附件1

药品生产场地主文件编制指南

（征求意见稿）

1 概述

1.1 编制药品生产场地主文件（SMF）主要目的：

1.1.1 阐述药品上市许可持有人和药品生产企业（以下简称制药企业）生产设施及生产活动、质量管理体系及药品GMP规范实施情况，为药品生产监管提供药品生产场地信息；

1.1.2 通过SMF文件，药品检查机构及检查员了解制药企业质量管理水平，为制定检查计划、检查方案及开展药品检查提供参考和依据；

1.1.3 SMF应由制药企业编写并及时更新。

本指南将指导制药企业汇总生产场地信息。

1.2从事药品生产活动，必须遵守药品相关法律、法规；依法应当申报或备案的，制药企业必须履行法定义务，不得通过编写或更新SMF作为替代。

1.3 随着药品监管政策法规的变化和制药技术发展，包括试行期间，如国家药监局发布相关SMF文件，本指南相关内容将不断完善与更新。

2 适用范围

本指南提供了药品生产场地主文件编制的基本原则及要求、内容要求和特殊要求等，适用于本省辖区内以下制药企业：

2.1 制剂生产（包括生物制品、血液制品、分包装）企业；

2.2 原料药生产企业；

2.3 药品生产企业（CMO）；

2.4 出口医药产品生产企业。

本指南不适用第三方实验室场地信息管理文件编制。单采血浆站场地主文件编制指南见附件1-5。

3 定义

3.1 场地主文件（Site Master File，以下简称SMF）：又称工厂主文件/现场主文档。本指南中是指制药企业编制的专门提供关于在指定生产场地和任何附近的设施和建筑物内生产操作的质量保证、生产和质量控制真实信息的文件，并作为质量管理体系文件的一部分。

4 基本要求

4.1 SMF应全面呈现场地的生产质量管理概况，包含质量管理政策、场地中开展的活动、在规定的场所进行的药品生产和 (或) 质量控制活动、在建筑物附近开展的密切相关的活动等专门信息。

4.2 SMF属于药品生产企业质量管理体系文件的一部分，应当体现生产场地的质量管理方针，以及为确保质量目标实现而配备的资源、要素和关键程序。

4.3 SMF包括正文和附件/附表两个部分。场地主文件格式要求见《药品生产场地主文件格式》（附件1-1）。有关撰写要求见附件1-2。SMF应当以电子文本和纸质文本两种方式同时储存。纸质文件应当为电子文本使用A4纸打印所得。

4.4 SMF不能过于复杂，应当简明扼要，尽可能采取列表、图纸等简要方式进行，必要时可以附件形式对生产线、产品及厂房、设施设备等关键部分进一步描述。篇幅尽可能不超过30页(不包含附件/附表)。

4.5制药企业有多个生产场地的，每个生产地址均应当建立单独的SMF，如某一药品的包装、贴签、检验等未在同一场地，则应当要求每个场地建立相应的SMF文件。

4.6 SMF应当作为制药企业质量管理体系受控文件。当发生机构及关键人员、生产线及生产品种、厂房设施设备等变更时，应评估变更对场地管理文件的影响，并根据评估结果及时更新。

4.7 SMF文件应该有版本号、生产日期及修订周期并经制药企业法定代表人或者负责人批准，定期审核以确保其为最新版本并代表该场地的最新生产活动。每个附件可以有单独的有效日期，可独立更新。

4.8 制药企业应在获得《药品生产许可证》或生产场地变更许可批准后10日内将SMF提交至所在地省级药品检查机构，并于每年12月30日前完成年度更新。

《药品生产许可证》失效后，该制药企业所涉及的所有SMF文件自动失效。某一生产场地在《药品生产许可证》中注销后，该生产场地的SMF自动失效。

5 特殊要求

5.1 原料药生产场地主文件。除包含制剂产品生产场地主文件的基本内容，原料药生产场地主文件还应满足以下要求：

5.1.1根据来源不同，如为发酵类原料药，物料管理中应说明细胞库或种子库建立情况；如为动植物提取类原料药，物料管理章节应概述植物、动物器官/组织的采集与控制情况；如起始物料有病毒污染的风险，在“工艺验证”章节应概述病毒去除/灭活方法、验证情况；

