



**EXCiPACT
ISO 9001:2015 GMP 附录**

**药用辅料附加要求
(增补符合中国药用辅料生产质量管理规范的条款)**

2021 版 修订

© IPEC Federation

EXCiPACT标准的版权受EXCiPACT asbl保护。未经事先书面允许，此EXCiPACT标准不得复制、存储于检索系统或以任何形式如电子、影印、录音等方法进行传播。有关复制许可请求应当发送至位于以下地址的EXCiPACT asbl秘书处。

EXCiPACT asbl
Rue Marie de Bourgogne 52
1000 Brussel
Belgium
Email: info@excipact.org

复制可能会涉及版税或许可协议。违反者将被起诉。

概述 – 关于增补中国药用辅料生产质量管理规范要求的附录

中华人民共和国药品管理法（2019修订版）关于药用辅料的定义为生产药品和调配处方时所用的赋形剂和附加剂。IPEC和EXCiPACT的定义为药用辅料不同于活性药物成分，其安全性已被恰当地评估，并有目的地添加在药物释放系统中¹。这两个定义原则上相似。

中国药用辅料生产质量管理规范（GMP）要求用于药品生产的辅料必须适合规定要求，并在能确保产品质量和病人安全的质量体系监督下进行生产。作为GMP的重要原则，应规定生产过程中的GMP起始点，并随工艺步骤的后移逐步提高执行的程度。

中国药用辅料生产质量管理规范包含一些未被EXCiPACT GMP附录所涵盖的补充要求。因此，本附录经中国本地的专家团队规划完成，将现行EXCiPACT GMP附录与中国药用辅料生产质量管理规范（2006）版²的要求进行统一。

引言

如果没有遵循恰当的质量标准，辅料也会给患者的安全带来危害。鉴于对药用原料欺骗性宣称已导致的诸多人类悲剧事件，因此，建立稳健的质量体系以确保辅料的质量和纯度的要求已势在必行。

欧洲和美国的立法者和法规当局为了降低患者的风险，一直在提出药用辅料在实施GMP和GDP方面较为薄弱。中国方面已经采取靠前一步监管，规定了药用辅料生产的要求。

这些法规的共同主题即辅料使用者需要具备管理体系和生产辅料所需GMP，分销辅料所需GDP情况的认知。一些辅料供应商工厂因此可能会被要求接待数百次审核。鉴于这一困难，在PIC/S³体系下的法规当局已清晰表达了辅料使用者（药品生产者）能够利用第三方审核机构实施审核⁴。因此，通过第三方机构实施审核，对辅料使用者和供应商都可以降低时间和资源方面的负担。然而，能被行业接受的第三方认证机构，用于评估辅料供应商和审核员能力的标准，这些问题应当被解答。

来自欧洲精细化学品团体（EFCG），国际药用辅料协会（IPEC）欧洲，IPEC美洲，欧洲化学品分销协会（FECC）和制药质量团体

1 The IPEC Glossary of Terms and Acronyms, <http://www.ipec.org/node/127>

2 药用辅料生产质量管理规范 国食药监安 [2006] 120 号

3 <https://picscheme.org/en/picscheme>

4 Directive 2011/62/EU of the European Parliament and of the Council of 8 June 2011 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use, as regards the prevention of the entry into the legal supply chain of falsified medicinal products, Article 46 point (f).

(PQG) 的行业专家们共同工作，开发出为药用辅料供应商进行认证的体系-EXCiPACT，该认证体系于2012年发布。认证采用的GMP和GDP标准基于已被广泛接受的IPEC-PQG GMP和IPEC GDP药用辅料指南。

EXCiPACT认证体系用于辅料生产者和供应商的独立认证。这种方式可以确保患者安全和提升供应商质量的保障，同时尽可能减少供应链的整体成本。

许多辅料供应商都通过了质量体系的注册，ISO 9001这为建立和开发适合药用辅料生产和供应系统提供了完美的框架。ISO 9001是EXCiPACT标准的基础，EXCiPACT GMP和GDP标准成为ISO 9001:2015的两个附录。辅料供应商可以将ISO 9001:2015和EXCiPACT GMP或GDP同时进行评价。

EXCiPACT 2021版本的其他部分包括了第三方审核机构的要求，涵盖了审核员的能力，以及这些机构的质量体系要求。审核员的能力要求与质量管理体系要求与ISO/IEC 17021-1:2015，符合性评估 - 提供管理体系审核和认证机构的要求相一致。

附录范围

本附录的范围适用于在中国境内的辅料生产和使用，以及用于中国境内的药品生产或在别国生产后进口到中国境内的药品。不管何种情况，都需要符合中国辅料GMP的要求。本附录不作为中国各级监管机构实施检查的可选文件。

本附录所规定的要求不适用于无菌辅料的生产，因此，生产该类型辅料需涉及额外管控措施。

所有其它辅料，包括动物来源，复合辅料和预混辅料的管控措施和要求均已在本附录中进行了描述，EXCiPACT的审核员也具备相应的能力要求。

中国药用辅料GMP的要求的呈现方式

本文件是根据EXCiPACT GMP 附录2021修订版。具体内容的呈现方式未作格式上的变化。关于符合中国药用辅料GMP的要求，被方框阴影的方式所标示。如以下示例：

d) 关于验证活动需要建立程序并文件化。

内容

致谢	5
致谢个人 – 中国药用辅料 GMP 要求增补项目本地工作组	6
特别致谢 – 上海药品审核查验中心	6
ISO 9001:2015 的 GMP 附录及药用辅料中国 GMP 要求:	7
前言	7
0 引言	7
质量管理和 GMP 体系 – 要求	9
1 范围	9
2 规范性引用文件	9
3 术语和定义	9
4 组织环境	9
5 领导作用	10
6 策划	12
7 支持	12
8 运行	18
9 绩效评价	28
10 改进	29

致谢

EXCiPACT asbl是凝聚横跨两大洲和许多国家的专家团队所付出和贡献的结晶。这些专家成员来自组成EXCiPACT asbl的伙伴组织，没有他们也就不会有这些标准和要求。

