

GOOD MANUFACTURE PRACTICE

美国药品生产质量管理规范

(CGMP)

二〇〇三年十二月

目 录

210.1	cGMP 法规的地位.....	2
210.2	cGMP 法规的适用性.....	2
210.3	定义.....	2
211-A-	总则.....	4
211-B-	组织与人员.....	4
211-C-	厂房和设施.....	5
211-D-	设备.....	7
211-E-	成份、药品容器和密封件的控制.....	8
211-F-	生产和加工控制.....	10
211-G-	包装和标签控制.....	11
211-H-	贮存和销售.....	13
211-I-	实验室控制.....	14
211-J-	记录和报告.....	16
211-K-	退回的药品和回收处理.....	20

210 部分—人用及兽用药品 的生产、加工、包装或贮存的 CGMP

210.1 cGMP 法规的地位

(a) 在本部分及 21CFR 211—226 部分中陈述的法规是在药品生产、加工、包装或贮存中使用的现行生产质量管理规范及使用的设施或控制的最低标准，以保证该药品符合联邦食品、药品及化妆品法对安全性的要求，具有均一性和效价(或含量)并符合或代表其生产过程的质量及纯度等特征。

(b) 凡是在药品生产、加工、包装或贮存过程中存在任何不符合本部分及 21CFR 211—226 部分中陈述的法规的药品，依据联邦食品、药品及化妆品法 501 (a)(2)-(B)，该药应被视为劣药，同时导致该事故发生的负责人应受相应的法规的制裁。

210.2 cGMP 法规的适用性

(a) 本部分及 21CFR 211—226 适用于普通药品，21CFR 600—680 适用于人用生物制品，除非另有明确规定，否则上述两者之间应该是相互补充而不是相互取代。如有上述两部分的法规不适用的药品，则可用特定的具体法规来替代。

210.3 定义

(a) 在联邦食品、药品及化妆品法 201 部分中包含的定义和解释、说明适用于 21CFR 211—226 部分中的术语。

(b) 下面定义的术语适用于本部分及 21CFR 211—226。

(1) 法(Act)

指联邦食品、药品及化妆品法，修订版(21 U.S.C 301 et seq.)。

(2) 批(Batch)

指在规定限度内，按照某一生产指令在同一生产周期内生产出来的，具有同一性质和质量的一定数量的药品或其它物料。

(3) 组分(Component)

指用于药品生产的所有成份，包括那些未在药品中出现的成份。

(4) 药品(Drug Product)

指成品制剂(如：片剂、胶囊剂、口服液等)，通常含有一种活性成份并伴有非活性成份(但不是必需的)。本术语也包括不含有活性成份但作为安慰剂使用的成品制剂。

(5) 纤维(Fiber)

指长度大于其宽度的 3 倍的任何微粒状污染物。

(6) 无纤维脱落的过滤器(Non-fiber-releasing filter)

指任何经过适当的预处理(如清洗或冲洗)后，不会将纤维脱落到已过滤的组分或药品中的所有过滤器。所有含石棉过滤器均被认为是具有纤维脱落的过滤器。

(7) 活性成份(Active Ingredient)

是指所有用于保证药物活性或其他在疾病的诊断、治愈、缓解、治疗或预防中起直接作用，或影响人或其他动物身体结构或功能的组分。本术语包括那些能承受药品生产中的化学变化和为了保证其指定的活性或作用以一种经调整的形式存在于药品中的组分。

(8) 非活性成份(Inactive ingredient)

指不同于“活性成份”的其他组分。

(9) 中间产品(In-process material)

是指所有经制备、复合、混合或由化学反应得到的用于药品生产或制备的物料。

(10) 批 (lot)

指一批或是一批中特定的均一部分，在指定的范围内具有相同的性质和质量；或者若为由连续的生产过程制造出的药品，“批”指在单位时间或单位数量生产出的特定的、均一的部分，并且确保该部分在指定的范围内具有均一性质与质量。

(11) 批号(Lot number, control number, batch number)

指由字母、数字、符号或他们的组合组成，由此可确定某批药品或物料的生产、加工、包装、贮存或销售的情况。

(12) 药品的生产、加工、包装或贮存(Manufacture, processing, packing, or holding of a drug product)

包括药品的包装和标签操作、检验、质量控制。

(13) 药用物料(medicated feed)

指在 21CFR 558.3 中定义的 B 型和 C 型药用物料。该物料含有联邦食品、药品及化妆品法 201(g)部分中定义的一种或一种以上的药物，药用物料的生产应符合 21CFR 226 部分中的要求。

(14) 药用预混合料(medicated premix)

指 21CFR 558.3 中定义的 A 型药用物质。该预混合料含有联邦食品、药品及化妆品法 201(g)部分中定义的一种或一种以上的药物。药用预混合料生产应符合 21CFR 226 部分中的要求。

(15) 质量控制部门(Quality control unit)

指由企业任命负责质量控制相关责任的任何人员或组织机构。

(16) 含量或效价 (Strength)

指：

(I) 原料药的浓度(如：以重量/重量、重量/体积、单位剂量/体积为基础)；和/(或)

(II) 活性(效价)也即由适当的实验室检测或由足够的临床数据得出的指定的药品治疗活性(如：可表达为对照于某标准的单位的术语)。

(17) 理论产量(Theoretical yield)

指在生产、加工或包装某种药品的任一适当阶段中，并且基于所使用的组分的数量在实际生产中无任何损失或错误的情况下，应能生产的数量。

(18) 实际产量(Actual yield)

指某种药品在生产、加工、包装的任一适当的阶段实际生产出的数量。

(19) 比率(Percentage of theoretical yield)

实际产量(生产、加工或包装某种药品的适当阶段)与理论产量(在相同阶段)的比率,以百分数表示。

(20) 验收标准(Acceptance criteria)

建立在相应的取样方法基础上的药品的质量检验标准和合格、不合格标准(如合格质量水平和不合格的质量水平),是决定批准或拒收一批(或其他生产单元的小组)药品的必需因素。

(21) 代表性样品(Representative sample)