5.1.2 根据产品微生物限度控制水平和目标剂型，原料药如为无菌原料药，应概述无菌工艺及验证情况；

5.1.3 应列出本场地许可范围之外的产品，如医药中间体的生产情况以及与许可产品共线情况等；

5.1.4原料药生产场地主文件编制要求见有关解释性指南（附件1-3）；

5.2生物制品生产场地主文件

除包含制剂产品生产场地主文件的基本内容，生物制品生产场地主文件还应满足以下要求：

5.2.1 疫苗及其他生物制品生产场地

1. 如涉及，在“物料管理”章节描述生产用菌毒种、细胞库的管理要求，以及生产用菌毒种/细胞库的保存位置、保存条件；
2. 如涉及高致病性病原微生物的生产操作及生产区域，应单独列出或标明；
3. 如为细菌类疫苗，在“工艺验证”章节应概述脱毒方法及验证情况；
4. 如为病毒类灭活疫苗，在“工艺验证”章节应概述病毒灭活的方法及验证情况。

5.2.2 血液制品生产场地主文件同制剂产品生产场地主文件一般要求，且应列出血浆来源清单，并概述原料血浆管理情况：

1. 血浆供应单位名称、地址、联系方式、联系人等信息；
2. 原料血浆的管理。概述原料血浆的接收、贮存、复检、放行、发放、使用情况；
3. 原料血浆管理追溯系统；
4. 原料血浆检测情况；

（3）概述不合格原料血浆的管理：包括检验不合格、检疫期追溯不合格血浆、外观不合格血浆的管理要求；

（4）描述血浆仓库信息，并附仓储和储存区域平面图。至少展示血浆接收区、装运准备区、血浆储存区（检疫期和放行状态）、血浆/回访血浆/合并血浆样本储存区域（如适用）；

