条　生产设备应有明显的状态标志，并定期维修、保养和验证。设备安装、维修、保养的操作不得影响产品的质量。不合格的设备如有可能应搬出生产区，未搬出前应有明显标志。　　第三十七条　生产、检验设备均应有使用、维修、保养记录，并由专人管理。第五章　物料　　第三十八条　药品生产所用物料的购入、储存、发放、使用等应制定管理制度。　　第三十九条　药品生产所用的物料，应符合药品标准、包装材料标准、生物制品规程或其它有关标准，不得对药品的质量产生不良影响。进口原料药应有口岸药品检验所的药品检验报告。　　第四十条　药品生产所用的中药材，应按质量标准购入，其产地应保持相对稳定。　　第四十一条　药品生产所用物料应从符合规定的单位购进，并按规定入库。　　第四十二条　待验、合格、不合格物料要严格管理。不合格的物料要专区存放，有易于识别的明显标志，并按有关规定及时处理。　　第四十三条　对温度、湿度或其他条件有特殊要求的物料、中间产品和成品，应按规定条件储存。固体、液体原料应分开储存；挥发性物料应注意避免污染其它物料；炮制、整理加工后的净药材应使用清洁容器或包装，并与未加工、炮制的药材严格分开。　　第四十四条　麻醉药品、精神药品、毒性药品（包括药材）、放射性药品及易燃、易爆和其它危险品的验收、储存、保管要严格执行国家有关的规定。菌毒种的验收、储存、保管、使用、销毁应执行国家有关医学微生物菌种保管的规定。　　第四十五条　物料应按规定的使用期限储存，无规定使用期限的，其储存一般不超过三年，期满后应复验。储存期内如有特殊情况应及时复验。　　第四十六条　药品的标签、使用说明书必须与药品监督管理部门批准的内容、式样、文字相一致。标签、使用说明书须经企业质量管理部门校对无误后印制、发放、使用。　　第四十七条　药品的标签、使用说明书应由专人保管、领用，其要求如下：　　１、标签和使用说明书均应按品种、规格有专柜或专库存放，凭批包装指令发放，按实际需要量领取。　　２、标签要计数发放、领用人核对、签名，使用数、残损数及剩余数之和应与领用数相符，印有批号的残损或剩余标签应由专人负责计数销毁。　　３、标签发放、使用、销毁应有记录。第六章　卫生　　第四十八条　药品生产企业应有防止污染的卫生措施，制定各项卫生管理制度，并由专人负责。　　第四十九条　药品生产车间、工序、岗位均应按生产和空气洁净度等级的要求制定厂房、设备、容器等清洁规程，内容应包括：清洁方法、程序、间隔时间，使用的清洁剂或消毒剂，清洁工具的清洁方法和存放地点。　　第五十条　生产区不得存放非生产物品和个人杂物。生产中的废弃物应及时处理。　　第五十一条　更衣室、浴室及厕所的设置不得对洁净室（区）产生不良影响。　　第五十二条　工作服的选材、式样及穿戴方式应与生产操作和空气洁净度等级要求相适应，并不得混用。　　洁净工作服的质地应光滑、不产生静电、不脱落纤维和颗粒性物质。无菌工作服必须包盖全部头发、胡须及脚部，并能阻留人体脱落物。　　不同空气洁净度等级使用的工作服应分别清洗、整理，必要时消毒或灭菌。工作服洗涤、灭菌时不应带入附加的颗粒物质。工作服应制定清洗周期。　　第五十三条　洁净室（区）仅限于该区域生产操作人员和经批准的人员进入。　　第五十四条　进入洁净室（区）的人员不得化妆和佩带饰物，不得裸手直接接触药品。　　第五十五条　洁净室（区）应定期消毒。使用的消毒剂不得对设备、物料和成品产生污染。消毒剂品种应定期更换，防止产生耐药菌株。　　第五十六条　药品生产人员应有健康档案。直接接触药品的生产人员每年至少体检一次。传染病、皮肤病患者和体表有伤口者不得从事直接接触药品的生产。第七章　验证　　第五十七条　药品生产验证应包括厂房、设施及设备安装确认、运行确认、性能确认和产品验证。　　第五十八条　产品的生产工艺及关键设施、设备应按验证方案进行验证。当影响产品质量的主要因素，如工艺、质量控制方法、主要原辅料、主要生产设备等发生改变时，以及生产一定周期后，应进行再验证。　　第五十九条　应根据验证对象提出验证项目、制定验证方案，并组织实施。验证工作完成后应写出验证报告，由验证工作负责人审核、批准。　　第六十条　验证过程中的数据和分析内容应以文件形式归档保存。验证文件应包括验证方案、验证报告、评价和建议、批准人等。