河北省医疗机构中药制剂

委托配制检查细则

第一章 总则

第一条 为进一步规范全省医疗机构制剂委托配制监督检查，根据《中华人民共和国中医药法》《中华人民共和国药品管理法》《药品生产监督管理办法》《药品生产质量管理规范（2010年修订）》《医疗机构制剂配制质量管理规范（试行）》《医疗机构制剂配制监督管理办法（试行）》等法律法规、规章，结合河北实际，制定本细则。

第二条 本细则适用于河北省行政区域内委托配制情形下的具有医疗机构制剂注册或备案品种、并取得《医疗机构执业许可证》《中医诊所备案证》《诊所备案凭证》的医疗机构，以及取得《药品生产许可证》且生产范围所涉剂型标注“仅用于制剂委托配制”的药品生产企业受托配制医疗机构制剂情形的许可检查、常规检查、有因检查和其他检查。

第三条 医疗机构制剂是指医疗机构根据本单位临床需要经批准或备案而配制、自用的固定处方制剂。

医疗机构委托配制制剂应依法经河北省药品监督管理局备案，按照《医疗机构制剂配制质量管理规范（试行）》《医疗机构制剂配制监督管理办法（试行）》和本细则等规定进行配制。

第四条 接受委托配制医疗机构制剂的药品生产企业（以下简称受托方）应已依法取得河北省药品监督管理局颁发的药品生产许可证。

第五条 受托方应当建立质量管理体系，至少包括配制管理、质量管理的各项制度和记录等内容。质量管理体系应当与受托配制品种相适应，能够最大限度地降低制剂配制过程中污染、交叉污染以及混淆、差错等风险，确保持续稳定地配制出符合预定用途和质量要求的制剂。

第六条 受托方应当建立文件管理的操作规程，系统地设计、制定、审核、批准和发放文件，并经质量管理部门审核。

第二章 机构与人员

第七条 委托配制制剂的医疗机构（以下简称委托方）应当建立质量管理机构，明确机构和人员的职责。

第八条 委托方应当配备与制剂配制规模相适应的的管理人员和技术人员，质量管理机构内的人员应当具有与配制制剂相关的法律法规和专业知识，包括但不限于中药学、药剂学、中药制剂学等。

第九条 委托方负责人对《医疗机构制剂配制质量管理规范（试行）》和本细则的实施及制剂质量负责，应当提供必要的资源，保证质量活动能够顺利开展。

第十条 委托方质量管理机构负责人（以下简称质量负责人）、制剂配制负责人、药检室负责人应具有大专以上药学或相关专业学历，具有至少三年从事制剂配制和质量管理的实践经验，接受过与所配制制剂相关的专业知识培训，有对工作中出现的问题作出正确判断和处理的能力。

第十一条 委托方制剂配制负责人和质量负责人不得互相兼任。

第十二条 受托方应当具备与制剂配制相适应的管理机构，明确各机构和人员的职责。

受托方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。

第十三条 受托方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。

第十四条 受托方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、质量管理负责人和质量受权人。

生产管理负责人和质量管理负责人不得互相兼任。

第十五条 受托方生产管理负责人应当具有药学或相关专业大专以上学历（或中级以上专业技术职称），具有药品生产管理三年以上的实践经验，接受过与配制产品范围相关的专业知识培训。

第十六条 受托方质量管理负责人、质量受权人应当具有药学或相关专业大专以上学历（或中级专业技术职称或执业药师资格），具有药品生产和质量管理五年以上的实践经验，接受过与配制品种范围相关的专业知识培训，质量受权人还应当从事过药品生产过程控制和质量检验工作。