欧洲化学品分销商联盟 (FECC)

欧洲化学品分销商协会 (FECC) 代表了欧洲化学品分销行业的声音。随着公司会员和各国协会参与，FECC目前代表了超过1200家成员，大多数都是中小型企业。会员们服务的行业范围广泛，需要满足各领域的生产要求多种多样如电子，油漆和纺织，以及化妆品，食品和医药。每一领域都有各自的需要和采购量。

想了解更多信息，请浏览 www.fecc.org

国际药用辅料协会 (IPEC联盟)

IPEC是由药用辅料生产商及其最终用户于1991年组建的一个国际性行业协会。该协会由美洲、欧洲、日本、中国和印度的五个地区性药用辅料行业协会组成（分别名为IPEC美洲，IPEC欧洲，IPEC日本，IPEC中国和IPEC印度）。IPEC的目标是推动国际辅料标准的发展与统一，将有用途的新辅料引入市场，并制定应用于辅料的生产质量管理实践规范。

IPEC于1995年首次发布散装药用辅料的GMP指南，随后在2001年和2006年进行修订，以便与ISO9001:2000匹配，使其处于完全更新状态。这一文件也同样被USP（美国药典）所采纳，只经过了微小的编写格式的修改，发布于其通则<1078>。通过与PQG团体的紧密协作，才诞生了已被广泛接受的IPEC/PQG药用辅料优良生产实践指南，2006。

IPEC也发布了药用辅料优良分销实践指南，2006。

想了解更多信息，请浏览 www.ipecc.org

医药质量团体 (PQG)

PQG于1977年建立，其目的是为了促进制药质量和优良实践规范持续一致性方法的发展。随着PQG集团的不断扩展，PQG于1990年发表了三个实践守则，覆盖了制药业中药用原料、印刷品、内包装材料的要求。1995年这些规程被修订，并与ISO9002:1994相整合。而关于原料的守则也被修订并成为PS 9100:2002药用辅料，作为药用辅料的应用标准和GMP指南。正是与PQG集团的紧密协作，才诞生了被广泛接受IPEC/PQG药用辅料优良生产实践指南，2006。

想了解更多信息，请浏览 www.pqg.org。

致谢个人 – 中国药用辅料GMP要求增补项目指导委员会

指导委员会	姓名	协会
主席 / 联席主席	Iain Moore	EXCiPACT 总裁
	Tony Scott	高级顾问
	Alain Becart	质量经理
	David Klug	EXCiPACT 副总裁
	Bree Wang	EXCiPACT 管理员

致谢个人 – 中国药用辅料GMP要求增补项目本地工作组

以下参与了EXCiPACT认证体系关于中国药用辅料GMP要求增补修订项目，来自各成员组织和认证机构的专家们贡献了对本版EXCiPACT标准的编写和修改。

姓名	协会	任职公司
程宁	EXCiPACT 顾问	上海欧范企业管理咨询有限公司
王粟明	IPEC中国	亚什兰（中国）投资有限公司
高闪	IPEC中国	罗辅医药科技（上海）有限公司
张阳洋	IPEC中国	湖北葛店人福药用辅料有限责任公司
刘建峰	SPPEA	常州四药制药有限公司
吴洪迪	SPPEA	南京威尔药业集团股份有限公司
龚晓亮	IPEC中国	上海卡乐康包衣技术有限公司
郭洋	认证企业	辽宁奥克医药辅料股份有限公司
王立人	注册审核员	必维国际检验集团

特别致谢 – 上海药品审核查验中心

自本项目启动以来，项目组多次就中国药用辅料生产质量管理规范的技术疑难问题寻求上海药品审评核查中心的意见和帮助。该机构派遣了邹任贤、李香玉、张景辰、刘芬、葛渊源组成团队，就规范中条款的监管考量、管理要求、实施现状进行了深入指导，提出了修订建议，为本标准的修订和完善给予了重要帮助。感谢该团队的特别贡献。

另外也要感谢EXCiPACT秘书处的Joanne Blondiau的支持，感谢所有未具名的发表过评论，参与过这些标准准备的所有贡献者。

ISO 9001:2015的GMP附录及药用辅料中国GMP要求：

前言

许多辅料生产商和分销商已经获得了ISO 9001:2015“质量管理体系-要求”的注册，因此，EXCiPACT开发了本附录，以便于这些组织可以同时接受ISO 9001:2015和药用辅料GMP要求的评审。本附录作为ISO 9001:2015的附件，在2006年版药用辅料联合IPEC-PQG优良生产规范（GMP）指南基础上制定。本附录将上述指南中的（“如何做”）转化为可审核的（“做什么”），并删除了ISO9001:2015已覆盖的内容。

生产和分销辅料的组织可以根据其业务性质选择同时或分别进行本附录及相应GDP附录的认证。

下列正文基于ISO 9001:2015中的标题，具体内容为GMP的要求：

粗体字为ISO 9001:2015中的标题

标准字为GMP要求

斜体字直接摘自ISO 9001:2015，作为本附录内容的引文。

为便于理解，本附录应当与ISO 9001:2015（可通过www.iso.org购买）一并参阅。

本版本EXCiPACT GMP附录是就EXCiPACT GMP附录2012版条款按照ISO 9001:2015条款的架构重新编排。为了适合ISO 9001:2015要求，文本被少许修改，同时也结合了EXCiPACT认证体系实施过程的经验。

0 引言

本文件是ISO 9001:2015的附录。申请本附录认证的组织应持有经国际认证论坛成员国认可的认证机构授予的，且涵盖相应辅料产品的生产和/或经销范围的ISO 9001:2015证书。对于未获证的组织，可以同时进行本附录要求和ISO 9001:2015的评审。

注：越来越多的药用辅料用户被监管部门要求在其供应商资格程序中纳入对其供应商的审核。尽管这些标准的目的在于减少此类审核的数量，但EXCiPACT认证不一定适用于每一位顾客的供应商资格评审要求。因此，对关键辅料供应商的审核仍可能是必须的。

