

化学仿制药注射剂自查要点（试行）

本要点适用于化学仿制药注射剂注册申请人按照“国家药品监督管理局关于加强化学仿制药注射剂注册申请现场检查工作的公告（2018年第20号）”要求，在申请生产现场检查前开展的自查工作。

一、自查要点

（一）基本信息的一致性

申请人对药品名称、受理号、注册类型、剂型、规格、注册申请人名称、生产单位名称、生产地址（包括具体生产车间、生产线）、生产许可范围等基本信息进行确认，确认与“生产现场检查用工艺信息表”（简称工艺信息表）载明信息的一致性。

对申报品种注册申请过程中的发补情况进行列表梳理，包括发补时间、发补内容、对应变更、生产地址（包括具体生产车间、生产线）等情况。

（二）机构与人员

1. 企业建立的药品生产和质量管理组织机构是否能够确保各部门和人员正确履行职责。是否明确产品技术转移过程中各部门的职责（如适用）；

2. 参与产品工艺验证批、动态生产批的各级人员，包括物料管理、产品生产、质量检验、质量保证、验证实施等人员是否具备履行其职责的资质及实际能力；

3. 产品批量生产前上述人员是否进行过与本产品生产和质量控制有关的培训及药品 GMP 培训与考核（包括法规、职责、技能、微生物知识等），并有对应记录。

（三） 厂房与设施

1. 厂房设施布局合理性分析；

2. 生产厂房及其设施、仓储条件等是否满足产品批量生产要求；

3. 工艺验证批生产前相关厂房设施（包括库房、洁净区）是否完成了确认，并在生产期间处于良好运行状态；申请本次药品注册生产现场检查前相关厂房设施是否在确认效期内，能满足产品生产及质量控制需求。

4. 工艺验证批生产过程中，微生物、悬浮粒子监测数据分析。异常情况（如有）是否进行了合理的调查、处理；

5. 厂房设施是否详细记录了设备确认、工艺验证批生产期间运行情况和维护保养及维修情况，并在维护或维修后进行了必要的确认。

6. 关键生产设施的变更是否进行了评估或确认，是否按规定进行合理的变更控制和管理。

（四） 设备

1. 本次动态生产批主要生产、检测用设备（包括型号、设备编号等）与工艺验证批、工艺信息表信息一致性；是否存在信息遗漏、错误情况；是否存在变更未申报的情况；（需列表汇总对

比);

2. 工艺验证批生产前相关设备（包括生产设备、分析仪器、制药用水系统、空气净化系统、压缩空气系统等）是否完成了确认，并在生产期间处于良好运行状态；申请本次药品注册生产现场检查前相关设备是否在确认效期内，能满足产品生产及质量控制需求；

3. 设备实际生产条件和能力与生产批量的匹配性；

4. 是否为专用生产线。如存在共线生产，所有共线产品的风险是否被充分评估，能有效防止污染与交叉污染；

5. 设备使用日志是否详细记录了设备确认、工艺验证批生产期间设备运行情况和维护保养及维修情况，并在维护或维修后进行了必要的确认。

（五）物料与产品

1. 生产用物料信息（包括原料药、辅料、内包装材料名称、生产商、质量标准等）与工艺信息表信息的一致性；

2. 是否建立供应商管理规程并按照其规定建立供应商档案；是否根据物料对产品质量的影响程度对其分类管理，并定期进行供应商审计和回顾；

3. 在工艺验证批生产前是否完成了原料药、关键辅料、内包装材料的供应商审计，并纳入供应商目录；

4. 工艺验证批产品使用量、库存量与实际生产量是否吻合；

5. 工艺验证批生产用物料购入、接收、取样、检测、放行、

使用及库存情况。相关物料采购发票、物料进出台账、取样、领用记录与批生产记录、批检验记录、检测电子数据、辅助记录的一致性；

6. 物料供应商变更情况，是否进行了合理的变更控制；

7. 申请本次药品注册生产现场检查前，相关物料是否齐备，是否经检验符合质量标准要求放行，并在有效期/使用期限内。

（六） 批量生产过程

1. 工艺验证批生产中处方、生产工艺与工艺信息表信息、工艺规程、岗位操作文件的一致性。是否存在工艺信息表中未提及和/或不一致的操作、步骤及控制参数；(需列表对比差异、遗漏)

2. 历次生产工艺规程、批生产记录变更控制情况(包括文件名称、编号、版本号、变更内容及生效日期)；

3. 工艺验证批生产批量是否与核定的批量一致；

4. 工艺验证批生产记录是否真实、完整、可追溯，是否与核定的工艺一致，批生产记录关键生产工艺参数是否在规定范围内；主要设备的使用时间与生产时间是否一致。与对应电子数据的一致性及可追溯情况；

5. 不同生产工序所得物料平衡是否符合要求；

6. 生产过程中是否有防止污染与交叉污染的措施，措施是否有效；

7. 是否建立批次划分的操作规程，生产批次的划分是否能够确保同一批次产品质量和特性的均一性，并确保每批产品具有唯

一的批号。

（七）质量控制与质量保证

1. 质量控制实验室

（1）是否具有产品及相关原辅料检验所需的对照品、标准物质，并均在效期/使用期限内；药典对照品、其他来源的外购对照品或自制对照品的来源及原始证明性材料是否符合要求。如为自制工作对照品，是否有完整的标化记录；

（2）是否按规定进行留样及稳定性试验。稳定性试验产品数量、开展时间、取样是否符合要求。稳定性研究过程中各时间点的试验数据是否符合规定。稳定性试验产品所用的直接接触药品的包装材料是否与核定的一致；