第十七条 受托方专职负责中药材和中药饮片质量管理的质量保证人员和质量控制人员应当具备中药材和中药饮片质量控制的实际能力，具备鉴别中药材和中药饮片真伪优劣的能力。

负责中药材采购及验收的人员至少应当具备以下条件：

1. 具有中药材鉴别相关专业中专及以上学历，或具有专职从事药材鉴别工作3年以上（含3年）实践经验；
2. 具备鉴别药材真伪、优劣的能力。

第十八条 受托方应当指定部门或专人负责培训管理工作，应当有经生产管理负责人或质量管理负责人审核或批准的培训方案或计划，培训记录应当予以保存。

第十九条 受托方与制剂配制、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。除进行本细则内容和实践的培训外，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。

第二十条 受托方应当对人员健康进行管理，并建立健康档案。直接接触制剂的配制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。

第二十一条 受托方应当采取适当措施，避免体表有伤口、患有传染病或其他可能污染制剂疾病的人员从事直接接触制剂的配制。

第二十二条 参观人员和未经培训的人员不得进入配制区和质量控制区，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，并进行登记。

第二十三条 受托方应当建立人员卫生操作规程，内容至少包括：健康、卫生习惯及人员着装，确保配制区和质量控制区的人员正确理解岗位相关卫生操作要求并严格执行，最大限度地降低人员对制剂配制造成污染的风险。

第二十四条 任何进入配制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。

第二十五条 受托方应根据验证结果制定洁净区允许进入的最大人员数量并严格控制，进入洁净区的人员不得化妆和佩带饰物。

第二十六条 配制区、仓储区应当禁止吸烟和饮食，禁止存放食品、饮料、香烟和个人用药品等非配制用物品。

第二十七条 操作人员应当避免裸手直接接触制剂、与制剂直接接触的包装材料和设备表面。

第三章 厂房与设施

第二十八条 受托方厂房的选址、设计、布局、建造、改造和维护必须符合制剂配制要求，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。

第二十九条 厂房应当有适当的照明、温度、湿度和通风，确保配制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。

第三十条 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。

第三十一条 厂房、设施和设备应当根据所配制制剂的特性、工艺流程及相应洁净度级别要求合理设计、布局和使用。受托方应当根据受托配制制剂的特性、工艺和预定用途等因素，对厂房、设施、设备、生产线共用的可行性进行评估，评估结果为不通过的不得接受委托。

第三十二条 配制、行政、生活和辅助区的总体布局不得互相妨碍；厂区和厂房内的人、物流走向应当合理。

第三十三条 厂区中药材、中药饮片的提取及前处理区域及配制车间的房屋和面积应当与所配制的制剂剂型和规模相适应。

第三十四条 各种制剂应当根据不同的需要设置不同的操作间，工序应当合理衔接，每个剂型应当按工序划分操作岗位。配制间不得存放与配制无关的物品和个人杂物，各工序产生的废弃物应当按照相关规定及时进行处理。

第三十五条 制剂的原辅料称量应当防止污染及交叉污染，通常应当在专门设计的称量室内进行。

第三十六条 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。

第三十七条 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配制要求一致。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。

第三十八条 厂区应当具有与所配制制剂贮存条件相适应的物料、成品等库房。

第三十九条 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，应当确保良好的仓储条件，并有通风和照明设施。

第四十条 净选药材的操作间应当设拣选工作台，工作台应当平整、不易产生脱落物。

第四十一条 中药材、中药饮片的前处理、提取、浓缩等应当与其后续工序严格分开。

第四十二条 中药材的前处理、筛选、切片、粉碎等操作应当有有效的除尘、排风设施。

第四十三条 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。采用密闭系统配制的，其操作环境可在非洁净区；采用敞口方式配制的，其操作环境应当与其制剂配制操作区的洁净度级别相适应。

中药提取后的废渣如需暂存、处理时，应当有专用区域。

第四十四条 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、物料进出及配制操作应当参照洁净区管理。

第四十五条 洁净区应当设有更衣和洗手、消毒等设施。

第四十六条 洁净区内表面应当平整、光滑，无裂缝、接口严密，无颗粒物脱落，并耐受清洗和消毒。洁净区的墙壁与地面等交界处应当成弧形或采取其它措施；窗户、顶棚及进入室内的管道、风口、灯具与墙壁或顶棚的连接部位应当密封；各种管道、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。