0.1 总则

辅料生产应按照与本附录一致的优良生产规范（GMP）原则进行。

辅料GMP旨在确保辅料生产中产生的物料具有符合预期质量特性的一致性，产品的完整性和一致性，避免产品污染，并保持适当的记录。

本文中，“药用辅料GMP”简称为“GMP”，“辅料”特指“药用辅料”。

辅料仅在符合药典规范（若存在特定辅料时）和/或符合相应的法规要求，并依照恰当辅料GMP和GDP（例如EXCiPACT GMP、EXCiPACT GDP、IPEC-PQG 辅料GMP指南、IPEC-PQG 辅料GDP、WHO辅料GTDP、NSF/IPEC/ANSI 363-2016）的要求生产、分装和处置时才可指定为药用级。

本文件包括支持辅料生产中应用GMP的额外要求。章节的标题与ISO 9001:2015中的一致。凡不以“a)”开头的列表，为ISO 9001:2015中相应段落文字和前述项目的增补，如在5.11节中，列表以“k)”开头。文中引用的ISO 9001为ISO 9001:2015。

0.2 质量管理原则

无附加要求。

0.3 过程方法

0.3.1 总则

无附加要求。

0.3.2 策划-实施-检查-处置循环

无附加要求。

0.3.3 基于风险的思维

辅料的生产和来源格外多样化，所以“一刀切”的方法来定义辅料GMP将不太可能。在此情形下，由辅料生产者采用风险评估来识别那些生产中需要实施GMP控制的方方面面，使得对辅料质量，患者的安全和法规符合性的威胁最小化。在本附录中对辅料生产普遍规定采用风险评估并对评估后的行动计划进行文件化。这些风险评估和识别的行动导致的结果输出形成了质量管理体系和其文件化的关键组成部分。

有许多适合的风险评估的方法和工具，辅料生产者可以采用最适合自身情况的评估工具。

注：ICH Q9指南中详述的方法学，特别适合制药行业。

0.4 与其他管理体系标准的关系

无附加要求。

质量管理和GMP体系 – 要求

1 范围

本附录范围是基于ISO 9001:2015的针对辅料GMP的补充要求。这些原则要求适用于被确定为GMP起始点以后的生产过程（参见条款4.3）。

注：本附录要求对无菌辅料的生产并不充分，因此需要增加控制措施。

本附录及其使用

有关本附录要求的详细指南，可以参阅现行版IPEC-PQG 药用辅料GMP指南。

2 规范性引用文件

ISO 9001:2015, *质量管理体系 - 要求*;

世界卫生组织, 饮用水质量指导, 第4版, 2011⁵

注：并参阅附录2的其它引用文件。

3 术语和定义

参见附录 1 “定义和术语”。

4 组织环境

4.1 理解组织及其环境

组织应当规定辅料的预期用途。该定义应被记录。

内部和外部因素应包括能影响辅料质量的外包活动（见8.4），组织对此进行控制和承担责任。

4.2 理解相关方的需求和期望

在中国市场生产和供应的辅料，其质量管理和GMP体系中应整合相关法规要求，包括：

- 在NMPA⁶的CDE⁷平台上进行登记和维护；
- 按照登记递交的工艺和资料内容进行生产和供应。

注：管理制药产品的法规机构应被作为相关方，即使这些机构对辅料供应商可能没有直接管辖权。

4.3 确定质量管理体系的范围

本附录包含了用于ISO 9001认证条款的补充要求，使组织得以展示其符合生产辅料的GMP要求。

5 http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/2011/dwg_guidelines/en

6 <https://www.nmpa.gov.cn/>

7 <https://www.cde.org.cn/>

组织应编制和保持支持性文件和引用参考，包括：

- d) 本附录在其质量管理体系和业务流程中的适用范围，
- e) 适用范围内每个辅料所应用本附录全部要求于各生产过程点的识别及其依据（见章节1）。

注：本附录中GMP原则的应用可能会早于该辅料生产过程点。

4.4 质量管理体系及其过程

4.4.1

无附加要求。

4.4.2

无附加要求。

4.4.3

质量管理的体系文件应包括：

- a) 组织的总体意图和GMP方法；
- b) 本附录所要求的形成文件的程序；
- c) 当不实施本附录中的“如/适用时”条款时，应编制文件化的风险评估以确定和证实。
- d) 关于验证活动需要建立程序并文件化。

当可能影响辅料质量的生产、检验或其他活动外包时，组织应：

- a) 在质量管理体系内规定相应的质量职责和控制措施（见8.4）；
- b) 证实那些外包活动也应用了本附录要求的适当的GMP原则。

注：质量风险管理有助于识别和选定持续改进领域的优先程度。

5 领导作用

5.1 领导作用和承诺

5.1.1 总则

最高管理者应证实其对质量管理体系的领导作用和承诺，通过：

- k) 确保GMP目标的制定；
- l) 向组织传达符合本附录要求的重要性。

5.1.2 以顾客为关注焦点

最高管理者应通过确保以下方面，证实其以顾客为关注焦点的领导作用和承诺：

- d) 与药用辅料GMP有关的顾客要求得以确定，理解和满足，并与顾客达

成一致。

5.2 方针

5.2.1 制定质量方针

最高管理者应制定、实施和保持质量方针，质量方针应：

e) 包含符合GMP要求的承诺。

5.2.2 沟通质量方针

无附加要求。

5.3 组织的岗位、职责和权限

最高管理者应指派工厂管理层成员，无论该成员在其他方面的职责如何，应具有以下方面的职责和权限：

- a) 确保质量管理体系所需的流程已建立、实施和保持；
- b) 向最高管理层报告质量管理体系运行绩效和提升需求；
- c) 确保在整个组织内提高了解客户要求的意识；
- d) 确保在整个组织内提高了解法规要求的意识，包括中国辅料法规的符合性。