（5）列出血浆检定用仪器设备及关键试剂信息。

5.2.3单采血浆站按照《单采血浆站场地主文件编制指南》（附件1-5）编制场地主文件（即PSMF）；

5.2.4 PSMF一般汇总血液制品上市许可持有人所有单采血浆站信息进行编制，如血液制品生产场地主文件有关5.2.2内容在PSMF已有描述，仅提供文件链接即可，不再重复编制相关内容。

5.2.5生物制品生产场地主文件编制要求见有关解释性指南（附件1-4）；

6 参考文件

6.1《药品生产监督管理办法》

6.2《药品境外检查管理规定》

6.3 PICS PE 008-4 制药企业场地主文件（SMF）的编写说明

6.4 WHO TR961附录14生产场地主文件起草指导原则

6.5 CFDI药品生产场地管理文件指南（试行）征求意见稿

7 附件

附件1-1 药品生产场地主文件格式

附件1-2 药物制剂生产场地主文件编制解释性指南

附件1-3 原料药生产场地主文件编制解释性指南

附件1-4 生物制品生产场地主文件编制解释性指南

附件1-5 单采血浆站场地主文件编制指南

附件1-1

药品生产场地主文件格式

文件目录

1企业基本概况

1.1 基本信息

1.2 药品生产活动及其许可

1.3 监管检查情况

2企业质量管理体系

2.1 质量管理体系概述

2.2 产品放行管理

2.3 供应商及委托生产检验等管理

2.4 质量风险管理

2.5 产品质量回顾

3人员

4厂房与设备

4.1 厂房

4.2 公用系统

4.3 设备

5文件

6生产

6.1 产品情况

6.2 工艺验证

6.3 物料管理和仓储

7质量控制

8分销、投诉、产品缺陷与召回

8.1 分销

8.2 投诉、产品缺陷与召回

9自检

10附件

附件1-1-1 药品生产许可证（正本、副本变更页）

附件1-1-2 场地内所生产的产品清单（含未获许可/批准的）

附件1-1-3 GMP符合性证明资料

附件1-1-4 委托生产、委托检验清单

附件1-1-5 组织机构图

附件1-1-6 生产区域平面图

附件1-1-7 制药用水系统示意图

附件1-1-8 主要生产和检验设备/仪器清单

11附表

附表1-1-1 生产场地药品品种清单

附表1-1-2 生产场地高毒性、高致敏性、高活性品种清单（如有）

附表1-1-3 生产场地生产车间/生产线清单（如许可证附件信息完整可不需要）

附表1-1-4 生产场地接受现场检查情况清单（如有）

附表1-1-5 生产场地药品抽验情况清单（如有）

附表1-1-6 生产场地建筑物清单

附件1-2

药物制剂生产场地主文件编制解释性指南

(征求意见稿)

