附件

《兽药生产质量管理规范》（修订稿）

**第一章 总则**

第一条　为规范兽药生产质量管理，根据《兽药管理条例》，制定本规范。

第二条　本规范是兽药生产管理和质量控制的基本要求，旨在最大限度地降低兽药生产过程中污染、交叉污染以及混淆、差错等风险，确保持续稳定地生产出符合注册要求的兽药。

第三条　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。

**第二章 质量管理**

第一节 原则

第四条　企业应当建立符合兽药质量管理要求的质量目标，将兽药有关安全、有效和质量可控的所有要求，系统地贯彻到兽药生产、控制及产品放行、贮存、销售的全过程中，确保所生产的兽药符合注册要求。

第五条　企业高层管理人员应当确保实现既定的质量目标，不同层次的人员应当共同参与并承担各自的责任。

第六条　企业配备的人员、厂房、设施和设备等条件，必须满足质量目标的需要。

第二节 质量保证

第七条　企业必须建立质量保证系统，同时建立完整的文件体系，以保证系统有效运行。

第八条　质量保证系统应当确保：

（一）兽药的设计与研发体现本规范的要求；

（二）生产管理和质量控制活动符合本规范的要求；

（三）管理职责明确；

（四）采购和使用的原辅料和包装材料必须符合要求；

（五）中间产品得到有效控制；

（六）确认、验证的实施；

（七）严格按照规程进行生产、检查、检验和复核；

（八）每批产品经质量管理负责人批准后方可放行；

（九）在贮存、销售和随后的各种操作过程中有保证兽药质量的适当措施；

（十）按照自检操作规程，定期检查评估质量保证系统的有效性和适用性。

第九条　兽药生产质量管理的基本要求：

（一）制定生产工艺，系统地回顾并证明其可持续稳定地生产出符合要求的产品；

（二）生产工艺及其重大变更均经过验证；

（三）配备所需的资源，至少包括：

1.具有适当的资质并经培训合格的人员；

2.足够的厂房和空间；

3.适用的设施、设备和维修保障；

4.正确的原辅料、包装材料和标签；

5.经批准的工艺规程和操作规程；

6.适当的贮运条件。

（四）应当使用准确、易懂的语言制定操作规程；

（五）操作人员经过培训，能够按照操作规程正确操作；

（六）生产全过程应当有记录，偏差均经过调查并记录；

（七）批记录、销售记录和电子追溯码信息应当能够追溯批产品的完整历史，并妥善保存、便于查阅；

（八）降低兽药销售过程中的质量风险；

（九）建立兽药召回系统，确保能够召回任何一批已销售的产品；

（十）调查导致兽药投诉和质量缺陷的原因，并采取措施，防止类似投诉和质量缺陷再次发生。

第三节 质量控制

第十条　质量控制包括相应的组织机构、文件系统以及取样、检验等，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。

第十一条　质量控制的基本要求：  
　　（一）应当配备适当的设施、设备、仪器和经过培训的人员，有效、可靠地完成所有质量控制的相关活动；

（二）应当有批准的操作规程，用于原辅料、包装材料、中间产品、待包装产品和成品的取样、检查、检验以及产品的稳定性考察，必要时进行环境监测，以确保符合本规范的要求；

（三）由经授权的人员按照规定的方法对原辅料、包装材料、中间产品、待包装产品和成品取样；

（四）检验方法应当经过验证或确认；

（五）取样、检查、检验应当有记录，偏差应当经过调查并记录；

（六）物料、中间产品、待包装产品和成品必须按照质量标准进行检查和检验，并有记录；

（七）物料和成品应当有足够的留样，以备必要的检查或检验；除最终包装容器过大的成品外，成品的留样包装应当与最终包装相同。最终包装容器过大的成品应使用材质和结构一样的市售模拟包装。

第四节 质量风险管理

第十二条　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，对质量风险进行评估、控制、沟通、审核的系统过程。

第十三条　应当对产品质量风险进行评估，以保证产品质量。

第十四条　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。

**第三章 机构与人员**

第一节 原则

第十五条　企业应当建立与兽药生产相适应的管理机构，并有组织机构图。

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。质量管理部门可以分别设立质量保证部门和质量控制部门。

第十六条　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。

第十七条　企业应当配备足够数量并具有适当资质（含学历、培训和实践经验）的管理和操作人员，应当明确规定每个部门和每个岗位的职责。岗位职责不得遗漏，交叉的职责应当有明确规定。每个人所承担的职责不应当过多。

所有人员应当明确并理解自己的职责，熟悉与其职责相关的要求，并接受必要的培训，包括上岗前培训和继续培训。

第十八条　职责通常不得委托给他人。确需委托的，其职责可委托给具有相当资质的指定人员。

第二节　关键人员

第十九条　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。应当制定操作规程确保质量管理负责人独立履行职责，不受企业负责人和其他人员的干扰。

第二十条　企业负责人

企业负责人是兽药质量的主要责任人，全面负责企业日常管理。为确保企业实现质量目标并按照本规范要求生产兽药，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其职责。

第二十一条　生产管理负责人

（一）资质：

生产管理负责人应当至少具有药学、兽医学、生物学、化学等相关专业本科学历（或中级专业技术职称），具有至少三年从事兽药或药品生产和质量管理的实践经验，其中至少有一年的兽药或药品生产管理经验，接受过与所生产产品相关的专业知识培训。

（二）主要职责：

1.确保兽药按照批准的工艺规程生产、贮存，以保证兽药质量；

2.确保严格执行与生产操作相关的各种操作规程；

3.确保批生产记录和批包装记录经过指定人员审核并送交质量管理部门；

4.确保厂房和设备的维护保养，以保持其良好的运行状态；

5.确保完成各种必要的验证工作；

6.确保生产相关人员经过必要的上岗前培训和继续培训，并根据实际需要调整培训内容。

第二十二条　质量管理负责人

（一）资质：

质量管理负责人应当至少具有药学、兽医学、生物学、化学等相关专业本科学历（或中级专业技术职称），具有至少五年从事兽药或药品生产和质量管理的实践经验，其中至少一年的兽药或药品质量管理经验，接受过与所生产产品相关的专业知识培训。

（二）主要职责：

1.确保原辅料、包装材料、中间产品和待包装产品符合工艺规程的要求和质量标准，确保成品符合质量标准；

2.确保在产品放行前完成对批记录的审核；

3.确保完成所有必要的检验；

4.批准质量标准、取样方法、检验方法和其他质量管理的操作规程；

5.审核和批准所有与质量有关的变更；

6.确保所有重大偏差和检验结果超标已经过调查并得到及时处理；

7.监督厂房和设备的维护，以保持其良好的运行状态；

8.确保完成各种必要的确认或验证工作，审核和批准确认或验证方案和报告；

9.确保完成自检；

10.评估和批准物料供应商；

11.确保所有与产品质量有关的投诉已经过调查，并得到及时、正确的处理；

12.确保完成产品的持续稳定性考察计划，提供稳定性考察的数据；

13.确保完成产品质量回顾分析；

14.确保质量控制和质量保证人员都已经过必要的上岗前培训和继续培训，并根据实际需要调整培训内容。

第三节　培训

第二十三条　企业应当指定部门或专人负责培训管理工作，应当有批准的培训方案或计划，培训记录应当予以保存。

第二十四条　与兽药生产、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。除进行本规范理论和实践的培训外，还应当有相关法规、相应岗位的职责、技能的培训，并定期评估培训的实际效果。检验人员还应取得省级及以上兽药检验机构核发的培训合格证或相应的兽药职业资格证书。

第二十五条　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）的工作人员应当接受专门的专业知识和安全防护要求的培训。

第四节　人员卫生

第二十六条　企业应当建立人员卫生操作规程，最大限度地降低人员对兽药生产造成污染的风险和人员。

第二十七条　人员卫生操作规程应当包括与健康、卫生习惯及人员着装相关的内容。企业应当采取措施确保人员卫生操作规程的执行。

第二十八条　企业应当对人员健康进行管理，并建立健康档案。直接接触兽药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。

第二十九条　企业应当采取适当措施，避免体表有伤口、患有传染病或其他可能污染兽药疾病的人员从事直接接触兽药的生产。

第三十条　参观人员和未经培训的人员不得进入生产区和质量控制区，特殊情况确需进入的，应当事先对个人卫生、更衣等事项进行指导。

第三十一条　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空气洁净度级别要求相适应。

第三十二条　进入洁净生产区的人员不得化妆和佩带饰物。

第三十三条　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。

第三十四条　操作人员应当避免裸手直接接触兽药、与兽药直接接触的容器具、包装材料和设备表面。

**第四章 厂房与设施**

第一节 原则

第三十五条　厂房的选址、设计、布局、建造、改造和维护必须符合兽药生产要求，应当能够最大限度地避免污染、交叉污染、混淆和差错，便于清洁、操作和维护。

第三十六条　应当根据厂房及生产防护措施综合考虑选址，厂房所处的环境应当能够最大限度地降低物料或产品遭受污染的风险。

第三十七条　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兽药的生产造成污染；生产、行政、生活和辅助区的总体布局应当合理，不得互相妨碍；厂区和厂房内的人、物流走向应当合理。

第三十八条　应当对厂房进行适当维护，并确保维修活动不影响兽药的质量。应当按照详细的书面操作规程对厂房进行清洁或必要的消毒。

第三十九条　厂房应当有适当的照明、温度、湿度和通风，确保生产和贮存的产品质量以及相关设备性能不会直接或间接地受到影响。

第四十条　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。应当采取必要的措施，避免所使用的灭鼠药、杀虫剂、烟熏剂等对设备、物料、产品造成污染。

第四十一条　应当采取适当措施，防止未经批准人员的进入。生产、贮存和质量控制区不应当作为非本区工作人员的直接通道。

第四十二条　应当保存厂房、公用设施、固定管道建造或改造后的竣工图纸。

第二节　生产区

第四十三条　为降低污染和交叉污染的风险，厂房、生产设施和设备应当根据所生产兽药的特性、工艺流程及相应洁净度级别要求合理设计、布局和使用，并符合下列要求：

（一）应当根据兽药的特性、工艺等因素，确定厂房、生产设施和设备多产品共用的可行性，并有相应的评估报告；

（二）生产青霉素类等高致敏性兽药应使用相对独立的厂房、生产设施及独立的空气净化系统，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。如需利用停产的该类车间分装其它产品时，则必须进行清洁处理，不得有残留并经测试合格后才能生产其它产品；

（三）生产性激素类兽药必须使用独立的车间、生产设施及独立的空气净化系统，并与其他兽药生产区严格分开；

（四）兽用生物制品应按微生物类别、性质的不同分开生产。强毒菌种与弱毒菌种、病毒与细菌、活疫苗与灭活疫苗、灭活前与灭活后、脱毒前与脱毒后其生产操作区域和储存设备应严格分开。有生物安全三级防护要求的兽用生物制品的生产、检验还应符合相关规定。

（五）用于上述第（二）、（三）、（四）项的空气净化系统，其排风应当经过净化处理；

 （六）生产厂房不得用于生产对兽药质量有不利影响的非兽药产品；

（七）外用杀虫剂、环境用消毒剂的生产应使用独立的建筑物、生产设施和设备，与其他类型兽药的生产严格分开。

第四十四条　生产区和贮存区应当有足够的空间，确保有序地存放设备、物料、中间产品、待包装产品和成品，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。

第四十五条　应当根据兽药品种、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，并有温度、湿度控制和空气净化过滤，保证兽药的生产环境符合要求。

（一）洁净区与非洁净区之间、不同级别洁净区之间的压差应当不低于10帕斯卡。必要时，相同洁净度级别的不同功能区域（操作间）之间也应当保持适当的压差梯度，并应有指示压差的装置和设置监控报警系统；

（二）无菌兽药生产的洁净区设置应当符合 “无菌兽药”附录中的要求；

（三）口服液体制剂、口服半固体制剂和固体制剂、由中药提取物制成的散剂、腔道用药（如阴道用制剂）、表皮外用制剂（如乳头浸剂、涂剂等）、兽医手术器械消毒制剂等非无菌兽药生产的暴露工序区域及其直接接触兽药的包装材料最终处理的暴露工序区域，应当按照“无菌兽药”附录中D级洁净区的要求设置，企业可根据产品的标准和特性对该区域采取适当的微生物监控措施；

（四）粉剂、预混剂和由中药饮片生产的散剂，可在一般生产区进行生产。

第四十六条　洁净区的内表面（墙壁、地面、天棚）应当平整光滑、无裂缝、接口严密、无颗粒物脱落，避免积尘，便于有效清洁，必要时应当进行消毒。

第四十七条　各种管道、工艺用水的水处理及其配套设施、照明设施、风口和其他公用设施的设计和安装应当避免出现不易清洁的部位，应当尽可能在生产区外部对其进行维护。

与无菌兽药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，其洁净程度、管道材质等应与对应的洁净区的要求相一致。

第四十八条　排水设施应当大小适宜，并安装防止倒灌的装置。

第四十九条　生产用原辅料的称量通常应当在专门设计的称量室内进行。

第五十条　产尘操作间（如干燥物料或产品的取样、称量、混合、包装等操作间）应当保持相对负压或采取专门的措施，防止粉尘扩散、避免交叉污染并便于清洁。

第五十一条　用于兽药包装的厂房或区域应当合理设计和布局，以避免混淆或交叉污染。如同一区域内有数条包装线，应当有隔离措施。

第五十二条　生产区应根据功能要求提供足够的照明，目视操作区域的照明应当满足操作要求。

第五十三条　生产区内可设中间品检验区域，但中间品检验操作不得给兽药带来质量风险。

第三节 仓储区

第五十四条　仓储区应当有足够的空间，确保有序存放待验、合格、不合格、退货或召回的原辅料、包装材料、中间产品、待包装产品和成品等各类物料和产品。

第五十五条　如采用单独的隔离区域贮存待验物料，待验区应当有醒目的标识，且只限于经批准的人员出入。

不合格、退货或召回的物料或产品应当隔离存放。

如果采用其他方法替代物理隔离，则该方法应当具有同等的安全性。

第五十六条　仓储区的设计和建造应当确保良好的仓储条件，并有通风和照明设施。仓储区应当能够满足物料或产品的贮存条件（如温湿度、避光）和安全贮存的要求，并进行检查和监控。

第五十七条　易燃易爆的危险品、废品应分别在独立的或隔离的仓库内保存。毒性药品、麻醉药品、精神药品应按规定保存。

第五十八条　高活性的物料或产品以及印刷包装材料应当贮存于安全的区域。

第五十九条　接收、发放和销售区域应当能够保护物料、产品免受外界天气（如雨、雪）的影响。接收区的布局和设施应当能够确保物料在进入仓储区前可对外包装进行必要的清洁。

第六十条　贮存区域应当设置托盘等设施，以避免物料、成品受潮。

第六十一条　应当有单独的物料取样区，取样区的空气洁净度级别应当与生产要求相一致。如在其他区域或采用其他方式取样，应当能够防止污染或交叉污染。

第四节 质量控制区

第六十二条　质量控制实验室通常应当与生产区分开。应有符合无菌检查、微生物限度检查和抗生素微生物检定等要求的实验室。生物检定和微生物实验室还应当彼此分开。

第六十三条　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、留样和稳定性考察样品的存放以及记录的保存。

第六十四条　有特殊要求的仪器应当设置专门的仪器室，使灵敏度高的仪器免受静电、震动、潮湿或其他外界因素的干扰。

第六十五条　处理生物样品等特殊物品的实验室应当符合国家的有关要求。

第六十六条　实验动物房应当与其他区域严格分开，其设计、建造应当符合国家有关规定，并设有独立的空气处理设施以及动物的专用通道。兽用生物制品如需采用动物生产，生产动物房必须单独设置，并设有独立的空气处理设施以及动物的专用通道。

第五节 辅助区

第六十七条　休息室的设置不应当对生产区、仓储区和质量控制区造成不良影响。

第六十八条　更衣室和盥洗室应当方便人员进出，并与使用人数相适应。盥洗室不得与生产区和仓储区直接相通。

第六十九条　维修间应当尽可能远离生产区。存放在洁净区内的维修用备件和工具，应当放置在专门的房间或工具柜中。

**第五章 设备**

第一节 原则

第七十条 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。

第七十一条 应当建立设备使用、清洁、维护和维修的操作规程，以保证设备的性能，应按规程使用设备并记录。

第七十二条 主要生产和检验设备、仪器、衡器均应建立设备档案，内容包括：生产厂家、型号、规格、技术参数、说明书、设备图纸、备件清单、安装位置及施工图，以及检修和维修保养内容及记录、验证记录、事故记录等。

第二节　设计和安装

第七十三条　生产设备避免对兽药质量产生不利影响。与兽药直接接触的生产设备表面应当平整、光洁、易清洗或消毒、耐腐蚀，不得与兽药发生化学反应、吸附兽药或向兽药中释放物质。

第七十四条　生产、检验设备的性能、参数应能满足设计要求和实际生产需求，符合实施兽药产品电子追溯管理需要，并应当配备有适当量程和精度的衡器、量具、仪器和仪表。

第七十五条　应当选择适当的清洗、清洁设备，并防止这类设备成为污染源。

第七十六条　设备所用的润滑剂、冷却剂等不得对兽药或容器造成污染，与兽药可能接触的部位应当使用食用级或级别相当的润滑剂。

第七十七条　生产用模具的采购、验收、保管、维护、发放及报废应当制定相应操作规程，设专人专柜保管，并有相应记录。

第三节　使用、维护和维修

第七十八条　主要生产和检验设备都应当有明确的操作规程。

第七十九条　生产设备应当在确认的参数范围内使用。

第八十条 生产设备应当有明显的状态标识，标明设备编号、名称、运行状态等。运行的设备应当标明内容物的性质，如名称、规格、批号等，没有内容物的生产设备应当标明清洁状态。

第八十一条　与设备连接的主要固定管道应当标明内容物名称和流向。

第八十二条　应当制定设备的预防性维护计划，设备的维护和维修应当有相应的记录。

第八十三条　设备的维护和维修应保持设备的性能，并不得影响产品质量。

第八十四条　经改造或重大维修的设备应当进行再确认，符合要求后方可继续使用。

第八十五条　不合格的设备应当搬出生产和质量控制区，如未搬出，应当有醒目的状态标识。

第八十六条　用于兽药生产或检验的设备和仪器，应当有使用记录，记录内容包括使用、维护和维修情况以及日期、时间、所生产及检验的兽药名称、规格和批号等。

第四节　清洁和卫生

第八十七条　兽药生产设备应保持良好的清洁卫生状态，不得对兽药的生产造成污染和交叉污染。

第八十八条　生产、检验设备及器具均应制定清洁操作规程，并按照规程进行清洁和记录。

第八十九条 已清洁的生产设备应当在清洁、干燥的条件下存放。

第五节　检定或校准

第九十条　应当根据国家标准及仪器使用特点对生产和检验用衡器、量具、仪表、记录和控制设备以及仪器制定检定/校准计划，检定/校准的范围应当涵盖实际使用范围。应按计划进行检定或校准，并保存相关证书、报告或记录。

第九十一条　应当确保生产和检验使用的衡器、量具、仪器仪表经过校准，控制设备得到确认，确保所得到的数据准确、可靠。

第九十二条　仪器的检定和校准应当符合国家有关规定，应保证所校验数据的有效性。

自校仪器、量具应制定自校规程，并具备自校设施条件，校验人员具有相应资质，并做好校验记录。

第九十三条　衡器、量具、仪表、用于记录和控制的设备以及仪器应当有明显的标识，标明其检定或校准有效期。

第九十四条　在生产、包装、仓储过程中使用自动或电子设备的，应当按照操作规程定期进行校准和检查，确保其操作功能正常。校准和检查应当有相应的记录。

第六节　制药用水

第九十五条　制药用水应当适合其用途，并符合《中华人民共和国兽药典》的质量标准及相关要求。制药用水至少应当采用饮用水。

第九十六条　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制药用水达到设定的质量标准。水处理设备的运行不得超出其设计能力。

第九十七条　纯化水、注射用水储罐和输送管道所用材料应当无毒、耐腐蚀；储罐的通气口应当安装不脱落纤维的疏水性除菌滤器；管道的设计和安装应当避免死角、盲管。

第九十八条　纯化水、注射用水的制备、贮存和分配应当能够防止微生物的滋生。纯化水可采用循环，注射用水可采用70℃以上保温循环。

第九十九条　应当对制药用水及原水的水质进行定期监测，并有相应的记录。

第一百条　应当按照操作规程对纯化水、注射用水管道进行清洗消毒，并有相关记录。发现制药用水微生物污染达到警戒限度、纠偏限度时应当按照操作规程处理。

**第六章　物料与产品**

第一节　原则

第一百零一条　兽药生产所用的原辅料、与兽药直接接触的包装材料应当符合兽药标准、药品标准、包装材料标准或其它有关标准。兽药上直接印字所用油墨应当符合食用标准要求。

进口原辅料应当符合国家相关的进口管理规定。

第一百零二条　应当建立相应的操作规程，确保物料和产品的正确接收、贮存、发放、使用和销售，防止污染、交叉污染、混淆和差错。

物料和产品的处理应当按照操作规程或工艺规程执行，并有记录。

第一百零三条　物料供应商的确定及变更应当进行质量评估，并经质量管理部门批准后方可采购。必要时关键物料需进行现场考查。

第一百零四条　物料和产品的运输应当能够满足质量和安全的要求，对运输有特殊要求的，其运输条件应当予以确认。

第一百零五条　原辅料、与兽药直接接触的包装材料和印刷包装材料的接收应当有操作规程，所有到货物料均应当检查，以确保与订单一致，并确认供应商已经质量管理部门批准。

物料的外包装应当有标签，并注明规定的信息。必要时，还应当进行清洁，发现外包装损坏或其他可能影响物料质量的问题，应当向质量管理部门报告并进行调查和记录。

每次接收均应当有记录，内容包括：

（一）交货单和包装容器上所注物料的名称；

（二）企业内部所用物料名称和（或）代码；

（三）接收日期；

（四）供应商和生产商（如不同）的名称；

（五）供应商和生产商（如不同）标识的批号；

（六）接收总量和包装容器数量；

（七）接收后企业指定的批号或流水号；

（八）有关说明（如包装状况）；

（九）检验报告单等合格性证明材料。

第一百零六条　物料接收和成品生产后应当及时按照待验管理，直至放行。

第一百零七条　物料和产品应当根据其性质有序分批贮存和周转，发放及销售应当符合先进先出和近效期先出的原则。

第一百零八条　使用计算机化仓储管理的，应当有相应的操作规程，防止因系统故障、停机等特殊情况而造成物料和产品的混淆和差错。

第二节　原辅料

第一百零九条　应当制定相应的操作规程，采取核对或检验等适当措施，确认每一批次的原辅料正确无误。

第一百一十条　一次接收数个批次的物料，应当按批取样、检验、放行。

第一百一十一条　仓储区内的原辅料应当有适当的标识，并至少标明下述内容：

（一）指定的物料名称或企业内部的物料代码；

（二）企业接收时设定的批号；

（三）物料质量状态（如待验、合格、不合格、已取样）；

（四）有效期或复验期。

第一百一十二条　只有经质量管理部门批准放行并在有效期或复验期内的原辅料方可使用。

第一百一十三条　原辅料应当按照有效期或复验期贮存。贮存期内，如发现对质量有不良影响的特殊情况，应当进行复验。

第三节　中间产品和待包装产品

第一百一十四条　中间产品和待包装产品应当在适当的条件下贮存。

第一百一十五条　中间产品和待包装产品应当有明确的标识，并至少标明下述内容：

（一）产品名称或企业内部的产品代码；

（二）产品批号；

（三）数量或重量（如毛重、净重等）；

（四）生产工序（必要时）；

（五）产品质量状态（必要时，如待验、合格、不合格、已取样）。

第四节　包装材料

第一百一十六条　与兽药直接接触的包装材料和印刷包装材料的管理和控制要求与原辅料相同。

第一百一十七条　包装材料应当由专人按照操作规程发放，并采取措施避免混淆和差错，确保用于兽药生产的包装材料正确无误。

第一百一十八条　应当建立印刷包装材料设计、审核、批准的操作规程，确保印刷包装材料印制的内容与兽医行政管理部门核准的一致，并建立专门的文档，保存经签名批准的印刷包装材料原版实样。

