

新版兽药GMP培训

质量管理、机构与人员、 质量保证与质量控制、自检



班付国

2020年7月



兽药GMP2020年版与2002年版比较

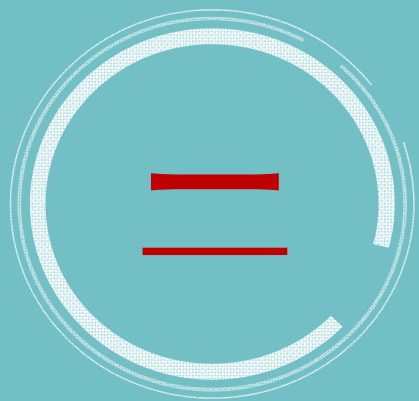
2020年版兽药GMP

- 第一章 总则 第1条～第3条（共3条）
- 第二章 质量管理 第4条～第14条（共4节11条）
- 第三章 机构与人员 第15条～第34条（共4节20条）
- 第四章 厂房与设施 第35条～第69条（共5节35条）
- 第五章 设备 第70条～第100条（共6节31条）
- 第六章 物料与产品 第101条～第133条（共7节33条）
- 第七章 确认与验证 第135条～第144条（共11条）
- 第八章 文件管理 第145条～第177条（共5节33条）
- 第九章 生产管理 第178条～第209条（共3节32条）
- 第十章 质量控制与质量保证 第210条～第266条（共9节57条）
- 第十一章 产品销售与收回 第267条～第280条（共3节14条）
- 第十二章 自检 第281条～第284条（共2节4条）
- 第十三章 附则 第285条～第287条（共3条）

2002年版兽药GMP

- 第一章 总则 第1条～第2条（共2条）
- 第二章 机构与人员 第3条～第8条（共6条）
- 第三章 厂房与设施 第9条～第32条（共24条）
- 第四章 设备 第33条～第41条（共9条）
- 第五章 物料 第42条～第51条（共10条）
- 第六章 卫生 第52条～第60条（共9条）
- 第七章 验证 第61条～第65条（共5条）
- 第八章 文件 第66条～第71条（共6条）
- 第九章 生产管理 第72条～第80条（共9条）
- 第十章 质量管理 第81条～第82条（共2条）
- 第十一章 产品销售与收回 第83条～第85条（共3条）
- 第十二章 投诉与不良反应报告 第86条～第88条（共3条）
- 第十三章 自检 第89条～第91条（共3条）
- 第十四章 附则 第92条～第95条（共4条）





质量管理体系



1. 质量管理体系的发展历程



质量管理体系的建立和不断完善逐渐成为全球制药企业进行质量管理的必然趋势

1. 质量管理体系的发展历程

随着现代创新技术在制药业的不断应用，企业的质量管理理念也在不断发展，概括为以下三个阶段：

质量检验

生产过程
质量控制

有效的质量
管理体系

事后把关

关注产品的检验结果，
产品质量是检出来的。

生产全过程质量把关

产品质量是检出来的
，更是的产出来。

产品质量全生命周期管理

产品质量是管出来的，产
品质量源于设计和研发。



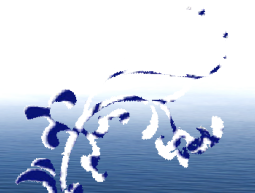
1. 质量管理体系的发展历程

- FDA
 - Pharmaceutical GMPs for 21st Century Initiative, August 2002
 - 鼓励企业运用现代化的质量管理手段和风险管理的方法
 - 强化质量管理体系的概念
 - Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Regulations, Sept. 2006
 - 采用ISO 9001质量体系架构
 - 主要内容：管理职责、资源管理、生产运行、过程评估等
 - 鼓励使用现代化的质量管理体系



1.质量管理体系的发展历程

- 2009年, ICH (International Conference on Harmonization,人用药品注册技术要求国际协调会议) 发布Q10, 在ISO基础上融合了GMP相关要求, 引入ICH Q8 制药开发和ICH Q9 质量风险管理的内容, 使得 ICH Q10 所描述的质量管理体系模型可以适用于产品生命周期的各个不同阶段。主要内容: 管理职责、工艺运行和持续改进(产品质量、质量管理体系)等, 其中, 重点描述了质量管理体系的组成要素: 工艺运行和产品质量的监控系统、纠正和预防措施系统(Corrective and Preventive Action, CAPA)、变更控制、产品质量管理评审系统等, 以及各要素在产品生命周期中的不同阶段所对应的质量管理内容。
- 2010年,中国药品GMP(2010年修订版)引入质量管理体系、质量风险管理的内容。
- 2020年,中国兽药GMP(2020年修订版)引入质量管理目标、质量风险管理的内容。



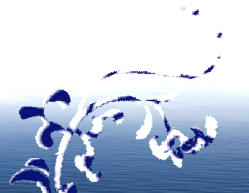
2. 基本概念及相互关系

- 质量管理体系(Quality Management System, QM)

是指建立质量方针和质量目标，并为达到质量目标所进行的有组织、有计划的活动。

- 质量 (Quality)

是指为符合预定用途所具有的一系列固有特性的程度。依此，兽药质量是指，为了满足兽药的安全性和有效性的要求，产品所具有的成分、含量、纯度等物理、化学或生物学等特性的程度。



2. 基本概念及相互关系

- 质量保证（Quality Assurance, QA）

强调的是为达到质量要求应提供的保证。质量保证是一个宽泛的概念，它涵盖影响产品质量的所有因素，是为确保兽药符合其预定用途、并达到规定的质量要求，所采取的所有措施的总和。是质量管理的一部分

- 质量控制（Quality Control, QC）

强调的是质量要求。具体是指按照规定的方法和规程对原辅料、包装材料、中间品和成品进行取样、检验和复核，以保证这些物料和产品的成分、含量、纯度和其它性状符合已经确定的质量标准。也是质量管理的一部分



2. 基本概念及相互关系

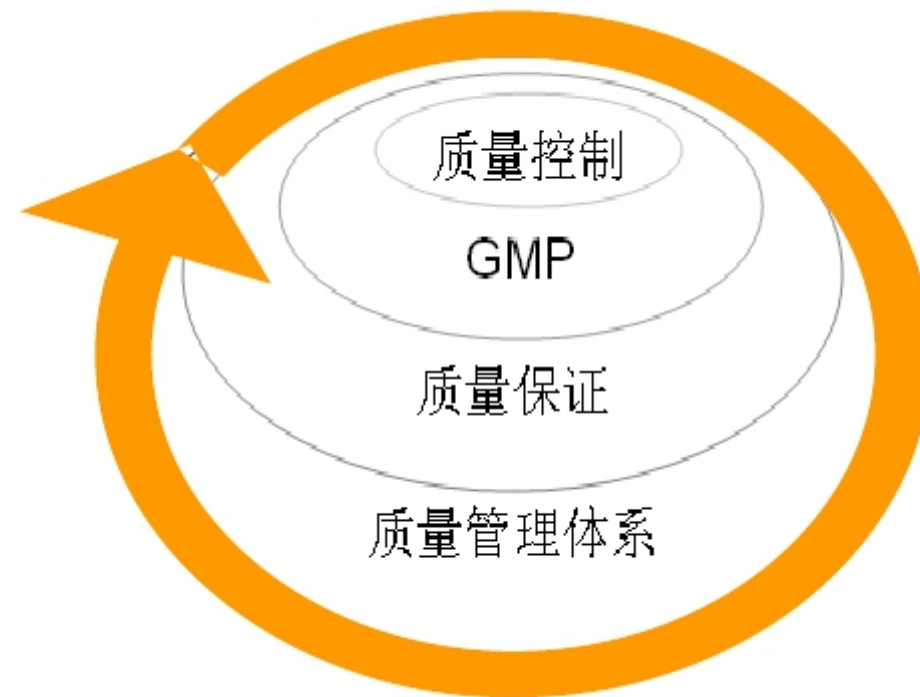
- 兽药生产质量管理规范(Good Manufacturing Practice, GMP)

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~~预定用途和~~注册要求的兽药。~~作为质量管理体系的一部分~~