指一个样品按合理的标准抽取(如随机取样法),并包含若干单位(元),以能保证样品准确描绘被取样品的物料。

A. 总 则

211·1 范围

- (a) 本部分的条例包含人用或兽用药品制备的现行最低限度的药品生产质量管理规范(GMP)
- (b) 在本章里的这些针对药品的现行 GMP 条例和本章 600 至 800 的所有部分针对人用生物制品的现行 GMP 条例,除非明确另有说明者外,应认为是对本部分条例的补充,而是不代替。本章其他部分或本章 600 至 680 各部分和本部分均可适用的条例,前部分的条例可代替本部分条例。
- (c) 在考虑经提议的,发表在 1978 年 9 月 29 日联邦注册表(FR)上一项免除时,若产品及其所有成份是以人用物品形式作一般销售和消费且这些产品根据其预期用途,亦可列入药品的范围内,则不应对这些非处方药(OTC)实施本部分条例,直至进一步的通知为止。本章 110 部分和 113 至 119 部分的条例用于鉴别这些变是食品的 OTC 药品是否按照 GMP 的要求生产、加工、包装和贮存。

211·3 定义

本章 210·3 中的定义适用于本部分。

B. 组织与人员

211·22 质量控制部门的职责

- (a) 本部门有批准和拒收所有成份、药品包装容器、密封件、中间体、包装材料、标签及药品的职责与权力。复查生产记录和权力,保证不产生差错,或若发生差错,保证他们充分调查这差错。本部门负责根据合同,批准或拒收由其它公司生产、加工、包装或贮存的药品。
- (b) 适当的实验室检验设备、批准(或拒收)各种成份、药品容器、密封件、包装材料及药品,质量控制部门是可以获得的。
- (c) 本部门有批准或驳回影响药品的均一性、效价或含量、质量及纯度的所有程序或规格标准的职责。
- (d) 适用于本部门的职责与程序,应成文字材料,并应遵循。

211·25 人员资格

- (a) 每位从事药品生产、加工、包装或仓储工作人员，应接受培训、教育及有实践经验，完成委派的各项职务。培训是按照现行 GMP（包括本章中的现行 GMP 条例和这些条例要求的成文程序）中涉及雇员的内容。邀请合格人员指导，并连续多次培训，保证雇员熟悉现行 GMP 对他们的要求。
- (b) 负责监督药品的生产、加工、包装或仓储工作的每一个工作人员，应受教育、培训及有经验，完成委派的各项职务。以此作为提供药品具有安全性、均一性、效价或含量、质量及纯度的保证。
- (c) 有足够量招待和监督每种药品的生产、加工、包装或仓储的合格人员。

211.28 人员职责

- (a) 从事药品生产、加工、包装或仓储的人员，应穿着适合于其履行职责的清洁衣服。按需要，头部、脸部、手部、臂部另外罩，防止药物受污染。
- (b) 人员保持良好的个人卫生和健康。
- (c) 未经监督人员允许，其他人员不能进入限制进入的建筑物和设施。
- (d) 任何人，在任何时间，明显地表现出现有影响药品安全性和质量的疾病或开放性损伤，应避免接触各种成份、药品容器、包装设备、密封件、中间体，直至监督人员结对药品有不利影响的健康情况。

211.34 顾问

为了对问题提出意见，聘请顾问。顾问应对药品生产、加工、包装或仓储提出建议，他们受过足够的教育、培训，且有丰富的实践经验。保留他们的姓名、地址、任何的顾问资格及服务形式等履历资料。

C. 厂房和设施

211.42 设计与建造特征

- (a) 任何用于某类药品生产、加工、包装或贮存的厂房或建筑群，大小适宜，结构与位置使其易于清洁、保养、适合操作。
- (b) 建筑物有足够空间来有条理地安装设备和放置材料，避免不同类的成份、药品容器、密封件、标签、中间体或药品等相互混放，防止污染。通过厂房的上述物料其流向在设计时要防止污染。
- (c) 操作应在明确规定的、大小适中的地区内进行。这些地区内进行。这些地区按规定各自分隔开，以防止污染。下列操作须在单独的地区内进行：
 - (1) 发放给生产或包装前，质量控制部门取样期间，成份、药品容器、密封件及标签的签收、鉴别、贮存及拒收。
 - (2) 在处理前，拒收的成份、药品容器、密封件及标签的贮存。
 - (3) 已发放的成份、药品容器、密封件及标签的贮存。
 - (4) 中间体的贮存。
 - (5) 生产与加工操作。
 - (6) 包装和贴标签操作。

- (7) 药品发放前的隔离贮存。
- (8) 发放后药品的贮存。
- (9) 控制室与实验室操作。
- (10) 无菌操作及有关操作。
- (□) 地板、墙壁和天花板平滑、坚硬、表面易清洁；
- (□) 温度与湿度控制
- (□) 空气经高效过滤器、在正压下过滤、层流或非层流均可；
- (□) 环境监测系统；
- (□) 创造无菌环境、房间和设备清洁、消毒系统；
- (□) 控制无菌环境的设备维修系统。
- (d) 青霉素生产、加工及包装设备与生产其他人用药品的设备分开。

211·44 照明

所有地区均须提供充足的照明。

211·46 通风、空气过滤、空气加热与冷却

- (a) 提供足够的通风。
- (b) 提供足够能控制空气正压、微生物、尘土、温度和湿度的设备，适应药品生产、加工和贮存需要。
- (c) 空气过滤系统，包括预过滤器和微粒物质空气过滤器。空气经过滤才送至生产区，如果空气是再循环到生产区，应测量尘埃含量，控制从生产区带来的尘埃。在生产区、生产中发生空气污染，应以排气系统或其他系统充分抽出空气，控制污染。
- (d) 青霉素生产、加工和包装的空气输送系统应与其他人用药品的空气输送系统完全分开。

211·48 管件

- (a) 在持续正压下，应对药品无污染的管道系统内供应饮用水。饮用水应符合环境保护机构制订的“基本饮用水条例”标准（40CFR141 部分）。不符合该标准的水，不许进入水系统。
- (b) 排水设备应有足够的大小，可直接连接排水管及安装防止虹吸倒流的空气破坏设备或其他机械设备。（43FR45077，1978年9月29日，修正于48FR11426，1983年3月18日）。

211·50 污水和废料

来自水厂和附近建筑物的污水、垃圾及其他废料，用安全、卫生的方法处理。

211·52 洗涤和盥洗设备

提供洗涤和盥洗设备，包括热、冷水、肥皂、清洁剂、空气干燥器或专用毛巾及进入厕所的清洁设备。

211·56

- (a) 所有用作药品生产、加工、包装及贮存的三房应保持清洁、卫生的环境，且不受啮齿动物、鸟类及其他害虫侵害扰（实验动物除外）。垃圾和有机废料，定时以卫生的方法控制处理。

