

## 附件 1

# 《药包材生产质量管理规范》（征求意见稿）

## 第一章 总则

**第一条【目的】** 为保证药包材符合药用要求，根据《中华人民共和国药品管理法》《中华人民共和国药品管理法实施条例》《药品注册管理办法》《药品生产监督管理办法》等有关规定，制定本规范。

**第二条【适用范围】** 本规范中的药包材，主要是指与药品直接接触的包装材料和容器，也包括功能性次级包装材料、表面印刷材料、组件和给药装置等。本规范适用于药包材生产的全过程，涵盖影响药包材质量的所有关键因素，以及确保药包材质量符合预定用途的有组织、有计划的全部活动。

**第三条【实施目标】** 本规范是药包材生产企业（以下简称“企业”）建立药包材质量管理体系的重要依据，是药包材生产管理和质量控制的基本要求。本规范旨在最大限度地降低药包材生产过程中污染、交叉污染、混淆和差错的风险，确保持续稳定地供应符合药用要求和预定用途的药包材。

**第四条【诚信原则】** 企业应当严格执行本规范，坚持诚实守信，禁止任何虚假、欺骗行为，应当如实记录生产质量管理过程的信息，保证信息真实、准确、完整和可追溯。

## 第二章 质量管理

### 第一节 原则

**第五条【质量管理体系】** 企业应当建立符合药包材质量管理要求的质量方针和质量目标，将药包材功能性、保护性、相容性、安全性的要求，全面系统地贯彻到药包材生产、质量控制及产品放行、贮存、发运的全过程中，确保所生产的药包材符合药用要求和预定用途。

**第六条【职责】** 企业高层管理人员应当确保实现既定的质量目标，不同层次的人员以及供应商应当共同参与并承担各自的责任。

**第七条【质量风险管理】** 质量风险管理是在整个产品生命周期中采用前瞻或回顾的方式，对质量风险进行识别、评估、控制、沟通、回顾的系统过程。质量风险管理过程所采用的方法、措施、形式及形成的文件应当与存在风险的级别相适应。

### 第二节 内部审核与管理评审

**第八条【内部审核与管理评审文件】** 企业应当制定内部审核与管理评审管理规程，明确内部审核和管理评审的方式和标准。

**第九条【内部审核】** 企业应当每年至少进行一次内部审核，评估本企业的质量管理体系是否符合本规范的要求，是否能够有效地实施和保持。

**第十条【管理评审】** 企业最高管理者应当每年至少组织进行一次质量管理体系管理评审，评价体系适宜性、有效性和充分性，确保其与企业的质量方针保持一致。

**第十一条【外部审核】** 企业如采用外部审核的，应当制定外部审核管理规程，并在规程中明确资质要求、选择原则及批准程序。

### 第三章 机构与人员

**第十二条【组织机构】** 企业应当建立与药包材生产管理、质量控制相适应的组织机构，并明确规定每个部门和岗位的职责。

**第十三条【质量管理部门的职责】** 企业应当设立独立的质量管理部门，履行质量保证和质量控制的职责。质量管理部门应当参与所有与质量有关的活动，负责审核所有与本规范有关的文件。质量管理部门人员不得将职责委托给其他部门的人员。

**第十四条【人员要求】** 企业应当配备足够数量并具有适当资质的管理人员和操作人员，各级人员应当具有与其职责相适应的教育背景并经过培训考核，以满足药包材生产的需要。

**第十五条【关键人员】** 关键人员应当为企业的全职人员，至少应当包括企业负责人、生产管理负责人、质量管理负责人。质量管理负责人和生产管理负责人不得互相兼任。

（一）企业负责人应当负责提供必要的资源，合理计划、组织和协调，保证质量管理部门独立履行职责。

（二）生产管理负责人应当具有相关专业学历或至少一年从事药包材或相关产品（药品、医疗器械、医药设备等）生产和质量管理的实践经验，接受过与所生产产品相关的专业知识培训。