第四十七条 进入洁净区内的空气应当按规定净化。洁净区内空气应当符合空气洁净等级规定，应当对表面微生物、悬浮粒子、沉降菌、浮游菌进行定期监测并形成质量回顾。

第四十八条 洁净区温度、相对湿度应当符合物料、环境控制相关要求，应当有相应的监测设备和相关记录。

第四十九条 空气净化系统应当按规定清洁、维修、保养并记录。

第五十条 洁净区的照度应当与制剂配制要求相适应。如有特殊配制要求的制剂（如避光），应当配备相应设施设备保证制剂配制符合要求。

第五十一条 洁净区应当有指示压差的装置，洁净区与非洁净区、不同级别洁净区的压差应当不低于10帕，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。

第五十二条 洁净区内安装的水池、地漏不得对制剂造成污染。

第五十三条 质量控制实验室使用面积与设施应当与其所担负的检验任务相适应，实验室与配制区应当分开，实验室应当根据检测功能的不同划分检验室、仪器分析室和微生物检验室（含阳性对照室）等；如质量协议约定由受托方留样，应当具有留样观察室（柜）。

第五十四条 维修间应当独立于配制区；存放在洁净区内的维修用备件和工具应当放置在专门房间或工具柜中。

第四章 设备

第五十五条 受托方制剂配制、检验应当有与所配制制剂品种相适应的设备与仪器。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，以及必要时进行消毒或灭菌。应当建立设备与仪器使用、清洁、维护和维修的操作规程，并保存相应的操作记录。

第五十六条 与制剂直接接触的设备、工具、容器具表面应当光洁、平整、易清洗或消毒、耐腐蚀，不得与制剂发生化学反应、吸附制剂或向制剂中释放物质。

第五十七条 设备所用润滑剂、冷却剂等不得对制剂或容器造成污染。

第五十八条 设备和检验仪器应当进行确认，并在确认的参数范围内使用。经改造或重大维修的设备应当进行再确认。

第五十九条 受托方应当按照详细规定的操作规程清洁设备。清洁操作规程应当包括：清洁用设备或工具、清洁剂的名称和配制方法、去除前一批次标识的方法、保护已清洁设备在使用前免受污染的方法，使用前检查设备清洁状况的方法，使操作者能以可重现的、有效的方式对各类设备进行清洁。

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。

第六十条 如需对设备消毒或灭菌，还应当规定消毒或灭菌的具体方法、消毒剂的名称和配制方法。必要时，还应当规定设备配制结束至清洁前所允许的最长时间间隔。

使用的消毒剂应当满足以下要求：

（一）消毒剂不得对设备、物料和成品产生污染。

（二）消毒剂品种应当定期更换，以防产生耐药菌株。

第六十一条 配制和检验用设备、仪器、仪表、量具、衡器的量程范围、精密度应当符合配制和检验要求，有明显的状态标识，并定期校准。校准和检查应当有相应的记录。

第六十二条 制剂配制用水应当适合其用途，并符合《中华人民共和国药典》的质量标准及相关要求。制剂配制用水至少应当采用饮用水。应当对制剂配制用水及原水的水质进行定期监测，并有相应的记录。