1 本解释性指南仅对药物制剂生产场地主文件编制的一般要求进行如下说明：

|  |  |
| --- | --- |
| 第1部分 | 企业基本概况 |
| 企业基本信息 | * 企业名称、注册地址 * 场地名称和地址，以及场地内的建筑及生产车间 * 企业联系方式（包括出现产品缺陷或召回事件时24小时联系人电话） * 场地的地理位置识别编码，如GPS信息（如有） |
| 药品生产活  动及其许可 | * 简要描述生产场地获得省级药品监督管理部门批准的药品生产许可范围，提供《药品生产许可证》复印件（附件1-1-1）。 * 简要描述药品生产许可范围之外，场地内进行的被其它监管机构(含国外机构)批准的生产、进口、出口、分销等活动。 * 列出本场地所生产的所有品种及其基本信息（附件1-1-2/附表1-1-1）。生产场地内是否有处理高毒性、高致敏性、高活性物料的生产操作，如有应当列出（附表1-1-2）。包括未获得药品生产许可或未获批上市的，若涉及分段生产，需说明在本场地所开展的活动。 * 简要描述生产场地内生产车间及生产线的设置情况（附件1-1-6/附表1-1-3），明确是否为专用生产线，并列出投入使用的时间。 * 生产场地上的非药品活动说明 (如有)。 |
| 监管检查情况 | * 近5年生产场地接受国内省级以上药品监督管理部门及国外药品监督管理机构现场检查情况（包括药品注册检查、GMP符合性检查、监督检查等在内的各类检查），内容包括检查时间、实施检查的监管机构名称、检查范围、缺陷缺陷类型及数量（附件1-1-3/附表1-1-4）。 * 近5年生产场地产品监督抽验情况，内容包括品种名称、抽样时间、抽验单位、抽验目的、抽验项目、抽验结果等（附表1-1-5） * 近5年生产场地受到监督管理部门处罚的情况。 |
| 第2部分 | 企业质量管理体系 |
| 质量管理体系概述 | * 简要描述生产场地质量管理体系运行概况以及参考的标准。 * 企业高层管理人员和质量保证部门在质量管理体系维护方面所承担的职责。 * 场地质量管理体系获得政府、组织或第三方机构认证认可等情况，包括认证认可日期、内容、认证认可机构名称等。 |
| 产品放行管理 | * 负责产品放行人员（质量受权人）的资质要求，包含职务、职称、教育背景、工作经历等。 * 概述产品放行（出厂放行和上市放行）程序。 * 受权人在成品放行及上市许可一致性评估上的职责。 * 当涉及多名（转）受权人时的工作职责分配。 * 产品控制策略方面，请说明是否应用过程分析技术（PAT）、实时放行或参数放行。 |
| 供应商及委托生产检验等管理 | * 简述供应链及外部审核项目情况。 * 简述委托生产检验合同商、原料药生产企业及其他关键物料供应商的资质确认系统。 * 为确保生产的产品符合TSE（传染性动物海绵状脑病）指南要求所采取的措施。 * 怀疑或识别出假药或原辅料造假时所采取的措施。 * 委托生产、委托检验及其他技术支持的情况。 * 受托生产企业和受托检验实验室的名单，包括地址、联系方式、接受委托的内容，以及委托活动的流程图(附件1-1-4)。 * 简述委托方和受托方在确保符合上市许可中的责任（不包括在产品放行管理中）。 |
| 质量风险管理 | * 简述企业质量风险管理方法。 * 简述企业及其生产场地质量风险管理活动的范围和重点。如果将质量风险管理用于评估物料供应连续性，请予以说明。 |
| 产品质量回顾分析 | * 简述产品质量回顾分析的方法，包括回顾周期、回顾报告分类、回顾内容、可能的后续措施，以及回顾过程使用的统计方法等。 |
| 第3部分 | 人员 |
| * 在组织机构图中显示质量管理、生产和质量控制相关的职位，包括高层管理人   员和受权人。   * 场地中从事质量保证、生产、质量控制、储存及分销的员工数量。 | |
| 第4部分 | 厂房和设备 |
| 厂房 | * 简述生产场地情况，包括场地面积和建筑物清单（附表1-1-6）。如不同建筑物生产的品种面向不同市场，应在对应的建筑物上标明市场。提供厂区总平面布局图，并标明比例（不需要提供建筑学或工程图纸）。 * 简述生产区域情况，提供生产区域的平面布局图和流向图（附件1-1-6），标明房间的洁净级别、相邻区域的压差及所进行的生产活动（如配料、灌装、储存、包装等）。 * 简要描述仓库、储存区域以及特殊贮存条件，附仓库和储存区域的平面图，包括储存和处理高毒性、危险性与致敏性物料的特殊区域。其中物料储存条件可具体说明，但不要在布局图上说明 * 简述特殊有动物实验室，描述动物实验室设置位置及布局（如有）。 |
| 公用系统 | * 空调净化（HVAC）系统简述   空调净化系统的工作原理、设计标准和运行情况，如送风处理流程、控制区域、风量、温度、湿度、压差、换气次数、回风利用率等。如有多个空调净化系统，还应当明确各空调净化系统供应生产车间及生产线的情况。   * 制药用水系统简述   水系统的工作原理、设计标准/制药用水质量标准、运行情况及示意图。如有多个制药用水的制备系统或循环系统，还应当明确各系统供应生产线的示意图（附件1-1-7）。   * 简要描述其他公用设施情况，例如蒸汽、压缩空气、氮气等系统（如适用）。 |
| 设备 | * 列出生产和检验用主要设备仪器清单，并注明关键设备（附表1-1-7/附件1-1-8）。 * 清洁与消毒   简述与药品直接接触设备、工器具的清洗、消毒方式（如手工清洁、自动在线清洁等）及清洁验证原则。   * 关键计算机系统的GMP规范（不包括专用的可编程序逻辑控制器设备（PLCs）） |
| 第5部分 | 文件 |
| * 描述企业的文件管理系统（包括电子和手工文档）。 * 如文件和记录在生产场地外保存，应当提供外存的文件/记录目录、储存场所   的名称和地址以及取回文件所需的时间。 | |
| 第6部分 | 生产 |
| 产品情况 | * 生产场地所生产药品的清单，包含已获得批准文号的品种、受托生产品种、仅供出口品种、在研药品品种，对于临床试验用药物（IMP），若其生产区域与其商业生产阶段不同，须单独列出。毒性或危险物质的处理（如高毒性、高活性、高致敏性，如有）。若附件1-1-1和1-1-2中已列出则不必重复。 * 说明使用专用设施或共用设施阶段性生产产品的情况（如有） * 说明过程分析技术（PAT）的应用，并概述相关技术和计算机化系统（如有）。 |
| 工艺验证 | * 简要描述工艺验证的原则。 * 简述返工、重新加工原则。 |
| 物料管理和仓储 | * 原辅料、包装材料、中间产品与成品的管理，包括取样、待验、放行与储存。 * 不合格物料和产品的处理。 |
| 第7部分 | 质量控制 |
| * 描述场地内所开展的理化检验、微生物及生物学检验等质量控制活动。 | |
| 第8部分 | 分销、投诉、产品缺陷与召回 |
| 分销（属于持有人或药品生产企业职责部分） | * 产品发运方式及客户类别（药品批发企业或MAH自行销售/委托销售/零售）。 * 描述用来确认收货单位资质是否符合要求的程序。 * 简要描述确保产品在运输过程中符合其贮存条件要求的措施，如温度监测、控制。 * 产品发运管理以及确保其可追溯的方法。 * 防止产品流入非法供应链的措施。 |
| 投诉、产品缺陷与召回 | * 简要描述投诉处理、产品缺陷和召回的管理系统 |
| 第9部分 | 自检 |
| * 简要描述企业自检程序，主要说明选定检查范围的标准、自查管理及后续行动。 | |
| 第10部分 | 附件 |
| * SMF格式文件所列附件可以根据文件编制需要增删，例如生产质量管理人员及其岗位职责描述可以根据需要增加附件描述,并按生产线/场地统计各职能单元员工数量。 * 附件之外如有多份清单，根据其内容对应的二级序号编制附件号，如：生产场地平面布局图对应4.1厂房部分，其附件编号为4.1-1。 | |
| 第11部分 | 附表 |
| * 本解释性指南所附附表1-7，根据第1部分企业概况描述需要选择性使用,或与附件相关内容合并描述。 | |