- (b) 填写分配卫生清洁任务的详细的清洁项目、方法、设备、用于清洁厂房和设施的材料的一览表。
- (c) 填写适用的杀鼠剂、杀昆虫剂、杀真菌剂、熏蒸剂、去垢剂和消毒剂一览表。防止这些物品对设备、成份、药品容器密封件、包装材料、标签或药品污染。除依据联邦杀虫剂、杀真菌剂及杀鼠剂法规（7U.S.C135）已登记和使用的品种外，其他的不用。

211-58 保养

任何用于药品生产、加工、包装或贮存的厂保持良好状态。

D. 设备

211-63 设备的设计、尺寸及位置

药品生产、加工、包装或贮存设备，设计合理，大小适当，布置合理，便于操作、清洁和保养。

211-65 设备制造

- (a) 设备表面与各种成人中间体或药品接触，不产生化学反应和作用。保证药品的安全性、均一性、效价或含量、质量或纯度改变。
- (b) 操作所需之物质，如滂沱剂、冷却剂等不能进入设备里，与成人药品容器、封口物品、中间体或药品接触，保证药品的安全性、均一性、效价或含量、质量或纯度不变。

211-67 设备清洁与保养

- (a) 相隔一定时间，对设备与工具进行清洁、保养和消毒，防止出故障与污染，影响药品的安全性、均一性、效价或含量、质量或纯度。
- (b) 制订药品生产、加工包装或贮存设备（包括用具）的清洁和保养文字程序，并执行。这些程序包括，但不一定限于以下内容：
 - (1) 分配清洁、保养任务。
 - (2) 保养和清洁细目一览表。
 - (3) 详细说明用于清洁和保养的设备、物品和方法。拆卸和装配设备的方法必须保证适合清洁和保养的要求。
 - (4) 除去或擦去前批遗留物的鉴定。
 - (5) 已清除了污染的清洁设备的保护。
 - (6) 使用前检查清洁的设备。
 - (7) 保留保养、清洁、消毒的记录。按 211-180 及 211-182 的说明检查。

211-68 自动化设备、机械化设备和电子设备

- (a) 用于药品生产、加工、包装和贮存的自动化、机械化或电子包括计算机或其它类型的设备。按惯例，对其设计之成文条款作标定、检查或核对，保证其工作性能良好。保留检查、标定、核对等文字记录。
- (b) 对保障重要生产变化的计算机或有关系统进行操作培训。操作记录或其他记录只能

由被认可的人员制订。向计算机或有关系系统输入或从中输出的各种方案、其他记录或资料，应核查其准确性。输入计算机或关系系统内的档案资料，除与实验室共同分析计算的结果可消除外，其他的应保留。文字记录与相应的证明资料一起保存。事先设计好的硬件复制品或多各选择系统，台复印件、磁带或微型胶卷等，保证其支持资料正确、可靠及完整。出现资料改动、非人为消除或遗失时，应维修。

211·72 过滤器

用于生产、加工的液体过滤器或人用注射药品的包装材料不许释放出纤维的进入产品。除非不得以，不在生产、加工中使用释放纤维的过滤器或注射药品的包装材料。若必须使用一种能释放纤维素的过滤器，最后应使用一非释放纤维物、平均最大孔径为 $0.22\mu\text{m}$ (如实际生产条件限制，可用 $0.45\mu\text{m}$)的附加过滤器过滤，降低注射剂内微粒量。使用含石板的过滤器最后用或不用特殊非释放纤维过滤器均可以，但要根据 FDA 有关部门提供的该非释放纤维过滤器会或可能损害注射剂的安全性和有效性的证据而定。

E. 成分、药品容器和密封件控制

211·80 总要求

- (a) 有文字详细说明成份、药品容器、密封件的签收、鉴定、贮存、装运取样、检验和批准或拒收程序，并遵循。
- (b) 成份、药品容器和密封件应专人管理和在防止污染的环境下贮存。
- (c) 药品容器的包装袋或包装箱或密封件应离地面放置保持适当间隔，全球清洁和检查。
- (d) 用明显的已接收的每装货量中的批号代码对成分、药品容器或密封件加以鉴别。此代码用于记录每批货的放置地方。对每批货的情况，如隔离、批准或拒收等作检查。

211·82 未检验的成份、药品容器和密封件的接收与贮存

- (a) 接收时和验收前，对每个或编组的成份容器、药品容器和密封件进行目检，给内容物、容器损坏或拆封和污染等情况作适当的标志。
- (b) 成份、药品容器各密封件应隔离贮存，直至经检验为止。合格，可发放。在符合 211·80 要求的地区中贮存。

211·84 成份、药品容器和封口物品的试验、批准或拒收

- (a) 每批成份、药品容器和封口物品，在未经质量部门取样、检查合格前，不准使用。检验合格后发放使用。
- (b) 收集每批的每一装货量的代表性样品，供检验用。

容数目和每一容器里物质的取样量是有适当的标准的，例如，成份的变异性统计学标准、可信限、要求的精密度、供应商过去的质量历史、21·170 要求分析和留样所需的数量等。

- (c) 收集样品程序：
 - (1) 用适当的方法，清洁选出成份容器；
 - (2) 打开容器，取样，重新封口，防止其内容物受污染和其他成分、药品容器或密封件的污染。

- (3) 必要时，使用灭菌设备和无菌取样技术。
- (4) 如果需要从容器顶部、中部和底部的成分中取样，样品须混合。
- (5) 鉴定样品容器，目的是确定如下资料：被取样的材料名称、批号、被取样的容器，取样日期及样品收集人的名字等。
- (6) 已取样的容器，应作标志，表示样品已取出。
- (d) 样品检验程序：
 - (1) 一个药品的每个成分，最少做一个特性试验。如有专一特性实验就应采用。
 - (2) 依照所有成文的规格标准检验每个成份的纯度、含量和质量。生产厂家代替上述试验。规定生产厂家最少要做个成份特别试验，可承认；这些成分的供应者提供的分析报告。规定隔一定时间，生产厂家定期验证供应者的试验结果，证明供应者的分析结果是正确的。
 - (3) 依照成文规程，检验容器和密封件。生产厂家代替上述试验，规定生产厂家对这些容器或封口物品，最少做一次目检。可承认供应者的检验证书。规定生产厂家定期验证供应者的试验结果，证明其试验结果是正确的。
 - (4) 必要时，用显微镜检测成分。
 - (5) 每批易受污物、昆虫或其他外来杂物污染的某一成份、药品容器或密封件，鉴于其预期用途，在使用前，应做微生物试验。
- (e) 任何批号的成份、药品容器或密封件，若符合已成文的均一性、效价或含量、质量、纯度等的规格标准和本部分（d）的有关试验，可批准使用。任何批号的上述材料，不符合这些规格，应拒收。