最高管理层应分派职责和权限，以：

f) 独立于生产的质量部门应至少负责：

- 确保关键的质量活动得以识别，并按要求实施；
- 审批关键质量物料和服务的供应商；
- 对原料、包材、中间体和成品辅料进行批准或者拒绝；
- 审阅批记录，以确保重大偏差得到了全面的调查和文件化；
- 成品辅料的放行；
- 确保纠正、预防措施和应对风险和机遇的措施均被落实；
- 审批与关键的质量设备、过程、标准、程序和检测方法有关的重大变更（见6.3）；
- 审批对过程说明的偏差、检测或测量错误以及投诉进行调查的结果；
- 对外包公司按合同生产、加工、包装或持有的辅料进行批准或拒绝；
- 制定和实施内部审核程序；
- 确保外包服务提供商已同意遵守本附录的有关章节；
- 批准验证计划，实施方案和完成报告。

如果采取了适当的控制并文件化，质量部门可以将某些活动委任给其他人员执行。

质量部门的独立性应文件化，并通过展示各部门间的关系以及与最高管理者的关系来证明。

6 策划

6.1 应对风险和机遇的措施

无附加要求。

6.2 质量目标及其实现的策划

质量目标应：

h) 包括对本附录要求的遵守。

6.3 变更的策划

应编制形成文件的程序，规定相关职责与要求，以便于对可能影响辅料质量，包括来自辅料供应商的合规性影响的变更进行评估和审批。变更的评估和审批应在变更实施之前完成。该程序应有描述确定重大变更的方法。质量部门应对可能影响辅料质量的重大变更进行审批。此类重大变更应告知顾客，适用时通知监管部门（见8.2.1）。变更控制过程的记录应予以保留。

应评估变更对验证过程和活动的影响。（见8.5.1）

注1：有关指南，参见现行版国际药用辅料协会联盟药用辅料的重大变更指南。

注2：可利用质量风险管理来评估拟定的变更。评估的详略和形式应与风险水平相称。

注3：如发现变更未经事先批准就已实施，应作为不符合项进行调查并评估潜在后果（见10.2）。

7 支持

7.1 资源

7.1.1 总则

组织应确定并提供为满足本附录GMP要求的资源。

7.1.2 人员

无附加要求。

7.1.3 基础设施

基础设施的设计、运行、清洁和维护应防止污染，确保无原料、半成品

和辅料成品间的混放产生差错、混淆和未获批准而被使用的风险。

应标明与辅料生产设备连接的主要固定管道内物料的名称和流向。

组织应根据基础设施的用途进行风险评估，以识别辅料因建筑物和/或设施中的缺陷导致污染风险的区域。风险评估应至少考虑以下方面，以识别辅料在何处有被污染的风险：

- a) 运行地点（例如：内部，外部）；
- b) 建筑物及设施的维修状态；
- c) 适当的尺寸，结构和地点；
- d) 保持建筑物及设施环境适当清洁的能力，包括防尘和捕尘；
- e) 可能影响辅料质量的操作；
- f) 空气中的污染物，特别是高致敏性或有毒的物质；
- g) 环境中的污染物，包括微生物。

当现有的控制措施不能有效地将辅料污染的风险降至最低时，应实施其他措施，并形成文件。

应控制并确保不使用有缺陷的设备。

可能影响辅料质量的设备，包括计算机系统，在使用前应经过调试以确保其满足预期要求。

设备的结构和地点应方便清洁和维护。关键质量设备的使用、清洁和维护应予以记录。设备的状态应易于识别。设备的接触面不应有反应性、添加性或吸收性。

当风险评估确定设备清洗不能达到预设标准，存在污染的风险时，辅料生产应采用专用生产设备。

与高致敏性或有毒物料相关的生产过程应与辅料的生产过程隔离，除非实施了防止交叉污染的相关措施，并证实有效。

组织应对影响辅料质量方面的风险进行评估，应考虑在生产、储存或转运辅料时所采用的公共设施和过程材料（如氮气、压缩空气、蒸汽、润滑油等）对辅料质量的风险。并采取适当的控制措施降低这些风险。

当不可避免需要使用直接接触产品的润滑剂或制冷剂时，这些物料必须至少为食用级品质。

应当对与辅料直接接触的公共设施或过程材料（如氮气）制订质量标准，并按照其他原材料的要求进行管控（见8.4）。

应对生产厂房、设施及设备进行设计确认、安装确认、运行确认、性能确认，并文件化。

应对可能影响辅料质量的计算机系统的操作、维护、备份或存档、灾难恢复建立文件化的控制，并防止对电脑软件、硬件或数据进行未经授权的访问或更改。应验证并记录可能影响辅料质量的计算机系统的变更（见6.3）。

与辅料接触的水应符合形成文件的标准，并按照预期用途监视其适用的质量特性。注：预期用途决定了应监控哪些化学和微生物质量标准。

除非另有说明，生产用水至少应符合WHO饮用（可饮用）水质量指南要求。

当发生生产用水的供给中断或质量偏差时，应记录表明未对辅料质量造成影响的证据和恰当理由。

与产品接触的水的生产和转运方式应防止回流或出现污染。

对不同质量规格的用水，应有避免混淆的规定。

如企业生产的非无菌辅料用于生产无菌药品，应对辅料最终分离和精制的工艺用水进行监测，同时应控制细菌总数及内毒素。

应控制厂房设施内限定性区域的进出。

7.1.4 过程运行环境

应对工作环境进行管控，以最大限度地减少辅料污染的风险。应实施风险评估以确定必要的控制措施，并形成文件。风险评估应考虑任何客户的要求和辅料的预期用途。

适用时，风险评估应考虑以下方面的控制：

- a) 空气处理系统；
- b) 特定环境；
- c) 清洁和卫生条件；
- d) 垃圾分类和处理；
- e) 虫害控制；
- f) 人员卫生；
- g) 本附录规定的其他风险评估要求。