第一百一十九条　印刷包装材料的版本变更时，应当采取措施，确保产品所用印刷包装材料的版本正确无误。宜收回作废的旧版印刷模版并予以销毁。

第一百二十条　印刷包装材料应当设置专门区域妥善存放，未经批准人员不得进入。切割式标签或其他散装印刷包装材料应当分别置于密闭容器内储运，以防混淆。

第一百二十一条　印刷包装材料应当由专人保管，并按照操作规程和需求量发放。

第一百二十二条　每批或每次发放的与兽药直接接触的包装材料或印刷包装材料，均应当有识别标志，标明所用产品的名称和批号。

第一百二十三条　过期或废弃的印刷包装材料应当予以销毁并记录。

第五节　成品

第一百二十四条　成品放行前应当待验贮存。

第一百二十五条　成品的贮存条件应当符合兽药质量标准。

第六节　特殊管理的物料和产品

第一百二十六条　麻醉兽药、精神兽药、毒性兽药（包括药材）、易制毒化学品及易燃、易爆和其他危险品的验收、贮存、管理应当执行国家有关的规定。

第七节　其他

第一百二十七条　不合格的物料、中间产品、待包装产品和成品的每个包装容器或批次上均应当有清晰醒目的标志，并在隔离区内妥善保存。

第一百二十八条　不合格的物料、中间产品、待包装产品和成品的处理应当经质量管理负责人批准，并有记录。

第一百二十九条　产品回收需经预先批准，并对相关的质量风险进行充分评估，根据评估结论决定是否回收。回收应当按照预定的操作规程进行，并有相应记录。回收处理后的产品应当按照回收处理中最早批次产品的生产日期确定有效期。

第一百三十条　制剂产品原则上不得进行重新加工。不合格的制剂中间产品、待包装产品和成品一般不得进行返工。只有不影响产品质量、符合相应质量标准，且根据预定、经批准的操作规程以及对相关风险充分评估后，才允许返工处理。返工应当有相应记录。

第一百三十一条　对返工或重新加工或回收合并后生产的成品，质量管理部门应当评估对产品质量的影响，必要时需要进行额外相关项目的检验和稳定性考察。

第一百三十二条　企业应当建立兽药退货的操作规程，并有相应的记录，内容至少应包括：产品名称、批号、规格、数量、退货单位及地址、退货原因及日期、最终处理意见。

同一产品同一批号不同渠道的退货应当分别记录、存放和处理。

第一百三十三条　只有经检查、检验和调查，有证据证明退货质量未受影响，且经质量管理部门根据操作规程评价后，方可考虑将退货重新包装、重新销售。评价考虑的因素至少应当包括兽药的性质、所需的贮存条件、兽药的现状、历史，以及销售与退货之间的间隔时间等因素。对退货质量存有怀疑时，不得重新销售。

对退货进行回收处理的，回收后的产品应当符合预定的质量标准和第一百二十九条的要求。

退货处理的过程和结果应当有相应记录。

**第七章 确认与验证**

第一百三十四条　企业应当确定需要进行的确认或验证工作，以证明有关操作的关键要素能够得到有效控制。确认或验证的范围和程度应当经过风险评估来确定。

第一百三十五条　企业的厂房、设施、设备和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，并保持持续的验证状态。

第一百三十六条　企业应当制定验证总计划，包括厂房与设施、设备、检验仪器、生产工艺、操作规程、清洁方法和检验方法等，确立验证工作的总体原则，明确企业所有验证的总体计划，规定各类验证应达到的目标、验证机构和人员的职责和要求。

第一百三十七条　应当建立确认与验证的文件和记录，并能以文件和记录证明达到以下预定的目标：

（一）设计确认应当证明厂房、设施、设备的设计符合预定用途和本规范要求；

（二）安装确认应当证明厂房、设施、设备的建造和安装符合设计标准；

（三）运行确认应当证明厂房、设施、设备的运行符合设计标准；

（四）性能确认应当证明厂房、设施、设备在正常操作方法和工艺条件下能够持续符合标准；

（五）工艺验证应当证明一个生产工艺按照规定的工艺参数能够持续生产出符合预定质量标准的产品；

（六）采用新的生产处方或生产工艺前，应当验证其常规生产的适用性。生产工艺在使用规定的原辅料和设备条件下，应当能够始终生产出符合预定质量标准的产品；

（七）当影响产品质量的主要因素，如原辅料、与兽药直接接触的包装材料、生产设备、生产环境（或厂房）、生产工艺、检验方法等发生变更时，应当进行确认或验证。必要时，还应当经兽医行政管理部门批准；

（八）清洁方法应当经过验证，证实其清洁的效果，以有效防止污染和交叉污染。清洁验证应当综合考虑设备使用情况、所使用的清洁剂和消毒剂、取样方法和位置以及相应的取样回收率、残留物的性质和限度、残留物检验方法的灵敏度等因素。

第一百三十八条　应当根据确认或验证的对象制定确认或验证方案，并经审核、批准。确认或验证方案应当明确职责，验证合格标准的设立及进度安排科学合理，可操作性强。

第一百三十九条　确认或验证应当按照预先确定和批准的方案实施，并有记录。确认或验证工作完成后，应当对验证结果进行评价，写出报告（包括评价与建议），并经审核、批准。验证的文件应存档。

第一百四十条　应当根据验证的结果确认工艺规程和操作规程。

第一百四十一条　确认和验证不是一次性的行为。首次确认或验证后，应当根据产品质量回顾分析情况进行再确认或再验证。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

第一百四十二条　文件是质量保证系统的基本要素。企业必须有内容正确的书面质量标准、生产处方和工艺规程、操作规程以及记录等文件。

第一百四十三条　企业应当建立文件管理的操作规程，系统地设计、制定、审核、批准、发放、收回和销毁文件。

第一百四十四条　文件的内容应当覆盖与兽药生产有关的所有方面，包括人员、设施设备、物料、验证、生产管理、质量管理、销售、召回和自检等，以及兽药产品赋电子追溯码（二维码）标识制度，以保证产品质量可控并有助于追溯每批产品的历史情况。

第一百四十五条　文件的起草、修订、审核、批准、替换或撤销、复制、保管和销毁等应当按照操作规程管理，并有相应的文件分发、撤销、复制、销毁记录。

第一百四十六条　文件的起草、修订、审核、批准均应当由适当的人员签名并注明日期。

第一百四十七条　文件应当标明题目、种类、目的以及文件编号和版本号。文字应当确切、清晰、易懂，不能模棱两可。

第一百四十八条　文件应当分类存放、条理分明，便于查阅。

第一百四十九条　原版文件复制时，不得产生任何差错；复制的文件应当清晰可辨。

第一百五十条　文件应当定期审核、修订；文件修订后，应当按照规定管理，分发、使用的文件应当为批准的现行文本。

第一百五十一条　与本规范有关的每项活动均应当有记录，记录数据应完整可靠，以保证产品生产、质量控制和质量保证、包装所附电子追溯码等活动可以追溯。记录应当留有填写数据的足够空格。记录应当及时填写，内容真实，字迹清晰、易读，不易擦除。

第一百五十二条　应当尽可能采用生产和检验设备自动打印的记录、图谱和曲线图等，并标明产品或样品的名称、批号和记录设备的信息，操作人应当签注姓名和日期。

第一百五十三条　记录应当保持清洁，不得撕毁和任意涂改。记录填写的任何更改都应当签注姓名和日期，并使原有信息仍清晰可辨，必要时，应当说明更改的理由。记录如需重新誊写，则原有记录不得销毁，应当作为重新誊写记录的附件保存。

第一百五十四条　每批兽药应当有批记录，包括批生产记录、批包装记录、批检验记录和兽药放行审核记录以及电子追溯码（二维码）标识记录等。批记录应当由质量管理部门负责管理，至少保存至兽药有效期后一年。

质量标准、工艺规程、操作规程、稳定性考察、确认、验证、变更等其他重要文件应当长期保存。

第一百五十五条　如使用电子数据处理系统、照相技术或其他可靠方式记录数据资料，应当有所用系统的操作规程；记录的准确性应当经过核对。

使用电子数据处理系统的，只有经授权的人员方可输入或更改数据，更改和删除情况应当有记录；应当使用密码或其他方式来控制系统的登录；关键数据输入后，应当由他人独立进行复核。

第二节　质量标准

第一百五十六条　物料和成品应当有经批准的现行质量标准；必要时，中间产品或待包装产品也应当有质量标准。

第一百五十七条　物料的质量标准一般应当包括：

（一）物料的基本信息：

1.企业统一指定的物料名称或内部使用的物料代码；

2.质量标准的依据；

3.经批准的供应商；

4.印刷包装材料的实样或样稿。

（二）取样、检验方法或相关操作规程编号；

（三）定性和定量的限度要求；

（四）贮存条件和注意事项；

（五）有效期或复验期。

第一百五十八条　成品的质量标准应当包括：

（一）产品名称或产品代码；

（二）对应的产品处方编号（如有）；

（三）产品规格和包装形式；

（四）取样、检验方法或相关操作规程编号；

（五）定性和定量的限度要求；

（六）贮存条件和注意事项；

（七）有效期。

第三节　工艺规程

第一百五十九条　每种兽药均应当有经企业批准的工艺规程，不同兽药规格的每种包装形式均应当有各自的包装操作要求。工艺规程的制定应当以注册批准的工艺为依据。

第一百六十条　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，影响兽药产品质量的更改应当经过验证。

第一百六十一条　制剂的工艺规程的内容至少应当包括：

（一）生产处方：

1.产品名称；

2.产品剂型、规格和批量；

3.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和用量；原辅料的用量需要折算时，还应当说明计算方法。

（二）生产操作要求：

1.对生产场所和所用设备的说明（如操作间的位置、洁净度级别、温湿度要求、设备型号等）；

2.关键设备的准备（如清洗、组装、校准、灭菌等）所采用的方法或相应操作规程编号；

3.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）；

4.中间控制方法及标准；

5.预期的最终产量限度，必要时，还应当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；

6.待包装产品的贮存要求，包括容器、标签、贮存时间及特殊贮存条件；

7.需要说明的注意事项。

（三）包装操作要求：

1.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；

2.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；

3.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；

4.需要说明的注意事项，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；

5.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；

6.中间控制的详细操作，包括取样方法及标准；

7.待包装产品、印刷包装材料的物料平衡计算方法和限度。

第四节 批生产与批包装记录

第一百六十二条　每批产品均应当有相应的批生产记录，记录的内容应确保该批产品的生产历史以及与质量有关情况的可追溯。

第一百六十三条　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。批生产记录的每一页应当标注产品的名称、规格和批号。

第一百六十四条　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。批生产记录的复制和发放均应当按照操作规程进行控制并有记录，每批产品的生产只能发放一份原版空白批生产记录的复制件。

第一百六十五条　在生产过程中，进行每项操作时应当及时记录，操作结束后，应当由生产操作人员确认并签注姓名和日期。

第一百六十六条　批生产记录的内容应当包括：

（一）产品名称、规格、批号；

（二）生产以及中间工序开始、结束的日期和时间；

（三）每一生产工序的负责人签名；

（四）生产步骤操作人员的签名；必要时，还应当有操作（如称量）复核人员的签名；

（五）每一原辅料的批号以及实际称量的数量（包括投入的回收或返工处理产品的批号及数量）；

（六）相关生产操作或活动、工艺参数及控制范围，以及所用主要生产设备的编号；

（七）中间控制结果的记录以及操作人员的签名；

（八）不同生产工序所得产量及必要时的物料平衡计算；

（八）生产过程所用的设备及仪器信息；

（九）对特殊问题或异常事件的记录，包括对偏离工艺规程的偏差情况的详细说明或调查报告，并经签字批准。

第一百六十七条　产品的包装应当有批包装记录，以便追溯该批产品包装操作以及与质量有关的情况。

第一百六十八条　批包装记录应当依据工艺规程中与包装相关的内容制定。

第一百六十九条　批包装记录应当有待包装产品的批号、数量以及成品的批号和计划数量。原版空白的批包装记录的审核、批准、复制和发放的要求与原版空白的批生产记录相同。

第一百七十条　在包装过程中，进行每项操作时应当及时记录，操作结束后，应当由包装操作人员确认并签注姓名和日期。

第一百七十一条　批包装记录的内容包括：

（一）产品名称、规格、包装形式、批号、生产日期和有效期；

（二）包装操作日期和时间；

（三）包装操作负责人签名；

（四）包装工序的操作人员签名；

（五）每一包装材料的名称、批号和实际使用的数量；

（六）包装操作的详细情况，包括所用设备及包装生产线的编号；

（七）兽药产品赋电子追溯码（二维码）标识操作的详细情况，包括所用设备、编号、号段以及对两级以上包装进行赋码关联关系信息等记录；

（八）所用印刷包装材料的实样，并印有批号、有效期及其他打印内容；不易随批包装记录归档的印刷包装材料可采用印有上述内容的复制品；

（九）对特殊问题或异常事件的记录，包括对偏离工艺规程的偏差情况的详细说明或调查报告，并经签字批准；

（十）所有印刷包装材料和待包装产品的名称、代码，以及发放、使用、销毁或退库的数量、实际产量等的物料平衡检查。

第五节　操作规程和记录

第一百七十二条　操作规程的内容应当包括：题目、编号、版本号、颁发部门、生效日期、分发部门以及制定人、审核人、批准人的签名并注明日期，标题、正文及变更历史。

第一百七十三条　厂房、设备、物料、文件和记录应当有编号（或代码），并制定编制编号（或代码）的操作规程，确保编号（或代码）的唯一性。

第一百七十四条　下述活动也应当有相应的操作规程，其过程和结果应当有记录：

（一）确认和验证；

（二）设备的装配和校准；

（三）厂房和设备的维护、清洁和消毒；

（四）培训、更衣及卫生等与人员相关的事宜；

（五）环境监测；

（六）虫害控制；

（七）变更控制；

（八）偏差处理；

（九）投诉；

（十）兽药召回；

（十一）退货。

**第九章　生产管理**

第一节　原则

第一百七十五条　兽药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，以确保兽药达到规定的质量标准，并符合兽药生产许可和注册批准的要求。

第一百七十六条　应当建立划分产品生产批次的操作规程，生产批次的划分应当能够确保同一批次产品质量和特性的均一性。

第一百七十七条　应当建立编制兽药批号和确定生产日期的操作规程。每批兽药均应当编制唯一的批号。除另有法定要求外，生产日期不得迟于产品成型或灌装（封）前经最后混合的操作开始日期，不得以产品包装日期作为生产日期。

第一百七十八条　每批产品应当检查产量和物料平衡，确保物料平衡符合设定的限度。如有差异，必须查明原因，确认无潜在质量风险后，方可按照正常产品处理。

　　第一百七十九条　不得在同一生产操作间同时进行不同品种和规格兽药的生产操作，除非没有发生混淆或交叉污染的可能。

　　第一百八十条　在生产的每一阶段，应当保护产品和物料免受微生物和其他污染。

　　第一百八十一条　在干燥物料或产品，尤其是高活性、高毒性或高致敏性物料或产品的生产过程中，应当采取特殊措施，防止粉尘的产生和扩散。

　　第一百八十二条　生产期间使用的所有物料、中间产品或待包装产品的容器及主要设备、必要的操作室应当贴签标识或以其他方式标明生产中的产品或物料名称、规格和批号，如有必要，还应当标明生产工序。

　　第一百八十三条　容器、设备或设施所用标识应当清晰明了，标识的格式应当经企业相关部门批准。除在标识上使用文字说明外，还可采用不同的颜色区分被标识物的状态（如待验、合格、不合格或已清洁等）。

　　第一百八十四条　应当检查产品从一个区域输送至另一个区域的管道和其他设备连接，确保连接正确无误。

　　第一百八十五条　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。下次生产开始前，应当对前次清场情况进行确认。

　　第一百八十六条　应当尽可能避免出现任何偏离工艺规程或操作规程的偏差。一旦出现偏差，应当按照偏差处理操作规程执行。

第二节　防止生产过程中的污染和交叉污染

第一百八十七条　生产过程中应当尽可能采取措施，防止污染和交叉污染，如：

（一）在分隔的区域内生产不同品种的药品；

（二）采用阶段性生产方式；

（三）设置必要的气锁间和排风；空气洁净度级别不同的区域应当有压差控制；

（四）应当降低未经处理或未经充分处理的空气再次进入生产区导致污染的风险；

（五）在易产生交叉污染的生产区内，操作人员应当穿戴该区域专用的防护服；

（六）采用经过验证或已知有效的清洁和去污染操作规程进行设备清洁；必要时，应当对与物料直接接触的设备表面的残留物进行检测；

（七）采用密闭系统生产；

（八）干燥设备的进风应当有空气过滤器，排风应当有防止空气倒流装置；

（九）生产和清洁过程中应当避免使用易碎、易脱屑、易发霉器具；使用筛网时，应当有防止因筛网断裂而造成污染的措施；

（十）液体制剂的配制、过滤、灌封、灭菌等工序应当在规定时间内完成；

（十一）软膏剂、乳膏剂、凝胶剂等半固体制剂以及栓剂的中间产品应当规定贮存期和贮存条件。

第一百八十八条　应当定期检查防止污染和交叉污染的措施并评估其适用性和有效性。

第三节　生产操作

第一百八十九条　生产开始前应当进行检查，确保设备和工作场所没有上批遗留的物料、产品，设备处于已清洁及待用状态。检查结果应当有记录。

生产操作前，还应当核对物料或中间产品的名称、代码、批号和标识，确保生产所用物料或中间产品正确且符合要求。

第一百九十条　应当由配料岗位人员按照操作规程进行配料，核对物料后，精确称量或计量，并作好标识。

第一百九十一条　配制的每一物料及其重量或体积应当由他人独立进行复核或采取同等措施复核，并有复核记录。

第一百九十二条　用于同一批兽药生产的所有配料应当集中存放，并作好标识。

第一百九十三条　每批产品的每一生产阶段完成后必须由生产操作人员清场，并填写清场记录。清场记录内容包括：操作间编号、产品名称、批号、生产工序、清场日期、检查项目及结果、清场负责人及复核人签名。清场记录应当纳入批生产记录。

第一百九十四条　包装操作规程应当规定降低污染和交叉污染、混淆或差错风险的措施。

第一百九十五条　包装开始前应当进行检查，确保工作场所、包装生产线、印刷机及其他设备已处于清洁或待用状态，无上批遗留的产品或与本批产品包装无关的物料。检查结果应当有记录。

　　第一百九十六条　包装操作前，还应当检查所领用的包装材料正确无误，核对待包装产品和所用包装材料的名称、规格、数量、质量状态，且与工艺规程相符。

　　第一百九十七条　每一包装操作场所或包装生产线，应当有标识标明包装中的产品名称、规格、批号和批量的生产状态。

第一百九十八条　有数条包装线同时进行包装时，应当采取隔离或其他有效防止污染、交叉污染或混淆的措施。

第一百九十九条　产品分装、封口后应当及时贴签。

第二百条　单独打印或包装过程中在线打印、赋码的信息（如产品批号或有效期）均应当进行检查，确保其正确无误，并予以记录。如手工打印，应当增加检查频次。

第二百零一条　使用切割式标签或在包装线以外单独打印标签，应当采取专门措施，防止混淆。

第二百零二条　应当对电子读码机、标签计数器或其他类似装置的功能进行检查，确保其准确运行。检查应当有记录。

第二百零三条　包装材料上印刷或模压的内容应当清晰，不易褪色和擦除。

第二百零四条　包装期间，产品的中间控制检查应当至少包括下述内容：

（一）包装外观；

（二）包装是否完整；

（三）产品和包装材料是否正确；

（四）打印、赋码信息是否正确；

（五）在线监控装置的功能是否正常。

第二百零五条　因包装过程产生异常情况而需要重新包装产品的，必须经专门检查、调查并由指定人员批准。重新包装应当有详细记录。

　　第二百零六条　在物料平衡检查中，发现待包装产品、印刷包装材料以及成品数量有显著差异时，应当进行调查，未得出结论前，成品不得放行。

　　第二百零七条　包装结束时，已打印批号的剩余包装材料应当由专人负责全部计数销毁，并有记录。如将未打印批号的印刷包装材料退库，应当按照操作规程执行。

**第十章　质量控制与质量保证**

第一节　质量控制实验室管理

第二百零八条　质量控制实验室的人员、设施、设备和环境洁净要求应当与产品性质和生产规模相适应。

第二百零九条　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。

第二百一十条　质量控制实验室的检验人员至少应当具有药学、兽医学、生物学、化学等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考核通过上岗。