211·86 获准作用的成份、药品容器和密封件，先入库者先用。若产生的偏差是暂时的和适当，这种偏差是容许的。

211·87 获准的成份、药品容器和密封件的复检

经质量控制部门批准或拒收的成份、药品容器密封件，若长期贮存或曝露在空气、热或其他可能对其产生不良影响的环境后，应依照 211·84，对均一性、效价或含量、质量、纯度等复检。

211·89 拒收的成份、药品容器和封口物品

拒收的成份、药品容器和封口物品应经鉴定和在隔离系统下加以控制，防止在生产和加工使用。

211·94 药品密封容器和密封件

- (a) 药品包装容器和密封件应不起反应、不吸着、不吸附、不致改变药品的安全性、均一性、含量或效价、质量和纯度而超出制定的或其它颁布的规定要求。
- (b) 容器封口系统应对贮藏和使用过程中可预见的能引起药品变质或污染的外部因素提供足够的防护。
- (c) 药品容器和密封件应清洁、灭菌和除热原，保证其适用于预期目的。
- (d) 药品容器和密封件的标准或规格、检验方法（指清洁和消毒方法、除热原过程）应成文并遵循。

F .生产和加工控制

211·100 成文的规程、偏差

- (a) 编写为保证药品的均一性、含量或效价、质量及纯度而设计的生产和加工控制程序，这些程序包括本部内全部要求。这些成文程序（包括变化）须经有关部门起草、复查和批准，然后再经质量控制部门复查与批准。
- (b) 在实施各种生产和加工控制功能中，遵循已制定的生产和加工控制程序，并在招待时以文件加以证明。程序中出现的任何偏差，应作记录，并提出证据。

211·101 成分的进料

成文的生产和控制程序包括下面的内容，其设计应保证所生产的药品具有核武器原有的均一性、含量和效价、质量和纯度。

- (a) 按处方配制的药品，保证其活性成份含量不低于 100%标示量或规定量。
- (b) 生产药品用的成份应称量、测量或适当粉碎。若一种成份从原来容器转移到另一容器内，用下列资料以鉴别：
 - (1) 成份名称或项目代码。
 - (2) 接收或控制号。
 - (3) 在新容器中的重量或份量。
 - (4) 使用此成分 2 配制的一批药品，包含其产品名称、含量和批号。
- (c) 成份的称重、测量或粉碎操作，应受到严密的监督。所盛成份已用于生产的每一容器，须经第二人检查，保证：
 - (1) 此成份是由质量控制人员发放的。
 - (2) 重量或份量正确，批生产记录一致。
 - (3) 容器经严格鉴别。
- (d) 每一成份投料时，一人操作，另一人核对。

211·103 产量计算

在药品生产、加工或贮存的每一适当阶段结束时，测算实际产量与理论产量的百分比。

211·105 设备鉴别

- (a) 在整个生产周期内，同批药品生产使用的全部混合和贮存容器、生产线和主要设备应严格识别，标示出药品的成份，需要时，不须标出所处的加工阶段。
- (b) 一种药品每批生产使用的主要设备，以一鉴别性识别号或代号加以识别。此鉴别号或代号记录在该批号产品的记录本。若生产中只使用一种特殊型号的设备，可用该设备名字代替鉴别性识别或代号。

211·110 中间体和药品的取样与检验

- (a) 制订和遵循说明每批的加工过程控制及对加工过程中材料的适当样品实行检验或检查的成文程序，保证药品的一致性和完整性。上述控制程序包括，但不限于如下内容：
 - (1) 片剂或胶囊的重量变化。
 - (2) 崩解时间。

- (3) 充分混和，保证均匀。
- (4) 溶解时间和溶解速率。
- (5) 溶液的澄明度、溶解完全性及 PH 值。
- (b) 考虑上述特性而制定的有效中间加工规格与药品最终规格一致。此中间加工规格应在以前可靠的加工方法稳定性评估和经应用统计学程序断定认为合适的基础上制定的。样品测试，保证药品和中间体符合规格标准。
- (c) 在生产加工期间，如在重要阶段的开始、由质量控制部门审定，决定联取舍。
- (d) 不合格的中间体，在隔离系统下鉴别及控制，防止其在征税或加工操作中使用。

211·111 生产时间限制

在适当时候，制定完成每一生产阶段的时间限制，保证药品质量。制定的时间限制产生偏差，如这些偏差不损害药品质量，是可以接受的。这些偏差应有文字文件证明是正当的。

211·113 微生物污染的控制

- (a) 制订和遵循预防不需消毒药品有害微生物的适当程序。
- (b) 制订和遵循预防已消毒药品微生物污染的适当程序。这些程序包括所有消毒过程的验证。

211·115 返工

- (a) 制订和遵循指导人合格批号返工及保证返工批号达标的程序。
- (b) 没有质量控制部门复检与批准，不许进行返工。

G.包装和标签控制

211·122 材料的检查和使用标准

- (a) 制订详细标签和包装材料的接收、鉴别、贮存、半年取样检验的程序，并遵循这些成文程序。在接收、用于药品包装和贴标签前，有代表性地对其取样与检验。
- (b) 符合成文规格标准的标签和包装材料，可批准发放使用。不符合规格者，不得用于生产。
- (c) 接收每批不同标签和包装材料，无须签收、测试。无论是接收或拒收，须保留其记录。
- (d) 用于不同药品、含量、剂型及成份数量的标签和标示材料分别贮存，并持上适当牌证，只限经核准人员接近贮存地区。
- (e) 作废和陈旧的标签、标示材料及其他包装材料应销毁。
- (f) 排字印刷在不同药品或同一药品不同规格的品种上使用排字印刷，考虑在印刷期间和印刷后，印刷品的设置、剪裁和管理等，应制订包装和标签工作专门控制程序。
- (g) 在药品印标签的生产线，其上的或与其有关的印刷设备应受到临近，保证所有印痕与本批产品记录中说明的印痕一致。