第六十三条 水处理及其配套系统的设计、安装和维护应当能确保供水达到设定的质量标准。

第六十四条 纯化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。

第六十五条 纯化水的制备、贮存和分配应当能防止微生物的滋生和污染。

第五章 物料

第六十六条 制剂配制所用的原辅料、直接接触制剂的包装材料应当符合相应的质量标准。

第六十七条 受托方应当建立物料和产品的操作规程，确保物料和产品的正确接收、贮存、发放、使用和发运，防止污染、交叉污染、混淆和差错。

第六十八条 受托方应当建立供应商档案，将委托方提供的合格供应商纳入自身合格供应商目录，用于相关物料入厂时的核对验收。

第六十九条 原辅料、与制剂直接接触的包装材料应当按批验收，应当有验收记录。

第七十条 制剂配制所用原料应当从合法单位购入，并按照质量标准全项逐批检验。使用频次较少的大型仪器可委托检验。

第七十一条 制剂配制所用辅料、与制剂直接接触的包装材料应当从具备相关资质的企业采购，不得对制剂的质量产生影响，应按照质量标准逐批检验。

第七十二条 中药材每件包装上应标明品名、规格、数量、产地、调出单位、采收（加工）时间、质量合格标志；中药饮片的每件包装上应标明产品属性、品名、规格、药材产地、生产企业、产品批号、生产日期、装量、保质期、执行标准等内容。

第七十三条 物料和产品应当按规定入库、出库，各种物料应帐、物相符。

第七十四条 合格物料、待验物料及不合格物料的存放应有易于识别的明显标识。不合格的物料，应单独存放并按规定处理。

第七十五条 物料应当按规定的期限贮存，期满后按规定复验；贮存期内如有特殊情况应及时复验。

第七十六条 标签、使用说明书应当与药品监督管理部门批准的内容、式样、文字相一致（注明本制剂仅限本医疗机构或经批准调剂使用的医疗机构使用），应当有专人负责，并有相应记录。

第六章 委托配制与委托检验

第七十七条 委托方应当确认受托方具备与委托配制制剂品种和批量相适应的配制与检验条件。

第七十八条 委托方应当审核确认受托方配制制剂品种的处方工艺、质量标准与注册或备案内容一致。

第七十九条 委托方应当与接受委托配制制剂的单位签署委托配制协议和质量协议，明确各方责任、委托配制或委托检验的内容及相关事项；不得通过质量协议等转移法定义务和责任；应当明确受托方不得将委托配制制剂再次委托第三方进行配制。

第八十条 质量协议明确的各方责任应至少涵盖以下内容：

（一）人员培训和资质确认；

（二）厂房、设施与设备多产品共用的可行性；

（三）物料采购、接收、检验、取样、留样、放行、贮存；

（四）中间产品及制剂取样、留样、检验、贮存、放行；

（五）制剂稳定性考察；

（六）厂房设施、设备的确认、工艺和分析方法验证、清洁验证；

（七）配制、检验的设备使用、清洁和消毒等记录；

（八）委托方书面批准的文件；

（九）批号编制程序和原则，配制日期、有效期管理程序和原则；

（十）偏差及变更管理；

（十一）质量回顾分析；

（十二）投诉及不良反应；

（十三）发运；

（十四）责任赔偿。

第八十一条 委托方应当制定对受托方的周期审核计划并实施；周期审核计划应当覆盖现行有效的质量协议约定的全部内容；应当能提供对受托方审核的全部资料和相应记录。

第八十二条 委托方应当对委托配制和检验全过程进行指导和监督，确保受托方能够按照注册或备案工艺配制出符合标准的产品。

第八十三条 原则上，委托方或者受托方不得再委托第三方检验；但个别检验项目涉及使用成本高昂、使用频次较少的专业检验设备，委托方可以委托具有资质的第三方检验机构进行检验；委托方应当对第三方检验机构资质和能力进行审核，与之签订委托检验协议，并向持有人所在地省级药品监管部门报告。

第八十四条 对于同一生产线生产其他产品的，委托方应当参与受托方多产品共用生产线的风险评估过程，并对受托方产品共线生产风险评估报告进行审核和批准。

委托配制协议中应当明确双方共线生产相关责任义务。

第八十五条 委托方应当定期对受托方进行必要的现场审计，对受托方的机构与人员、厂房设施设备、物料管理、配制管理、质量管理等情况进行评估和确认。

第八十六条 委托方应当对物料供应商进行评估批准，建立对原料、辅料、直接接触制剂的包装材料和容器等供应商进行定期审核的制度，定期对主要物料供应商的质量管理体系进行现场审核，及时将合格供应商目录提供给受托方。