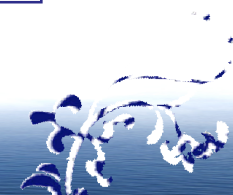
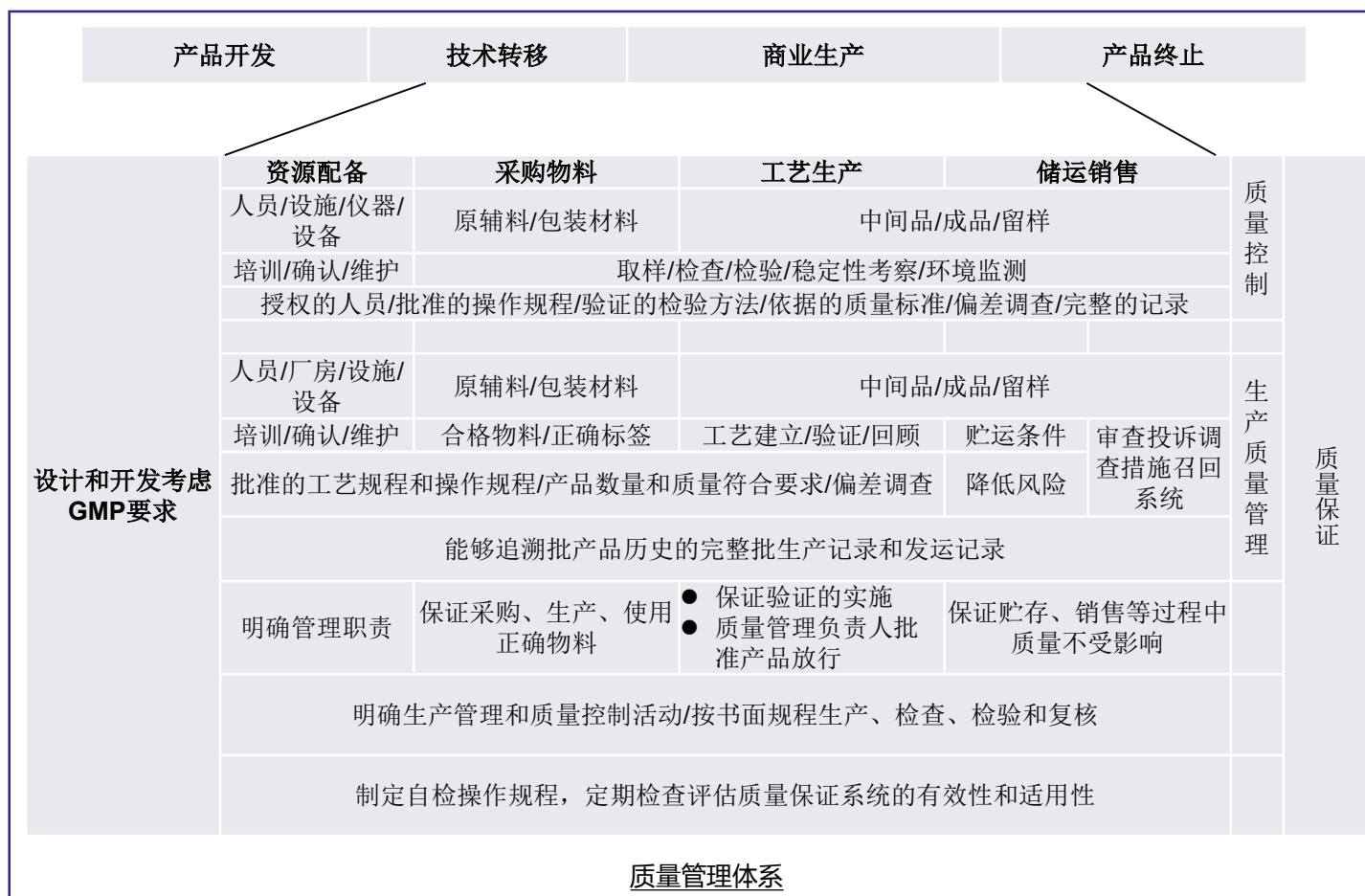


2. 基本概念及相互关系

- 从概念所涵盖的范围上，质量控制、**GMP**、质量保证和质量管理体系存在包含和被包含的关系：




相互关系



2. 基本概念及相互关系

- 兽药质量管理体系可以适用于整个产品生命周期，包括产品开发、技术转移、商业生产、产品终止等四个阶段。



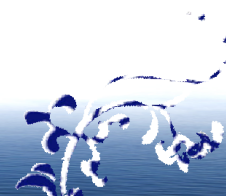
产品开发	技术转移	商业生产	产品终止
<ul style="list-style-type: none">●原料药开发●给药系统开发●制剂开发●生产工艺开发及规模放大●实验用药开发●分析方法开发	<ul style="list-style-type: none">●新产品由开发转移至规模生产●不同生产厂或实验室间转移	<ul style="list-style-type: none">●物料供应●质量控制质量保证●厂房设施设备配备●产品放行●产品的生产（包括经销商行为）●储存和发货（不包括经销商行为）	<ul style="list-style-type: none">●文件的保存●产品留样●产品评估和报告的延续



3. 质量管理体系概述

质量方针、质量目标和质量计划之间的关系

- 质量方针：确保所生产的兽药符合注册要求是兽药企业对质量的根本要求，也是企业所建立的质量管理体系的最终要求。
- 质量目标：有关兽药安全、有效和质量可控的所有要求是贯穿于兽药生产的全过程，应根据各质量要素建立具体的质量目标和对应的职责范围；
- 质量计划：为实现具体的质量目标需要制定具体的工作计划，如：建立操作规程、资源分配(包括人员培训)、指标和衡量方法等，以保证所建立的质量目标的实施。



3.质量管理体系概述

第四条 企业应当建立符合兽药质量管理要求的量目标，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。

安全：用药动物的安全、动物性食品安全、公共卫生安全、生态环保安全等。



3. 质量管理体系概述

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。

强调：

- 高层带头、共同参与。上下同欲者胜。
- 领导引导方向，树立旗帜目标。
- 形成共识，自觉参与。
- 解决方向不清楚、目标不明确的问题。



3. 质量管理体系概述

- 新版兽药**GMP**质量管理体系以质量目标为统领，前伸到产品的设计与研发，后延至产品销售与贮运，适用于整个产品生命周期，包括产品研发、技术转移、商业生产、产品终止等四个阶段。
- 以质量控制实验室管理、物料和产品放行、持续稳定性考察、变更控制、偏差处理、纠正措施和预防措施、供应商的评估和批准、产品质量回顾分析、投诉与不良反应报告等质量控制和质量保障手段，确保质量既定目标的实现。



3. 质量管理体系概述

质量目标及其实现的策划

某公司质量方针：

全程控制、满足要求、持续改进、确保全优

公司总经理确保制定、实施和保持质量方针；质量方针与公司的宗旨和环境相适应，并支持其战略方向；质量方针为公司的质量目标提供框架；质量方针包括满足适用要求和持续改进质量管理体系的承诺。

沟通质量方针：公司质量方针保持成文信息，通过宣讲、培训、座谈等方式，使在组织内部得到沟通、理解和应用，适宜时可以为相关方获取。



3. 质量管理体系概述

质量目标及其实现的策划

总质量目标:

项 目	指标	测量方法	测量频次
顾客满意度	≥95 %	满意顾客数/调查回收的顾客总数	每年一次
产品出厂合格率	100%	出厂合格批次/出厂总批次	每年一次
年度顾客有效投诉次数	≤8次/年	每年年度顾客投诉中经调查确属质量问题的次数	每年一次
年度产品质量退货次数	≤5次/年	每年年度中因质量原因退货的次数	每年一次



3. 质量管理体系概述

质量目标及其实现的策划

分质量目标:

部门	目标设计	指标	测量方法	测量频次
采购部	原材料退货率	<1%	每年退货批次/总采购批次	每年一次
	原材料及时交付率	≥98%	每年采购物品及时交付批次/总采购批次	每年一次
制造工程部	变质和超期库存批次	0批	储存原料和产品因超期库存而变质批次	每年一次
	半成品入库合格率	99%	入库半成品合格批次/总入库批次	每年一次
	半成品返工率	≤1%	每月返工批次/半成品总生产批次	每月一次
	成品返工率	≤2%	每月返工批次/总生产批次	每月一次
生物工程部	月度染菌率	≤1%	每月染菌批次/总上罐批次	每月一次
	月度偏差	≤5次	每月偏差次数	每月一次