当工作环境的保持对辅料的质量至关重要时，应记录其控制措施。

7.1.4.1 空气处理

当风险评估识别出必需的空气处理系统时，应对其进行设计和维护，以确保辅料得到充分保护，并证实其有效性。

7.1.4.2 受控环境

当风险评估识别出必需的受控环境时，应对其进行监视，以确保产品质量。当需要使用惰性气体时，应按照关键的质量原料（见8.6）或半成品的要求进行处理。

当受控环境状态不能维系时，组织应展开调查。并记录表明未对辅料质量造成影响的证据和恰当理由。

7.1.4.3 清洁和卫生条件

当风险评估（见6.4）识别出必需的清洁和卫生条件时，组织应形成文件化的程序来指定清洁和卫生职责。清洁记录应予以保留。废弃物应予以隔离，并采取适当的方式及时处理。应适当标识未被立即处理的废弃物。

7.1.4.4 虫害控制

当风险评估识别出必需的虫害控制时，组织应形成文件化的虫害控制程序。

7.1.4.5 人员卫生

在风险评估所识别的辅料有被员工或其活动污染风险的区域，组织应至少考虑以下控制措施来避免污染发生，并文件化：

- a) 人员自己和其着装，包括个人防护装备；
- b) 零碎物品，包括口袋里的物品；
- c) 未经授权进入特定区域（见7.1.3）；
- d) 任何生病或有裸露伤口人员的潜在影响；
- e) 食品、饮料、个人药品、烟草制品或类似物品的储存和使用。

应提供个人盥洗设施，以确保维持适宜的卫生标准。从工作区域能方便进入应与其隔离的洁净盥洗设施。应提供经人员卫生风险评估后确定的淋浴和/或更衣设施。

保护辅料产品不被污染时所穿着的工作服应清洁，不产生静电、不脱落异物。

应每年安排对生产人员进行体检，健康档案应留存。

7.1.4.6 照明

应提供充足的照明，以便于清洁、维护和操作，并按规定设置应急照

明。当辅料暴露于工作环境或储存时，灯具应有防爆碎或其他防护措施。

7.1.4.7 排水

在辅料暴露于工作环境或储存的区域，排水设备应该具备足够的规模，在与下水道直接连接的地方应该提供空气阻断器或其他防止虹吸倒流的机械装置。

7.1.5 监视和测量资源

7.1.5.1 总则

无附加要求。

7.1.5.2 测量溯源

无附加要求。

7.1.6 组织的知识

组织应具备与所供应辅料的用途相关的法规知识。

注：该知识应与辅料所宣称、其预期用途和上市国家匹配。

7.2 能力

影响辅料质量的人员应有形成文件的岗位说明。

在辅料设计、生产、包装、检测或者储存方面负责提供咨询服务的顾问人员应该具备足够的教育、培训和经验，以及任何跟他们所负责咨询项目有关的综合能力。顾问的姓名、地址和任何质量管理体系相关的咨询资质，以及他们所提供服务的类型应予以记录并保存。

组织应：

- e) 确保由有资质的人员进行培训，包括本附录中涉及到员工相关职能的要求；
- f) 确保培训在分配工作之前进行；
- g) 确保培训内容包括：
 - i. GMP原则和本附录的内容；
 - ii. 污染对辅料质量的风险；
 - iii. 如果辅料被污染，其对最终用户/患者造成的潜在危害；
 - iv. 因偏离规定程序对产品质量和使用造成的潜在影响；
 - v. 因个人卫生缺陷导致辅料污染的风险；
 - vi. 对影响辅料质量的重大失误和来自规程的偏差进行报告；

h) 确保足够的频率来进行GMP培训，以确保员工保持对本附录中相应要求的熟悉程度。

7.3 意识

组织应确保受其控制的工作人员知晓：

e) 置于本附录规定的GMP要求下所应实施的工艺步骤点；

f) 污染所造成的后果。

7.4 沟通

应在整个组织内对GMP和法规要求进行适当的沟通。

关键的质量情况，比如产品召回等，应按照书面规定的程序及时通知最高管理层。

7.5 形成文件的信息

7.5.1 总则

构建质量体系的设计、组织和文件时，应便于达成共识和始终如一地使用。

质量管理体系文件应包括：

c) 组织的总体意图和GMP方法；

d) 符合本附录所要求的程序，包括形成文件化的信息所需的控制措施（见7.5.3）；

e) 当不实施本附录中的“适用时”条款时，应编制形成文件的风险评估，以确定和证实该删减有效。

7.5.2 创建和更新

对产品质量产生影响的文件应指定负责人。

质量部门应评审、批准影响产品质量的文件，包括这些文件的修订。

注：如果采取了适当的控制措施，并予以记录，除非另有说明，否则质量部门可委派完成本职工作（参见5.3）。

电子文件应符合上述要求。

如果文件中使用了电子签名，应如同手写签名控制其安全。

注：电子文件和签名也可能需要满足当地法规要求。

组织应规定须保留的分包商活动记录、结果和报告，及保管方。

电子记录的控制要求应与其他记录一致。

质量记录的内容应清晰，不可擦除，在完成活动后（按顺序）立即填

写，有录入人签署的姓名或缩写、日期。涂改记录后应签署姓名或缩写、注明日期，并保留清晰的涂改前内容。

7.5.3 形成文件信息的控制

7.5.3.1

应控制质量管理体系和本国际标准所要求的形成文件的信息，以确保：

- c) 指定人员在签发前就文件的充分性进行批准；
- d) 文件化信息根据需要定期回顾，更新和重新批准；
- e) 过时的文件化信息避免被无意使用；
- f) 如果文件化信息为某些目的而保存，应该采用适合的标识；
- g) 文件和记录应有追溯性，记录应具有唯一性。