2 SMF应当根据场地信息变化情况及时更新，并建立文件修订历史，修订历史内容应当至少包括文件编号及版本、生效日期及全部修订内容的概述。

3 本指南不包括SMF特殊要求解释。省药监局药品审评检查中心可制定生物制品、原料药、医药中间体SMF解释性指南。

4 附表

附件1-3

原料药生产场地主文件解释性指南

(征求意见稿)

1 原料药生产场地主文件编制的一般要求参照附件1-2《药物制剂生产场地主文件编制解释性指南》。

2 如生产场地同时从事药物制剂和原料药生产活动，一般原料药生产场地主文件单独编制。如原料药仅供自有制剂生产，可以与制剂生产场地主文件合并编制。

3 本解释性指南仅对原料药生产场地主文件特殊要求进行如下说明：

3.1本原料药有多个生产场地进行分段生产，应当描述所有生产地址，并参照表1-3-1列表按照生产地址描述。

表1-3-1

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 场地名称 | 场地地址 | 原料药/医药中间体名称 |
|  |  |  |

3.2原料药《药品生产许可证》许可范围之内的各生产车间和生产线的设置情况可参照表1-3-2描述。

表1-3-2 生产场地原料药品种清单

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 生产车间 | 投入使  用时间 | 原料药  名称 | 是否专用生产线 | 是否为高毒性、高致敏性、高活性品种 | 备注  （与制剂关联状态） |
| 1 |  |  |  |  |  |  |
| 2 |  |  |  |  |  |  |
| 3 |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |

3.3原料药《药品生产许可证》许可范围之外医药中间体生产情况，可参照表1-3-3描述。

表1-3-3原料药《药品生产许可证》许可范围之外产品清单

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 生产车间 | 投入使用  时间 | 医药中间体  名称 | 是否与许可产品共线 |
| 1 |  |  |  |  |
| 2 |  |  |  |  |
| 3 |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |

3.4场地医药产品其它监管机构批准情况

本场地生产的医药产品经其它监管机构批准并出口的情况参照表1-3-4描述。

表1-3-4生产场地医药产品出口情况清单

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 国家和地区 | 已出口产品 | 拟出口产品 |
|  |  |  |