3. 质量管理体系概述

第六条 企业配备的人员、厂房、设施和设备等条件，应当满足质量目标的需要。

人员：人员是第一资源。企业应足额配备与岗位相适应，与生产相适应的人员，如QA、QC、检验人员等。

厂房、设施和设备：应当满足质量目标的需要。

选定拟生产品种→研究工艺规程→选设备（机械设备、自动化设备、智能设备等）→设计厂房→施工



3. 质量管理体系概述

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

企业应当对高风险产品的关键生产环节建立信息化管理系统，进行在线记录和监控。

高风险：污染、交叉污染、混淆和差错

高风险产品：生物制品、无菌兽药产品、治疗窗口窄的产品等。

关键生产环节：

粉针：如注射用头孢噻吩 分装环节尘埃粒子数和沉降菌的监测。

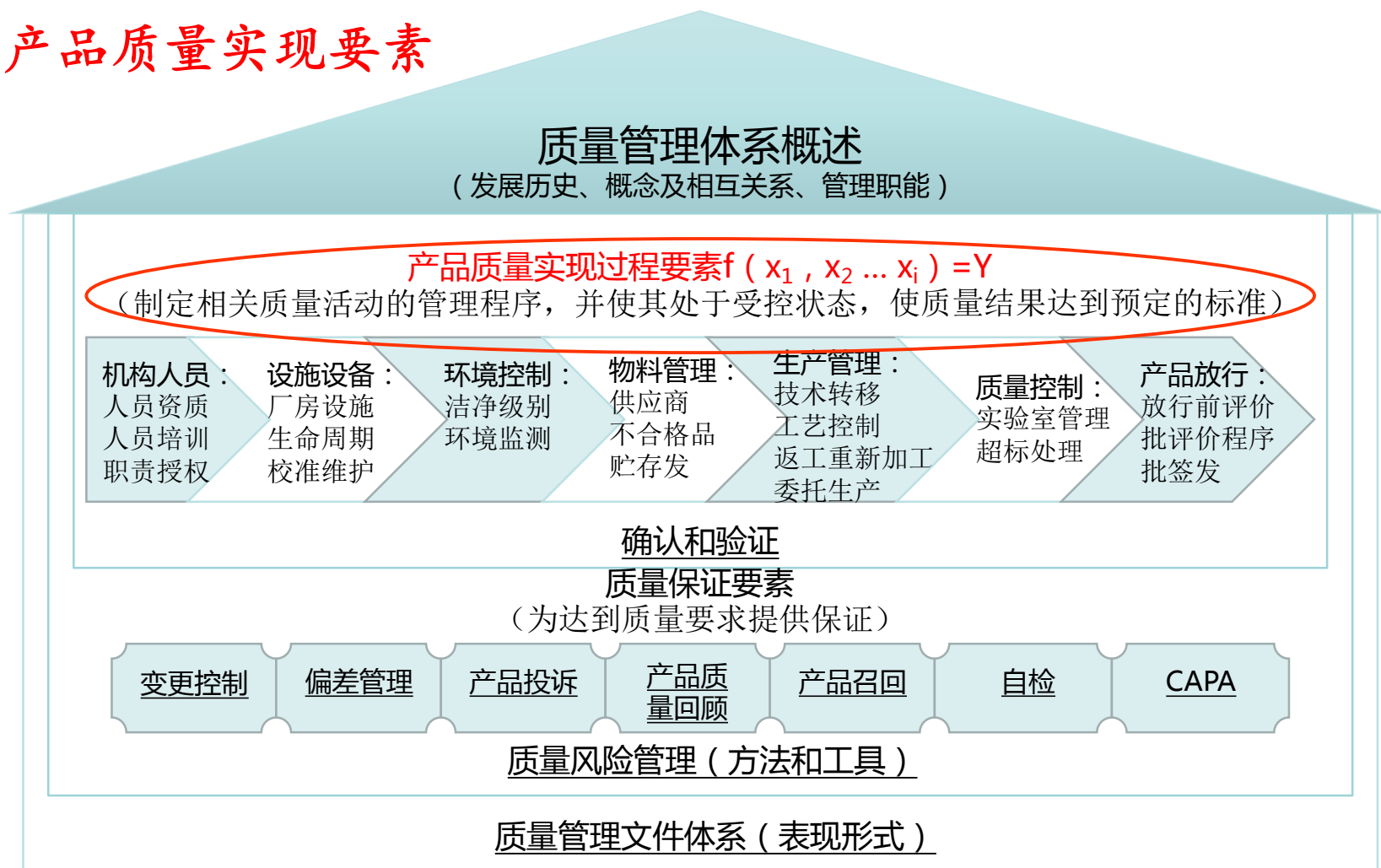
水针：如硫酸庆大霉素注射液灭菌环节动态全程监测。

预混剂：如马度米星铵预混剂。



3. 质量管理体系概述

产品质量实现要素



3. 质量管理体系概述

产品质量实现要素

与生产质量有关所有活动都要受控

- 每项工作都有管理规程，
- 严格按管理程序操作，
- 操作后及时记录。



3. 质量管理体系概述

产品质量实现要素



质量活动	管理程序	受控状态/符合标准
机构人员	人员资质、人员培训、职责授权	合格的人员
厂房设施	设计维护、区域功能	确认的厂房设施
环境控制	洁净级别、环境监测	合格的环境
设备	生命周期管理、管理要素（用户需求、校准、维护）	确认的设备
物料	供应商管理、接受贮存、取样检验、物料放行	合格的物料
生产工艺	技术转移、工艺过程、现场管理、委托生产	验证的工艺
质量控制	质量标准、实验室管理、稳定性考察	符合质量标准
产品	产品放行	质量管理负责人放行