第二百一十一条　质量控制实验室应当配备兽药典、兽药质量标准、标准图谱等必要的工具书及标准品或对照品等相关的标准物质。

第二百一十二条　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方案、记录和报告；

7.仪器校准和设备使用、清洁、维护的操作规程及记录。

（二）每批兽药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，可追溯该批兽药所有相关的质量检验情况；

（三）应保存和统计（宜采用便于趋势分析的方法）相关的检验和监测数据（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，还应当保存与检验相关的其他原始资料或记录，以方便追溯查阅。

第二百一十三条　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.取样用器具；

4.样品量；

5.分样的方法；

6.存放样品容器的类型和状态；

7.实施取样后物料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取样注意事项；

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）样品应当能够代表被取样批次的产品或物料的质量状况，为监控生产过程中最重要的环节（如生产初始或结束），也可抽取该阶段样品进行检测；

（五）样品容器应当贴有标签，注明样品名称、批号、取样人、取样日期等等信息；

（六）样品应当按照被取样产品或物料规定的贮存要求保存。

第二百一十四条　物料、中间产品和产品的检验应当至少符合以下要求：

（一）企业应当确保兽药按照质量标准进行全项检验；

（二）有下列情形之一的，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《中华人民共和国兽药典》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，必要时，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。

第二百一十五条　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调查，并有相应的记录。

第二百一十六条　企业按规定保存的、用于兽药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.每批兽药均应当有留样；如果一批兽药分成数次进行包装，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兽药市售包装形式相同，大包装规格或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.每批兽药的留样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或接触观察，如发现异常，应当调查分析原因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兽药有效期后一年；

7.企业终止兽药生产或关闭的，应当告知当地兽医行政管理部门，并将留样转交受权单位保存，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兽药直接接触的包装材料均应当有留样。与兽药直接接触的包装材料（如安瓿瓶），在成品已有留样后，可不必单独留样；

2.物料的留样量应当至少满足鉴别检查的需要；

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）的留样应当至少保存至产品失效后。如果物料的有效期较短，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。

第二百一十七条　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、有资质的供应商处采购，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和首次开口日期、有效期（如有）；

（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。

第二百一十八条　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。

第二节 物料和产品放行

第二百一十九条　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。

第二百二十条　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至少包括生产商的检验报告、物料入库接收初验情况（是否合格供方、物料包装完整性和密封性的检查情况等）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）物料应当由质量管理负责人指定质量管理人员签名批准放行。

第二百二十一条　产品的放行应当至少符合以下要求：

（一）在批准放行前，应当对每批兽药进行质量评价，并确认以下各项内容：

1.已完成所有必需的检查、检验，批生产和检验记录完整；

2.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；

3.确认与该批相关的变更或偏差已按照相关规程处理完毕，包括所有必要的取样、检查、检验和审核；

4.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）兽药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）每批兽药均应当由质量管理负责人签名批准放行；

（四）兽用生物制品放行前还应当取得批签发合格证明。

第三节 持续稳定性考察

第二百二十二条　持续稳定性考察的目的是在有效期内监控已上市兽药的质量，以发现兽药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），并确定兽药能够在标示的贮存条件下，符合质量标准的各项要求。

第二百二十三条　持续稳定性考察主要针对市售包装兽药，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。

第二百二十四条　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（即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。

第二百二十五条　持续稳定性考察的时间应当涵盖兽药有效期，考察方案应当至少包括以下内容：

（一）每种规格、每个生产批量兽药的考察批次数；

（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（应当采用与兽药标示贮存条件相对应的《中华人民共和国兽药典》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。

第二百二十六条　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、每种内包装形式至少每年应当考察一个批次，除非当年没有生产。

第二百二十七条　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兽药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。

第二百二十八条　关键人员，尤其是质量管理负责人，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兽医行政管理部门审查。

第二百二十九条　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兽药造成影响，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兽医行政管理部门。

第二百三十条　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。

第四节　变更控制

第二百三十一条　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。

第二百三十二条　企业应当建立变更控制操作规程，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、设备、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。

第二百三十三条　企业可以根据变更的性质、范围、对产品质量潜在影响的程度将变更分类（如主要、次要变更）并建档。

第二百三十四条　与产品质量有关的变更由申请部门提出后，应当经评估、制定实施计划并明确实施职责，由质量管理部门审核批准后实施，变更实施应当有相应的完整记录。

第二百三十五条　改变原辅料、与兽药直接接触的包装材料、生产工艺、主要生产设备以及其他影响兽药质量的主要因素时，还应当根据风险评估对变更实施后最初至少三个批次的兽药质量进行评估。如果变更可能影响兽药的有效期，则质量评估还应当包括对变更实施后生产的兽药进行稳定性考察。

第二百三十六条　变更实施时，应当确保与变更相关的文件均已修订。

第二百三十七条　质量管理部门应当保存所有变更的文件和记录。

第五节　偏差处理

第二百三十八条　各部门负责人应当确保所有人员正确执行生产工艺、质量标准、检验方法和操作规程，防止偏差的产生。

第二百三十九条　企业应当建立偏差处理的操作规程，规定偏差的报告、记录、评估、调查、处理以及所采取的纠正、预防措施，并保存相应的记录。

第二百四十条　企业应当评估偏差对产品质量的潜在影响。质量管理部门可以根据偏差的性质、范围、对产品质量潜在影响的程度将偏差分类（如重大、次要偏差），对重大偏差的评估应当考虑是否需要对产品进行额外的检验以及产品是否可以放行，必要时，应当对涉及重大偏差的产品进行稳定性考察。

第二百四十一条　任何偏离生产工艺、物料平衡限度、质量标准、检验方法、操作规程等的情况均应当有记录，并立即报告主管人员及质量管理部门，重大偏差应当由质量管理部门会同其他部门进行彻底调查，并有调查报告。偏差调查应当包括相关批次产品的评估，偏差调查报告应当由质量管理部门的指定人员审核并签字。

第二百四十二条　质量管理部门应当保存偏差调查、处理的文件和记录。

第六节　纠正措施和预防措施

第二百四十三条　企业应当建立纠正措施和预防措施系统，对投诉、召回、偏差、自检或外部检查结果、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。纠正措施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。

第二百四十四条　企业应当建立实施纠正和预防措施的操作规程，内容至少包括：

（一）对投诉、召回、偏差、自检或外部检查结果、工艺性能和质量监测趋势以及其他来源的质量数据进行分析，确定已有和潜在的质量问题。

（二）调查与产品、工艺和质量保证系统有关的原因；

（三）确定所需采取的纠正和预防措施，防止问题的再次发生；

（四）评估纠正和预防措施的合理性、有效性和充分性；

（五）对实施纠正和预防措施过程中所有发生的变更应当予以记录；

（六）确保相关信息已传递到质量管理负责人和预防问题再次发生的直接负责人；

（七）确保相关信息及其纠正和预防措施已通过高层管理人员的评审。

第二百四十五条　实施纠正和预防措施应当有文件记录，并由质量管理部门保存。

第七节　供应商的评估和批准

第二百四十六条　质量管理部门应当对所有生产用物料的供应商进行质量评估，会同有关部门对主要物料供应商（尤其是生产商）的质量体系进行现场质量考查，并对质量评估不符合要求的供应商行使否决权。

第二百四十七条　应当建立物料供应商评估和批准的操作规程，明确供应商的资质、选择的原则、质量评估方式、评估标准、物料供应商批准的程序。

如质量评估需采用现场质量考查方式的，还应当明确考查内容、周期、考查人员的组成及资质。需采用样品小批量试生产的，还应当明确生产批量、生产工艺、产品质量标准、稳定性考察方案。

第二百四十八条　质量管理部门应当指定专人负责物料供应商质量评估和现场质量考查，被指定的人员应当具有相关的法规和专业知识，具有足够的质量评估和现场质量考查的实践经验。

第二百四十九条　现场质量考查应当核实供应商资质证明文件。应当对其人员机构、厂房设施和设备、物料管理、生产工艺流程和生产管理、质量控制实验室的设备、仪器、文件管理等进行检查，以全面评估其质量保证系统。现场质量考查应当有报告。

第二百五条　必要时，应当对主要物料供应商提供的样品进行小批量试生产，并对试生产的兽药进行稳定性考察。

第二百五十一条　质量管理部门对物料供应商的评估至少应当包括：供应商的资质证明文件、质量标准、检验报告、企业对物料样品的检验数据和报告。如进行现场质量考查和样品小批量试生产的，还应当包括现场质量考查报告，以及小试产品的质量检验报告和稳定性考察报告。

第二百五十二条　改变物料供应商，应当对新的供应商进行质量评估；改变主要物料供应商的，还需要对产品进行相关的验证及稳定性考察。

第二百五十三条　质量管理部门应当向物料管理部门分发经批准的合格供应商名单，该名单内容至少包括物料名称、规格、质量标准、生产商名称和地址、经销商（如有）名称等，并及时更新。

第二百五十四条　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。

第二百五十五条　质量管理部门应当定期对物料供应商进行评估或现场质量考查，回顾分析物料质量检验结果、质量投诉和不合格处理记录。如物料出现质量问题或生产条件、工艺、质量标准和检验方法等可能影响质量的关键因素发生重大改变时，还应当尽快进行相关的现场质量考查。

第二百五十六条　企业应当对每家物料供应商建立质量档案，档案内容应当包括供应商的资质证明文件、质量协议、质量标准、样品检验数据和报告、供应商的检验报告、供应商评估报告、定期的质量回顾分析报告等。

第八节　产品质量回顾分析

第二百五十七条　企业应当建立产品质量回顾分析操作规程，每年对所有生产的兽药按品种进行产品质量回顾分析，以确认工艺稳定可靠性，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。

企业至少应当对下列情形进行回顾分析：

（一）产品所用原辅料的所有变更，尤其是来自新供应商的原辅料；

（二）关键中间控制点及成品的检验结果以及趋势图；

（三）所有不符合质量标准的批次及其调查；

（四）所有重大偏差及变更相关的调查、所采取的纠正措施和预防措施的有效性；

（五）稳定性考察的结果及任何不良趋势；

（六）所有因质量原因造成的退货、投诉、召回及调查；

（七）当年执行法规自查情况；

（八）验证评估概述；

（九）对该产品该年度质量评估和总结。

第二百五十八条　应当对回顾分析的结果进行评估，提出是否需要采取纠正和预防措施，并及时、有效地完成整改。

第九节 投诉与不良反应报告

第二百五十九条　应当建立兽药投诉与不良反应报告制度，设立专门机构并配备专职人员负责管理。

第二百六十条　应当主动收集兽药不良反应，对不良反应应当详细记录、评价、调查和处理，及时采取措施控制可能存在的风险，并按照要求向当地兽医行政管理部门报告。

第二百六十一条　应当建立投诉操作规程，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所采取的措施，包括考虑是否有必要从市场召回兽药。

第二百六十二条　应当有专人负责进行质量投诉的调查和处理，所有投诉、调查的信息应当向质量管理负责人通报。

第二百六十三条　投诉调查和处理应当有记录，并注明所查相关批次产品的信息。

第二百六十四条　应当定期回顾分析投诉记录，以便发现需要预防、重复出现以及可能需要从市场召回兽药的问题，并采取相应措施。

第二百六十五条　企业出现生产失误、兽药变质或其他重大质量问题，应当及时采取相应措施，必要时还应当向当地兽医行政管理部门报告。

**第十一章　产品销售与召回**

第一节　原则

第二百六十六条 企业应当建立产品销售管理制度，并有销售记录。根据销售记录，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。

第二百六十七条　企业应当建立产品召回系统，必要时可迅速、有效地从市场召回任何一批存在安全隐患的产品。

第二百六十八条　因质量原因退货和召回的产品，均应当按照规定监督销毁，有证据证明退货产品质量未受影响的除外。

第二节　销售

第二百六十九条　每批产品均应当有销售记录。销售记录内容应当包括：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。

第二百七十条 产品上市销售前，应将产品生产和入库信息上传到国家兽药产品追溯系统。销售出库时，需向国家兽药产品追溯系统上传产品出库信息。

第二百七十一条 兽药的零头可直接销售，若需合箱，包装只限两个批号为一个合箱，合箱外应当标明全部批号，并建立合箱记录。

第二百七十二条　销售记录应当至少保存至兽药有效期后一年。

第三节　召回

第二百七十三条　应当制定召回操作规程，确保召回工作的有效性。

第二百七十四条　应当指定专人负责组织协调召回工作，并配备足够数量的人员。如产品召回负责人不是质量管理负责人，则应当向质量管理负责人通报召回处理情况。

第二百七十五条　召回应当随时启动，产品召回负责人应当根据销售记录迅速组织召回。

第二百七十六条　因产品存在安全隐患决定从市场召回的，应当立即向当地兽医行政管理部门报告。

第二百七十七条　已召回的产品应当有标识，并单独、妥善贮存，等待最终处理决定。

第二百七十八条　召回的进展过程应当有记录，并有最终报告。产品销售数量、已召回数量以及数量平衡情况应当在报告中予以说明。

第二百七十九条　应当定期对产品召回系统的有效性进行评估。

**第十二章　自检**

第一节　原则

第二百八十条　质量管理部门应当定期组织对企业进行自检，监控本规范的实施情况，评估企业是否符合本规范要求，并提出必要的纠正和预防措施。

第二节 自检

第二百八十一条 自检应当有计划，对机构与人员、厂房与设施、设备、物料与产品、确认与验证、文件管理、生产管理、质量控制与质量保证、产品销售与召回等项目定期进行检查。

第二百八十二条　应当由企业指定人员进行独立、系统、全面的自检，也可由外部人员或专家进行独立的质量审计。

第二百八十三条　自检应当有记录。自检完成后应当有自检报告，内容至少包括自检过程中观察到的所有情况、评价的结论以及提出纠正和预防措施的建议。有关部门和人员应立即进行整改，自检和整改情况应当报告企业高层管理人员。

第十三章 附则

第二百八十四条 本规范为兽药生产质量管理的基本要求。

第二百八十五条 本规范下列术语（按汉语拼音排序）的含义是：

（一）包装

待包装产品变成成品所需的所有操作步骤，包括分装、贴签等。但无菌生产工艺中产品的无菌灌装，以及最终灭菌产品的灌装等不视为包装。

（二）包装材料

兽药包装所用的材料，包括与药品直接接触的包装材料和容器、印刷包装材料，但不包括发运用的外包装材料。

（三）操作规程

　　经批准用来指导设备操作、维护与清洁、验证、环境控制、取样和检验等兽药生产活动的通用性文件，也称标准操作规程。

（四）产品

包括兽药的中间产品、待包装产品和成品。

（五）产品生命周期

产品从最初的研发、上市直至退市的所有阶段。

（六）成品

已完成所有生产操作步骤和最终包装的产品。

（七）重新加工

将某一生产工序生产的不符合质量标准的一批中间产品或待包装产品的一部分或全部，采用不同的生产工艺进行再加工，以符合预定的质量标准。

（八）待包装产品

尚未进行包装但已完成所有其他加工工序的产品。

（九）待验

指原辅料、包装材料、中间产品、待包装产品或成品，采用物理手段或其他有效方式将其隔离或区分，在允许用于投料生产或上市销售之前贮存、等待作出放行决定的状态。

（十）发放

指生产过程中物料、中间产品、待包装产品、文件、生产用模具等在企业内部流转的一系列操作。

（十一）复验期

原辅料、包装材料贮存一定时间后，为确保其仍适用于预定用途，由企业确定的需重新检验的日期。

（十二）返工

将某一生产工序生产的不符合质量标准的一批中间产品或待包装产品、成品的一部分或全部返回到之前的工序，采用相同的生产工艺进行再加工，以符合预定的质量标准。

（十三）放行

对一批物料或产品进行质量评价，作出批准使用或投放市场或其他决定的操作。

（十四）高层管理人员

在企业内部最高层指挥和控制企业、具有调动资源的权力和职责的人员。

（十五）工艺规程

为生产特定数量的成品而制定的一个或一套文件，包括生产处方、生产操作要求和包装操作要求，规定原辅料和包装材料的数量、工艺参数和条件、加工说明（包括中间控制）、注意事项等内容。

（十六）供应商

指物料、设备、仪器、试剂、服务等的提供方，如生产商、经销商等。

（十七）回收

在某一特定的生产阶段，将以前生产的一批或数批符合相应质量要求的产品的一部分或全部，加入到另一批次中的操作。

（十八）计算机化系统

用于报告或自动控制的集成系统，包括数据输入、电子处理和信息输出。

（十九）交叉污染

不同原料、辅料及产品之间发生的相互污染。

（二十）校准

在规定条件下，确定测量、记录、控制仪器或系统的示值（尤指称量）或实物量具所代表的量值，与对应的参照标准量值之间关系的一系列活动。

（二十一）阶段性生产方式

指在共用生产区内，在一段时间内集中生产某一产品，再对相应的共用生产区、设施、设备、工器具等进行彻底清洁，更换生产另一种产品的方式。

（二十二）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。

（二十三）警戒限度

系统的关键参数超出正常范围，但未达到纠偏限度，需要引起警觉，可能需要采取纠正措施的限度标准。

（二十四）纠偏限度

系统的关键参数超出可接受标准，需要进行调查并采取纠正措施的限度标准。

（二十五）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。

（二十六）批

经一个或若干加工过程生产的、具有预期均一质量和特性的一定数量的原辅料、包装材料或成品。为完成某些生产操作步骤，可能有必要将一批产品分成若干亚批，最终合并成为一个均一的批。在连续生产情况下，批必须与生产中具有预期均一特性的确定数量的产品相对应，批量可以是固定数量或固定时间段内生产的产品量。例如：口服或外用的固体、半固体制剂在成型或分装前使用同一台混合设备一次混合所生产的均质产品为一批；口服或外用的液体制剂以灌装（封）前经最后混合的药液所生产的均质产品为一批。

（二十七）批号

用于识别一个特定批的具有唯一性的数字和（或）字母的组合。

（二十八）批记录

用于记述每批兽药生产、质量检验和放行审核的所有文件和记录，可追溯所有与成品质量有关的历史信息。

（二十九）气锁间

设置于两个或数个房间之间（如不同洁净度级别的房间之间）的具有两扇或多扇门的隔离空间。设置气锁间的目的是在人员或物料出入时，对气流进行控制。气锁间有人员气锁间和物料气锁间。

（三十）确认

证明厂房、设施、设备能正确运行并可达到预期结果的一系列活动。

（三十一）退货

将兽药退还给企业的活动。

（三十二）文件

本规范所指的文件包括质量标准、工艺规程、操作规程、记录、报告等。

（三十三）物料

指原料、辅料和包装材料等。例如：化学药品制剂的原料是指原料药；生物制品的原料是指原材料；中药制剂的原料是指中药材、中药饮片和外购中药提取物；原料药的原料是指用于原料药生产的除包装材料以外的其他物料。

　　（三十四）物料平衡

产品或物料实际产量或实际用量及收集到的损耗之和与理论产量或理论用量之间的比较，并考虑可允许的偏差范围。

（三十五）污染

在生产、取样、包装或重新包装、贮存或运输等操作过程中，原辅料、中间产品、待包装产品、成品受到具有化学或微生物特性的杂质或异物的不利影响。

（三十六）验证

证明任何操作规程（或方法）、生产工艺或系统能够达到预期结果的一系列活动。

（三十七）印刷包装材料

指具有特定式样和印刷内容的包装材料，如印字铝箔、标签、说明书、纸盒等。

（三十八）原辅料

除包装材料之外，兽药生产中使用的任何物料。

（三十九）中间产品

指完成部分加工步骤的产品，尚需进一步加工方可成为待包装产品。

（四十）中间控制

　　也称过程控制，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节而做的各项检查。可将对环境或设备控制视作中间控制的一部分。

第二百八十六条 本规范自 年 月 日起施行。

附录1

**无菌兽药**

第一章 范围

第一条 无菌兽药是指法定兽药标准中列有无菌检查项目的制剂和原料药，包括无菌制剂和无菌原料药。

第二条 本附录适用于无菌制剂生产全过程以及无菌原料药的灭菌和无菌生产过程。

第二章 原则

第三条 无菌兽药的生产须满足其质量要求，应当最大限度降低微生物、各种微粒和热原的污染。设备、环境、生产人员的技能、所接受的培训及其工作态度是达到上述目标的关键因素，无菌兽药的生产必须严格按照设计并经验证的方法及规程进行，产品的无菌或其它质量特性绝不能只依赖于任何形式的最终处理或成品检验（包括无菌检查）。

第四条 无菌兽药按生产工艺可分为两类：采用最终灭菌工艺的为最终灭菌产品；部分或全部工序采用无菌生产工艺的为非最终灭菌产品。

第五条 无菌兽药生产的人员、设备和物料应通过气锁间进入洁净区，采用机械连续传输物料的，应当用正压气流保护并监测压差。

第六条 物料准备、产品配制和灌装或分装等操作必须在洁净区内分区域（室）进行。

第七条 应当根据产品特性、工艺和设备等因素，确定无菌兽药生产用洁净区的级别。每一步生产操作的环境都应当达到适当的动态洁净度标准，尽可能降低产品或所处理的物料被微粒或微生物污染的风险。

第三章 洁净度级别与监测

第八条 洁净区的设计必须符合相应的洁净度要求，包括达到“静态”和“动态”的标准。

第九条 无菌兽药生产所需的洁净区可分为以下4个级别：

A级：高风险操作区，如灌装区、放置胶塞桶和与无菌制剂直接接触的敞口包装容器的区域及无菌装配或连接操作的区域，应当用单向流操作台（罩）维持该区的环境状态。单向流系统在其工作区域必须均匀送风，风速为0.45 m/s，不均匀度不超过± 20%（指导值）；当单向流区域全封闭无需人员介入时，如在密闭的隔离操作器或手套箱内其风速不低于0.25 m/s。应当有数据证明单向流的状态并经过验证。