211·125 标签的发放

- (a) 严格控制已发放的，用于药品的标签。

- (b) 已发放的一批标签材料，须认真检查其无一性，应与一批或单批生产记录中说明的标签一致。
- (c) 核对发放的，已使用的及回收的标签，若发现成品数量与发出的标签数量不符，差额超出根据历史水平先前定下的数量范围，则需对这些偏差作出评估，按照 211·192 要求调查原因。
- (d) 超出有关批号或控制号标签，全部应销毁。
- (e) 回收的标签，如保留应加上证明标志贮存，防止混淆。
- (f) 制订发放标签的详细控制程序，并遵循。

211·130 包装和标签操作

设计保证标签、标示及包装材料正确用于药品的程序，并遵循。这些程序结合下列

- (a) 预防混合和由物理的或其他操作空间物质引起的交叉
- (b) 带批号或控制呈药品的鉴别，检查该药品的制造和控制历史。
- (c) 包装工作开展前，检查包装和标签材料的适用性和正确性，且这些检验所提供的证明文件应符合批生产记录。
- (d) 使用前，立即检查包装和贴标签设备，保证 所有药品离开先前的操作，同时移开不适用于随后操作的包装材料。检查结果以批生产记录形式提供证明文件。

211·132 人用百处方药（OTC）保险包装的要求

- (a) 一般来说，在联邦食品、药物和化妆品法规下，FDA 有权制定非处方药保险包装的统一国家要求。提高非处方药包装的可靠性和有助保证非自主药的安全与效果。一种零售 OTC 药品（皮肤科药、牙粉、胰岛素、喉片除外）没有包装在保险包装内或没有适当的标签，根据联邦法规 501 部分，属掺假药；根据 502 部分或两者，飞行属错贴标签。
- (b) 保险包装每个生产者和包装者，应将零售 OTC 药品装入保险包装内，若此药易受公众影响，该药应在内保持至售出。

保险包装是内有一个或多个批示物或障碍物的药品包装。若缺损或失落，能适当地给顾客提供已发生破损的明显证据如果因缺损而使产品受损，则要求此包装在设计上应有特色（例如喷雾产品容器）或使用一个或多个有鉴别性批示物或障碍物加进包装内（例如图案、名称、注册商标、标识或图画等）。上述“在设计上有特色”之意，即此包装不能用一般的通用材料和加工工艺来复制。术语“喷雾产品”即用液化气体或压缩气体交容器中成份喷出。一具保险包装可以是能提供目视其中包装完整性的密闭容器、第二容器、封闭系统或任何联合系统。这些保险装置被设计成在生产、分装和销售陈列期间，以适当方法搬运，保持不致受损坏。

- (1) 两段式明胶硬胶囊产品，除非包装工艺密封的外，最少需二个保险装置。
- (2) 所有其他产品，包括经保险工艺密封的二段式明胶硬胶囊，最少需要一个保险装置。
- (c) 标签。除在易拆安瓿中氨吸入物、本部分的（b）节规定的喷雾产品或压缩医用氧容器外，本部分涉及的非处方药的每个零售包装，要求带有一“声明”放置在一明显的地方，使顾客对包装的特殊保险装置有所警觉。此标签“声明”不要求放置于适当的地方，当包装的保险装置破损或失落时，不受影响。如果选择符合本部分（b）

节要求的保险装置是使用鉴别我的话，那要参考标签“声明”。例如，在带有一皱缩套的瓶上的标签“声明”应写“为了此瓶周围印有标志”。

- (d) 申请免除对包装和标签的要求。生产者和厂商可申请免除本部分对包装和标签的要求。一个免除申请，要求按本章 10·30，以公民申请形式提交，且根据“免除保险包装申请条例”加以鉴别。申请所需之内容如下：
 - (1) 药品名称。若申请的是某一类药，需列出类名，并列出现类药中的产品表。
 - (2) 药品没必要实施或不能达到本部门的保险包装或标签的要求的理由。
 - (3) 选择的措施的可行性报告；申请者已采取的措施的可行性报告；减少产品或药品种类掺假的可能性的报告。
 - (4) 证明免除是合理的其他资料。
 - (e) 非处方药受已被批准的新药申请管辖。要求非处方药原被批准的新药申请持有人，根据本章 314·70 (c) 提供的那样，可在 FDA 批准前实施。根据本章 314·70 (b)，胶囊密封的生产改进需 FDA 先批准。
 - (f) 1970 年毒物预防包装条例。本部分不影响本章 310·3 (L) 规定的特殊包装的任何要求和 1970 年毒物保护包装条例的要求（经管理和预算处批准，控制号 091 0149）[54 联邦注册 5228，1989 年 2 月 2 日]。

211·134 药品检查

- (a) 已包装和贴标签的产品，在结束工作时，应检查，保证本批容器和包装的标签正确无误。
- (b) 操作结束时，每组收集一个代表性样品，同时检查标签。
- (c) 检查结果记录在论批的生产或控制记录中。

211·137 有效期

- (a) 保证一个产品在使用时符合均一性、效价或含量、质量和纯度等标准，应提供一个有效期。有效期按 211·166 所友谊赛的稳定性试验测定。
- (b) 有效期是在符合标签上规定的贮存条件下，按 211·166 所述的稳定性试验测定。
- (c) 基药品在配制时要重新配伍，那重新配伍好的和未重新配伍的两种药品标签上均须提供有效日期。
- (d) 根据本章 201·17 的要求，有效日期标在标签上。
- (e) 顺势治疗 (homeopathic) 药品免除本部分的要求。
- (f) 标“没有美国效价标准”的变应原撮物免除本部分要求。
- (g) 若人用非处方药品标签没有提供剂量范围，同时，经至少三年稳定性资料证明其是稳定的，可不实施本部分的要求。[43 联邦注册 45077，1978 年 9 月 29 日，修正，在 46 联邦 56412，1981 年 11 月 17 日]。

H. 贮存和销售

211·142 入库程序

制订和遵循药品入库程序，包括：

- (a) 药品发放前，由质量控制部门待验。
- (b) 药品在适当的温度、湿度和光线下贮存，不影响药品的均一性、效价或含量、质量及纯度。

211·150 销售程序

制订和遵循药品销售程序，包括：

- (a) 最早批准库存的药品，应先销售。若违背本要求的地方是暂时和适可的，这是允许的。
- (b) 通过每批药品的销售系统，能迅速检查药品，若有必要，便于撤回。