确定产品质量实现过程中所涉及的质量活动范围；制定相应的管理程序和标准；使其处于受控状态，最终使生产出来的产品质量达到注册要求。

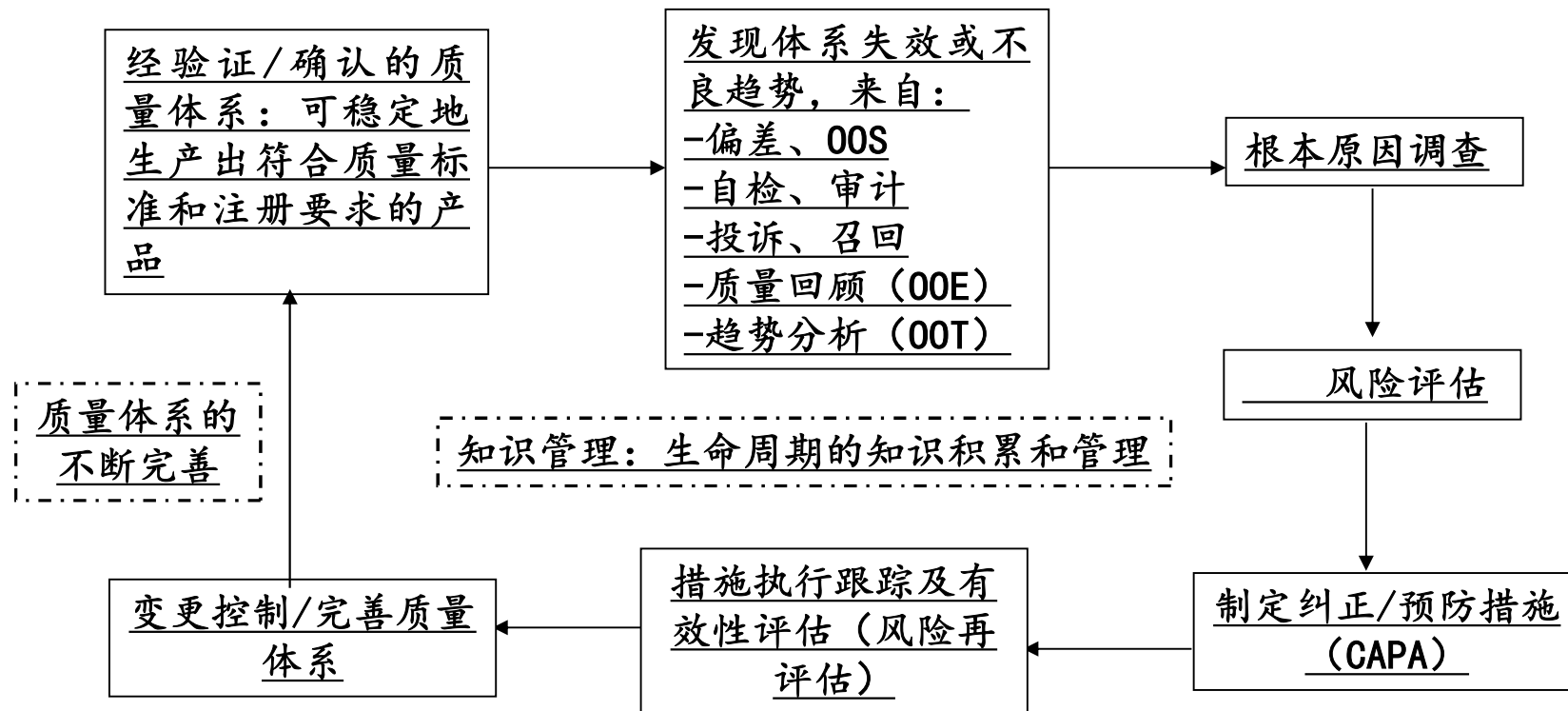
3. 质量管理体系概述

质量保证要素



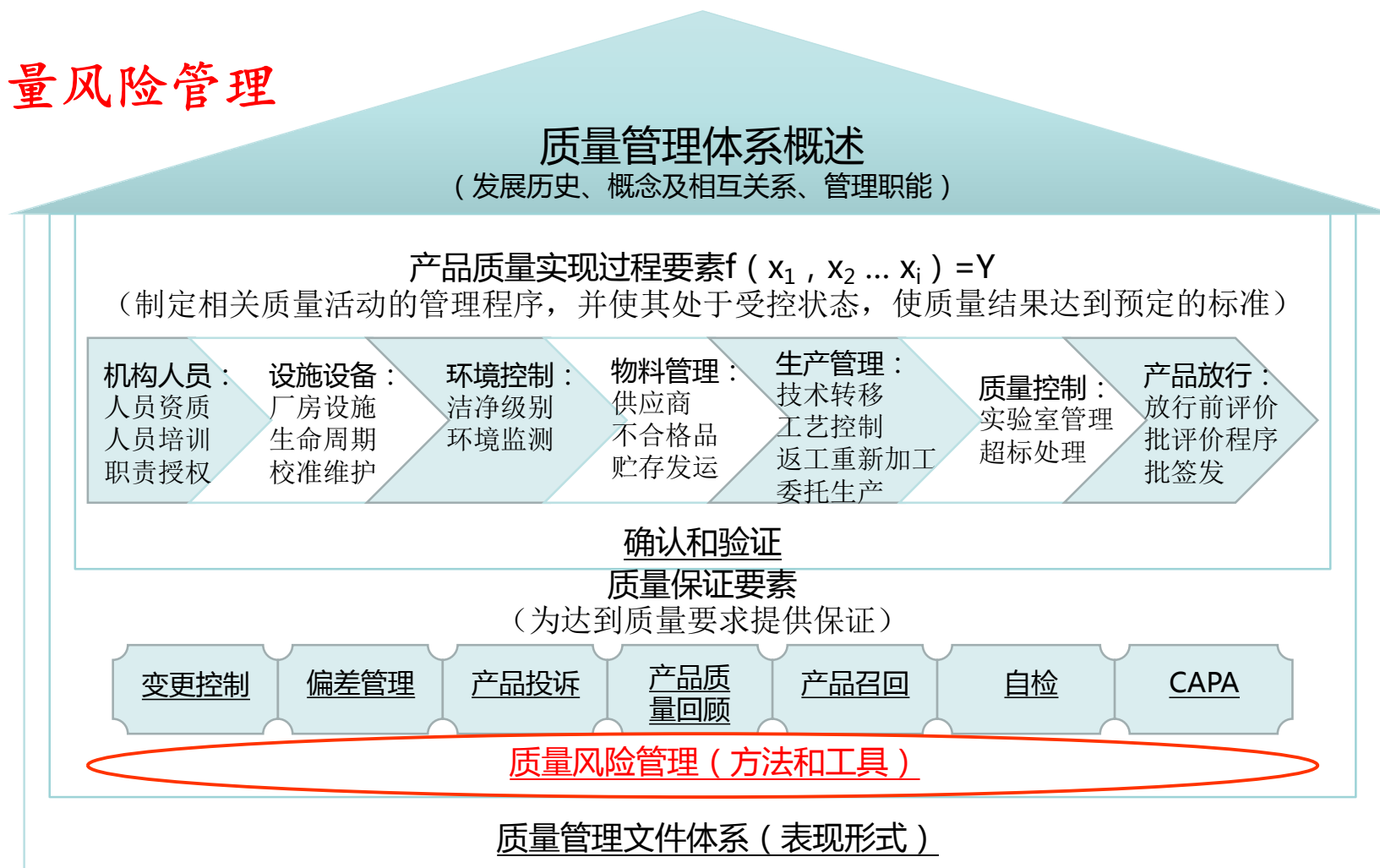
3. 质量管理体系概述

质量管理体系的持续改进（动态维护过程）



3. 质量管理体系概述

质量风险管理



3.质量管理体系概述

质量风险管理

树立风险意识：风险无处不在，无时不有；

- 需有科学知识、业务知识，对兽药的生产具有规律认识，能够把控关键点；
- 通过风险的识别与分析，找出管理的缺陷，建立系统的解决问题的手段。

风险管理≠风险评估

如：粉剂原料与散剂原料同库存放，可能造成蛋鸡所产蛋品残留超标。



3. 质量管理体系概述

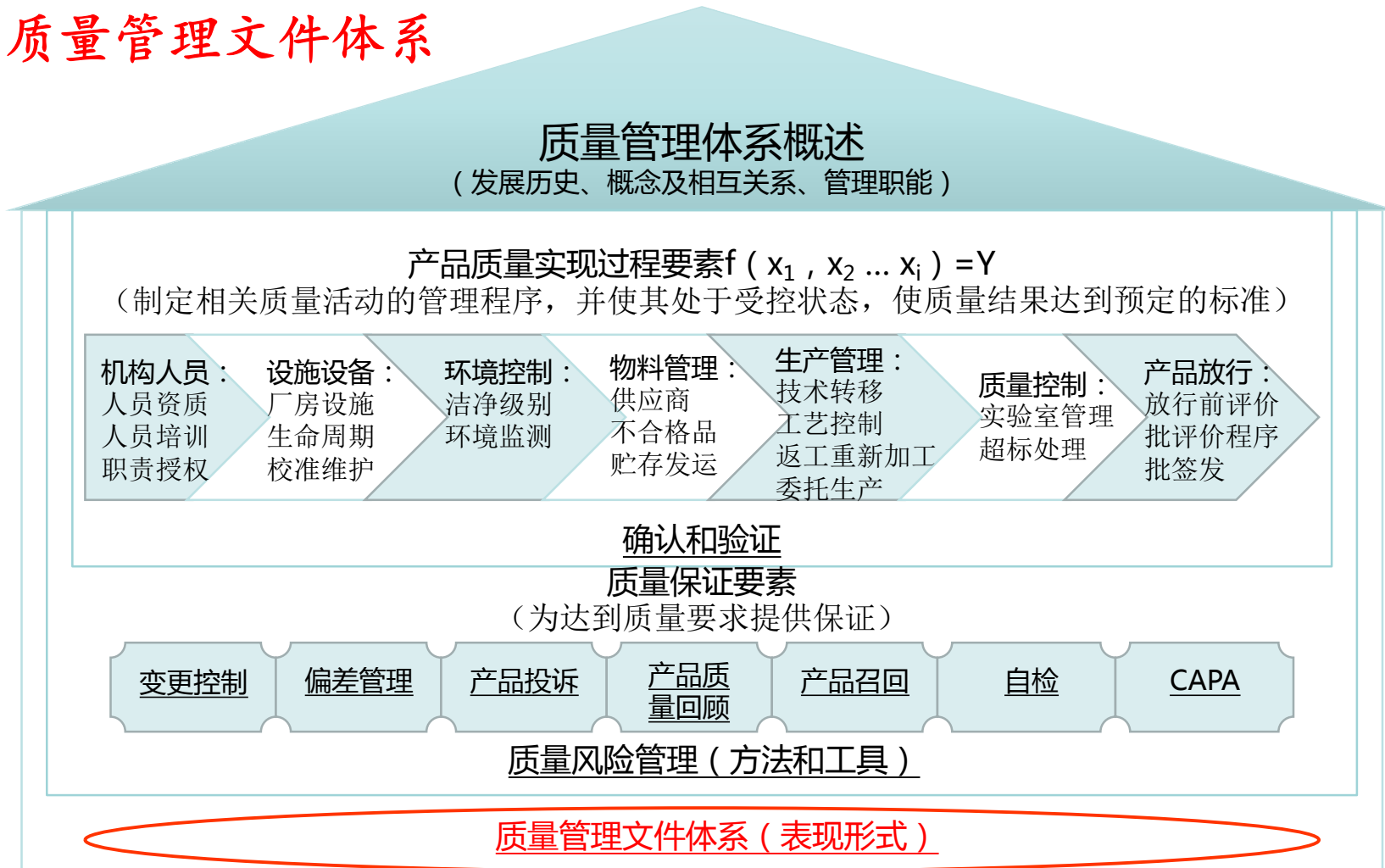
质量风险管理

- 风险管理不能作为企业不遵守、不执行某条法规的借口（**EU**）。不遵守法规后做风险管理是无意义的。
- 将风险管理的理念浓缩到日常的工作思维和过程管控中。



3. 质量管理体系概述

质量管理文件体系



3. 质量管理体系概述

质量管理文件体系

文件—质量管理体系的表现形式

- 符合法规要求
- 符合公司实际（质量政策、组织机构、产品类型或剂型、部门匹配）
- 可操作性



4. 质量管理体系的建立与持续改进

1) 完善的文件体系

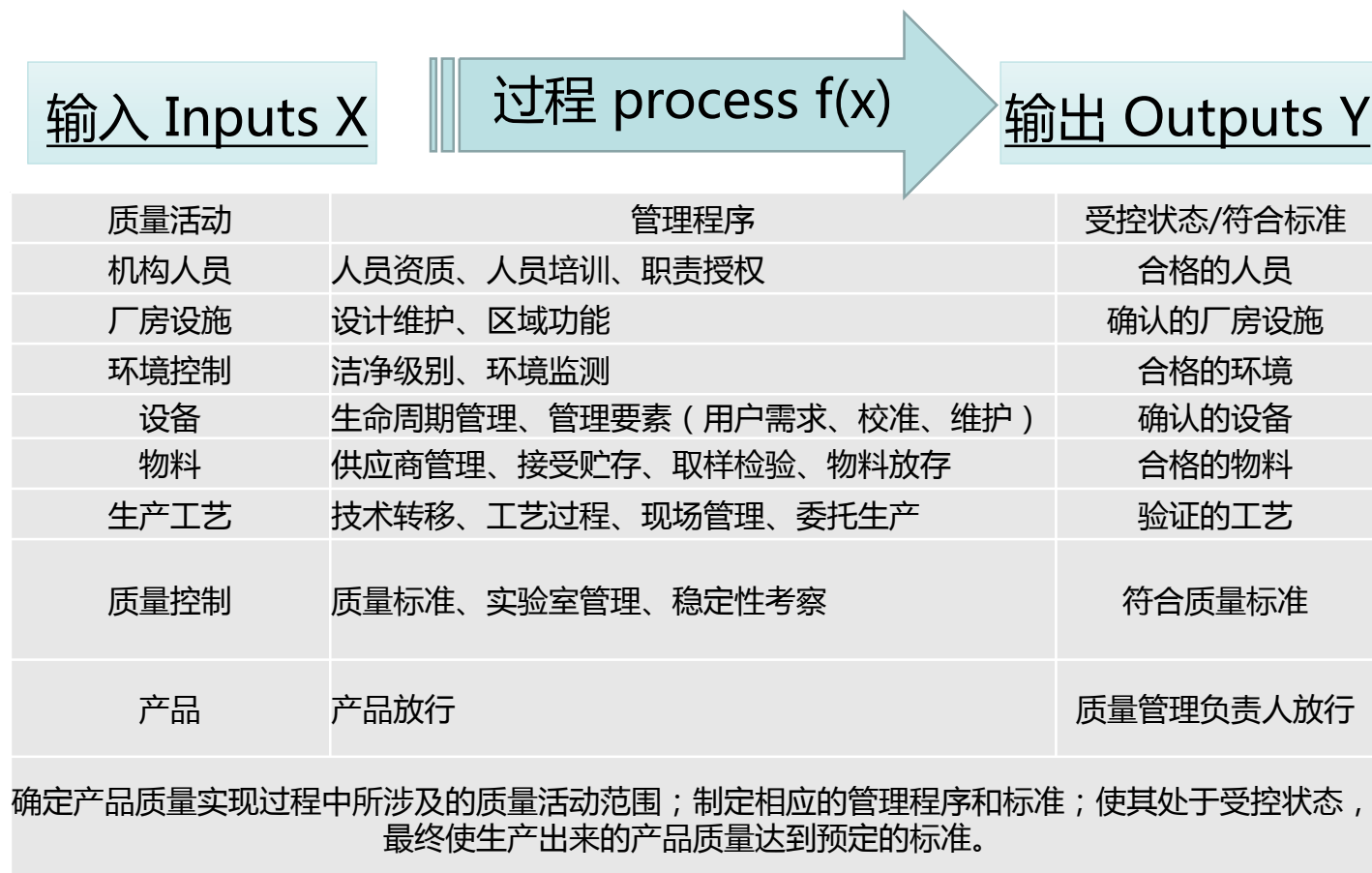
- 明确的岗位职责
- 详细、可操作性强的规程、记录
- 培训、考核确保严格按照规程操作

“写你所做”



4. 质量管理体系的建立与持续改进