注：（1）国家和地区主要列出欧盟、美国、日本和其它国家，如没有，可不列；

1. 本场地如有批准进口、分销许可，可在此说明；

（3）本场地如有兽药等非人用原料药许可，可在此说明。

3.5质量管理体系概述部分可对标ICH Q7A等相关技术文件进行描述。

3.6原料药不得委托生产，因此可仅描述委托检验情况。但生产活动得到外部技术协助情况可以描述，例如防虫鼠、验证、废液/废料的处置等外部技术协助等。

3.7提供场地员工总数，参照表1-3-5统计生产地址统计各职能单元员工数量。

表1-3-5

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 岗位 | 员工数量 | 岗位 | 员工数量 |
| 质量管理 |  | 质量控制实验室 |  |
| 生产 |  | 仓储 |  |
| 销售 |  | 其它 |  |

3.8简述生产场地情况，包括场地面积、周围环境、场地历史、建筑物类别等，可参照在下表列出主要建筑物。如不同建筑物生产的品种面向不同市场，应在功能项说明。参照表1-3-6描述。

表1-3-6

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 建筑物编号 | 车间或设施名称 | 主要功能 |
|  |  |  |

3.9空调净化（HVAC）系统简述。可按照下表根并据实际情况适当调整，尽可能减少篇幅。参照表1-3-7描述。

表1-3-7

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 洁净区域 | 洁净级别 | 监测项目 | 控制标准 |
|  |  |  |  |

3.10制药用水系统简述。简述制药用水的类别，并在表1-3-7列出相应控制依据。质量控制依据如不是药典和国家标准，需列出控制项目。

表1-3-7

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 制药用水类别 | 质量控制依据 | 用途 |
|  |  |  |

3.11公用设施情况。可在表1-3-8提供其它公用设施的基本信息，例如蒸汽、压缩空气、氮气等系统。设施位置栏提供所在建筑物编号。

表1-3-8

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 设施名称 | 设施位置 | 主要用途 |
|  |  |  |

3.12有关产品生产和工艺验证。如涉及病毒去除/灭活工艺、无菌工艺，应当概述病毒去除/灭活方法、验证情况。如为无菌原料药，应当概述无菌工艺及验证情况。

3.13动植物来源物料的管理。如为动植物提取类原料药，应当概述植物、动物器官/组织的采集与控制情况。如为发酵类原料药，应当说明细胞库或种子库建立情况。

3.14质量控制实验室，应当说明实验室的主要功能（如工艺用水、中间体和成品检验，留样和稳定性试验也包括在内）。如是一个实验室分为几个功能室，如中心QC内设理化分析、仪器分析、微生物检测等，归类说明质量控制实验室具备的检验能力，如理化分析的KF水份检测、旋光性检测，仪器分析的HPLC,GC,IR检测，微生物检验的微生物限度、无菌检验，生物检验的生物效价检测等。参照表1-3-9描述。

表1-3-9

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 实验室名称 | 主要功能 | 所在建筑物编号 |
|  |  |  |

3.15本解释性指南附表按照SMF章节序号编制。企业可以根据场地信息实际情况增减或修改相关内容。

附件1-4

生物制品生产场地主文件解释性指南

（征求意见稿）

1生物制品生产场地主文件编制一般要求参照附件1-2《药物制剂生产场地主文件编制解释性指南》。

2如系血液制品，其原料血浆按照附件1-5《单采血浆站场地主文件编制指南》编制相关场地主文件。

3本解释性指南仅对生物制品生产场地主文件特殊要求按照SMF章节顺序进行解释说明。企业可以根据场地信息实际情况增减或修改相关内容。

4由于生物制品工艺复杂性，建议SMF文件以品种为单位编制。

5有关特殊要求说明如下：

5.1 SMF第1部分：企业基本概况（药品生产活动及其许可章节）。如生产场地生产的产品涉及被其它监管机构（包括国外组织）批准并出口的情况，参照表1-4-1列出产品出口清单。

表1-4-1生产场地药品出口情况清单

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 国家（组织）和地区 | 已出口产品 | 拟出口产品 |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

注：（1）国家（组织）和地区主要为WHO、欧盟、美国、日本和其它国家、地区，如没有，可不列。

（2）如场地如有批准进口、分销许可，可在此说明。

5.2 SMF第2部分：企业质量管理体系中有关供应商及委托生产检验等管理章节，由于生物制品生产使用的原材料及辅料等各种材料来源复杂，可能引人外源因子或毒性化学材料，建议按照中国药典《生物制品生产用原材料及辅料质量控制规程》进行风险分级。参照表1-4-2填写。