B级：指无菌配制和灌装等高风险操作A级洁净区所处的背景区域。

C级和D级：指无菌兽药生产过程中重要程度较低操作步骤的洁净区。

以上各级别空气悬浮粒子的标准规定如下表：

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 洁净度级别 | 悬浮粒子最大允许数/立方米 | | | | |
| 静态 | | | 动态(3) | |
| ≥0.5μm | ≥5.0μm(2) | ≥0.5μm | | ≥5.0μm |
| A级(1) | 3520 | / | 3520 | | / |
| B级 | 3520 | 29 | 352000 | | 2900 |
| C级 | 352000 | 2900 | 3520000 | | 29000 |
| D级 | 3520000 | 29000 | 不作规定 | | 不作规定 |

**注：**

（1）为确认A级洁净区的级别。A级洁净区空气悬浮粒子的级别为ISO 5，以≥0.5μm的悬浮粒子为限度标准。B级洁净区（静态）的空气悬浮粒子的级别为ISO 5，同时包括表中两种粒径的悬浮粒子。对于C级洁净区（静态和动态）而言，空气悬浮粒子的级别分别为ISO 7和ISO 8。对于D级洁净区（静态）空气悬浮粒子的级别为ISO 8。测试方法可参照ISO14644-1。

（2）在确认级别时，应当使用采样管较短的便携式尘埃粒子计数器，避免≥5.0μm悬浮粒子在远程采样系统的长采样管中沉降。在单向流系统中，应当采用等动力学的取样头。

（3）动态测试可在常规操作、培养基模拟灌装过程中进行，证明达到动态的洁净度级别，但培养基模拟灌装试验要求在“最差状况”下进行动态测试。

第十条 应当按以下要求对洁净区的悬浮粒子进行动态监测：

（一）根据洁净度级别和空气净化系统确认的结果及风险评估，确定取样点的位置并进行日常动态监控。

（二）在关键操作的全过程中，包括设备组装操作，应当对A级洁净区进行悬浮粒子监测。生产过程中的污染（如活生物）可能损坏尘埃粒子计数器时，应当在设备调试操作和模拟操作期间进行测试。A级洁净区监测的频率及取样量，应能及时发现所有人为干预、偶发事件及任何系统的损坏。灌装或分装时，由于产品本身产生粒子或液滴，允许灌装点≥5.0μm的悬浮粒子出现不符合标准的情况。

（三）在B级洁净区可采用与A级洁净区相似的监测系统。可根据B级洁净区对相邻A级洁净区的影响程度，调整采样频率和采样量。

（四）悬浮粒子的监测系统应当考虑采样管的长度和弯管的半径对测试结果的影响。

（五）日常监测的采样量可与洁净度级别和空气净化系统确认时的空气采样量不同。

（六）在A级洁净区和B级洁净区，连续或有规律地出现少量≥5.0µm的悬浮粒子时，应当进行调查。

（七）生产操作全部结束、操作人员撤出生产现场并经15～20分钟（指导值）自净后，洁净区的悬浮粒子应当达到表中的“静态”标准。

（八）应当按照质量风险管理的原则对C级洁净区和D级洁净区（必要时）进行动态监测。监控要求以及警戒限度和纠偏限度可根据操作的性质确定，但自净时间应当达到规定要求。

（九）应当根据产品及操作的性质制定温度、相对湿度等参数，这些参数不应对规定的洁净度造成不良影响。

第十一条 应当对微生物进行动态监测，评估无菌生产的微生物状况。监测方法有沉降菌法、定量空气浮游菌采样法和表面取样法（如棉签擦拭法和接触碟法）等。动态取样应当避免对洁净区造成不良影响。成品批记录的审核应当包括环境监测的结果。

对表面和操作人员的监测，应当在关键操作完成后进行。在正常的生产操作监测外，可在系统验证、清洁或消毒等操作完成后增加微生物监测。

洁净区微生物监测的动态标准(1)如下：

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 洁净度级别 | 浮游菌  cfu/m3 | 沉降菌（φ90mm）  cfu /4小时(2) | 表面微生物 | |
| 接触（φ55mm）  cfu /碟 | 5指手套  cfu /手套 |
| A级 | ＜1 | ＜1 | ＜1 | ＜1 |
| B级 | 10 | 5 | 5 | 5 |
| C级 | 100 | 50 | 25 | － |
| D级 | 200 | 100 | 50 | － |

注：

（1）表中各数值均为平均值。

（2）单个沉降碟的暴露时间可以少于4小时，同一位置可使用多个沉降碟连续进行监测并累积计数。

第十二条 应当制定适当的悬浮粒子和微生物监测警戒限度和纠偏限度。操作规程中应当详细说明结果超标时需采取的纠偏措施。

第十三条 无菌兽药的生产操作环境可参照表格中的示例进行选择。

|  |  |
| --- | --- |
| 洁净度级别 | 最终灭菌产品生产操作示例 |
| C级背景下的局部A级 | 高污染风险(1)的产品灌装（或灌封） |
| C级 | 1.产品灌装（或灌封）；  2.高污染风险(2)产品的配制和过滤；  3.眼用制剂、无菌软膏剂、无菌混悬剂等的配制、灌装（或灌封）；  4.直接接触兽药的包装材料和器具最终清洗后的处理。 |
| D级 | 1.轧盖；  2.灌装前物料的准备；  3.产品配制（指浓配或采用密闭系统的配制）和过滤；  4.直接接触兽药的包装材料和器具的最终清洗。 |

**注：**

（1）此处的高污染风险是指产品容易长菌、灌装速度慢、灌装用容器为广口瓶、容器须暴露数秒后方可密封等状况；

（2）此处的高污染风险是指产品容易长菌、配制后需等待较长时间方可灭菌或不在密闭系统中配制等状况。

|  |  |
| --- | --- |
| 洁净度级别 | 非最终灭菌产品的无菌生产操作示例 |
| B级背景下的A级 | 1.处于未完全密封(1)状态下产品的操作和转运，如产品灌装（或灌封）、分装、压塞、轧盖(2)等；  2.灌装前无法除菌过滤的药液或产品的配制；  3.直接接触兽药的包装材料、器具灭菌后的装配以及处于未完全密封状态下的转运和存放；  4.无菌原料药的粉碎、过筛、混合、分装。 |
| B级 | 1.处于未完全密封(1)状态下的产品置于完全密封容器内的转运；  2直接接触兽药的包装材料、器具灭菌后处于密闭容器内的转运和存放。 |
|
| C级 | 1.灌装前可除菌过滤的药液或产品的配制；  2.产品的过滤。 |
| D级 | 直接接触兽药的包装材料、器具的最终清洗、装配或包装、灭菌。 |

**注：**

（1）轧盖前产品视为处于未完全密封状态。

（2）根据已压塞产品的密封性、轧盖设备的设计、铝盖的特性等因素，轧盖操作可选择在C级或D级背景下的A级送风环境中进行。A级送风环境应当至少符合A级区的静态要求。

第四章 隔离操作技术

第十四条 高污染风险的操作宜在隔离操作器中完成。隔离操作器及其所处环境的设计，应当能够保证相应区域空气的质量达到设定标准。传输装置可设计成单门或双门，也可是同灭菌设备相连的全密封系统。

物品进出隔离操作器应当特别注意防止污染。

隔离操作器所处环境取决于其设计及应用，无菌生产的隔离操作器所处的环境至少应为D级洁净区。

第十五条 隔离操作器只有经过适当的确认后方可投入使用。确认时应当考虑隔离技术的所有关键因素，如隔离系统内部和外部所处环境的空气质量、隔离操作器的消毒、传递操作以及隔离系统的完整性。

第十六条 隔离操作器和隔离用袖管或手套系统应当进行常规监测，包括经常进行必要的检漏试验。

第五章 吹灌封技术

第十七条 用于生产非最终灭菌产品的吹灌封设备自身应装有A级空气风淋装置，人员着装应当符合A/B级洁净区的式样，该设备至少应当安装在C级洁净区环境中。在静态条件下，此环境的悬浮粒子和微生物均应当达到标准，在动态条件下，此环境的微生物应当达到标准。

用于生产最终灭菌产品的吹灌封设备至少应当安装在D级洁净区环境中。

第十八条 因吹灌封技术的特殊性，应当特别注意设备的设计和确认、在线清洁和在线灭菌的验证及结果的重现性、设备所处的洁净区环境、操作人员的培训和着装，以及设备关键区域内的操作，包括灌装开始前设备的无菌装配。

第六章 人员

第十九条 洁净区内的人数应当严加控制，检查和监督应当尽可能在无菌生产的洁净区外进行。

第二十条 凡在洁净区工作的人员（包括清洁工和设备维修工）应当定期培训，使无菌兽药的操作符合要求。培训的内容应当包括卫生和微生物方面的基础知识。未受培训的外部人员（如外部施工人员或维修人员）在生产期间需进入洁净区时，应当对他们进行特别详细的指导和监督。

第二十一条 从事动物组织加工处理的人员或者从事与当前生产无关的微生物培养的工作人员通常不得进入无菌兽药生产区，不可避免时，应当严格执行相关的人员净化操作规程。

第二十二条 从事无菌兽药生产的员工应当随时报告任何可能导致污染的异常情况，包括污染的类型和程度。当员工由于健康状况可能导致微生物污染风险增大时，应当由指定的人员采取适当的措施。

第二十三条 应当按照操作规程更衣和洗手，尽可能减少对洁净区的污染或将污染物带入洁净区。

第二十四条 工作服及其质量应当与生产操作的要求及操作区的洁净度级别相适应，其式样和穿着方式应当能够满足保护产品和人员的要求。各洁净区的着装要求规定如下：

D级洁净区：应当将头发、胡须等相关部位遮盖。应当穿合适的工作服和鞋子或鞋套。应当采取适当措施，以避免带入洁净区外的污染物。

C级洁净区：应当将头发、胡须等相关部位遮盖，应当戴口罩。应当穿手腕处可收紧的连体服或衣裤分开的工作服，并穿适当的鞋子或鞋套。工作服应当不脱落纤维或微粒。

A/B级洁净区：应当用头罩将所有头发以及胡须等相关部位全部遮盖，头罩应当塞进衣领内，应当戴口罩以防散发飞沫，必要时戴防护目镜。应当戴经灭菌且无颗粒物（如滑石粉）散发的橡胶或塑料手套，穿经灭菌或消毒的脚套，裤腿应当塞进脚套内，袖口应当塞进手套内。工作服应为灭菌的连体工作服，不脱落纤维或微粒，并能滞留身体散发的微粒。

第二十五条 个人外衣不得带入通向B级或C级洁净区的更衣室。每位员工每次进入A/B级洁净区，应当更换无菌工作服；或每班至少更换一次，但应当用监测结果证明这种方法的可行性。操作期间应当经常消毒手套，并在必要时更换口罩和手套。

第二十六条 洁净区所用工作服的清洗和处理方式应当能够保证其不携带有污染物，不会污染洁净区。应当按照相关操作规程进行工作服的清洗、灭菌，洗衣间最好单独设置。

第七章 厂房

第二十七条 洁净厂房的设计，应当尽可能避免管理或监控人员不必要的进入。B级洁净区的设计应当能够使管理或监控人员从外部观察到内部的操作。

第二十八条 为减少尘埃积聚并便于清洁，洁净区内货架、柜子、设备等不得有难清洁的部位。门的设计应当便于清洁。

第二十九条 无菌生产的A/B级洁净区内禁止设置水池和地漏。在其它洁净区内，水池或地漏应当有适当的设计、布局和维护，并安装易于清洁且带有空气阻断功能的装置以防倒灌。同外部排水系统的连接方式应当能够防止微生物的侵入。

第三十条 应当按照气锁方式设计更衣室，使更衣的不同阶段分开，尽可能避免工作服被微生物和微粒污染。更衣室应当有足够的换气次数。更衣室后段的静态级别应当与其相应洁净区的级别相同。必要时，可将进入和离开洁净区的更衣间分开设置。一般情况下，洗手设施只能安装在更衣的第一阶段。

第三十一条 气锁间两侧的门不得同时打开。可采用连锁系统或光学或（和）声学的报警系统防止两侧的门同时打开。

第三十二条 在任何运行状态下，洁净区通过适当的送风应当能够确保对周围低级别区域的正压，维持良好的气流方向，保证有效的净化能力。

应当特别保护已清洁的与产品直接接触的包装材料和器具及产品直接暴露的操作区域。

当使用或生产某些致病性、剧毒或活病毒、活细菌的物料与产品时，空气净化系统的送风和压差应当适当调整，防止有害物质外溢。必要时，生产操作的设备及该区域的排风应当作去污染处理（如排风口安装过滤器）。

第三十三条 应当能够证明所用气流方式不会导致污染风险并有记录（如烟雾试验的录像）。

第三十四条 应设送风机组故障的报警系统。应当在压差十分重要的相邻级别区之间安装压差表。压差数据应当定期记录或者归入有关文挡中。

第三十五条 轧盖会产生大量微粒，应当设置单独的轧盖区域并设置适当的抽风装置。不单独设置轧盖区域的，应当能够证明轧盖操作对产品质量没有不利影响。

第八章 设备

第三十六条 除传送带本身能连续灭菌（如隧道式灭菌设备）外，传送带不得在A/B级洁净区与低级别洁净区之间穿越。

第三十七条 生产设备及辅助装置的设计和安装，应当尽可能便于在洁净区外进行操作、保养和维修。需灭菌的设备应当尽可能在完全装配后进行灭菌。

第三十八条 无菌兽药生产的洁净区空气净化系统应当保持连续运行，维持相应的洁净度级别。因故停机再次开启空气净化系统，应当进行必要的测试以确认仍能达到规定的洁净度级别要求。

第三十九条 在洁净区内进行设备维修时，如洁净度或无菌状态遭到破坏，应当对该区域进行必要的清洁、消毒或灭菌，待监测合格方可重新开始生产操作。

第四十条 关键设备，如灭菌柜、空气净化系统和工艺用水系统等，应当经过确认，并进行计划性维护，经批准方可使用。

第四十一条 过滤器应当尽可能不脱落纤维。严禁使用含石棉的过滤器。过滤器不得因与产品发生反应、释放物质或吸附作用而对产品质量造成不利影响。

第四十二条 进入无菌生产区的生产用气体（如压缩空气、氮气，但不包括可燃性气体）均应经过除菌过滤，应当定期检查除菌过滤器和呼吸过滤器的完整性。

第九章 消毒

第四十三条 应当按照操作规程对洁净区进行清洁和消毒。一般情况下，所采用消毒剂的种类应当多于一种。不得用紫外线消毒替代化学消毒。应当定期进行环境监测，及时发现耐受菌株及污染情况。

第四十四条 应当监测消毒剂和清洁剂的微生物污染状况，配制后的消毒剂和清洁剂应当存放在清洁容器内，存放期不得超过规定时限。A/B级洁净区应当使用无菌的或经无菌处理的消毒剂和清洁剂。

第四十五条 必要时，可采用熏蒸或其他方法降低洁净区内卫生死角的微生物污染，应当验证熏蒸剂的残留水平。

第十章 生产管理

第四十六条 生产的每个阶段（包括灭菌前的各阶段）应当采取措施降低污染。

第四十七条 无菌生产工艺的验证应当包括培养基模拟灌装试验。

应当根据产品的剂型、培养基的选择性、澄清度、浓度和灭菌的适用性选择培养基。应当尽可能模拟常规的无菌生产工艺，包括所有对无菌结果有影响的关键操作，及生产中可能出现的各种干预和最差条件。

培养基模拟灌装试验的首次验证，每班次应当连续进行3次合格试验。空气净化系统、设备、生产工艺及人员重大变更后，应当重复进行培养基模拟灌装试验。培养基模拟灌装试验通常应当按照生产工艺每班次半年进行1次，每次至少一批。

培养基灌装容器的数量应当足以保证评价的有效性。批量较小的产品，培养基灌装的数量应当至少等于产品的批量。培养基模拟灌装试验的目标是零污染，应当遵循以下要求：

（一）灌装数量少于5000支时，不得检出污染品。

（二）灌装数量在5000至10000支时：

1.有1支污染，需调查，可考虑重复试验；

2.有2支污染，需调查后，进行再验证。

（三）灌装数量超过10000支时：

1.有1支污染，需调查；

2.有2支污染，需调查后，进行再验证。

（四）发生任何微生物污染时，均应当进行调查。

第四十八条 应当采取措施保证验证不能对生产造成不良影响。

第四十九条 无菌原料药精制、无菌兽药配制、直接接触兽药的包装材料和器具等最终清洗、A/B级洁净区内消毒剂和清洁剂配制的用水应当符合注射用水的质量标准。

第五十条 必要时，应当定期监测制药用水的细菌内毒素，保存监测结果及所采取纠偏措施的相关记录。

第五十一条 当无菌生产正在进行时，应当特别注意减少洁净区内的各种活动。应当减少人员走动，避免剧烈活动散发过多的微粒和微生物。由于所穿工作服的特性，环境的温湿度应当保证操作人员的舒适性。

第五十二条 应当尽可能减少物料的微生物污染程度。必要时，物料的质量标准中应当包括微生物限度、细菌内毒素或热原检查项目。

第五十三条 洁净区内应当避免使用易脱落纤维的容器和物料；在无菌生产的过程中，不得使用此类容器和物料。

第五十四条 应当采取各种措施减少最终产品的微粒污染。

第五十五条 最终清洗后包装材料、容器和设备的处理应当避免被再次污染。

第五十六条 应当尽可能缩短包装材料、容器和设备的清洗、干燥和灭菌的间隔时间以及灭菌至使用的间隔时间。应当建立规定贮存条件下的间隔时间控制标准。

第五十七条 应当尽可能缩短药液从开始配制到灭菌（或除菌过滤）的间隔时间。应当根据产品的特性及贮存条件建立相应的间隔时间控制标准。

第五十八条 应当根据所用灭菌方法的效果确定灭菌前产品微生物污染水平的监控标准，并定期监控。必要时，还应当监控热原或细菌内毒素。

第五十九条 无菌生产所用的包装材料、容器、设备和任何其它物品都应当灭菌，并通过双扉灭菌柜进入无菌生产区，或以其它方式进入无菌生产区，但应当避免引入污染。

第六十条 除另有规定外，无菌兽药批次划分的原则：

（一）大（小）容量注射剂以同一配液罐最终一次配制的药液所生产的均质产品为一批；同一批产品如用不同的灭菌设备或同一灭菌设备分次灭菌的，应当可以追溯；

（二）粉针剂以一批无菌原料药在同一连续生产周期内生产的均质产品为一批；

（三）冻干产品以同一批配制的药液使用同一台冻干设备在同一生产周期内生产的均质产品为一批；

（四）眼用制剂、软膏剂、乳剂和混悬剂等以同一配制罐最终一次配制所生产的均质产品为一批。

第十一章 灭菌工艺

第六十一条 无菌兽药应当尽可能采用加热方式进行最终灭菌，最终灭菌产品中的微生物存活概率（即无菌保证水平，SAL）不得高于10-6。采用湿热灭菌方法进行最终灭菌的，通常标准灭菌时间F0值应当大于8分钟，流通蒸汽处理不属于最终灭菌。

对热不稳定的产品，可采用无菌生产操作或过滤除菌的替代方法。

第六十二条 可采用湿热、干热、离子辐射、环氧乙烷或过滤除菌的方式进行灭菌。每一种灭菌方式都有其特定的适用范围，灭菌工艺必须与注册批准的要求相一致，且应当经过验证。

第六十三条 任何灭菌工艺在投入使用前，必须采用物理检测手段和生物指示剂，验证其对产品或物品的适用性及所有部位达到了灭菌效果。

第六十四条 应当定期对灭菌工艺的有效性进行再验证（每年至少一次）。设备重大变更后，须进行再验证。应当保存再验证记录。

第六十五条 所有的待灭菌物品均须按规定的要求处理，以获得良好的灭菌效果，灭菌工艺的设计应当保证符合灭菌要求。

第六十六条 应当通过验证确认灭菌设备腔室内待灭菌产品和物品的装载方式。

第六十七条 应当按照供应商的要求保存和使用生物指示剂，并通过阳性对照试验确认其质量。

使用生物指示剂时，应当采取严格管理措施，防止由此所致的微生物污染。

第六十八条 应当有明确区分已灭菌产品和待灭菌产品的方法。每一车（盘或其它装载设备）产品或物料均应贴签，清晰地注明品名、批号并标明是否已经灭菌。必要时，可用湿热灭菌指示带加以区分。

第六十九条 每一次灭菌操作应当有灭菌记录，并作为产品放行的依据之一。

第十二章 灭菌方法

第七十条 热力灭菌通常有湿热灭菌和干热灭菌，应当符合以下要求：

（一）在验证和生产过程中，用于监测或记录的温度探头与用于控制的温度探头应当分别设置，设置的位置应当通过验证确定。每次灭菌均应记录灭菌过程的时间-温度曲线。

采用自控和监测系统的，应当经过验证，保证符合关键工艺的要求。自控和监测系统应当能够记录系统以及工艺运行过程中出现的故障，并有操作人员监控。应当定期将独立的温度显示器的读数与灭菌过程中记录获得的图谱进行对照。

（二）可使用化学或生物指示剂监控灭菌工艺，但不得替代物理测试。

（三）应当监测每种装载方式所需升温时间，且从所有被灭菌产品或物品达到设定的灭菌温度后开始计算灭菌时间。

（四）应当有措施防止已灭菌产品或物品在冷却过程中被污染。除非能证明生产过程中可剔除任何渗漏的产品或物品，任何与产品或物品相接触的冷却用介质（液体或气体）应当经过灭菌或除菌处理。

第七十一条 湿热灭菌应当符合以下要求：

（一）湿热灭菌工艺监测的参数应当包括灭菌时间、温度或压力。

腔室底部装有排水口的灭菌柜，必要时应当测定并记录该点在灭菌全过程中的温度数据。灭菌工艺中包括抽真空操作的，应当定期对腔室作检漏测试。

（二）除已密封的产品外，被灭菌物品应当用合适的材料适当包扎，所用材料及包扎方式应当有利于空气排放、蒸汽穿透并在灭菌后能防止污染。在规定的温度和时间内，被灭菌物品所有部位均应与灭菌介质充分接触。