I·实验室控制

211·160 总要求

- (a) 按本部分的要求，制订规格、标准、取样方法、试验程序或其他实验室控制机制，包括上述内容的修改，由有关部门起草和复查，并经质量控制部门批准。遵守本部分中各要求，在实施时，提供证明文件。任何对成文的规格、标准、取样方法、试验程序或其他实验室控制机制的改动，应作记录，并提供证明这些改动是正确的。
- (b) 实验室控制内容，包括科学地制订完善、合理的规格、标准、取样方法及为保证各种成份、药品容器、密封件、中间体、标签和药品符合均一性、效价和含量、质量与纯度标准而设计的检验程序。实验室控制包括：
 - (1) 根据接收的规格、测定用于药品生产、加工包装及贮存的每装货量中的每批的成份、药品容器、密封件和标签。保证它们符合制定的规格标准。此规格包括使用的取样和检验程序说明。样品有代表性及经适当鉴别。这些程序亦要求对任何变质的成份、药品容器或密封件作重复检验。
 - (2) 根据中间体的成文规格和取样及检验程序，测定中间体。样品应有代表性和经适当鉴定。
 - (3) 若仪器设备、量具和记录装置的准确度和/或精密度范围不符，按照制订的成文方案，包括具体说明书，一览表，准确度和精确度范围及作用条款，在适当时间间隔内，对这些仪器设备进行标定。不符合已制定规格的仪器、设备不能使用。

211·165 销售要求检验与发放

- (a) 发放前每批药品须经实验室测定，保证其符合药品的最终规格标准，包括特性和活性成份的含量。对有效期短的，需无菌和/或热原试验的放射药物特殊批号，可在上述试验完成前发放，规定尽快完成试验。
- (b) 要求无有害微生物的药品，根据需要，每批药品应有适当的实验室检验。
- (c) 任何取样和检验计划，应在成文程序中说明。此程序包括取样方法和每批检验的联合批号。
- (d) 对质量控制部门的取样和检验的接收标准是满足保证那些药品符合各自的规格标准和统计学的质量控制标准。；这些标准是批准和发放药品的条件。此统计学质量控制标准包括适当的接收水平和/或适当的拒收水平。

- (e) 证实和提供文件证明经严格使用的检验方法的准确性、灵敏性、特异性和重复性。此验证和证明，可按照 211·194 (a) (2)项完成。
- (f) 不符合制订的标准、规格和其他有关质量控制标准的药品，应拒收，但可返工。被返工的药品。在接收和应用前，须符合标准、规格和其他有关标准。

211·166 稳定性试验

- (a) 有一个设计确定药品稳定性的成文试验方案。此试验用于测定合适的贮存条件和有效期。成文方案包括：
 - (1) 样品量和试验时间间隔。此间隔是基于各自的检查特征的统计学标准而定，保障稳定性评价的正确性。
 - (2) 保留样品的贮存条件。
 - (3) 可靠的、有意义的各具体的试验方法。
 - (4) 同一容器-密闭系统内正在销售药品的检验。
 - (5) 配制时，配伍的药品（按标签指出的）和配制后的药品的检验。
- (b) 每个药品有足够批号受检，测定一个适当的有效期，保留这些资料的记录。结合成份，药品及容器-封闭系统的基本稳定性资料的“加速研究”，用于支持提供足够的货架寿命的实验性有效期是不合适的，而且，这种研究正在实行。使用“加速研究”提供的资料，设计一实验性有效期，此有效期是后于由实际货架研究支持的日期。必须有实施的稳定性试验，包括适当的时间间隔的药品检验，直至此实验性有效期被证实或被确定为止。
- (c) 本部分对顺势治疗药品的要求如下：
 - (1) 对各成份间的可配伍性，有一个基于药品的检验或测定的稳定性文字评价。同时，根据药品销售经验，指出政党的或预期的服用期内，药品没有变质。
 - (2) 稳定性评价应建立在正点销售的同一容器-封闭系统药品的基础上。
- (d) 标有“没有美国效价标准”变应原提取物，免除本部分要求[43 联邦注册 4507，1978 年 9 月 29 日，修正，在 46 联邦 56412，1981 年 11 月 17 日]

211·167 特别检验要求

- (a) 标明无菌和/或无热原的每批药品，应有检查符合此要求的实验室检验。检验程序应成文遵循。
- (b) 每批眼膏，应有测定符合有关外部微粒，粗糙或磨蚀物质存在的规格检验。检验程序应成文并遵循。
- (c) 每批控释制剂都有一实验室检验，测定每一活性成份药品的最后一批的有效期满后三个月。

211·170 样品保存

- (a) 每一装货量的活性成份经鉴别后，留样。留样最少二倍于满足全部测定所需样品数量为准，无菌和热原检验所需量除外。测定活性成份量是否符合其制订的规格。
 - (1) 药品中的活性成份。除本忍气吞声 (a) (1) 和 (3) 友谊赛及的外，留样按该药量最后一批有效期后计，保留一年。
 - (2) 放射性药品中的活性成份（非放射活性试剂盒除外）的留样保留：

□) 如果药品注明有效期是三十天或以内, 保留期是含此活性成份药品的最后一批的有效期满后三个月。

□) 如果药品注明有效期是三十天或以上, 保留期是含此活性成份药品的最后一批的有效期满后六个月。

(3) 根据 211·137 免除有效期的非处方药, 其活性成分留样, 是含此活性成份药品的最后一批药品销售后三年。

(b) 经鉴别, 代表每批药品的留样, 地药品标签指定的条件贮存。留样贮存在盛销售药品的同样容器封闭系统内或基本上有相同我的容器系统内。留样最少二总倍于数应满足检验需要量, 无菌和热原检验的留样除外。每年至少目检留样 (除 (b) (2) 中述及的药品外) 一次, 检查其变质发问, 除非目检会影响留样的完整性。对留样变质迹象, 根据 211·192 加以研究。检查结果的记录和该药品的稳定性资料一起保留。医用压缩不保留。药品留样保留时间如下:

(1) 除本部分 (b) (2) 和 (3) 中述及的药品外的药品, 留样保留时间是该药有效期满后一年。

(2) 除非放射性试剂盒外, 放射活性药品的留样保留。

□) 如药品有效期为三十天或以内, 则该药品有效期满后保留三个月;