第八章　文件　　第六十一条　药品生产企业应有生产管理、质量管理的各项制度和记录：　　１、厂房、设施和设备的使用、维护、保养、检修等制度和记录；　　２、物料验收、生产操作、检验、发放、成品销售和用户投诉等制度和记录；　　３、不合格品管理、物料退库和报废、紧急情况处理等制度和记录；　　４、环境、厂房、设备、人员等卫生管理制度和记录；　　５、本规范和专业技术培训等制度和记录。　　第六十二条　产品生产管理文件主要有：　　１、生产工艺规程、岗位操作法或标准操作规程　　生产工艺规程的内容包括：品名，剂型，处方，生产工艺的操作要求，物料、中间产品、成品的质量标准和技术参数及储存注意事项，物料平衡的计算方法，成品容器、包装材料的要求等。　　岗位操作法的内容包括：生产操作方法和要点，重点操作的复核、复查，中间产品质量标准及控制，安全和劳动保护，设备维修、清洗，异常情况处理和报告，工艺卫生和环境卫生等。　　标准操作规程的内容包括：题目、编号、制定人及制定日期、审核人及审核日期、批准人及批准日期、颁发部门、生效日期、分发部门，标题及正文。　　２、批生产记录　　批生产记录内容包括：产品名称、生产批号、生产日期、操作者、复核者的签名，有关操作与设备、相关生产阶段的产品数量、物料平衡的计算、生产过程的控制记录及特殊问题记录。　　第六十三条　产品质量管理文件主要有：　　１、药品的申请和审批文件；　　２、物料、中间产品和成品质量标准及其检验操作规程；　　３、产品质量稳定性考察；　　４、批检验记录。　　第六十四条　药品生产企业应建立文件的起草、修订、审查、批准、撤销、印制及保管的管理制度。分发、使用的文件应为批准的现行文本。已撤销和过时的文件除留档备查外，不得在工作现场出现。　　第六十五条　制定生产管理文件和质量管理文件的要求：　　１、文件的标题应能清楚地说明文件的性质；　　２、各类文件应有便于识别其文本、类别的系统编码和日期；　　３、文件使用的语言应确切、易懂；　　４、填写数据时应有足够的空格；　　５、文件制定、审查和批准的责任应明确，并有责任人签名。第九章　生产管理　　第六十六条　生产工艺规程、岗位操作法和标准操作规程不得任意更改。如需更改时，应按制定时的程序办理修订、审批手续。　　第六十七条　每批产品应按产量和数量的物料平衡进行检查。如有显著差异，必须查明原因，在得出合理解释，确认无潜在质量事故后，方可按正常产品处理。　　第六十八条　批生产记录应字迹清晰、内容真实、数据完整，并由操作人及复核人签名。记录应保持整洁，不得撕毁和任意涂改；更改时，在更改处签名，并使原数据仍可辩认。　　批生产记录应按批号归档，保存至药品有效期后一年。未规定有效期的药品，其批生产记录至少保存三年。　　第六十九条　在规定期限内具有同一性质和质量，并在同一连续生产周期中生产出来的一定数量的药品为一批。每批药品均应编制生产批号。　　第七十条　为防止药品被污染和混淆，生产操作应采取以下措施：　　１、生产前应确认无上次生产遗留物；　　２、应防止尘埃的产生和扩散；　　３、不同产品品种、规格的生产操作不得在同一生产操作间同时进行；　　有数条包装线同时进行包装时，应采取隔离或其它有效防止污染或混淆的设施；　　４、生产过程中应防止物料及产品所产生的气体、蒸汽、喷雾物或生物体等引起的交叉污染；　　５、每一生产操作间或生产用设备、容器应有所生产的产品或物料名称、批号、数量等状态标志；　　６、拣选后药材的洗涤应使用流动水，用过的水不得用于洗涤其它药材。不同药性的药材不得在一起洗涤。洗涤后的药材及切制和炮制品不宜露天干燥。　　药材及其中间产品的灭菌方法应以不改变药材的药效、质量为原则。直接入药的药材粉末，配料前应做微生物检查。　　第七十一条　根据产品工艺规程选用工艺用水。工艺用水应符合质量标准，并定期检验，检验有记录。应根据验证结果，规定检验周期。　　第七十二条　产品应有批包装记录。批包装记录的内容应包括：　　１、待包装产品的名称、批号、规格；　　２、印有批号的标签和使用说明书以及产品合格证；　　３、待包装产品和包装材料的领取数量及发放人、领用人、核对人签名；　　４、已包装产品的数量；　　５、前次包装操作的清场记录（副本）及本次包装清场记录（正本）；　　６、本次包装操作完成后的检验核对结果、核对人签名；　　７、生产操作负责人签名。　　