表1-4-2生物制品生产用的原材料及辅料清单

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 原材料/辅料分级 | 物料名称 | 供应商名称 | 地址 |
| 1 |  |  |  |
| 2 |  |  |  |
|  |  |  |  |

5.3 SMF第3部分：人员章节中，场地从事质量保证、生产、质量控制、储运的人员数量可参照表1-4-3描述。其中高层管理人员和质量受权人可采用Word列表并将个人简历链接以缩短SMF篇幅。

表1-4-3生产/质量、储运人员数量

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 序号 | 人员类型 | 人员数量 |
| 1 | 生产人员 |  |
| 2 | 质量保证人员 |  |
| 3 | 质量控制人员 |  |
| 4 | 储运人员 |  |

5.4 SMF第4部分：厂房和设备有关主要检定仪器可参照表1-4-4进行描述。

表1-4-4生产场地关键检定仪器设备清单

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 实验室名称 | 序号 | 设备名称 | 规格/型号 | 设备编号 | 检定项目 | 备注 |
| \*\*\*\* | 1 | \*\*\* | \*\*\* | \*\*\* | \*\*\*\*、\*\*\*\*、…… |  |
| 2 |  |  |  |  |  |
| 3 |  |  |  |  |  |
| \*\*\*\* | 1 | \*\*\* | \*\*\* | \*\*\* | \*\*\*\*、\*\*\*\*、…… |  |

5.5 SMF第5部分：生产有关物料管理和仓储章节，需简要描述生产所用的菌毒种、细胞库的管理要求，并参照表1-5-5进行列出生产用菌毒种/细胞库清单。

表1-5-5生产用菌毒种/细胞库清单

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 种子批/细胞库名称 | 保存地点 | 保存条件(如2-8℃冰箱、-20℃冷柜、液氮罐等) | 备注 |
| 1 | \*\*\* | \*\*\* | \*\*\* | \*\*\* |
| 2 |  |  |  |  |
| 3 |  |  |  |  |

附件1-5

单采血浆站场地主文件编制指南

（征求意见稿）

1 概述

我国血液制品生产用原料血浆主要来源于原料血浆采集单位（以下简称“单采血浆站”），因此单采血浆站管理是保证原料血浆质量和安全性的主要因素。单采血浆站场地主文件（以下简称PSMF）由血液制品上市许可持有人负责编写，单采血浆站应当配合持有人应按照《药品生产场地主文件编制指南》及时提交PSMF给药品检查机构。

PSMF主要提供关于血浆来源、血浆采集场地、采集管理及程序，包括献浆者的筛选过程、血浆的检测及其程序、流行病学数据、检测结果等信息，为药品检查机构制定延伸检查计划及现场检查提供参考。

2 目的及范围

本指南旨在为血液制品上市许可持有人提供编制并持续更新PSMF指导，以进一步加强对原料血浆采集单位质量审核及血浆来源追溯管理。适用于湖北省内血液制品上市许可持有人供应原料血浆的单采血浆站。企业应参考区域或国家监管机构的要求确定是否准备该文件。

3 定义

3.1 单采血浆站场地主文件（PSMF）：本指南中是指血液制品上市许可持有人组织单采血浆站编制的关于单采血浆站场地及其移动采集设备、原料血浆采集管理及程序、献浆者的筛选过程、血浆的检测及其程序、流行病学监测数据等真实信息文件。

3.2 单采血浆站：是指供应血液制品生产用原料血浆的经批准设立的采集单位，负责原料血浆采集、检测、处理、储存、运输和放行等活动，并包括移动站点。其中移动站点是指用于原料血浆采集临时或可移动的场所，该场所位于单采血浆站之外但受其控制。