第七十二条 干热灭菌符合以下要求：

（一）干热灭菌时，灭菌柜腔室内的空气应当循环并保持正压，阻止非无菌空气进入。进入腔室的空气应当经过高效过滤器过滤，高效过滤器应当经过完整性测试。

（二）干热灭菌用于去除热原时，验证应当包括细菌内毒素挑战试验。

（三）干热灭菌过程中的温度、时间和腔室内、外压差应当有记录。

第七十三条 辐射灭菌应当符合以下要求：

（一）经证明对产品质量没有不利影响的，方可采用辐射灭菌。辐射灭菌应当符合《中华人民共和国兽药典》和注册批准的相关要求。

（二）辐射灭菌工艺应当经过验证。验证方案应当包括辐射剂量、辐射时间、包装材质、装载方式，并考察包装密度变化对灭菌效果的影响。

（三）辐射灭菌过程中，应当采用剂量指示剂测定辐射剂量。

（四）生物指示剂可作为一种附加的监控手段。

（五）应当有措施防止已辐射物品与未辐射物品的混淆。在每个包装上均应有辐射后能产生颜色变化的辐射指示片。

（六）应当在规定的时间内达到总辐射剂量标准。

（七）辐射灭菌应当有记录。

第七十四条 环氧乙烷灭菌应当符合以下要求：

（一）环氧乙烷灭菌应当符合《中华人民共和国兽药典》和注册批准的相关要求。

（二）灭菌工艺验证应当能够证明环氧乙烷对产品不会造成破坏性影响，且针对不同产品或物料所设定的排气条件和时间，能够保证所有残留气体及反应产物降至设定的合格限度。

（三）应当采取措施避免微生物被包藏在晶体或干燥的蛋白质内，保证灭菌气体与微生物直接接触。应当确认被灭菌物品的包装材料的性质和数量对灭菌效果的影响。

（四）被灭菌物品达到灭菌工艺所规定的温、湿度条件后，应当尽快通入灭菌气体，保证灭菌效果。

（五）每次灭菌时，应当将适当的、一定数量的生物指示剂放置在被灭菌物品的不同部位，监测灭菌效果，监测结果应当纳入相应的批记录。

（六）每次灭菌记录的内容应当包括完成整个灭菌过程的时间、灭菌过程中腔室的压力、温度和湿度、环氧乙烷的浓度及总消耗量。应当记录整个灭菌过程的压力和温度，灭菌曲线应当纳入相应的批记录。

（七）灭菌后的物品应当存放在受控的通风环境中，以便将残留的气体及反应产物降至规定的限度内。

第七十五条 非最终灭菌产品的过滤除菌应当符合以下要求：

（一）可最终灭菌的产品不得以过滤除菌工艺替代最终灭菌工艺。如果兽药不能在其最终包装容器中灭菌，可用0.22μm（更小或相同过滤效力）的除菌过滤器将药液滤入预先灭菌的容器内。由于除菌过滤器不能将病毒或支原体全部滤除，可采用热处理方法来弥补除菌过滤的不足。

（二）应当采取措施降低过滤除菌的风险。宜安装第二只已灭菌的除菌过滤器再次过滤药液，最终的除菌过滤滤器应当尽可能接近灌装点。

（三）除菌过滤器使用后，必须采用适当的方法立即对其完整性进行检查并记录。常用的方法有起泡点试验、扩散流试验或压力保持试验。

（四）过滤除菌工艺应当经过验证，验证中应当确定过滤一定量药液所需时间及过滤器二侧的压力。任何明显偏离正常时间或压力的情况应当有记录并进行调查，调查结果应当归入批记录。

（五）同一规格和型号的除菌过滤器使用时限应当经过验证，一般不得超过一个工作日。

第十三章 无菌兽药的最终处理

第七十六条 小瓶压塞后应当尽快完成轧盖，轧盖前离开无菌操作区或房间的，应当采取适当措施防止产品受到污染。

第七十七条 无菌兽药包装容器的密封性应当经过验证，避免产品遭受污染。

熔封的产品（如玻璃安瓿或塑料安瓿）应当作100%的检漏试验，其它包装容器的密封性应当根据操作规程进行抽样检查。

第七十八条 在抽真空状态下密封的产品包装容器，应当在预先确定的适当时间后，检查其真空度。

第七十九条 应当逐一对无菌兽药的外部污染或其它缺陷进行检查。如采用灯检法，应当在符合要求的条件下进行检查，灯检人员连续灯检时间不宜过长。应当定期检查灯检人员的视力。如果采用其它检查方法，该方法应当经过验证，定期检查设备的性能并记录。

第十四章 质量控制

第八十条 无菌检查的取样计划应当根据风险评估结果制定，样品应当包括微生物污染风险最大的产品。无菌检查样品的取样至少应当符合以下要求：

（一）无菌灌装产品的样品必须包括最初、最终灌装的产品以及灌装过程中发生较大偏差后的产品；

（二）最终灭菌产品应当从可能的灭菌冷点处取样；

（三）同一批产品经多个灭菌设备或同一灭菌设备分次灭菌的，样品应当从各个/次灭菌设备中抽取。

第十五章 术语

第八十一条 下列术语含义是：

（一）吹灌封设备

指将热塑性材料吹制成容器并完成灌装和密封的全自动机器，可连续进行吹塑、灌装、密封（简称吹灌封）操作。

（二）动态

指生产设备按预定的工艺模式运行并有规定数量的操作人员在现场操作的状态。

（三）单向流

指空气朝着同一个方向，以稳定均匀的方式和足够的速率流动。单向流能持续清除关键操作区域的颗粒。

（四）隔离操作器

指配备B级（ISO 5级）或更高洁净度级别的空气净化装置，并能使其内部环境始终与外界环境（如其所在洁净室和操作人员）完全隔离的装置或系统。

（五）静态

指所有生产设备均已安装就绪，但没有生产活动且无操作人员在场的状态。

（六）密封

指将容器或器具用适宜的方式封闭，以防止外部微生物侵入。

附录2

**非无菌兽药**

第一章　范围

第一条 非无菌兽药是指法定兽药标准中未列有无菌检查项目的制剂。

第二条 非无菌兽药必须遵守兽药生产质量管理规范中主体部分的全部要求，本附录对适用于非无菌制剂生产过程中需要特殊强调的部分进行明确。

第二章　原则

第三条 非无菌兽药按生产环境要求可分为三类：

第一类 为生产环境需符合D级洁净区要求的剂型。主要有：片剂、颗粒剂、胶囊剂、丸剂、栓剂、口服溶液剂、膏剂、酊剂、浸膏剂与流浸膏剂等剂型生产的暴露工序。

第二类 为生产环境需符合一般生产区要求，门窗应能密闭，并有除尘净化设施或除尘、排湿、排风、降温等设施，人员、物料进出及生产操作和各项卫生管理措施应参照洁净区管理的剂型。主要有：粉剂、预混剂、散剂等及第一类剂型的一般生产工序，蚕用溶液剂、蚕用胶囊剂参照此类管理。

第三类 为生产所用物料具有较强刺激性、挥发性或易燃易爆性质，需要加强通风、不能在密闭车间内生产的剂型。主要有：外用杀虫剂、环境用消毒剂等。

第四条 非无菌兽药的生产须满足其质量和预定用途的要求。

第五条 非无菌兽药批次划分原则：

（一）固体、半固体制剂：在成型或分装前使用同一台混合设备一次混合量所生产的均质产品为一批。

（二）液体制剂：以灌装（封）前经最后混合的药液所生产的均质产品为一批。

第三章　非无菌兽药的通用要求

第六条 非无菌兽药所使用的原料，应当符合兽药标准、药品标准或其它有关标准。

第七条 非无菌兽药所使用的辅料（外用杀虫剂、环境用消毒剂等除外），应当符合兽药标准、药品标准或其它有关标准。

第八条 非无菌兽药所使用的与兽药直接接触的包装材料应与产品的预期用途相适应，并以风险评估为基础进行确定，不得对兽药质量产生不良影响。

第九条 产品上直接印字所用油墨应当符合食用标准要求，可能会与产品接触的润滑油也应采用食用级。

第十条 直接接触兽药的包装材料最终处理的暴露工序洁净度级别应与其兽药生产环境相同。

第十一条 非无菌兽药生产、仓储区应避免啮齿动物、鸟类、昆虫和其他害虫的侵害，并建立虫害控制程序。

第十二条 产尘操作间（如干燥物料或产品的取样、称量、混合、包装等操作间）应当保持相对负压或采取专门的措施，防止粉尘扩散、避免交叉污染并便于清洁。

第十三条 产尘量大的洁净室（区）经捕尘处理仍不能避免交叉污染时，其空气净化系统不得利用回风。

第十四条 干燥设备的进风应当有空气过滤器，进风的洁净度应与兽药生产要求相同，排风应当有防止空气倒流装置。

第十五条 膏剂、栓剂等剂型生产配制和灌装的生产设备、管道应方便清洗和消毒。

第十六条 有微生物限度检查要求的产品，其生产配料工艺用水及直接接触兽药的设备、器具和包装材料最后一次洗涤用水应符合纯化水质量标准。

第十七条 无微生物限度检查要求的产品，其工艺用水及直接接触兽药的设备、器具和包装材料最后一次洗涤用水应符合饮用水质量标准。

第十八条 生产过程中应避免使用易碎、易脱屑、易长霉的器具、洁具；使用筛网时应有防止因筛网断裂而造成污染的措施。

第十九条 液体制剂的配制、滤过、灌封、灭菌等过程应在规定时间内完成。

第二十条 非无菌兽药生产过程中的中间产品应规定储存期和储存条件。

第四章　粉剂、预混剂、散剂的生产要求

第二十一条 鼓励粉剂、预混剂、散剂生产线从投料到分装尽可能具备生产过程自动化控制，并采用相对密闭式生产工艺。

第二十二条 散剂车间工艺设计应从中药材拣选、清洗、干燥、粉碎等前处理工序开始，并根据中药材炮制、提取的需要，设置相应的功能区，配置相应设备。

第二十三条 粉剂、预混剂可共用生产线，但应与散剂生产线分开（由中药提取物制成的散剂除外）。

第二十四条 生产车间应当按照生产工序及设备、工艺进行合理布局，干湿功能区相对分离，以减少污染。单个生产车间使用面积不少于500平方米。中药材仓库应独立设置，其有效使用面积不少于500平方米，并配置相应的防潮、通风、防霉等设施。

第二十五条 粉剂、预混剂、散剂车间应设置独立的中央除尘系统，在粉尘产生点配备有效除尘装置，称量、投料等操作应在单独除尘控制间中进行。中药粉碎应设置独立除尘及捕尘设施。生产区域粉尘浓度应达到环保和安全生产要求。

第二十六条 最终混合设备容积：粉剂、中药提取物制成的散剂不小于1立方米，散剂不小于2立方米，预混剂不小于3立方米。混合设备应具备良好的混合性能，混合、干燥、粉碎、暂存、主要输送管道等与物料直接接触的设施设备内表层，均应使用具有较强抗腐蚀性能的材质，并在设备确认时进行检查。

第二十七条 分装工序应根据产品特性，配置符合各类制剂装量控制要求的自动上料、分装、密封等自动化联动设备，并配置适宜的装量监控装置。

第二十八条 应根据设备、设施等不同情况，配置相适应的清洗系统（设施），应能保证清洗后的药物残留对下批产品的影响控制在10ppm以下。

第五章　全发酵制剂的生产要求

第二十九条 本要求适用于采用传统发酵工艺生产的兽药制剂，从生产用菌种取得开始，到发酵产品收获、干燥、混合和分装的生产过程。在发酵生产结束前的生产过程中，应当采取措施防止微生物污染。

第三十条 发酵工艺控制应当重点考虑以下内容：

（一）工作菌种的维护；

（二）接种和扩增培养的控制；

（三）发酵过程中关键工艺参数的监控；

（四）菌体生长、产率的监控；

（五）收集和纯化工艺过程需保护兽药不受污染；

（六）在适当的生产阶段进行微生物污染监控。

第三十一条 菌种维护和记录保存：

（一）只有经授权的人员方能进入菌种存放的场所；

（二）菌种的贮存条件应当能够保持菌种生长能力达到要求水平，并防止污染；

（三）菌种的使用和贮存条件应当有记录；

（四）应当对菌种定期监控，以确定其适用性；

（五）必要时应当进行菌种鉴别。

第三十二条 菌种培养或发酵：

（一）在无菌操作条件下添加细胞基质、培养基、缓冲液和气体，应当采用密闭或封闭系统。初始容器接种、转种或加料（培养基、缓冲液）使用敞口容器操作的，应当有控制措施避免污染；

（二）当微生物污染对兽药质量有影响时，敞口容器的操作应当在适当的控制环境下进行；

（三）操作人员应当穿着适宜的工作服，并在处理培养基时采取特殊的防护措施；

（四）应当对关键工艺参数（如温度、pH值、搅拌速度、通气量、压力）进行监控，保证与规定的工艺一致。必要时，还应当对菌体生长、产率进行监控；

（五）必要时，发酵设备应当清洁、消毒或灭菌；

（六）菌种培养基使用前应当灭菌；

（七）应当制定监测各工序微生物污染的操作规程，并规定所采取的措施，包括评估微生物污染对产品质量的影响，确定消除污染使设备恢复到正常的生产条件。处理被污染的生产物料时，应当对发酵过程中检出的外源微生物进行鉴别，必要时评估其对产品质量的影响；

（八）应当保存所有微生物污染和处理的记录；

（九）更换品种生产时，应当对清洁后的共用设备进行必要的检测，将交叉污染的风险降低到最低程度。

第三十三条 收获、干燥、混合和分装：

（一）收获工序应当通过厂房、设施和设备等的设计，将污染风险降低到最低程度；

（二）收获步骤应当制定相应的操作规程，采取措施减少产品的降解和污染，保证所得产品具有持续稳定的质量；

（三）收获、干燥、混合和分装工序应尽可能采用生产过程自动化控制，并采用相对密闭式生产工艺；

（四）干燥、混合和分装工序应设置除尘系统，在粉尘产生点配备有效除尘装置。

第三十四条 下列术语含义是：

传统发酵：指利用自然界存在的微生物或用传统方法（如辐照或化学诱变）改良的微生物来生产兽药的工艺。

第六章　外用杀虫剂、环境用消毒剂的生产要求

第三十五条 外用杀虫剂、环境用消毒剂车间在选址上应注意远离其他兽药制剂生产线，并处于常年下风口位置。

第三十六条 外用杀虫剂、环境用消毒剂车间的厂房建筑、设施需符合本规范要求，可采用耐腐蚀材料建设。

第三十七条 应根据产品特性，配置良好的通风条件以及避免环境污染的设施。

第三十八条 外用杀虫剂、环境用消毒剂的生产设备应耐腐蚀，不与兽药发生化学变化。

第三十九条 水产、蚕用及蜂用相关杀虫剂、环境用消毒剂的生产条件原则上应遵循本章的要求，相关产品杀虫剂、环境用消毒剂的生产设备原则上不能共用。

第四十条 外用杀虫剂、环境用消毒剂生产所使用的原辅料应优先选用兽药标准、药品标准收载的品种。如兽药标准、药品标准未收载的，可选用化工级及其他标准，但不得对兽药质量产生不良影响。

第四十一条 外用杀虫剂、环境用消毒剂生产所使用的与兽药直接接触的包装材料，应注意不能与产品发生化学反应，不得对兽药质量产生不良影响。

第四十二条 外用杀虫剂、环境用消毒剂原辅料及成品的贮存，应符合相关物料管理的要求，并注意在避光、通风条件下存放。

附录3

**兽用生物制品**

第一章　总则

第一条  兽用生物制品系指以天然或人工改造的微生物、寄生虫、生物毒素或生物组织及代谢产物等为材料，采用生物学、分子生物学或生物化学、生物工程等相应技术制成，用于预防、治疗、诊断动物疫病或改变动物生产性能的制品。

第二条   本附录所指兽用生物制品（以下简称制品）是除动物体外疫病诊断或免疫监测试剂外的其他所有制品。

第三条   制品的生产和质量控制应当符合本附录要求和国家相关规定。

第四条   制品生产应对原辅材料、生产过程和中间产品等进行控制。生产涉及活的微生物时，应采取有效的防护措施，确保生物安全。

第二章　人员

第五条 生产管理和质量管理部门负责人应当至少具有兽医、生物学、免疫学、微生物学等相关专业本科学历或中级专业技术职称，并具有三年以上生产、质量管理工作经历。

第六条 从事制品生产、质量检验、质量控制及相关岗位的人员均应根据其生产的制品和所从事的岗位进行相关专业知识、岗位操作、生物安全和生产安全要求的培训和考核。

第七条 应当根据生产和检验所涉及病原微生物安全风险评估的结果，对生产、维修、检验、动物饲养的操作人员、涉及人畜共患病疫苗的生产和管理人员进行定期专项体检，并接种相应的疫苗。

第八条 生产期间，未采用规定的去污染措施，生产人员不得由操作活微生物或动物的区域进入到操作其他制品或微生物的区域。

第九条 与生产无关的人员不得进入生产控制区，如需进入时须经过批准。

第十条   从事生产操作的人员应当与动物饲养人员分开，不得兼任。

第三章　厂房与设备

第十一条 制品生产环境的空气洁净度级别应当与产品和生产操作相适应。适用时，应与附录一无菌药品中非最终灭菌产品的相关规定一致。制品生产操作应当在符合下表中规定的相应级别的洁净区内进行，未列出的操作可参照下表在适当级别的洁净区内进行：

|  |  |
| --- | --- |
| 洁净度级别 | 制品生产操作示例 |
| B级背景下的局部A级 | 细胞的制备、半成品制备中的接种、收获及灌装前不经除菌过滤制品的混合、配制、分装(灌封)、冻干、加塞；在暴露情况下添加稳定剂、佐剂、灭活剂等。 |
| C级 | 半成品制备中的培养过程，包括细胞的培养、接种后鸡胚的孵化、细菌培养及灌装前需经除菌过滤制品、配制、精制、除菌过滤、超滤等。 |
| D级 | 可通过密闭管道对接添加且可在线灭菌、无暴露环节的；鸡胚的孵化、溶液或稳定剂的配制与灭菌、血清等的提取、合并、非低温提取、分装前的巴氏消毒、轧盖及制品最终容器的精洗、消毒等；发酵培养密闭系统与环境（暴露部分需无菌操作）。 |

第十二条 各类制品生产过程中涉及一、二类病原微生物操作，其空气净化系统等设施还应符合《兽用疫苗生产企业生物安全三级防护标准》或其它特殊要求。

第十三条 生产过程中使用某些特定活生物体阶段，要求设备专用，并在隔离或封闭系统内进行。

第十四条 操作一、二类病原微生物、人畜共患病病原微生物、芽孢菌以及特定微生物（如高致病性禽流感灭活疫苗生产用毒株）应在专门的厂房内（独立建筑物）进行，其生产设备须专用，并有符合相应规定的防护措施和消毒灭菌、防散毒设施。对生产操作结束后的污染物品应在原位消毒、灭菌后，方可移出生产区。

第十五条 如设备专用于生产孢子形成体，当加工处理一种制品时应集中生产。在某一设施或一套设施中分期轮换生产芽胞菌制品时，在规定时间内只能生产一种制品。

第十六条 制品的生产应避免厂房与设施对原材料、中间体和成品的潜在污染。

第十七条 生产用菌毒种子批和细胞库，应在规定储存条件下，专库存放，专人管理。

第十八条 以动物血、血清或脏器、组织为原料生产的制品必须使用专用设备，专线生产。

第十九条 使用密闭系统生物发酵罐生产的制品可以在同一区域同时生产，如细菌发酵、细胞悬浮培养、单克隆抗体和重组DNA产品等。

第二十条 各种灭活疫苗（包括重组DNA产品）、类毒素及细胞提取物的半成品的生产可以交替使用同一生产区，在其灭活或消毒后可以交替使用同一灌装间和灌装、冻干设施，但必须在一种制品生产、分装或冻干后进行有效的清洁和消毒，清洁消毒效果应定期验证。

第二十一条 操作有致病作用的微生物应在专门的区域内进行，并保持绝对负压。

第二十二条 有菌（毒）操作区与无菌（毒）操作区应有各自独立的空气净化系统。来自病原体操作区的空气不得再循环或仅在同一区内再循环。一、二类病原微生物及特殊病原微生物生产操作区的空气净化系统应符合《兽用疫苗生产企业生物安全三级防护标准》要求。

第二十三条 用于加工处理活生物体的生产操作区和设备应便于清洁和去除污染，能耐受熏蒸消毒。

第二十四条 制品生产过程中产生的污水、废弃物等应具有相应处理设施，进行无害化处理。

第二十五条　生产用注射用水应在制备后6小时内使用；制备后4小时内灭菌72小时内使用，或者在80℃以上保温、65℃以上保温循环或 4℃以下存放。

第二十六条 管道系统、阀门和通气过滤器应便于清洁和灭菌，封闭性容器（如发酵罐）应用蒸汽灭菌。

第二十七条 生产过程中污染病原体的物品和设备均要与未用过的灭菌物品和设备分开，并有明显标志。

第二十八条 在生产过程中，如需要称量某些添加剂或成分（如缓冲液），可在生产区域内划区存放少量物料。

第二十九条 洁净区内设置的冷库和恒温室，应当采取有效的隔离和防止污染的措施，避免对生产操作区造成污染。

第四章　动物房及相关事项

第三十条 制品的生产用动物房、检验用动物房和制品生产车间应当分开设置，且各为独立建筑物。检验用动物房应设置安全检验、免疫接种和强毒攻击区。动物房的设计、建造及动物饲养管理等，应当符合国家标准和实验动物管理的相关规定。

第三十一条 应当对生产及检验用动物的健康状况进行监控并有相应详细记录，内容至少包括动物来源、动物繁殖和饲养条件、动物健康情况等。动物饲养管理等应当符合国家实验动物管理的相关规定。