（三）质量管理负责人应当具有相关专业学历或至少两年从

事药包材或相关产品（药品、医疗器械、医药设备等）生产和质量管理的实践经验，接受过与所生产产品相关的专业知识培训。

**第十六条【人员培训】** 企业应当制定并执行培训规程，与药包材生产、质量有关的所有人员都应当经过培训，培训的内容应当与岗位的要求相适应。培训应当包括相应的专业技术知识、操作规程、卫生知识、相关法律法规及本规范等内容，培训应当有相应的记录，进入洁净区的工作人员应当增加微生物和颗粒污染的特殊培训。

**第十七条【健康管理】** 企业应当对人员健康进行管理，并建立健康档案。直接接触药包材的生产人员上岗前应当接受健康检查，以后每年至少进行一次健康检查。

**第十八条【人员卫生】** 企业应当制定并执行人员卫生操作规程，至少应包括以下要求：

（一）体表有伤口、患有传染病或其他可能污染药包材疾病的人员不得进入洁净区。

（二）任何进入生产区的人员均应当按照规定更衣。工作服的选材、式样及穿戴方式应当与所从事的工作和洁净度级别要求相适应。

（三）进入洁净区的人员不得化妆和佩带饰物。

（四）生产区、仓储区应当禁止吸烟和饮食，禁止存放食品、饮料、香烟和个人用品等非生产用物品。

## 第四章 厂房与设施

**第十九条【厂房与设施要求】** 企业应当根据厂房及生产防护措施综合考虑选址。企业应当有整洁的生产环境,厂区的地面、路面及运输等不应当对药包材的生产造成污染,并符合下列要求:

(一)药包材生产、包装、检验和贮存所用的厂房和设施应当便于清洁、操作和维护。

(二)洁净区的内表面应当平整光滑,便于有效清洁和消毒。

(三)企业应当根据产品的性质和工艺要求设定和控制生产区域温度和湿度。仓储区要保持清洁,可以根据产品的贮存要求建立温湿度控制标准并定期监控。

(四)厂房、设施的设计和安装应当能够有效防止昆虫或其它动物进入。

(五)生产区和仓储区应当有足够的空间,确保有序地存放设备、物料、半成品和成品,避免不同产品或物料的混淆、交叉污染,避免生产或质量控制操作发生遗漏或差错。

(六)企业应当根据药包材的用途和特点确定生产厂房和设施的洁净度级别,洁净区洁净度级别应当与所包装药品的生产洁净度级别相适应,并定期确认。

(七)生产人员和物料出入生产车间,应当有防止交叉污染的措施。洁净区与非洁净区之间、不同洁净度级别之间应当有压差梯度。必要时,相同洁净度级别的不同区域(操作间)之间也应当保持适当的压差梯度。

(八)企业应当根据药包材品种、生产操作要求及外部环境状况等配置空调净化系统,使生产区有效通风,保证药包材的生

产环境符合要求。

(九) 排水设施应当大小适宜, 并安装防止倒灌的装置。

**第二十条【质量控制实验室设计要求】** 质量控制实验室的设计应当确保其适用于预定的用途, 并能够避免混淆和交叉污染, 应当有足够的区域用于样品处置以及记录的保存。

## 第五章 设备

**第二十一条【设备总体要求】** 设备的设计、选型、安装、改造和维护必须符合预定用途, 应当尽可能降低产生污染、交叉污染、混淆和差错的风险, 便于操作、清洁、维护, 以及必要时进行的消毒或灭菌。

**第二十二条【生产设备要求】** 生产设备不得对药包材产生不利影响。与药包材直接接触的生产设备表面应当平整、光洁、易清洁保养、耐腐蚀, 不得与药包材发生化学反应, 并符合下列要求:

(一) 企业应当制定并执行药包材生产、包装、检验、贮存所用关键设备的使用和维修保养规程, 关键设备和检验仪器应当有使用和维护保养记录。

(二) 企业应当根据产品要求制定并执行药包材生产、包装、检验、贮存所用关键设备的清洁规程, 关键设备和检验仪器应当有清洁记录。

(三) 企业应当按照操作规程和校准计划定期对生产和检验用衡器、量具、仪表、记录和控制设备以及仪器进行校准和检查,

并保存相关记录。

**第二十三条【模具管理】** 生产用模具的采购、验收、保管、发放、维护、更换及报废应当制定相应操作规程，模具应当进行编号管理。企业应当对模具的使用状态实施监控，并结合模具材质的特点与工艺要求，规定其使用寿命与更换周期。

**第二十四条【工艺用水用气管理】** 工艺用水处理设备及其输送系统的设计、安装、运行和维护应当确保工艺用水达到设定的质量标准。用于无菌药品的免洗药包材最终清洗水应当为注射用水。与药包材直接接触的气体应当符合工艺要求，必要时应经除油、除水及除菌过滤。