2) 生产管理、质量控制



4. 质量管理体系的建立与持续改进

2) 生产管理、质量控制

- 持续确认、验证状态，证明系统的有效性、正确性和可靠性。
 - ✓ 确认合格的厂房、设施、设备
 - ✓ 验证的工艺
 - ✓ 定期回顾、评估，再验证

“做你所写”



4.质量管理体系的建立与持续改进

2) 生产管理、质量控制

➤ 日常监控

- ✓ 厂房、设施、设备的日常维护，保证始终处于良好状态。
- ✓ 日常监控与产品相关的各个阶段，将质量控制在生产过程中。

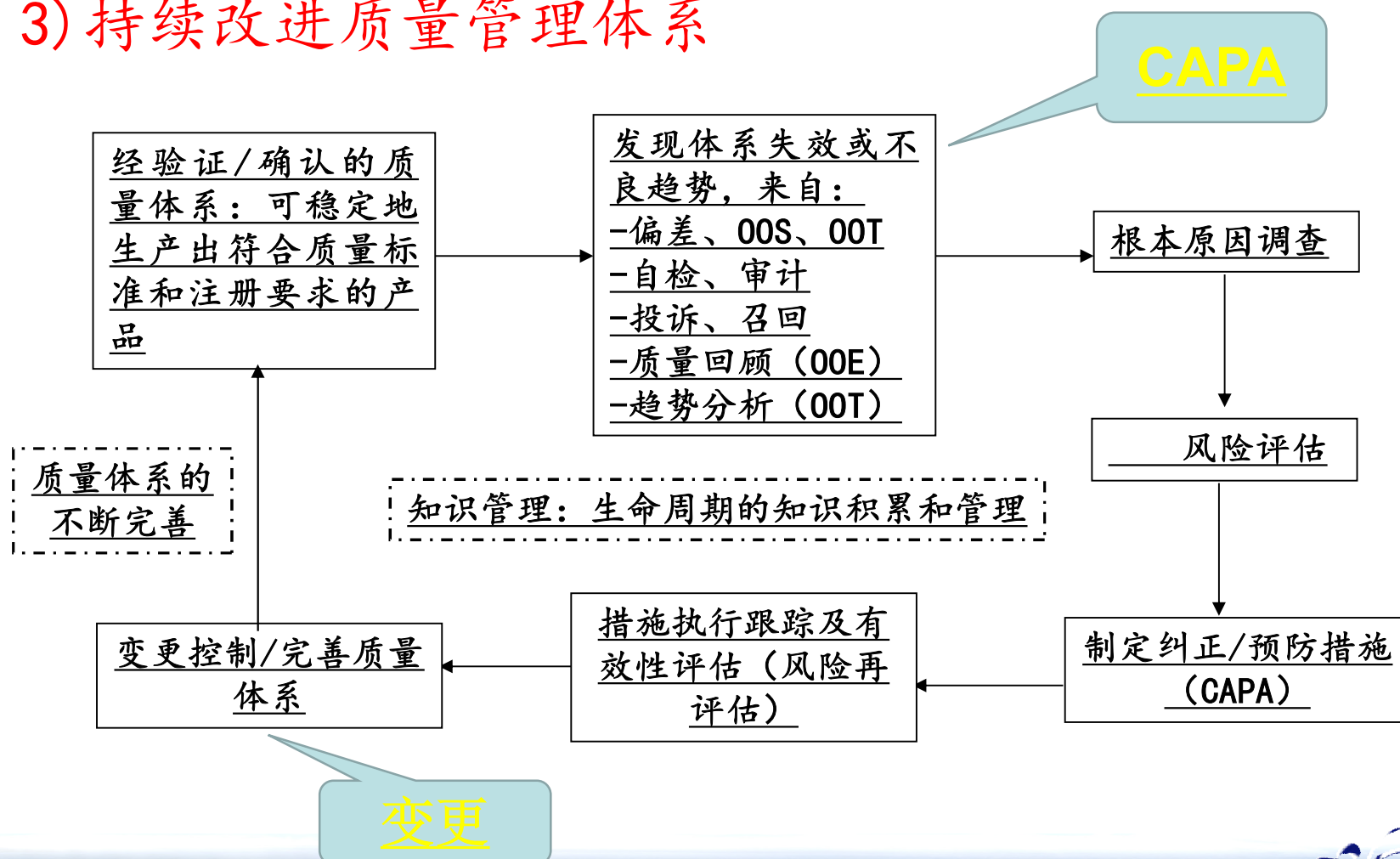
➤ 记录

“记你所做”



4. 质量管理体系的建立与持续改进

3) 持续改进质量管理体系



4. 质量管理体系的建立与持续改进

3) 持续改进质量管理体系

持续改进分为三个层面：

- 针对个体性（具体）缺陷的改进
- 针对缺陷或不良趋势所采取的CAPA
- 针对质量管理体系的改进，即管理评审
 - ✓ 质量方针、目标的适用性和有效性
 - ✓ 质量目标绩效如何资源配置是否合适
 - ✓ 部门职责是否合适
 - ✓ 各程序之间是否协调

“改你所错”



4. 质量管理体系的建立与持续改进

4) 质量风险管理

- 将风险管理的理念融入到文件体系的编制与完善，生产质量管理及质量体系的持续改进中。



4. 质量管理体系的建立与持续改进

- 如何确保高效的质量管理体系
 - 非常明确的职责
 - 充足的资源（包括足够的合格的人力资源）
 - 切实可行的流程或SOP
 - 监督与考核
 - ✓ GMP执行力是衡量质量体系是否有效运转的唯一标准。
 - ✓ 判断GMP执行力好坏的依据是看能否持续地改进与提高（CAPA）。
 - ✓ 提高GMP执行力的手段或工具就是监督与考核。