第八十七条 委托方应当通过质量协议明确物料采购、验收、取样、留样、检验和放行等责任，并按质量协议约定实施；明确检验报告书、物料放行审核单等文件原件或复印件的移交或共享的时机与方式；定期对受托方的入厂检验结果进行抽查审核，确保相关物料符合药用要求和法定标准。

第八十八条 委托方应当确认受托方配制制剂的包装规格、标签及使用说明书等与注册或备案内容一致。在委托配制的制剂包装、标签和说明书上，应当标明委托方和受托方名称和配制地址。

第八十九条 委托方应当建立留样观察制度，并有留样记录。

第九十条 委托方应当确认受托方在委托配制制剂开展工艺验证前已完成必要的确认和验证（包括厂房设施、设备和公用系统等），并达到预期结果后，再进行制剂的工艺验证；工艺验证和清洁验证的方案和报告应经双方批准。

第九十一条 委托双方应当建立全面沟通机制，明确相互沟通的信息种类、沟通方式和时限，并保存沟通记录，确保委托配制期间所有涉及委托配制制剂质量的各类信息得到及时、充分地共享和研判，有效防控因未有效沟通而产生的质量风险与合规风险。

第九十二条 委托双方应当明确双方应共同审核批准的文件，包括但不限于：

（一）工艺规程、质量标准；

（二）产品批号、配制日期、有效期的编制及管理规则；

（三）委托配制制剂的返工、回收活动的操作规程；

（四）工艺验证、共线评估、清洁验证、稳定性考察的方案和报告；

（五）批配制记录、批检验记录；

（六）重大偏差处理记录、变更控制记录。

第七章 配制管理

第九十三条 所有制剂的配制和包装均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，以确保制剂达到规定的质量标准。

第九十四条 受托方应当建立划分制剂配制批次的操作规程，配制批次的划分应能够确保同一批次产品质量和特性的均一性。

第九十五条 受托方应当建立编制制剂批号和确定配制日期的操作规程。每批制剂均应当编制唯一的批号。除另有法定要求外，配制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配制日期。

第九十六条 受托方应当有处方、制剂配制规程、标准操作规程和空白批配制记录，经相关负责人审核批准并不得任意更改，确需更改时按程序办理修订、审批手续，并在更改前向委托方通报相关情况。

第九十七条 受托方应当建立能反映制剂配制各个环节的完整记录。记录应保持整洁、及时填写、内容真实、字迹清晰、数据完整，并由操作人、复核人及清场人签字。记录不得撕毁和任意涂改。需要更改时，更改人应在更改处签字，原内容应可辨认。

第九十八条 受托方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正确无误。

第九十九条 配制开始前应当确认设备状态，并有检查记录。应当核对物料或中间产品的名称、批号、标识、检验合格报告，确保配制所用物料或中间产品正确且符合标准要求。

第一百条 配制过程中应当采取措施，防止污染和交叉污染。

（一）不同制剂（包括同一制剂的不同规格）的配制操作不得在同一操作间同时进行；如确实无法避免时，必须在不同的操作台配制并进行有效隔离，以防止污染和混淆的措施；

（二）在配制过程中使用的容器须有标明物料名称、批号、状态及数量等的标识；

（三）在配制过程中应防止称量、过筛、粉碎等可能造成粉末飞散而引起的交叉污染；

（四）每次配制后应清场，并填写清场记录。每次配制前应确认无上次遗留物。

第一百零一条 对于同一生产线配制其他产品的，受托方应当参考《药品共线生产质量风险管理指南》制定可行的污染控制措施，定期排查污染和交叉污染风险。受托方应当依据协议及时向委托方报告共线配制情况和污染交叉污染风险排查情况。