记录至少应保留至辅料有效期或首次复验期后一年。如果生产商未规定有效期或复验期，记录应自生产之日起至少保留五年。

分析证书（CoAs）和合格证明（CoCs）是确保产品可追溯至生产商所需的记录。应实施文件化程序，以确保分析证书得到控制。

7.5.3.2

无附加要求。

8 运行

8.1 运行的策划和控制

为满足产品和服务提供的要求，并实施第6章所确定的措施，组织应通过以下措施对所需的过程（见4.4）进行策划、实施和控制：

- f) 关键质量原料、半成品和辅料成品的文件化检验程序，包括相应的质量标准、取样计划、检验和放行程序；
- g) 实施章节7.1.4所识别的环境和卫生控制方案，将对辅料污染的风险降至最低水平；
- h) 辅料储存和分销的文件化程序；
- i) 实施本附录其他章节中经风险评估后确定的活动。

回收或再利用物料（包括辅料成品、反应物或半成品）及其用量应合理。

j) 对使用生物组织的物料如菌种，生产辅料时应建立菌种鉴定、保管、使用、储存、复壮、筛选等管理制度。

8.2 产品和服务的要求

8.2.1 顾客沟通

与顾客沟通的内容应包括：

- f) 重大变更的通知（又见6.3和8.2.2）；
- g) 辅料发货后发现重大偏差的通知（见8.2，8.2.3和8.2.4）；
- h) 产品召回的通知

应该为每批发货产品提供能够追溯至原始生产商的分析报告。

对辅料不是由供应商生产的情况，原始生产商的名称和工厂应告知顾客。

组织应制定向顾客发布EXCiPACT审核报告的系统，包括经审核机构同意的行动方案。

8.2.2 产品和服务要求的确定

对于提供给客户的产品和服务，在规定要求时组织应确保：

a) 阐述产品和服务的要求，包括

1) 任何适用的法定和法规要求。组织应将这些要求文件化，并展示他们是如何遵守的。任何持有的登记或执照应保持有效。

注：ISO 9001:2015的8.2.2章节a), 1)条款中关于法律法规要求可以包括药典总要求，包括TSE/BSE，残留溶剂，元素杂质。

8.2.3 产品和服务要求的评审

无附加要求。

8.2.4 产品和服务要求的更改

应该规定需要通报和/或来自顾客事先书面批准的变更。

8.3 产品和服务的设计和开发

应与顾客沟通处于开发阶段批次的辅料所符合本附录的程度（见8.2.1章节）。

8.3.1 总则

无附加要求。

8.3.2 设计和开发策划

无附加要求。

8.3.3 设计和开发输入

无附加要求。

8.3.4 设计和开发控制

无附加要求。

8.3.5 设计和开发输出

无附加要求。

8.3.6 设计和开发更改

无附加要求。

8.4 外部提供的过程、产品和服务的控制

8.4.1 总则

应确定关键质量物料和服务，并有合适的理由。

注：风险评估技术是确定关键质量物料和服务的有效方法。

质量部门对关键质量物料和服务供应商审批时应对其质量管理体系进行书面评估，包括证实其持续满足既定要求的充分证据。

组织应要求外包生产商或实验室遵守本附录相关章节的要求（见4.4）。

应编制内包装材料规范，并根据辅料性能和稳定性编制形成文件的程序，以明确规定每个辅料的内包装材料特性。

8.4.2 控制类型和程度

组织应：

- e) 在质量管理体系内规定相应的质量职责和控制措施；
- f) 证实那些外包活动也应用了本附录要求的适当的GMP原则。

关键质量物料（包括预打印标签）在接收后应采取物理或行政隔离，未经检测或其他方式的验证和批准不得使用。当隔离不可行时，如管道供应的物料，辅料生产商应与供应商达成协议，确保不符合标准的物料通知到他们。

辅料生产所用到的动物组织或植物的物料，需要提供和保存卫生检疫部门的动物健康证明或其他检疫、检验证明材料。

组织应规定验证采购产品的身份和质量的控制措施，并形成文件。

取样应按照文件化程序进行，以预防污染和交叉污染。

应在使用前检测或确认辅料生产中使用的关键质量物料。用于辅料生产的关键质量物料应在使用前进行检测或以其他方式进行验证。未取样的物料应有其他适当的控制措施，以确保其质量。

散装交付的物料应采取预防污染的控制措施。

8.4.3 提供给外部供方的信息

组织应与外部供方沟通以下要求：

g) 有关分包，或可能对辅料质量造成潜在影响的物料方面的重大变更情况的通知。

8.5 生产和服务提供

8.5.1 生产和服务提供的控制

适用时，受控条件应包括：

a) 可获得形成文件信息，以规定以下内容：

3) 按批次和连续过程的工作指令和记录

应保留每批辅料的生产记录，包括相应的处置和控制信息。组织应对辅料的批次划分原则进行规定（见附录相关定义）。适用并对辅料质量有重大影响处，记录应包括：

- 每个步骤完成的日期/时间或关键参数的日期/时间记录；
- 执行和直接监督或检查每个重要步骤、操作或控制参数的人员的身份；
- 标示使用的主要设备和生产线；
- 设备和工器具的清洁；
- 符合特定的操作范围；
- 投入物料的可追溯性（例如，批号和原物料/半成品的数量，其加入的时间等），以及确认正确的投料量；
- 取样描述；
- 过程控制和实验室控制的结果；
- 标签控制记录；
- 失效、偏差及其调查结果；
- 最终产品检验的结果；
- 应规定生产过程中关键步骤的完成时间和间隔时间；
- 应规定直接接触产品的设备和容器在清洗完成后至使用前的最长间隔时间。

及适用时：

- 关键质量工序和成品的产量，及理论产量百分比的陈述；
- 物料平衡可不以具体数量，而以范围形式进行规定。

- 混合批次均质性的验证。

关键质量设备的使用记录应可确定清洗、维护和生产活动的顺序。当使用多用途设备时，记录应注明之前的用途。

应记录包装和标签控制措施，并确保：

- 应在使用前即时检查包装和标签设施，以确保当前操作不需要的物料已被移除；
- 印刷和发放包含正确信息的正确标签；
- 标签上的信息应不可擦除；
- 所有容器均使用了正确的标签；
- 多余的标签应立即销毁或退回受控储存区。