## 第六章 物料与产品

**第二十五条【物料与产品管理总要求】** 药包材生产所用的原材料应当符合相应的质量标准。企业应当制定药包材生产所用物料和产品的接收、贮存、发放、使用和发运等管理规程，流向可追溯。

**第二十六条【入库管理】** 企业应当制定物料接收和产品入库的管理规程、接收标准和记录。物料接收时应当及时编制接收批号，登记相关信息，保留相关重要凭证，并至少做到以下要求：

（一）所有到货物料均应当按照物料接收规程检查，以确保与订单一致。

（二）如一次接收的同一物料是由数个批次构成，应当按供应商批号进行存放、取样、检验、发放、使用。采用地槽贮存的

大宗物料除外。

（三）发现可能影响物料和产品质量的问题，应当向质量管理部门报告并进行调查和记录。

（四）物料接收入库后应当及时按照待验管理，直至放行；成品放行前应当按照待验管理。

**第二十七条【物料与成品贮存】** 企业应当制定物料和成品贮存的管理规程和记录，确保贮存条件至少符合以下要求：

（一）对温度、湿度或其他条件有特殊要求的物料、半成品和成品，应当按规定条件贮存。固体、液体原材料应当分开贮存；挥发性物料应当注意避免污染其他物料。

（二）贮存过程应当定期检查，监测贮存条件并记录。

**第二十八条【物料发放】** 只有经质量管理部门批准放行的物料方可使用。

**第二十九条【不合格品管理】** 企业应当制定不合格品控制程序，不合格的物料、半成品、成品应有明显标识，在独立区域保存或采取其他有效手段隔离，避免进入生产工序或放行。

**第三十条【不合格品处理】** 企业应当制定并执行不合格品返工或者再加工的管理规程。不合格的物料、半成品、成品的返工或者再加工应当经质量管理负责人批准，并有记录。经过返工或再加工的产品，不得与其他批次产品进行混合。

## 第七章 确认与验证

**第三十一条【确认和验证的目的及要求】** 企业应当确定需

要进行的确认或验证工作,以证明影响产品质量的关键过程能够得到有效控制。确认或验证的测试项目、范围、程度和周期应当经过风险评估来确定。

企业应当制定确认与验证的文件和记录,并能以文件和记录证明持续符合预定用途和药用要求的目标。

**第三十二条【确认和验证的范围】** 厂房、设施、关键生产设备和关键检验仪器应当经过确认,应当采用经过验证的生产工艺、操作规程和检验方法进行生产、操作和检验。首次生产、场地搬迁或发生影响产品质量的变更等应当进行确认或验证。

**第三十三条【确认和验证的周期】** 确认和验证不是一次性的行为。关键的生产工艺和操作规程应当定期进行再验证,确保其能够达到预期结果。

## 第八章 文件管理

### 第一节 原则

**第三十四条【质量管理体系文件的内容】** 质量管理体系文件包括质量方针、质量目标、相关的管理和操作规程、质量标准和记录。

**第三十五条【文件管理】** 企业应当制定并执行文件管理操作规程,系统地设计、制定、审核、批准、发放、替换或撤销、复制、保管和销毁文件,并符合下列要求:

(一)与本规范有关的文件应当经过质量管理部门的审核和批准。

(二) 文件应当标明题目、种类、目的以及文件编号和版本号。

(三) 文件应当定期审核、修订；文件修订后，应当按照规定管理，防止旧版文件的误用。分发、使用的文件应当为批准的现行文本，已撤销的或旧版文件除留档备查外，不得在工作现场出现。发放文件应当有发放清单。