第三十二条 生产和检验用动物应当符合《中华人民共和国兽药典》的要求。

第五章　物料

第三十三条 物料应符合《中国兽药典》和制品规程标准、包装材料标准和其他有关标准，不对制品质量产生不良影响。

第三十四条 应从合法或符合规定条件的单位购进物料，并按规定入库。

第三十五条 待验、合格、不合格物料应严格管理，有易于识别的明显标志和防止混淆的措施，并建立物料流转帐卡。

第三十六条 不合格的物料应专区存放，并按有关规定及时处理。

第三十七条 对温、湿度或其他条件有特殊要求的物料、半成品和成品，应在规定条件下储存。

第三十八条 固体原料和液体原料应分开储存，储存挥发性物料时，应有避免污染其他物料的措施。

第三十九条 应按规定对菌毒种进行验收、储存、保管、使用和销毁。

第四十条 生产用动物源性原材料的来源应有详细记录。

第四十一条 用于活疫苗生产的鸡胚应为SPF级。

第四十二条 易燃、易爆、毒性药品和其他危险品等应严格按照国家规定进行验收、储存、保管、使用和销毁。

第四十三条 应按规定的使用期限储存物料，期满后应按规定复验；储存期内如有特殊情况应及时复验。

第四十四条 印有与标签内容相同的包装物，应按标签管理。

第四十五条 标签和说明书应经企业质量管理部门核对无误后印制、发放和使用。

第四十六条 标签和说明书应按品种、规格专柜（库）存放，按批包装指令发放，按实际需要量领取。

第四十七条 标签应计数发放，使用数、残损数及剩余数之和应与领用数相符。

第四十八条 印有批号的残损标签、剩余标签和包装物应由专人负责计数销毁。

第四十九条 应建立生产用菌毒种的种子批系统，并符合要求。

第五十条 应根据制品工艺规程选用工艺用水，工艺用水应符合质量标准。

第五十一条 生产和检定用细胞需建立完善的细胞库系统（基础细胞库和生产细胞库）。细胞库系统的建立、维护和检定应当符合《中华人民共和国兽药典》的要求。

第五十二条 生产和检定用菌毒种应当建立完善的种子批系统（原始种子批、基础种子批和生产种子批）。菌毒种种子批系统的建立、维护、保存和检定应当符合《中华人民共和国兽药典》的要求。应当通过连续批次产品的一致性确认种子批、细胞库的适用性。种子批和细胞库建立、保存和使用的方式，应当能够避免污染或变异的风险。

第五十三条 种子批或细胞库和成品之间的传代数目（倍增次数、传代次数）应当与已批准注册资料中的规定一致，不应随生产规模变化而改变。

第五十四条 应当在适当受控环境下建立种子批和细胞库，以保护种子批、细胞库以及操作人员。在建立种子批和细胞库的过程中，操作人员不得在同一区域同时处理不同活性或具有传染性的物料（如病毒、细菌、细胞）。

第五十五条 种子批与细胞库的来源、制备、贮存及其稳定性和复苏情况应当有记录。储藏容器应当在适当温度下保存，并有明确的标签。冷藏库的温度应当有连续记录，液氮贮存条件应当有适当的监测。任何偏离贮存条件的情况及纠正措施都应记录。库存台帐应当长期保存。

第五十六条 不同种子批或细胞库的贮存方式应当能够防止差错、混淆或交叉污染。生产用种子批、细胞库应当在规定的贮存条件下在不同地点分别保存，避免丢失。

第五十七条 在贮存期间，基础种子批储存条件应不低于生产种子批储存条件；基础细胞库储存条件应不低于生产细胞库的储存条件。一旦取出使用，不得再返回库内贮存。

第六章　生产管理

第五十八条 生产企业应按照制品规程制定生产工艺规程、标准操作规程，并不得任意更改。如需更改，应按有关规定办理相关手续。

第五十九条 原辅料、中间产品的检验周期较长时，除灭活检验外，允许检验完成前投入使用，但只有全部检验结果符合标准时，成品才能放行。

第六十条 应当按照《中华人民共和国兽药典》中的“兽用生物制品的组批与分装规定”对制品分批并编制批号。

第六十一条 向发酵罐或其它容器中加料或从中取样时，应当检查并确保管路连接正确，并在严格控制的条件下进行，确保不发生污染和差错。

第六十二条 应当对产品的离心或混合操作采取隔离措施，防止操作过程中产生的悬浮微粒导致的活性微生物扩散。

第六十三条 培养基宜在线灭菌。向发酵罐或反应罐中通气以及添加培养基、酸、碱、消泡剂等成分所使用的过滤器宜在线灭菌。

第六十四条 应当采用经过验证的工艺进行病毒去除或灭活处理，操作过程中应当采取措施防止已处理的产品被再次污染。

第六十五条 使用烈性传染病病原、人兽共患病病原、芽孢菌病原体进行生产时，对有毒区产生的污物和可疑污染物品应当在原位消毒，完全灭活后方可移出工作区。

第六十六条 不同品种的抗原（半成品）制备如用同一生产线，其生产操作不得同时进行，应在一种制品制备后，进行有效的清洁、消毒，并进行验证。

第七章　质量管理

第六十七条 兽药生产企业质量管理部门负责兽药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，并有与兽药生产规模、品种、检验要求相适应的场所、仪器、设备。

第六十八条 质量管理部门的主要职责：

（一）制订企业质量责任制和质量管理及检验人员的职责；

（二）负责组织自检工作；

（三）负责验证方案的审核；

（四）制修订物料、中间产品和成品的内控标准和检验操作规程，制定取样和留样观察制度；物料和最终包装的成品应当有足够的留样，以备必要的检查或检验；

（五）制订检验用设施、设备、仪器的使用及管理办法；实验动物管理办法及消毒剂使用管理办法等；

（六）决定物料和中间产品的使用；

（七）审核成品发放前批记录，决定成品发放；

（八）审核不合格品处理程序；

（九）按照《中华人民共和国兽药典》或国务院兽医行政管理部门批准的质量标准对制品原辅料、中间产品及成品进行检验，并出具检验报告。对原辅料某些特殊检验项目可委托有资质的机构进行检验；

（十）定期监测洁净室（区）的尘粒数和微生物数和对工艺用水的质量监测；

（十一）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、制品有效期提供数据；

（十二）负责产品质量指标的统计考核及总结报送工作；

（十三）负责建立产品质量档案工作。产品质量档案内容应包括：产品简介；质量标准沿革；主要原辅料、半成品、成品质量标准；历年质量情况及留样观察情况；与国内外同类产品对照情况；重大质量事故的分析、处理情况；用户访问意见、检验方法变更情况、提高产品质量的试验总结等；

（十四）负责组织质量管理、检验人员的专业技术及本规范的培训、考核及总结工作；

（十五）会同企业有关部门对主要物料供应商质量体系进行评估；

（十六）负责根据生产工艺特点制定相应的质量控制点；

（十七）负责调查导致制品投诉和质量缺陷的原因，并采取措施，防止类似质量缺陷再次发生。

附录4

**原料药**

第一章 范围

第一条 本附录适用于非无菌原料药生产及无菌原料药生产中非无菌生产工序的操作。原料药生产的起点及工序应当与从起始物料开始，并覆盖兽药生产的全过程。

第二章 厂房与设施

第二条 非无菌原料药精制、干燥、粉碎、包装等生产操作的暴露环境应当按照D级洁净区的要求设置。

仅用于生产外用杀虫剂、环境用消毒剂等制剂的原料药，其精制、干燥、粉碎、包装等生产操作的暴露环境可按照一般生产区的要求设置。

法定兽药质量标准规定仅限用于药物饲料添加剂的原料药，其精制、干燥、粉碎、包装等生产操作的暴露环境可按照一般生产区的要求设置。

第三条 质量标准中有热原或细菌内毒素等检验项目的，厂房的设计应当特别注意防止微生物污染，根据产品的预定用途、工艺要求采取相应的控制措施。

第四条 质量控制实验室通常应当与生产区分开。当生产操作不影响检验结果的准确性，且检验操作对生产也无不利影响时，中间控制实验室可设在生产区内。

第三章 设备

第五条 设备所需的润滑剂、加热或冷却介质等，应当避免与中间产品或原料药直接接触，以免影响中间产品或原料药的质量。当任何偏离上述要求的情况发生时，应当进行评估和恰当处理，保证对产品的质量和用途无不良影响。

第六条 生产宜使用密闭设备；密闭设备、管道可以安置于室外。使用敞口设备或打开设备操作时，应当有避免污染的措施。

第七条 使用同一设备生产多种中间体或原料药品种的，应当说明设备可以共用的合理性，并有防止交叉污染的措施。

第八条 难以清洁的设备或部件应当专用。

第九条 设备的清洁应当符合以下要求：

（一）同一设备连续生产同一原料药或阶段性生产连续数个批次时，宜间隔适当的时间对设备进行清洁，防止污染物（如降解产物、微生物）的累积。如有影响原料药质量的残留物，更换批次时，必须对设备进行彻底的清洁。

（二）非专用设备更换品种生产前，必须对设备（特别是从粗品精制开始的非专用设备）进行彻底的清洁，防止交叉污染。

（三）对残留物的可接受标准、清洁操作规程和清洁剂的选择，应当有明确规定并说明理由。

第十条 非无菌原料药精制工艺用水至少应当符合纯化水的质量标准。

用于外用杀虫剂、环境用消毒剂以及法定兽药质量标准规定仅限用于药物饲料添加剂的原料药精制工艺用水至少应符合饮用水的质量标准。

第四章 物料

第十一条 进厂物料应当有正确清晰的标识，液体物料经取样检验合格后，可与现有的库存（如储槽中的溶剂或物料）混合，经放行后混合物料方可使用。应当有防止将物料错放到现有库存中的操作规程。

第十二条 采用非专用槽车运送的大宗物料，应当采取适当措施避免来自槽车所致的交叉污染。

第十三条 大的贮存容器及其所附配件、进料管路和出料管路都应当有适当的标识。

第十四条 应当对每批物料至少做一项鉴别试验。如原料药生产企业有供应商审计系统时，供应商的检验报告可以用来替代其它项目的测试。

第十五条 工艺助剂、有害或有剧毒的原料、其它特殊物料或来自于本企业另一生产场地的物料可以免检，但必须取得供应商的检验报告，且检验报告显示这些物料符合规定的质量标准，还应当对其容器、标签和批号进行目检予以确认。免检应当说明理由并有正式记录。

第十六条 应当对首次采购的最初三批物料全检合格后，方可对后续批次进行部分项目的检验，但应当定期进行全检，并与供应商的检验报告比较。应当定期评估供应商检验报告的可靠性、准确性。

第十七条 对易燃易爆、强氧化性等特殊物料，应当建立专用的独立库房。可在室外存放的物料，应当存放在适当容器和环境中，并根据物料特性有清晰的标识，并在开启和使用前应当进行适当清洁。

第十八条 必要时（如长期存放或贮存在热或潮湿的环境中），应当根据情况重新评估物料的质量，确定其适用性。

第五章 验证

第十九条 应当根据研发阶段或历史资料和数据确定产品的关键质量属性、影响产品关键质量属性的关键工艺参数、工艺控制及范围，通过验证证明工艺操作的重现性。

第二十条 验证应当包括对原料药质量（尤其是纯度和杂质等）有重要影响的关键操作。

第二十一条 验证的方式：

（一）原料药生产工艺的验证方法一般应为前验证。因原料药不经常生产、批数不多或生产工艺已有变更等原因，难以从原料药的重复性生产获得现成的数据时，可进行同步验证。

（二）如没有发生因原料、设备、系统、设施或生产工艺改变而对原料药质量有影响的重大变更时，可例外进行回顾性验证。该验证方法适用于下列情况：

1.关键质量属性和关键工艺参数均已确定；

2.已设定合适的中间控制项目和合格标准；

3.除操作人员失误或设备故障外，从未出现较大的工艺或产品不合格的问题；

4.已明确原料药的杂质情况。

第二十二条 验证计划：

（一）应当根据生产工艺的复杂性和工艺变更的类别决定工艺验证的运行次数。前验证和同步验证通常采用连续的三个合格批次，但在某些情况下，需要更多的批次才能保证工艺的一致性（如复杂的原料药生产工艺，或周期很长的原料药生产工艺）。

（二）工艺验证期间，应当对关键工艺参数进行监控。与质量无关的参数（如与节能或设备使用相关控制的参数），无需列入工艺验证中。

（三）工艺验证应当证明每种原料药中的关键质量属性都符合预定要求，杂质都在规定的限度内，并与工艺研发阶段或者关键的临床和毒理研究批次确定的质量属性或杂质限度的数据相当。

第二十三条 清洁验证：

（一）清洁操作规程通常应当进行验证。清洁验证一般应当针对污染物、所用物料对原料药质量有最大风险的状况及工艺步骤。

（二）清洁操作规程的验证应当反映设备实际的使用情况。如果多个原料药或中间产品共用同一设备生产，且采用同一操作规程进行清洁的，则可选择有代表性的中间产品或原料药作为清洁验证的参照物。应当根据溶解度、难以清洁的程度以及残留物的限度来选择清洁参照物，而残留物的限度则需根据活性、毒性和稳定性确定。

（三）清洁验证方案应当详细描述需清洁的对象、清洁操作规程、选用的清洁剂、可接受限度、需监控的参数以及检验方法。该方案还应当说明样品类型（化学或微生物）、取样位置、取样方法和样品标识。专用生产设备且产品质量稳定的，可采用目检法确定可接受限度。

（四）取样方法包括擦拭法、淋冼法或其它方法（如直接萃取法），以对不溶性和可溶性残留物进行检验。

（五）应当采用经验证的灵敏度高的分析方法检测残留物或污染物。每种分析方法的检测限必须足够灵敏，能检测残留物或污染物的限度标准。应当确定分析方法可达到的回收率。残留物的限度标准应当切实可行，并根据最有害的残留物来确定，可根据原料药的药理、毒理或生理活性来确定，也可根据原料药生产中最有害的组分来确定。

（六）对需控制热原或细菌内毒素污染水平的生产工艺，应当在设备清洁验证中进行效果确认。

（七）清洁操作规程经验证后应当按验证中设定的检验方法定期进行监测，保证日常生产中操作规程的有效性。

第二十四条 应当根据工艺及清洁工艺的运行变化评估情况，定期进行再验证。

第六章 文件

第二十五条 企业应当根据生产工艺要求、对产品质量的影响程度、物料的特性以及对供应商的质量评估情况，确定合理的物料质量标准。

第二十六条 中间产品或原料药生产中使用的某些材料，如工艺助剂、垫圈或其它材料，可能对质量有重要影响时，也应当制定相应材料的质量标准。

第二十七条 原料药的生产工艺规程应当包括：

（一）所生产的中间产品或原料药名称。

（二）标有名称和代码的原料和中间产品的完整清单。

（三）准确陈述每种原料或中间产品的投料量或投料比，包括计量单位。如果投料量不固定，应当注明每种批量或产率的计算方法。如有正当理由，可制定投料量合理变动的范围。

（四）生产地点、主要设备（型号及材质等）。

（五）生产操作的详细说明，包括：

1.操作顺序；

2.所用工艺参数的范围；

3.取样方法说明，所用原料、中间产品及成品的质量标准；

4.完成单个步骤或整个工艺过程的时限（如适用）；

5.按生产阶段或时限计算的预期收率范围；

6.必要时，需遵循的特殊预防措施、注意事项或有关参照内容；

7.可保证中间产品或原料药适用性的贮存要求，包括标签、包装材料和特殊贮存条件以及期限。

第七章 生产管理

第二十八条 生产操作：

（一）原料应当在适宜的条件下称量，以免影响其适用性。称量的装置应当具有与使用目的相适应的精度。

（二）如将物料分装后用于生产的，应当使用适当的分装容器。分装容器应当有标识并标明以下内容：

1.物料的名称或代码；

2.接收批号或流水号；

3.分装容器中物料的重量或数量；

4.必要时，标明复验或重新评估日期。

（三）关键的称量或分装操作应当有复核或有类似的控制手段。使用前，生产人员应当核实所用物料正确无误。

（四）应当将生产过程中指定步骤的实际收率与预期收率比较。预期收率的范围应当根据以前的实验室、中试或生产的数据来确定。应当对关键工艺步骤收率的偏差进行调查，确定偏差对相关批次产品质量的影响或潜在影响。

（五）应当遵循工艺规程中有关时限控制的规定。发生偏差时，应当作记录并进行评价。反应终点或加工步骤的完成是根据中间控制的取样和检验来确定的，则不适用时限控制。

（六）需进一步加工的中间产品应当在适宜的条件下存放，确保其适用性。

第二十九条 生产的中间控制和取样：

（一）应当综合考虑所生产原料药的特性、反应类型、工艺步骤对产品质量影响的大小等因素来确定控制标准、检验类型和范围。前期生产的中间控制严格程度可较低，越接近最终工序（如分离和纯化）中间控制越严格。

（二）有资质的生产部门人员可进行中间控制，并可在质量管理部门事先批准的范围内对生产操作进行必要的调整。在调整过程中发生的中间控制检验结果超标通常不需要进行调查。

（三）应当制定操作规程，详细规定中间产品和原料药的取样方法。

（四）应当按照操作规程进行取样，取样后样品密封完好，防止所取的中间产品和原料药样品被污染。

第三十条 病毒的去除或灭活：

（一）应当按照经验证的操作规程进行病毒去除和灭活。

（二）应当采取必要的措施，防止病毒去除和灭活操作后可能的病毒污染。敞口操作区应当与其它操作区分开，并设独立的空调净化系统。

（三）同一设备通常不得用于不同产品或同一产品不同阶段的纯化操作。如果使用同一设备，应当采取适当的清洁和消毒措施，防止病毒通过设备或环境由前次纯化操作带入后续纯化操作。

第三十一条 原料药或中间产品的混合：

（一）本条中的混合指将符合同一质量标准的原料药或中间产品合并，以得到均一产品的工艺过程。将来自同一批次的各部分产品（如同一结晶批号的中间产品分数次离心）在生产中进行合并，或将几个批次的中间产品合并在一起作进一步加工，可作为生产工艺的组成部分，不视为混合。

（二）不得将不合格批次与其它合格批次混合。

（三）拟混合的每批产品均应当按照规定的工艺生产、单独检验，并符合相应质量标准。

（四）混合操作可包括：

1.将数个小批次混合以增加批量；

2.将同一原料药的多批零头产品混合成为一个批次。

（五）混合过程应当加以控制并有完整记录，混合后的批次应当进行检验，确认其符合质量标准。

（六）混合的批记录应当能够追溯到参与混合的每个单独批次。

（七）物理性质至关重要的原料药（如用于口服固体制剂或混悬剂的原料药），其混合工艺应当进行验证，验证包括证明混合批次的质量均一性及对关键特性（如粒径分布、松密度和堆密度）的检测。

（八）混合可能对产品的稳定性产生不利影响的，应当对最终混合的批次进行稳定性考察。

（九）混合批次的有效期应当根据参与混合的最早批次产品的生产日期确定。

第三十二条 生产批次的划分原则：

（一）连续生产的原料药，在一定时间间隔内生产的在规定限度内的均质产品为一批。

（二）间歇生产的原料药，可由一定数量的产品经最后混合所得的在规定限度内的均质产品为一批。

第三十三条 污染的控制：

（一）同一中间产品或原料药的残留物带入后续数个批次中的，应当严格控制。带入的残留物不得引入降解物或微生物污染，也不得对原料药的杂质分布产生不利影响。

（二）生产操作应当能够防止中间产品或原料药被其它物料污染。

（三）原料药精制后的操作，应当特别注意防止污染。

第三十四条 原料药或中间产品的包装：

（一）容器应当能够保护中间产品和原料药，使其在运输和规定的贮存条件下不变质、不受污染。容器不得因与产品发生反应、释放物质或吸附作用而影响中间产品或原料药的质量。

（二）应当对容器进行清洁，如中间产品或原料药的性质有要求时，还应当进行消毒，确保其适用性。

（三）应当按照操作规程对可以重复使用的容器进行清洁，并去除或涂毁容器上原有的标签。

（四）应当对需外运的中间产品或原料药的容器采取适当的封装措施，便于发现封装状态的变化。

第八章 不合格中间品或原料药的处理

第三十五条 不合格的中间产品和原料药可按第三十七条、第三十八条的要求进行返工或重新加工。不合格物料的最终处理情况应当有记录。

第三十六条 返工：

（一）不符合质量标准的中间产品或原料药可重复既定生产工艺中的步骤，进行重结晶等其它物理、化学处理，如蒸馏、过滤、层析、粉碎方法。

（二）多数批次都要进行的返工，应当作为一个工艺步骤列入常规的生产工艺中。

（三）除已列入常规生产工艺的返工外，应当对将未反应的物料返回至某一工艺步骤并重复进行化学反应的返工进行评估，确保中间产品或原料药的质量未受到生成副产物和过度反应物的不利影响。

（四）经中间控制检测表明某一工艺步骤尚未完成，仍可按正常工艺继续操作，不属于返工。

第三十七条 重新加工：

（一）应当对重新加工的批次进行评估、检验及必要的稳定性考察，并有完整的文件和记录，证明重新加工后的产品与原工艺生产的产品质量相同。可采用同步验证的方式确定重新加工的操作规程和预期结果。

（二）应当按照经验证的操作规程进行重新加工，将重新加工的每个批次的杂质分布与正常工艺生产的批次进行比较。常规检验方法不足以说明重新加工批次特性的，还应当采用其他的方法。

第三十八条 物料和溶剂的回收：

（一）回收反应物、中间产品或原料药（如从母液或滤液中回收），应当有经批准的回收操作规程，且回收的物料或产品符合与预定用途相适应的质量标准。

（二）溶剂可以回收。回收的溶剂在同品种相同或不同的工艺步骤中重新使用的，应当对回收过程进行控制和监测，确保回收的溶剂符合适当的质量标准。回收的溶剂用于其它品种的，应当证明不会对产品质量有不利影响。