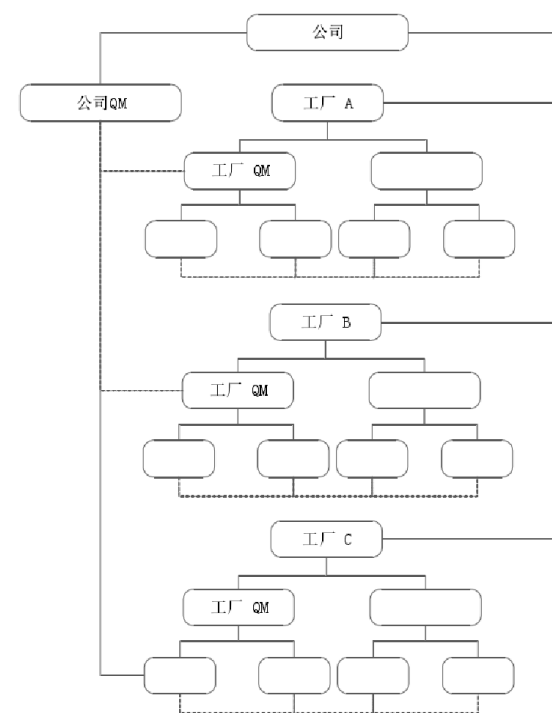
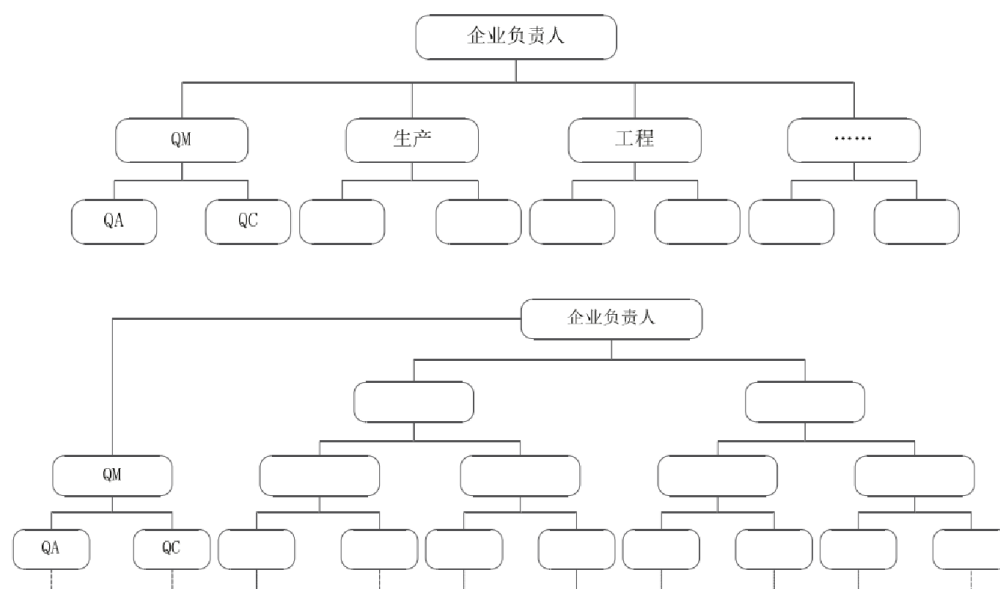
机构与人员



1.组织机构与相关要求

1) 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。

企业组织架构



QM: 质量管理 QA: 质量保证 QC: 质量控制

1.组织机构与相关要求

2) 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。



1. 组织机构与相关要求

3) 企业应当配备足够数量并具有相应能力（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。每个人承担的职责不得超过。



1. 组织机构与相关要求

- 专人负责：变更控制、物料供应商质量评估和现场质量考查、质量投诉的调查和处理、中药材和中药饮片的质量验收等。
- 专业的人干专业的事：应本着“各取所长”原则，安排中药检验人员、化药检验人员、抗生素检验人员等。



1. 组织机构与相关要求

如：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**3**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五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。



1. 组织机构与相关要求

应考虑“一岗多人”配置人员：

如：

- 生产品种多、产量大
- 生产辅料种类多，检验过程复杂
- 生产场所分散，生产周期长
- 检验中的检验、复核、审核工作

企业对人员的配备应改变过去“一人兼多岗，一人兼多职，职责不明确，岗位干不好”的现象。



2. 关键人员

	企业负责人	生产管理负责人	质量管理负责人
资质		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≥3年从事兽药（药品）生产或质量管理的实践经验，其中≥1年的兽药（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。	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≥5年从事兽药（药品）生产或质量管理的实践经验，其中≥1年的兽药（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。
职责	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，提供资源，保证质量管理部门独立履行其职责。	6个确保： <ol style="list-style-type: none"> 1. 兽药按照批准的工艺规程生产、贮存； 2. 严格执行与生产操作相关的各种操作规程； 3. 批生产记录和批包装记录已经指定人员审核并送交质量管理部门； 4. 厂房和设备的维护保养，以保持其良好的运行状态； 5. 完成各种必要的验证工作； 6. 生产相关人员经过必要的上岗前培训和继续培训。 	10个确保： <ol style="list-style-type: none"> 1. 原辅料、包装材料、中间产品和成品符合工艺规程的要求和质量标准； 2. 在产品放行前完成对批记录的审核； 3. 完成所有必要的检验； 4. 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； 5. 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； 6. 完成自检； 7. 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； 8. 完成产品的持续稳定性考察计划，提供稳定性考察的数据； 9. 完成产品质量回顾分析； 10. QC和QA都已经过必要的上岗前培训和继续培训。 3个批准： <ol style="list-style-type: none"> 1. 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； 2. 审核和批准所有与质量有关的变更； 3. 评估和批准物料供应商。 1个监督： <p>厂房和设备的维护，以保持其良好的运行状态。</p>

3. 人员培训

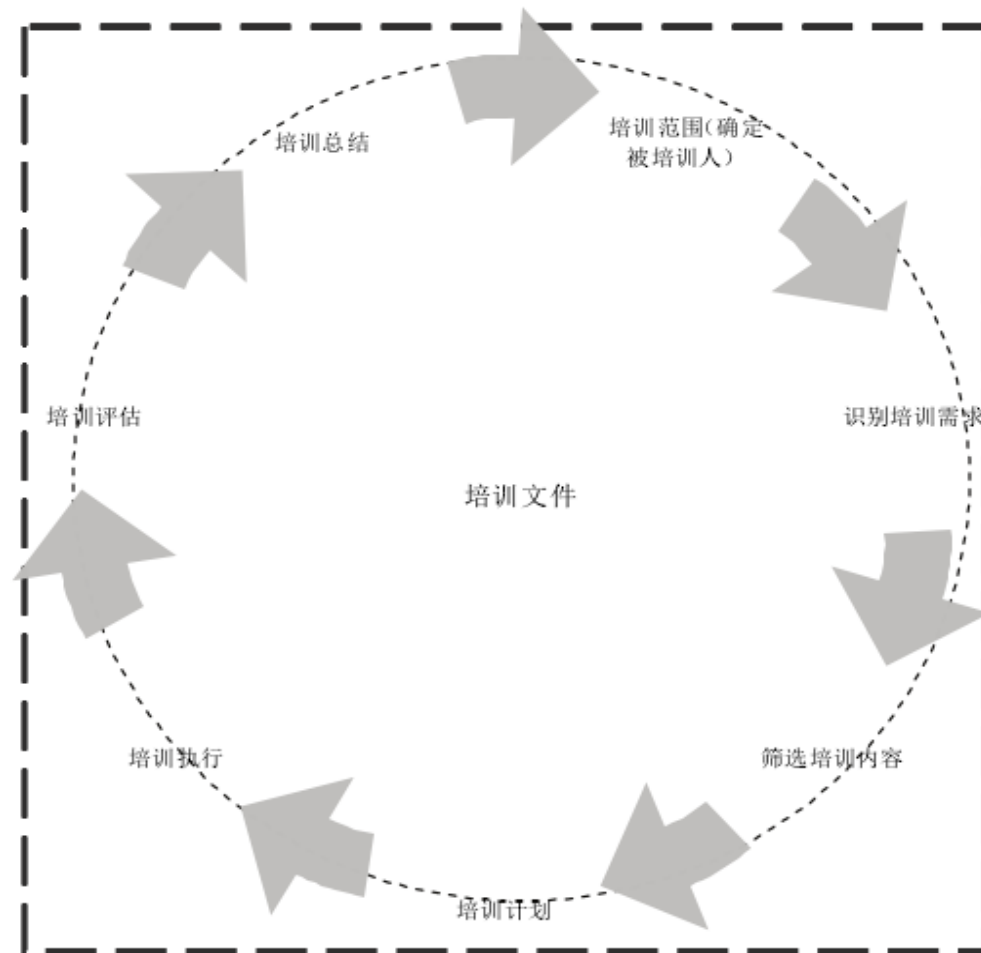
企业应当指定部门或专人负责培训管理工作，应当有批准的培训方案或计划，培训记录应当予以保存。

成立专门的培训部门或指定某一部门（如质量管理部）的专人负责培训管理工作。



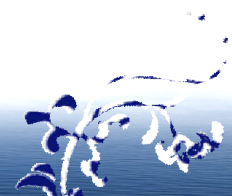
3. 人员培训

培训流程图



4. 人员卫生

- 1) 企业应当建立人员卫生**SOP**（健康、卫生习惯、人员着装），企业应当采取措施确保人员卫生操作规程的执行。
- 2) 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。
- 3) 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，应当经过批准，并对进入人员的个人卫生、更衣等事项进行指导。
- 4) 操作人员应当避免裸手直接接触兽药以及与兽药直接接触的容器具、包装材料和设备表面。
- 5) 有关无菌操作按附录无菌制剂的要求。