(四) 文件的文字应当确切、清晰、易懂，采用统一的格式；引用的外来文件（如标准、图样等）应当予以标识，并控制其在相关范围内发放。

(五) 企业应当按文件类型对文件分类保存和归档。

**第三十六条【记录管理】** 记录应当及时填写，内容真实，字迹清晰、易读、不易擦除，并至少符合下列要求：

(一) 企业应当制定记录管理操作规程，规定记录的填写、复核、归档、销毁等管理要求。

(二) 所有生产、控制、检验、发运、销售和调查记录应当进行保存。记录一般保存五年，或与药品生产企业协商，确定保存时限。

(三) 如使用电子数据处理系统记录数据资料，应当有所用系统的操作规程；记录的准确性应当经过复核。

## 第二节 工艺规程

**第三十七条【工艺规程管理】** 每种药包材均应当有经企业批准的生产工艺规程。

**第三十八条【工艺规程要求】** 生产工艺规程不得任意更改。

如需更改，应当按照相关的操作规程修订、审核、批准。工艺规程的内容至少应当包括：

（一）药包材配方：产品名称或产品代码。

（二）生产操作要求：对生产场所和所用设备的说明；关键设备的准备所采用的方法或相应操作规程编号；详细的生产步骤和工艺参数说明；所有中间控制方法及标准；半成品的贮存要求，包括容器、标签及特殊贮存条件；需要说明的注意事项。

（三）包装操作要求：包装材料的清单、包装操作步骤的说明、需要说明的注意事项。

### 第三节 批生产记录

**第三十九条【批生产记录的要求】** 每批产品均应当有相应的批生产记录，可追溯该批产品的生产历史以及与该批产品质量有关的情况，并至少符合下列要求：

（一）批生产记录应当依据现行批准的工艺规程的相关内容制定。记录的设计应当尽可能避免填写差错。批生产记录的每一页应当标注产品信息：如产品的名称、批号或规格。

（二）原版空白的批生产记录应当经生产管理负责人和质量管理负责人审核和批准。在生产过程中，关键操作应当及时记录 and 复核。

## 第九章 生产管理

### 第一节 原则

**第四十条【原则】** 药包材生产应当按照批准的工艺规程和

操作规程进行操作并有相关记录,以确保药包材达到规定的质量标准。

**第四十一条【清场管理】** 每次生产结束后应当进行清场,确保设备和工作场所没有遗留与本次生产有关的物料、产品和文件。下次生产开始前,应当对上次清场情况进行确认。

## 第二节 生产过程控制

**第四十二条【批次管理】** 企业应当制定划分产品生产批次的操作规程,生产批次的划分应当以确保产品的可追溯性和质量均一性为原则。一般生产批次以采用同一配方、相同工艺、同一规格在一定时间内连续生产的产品为一个批次。

**第四十三条【物料称量】** 应当由专门指定的人员按照工艺规程的要求进行物料准备,需要人工称量的物料应当确保按照配方准确称量并专人复核,使用自动称量或配料系统的应当确保系统准确,并保证物料混合均匀。

**第四十四条【连续生产】** 生产启动前,应当确认物料、生产环境、设备、模具符合要求,并按工艺规程进行连续生产。

**第四十五条【生产过程控制】** 企业应当制定药包材生产过程控制规程,确保产品质量满足标准要求。生产过程中影响产品质量的各个因素的控制,应当采用中间检验或生产过程工艺参数控制的方法来实现。

## 第三节 洁净生产和污染控制管理

**第四十六条【污染管理】** 企业应当制定规程明确药包材生产清洁要求,防止污染和交叉污染,至少符合下列要求:

(一)进入洁净区的物料应当通过缓冲间(或其他缓冲设施)进入,并对其表面进行清洁。如物料通过管道进入或通过密闭管道在不同洁净区之间传递,应当确保内壁光滑,不易脱落异物,专管专用,不得使用同一条管道输送不同物料。所采取的措施应当经过验证符合要求。