应控制回收和重复使用的溶剂，以确保其符合重复使用的适当规范要求。

作为生产的后处理方式，企业在采用加热或辐照降低辅料微生物污染时，应在已经证明有效的限度内实施。不应将加热或辐照作为辅料产品生产后处理的灭菌方式替代正常工艺过程的微生物控制。

b) 可获得和使用适宜的监视和测量资源：

无附加要求。

c) 在适当阶段实施监视和测量活动，以验证是否符合过程或输出的控制准则以及产品和服务的接受准则；

应编制形成文件的取样方法，并规定取样的时机和地点，应确保样品的代表性且被明确标示。生产过程中的样品不得返回生产并进入最终批次。

d) 为过程的运行提供适宜的基础设施和环境；

组织应设计设备的清洗和消毒程序并证实其合理性，同时提供证据证实其有效性。

应对设备在清洗前后未使用状态的最长保留时间进行规定。

注：如使用过的设备处于长时间未清洗的状态，清洁的有效性可能因此而降低。风险评估可能有助于规定最长保留时间。

设备和工器具应被清洗，并对影响辅料质量的关键区域进行消毒。应标识设备的清洁/消毒状态。

对专用设备，组织应确定其清洗的频率，并说明合理性。

e) 配备具备能力的人员，包括所要求的资格；

无附加要求。

f) 若输出结果不能由后续的监视或测量加以验证，应对生产和服务提供过程实现策划结果的能力进行确认，并定期再确认；

验证方案应规定所有会对辅料质量带来直接影响的设备，基础设施，清洁方法和其他相关活动。单独的验证方案应制订可供实施检查的方法和验收标准。验证报告应由质量部门制订、发布和批准。

注：生产过程的有效控制可以通过统计方法进行展示。

应组织实施工艺验证，包括取样和中间测试的活动，来规定和展现对生产过程的有效控制。当变更经评估会对辅料质量造成影响时，应组织实施工艺再验证。

应基于过程参数、产品属性及它们之间相互关系的知识来证实辅料生产过程的一致性。

为确保最终批次产品的均一性而进行搅拌或混合时，应证实已达到均质状态。

实施了重大变更后，应评估对过程能力的影响。

g) 采取措施防范人为错误；

无附加要求。

h) 实施放行、交付和交付后活动。

无附加要求。

8.5.2 标识和可追溯性

标识和可追溯性是对关键质量原料、包装材料、半成品和辅料成品的特定要求。应识别储存的容器，并标示其内容物。

记录应满足辅料可从原料追溯至首位顾客。连续生产辅料时，应规定追溯和识别原料的方法。

组织应建立与顾客的沟通过程，告知辅料的来源和可追溯性。

每次交付与顾客约定的产品时，应提供有助于追溯的文件和COA。

辅料标签应包括：

a) 辅料的名称，等级（适用时）；

b) 组织的名称和地址；

c) 批号；

d) 适用时，任何特定的储存条件。

给初始客户的发货记录应包括能对指定批次产品在必要的情况下，进行追踪和撤回的足够信息。

8.5.3 顾客或外部供方的财产

无附加要求。

8.5.4 防护

应保持产品的储存条件。应监视保持包装材料、原料、半成品和辅料成品质量特性的关键条件，并予以记录。应评估偏离特定储存条件的情况。应规定储存和处理程序，以保护容器、标签和密封件，将辅料污染、损坏或变质的风险降至最低，并防止混淆。

应有一个合适的系统来确保辅料仅在其有效期和/或复检期内提供。

应向运输服务的供应商提供运输控制条件的要求，以便他们维持所需的条件。

使用非专用设备运输散装产品，应在每次装货间执行清洁验证规程，并向运输公司提供禁止和/或允许的前次运输货物的清单。清洁记录应予以保留。

应采取措施以确保物料运输过程中的非授权访问留下的证据，如防拆密封。

辅料包装系统的选择应能被组织证实有效，并文件化。辅料包装系统应包括以下特点：

- a) 形成文件的包装材料规范，包括包装材料防护所需的任何特定储存条件；
- b) 不与辅料发生反应或不污染辅料的容器；
- c) 防拆密封，除非有书面理由陈述不采用的可信性；
- d) 当包装容器重复使用时，应执行包括清除之前标签的清洁验证程序。清洁记录应予以保留。

注：防拆密封应设计有明显的、不易被仿制的唯一性特征。每个防篡改密封应当可追溯，且在可行时，由辅料生产商负责计数，一旦密封件打开，应当不可重复使用。

8.5.5 交付后的活动

无附加要求。

8.5.6 变更控制

见章节6.3。

8.6 产品和服务的放行

应制定文件化的检验方法，并满足其预期目的。

如果组织声称该产品符合药典或官方要求，则：

- 非药典的分析测试应被证明与相应药典中的规定等效，
- 测试方法应符合适用的通用章节和注释，
- 应指派对现行药典或官方要求进行监控的职责。

应编制形成文件的程序，以监测和控制辅料质量特性。适用时，这些应包括：

a) 实验室控制；包括实验室溶液、基准物的制备和使用；

i. 实验室控制应包括为了确保符合质量标准或标准的检测所得出的完整的数据。这些控制的记录应包括：

- 样品的标识和可追溯性；
- 使用的测试方法；
- 原始数据，包括样品制备；
- 进行的计算；
- 测试结果及其与规定标准的比较情况；
- 执行每项测试的人员姓名及日期。

ii. 应有制备实验室试剂及溶液的文件化程序和记录。试剂和溶液应贴上标签，注明名称、浓度和有效期。

iii. 一级基准标准品和购买的试剂应在接收时进行验证，并妥善保管。应建立形成文件的程序，对根据一级基准标准品评估二级基准标准品合格性作出规定，包括它们的制备、审批和储存。对二级基准标准品的复验期应该有明确规定，每一批都应按照书面程序定期进行复验。