□) 如有效期超过三十天, 则药品有效期满后保留六个月。

(3) 非处方药品, 根据 211·137, 免除有效期, 留样从销售最后一批药品计, 保留三年[48 联邦注册 130251983 年 3 月 29 日]。

211·173 实验动物

饲养和控制用于检测成份、加工过程中材料或药品规格的动物, 保证其适合预期的用途。鉴定动物, 并保留表明其应用情况的记录。

211·176 青霉素污染

若一非青霉素药品有可能被青霉素交叉感染, 此非青霉素药品应检查青霉素的存在。按药品中青霉素污染和测量程序 (通过参考文献具体化) 中指出的方法检验, 如达到可检出水平, 该药品不许销售。文件可从研究和检测部门 (HFD470) 药品评价和研究中心、FDA、200C St.Sw. Washington DC 2024, 或从联邦注册处 (1100L St.Nw., Washington, DC2048) 得到。

[43FR45077, 1978 年 9 月 29 日, 增补在; 47FR9396, 1982 年 3 月 5 日; 50FR8996, 1985 年 3 月 6 日; 55FR11577, 1990 年 3 月 29 日]。

J. 记录和报告

211·180 总要求

(a) 任何生产、控制或销售记录, 须依照本部分要求特别是与一批药品有关的上述记录, 在该批药品有效期满后, 保留一年以上。一些无有效期的非处方药品, 由于它们符合 211·137 的标准, 在该批药品销售后, 保留三年。

(b) 全部成份, 药品容器、密封件及标签的记录, 在有效期满后, 保留一年以上。一些

无有效期的非处方药品，由于它们符合 211·137 规定的免除的标准，故从销售最后一批药品计，上述记录保留三年。

- (c) 本部分要求的全部记录或它们的复印品，应便于在保存期内对活性成份的复核检验。因此，人微言轻检验的部分，这些记录应以光电复印或其他方法复制。直接从电子计算机或其它设备中提出的记录，符合本段的要求。
- (d) 本部分要求的记录，可用原始记录或复印件，如光电复印、缩微胶卷，应适合阅读器和光电复印设备的使用。
- (e) 保留本部分所要求的文字记录，其中的资料可用作评价至少一个年度每个药品的质量标准，决定药品的规格、生产或控制程序中需要履行的地方。制订文字程序、遵循这些评价，并包括下列条款：
 - (1) 每一批复查一次，是否批准或拒收，与此有关的记录。
 - (2) 投诉、撤销、退回或报废药品的复查，按 211·192 对每个药品进行调查。
- (f) 应建立程序以保证企业负责人责任。如果他们没注意或不知道上述的要求，以书面形式，将按 211·198、211·204 或 211·208 等条款实施的任何调查结果、任何撤销、FDA 发出的检测报告或与 FDA 通过的 GMP 有关的，受规章限制的任何活动等通知他们。

211·182 设备清洁和使用记录

主要设备的清洁、维修（常规维修，如润滑、调整等除外）和使用文字记录，包括在单独的设备记录内。此记录列有日期、时间、产品和加工批号等内容。若设备用于生产一种药品，那么，不要求单独设备记录。药品批号（单批或整批）应按号码排列，且按号顺生产。使用的设备，其清洁、维修和使用记录是整批记录的一部分。实施和双查清洁和维修的人员，填写日期、签名和填写工作记录。记录同伯登记，按年月顺序进行。

211·184 成份、药品容器、密封件及标签记录

这些记录包括如下内容：

- (a) 每批成份、药品容器、密封件和标签的每一装货量的鉴别与数量，供应商名称；供应商的批号（如知道）、按 21·80 指定的接收代码、接收日期。主要生产商的名称和地址，若有不同的供应商，造表列出（如知道）。
- (b) 任何检验结果（包括按 211·82（a）211·84(d)或 211·122（a）的要求进行的检验结果）和从那里得到的结论。
- (c) 每个成份、药品容器、密封件的单独存货记录和每批使用的成份核对表（对各成份来说）。此存货记录应有使用各成份、药品容器和密封件的各批（整批或小批）药品的详细测定资料。
- (d) 按 211·122（c）和 211·130（c）制订的规定，检查或复查标签和贴标签所提供的文件。
- (e) 拒收的成份、药品容器、密封件和标签的处理。

211·186 主要生产和控制的记录

- (a) 保障批与批间的一致性，制备各批药品的主要生产和控制记录（包括各批的量），由一人填写日期和签名（全名、手签）。由另一个单独核实，填写日期和签名。此主要

生产和控制记录的制备，由一文字程序加以说明，并要遵循。

(b) 主要生产和控制记录包括：

- (1) 产品名称、会计师和剂型的说明。
- (2) 药品各活性成份的名称和每剂量单位或每重量单位的重量或容量。任何剂量单位的总重量或容量的说明。
- (3) 一个完整的，以名字或代码表示的成份表格，充分、显示具体的质量特性。
- (4) 准确表明各成份的重量或容量，各成份使用同一计量系统（公制、常衡或药衡制）。由于制备而不可避免地造成该剂型中成份的改变，如果它们在该主要生产和控制记录中被证明是正确的，这种合理的变动是允许的。
- (5) 有关任何成份的计算超过量的说明。
- (6) 在适当加工阶段，理论重量或容量的说明。
- (7) 理论产量的说明，包括根据 211·192 要求，对超过理论产量最大和最小百分率的调查说明。
- (8) 药品容器、密封件和包装材料的说明，包括标签和全部其它标签的样本或复制件的说明。这些样本或复制件经对此负责的人员签名和注明日期。
- (9) 完善的生产和控制指令，取样和检验程序、各种规格标准，各种特殊的注解和各种预防方法均需遵照执行。

211·188 批生产和控制记录

每批生产的药品有批的生产和控制记录，包括每批有关生产和控制的完整资料。这些记录包括：

- (a) 适当的主要生产或控制记录、复查、注明的日期及签名的准确复制件。
- (b) 完成本批的生产、加工、包装、贮存中各项重要措施须提供的资料，包括：
 - (1) 日期。
 - (2) 使用的重要设备和生产线的特性。
 - (3) 每批使用的成份或中间体的具体
 - (4) 加工过程中使用的成份的重量和容量。
 - (5) 加工过程和实验室控制结果。
 - (6) 使用前、后，包装和贴标签地区的检查。
 - (7) 在适当加工阶段，实际产量的说明和理论百分数的说明。
 - (8) 完整的标签控制记录，包括全部使用的标签样本或复制件。
 - (9) 药品容器和密封件的说明。
 - (10) 已经完成的取样。
 - (11) 生产中，招待和直接监督或复查各个重要过程的人员身份证明。
 - (12) 任何的调查，按 211·192 进行。
 - (13) 检查结果，211·134 处理。