质量控制与质量保证



质量控制与质量保证

新增内容

- ❖ 持续稳定性考察
- ❖ 变更控制
- ❖ 偏差处理
- ❖ 纠正措施和预防措施
- ❖ 产品质量回顾分析

细化内容

- ❖ 质量控制实验室管理
- ❖ 物料和产品放行
- ❖ 供应商的评估和批准
- ❖ 投诉与不良反应报告



1. 质量控制实验室管理

- ❖ 质量控制实验室应配备适当的人员、设施、设备、工具书和标准物质
- ❖ 质量控制实验室应有相应的文件（包括记录）
- ❖ 取样应科学、合理，样品应有代表性
- ❖ 检验操作应规范，检验记录应有可追溯性，检验结果超标应调查
- ❖ 应有物料和产品的留样
- ❖ 应对检验相关的物品规范管理

人、机、料、法、环、测



1. 质量控制实验室管理

第二百一十四条 质量控制实验室的文件要求中涉及到：

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);

•趋势分析是良好的质量管理工具（可利用实验室管理软件），便于发现体系失效或不良趋势。



1. 质量控制实验室管理

符合下列情形之一的，应当对检验方法进行验证：

- 1.采用新的检验方法；
- 2.检验方法需变更的；
- 3.采用《中华人民共和国兽药典》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。

对不需要进行验证的检验方法，企业应当对检验方法进行确认，以确保检验数据准确、可靠。

验证：是指证明任何操作规程（方法）、生产工艺或系统能够达到预期结果的一系列活动。

确认：是通过检查并提供客观证据，以证实某一特定预期用途的特定要求得到满足。



1. 质量控制实验室管理

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；**

- 检验操作规程应具体，明确每个检验方法适用哪些样品
- 完全照抄兽药典附录的检验操作规程是不够具体的，如：
 - 微生物限度和无菌检查的检验操作规程，须明确每一个具体的物料或产品检验量、样品处理方式和适用的检验方法（如直接接种法或薄膜过滤法）



1. 质量控制实验室管理

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。

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
- 超标的检验结果不一定意味着样品检验不合格
- 检验结果超标调查的操作规程应有调查的流程图，但调查流程不应有“死循环”，如无限制的复验。



1. 质量控制实验室管理

企业如需自制工作标准品或对照品，应当建立相应的质量标准以及制备、鉴别、检验、批准和贮存的操作规程，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。

- 企业应对自制工作标准品或对照品严格管理，确保检验数据准确；
- 标化时可首先考虑使用频次高、价格高、保存条件易满足的产品。



2. 物料和产品放行

物料应当由**指定人员**签名批准放行。

物料的检验结果仅是质量评价的内容之一，仅有企业自己的检验结果不能放行物料



2. 物料和产品放行

第二百二十三条 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。



2. 物料和产品放行

第二百二十三条 产品的放行应当至少符合以下要求

(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。

- 产品放行的首要原则是兽药及其生产符合注册和GMP要求
- 通过放行审核确保批记录内容完整、产品质量持续稳定、符合预定用途。



3. 持续稳定性考察

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。

目的是监控上市后产品的质量，是企业主动发现产品质量问题的手段之一

- 常年生产一个产品：如金霉素预混剂（全发酵）的持续稳定性考察（包装材料的变化）
- 对不稳定产品的持续稳定性考察：阿莫西林可溶性粉、复方阿莫西林可溶性粉等。
- 对庆大霉素注射液pH值的持续稳定性考察（安瓿瓶的影响）



3. 持续稳定性考察

持续稳定性考察可采取
加速试验或长期稳定性考察
方式。

加速试验需购置专用设备

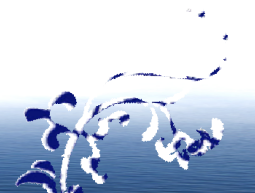


4. 变更控制

变更控制—源于GMP理念的改变

- 2002年以前，尽量减少或避免变化，以保证设备和工艺的“验证”状态
- 2002年以后，FDA观念的改变
 - 变化无法避免
 - 质量本身需要持续改进

变是永恒的主题。变是绝对的，不变是相对的。变是持续向好的，变是提升产品质量的。



4. 变更控制

适用范围：任何可能影响产品质量或重现性的变更，包括但不限于以下范围：

1. 原辅料变更：供应商、中药材产地的变更。
2. 标签和包装材料的变更
3. 处方的变更
4. 生产工艺的变更：原辅料品种（淀粉改为葡萄糖、无水葡萄糖改为有水葡萄糖）或数量的改变、生产方法的改变、批量调整、药材炮制方法的改变、批量的减少或增加等
5. 质量标准的变更：内控、法定标准的变更，有效期或贮存期的改变，贮藏条件的改变，检验方法的变更等



4. 变更控制

6. 厂房、设施、设备的变更：新建、改造厂房（包括库房、留样室等）、新增、改造设备（功能变化）等
7. 公用系统的变更：工艺用水制备、储存设施；改变储罐和输送管路的材质；改变分配管路及用水点的改变；更换空气净化系统送、回风管、高效过滤器；改变空调箱风量；改变净化区域或面积；改变温湿度控制设施；氮气、压缩空气系统管路串联等
8. 关键人员变更（如：无菌制剂关键岗位人员的变化）
9. 清洁和消毒方法的变更等



4. 变更控制

变更分类

- 次要变更：对产品安全性、有效性和质量可控性基本不产生影响，企业自行控制。如：原辅料的供应商变更
- 主要变更：需要通过相应的研究工作证明其变更对产品安全性、有效性和质量可控性不产生影响。



4. 变更控制

- 变更管理流程：

1) 变更申请

- 由变更发生的部门发起
- 变更描述、变更理由、影响的产品、支持文件等。



4. 变更控制

2) 变更评估

- 基于知识，基于风险
- 变更评估小组：相关领域的专家和有经验的专业人员组成的专家团队
- 评估变更可能带来的影响，并给出应采取的行动和必要的研究工作，以确定该变更的合理性和可实施性。

变是有规程、有文件、有根据、有程序的变。



4. 变更控制

3) 变更批准

- 不涉及注册的变更可以按照内部程序批准。
- 涉及注册的变更应按注册要求进行上报、审批后，再按内部程序批准。



4. 变更控制

4) 变更执行

- 只有得到批准后，才能执行变更。并进行跟踪执行情况。



4. 变更控制

5) 变更后效果评估

- 确认变更是否已达到预期目的。较大的变更，要以适当的数据为基础进行评估。
- 一些重要工具：
 - 年度数据回顾
 - 长期监测数据
 - 偏差报告
 - 投诉



4. 变更控制

6) 变更关闭

- 需要的行动已完成，相关文件已更新，
“有效”的评估结论已得到，变更方可
关闭。



4. 变更控制

7) 变更后系统回顾

- 定期回顾变更系统的有效性、可操作性和规程执行符合性
 - 年度质量回顾
 - 规程定期回顾
 - 内部审计
 - 管理评审



4. 变更控制

变更控制案例分析

- 增加安瓿供应商
 - 供应商资质、现场审计符合要求
 - 小样检验合格
 - 兼容性研究方案已制订
 - 稳定性（和/或加速试验）考察方案已制订
 - 供应商归入已批准的供应商名单



5. 偏差处理

各部门负责人应当确保所有人员正确执行生产工艺、物料平衡限度、质量标准、检验方法和操作规程，防止偏差的产生。

- 不能因为建立了偏差控制系统，就可以随意发生偏差
- 偏差控制首先要防止偏差的产生
- 企业应鼓励员工主动报告偏差，不得隐瞒不报



5. 偏差处理

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**还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。

偏差识别：

- 通过自检、监督检查、检验等
- 偏差可根据风险大小分类管理
- 重大偏差的评估应慎重



5. 偏差处理

偏差处理

次要偏差：采取纠正措施，可不用分析原因。如：
计算结果算错了，划改，写正确。

主要偏差：超出可接受的范围，应查清原因、分析
产生偏差的根本原因，采取必要的纠正措施，防止
再次发生。



5. 偏差处理

- 常见偏差处理方法
 - 根据质量风险分类管理
 - 次要偏差
 - 重大偏差
 - 进行必要的调查
 - 找到根本原因
 - 采取纠正或纠正措施
 - 采取预防措施



5. 偏差处理

偏差处理

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。

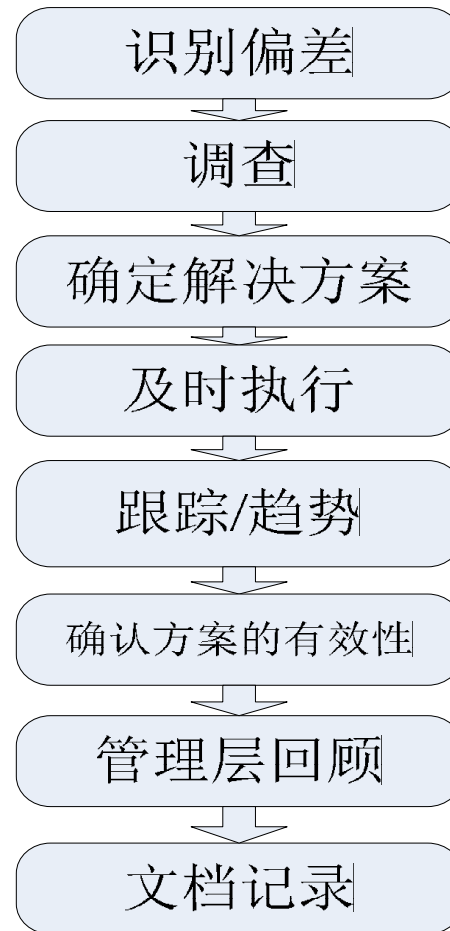
重大偏差务必要彻底调查，找到根本原因

- 美国FDA规定，对重大偏差不进行调查的，则做出该决定的人应签名负责，承担法律后果！



5. 偏差处理

偏差处理的流程



6. 纠正措施和预防措施 (CAPA)