第七十三条　每批药品的每一生产阶段完成后必须由生产操作人员清场，填写清场记录。清场记录内容包括：工序、品名、生产批号、清场日期、检查项目及结果、清场负责人及复查人签名。清场记录应纳入批生产记录。第十章　质量管理　　第七十四条　药品生产企业的质量管理部门应负责药品生产全过程的质量管理和检验，受企业负责人直接领导。质量管理部门应配备一定数量的质量管理和检验人员，并有与药品生产规模、品种、检验要求相适应的场所、仪器、设备。　　第七十五条　质量管理部门的主要职责：　　１、制定和修订物料、中间产品和成品的内控标准和检验操作规程，制定取样和留样制度；　　２、制定检验用设备、仪器、试剂、试液、标准品（或对照品）、滴定液、培养基、实验动物等管理办法；　　３、决定物料和中间产品的使用；　　４、审核成品发放前批生产记录，决定成品发放；　　５、审核不合格品处理程序；　　６、对物料、中间产品和成品进行取样、检验、留样，并出具检验报告；　　７、监测洁净室（区）的尘粒数和微生物数；　　８、评价原料、中间产品及成品的质量稳定性，为确定物料贮存期、药品有效期提供数据；　　９、制定质量管理和检验人员的职责。　　第七十六条　质量管理部门应会同有关部门对主要物料供应商质量体系进行评估。第十一章　产品销售与收回　　第七十七条　每批成品均应有销售记录。根据销售记录能追查每批药品的售出情况，必要时应能及时全部追回。销售记录内容应包括：品名、剂型、批号、规格、数量、收货单位和地址、发货日期。　　第七十八条　销售记录应保存至药品有效期后一年。未规定有效期的药品，其销售记录应保存三年。　　第七十九条　药品生产企业应建立药品退货和收回的书面程序，并有记录。药品退货和收回记录内容应包括：品名、批号、规格、数量、退货和收回单位及地址、退货和收回原因及日期、处理意见。　　因质量原因退货和收回的药品制剂，应在质量管理部门监督下销毁，涉及其它批号时，应同时处理。第十二章　投诉与不良反应报告　　第八十条　企业应建立药品不良反应监察报告制度，指定专门机构或人员负责管理。　　第八十一条　对用户的药品质量投诉和药品不良反应应详细记录和调查处理。对药品不良反应应及时向当地药品监督管理部门报告。　　第八十二条　药品生产出现重大质量问题时，应及时向当地药品监督管理部门报告。第十三章　自检　　第八十三条　药品生产企业应定期组织自检。自检应按预定的程序，对人员、厂房、设备、文件、生产、质量控制、药品销售、用户投诉和产品收回的处理等项目定期进行检查，以证实与本规范的一致性。　　第八十四条　自检应有记录。自检完成后应形成自检报告，内容包括自检的结果、评价的结论以及改进措施和建议。第十四章　附则　　第八十五条　本规范下列用语的含义是：　　物料：原料、辅料、包装材料等。　　批号：用于识别“批”的一组数字或字母加数字。用以追溯和审查该批药品的生产历史。　　待验：物料在允许投料或出厂前所处的搁置、等待检验结果的状态。　　批生产记录：一个批次的待包装品或成品的所有生产记录。批生产记录能提供该批产品的生产历史、以及与质量有关的情况。　　物料平衡：产品或物料的理论产量或理论用量与实际产量或用量之间的比较，并适当考虑可允许的正常偏差。　　标准操作规程：经批准用以指示操作的通用性文件或管理办法。　　生产工艺规程：规定为生产一定数量成品所需起始原料和包装材料的数量，以及工艺、加工说明、注意事项，包括生产过程中控制的一个或一套文件。　　工艺用水：药品生产工艺中使用的水，包括：饮用水、纯化水、注射用水。　　纯化水：为蒸馏法、离子交换法、反渗透法或其它适宜的方法制得供药用的水，不含任何附加剂。　　洁净室（区）：需要对尘粒及微生物含量进行控制的房间（区域）。其建筑结构、装备及其使用均具有减少该区域内污染源的介入、产生和滞留的功能。　　验证：证明任何程序、生产过程、设备、物料、活动或系统确实能达到预期结果的有文件证明的一系列活动。　　第八十六条　不同类别药品的生产质量管理特殊要求列入本规范附录。　　第八十七条　本规范由国家药品监督管理局负责解释。　　第八十八条　本规范自一九九九年八月一日起施行。