b) 成品辅料的检验和放行；

i. 除检验结果符合质量标准外，在成品辅料放行前，应有程序确保相应的生产文件记录经过评估。质量部门应负责成品辅料的放行（见章节5.3）。

注：对于在连续生产的辅料产品，可以通过过程中检验的结果或其他过程监测措施来确保其符合书面规定的要求。

c) 超标检验结果的调查；

i. 应按照文件化的程序调查超标（OOS）的检验结果，并予以记录。

当没有查明原因证实原始结果/数据无效时，OOS程序应至少规定以下方面：

- a. 在何种条件下使用的统计技术；
- b. 使用复检样品结果的标准；
- c. 重新取样标准；
- d. 受影响批次的有关调查记录和关于放行的充分评估。

d) 每批辅料留样，

i. 应保留每批辅料的代表性样品，除非另有说明及记录；

ii. 对于带包装的辅料，合理的留样时间应基于有效期或复验期来确定；

iii. 对于散装辅料，合理的留样时间应基于有效期或复验期，或发货给顾客的历时来确定；

iv. 应存放于安全的位置，便于检索，并与推荐的成品辅料储存条件一致；

v. 样本的数量应该至少是实行全部标准测试所需量的两倍。

e) 分析证书的编写和发布，分析证书至少应包括⁸：

- 辅料名称及适用时，等级和参考的药典；
- 生产商的名称和生产地址；
- 生产日期；
- 批次或批号；
- 到期日，复检日或复验日；
- 符合所要求的质量标准的声明；
- 对应批次的分析结果，除非另有说明和解释；
- 可接受标准；
- 参考的分析方法；
- 授权批准分析证书人员的身份。

f) 杂质检测和限度，

i. 辅料生产商应识别已知的杂质和有害微生物，并设定适当的限度。

⁸ 又见 IPEC 药用辅料分析报告指南

注：该限度应当基于适用的安全性数据或官方指南和药典中所述的限度（例如，溶剂残留和金属催化剂）。

g) 辅料稳定性的评价，

i. 组织应根据历史数据或相关研究的结果评估辅料的稳定性。组织应确定并论证有效期或复检期间隔的合理性，并确保将其传达给顾客。

ii. 组织应按以下要求组织实施产品的稳定性监测方案

- 每年考察的批次数量
- 留样的储存条件（
- 储存容器（应尽可能模仿最终商业包装）
- 取样的间隔
- 考察稳定性的检测方法

组织应针对确定复测期或有效期的历史数据不充分，或生产工艺过程发生重大变更的辅料开展实施以上稳定性监测方案。

注：针对已有充分数据支持确定复测期或有效期的辅料，可不必纳入年度持续性稳定性考察计划。

8.7 不合格输出的控制

8.7.1

本附录不接受为使污染或掺假降低至低于可接受或可检测限而进行的不合格批次与合格批次的混合。

组织应通过下列一种或几种途径处置不合格输出：

e) 再处理应仅在经过评估后方可施行，

f) 返工应仅在经质量部门记录下风险评估后方可施行，应考虑：

- 返工可能会引入的新杂质；
- 返工管控的额外检测；
- 相关记录和原始批次的可追溯性；
- 返工辅料适用的可接受标准；
- 对稳定性的影响或复验期间隔的有效性；
- 对辅料性能的影响。

返工方法应文件化，并顺应风险评估的输出。

应当调查不合格的发生率，以评估对其他批次/产品和已确认过程及活动

的影响，并应调查发生不合格的原因，采取措施防止类似问题再次发生。（见章节10.2）。

应建立如何管理辅料召回的文件化程序。需识别要求通知召回的法规部门。应记录召回的全过程，通知原生产商，所识别的法规部门，并保留记录。应标识并隔离召回的物料。

注：在美国，“召回”这一措辞有专门的法规含义（见召回术语），因此针对以上描述的程序使用“撤回”更为普遍。

对于退回的辅料，应当进行标识和管控，以防止非预期使用或放行销售，直至质量部门完成对其质量的评估，并形成文件。当已确定退回辅料符合质量标准，并准备销售给另外的制药顾客时，评估时应考虑在整个供应链中其完整性，及与所需储存和/或运输条件的一致性。

记录需确保可追溯性，包括退货理由和新的处置决定。

8.7.2

应当保存再处理和返工活动的记录。

9 绩效评价

9.1 监视、测量、分析和评价

9.1.1 总则

无附加要求。

9.1.2 顾客满意

无附加要求。

9.1.3 分析和评价

无附加要求。

9.2 内部审核

9.2.1

组织应按照策划的时间间隔进行内部审核，以提供有关质量管理体系的下列信息：

c) 遵守本附录要求。

9.2.2

无附加要求。

9.3 管理评审

9.3.1 总则

无附加要求。

9.3.2 管理评审输入

策划和实施管理评审时应考虑下列内容：

- g) 新的，修改的或推荐的法规要求；
- h) 质量方针的适用性（见5.3）。
- i) 关于辅料质量属性，客户投诉和生产能力的趋势回顾总结。

9.3.3 管理评审输出

管理评审的输出应包括与下列事项相关的决定和措施：

- d) 必要的提升是对法规要求评审的结果；
- e) 需要更新质量方针。

注：管理评审所识别的必要更改应通过变更程序进行评估和实施（6.3）。

10 改进

10.1 总则

无附加要求。

10.2 不合格和纠正措施

无附加要求。

10.3 持续改进

无附加要求。

© EXCiPACT是已注册商标

EXCiPACT标准的版权受EXCiPACT asbl保护。未经事先书面允许，此EXCiPACT标准不得复制、存储于检索系统或以任何形式如电子、影印、录音等方法进行传播。有关复制许可请求应当发送至位于以下地址的EXCiPACT asbl秘书处。

EXCiPACT asbl
Rue Marie de Bourgogne 52
3rd Floor
B-1000 Brussels
BELGIUM
Email: info@excipact.org

复制可能会涉及版税或许可协议。违反者将被起诉。



info@excipact.org

www.excipact.org

EXCiPACT 是已注册商标