第一百零二条 受托方应当采用经过验证的清洁方法和清洁操作规程进行设备清洁；必要时，应对与物料直接接触的设备表面的残留物进行检测。

第一百零三条 受托方应当进行中间控制和必要的环境监测，并予以记录。

第一百零四条 每批制剂应当进行物料平衡检查。物料平衡超出规定限度时，应当查明原因，确认是否存在质量安全风险。

第一百零五条 非无菌液体制剂的配制、过滤、灌封、灭菌等过程应当在规定时间内完成。

第一百零六条 制剂配制如涉及溶媒回收及套用，应当制定相应质量标准及管理要求。

第一百零七条 新制剂的配制工艺及主要设备应当经过验证，当影响产品质量的主要因素，如原辅料、与制剂直接接触的包装材料、配制设备、配制环境（或厂房）、配制工艺、检验方法等发生变更时，应当进行确认或验证。必要时，还应当经药品监督管理部门批准。

配制一定周期后，应当根据产品质量回顾分析情况进行再确认或再验证；关键的配制工艺和操作规程应当定期进行再验证。

第一百零八条 应当制定验证总计划，以文件的形式说明确认与验证的关键信息。

第一百零九条 所有验证记录、验证方案、验证报告等文件应当归档保存。

第八章 质量管理

第一百一十条 委托方应当建立质量保证系统，同时建立完整的文件管理体系，以保证系统有效运行。

委托方应当建立对制剂研发（如有）、配制、贮存、运输、销毁全过程实施有效管理的质量管理相关文件，至少包括：注册制剂的配制工艺研究资料及文献资料或者备案制剂的配制工艺及工艺研究资料、经过药监部门核准的质量标准以及风险评估管理、配制管理、文件管理、物料管理、变更管理、偏差管理、检验管理、放行管理、持续稳定性考察、质量回顾管理、运输管理、销毁管理、不良反应信息管理、自检与审计管理、受托企业的审核管理、与制剂质量直接相关的物料合格供应商名单、不合格品处理程序与记录等内容。

第一百一十一条 委托方应当制定确保上述管理文件有效实施的程序文件，确定管理文件相关规定的执行程序。

各类文件的制定和修订应当按照文件管理的相关规定和程序要求实施，至少应具有文件起草部门（起草人）、审核人、批准人、批准日期和执行日期、文件编号等相关信息。

第一百一十二条 每批制剂应当有批记录，包括批配制记录、批包装记录、批检验记录和制剂放行审核记录等与本批产品有关的记录。委托方各类文件应当由质量管理部门负责管理，应符合文件档案管理的相关要求，其中重要文件应当长期保存，至少包括质量标准、工艺规程、操作规程、稳定性考察、确认与验证、变更等；批记录至少保存至制剂有效期后一年。

第一百一十三条 制剂经检验合格后，应由委托方质量负责人审查配制全过程记录并决定是否发放使用。

第一百一十四条 委托方制剂质量管理机构应制定自检操作规程，定期组织自检。自检应当有计划，对机构与人员、质量管理体系建设和运行情况、对委托配制的管理情况等项目定期进行检查。应当由质量管理机构指定人员进行独立、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。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。

第一百一十五条 受托方质量控制部门负责制剂配制全过程的检验。

第一百一十六条 受托方质量控制部门应当制定和修订物料、中间产品和成品的内控标准和检验操作规程及空白批检验记录，并对上述物料及产品进行批批全检，确保检验结果准确、真实、可追溯。

第一百一十七条 受托方质量控制部门应当制定物料、中间产品和成品的取样和留样管理制度、取样操作规程、取样和留样相关记录等文件，并参照《药品生产质量管理规范（2010修订）》要求进行留样和取样。