(二)企业应当制定清场管理规程,规定在每次生产结束后进行清场,清理上批产品相关物料、文件及物品,并对清场过程及检查结果进行记录。

(三)同一区域内同时进行多批次、多型号、多规格及多用户产品的生产时,应当采取隔离或其他有效防止混淆、差错、污染和交叉污染的措施。

(四)企业应当按规程要求进行灭菌并记录。灭菌设备应当在投入使用前进行确认,应当至少每年进行再确认。

#### **第四节 生产标识**

**第四十七条 【标识管理】** 容器、设备或设施所用的标识应当清晰明了,标识格式应当经企业相关部门批准,并符合下列要求:

(一)使用的容器、主要设备及必要的操作室或相关记录均应当标识生产中的产品或物料名称、规格和批号。

(二)贮存用容器及其附属支管、进出管路应当进行标识。

(三)洁净区的容器、设备应当进行清洁状态标识。

#### **第五节 产品贮存与运输**

**第四十八条【药包材的包装要求】** 直接接触药包材的包装

材料不得对药包材质量产生不利影响。药包材的包装均应当密闭或密封。

**第四十九条【药包材的运输和贮存要求】** 药包材的运输、贮存条件应当能满足质量保证需要，必要时，应当对运输条件和贮存条件进行验证。

## 第十章 质量控制与质量保证

**第五十条【质量控制】** 质量控制应当包括相应的组织机构、文件系统以及取样、检验等，确保物料和成品在放行前完成必要的检验，确认其质量符合要求。

**第五十一条【质量控制职责】** 质量控制实验室的职责是按照法定要求和企业内控质量标准规定的方法和规程，对物料、半成品和成品进行取样、检验和复核，以判断这些物料和成品是否符合已经确认的质量标准。检验人员应当接受专项操作培训。

**第五十二条【实验室要求】** 质量控制实验室应当配备一定数量的质量管理人员和检验人员，并有与药包材生产规模、品种、检验要求相适应的场所、仪器和设备。质量控制实验室应当严格执行实验室管理的相关规定。

**第五十三条【检验管理】** 质量控制实验室应当至少制定包括质量标准、取样规程以及检验规程等在内的相关文件。质量管理部门应当有确保产品符合法定或企业内控质量标准的完整检验记录。取样方法应当科学、合理，以保证样品的代表性，并有详尽的取样规程。

**第五十四条【物料和产品的放行管理】** 质量管理部门应当分别制定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。

**第五十五条【产品的放行管理】** 所有产品均应当由质量管理部门审核批准后放行，不合格产品不得放行出厂。

**第五十六条【检验结果超标调查要求】** 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记录。

**第五十七条【留样管理】** 企业应当根据产品和物料特性制定留样管理规程。留样应当能够代表被取样批次的产品或物料；样品的容器应当贴有标签，注明样品的名称、批号、取样日期、取样人等信息；留样一般应当保存五年，或与药品生产企业协商，确定保存时限，留样量应当至少满足鉴别的需要。

**第五十八条【稳定性管理】** 企业应当根据相关技术指导原则，结合药包材的材料特性确定开展稳定性考察的情形、方式和内容。药包材的稳定性考察应当有文件和记录。发生可能影响药包材稳定性的变更时，需评估变更对药包材稳定性的影响，并根据评估结果确定是否需要进行补充研究。

**第五十九条【供应商管理】** 生产所用物料供应商（生产商、经销商）应当具备合法资质，质量管理部门应当定期对供应商进行质量评估，确保物料以及服务符合要求，至少包括下列要求：

（一）物料供应商必须得到质量管理部门的批准，质量管理部门批准的合格供应商清单应当为受控文件，并及时更新。

(二) 物料供应商应当保持相对固定, 质量管理部门应当与主要物料供应商签订质量协议, 在协议中应当明确双方所承担的质量责任。

(三) 变更供应商应当执行变更程序, 并进行必要的评估、审计、验证及稳定性考察。

**第六十条【变更管理】** 药包材生产过程中常见的变更包括异地搬迁、改建扩建、生产技术转让、委托生产等生产场地变更; 原材料及配方变更; 生产工艺和过程控制变更; 质量标准变更; 产品包装变更以及有可能对药包材质量及其预定用途产生影响的其他变更。