（3）质量研究各项目（鉴别、检查、含量测定）以及方法学验证内容是否完整，各检验项目中是否记录了所有的原始数据；质量研究如为委托研究或由研发部门完成，是否进行了方法转移，转移过程是否有方案、记录和报告；

（4）质量控制部门是否制定了相应文件，如取样规程和记录、检验操作规程和记录、留样规程等文件；

（5）申报品种相关检测设备计算机化系统配备及管理情况，相关电子数据是否有修改系统时间、选择性使用数据、删除数据、篡改记录等情况。相关设备用户分级管理与权限设置是否合理，是否开启审计追踪功能或采取了其他方式保证溯源性。电子数据是否与申报的纸质数据一致；

(6) 是否建立了超标结果调查规程, 所有超标结果是否进行了调查并有记录。工艺验证批超标结果(如存在)是否进行了合理调查处理。

2. 质量保证

(1) 是否建立了有效的变更控制程序。整理、描述所申报品种注册期间的变更情况, 包括处方、工艺、场地、主要生产设备、关键工艺参数、原辅包来源和执行标准、批量等, 对申报期间的所有变更进行列表说明, 并明确与补充资料的对应关系;

(2) 是否建立了有效的偏差处理程序。汇总、整理所申报品种注册期间所有偏差。评估偏差处理是否符合要求, 并进行了有效的调查、处理;

(3) 是否建立了纠正措施和预防措施系统, 能对投诉、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;

(4) 是否建立药品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;

(5) 是否建立了产品召回系统。是否定期对该系统的有效性进行评估, 确保其有效运行。

(八) 无菌保证能力

1. 进入洁净区人员是否进行了与其工作相适应的无菌知识培训及考核。工艺验证批生产前是否对进入 B 级区人员(包括 QA 及维修人员)进行了无菌更衣确认, 相关人员是否参与了培

培养基模拟灌装试验，并在效期内；

2. 设备（含工器具）清洁、消毒、灭菌方式，贮存条件和间隔时间等降低污染的措施，相关验证情况及无菌保证风险评估；

3. 生产用物料（包括原料、辅料、内包装材料、消毒剂、清洁剂）微生物及细菌内毒素控制策略及无菌保证风险评估；

4. 灭菌或除菌工艺是否进行了验证，验证是否符合要求；

5. 最近一次培养基模拟灌装试验情况。培养基模拟灌装试验是否能代表申报注册产品实际无菌生产工艺，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；

6. 是否建立过滤器材管理规程，包括使用次数、编号、单品种专用的规定，并按要求开展了相关确认；

7. 灭菌设备是否按规定进行了确认；

8. 除热原及细菌内毒素方法有效性分析；

9. 洁净区微生物控制策略分析及风险评估；

10. 无菌分析方法验证情况，申报注册品种是否存在抑菌性，通过什么方法消除其抑菌性。

（九）确认与验证

1. 是否建立确认与验证的文件和记录，通过风险评估确定确认与验证的范围和程度，并制定验证总计划，验证总计划是否包括注册品种相关验证及确认工作（或针对注册品种制订了项目验证总计划）；

2. 所申报品种工艺验证能否证明按照规定的工艺参数持续

生产出符合预定用途和注册申报要求的产品。工艺验证是否符合规定，包括风险评估、关键质量属性、关键工艺参数、取样方法及计划、验证批次、批量等方面；

3. 清洁验证是否能证明与产品直接接触设备的清洁操作规程的有效性，通过对清洁验证的周期、清洁验证的项目、清洁验证可接受标准、活性物质残留分析方法等方面的自检进行评估；

4. 如非专线生产（包括研制阶段的产品），是否对共线生产进行了充分评估，并进行了合理的清洁验证。

（十）委托生产与委托检验

申报品种（包括物料）相关委托生产、委托检验情况，在申报材料中是否描述，并与“工艺信息表”中内容是否一致。

（十一）文件管理与数据可靠性

1. 是否建立文件管理的操作规程，对文件的起草、修订、审核、批准、替换或撤销、复制、保管和销毁等进行规定并遵照执行；

2. 是否建立了生产工艺规程、操作规程、质量标准以及记录等文件；

3. 与 GMP 相关的每项活动是否均有记录、可追溯，并按规定进行保存；

4. 是否建立了有效的数据管理系统和相应的规程确保数据可靠性。

对电子数据处理系统是否制定了操作规程，对登录方式、人

员权限、独立复核、更改和删除数据情况进行规定并执行；电子数据是否定期进行备份；

5. 申报数据是否存在删除原始数据、修改原始数据、选择性使用数据、数据不可溯源等情形。

二、自查结论

根据自查情况，注册申请人应对自查结果进行评估，具体如下：

（一）产品风险

经自查如发现产品有风险，应说明风险是什么，并描述应对风险的措施。

（二）工艺风险

经自查如发现申报品种的工艺有风险，应说明风险是什么，并描述应对风险的措施。

（三）设施风险

经自查如发现生产区域内的设施有风险，应说明风险是什么，并描述应对风险的措施。

（四）管理风险

经自查如发现生产过程中的管理有风险，应说明风险是什么，并描述应对风险的措施。

（五）一致性

经自查如发现与工艺信息表内容不一致，需列表对比不一致情况，说明不一致产生的原因，分析评估影响、风险、法规符合

性，阐明拟实施的应对措施。

（六）可溯源性

经自查如存在可溯源性问题，应说明其产生的原因。

（七）GMP符合性及无菌保证能力

自查发现的GMP符合性问题及无菌保证能力，应按照《药品生产现场检查风险评定指导原则》对问题进行分级，并分析其产生原因、影响、风险、计划采取的纠正预防措施。