第一百一十八条 受托方质量控制实验室应当履行对进厂物料、中间品、成品进行取样、检验，并出具检验报告的职责。

第一百一十九条 受托方质量控制实验室应当配备药典、标准图谱等必要的工具书，以及标准品或对照品等相关的标准物质。

第一百二十条 受托方质量控制实验室的文件至少应当符合下列要求：

（一）质量控制实验室应当至少有下列详细文件：

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报告和记录；

7.仪器校准和设备使用、清洁、维护的操作规程及记录。

（二）每批制剂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，可追溯该批制剂所有相关的质量检验情况。

（三）宜采用便于趋势分析的方法保存某些数据（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，还应当保存其他原始资料或记录，以方便查阅。

第一百二十一条 受托方质量控制部门应当制定必要的环境监测操作规程和记录；应当履行监测洁净室（区）的职责，定期监测并形成报告。

第一百二十二条 受托方质量控制部门应当按照《药品生产质量管理规范（2010修订）》要求制定检验用试剂、试液、对照品、滴定液与培养基等管理规程及使用记录，并监督执行。

第一百二十三条 受托方应当分别建立物料和制剂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。

第一百二十四条 制剂经检验合格后，应当由受托方质量保证部门现场监督人员审查制剂的全部配制记录、检验记录，并签字确认。审查内容应当包括：

1. 配料、称重过程的复核情况；
2. 各配制工序检查记录；
3. 清场记录；
4. 不同生产工序所得产量及必要时的物料平衡计算；
5. 中间产品质量检验结果；
6. 成品检验结果等；
7. 偏差处理、变更控制等情况；

符合上述要求，由质量受权人或质量转授权人签字后方可出厂放行。

第一百二十五条 受托方质量控制部门应当履行评价原料、中间品及成品的质量稳定性，为确定物料贮存期和制剂有效期提供数据的职责，应当制定稳定性考察方案并形成报告，通常情况下，除当年未配制外，每种规格、每种内包形式的制剂，至少每年考察一个批次。

第一百二十六条 受托方质量保证部门应当对委托配制和质量控制全过程进行质量监控，确保制剂配制用原辅料、包装材料、中间产品、待包装产品符合质量标准要求，并定期检查评估质量保证系统的有效性和适用性。

第一百二十七条 受托方质量保证部门负责制定不合格品管理规程及处理程序，监督不合格品的处理并记录。

第一百二十八条 受托方应当建立有效的变更控制系统，建立变更操作规程，对所有变更评估其对制剂质量的潜在影响，及时识别并报告委托方，经委托方批准后方可实施。

改变原辅料、与制剂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制剂质量的主要因素时，还应当对变更实施后最初至少三个批次的制剂质量进行评估。如果变更可能影响制剂的有效期，则质量评估还应当包括对变更实施后配制的制剂进行稳定性考察。

第一百二十九条 受托方应当建立偏差处理的操作规程，规定偏差的报告、记录、调查、处理以及所采取的纠正措施，并有相应的记录。

第一百三十条 任何偏离配制工艺、物料平衡限度、质量标准、检验方法、操作规程等的情况，受托方均应当有记录，并立即报告主管人员及质量管理部门，应当有清楚的说明，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。偏差调查报告应当由质量管理部门的指定人员审核并签字。

第一百三十一条 受托方应当建立纠正措施和预防措施系统和操作规程，对投诉、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。

第一百三十二条 受托方应当向委托方出具批检验报告书，应当按规定保存所有受托配制的文件和记录。

第一百三十三条 质量协议约定的责任方负责每年对配制制剂进行产品质量回顾分析，应当定期对所有配制的制剂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。

第一百三十四条 受托方应当制定自检程序及规程，并定期组织自检。自检应当有记录和报告。自检报告内容应当包括自检结果、评价的结论及改进措施和建议等。

第九章 附则

第一百三十五条 本细则“仅用于制剂委托配制”是指药品生产企业取得《药品生产许可证》，其生产范围不涵盖拟受托配制制剂品种的生产范围且无该剂型已上市国药准字药品品种，办理增加药品生产范围仅用于接受医疗机构制剂品种委托配制。

第一百三十六条 本细则自印发之日起施行。