211·192 产品记录复查

所有药品生产和控制记录，包括包装和标签记录，须按全部已制订通过的程序复查和认可。此复查和认可应在该批药品发放或销售前完成。一些非解释性差异（包

括超过在主要生产和控制记录中制订的最大或最小百分数的理论产量的百分数)或一批或任何一个成份不符合其规格中任一项,则应作彻底调查,不管这批药品是否已销售。这种调查应提高扩展到该同一药品的其他批号和与此具体的不合格或差异相联系的其它药品。应写成文字记录,包括结论和继续跟踪。

211·194 实验室记录

- (a) 实验室记录包括保证符合已制订的规格和标准的全部完整的检验(包括检查和分析)资料。
 - (1) 与接收的检验用样品有关的资料:来源(取样地方)、数量、批号或其他的特性代码,定期样品的取样日期及检验用样品的接收日期。
 - (2) 样品检验方法的说明。此说明应指出制订样品检验方法的资料出处,通过这些检验方法,确保样品符合现行准确标准(若使用的方法是在最新修订版美国药典、国家处方集、官方的分析化学协会(ABABC)、分析方法类书籍或在其它公认的标准文献或在一已批准的新药申请中详述,此文献方法不修改。应用的试验方法,在实际使用条件下考证是否适用(从 Association of Official Analytical Chemists 2200 Wilson Blvd, Suite 400, Arlington, VA 22201 3301)。
 - (3) 相应的各个检验用样品的重量或容量的说明。
 - (4) 各检验过程中获得的全部资料的完整记录,包括:实验仪器测定成份、药品容器、密封件、中间体或药品的全部图表、曲线和光谱及检验的批量。
 - (5) 与检验有关的全部计算记录,包括测量单位、换算系数和相量系数。
 - (6) 说明为何交检验结果与被检的成份、药品容器、密封件、中间体或药品的已制订的特性、含量或效价、质量和纯度标准作比较的过程。
 - (7) 每个检验人员签名及完成日期。
 - (8) 依照制订的标准,由另一人员复查原始记录的准确性和完整性。复查人签名。
- (b) 保留检验过程中任何修改已制订、应用的检验方法的完整记录。此记录包括修改的原因和证明检验结果同修改前方法的结果同样准确的可靠资料。
- (c) 保留任何检验和实验室参考标准、试剂和标准溶液的完整记录。
- (d) 保留按 211·160 (b) (4)的要求,定期校正实验室仪器器具和量具、记录装置的完整记录。
- (e) 保留按 21·166 要求实施的全部稳定性试验的完整记录。[43FR45077, 1978年9月29日,修正,55FR11577, 1990年3月29日]

211·196 销售记录

销售记录包括产品名称和含量与效价及该剂型的说明、收货人的姓名和地址、装运日期和数量、药品批号或控制号。对压缩医用气体产品,销售记录不要求包括批号或控制号。(经管理和预算处根据控制号 0910 0139 批准) [49FR45077, 1978年9月29日]

211·198 投诉档案

(a) 制订和遵循说明处理麦收药品有关的全部文字和口头投诉的成文程序。此程序包括经质量控制部门复查这一条款。任一投诉中,药品有任一项不符合其规格的可能性,则根据 211·192,对该药品进行测定,作一调查。这些程序不应包括复查条款,检查此

投诉是否再出现严重的和意外的不良反应。根据本章 310·305，不良反应须向 FDA 报告。

(b) 每个投诉的文字记录保存在药品专用档案内。与该药品投诉有关的档案，保存在生产、加工或包装该药品的企业中，若存放于别的地方会更有利于检查，可在那里保存。涉及一药品的文字记录，从该品的有效期满计，保存一年以上或从收到投诉日期计，保存一年不管哪个长，由时间较长者决定。在某些缺少有效期的非处方药品的情况下，由于它们符合 211·137 中免除条例，故这些文字记录的保存时间应是从该药品销售后三年。

(1) 投诉文字记录包括如下资料：发现地方、药品名称、含量或效价、批号、投诉者姓名、投诉性质及答复投诉等。

(2) 执行 211·192 中的调查，包括此调查和跟踪中的发现。调查报告记录或其复印件，根据 211·180 (c)，保存在作该调查的企业中。

(3) 若没有执行 211·192 中的调查，此文字报告应包括没必要调查的原因和负责此检查的负责人姓名。[43FR 45077, 1978 年 9 月 29 日, 修正 51FR 24479, 1986 年 7 月 3 日]。

K. 退回的药品和回收处理

211·204 退回的药品

退回的药品按原样作鉴定和保存。应考虑退回药品在退回前或退回期间的贮存、装运条件或原药品容器、纸板盒或标签是否有问题由于贮存或装运的原因，令人怀疑药品的安全性、均一性、含量或效价、质量或纯度有问题，除非经检验、检查或调查，证明此药品符合其安全、均一性、含量或效价、质量或纯度标准，否则，应将退回药品毁坏。但药品可返工，保证其符合标准、规格和特性。退回药品的记录应保存，记录包括退回药品的名称、制剂的功效、批号（控制号或整批批号）、退货原因及数量、销售日期及最终销售日期。若退货原因牵涉到多批产品，应依照 211·192 药品的加收处理。

遭受不良贮存条件（包括极高的温度、湿度、烟熏蒸气、压力、贮存期过长、天灾造成的辐射、为灾或仪器失灵等）影响的药品，不必回收和不准销售。每当有药品是否受上述条件影响的问题存在时，只有当下列情况时才可进行回收药品工作。

(a) 实验室检验和鉴别（包括那里可提供的动物饲养研究）证明完全符合均一性、含量或效价、质量或纯度标准。

(b) 检查药品及其有关包装，证明其没有遭到天灾或事故等不适当贮存条件的影响。可接受特殊感官的检查，但仅作药品符合均一性、含量或效价、质量或纯度标准的补充证据记录包括药品名称、批号、销售等，且须保存。