（三）未使用过和回收的溶剂混合时，应当有足够的数据表明其对生产工艺的适用性。

（四）回收的母液和溶剂以及其它回收物料的回收与使用，应当有完整、可追溯的记录，并定期检测杂质。

第九章 质量管理

第三十九条 原料药质量标准应当包括对杂质的控制（如有机杂质、无机杂质、残留溶剂）。原料药有微生物或细菌内毒素控制要求的，还应当制定相应的限度标准。

第四十条 按受控的常规生产工艺生产的每种原料药应当有杂质档案。杂质档案应当描述产品中存在的已知和未知的杂质情况，注明观察到的每一杂质的鉴别或定性分析指标（如保留时间）、杂质含量范围，以及已确认杂质的类别（如有机杂质、无机杂质、溶剂）。杂质分布一般与原料药的生产工艺和所用起始原料有关，从植物或动物组织制得的原料药、发酵生产的原料药的杂质档案通常不一定有杂质分布图。

第四十一条 应当定期将产品的杂质分析资料与注册申报资料中的杂质档案，或与以往的杂质数据相比较，查明原料、设备运行参数和生产工艺的变更所致原料药质量的变化。

第四十二条 原料药的持续稳定性考察：

（一）稳定性考察样品的包装方式和包装材质应当与上市产品相同或相仿。

（二）正常批量生产的最初三批产品应当列入持续稳定性考察计划，以进一步确认有效期。

（三）有效期短的原料药，在进行持续稳定性考察时应适当增加检验频次。

第四十三条 产品质量审核：

原料药的定期质量审核应当以证实工艺的一致性为目的来实施。此种审核通常应每年进行一次并记录，其内容至少应当包括：

（一）对关键中间过程控制及关键原料药检验结果的审核；

（二）所有不符合已经确定的质量标准批次的审核；

（三）所有关键偏差或违规行为，以及相关调查的审核；

（四）任何对工艺或分析方法实施的变更的审核；

（五）稳定性监测的审核；

（六）所有与质量相关的退货、投诉和召回的审核；

（七）整改措施适当性的审核。

第十章 采用发酵工艺生产原料药的特殊要求

第四十四条 采用发酵工艺生产原料药的应当在生产过程中采取防止外来物污染的措施。

第四十五条 工艺控制应当重点考虑以下内容：

（一）工作菌种的维护。

（二）接种和扩增培养的控制。

（三）发酵过程中关键工艺参数的确定和监控。

（四）菌体生长、产率的监控。

（五）收集和纯化工艺过程需保护中间产品和原料药不受污染。

（六）在适当的生产阶段进行微生物污染水平监控，必要时进行细菌内毒素监测。

第四十六条 必要时，应当验证培养基、宿主蛋白、其它与工艺、产品有关的杂质和污染物的去除效果。

第四十七条 菌种的维护和记录的保存：

（一）只有经授权的人员方能进入菌种存放的场所。

（二）菌种的贮存条件应当能够保持菌种生长能力达到要求水平，并防止污染。

（三）菌种的使用和贮存条件应当有记录。

（四）应当对菌种定期监控，以确定其适用性。

（五）必要时应当进行菌种鉴别。

第四十八条 菌种培养或发酵：

（一）在无菌操作条件下添加细胞基质、培养基、缓冲液和气体，应当采用密闭或封闭系统。初始容器接种、转种或加料（培养基、缓冲液）使用敞口容器操作的，应当有控制措施避免污染。

（二）当微生物污染对原料药质量有影响时，敞口容器的操作应当在适当的控制环境下进行。

（三）操作人员应当穿着适宜的工作服，并在处理培养基时采取特殊的防护措施。

（四）应当对工艺参数（如温度、pH值、搅拌速度、通气量、压力）进行监控，保证与规定的工艺一致。必要时，还应当对菌体生长、产率进行监控。

（五）必要时，发酵设备应当清洁、消毒或灭菌。

（六）菌种培养基使用前应当灭菌。

（七）应当制定监测各工序微生物污染的操作规程，并规定所采取的措施，包括评估微生物污染对产品质量的影响，确定消除污染使工艺恢复到正常的生产条件。

（八）应当保存所有微生物污染和处理的记录。

（九）更换品种生产时，应当对清洁后的共用设备进行必要的检测，将交叉污染的风险降低到最低程度。

第四十九条 收获、分离和纯化：

（一）收获步骤中的破碎后除去菌体或菌体碎片、收集菌体组分的操作区和所用设备的设计，应当能够将污染风险降低到最低程度。

（二）包括菌体灭活、菌体碎片或培养基组分去除在内的收获及纯化，应当制定相应的操作规程，采取措施减少产品的降解和污染，保证所得产品具有持续稳定的质量。

（三）分离和纯化采用敞口操作的，其环境应当能够保证产品质量。

（四）设备用于多个产品的收获、分离、纯化时，应进行清洁，并增加相应的控制措施，如使用专用的层析介质或进行额外的检验。

第十一章 术语

第五十条 下列术语含义是：

（一）传统发酵

指利用自然界存在的微生物或用传统方法（如辐照或化学诱变）改良的微生物来生产原料药的工艺。用“传统发酵”生产的原料药通常是小分子产品，如抗生素、氨基酸、维生素和糖类。

（二）非无菌原料药

法定兽药质量标准中未列有无菌检查项目的原料药。

（三）关键质量属性

指某种物理、化学、生物学或微生物学的性质，应当有适当限度、范围或分布，保证预期的产品质量。

（四）工艺助剂

在原料药或中间产品生产中起辅助作用、本身不参与化学或生物学反应的物料（如助滤剂、活性炭，但不包括溶剂）。

（五）母液

结晶或分离后剩下的残留液。

（六）起始物料

用在原料药生产中，以主要结构单元被并入该原料药的原料、中间体或原料药。原料药的起始物料通常有特定的化学特性和结构。

附录5

**中药制剂**

第一章 范围

第一条 本附录适用于中药材前处理、中药提取和中药制剂的生产、质量控制、贮存、发放和运输。

第二条 民族药参照本附录执行。

第二章 原则

第三条 中药制剂的质量与中药材和中药饮片的质量、中药材前处理和中药提取工艺密切相关。应当对中药材和中药饮片的质量以及中药材前处理、中药提取工艺严格控制。在中药材前处理以及中药提取、贮存和运输过程中，应当采取措施控制微生物污染，防止变质。

第四条 中药材来源应当相对稳定。注射剂生产所用中药材的产地应当与注册申报资料中的产地一致，并尽可能采用规范化生产的中药材。

第三章 机构与人员

第五条 企业的质量管理部门应当有专人负责中药材和中药饮片的质量管理。

第六条 专职负责中药材和中药饮片质量管理的人员应当至少具备以下条件：

（一）具有中药学、生药学或相关专业大专以上学历，并至少有三年从事中药生产、质量管理的实际工作经验；或具有专职从事中药材和中药饮片鉴别工作八年以上的实际工作经验；

（二）具备鉴别中药材和中药饮片真伪优劣的能力；

（三）具备中药材和中药饮片质量控制的实际能力；

（四）根据所生产品种的需要，熟悉相关毒性中药材和中药饮片的管理与处理要求。

第七条 专职负责中药材和中药饮片质量管理的人员主要从事以下工作：

（一）中药材和中药饮片的取样；

（二）中药材和中药饮片的鉴别、质量评价与放行；

（三）负责中药材、中药饮片（包括毒性中药材和中药饮片）专业知识的培训；

（四）中药材和中药饮片标本的收集、制作和管理。

第四章 厂房与设施

第八条 中药材和中药饮片的取样、筛选、称重等操作易产生粉尘的，应当采取有效措施，以控制粉尘扩散，避免污染和交叉污染，如安装捕尘设备、排风设施等。

第九条 直接入药的中药材和中药饮片的粉碎，应设置应设置专用厂房（车间），与中药制剂生产线完全分开，其门窗应能密闭，并有捕尘、除湿、排风、降温等设施。）

第十条 中药材前处理的厂房内应当设拣选工作台，工作台表面应当平整、易清洁，不产生脱落物；根据生产品种所用中药材前处理工艺流程的需要，还应配备洗药池或洗药机、切药机、干燥机、粗碎机、粉碎机和独立的除尘系统等。

第十一条 中药提取、浓缩等厂房应当与其生产工艺要求相适应，有良好的排风、防止污染和交叉污染等设施；含有机溶剂提取工艺的，厂房应有防爆设施及有机溶剂监测报警系统。

第十二条 中药提取、浓缩、收膏工序宜采用密闭系统进行操作，并在线进行清洁，以防止污染和交叉污染；对生产两种以上（含两种）剂型的中药制剂或生产有国家标准的中药提取物的，应在中药提取车间内设置独立的、功能完备的收膏间，其洁净度级别应不低于其制剂配制操作区的洁净度级别。

第十三条 中药提取设备应与其产品生产工艺要求相适应，提取单体罐容积不得小于3立方。

第十四条 中药提取后的废渣如需暂存、处理时，应当有专用区域。

第十五条 浸膏的配料、粉碎、过筛、混合等操作，其洁净度级别应当与其制剂配制操作区的洁净度级别一致。中药饮片经粉碎、过筛、混合后直接入药的，上述操作的厂房应当能够密闭，有良好的通风、除尘等设施，人员、物料进出及生产操作应当参照洁净区管理。

第十六条 中药标本室应当与生产区分开。

第五章 物料

第十七条 对每次接收的中药材均应当按产地、采收时间、采集部位、药材等级、药材外形（如全株或切断）、包装形式等进行分类，分别编制批号并管理。

第十八条 接收中药材、中药饮片和中药提取物时，应当核对外包装上的标识内容。中药材外包装上至少应当标明品名、规格、产地、采收（加工）时间、调出单位、质量合格标志；中药饮片外包装上至少应当标明品名、规格、产地、产品批号、生产日期、生产企业名称、质量合格标志；中药提取物外包装上至少应当标明品名、规格、批号、生产日期、贮存条件、生产企业名称、质量合格标志。

第十九条 中药材、中药饮片和提取物应当贮存在单独设置的库房中；贮存鲜活中药材应当有适当的设施（如冷藏设施）。

第二十条 毒性和易串味的中药材和中药饮片应当分别设置专库（柜）存放。

第二十一条 仓库内应当配备适当的设施，并采取有效措施，保证中药材和中药饮片、中药提取物以及中药制剂按照法定标准的规定贮存，符合其温、湿度或照度的特殊要求，并进行监控。

第二十二条 贮存的中药材和中药饮片应当定期养护管理，仓库应当保持空气流通，应当配备相应的设施或采取安全有效的养护方法，防止昆虫、鸟类或啮齿类动物等进入，防止任何动物随中药材和中药饮片带入仓储区而造成污染和交叉污染。

第二十三条 在运输过程中，应当采取有效可靠的措施，防止中药材和中药饮片、中药提取物以及中药制剂发生变质。

第六章 文件管理

第二十四条 应当制定控制产品质量的生产工艺规程和其它标准文件：

（一）制定中药材和中药饮片养护制度，并分类制定养护操作规程；

（二）制定每种中药材前处理、中药提取、中药制剂的生产工艺和工序操作规程，各关键工序的技术参数必须明确，如：标准投料量、提取、浓缩、精制、干燥、过筛、混合、贮存等要求，并明确相应的贮存条件及期限；

（三）根据中药材和中药饮片质量、投料量等因素，制定每种中药提取物的收率限度范围；

（四）制定每种经过前处理后的中药材、中药提取物、中间产品、中药制剂的质量标准和检验方法。

第二十五条 应当对从中药材的前处理到中药提取物整个生产过程中的生产、卫生和质量管理情况进行记录，并符合下列要求：

（一）当几个批号的中药材和中药饮片混合投料时，应当记录本次投料所用每批中药材和中药饮片的批号和数量。

（二）中药提取各生产工序的操作至少应当有以下记录：

1.中药材和中药饮片名称、批号、投料量及监督投料记录；

2.提取工艺的设备编号、相关溶剂、浸泡时间、升温时间、提取时间、提取温度、提取次数、溶剂回收等记录；

3.浓缩和干燥工艺的设备编号、温度、浸膏干燥时间、浸膏数量记录；

4.精制工艺的设备编号、溶剂使用情况、精制条件、收率等记录；

5.其它工序的生产操作记录；

6.中药材和中药饮片废渣处理的记录。

第七章 生产管理

第二十六条 中药材应当按照规定进行拣选、整理、剪切、洗涤、浸润或其它炮制加工。未经处理的中药材不得直接用于提取加工。

第二十七条 鲜用中药材采收后应当在规定的期限内投料，可存放的鲜用中药材应当采取适当的措施贮存，贮存的条件和期限应当有规定并经验证，不得对产品质量和预定用途有不利影响。

第二十八条 在生产过程中应当采取以下措施防止微生物污染：

（一）处理后的中药材不得直接接触地面，不得露天干燥；

（二）应当使用流动的工艺用水洗涤拣选后的中药材，用过的水不得用于洗涤其它药材，不同的中药材不得同时在同一容器中洗涤。

第二十九条 毒性中药材和中药饮片的操作应当有防止污染和交叉污染的措施。

第三十条 中药材洗涤、浸润、提取用水的质量标准不得低于饮用水标准，无菌制剂的提取用水应当采用纯化水。

第三十一条 中药提取用溶剂需回收使用的，应当制定回收操作规程。回收后溶剂的再使用不得对产品造成交叉污染，不得对产品的质量和安全性有不利影响。

第八章 质量管理

第三十二条 中药材和中药饮片的质量应当符合国家兽药标准或药品标准及省（自治区、直辖市）中药材标准和中药炮制规范，并在现有技术条件下，根据对中药制剂质量的影响程度，在相关的质量标准中增加必要的质量控制项目。

第三十三条 中药材和中药饮片的质量控制项目应当至少包括：

（一）鉴别；

（二）中药材和中药饮片中所含有关成分的定性或定量指标；

（三）已粉碎生药的粒度检查；

（四）外购的中药饮片可增加相应原药材的检验项目；

（五）国家兽药标准或药品标准及省（自治区、直辖市）中药材标准和中药炮制规范中包含的其它检验项目。

第三十四条 中药提取、精制过程中使用有机溶剂的，如溶剂对产品质量和安全性有不利影响时，应当在中药提取物和中药制剂的质量标准中增加残留溶剂限度。

第三十五条 应当对回收溶剂制定与其预定用途相适应的质量标准。

第三十六条 应当建立生产所用中药材和中药饮片的标本，如原植（动、矿）物、中药材使用部位、经批准的替代品、伪品等标本。

第三十七条 对使用的每种中药材和中药饮片应当根据其特性和贮存条件，规定贮存期限和复验期。

第三十八条 应当根据中药材、中药饮片、中药提取物、中间产品的特性和包装方式以及稳定性考察结果，确定其贮存条件和贮存期限。

第三十九条 每批中药材或中药饮片应当留样，留样量至少能满足鉴别的需要，留样时间应当有规定；用于中药注射剂的中药材或中药饮片的留样，应当保存至使用该批中药材或中药饮片生产的最后一批制剂产品放行后一年。

第四十条 中药材和中药饮片贮存期间各种养护操作应当有记录。

附录6

**计算机化系统**

第一章 范围

第一条 本附录适用于在兽药生产质量管理过程中应用的计算机化系统。计算机化系统由一系列硬件和软件组成，以满足特定的功能。

第二章 原则

第二条 计算机化系统代替人工操作时，应当确保不对产品的质量、过程控制和其质量保证水平造成负面影响，不增加总体风险。

第三条 风险管理应当贯穿计算机化系统的生命周期全过程，应当考虑动物安全、数据完整性和产品质量。作为质量风险管理的一部分，应当根据书面的风险评估结果确定验证和数据完整性控制的程度。

第四条 企业应当针对计算机化系统供应商的管理制定操作规程。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），企业应当与供应商签订正式协议，明确双方责任。

企业应当基于风险评估的结果提供与供应商质量体系和审计信息相关的文件。

第三章 人员

第五条 计算机化系统生命周期中所涉及的各种活动，如验证、使用、维护、管理等，需要各相关的职能部门人员之间的紧密合作。应当明确所有使用和管理计算机化系统人员的职责和权限，并接受相应的使用和管理培训。

应当确保有适当的专业人员，对计算机化系统的设计、验证、安装和运行等方面进行培训和指导。

第四章 验证

第六条 计算机化系统验证包括应用程序的验证和基础架构的确认，其范围与程度应当基于科学的风险评估。风险评估应当充分考虑计算机化系统的使用范围和用途。

应当在计算机化系统生命周期中保持其验证状态。

第七条 企业应当建立包含兽药生产质量管理过程中涉及的所有计算机化系统清单，标明与兽药生产质量管理相关的功能。清单应当及时更新。

第八条 企业应当指定专人对通用的商业化计算机软件进行审核，确认其满足用户需求。

在对定制的计算机化系统进行验证时，企业应当建立相应的操作规程，确保在生命周期内评估系统的质量和性能。

第九条 数据转换格式或迁移时，应当确认数据的数值及含义没有改变。

第五章 系统

第十条 系统应当安装在适当的位置，以防止外来因素干扰。

第十一条 关键系统应当有详细阐述的文件（必要时，要有图纸），并须及时更新。此文件应当详细描述系统的工作原理、目的、安全措施和适用范围、计算机运行方式的主要特征，以及如何与其他系统和程序对接。

第十二条 软件是计算机化系统的重要组成部分。企业应当根据风险评估的结果，对所采用软件进行分级管理（如针对软件供应商的审计），评估供应商质量保证系统，保证软件符合企业需求。

第十三条 在计算机化系统使用之前，应当对系统进行全面测试，并确认系统可以获得预期的结果。当计算机化系统替代某一人工系统时，可采用两个系统（人工和计算机化）平行运行的方式作为测试和验证内容的一部分。

第十四条 只有经许可的人员才能进入和使用系统。企业应当采取适当的方式杜绝未经许可的人员进入和使用系统。

应当就进入和使用系统制订授权、取消以及授权变更的操作规程。必要时，应当考虑系统能记录未经许可的人员试图访问系统的行为。对于系统自身缺陷，无法实现人员控制的，必须具有书面程序、相关记录本及相关物理隔离手段，保证只有经许可的人员方能进行操作。

第十五条 当人工输入关键数据时，应当复核输入记录以确保其准确性。这个复核可以由另外的操作人员完成，或采用经验证的电子方式。必要时，系统应当设置复核功能，确保数据输入的准确性和数据处理过程的正确性。

第十六条 计算机化系统应当记录输入或确认关键数据人员的身份。只有经授权人员，方可修改已输入的数据。每次修改已输入的关键数据均应当经过批准，并应当记录更改数据的理由。应当根据风险评估的结果，考虑在计算机化系统中建立数据审计跟踪系统，用于记录数据的输入和修改以及系统的使用和变更。

第十七条 计算机化系统的变更应当根据预定的操作规程进行，操作规程应当包括评估、验证、审核、批准和实施变更等规定。计算机化系统的变更，应经过该部分计算机化系统相关责任人员的同意，变更情况应有记录。

第十八条 对于电子数据和纸质打印文稿同时存在的情况，应当有文件明确规定以电子数据为主数据还是以纸质打印文稿为主数据。

第十九条 以电子数据为主数据时，应当满足以下要求：

（一）为满足质量审计的目的，存储的电子数据应当能够打印成清晰易懂的文件。

（二）必须采用物理或者电子方法保证数据的安全，以防止故意或意外的损害。日常运行维护和系统发生变更（如计算机设备或其程序）时，应当检查所存储数据的可访问性及数据完整性。

（三）应当建立数据备份与恢复的操作规程，定期对数据备份，以保护存储的数据供将来调用。备份数据应当储存在另一个单独的、安全的地点，保存时间应当至少满足本规范中关于文件、记录保存时限的要求。

第二十条 企业应当建立应急方案，以便系统出现损坏时启用。应急方案启用的及时性应当与需要使用该方案的紧急程度相关。例如，影响召回产品的相关信息应当能够及时获得。

第二十一条 应当建立系统出现故障或损坏时进行处理的操作规程，必要时对该操作规程的相关内容进行验证。

包括系统故障和数据错误在内的所有事故都应当被记录和评估。重大的事故应当进行彻底调查，识别其根本原因，并采取相应的纠正措施和预防措施。

第二十二条 当采用计算机化系统放行产品时，计算机化系统应当能明示和记录放行产品人员的身份。

第二十三条 电子数据可以采用电子签名的方式，电子签名应当遵循相应法律法规的要求。

第六章 术语

第二十四条 下列术语含义是：

（一）电子签名：是指电子数据中以电子形式所含、所附用于识别签名人身份并表明签名人认可其中内容的数据。

（二）电子数据：也称数据电文，是指以电子、光学、磁或者类似手段生成、发送、接收或者储存的信息。

（三）基础架构：为应用程序提供平台使其实现功能的一系列硬件和基础软件，如网络软件和操作系统。

（四）计算机化系统生命周期：计算机化系统从提出用户需求到终止使用的过程，包括设计、设定标准、编程、测试、安装、运行、维护等阶段。

（五）数据审计跟踪：是一系列有关计算机操作系统、应用程序及用户操作等事件的记录，用以帮助从原始数据追踪到有关的记录、报告或事件，或从记录、报告、事件追溯到原始数据。

（六）数据完整性：是指数据的准确性和可靠性，用于描述存储的所有数据值均处于客观真实的状态。

（七）应用程序：安装在既定的平台/硬件上，提供特定功能的软件。

附录7

**确认与验证**

第一章 范围

第一条 本附录适用于在兽药生产质量管理过程中涉及的所有确认与验证活动。

第二章 原则

第二条 企业应当确定需要进行的确认或验证工作，以证明有关操作的关键要素能够得到有效控制。确认和验证的范围和程度应根据风险评估的结果确认。确认与验证应当贯穿于产品生命周期的全过程。

第三章 验证总计划

第三条 所有的确认与验证活动都应当事先计划。确认与验证的关键要素都应在验证总计划或同类文件中详细说明。

第四条 验证总计划应当至少包含以下信息：

（一）确认与验证的基本原则；

（二）确认与验证活动的组织机构及职责；

（三）待确认或验证项目的概述；

（四）确认或验证方案、报告的基本要求；

（五）总体计划和日程安排；

（六）在确认与验证中偏差处理和变更控制的管理；

（七）保持持续验证状态的策略，包括必要的再确认和再验证；

（八）所引用的文件、文献。

第五条 对于大型和复杂的项目，可制订单独的项目验证总计划。

第四章 文件

第六条 确认与验证方案应当经过审核和批准。确认与验证方案应当详述关键要素和可接受标准。

第七条 供应商或第三方提供验证服务的，企业应当对其提供的确认与验证的方案、数据或报告的适用性和符合性进行审核、批准。

第八条 确认或验证活动结束后，应当及时汇总分析获得的数据和结果，撰写确认或验证报告。企业应当在报告中对确认与验证过程中出现的偏差进行评估，必要时进行彻底调查，并采取相应的纠正措施和预防措施；变更已批准的确认与验证方案，应当进行评估并采取相应的控制措施。确认或验证报告应当经过书面审核、批准。