企业应当建立变更控制的操作规程, 规定变更的报告、记录、调查、处理要求, 并有相应的记录。企业应当按照相关要求, 对药包材生产过程中发生的变更开展相应的研究、评估和管理。

**第六十一条【偏差管理】** 企业应当建立偏差处理的操作规程, 规定偏差的报告、记录、调查、处理以及所采取的纠正措施, 并有相应的记录。企业应当根据偏差的性质、范围、对产品质量潜在影响的程度将偏差分类, 对重大偏差的评估还应当考虑是否需要对产品进行额外的检验以及对产品有效期的影响, 必要时, 应当对涉及重大偏差的产品进行稳定性考察。

**第六十二条【纠正和预防措施管理】** 企业应当建立纠正措施和预防措施系统, 对投诉、召回、偏差、内部审核或外部审核结果、工艺性能和质量监测趋势等进行调查并采取纠正和预防措施。调查的深度和形式应当与风险的级别相适应。纠正和预防措

施系统应当能够增进对产品和工艺的理解，改进产品和工艺。

**第六十三条【投诉管理】** 企业应当建立用户投诉管理规程，规定投诉登记、评价、调查和处理的程序，并规定因可能的产品缺陷发生投诉时应当采取的措施，至少符合下列要求：

（一）所有投诉都应当登记与审核，与产品质量缺陷有关的投诉，应当详细记录投诉的各个细节，并进行调查。

（二）投诉调查和处理应当有记录，并注明所调查相关批次产品的信息。

（三）应当定期回顾分析投诉记录，并采取相应措施。

## 第十一章 委托生产与委托检验

**第六十四条【委托生产管理】** 为确保委托生产的产品质量，委托方与受托方应当签订书面的合同，明确规定各方责任、委托生产的内容及相关的技术事项。受托方需按照本规范要求的相关生产质量活动。

**第六十五条【委托检验和外包服务】** 企业应当对委托检验和外包服务建立管理制度，应当保证任何影响产品质量的外包服务涉及的风险得到控制。

## 第十二章 产品发运与召回

**第六十六条【产品发运和销售】** 每批产品均应当有发运记录。根据发运记录，应当能够追查每批产品的销售情况，必要时应当能够及时全部追回，发运记录内容应当包括：产品名称、规

格、批号、数量、收货单位和地址、联系方式、发货日期、运输方式等。

**第六十七条【产品召回】** 企业应当制定召回操作规程，确保召回工作的有效性。

### 第十三章 用户管理服务

**第六十八条【质量协议要求】** 质量管理部门应当与用户签订质量协议，作为合同的组成部分。

**第六十九条【质量协议内容】** 质量协议应当明确涉及产品的名称、规格、质量标准和双方所承担的责任等内容。

**第七十条【合同评审】** 企业应当建立合同评审规程，及时评估更新，确保合同的准确性和有效性。

**第七十一条【用户审计服务】** 企业应当接受并配合用户审计，提供审计周期内用户使用的药包材信息和情况分析等资料。

### 第十四章 术语和定义

**第七十二条【术语和定义】** 本规范下列术语（按汉语拼音排序）的含义是：

（一）半成品

指完成部分加工步骤的产品，尚需进一步加工方可成为成品。

（二）成品

指已完成所有生产操作步骤和最终包装的产品。

（三）返工

重复部分生产过程。

#### （四）过程控制

指为确保产品符合有关标准，生产中对工艺过程加以监控，以便在必要时进行调整而做的各项检查。可将对环境或设备控制视作过程控制的一部分。

#### （五）检验结果超标

检验结果超出法定标准及企业制定标准的所有情形。

#### （六）洁净区

需要对环境中尘粒及微生物数量进行控制的房间（区域），其建筑结构、装备及其使用应当能够减少该区域内污染物的引入、产生和滞留。

#### （七）原材料

生产包装材料所用的原始材料、组件和物质。

#### （八）再加工

通过特定生产过程使不合格的物料、半成品、成品符合预期质量要求的活动。