通过对投诉、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分析，发现不符合项，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。

- 纠正措施和预防措施系统有助于企业
 - 持续改进产品和工艺
 - 持续改进质量管理体系

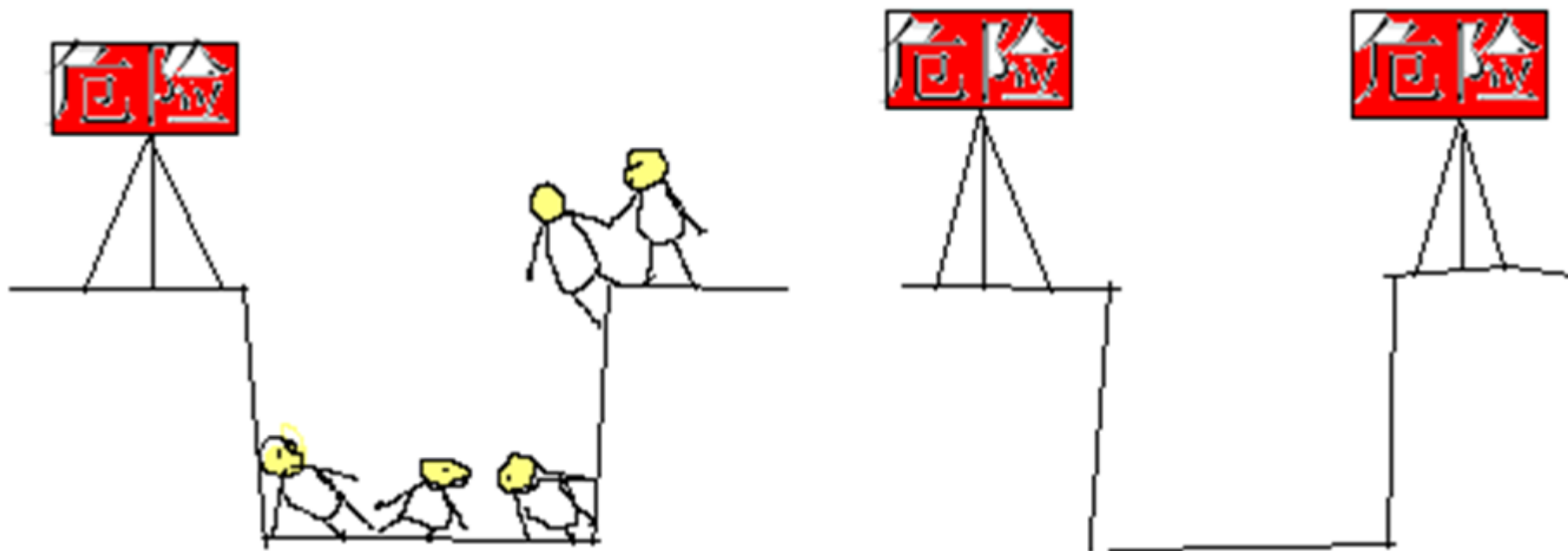


6. 纠正措施和预防措施 (CAPA)

纠正	纠正措施	预防措施
纠正是为消除已发生的不合格所采取的措施。	为消除已发现的不合格或其他不期望情况的原因所采取的措施。	为消除潜在的不合格或其他潜在不期望情况的原因所采取的措施。
是对不合格的一种处置，不分析原因，纠正可连同纠正措一起实施。	为消除现在的不合格分析原因，防止再次发生的所采取的措施。	为消除潜在的不合格分析原因，防止发生所采取的措施。
被动的措施	被动的措施	主动的措施



6. 纠正措施和预防措施(CAPA)



6. 纠正措施和预防措施(CAPA)

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；

- 企业业要积极主动发现问题
- 纠正措施和预防措施合理性、有效性、充分性应进行评估
- 责任落实到人



7. 供应商的评估和批准

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，必要时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审计，并对质量评估不符合要求的供应商行使否决权。

- 明确了质量管理部门对供应商独立进行质量评估的职责
- 明确了质量管理部门对质量评估不符合要求的供应商有否决权
- 主要物料由企业自行确定
 - 通常构成产品的原辅料、与兽药直接接触的包装材料为主要物料
- 物料供应商管理的重点是生产商



7. 供应商的评估和批准

- 可以通过以下方式对物料供应商的质量评估
 - 对供应商进行问卷调查
 - 对样品进行检验
 - 现场质量考查
 - 样品小批量试生产

企业集团内部或企业之间可以联合进行
供应商评估，实现资源共享。



7. 供应商的评估和批准

以下情况需重新评估：

更换供应商时；

供应商资质发生变更时；

工艺的原辅料发生变更时，如中药材产地变化时
（橘生淮南则为橘，生于淮北则为枳），中药材类别变化时（黄连：味连、雅连、云连）。



7. 供应商的评估和批准

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。

- 经批准的合格供应商名单应
 - 控制版本
 - 及时更新
 - 分发到物料采购、仓库、质量控制实验室等部门



7. 供应商的评估和批准

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。

签订质量协议的好处

- 对供应商有制约，确保稳定供货
- 形成有效的质量链
- 万一发生质量问题，如经确定是由供应商造成的，可根据协议约定由供应商承担部分或全部损失



8. 产品质量回顾分析

企业应当建立产品质量回顾分析操作规程，每年对所有生产的药品按品种进行产品质量回顾分析，以确认工艺稳定可靠，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。

- 明确了产品质量回顾分析的目的、频次、产品范围
- 通常按品种进行，有合理的科学依据时也可按剂型分类进行
- 是企业产品质量管理的良好工具
- 是GMP检查员开展检查的良好切入点



8. 产品质量回顾分析

- 可以从薄弱环节，分品种分析
 - 可采用信息化手段进行统计分析、趋势分析
 - 可从大宗产品、关键产品逐步扩展到每个产品、每个产品的各个规格、每个产品的不同批量
 - 通过分析：优化产品包装方式、提升内在质量、提升服务理念，改善保存条件、使用方式等。
- 如：对恩诺沙星注射液、土霉素注射液、替米考星预混剂的生物利用度分析。



8. 产品质量回顾分析

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；
- （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、所采取的整改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。



9. 投诉与不良反应报告

应当建立兽药不良反应报告和监测管理制度，设立专门机构并配备专职人员负责管理。

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，并按照规定向企业所在地畜牧兽医主管部门报告。

- 管理不良反应的专门机构可以不是质量管理部门
- 要注意将不良反应与产品质量缺陷区分开来



9. 投诉与不良反应报告

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药品。

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负责人通报。

- 投诉是客户对已上市产品的意见，企业应重视，并从中及时发现产品质量缺陷，予以改进，确保上市产品的质量
- 质量管理负责人了解投诉有助于其全面掌握产品特性和知识



四

自检



1. 自检要求

有程序化的—自检应当有计划，自检应按照自检操作规程，定期检查评估。

有时间限定—企业应定期组织自检。

有规定范围—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。

有目的—确保质量保证系统的有效性和适用性。



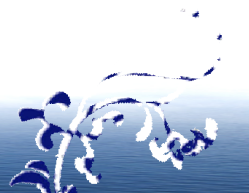
2. 自检方法

- **按条款**：简单易行，适用与初学者，但是不易检查出系统、有效性问题。
- **按部门**：快速、方便。适用与日常检查。但是难以检查部门与部门之间、系统与系统接轨的缺陷。
- **按系统**：系统、深入。适用于资深者。需要检查者有较高的GMP体系理念。



3. 自检步骤

- 自检启动：任命自检小组组长，确定自检目的、自检依据、自检范围，自检小组组建，有关文件和信息的收集、审阅，受检部门的初步联系；
- 自检准备：编制自检计划，自检小组成员分工，检查内容编制，准备自检所需要资源；
- 自检实施：首次会议，现场检查与信息收集，检查发现与汇总，末次会议；
- 自检报告：自检报告编制，自检报告批准，自检报告分发与管理，自检结束；
- 自检后续活动：纠正预防措施的制定，纠正预防措施的执行，纠正措施的跟踪确认。



结 束 语

- ✓ GMP是兽药生产、质量控制的基本要求，建立质量管理体系是起点；
- ✓ 持续改进是质量管理永恒的任务；
- ✓ 企业高层的质量意志坚定，一线员工的质量意识提高是质量管理体系不断完善的关键；
- ✓ 虚假欺骗是企业最大的风险。

学明白，想明白，说明白，做明白！



谢谢！