第九条 当确认或验证分阶段进行时，只有当上一阶段的确认或验证报告得到批准，或者确认或验证活动符合预定目标并经批准后，方可进行下一阶段的确认或验证活动。

上一阶段的确认或验证活动中不能满足某项预先设定标准或偏差处理未完成，经评估对下一阶段的确认或验证活动无重大影响，企业可对上一阶段的确认或验证活动进行有条件的批准。

第十条 当验证结果不符合预先设定的可接受标准时，应当进行记录并分析原因。企业如对原先设定的可接受标准进行调整，需进行科学评估，得出最终的验证结论。

第五章 确认

第一节 设计确认

第十一条 企业应当对新的或改造的厂房、设施、设备按照预定用途和本规范及相关法律法规要求制定用户需求，并经审核、批准。

第十二条 设计确认应当证明设计符合用户需求，并有相应的文件。

第二节 安装确认

第十三条 新的或改造的厂房、设施、设备需进行安装确认。

第十四条 企业应当根据用户需求和设计确认中的技术要求对厂房、设施、设备进行验收并记录。安装确认至少包括以下方面：

（一）根据最新的工程图纸和技术要求，检查设备、管道、公用设施和仪器的安装是否符合设计标准；

（二）收集及整理（归档）由供应商提供的操作指南、维护保养手册；

（三）相应的仪器仪表应进行必要的校准。

第三节 运行确认

第十五条 企业应当证明厂房、设施、设备的运行符合设计标准。运行确认至少包括以下方面：

（一）根据设施、设备的设计标准制定运行测试项目。

（二）试验/测试应在一种或一组运行条件之下进行，包括设备运行的上下限，必要时选择“最差条件”。

第十六条 运行确认完成后，应当建立必要的操作、清洁、校准和预防性维护保养的操作规程，并对相关人员培训。

第四节 性能确认

第十七条 安装和运行确认完成并符合要求后，方可进行性能确认。在说明充分理由情况下，性能确认可与运行确认或工艺验证结合进行。

第十八条 应当根据已有的生产工艺、设施和设备的相关知识制定性能确认方案，使用生产物料、适当的替代品或者模拟产品来进行试验/测试；应当评估测试过程中所需的取样频率。

第六章 工艺验证

第一节 一般要求

第十九条 工艺验证应当证明一个生产工艺按照规定的工艺参数能够持续稳定地生产出符合预定用途和注册要求的产品。工艺验证应当包括首次验证、再验证、影响产品质量的变更后的验证以及在产品生命周期中的持续工艺确认，以确保工艺始终处于验证状态。

第二十条 企业可根据风险评估的结果采用简略的方式进行后续的工艺验证，如选取有代表性的产品规格或包装规格、最差工艺条件进行验证，或适当减少验证批次。

第二十一条 工艺验证批的批量应当与预定的商业批的批量一致。

第二十二条 工艺验证前至少应当完成以下工作：

（一）厂房、设施、设备经过确认并符合要求，分析方法经过验证或确认。

（二）日常生产操作人员应当参与工艺验证批次生产，并经过培训合格。

（三）用于工艺验证批次生产的关键物料应当由批准的供应商提供。

第二十三条 企业通常应当至少进行连续三批成功的工艺验证。对产品生命周期中后续商业生产批次获得的信息和数据，进行持续的工艺确认。

第二十四条 工艺验证方案应当至少包括以下内容：

（一）工艺的简短描述（包括批量等）；

（二）关键质量属性的概述及可接受限度；

（三）关键工艺参数的概述及其范围；

（四）应当进行验证的其他质量属性和工艺参数的概述；

（五）所要使用的主要的设备、设施清单以及它们的校准状态；

（六）成品放行的质量标准；

（七）相应的检验方法清单；

（八）中间控制参数及其范围；

（九）拟进行的额外试验，以及测试项目的可接受标准，和已验证的用于测试的分析方法；

（十）取样方法及计划；

（十一）记录和评估结果的方法（包括偏差处理）；

（十二）职能部门和职责；

（十三）建议的时间进度表。

第二十五条 如企业从生产经验和历史数据中已获得充分的产品和工艺知识并有深刻理解，工艺变更后或持续工艺确认等验证方式，经风险评估后可进行适当的调整。

第二节 持续工艺确认

第二十六条 在产品生命周期中，应当进行持续工艺确认，对商业化生产的产品质量进行监控和趋势分析，以确保工艺和产品质量始终处于受控状态。

第二十七条 在产品生命周期中，考虑到对工艺的理解和工艺性能控制水平的变化，应当对持续工艺确认的范围和频率进行周期性的审核和调整。

第二十八条 持续工艺确认应当按照批准的文件进行，并根据获得的结果形成相应的报告。必要时，应当使用统计工具进行数据分析，以确认工艺处于受控状态。

第二十九条 持续工艺确认的结果可以用来支持产品质量回顾分析，确认工艺验证处于受控状态。当趋势出现渐进性变化时，应当进行评估并采取相应的措施。

第三节 同步验证

第三十条 对进行同步验证的决定必须证明其合理性、并经过质量管理负责人的批准。

第三十一条 因同步验证批次产品的工艺和质量评价尚未全部完成产品即已上市，企业应当增加对验证批次产品的监控。

第七章 运输确认

第三十二条 对运输有特殊要求的物料和产品，其运输条件应当符合相应的批准文件、质量标准中的规定或企业（或供应商）的要求。

第三十三条 运输确认应当对运输涉及的影响因素进行挑战性测试，且应当明确规定运输途径，包括运输方式和路径。长途运输还应当考虑季节变化的因素。

第三十四条 除温度外还应当考虑和评估运输过程中的其他相关因素对产品的影响，如湿度、震动、操作、运输延误、数据记录器故障、使用液氮储存、产品对环境因素的敏感性等。

第三十五条 在产品运输过程中可能会遇到各种不可预计的情况，运输确认应当对关键环境条件进行连续监控。

第八章 清洁验证

第三十六条 为确认与产品直接接触设备的清洁操作规程的有效性，应当进行清洁验证。应当根据所涉及的物料，合理地确定活性物质残留、清洁剂和微生物污染的限度标准。

第三十七条 在清洁验证中，不能采用反复清洗至清洁的方法。目视检查是一个很重要的标准，但通常不能作为单一可接受标准使用。

第三十八条 清洁验证的次数应当根据风险评估确定，通常应当至少进行连续三次。

必要时，企业在清洁验证后应当对设备的清洁效果进行持续确认。

第三十九条 验证应当考虑清洁方法的自动化程度。当采用自动化清洁方法时，应当对所用清洁设备设定的正常操作范围进行验证；当使用人工清洁方法时，应确定一个合适的频率以确认人工清洁的有效性。

应当评估清洁工艺中影响清洁效果的各种因素，如操作人员、清洁规程细节（如淋洗时间等），如果明确了可变因素，则应考虑将最差条件作为清洁验证研究的基础。

第四十条 活性物质残留限度标准应当基于毒理试验数据或毒理学文献资料的评估建立。

如使用清洁剂，其去除方法及残留量应当进行确认。

可接受标准应当考虑工艺设备链中多个设备潜在的累积效应。

第四十一条 应当在清洁验证过程中对潜在的微生物污染进行评价，如需要，还应当评价细菌内毒素污染。应当考虑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对清洁验证的影响。

第四十二条 当采用阶段性生产组织方式时，应当综合考虑阶段性生产的最长时间和最大批次数量，以作为清洁验证的评价依据。

第四十三条 当采用最差条件产品的方法进行清洁验证模式时，应当对最差条件产品的选择依据进行评价，当生产线引入新产品时，需再次进行评价。如多用途设备没有单一的最差条件产品时，最差条件的确定应当考虑产品毒性、允许日接触剂量和溶解度等。每个使用的清洁方法都应当进行最差条件验证。

在同一个工艺步骤中，使用多台同型设备生产，企业可在评估后选择有代表性的设备进行清洁验证。

第四十四条 清洁验证方案应当详细描述取样的位置、所选取的取样位置的理由以及可接受标准。

第四十五条 可以根据生产设备选择擦拭、淋洗或其他方法进行取样，但取样材料和方法应不影响检测结果，应证明所使用的取样方法从与产品接触的不同材质的设备表面上取样的回收率都是适用的。

第四十六条 对于处于研发阶段的药物或不经常生产的产品，可采用每批生产后确认清洁效果的方式替代清洁验证，应从确认中获得足够的数据以支持“设备已被清洁干净”的结论。

第四十七条 如无法采用清洁验证的方式来评价设备清洁效果，则产品应当采用专用设备生产。

第九章 再确认和再验证

第四十八条 对设施、设备和工艺，包括清洁方法应当进行定期评估，以确认它们持续保持验证状态。

第四十九条 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效果。

第五十条 应当采用质量风险管理方法评估变更对产品质量、文件、验证、法规符合性、校准、维护和其他系统的潜在影响，必要时，进行再确认或再验证。

第五十一条 当验证状态未发生重大变化，可采用对设施、设备和工艺等的回顾审核，来满足再确认或再验证的要求。当趋势出现渐进性变化时，应当进行评估并采取相应的措施。

第十章 术语

第五十二条 下列术语含义是：

（一）安装确认

为确认安装或改造后的设施、系统和设备符合已批准的设计及制造商建议所作的各种查证及文件记录。

（二）关键质量属性

指某种物理、化学、生物学或微生物学的性质，应当有适当限度、范围或分布，保证预期的产品质量。

（三）工艺验证

为证明工艺在设定参数范围内能有效稳定地运行并生产出符合预定质量标准和质量特性兽药的验证活动。

（四）模拟产品

与被验证产品物理性质和化学性质非常相似的物质材料。在很多情况下，安慰剂具备与产品相似的理化特征，可以用来作为模拟产品。

（五）清洁验证

有文件和记录证明所批准的清洁规程能有效清洁设备，使之符合兽药生产的要求。

（六）设计确认

为确认设施、系统和设备的设计方案符合期望目标所作的各种查证及文件记录。

（七）同步验证

在商业化生产过程中进行的验证，验证批次产品的质量符合验证方案中所有规定的要求，但未完成该产品所有工艺和质量的评价即放行上市。

（八）性能确认

为确认已安装连接的设施、系统和设备能够根据批准的生产方法和产品的技术要求有效稳定（重现性好）运行所作的试车、查证及文件记录。

（九）用户需求

是指使用方对厂房、设施、设备或其他系统提出的要求及期望。

（十）运行确认

为确认已安装或改造后的设施、系统和设备能在预期的范围内正常运行而作的试车、查证及文件记录。

（十一）最差条件

在标准操作规程范围内（或超出），由工艺参数的上、下限和相关因素组成的一个或一系列条件。与理想条件相比时，最差条件使产品或者生产工艺失败的几率为最大，这样的条件不一定导致产品或生产工艺的失败。

附录8

**兽药包装材料**

第一章 范围

第一条 本标准规定了直接接触兽药材料及容器的生产，从原辅料采购、加工、包装、贮存和运输等各个环节的场所、设施、人员的基本卫生要求和管理准则。

第二章 基本要求

第二条 生产全过程及最终产品不应危害动物健康和造成兽药特性的改变。

第三条 生产全过程应符合国家相关法律法规及标准的要求。

第四条 企业应建立、实施并遵守有效的安全控制体系，以确保原辅料、半成品和成品符合相应的兽药包材安全要求。

第五条 产品的标识应符合国家相关法律法规及标准的要求。

第三章 厂区环境

第六条 厂区应与有毒有害污染源保持相应的距离。

第七条 厂区道路应硬化，内外环境应整洁、卫生，生产区的空气、水质、场地应符合相应生产要求。

第八条 企业的生产、行政、生活和辅助区的总体布局应合理，避免交叉污染。

第九条 企业应根据情况制定和执行虫害控制措施，防止虫害的孽生。

第四章 厂房

第十条 厂房应按生产工艺流程及卫生要求进行合理布局，并根据不同生产区域要求合理划分作业区，对厂区内的生产车间和公共场所实行分级卫生管理。

第十一条 厂房面积应与生产能力相匹配，有足够的空间和场地放置设备、物料和产品，并满足生产操作需要。

第十二条 生产车间的墙壁、地面表面应平整光滑，以便于清洁；对于执行无菌的产品和微生物限度的产品，应具有相应的生产洁净区。

第十三条 同一生产车间内以及相邻生产车间之间的生产操作不应造成交叉污染。生产车间内设备与设备间、设备与墙壁间，应有适当的空间，便于相关操作。

第十四条 生产车间应按需建立人员通道、参观通道和物流通道，并保持通道畅通，无杂物堆积。

第十五条 库房应具备合格品、不合格品、退货区域的划分。

第五章 设施和设备

第一节 设施

第十六条 应具备与生产能力和卫生要求相匹配的卫生、通风、搬运、输送等设施，并维护完好。

第十七条 通道处应按需配备适当的防蚊蝇、防虫鼠设施。

第十八条 生产场所设置的水池、地漏等不应对产品造成污染。

第十九条 应配备清洁设施，车间应配备适宜的消毒设施，生产车间并定期消毒。

第二十条 应配备废弃物处理设施，防止对产品造成污染。废水、废气、废料的排放，噪声污染及卫生要求等应符合国家有关规定。

第二十一条 对于有无菌要求或微生物限度要求的产品，应符合以下要求：

（一）应在生产车间入口处设置更衣室，更衣室大小应与生产人员数量相适应，并保证工作服与个人服装及其他物品分开放置；

（二）应在生产车间入口处按需设置换鞋（穿戴鞋套）设施；

（三）应在生产车间入口处设置洗手、消毒、除尘设施；

（四）工作服的材质和设计应符合要求，具备工作服清洗消毒设施；

（五）应在生产车间物料入口处、产品出口处设置缓冲设施。

第二十二条 对于有无菌要求的产品，应具备产品灭菌设施。

第二十三条 生产车间内的更衣室和换鞋、洗手、消毒、除尘等设施应由专人管理，并及时清洗和消毒，保持清洁状态，避免给产品带来污染。

第二十四条 应为员工提供适当、方便的卫生间和洗手设施，卫生间应与生产车间分隔并保持清洁。

第二十五条 厂房内应有充足的自然采光或人工照明，对照明度有特殊要求的生产区域可设置局部照明。

第二十六条 生产工艺对温度、湿度有要求的生产车间，应配备温湿度调节及监控设施。

第二节 设备

第二十七条 应配备与生产能力相适应的生产设备和必要的检验设备。

第二十八条 生产设备的设计、选型、布局、安装应符合生产要求，便于使用和保养、维修，并易于清洁。

第二十九条 应正确使用和维护生产设备及工具，避免生产过程中对产品造成污染，并定期进行保养和维修。

第三十条 用于生产和检验的仪器、仪表、量具、衡器等的适用范围和精度应符合生产和检验的要求，应有明显的状态标识，并定期校验和记录。

第三十一条 影响产品安全的生产和检验设备（包括备品、备件）应建立设备档案，记录其使用、保养、维修的实际情况，并由专人管理。

第六章 人员

第三十二条 应建立产品安全相关的培训制度，对相关岗位的从业人员进行相应的质量安全知识培训。

第三十三条 企业负责人应了解其在质量安全管理中的职责与作用，以及相关的专业技术知识等。

第三十四条 企业应有专人负责与质量安全相关的工作，相关人员应具有产品安全管理的知识和经验，有能力对产品生产过程中出现的质量安全问题做出正确处理。

第三十五条 生产操作人员应熟悉自己的岗位职责，具有与其职责相适应的基础理论知识和实际操作技能，能熟练地按工艺文件进行生产操作。

第三十六条 检验人员应熟悉产品检验规定，具有与工作相适应的质量安全知识、技能和相应的资格。

第三十七条 生产车间人员应严格遵守有关卫生制度，保持个人清洁、卫生，身体健康，无传染病，按规定穿戴工作衣帽、鞋，不应佩戴饰物，不应将与生产无关的物品带入车间；来访者进入车间时应遵循同等的卫生要求。

第七章 原辅料要求

第三十八条 原辅料应符合国家相关法律法规和标准的要求，应保证生产的产品符合质量安全要求。不能使用再生料和填充性原料。

第三十九条 应建立原辅料的采购、验收、运输和贮存管理制度。

第四十条 应建立原辅料供应商管理制度，规定供应商的选择、审核、评估程序。应对供应商进行评价，选择合格供应商。

第四十一条 原辅料运输应符合规定的运输条件，不应与有毒有害物料混装、混运，避免变质和污染。

第四十二条 应按规定对采购的原辅料进行验收，查验合格证明文件。无法提供有效文件的，应按照相应的企业验收标准进行检验或验证，并保存相关记录。

第四十三条 应将待验、合格、不合格原辅料分区、按批次存放，并有明显标识。

第四十四条 原辅料贮存应根据原辅料的物理特性和化学特性，选择合适的贮存条件分别储存。有毒有害物料、易燃易爆物料应单独存放，明确标识，并由专人负责保管，使用时应由经过培训的人员按照使用方法进行操作。

第四十五条 不合格的原辅料不得使用，应及时处理并记录。

第四十六条 应建立完善的出入库记录制度，保存相应的采购、验收、贮存、使用及运输记录。

第八章 生产过程的产品安全控制

第一节 生产加工卫生要求

第四十七条 生产工艺应保证最终产品不危害人体健康，不造成药品特性的改变；应避免使用或产生有毒有害物质。

第四十八条 企业应对首次使用的原辅料、配方和生产工艺进行安全评估并验证，检测安全标准并记录。试制品经检测合格后，方可投入批量生产。如原辅料及工艺等发生变更，应重新进行评估并记录。

第四十九条 应明确生产过程中影响产品安全的关键环节，并建立相应的控制措施。应对关键控制环节实施严格监控，落实控制措施的相关文件，如配料（投料）表、岗位操作规程等，并建立可追溯性记录。

第五十条 对无菌或微生物限度的产品，应设置环境控制的整体范围， 监测区域内的空气质量，避免受到微生物的污染，并将监测结果记录存档。

第五十一条 生产过程中应采取措施防止和消除外来异物的污染风险，并防止交叉污染。

第二节 印刷卫生要求

第五十二条 用于兽药接触材料及制品的印刷油墨应符合国家相关法律法规和标准的要求。

第五十三条 用于兽药接触材料的印刷油墨层不应与药品直接接触。

第五十四条 在印刷半成品或成品的处理、贮存过程中，应确保印刷油墨不易从制品上脱落。

第五十五条 在印刷半成品或成品的处理、贮存过程中，应严格控制通过渗透过基材而转移到药品接触面的物质，不应危害人体健康和造成药品特性的改变。

第三节 包装、贮存、运输卫生要求

第五十六条 用于包装、贮存和装卸的容器应保持清洁，不应对产品造成污染；包装方式应能有效防止二次污染。

第五十七条 应根据产品的特性和要求，选择合适的贮存和运输条件，并采取有效措施防止有毒有害物品的污染，无菌产品应采取措施防止包装破损的措施。

第五十八条 成品应标明检验状态，不合格品应单独存放，并明显标识。

第五十九条 仓储面积与生产相适应，兽用包装应单独存储，或与与非兽用包装进行物理隔离。

第六十条 运输工具应清洁、干燥，且有防雨措施。

第九章 管理机构

第六十一条 生产和质量管理机构健全，各级机构和人员职责明确，有与生产相适应的管理人员和技术人员，生产管理人员与质量管理人员不能兼任，并具备大专以上学历。

第六十二条 企业领导中应有人负责质量安全工作，职责和权利应明确。

第六十三条 企业应设立相应的培训部门，编制年度培训计划，并有效执行。

第十章 执行标准和质量检验

第六十四条 企业应设立独立行使权利的质量检验部门，并设置专职检验人员，对存在的质量问题，质量检验部门应具有否决权。

第六十五条 所生产的产品应该执行行业标准，或者是要求高于行业标准的企业标准。应具备出厂检验项目相适应的检验场所和检验能力，具有相应资格的检验人员，并按规定的检验方法检验；检验仪器设备应定期校验；各项检验记录和检验报告应保存完整。

第六十六条 行业标准没有覆盖的产品，应该执行企业标准，企业标准应在企业标准信息公共服务平台公示。

第六十七条 应根据相关标准要求对每批产品随机抽样，进行出厂检验，建立出厂检验记录制度。

第六十八条 每年应根据相关标准要求对产品进行型式检验。

第六十九条 应建立不合格品管理制度，对检验结果不合格的产品进行相应处置。

第七十条 应按需制定成品留样保存制度，保存时间应不短于成品标示的保质期，无保质期要求的由企业规定保存期限。

第十一章 产品追溯和召回

第七十一条 应建立产品追溯制度，保证产品从原辅料采购到产品销售的所有环节都可进行有效追溯。

第七十二条 应建立产品召回制度。当发现某一批次产品含有不合格的因素时，应按照相关规定启动产品召回程序，及时向相关部门通告，并作好相关记录。

第七十三条 对被召回的产品应进行相应处置。

第七十四条 应建立客户投诉处理机制。对客户提出的意见、投诉，应作记录、查原因，妥善处理。

第十二章 文件管理和记录

第七十五条 应建立并执行有效的文件管理程序，对所有文件进行控制管理，确保文件保存完好并便于查找追溯。

第七十六条 应规定并执行有关建立和修订各种文件的程序与职责，必要时予以修订并由授权人员确认其适用性。

第七十七条 应按规定保存原辅料合规性文件、生产记录等并将其归档，归档方式应便于检索。

第七十八条 应如实记录产品信息，包括产品的名称、规格、数量、生产日期、生产批号、检验结果、购货者名称及联系方式、销售日期等内容。

第七十九条 留存的失效文件应予以标识。

第八十条 所有文件应字迹清晰，注明日期，标识明确，妥善保存，并在规定期间内予以留存。各相关记录的保存期限应不低于相应产品的保质期，至少不应少于2年。