3.3 献浆员：本指南是指确定身体状况良好。自愿捐献血液制品生产用原料血浆的人员。

4 基本要求

4.1 PSMF编写基本要求按照药物制剂SMF执行。血液制品上市许可持有人对此文件中信息的真实性和完整性负责。并应当有版本号、生效日期、变更历史等并经本企业的法定代表人或者企业负责人批准，应当按照《药品生产质量管理规范》的有关要求进行管理。

4.2 PSMF按照附件1-5-1《单采血浆站场地主文件格式》编制。包括单采血浆站概况（单采血浆站基本信息、单采血浆站许可情况、监管检查及变更情况、采浆情况等）、单采血浆站质量管理、人员、场地和设备、安全与卫生、血浆检测、血浆管理、献浆员的管理及投诉、原料血浆质量回顾等内容。

4.3 PSMF可按照附件1-5-2《单采血浆站场地主文件编制解释性指南》编写，并可根据单采血浆站生产质量管理规范及《药品生产质量管理规范》血液制品附录管理要求，或血液制品上市许可持有人SMF文件要求，增加或删去无关的信息数据或条目。

4.4 PSMF应经单采血浆站批准和血液制品上市许可持有人审核同意，并根据场地信息变化情况及时更新，建立文件修订历史。例如：血液制品上市许可持有人一般有多个单采血浆站，单采血浆站PSMF由其法定代表人批准，持有人对多个单采血浆站PSMF信息进行汇集，连同SMF一并提交药品检查机构。

5 参考文件

5.1《血液制品管理条例》

5.2《单采血浆站管理办法》《单采血浆站基本标准》及《单采血浆站质量管理规范》

5.3《药品生产质量管理规范》血液制品附录

5.4《中华人民共和国药典》“血液制品生产用人血浆”规定

5.5 PICS PE 008-4 制药企业场地主文件（SMF）的编写说明

5.6 PICS PI019-3 单采血浆站主文件

5.7 PICS PI 020-3 血浆仓库场地主文件

5.8 EMA血浆主文件（PMF）科学数据要求指南

5.9 WHO 血液机构良好生产规范指南

6 附件

附件1-5-1 单采血浆站场地主文件格式

附件1-5-2 单采血浆站场地主文件编制解释性指南

附件1-5-1

单采血浆站场地主文件格式

（征求意见稿）

1单采血浆站概况

1.1 基本信息

1.2采浆许可情况

1.3监管检查情况

2单采血浆站质量管理

2.1 质量体系

2.2 人员

2.3 设施设备（包括血浆采集、血浆冷冻/储存、移动站点等）

2.4 文件管理

2.5 确认与验证

2.6 材料和试剂管理

2.7 安全、卫生与投诉管理

3血浆采集活动

3.1 献浆员的管理

3.2血浆采集

3.3 检测及实验室

3.4 血液/血浆样本留样管理

3.5 血浆单元的放行、储存、运输和拒绝使用

4计算机管理系统：包括原料血浆追溯系统、献浆员淘汰/

暂拒系

5原料血浆质量回顾报告/资料

6附件

附件1-5-1-1 单采血浆站《单采血浆许可证》复印件

附件1-5-1-2 采集血浆生产的所有产品品种明细

附件1-5-1-3 单采血浆站总平面布局图

附件1-5-1-4 血浆采集区平面布局图和流向图

附件1-5-1-5 血浆储存区域平面布局图

附件1-5-1-6 血浆检测实验室平面图

附件1-5-1-7 血浆采集、处理及检验仪器主要设备清单及确认情况清单

附件1-5-1-8 检测项目及检测方法验证情况清单

附件1-5-2

单采血浆站场地主文件编制解释性指南

（征求意见稿）

1本解释性指南对单采血浆站场地主文件编制的一般要求进行如下说明：

|  |  |
| --- | --- |
| 第1部分 | 单采血浆站概况 |
| 单采血浆站基本信息 | * 单采血浆站名称、注册地址、隶属的血液制品生产企业名称及地址 * 采浆区域、业务项目范围 * 法定代表人、本单采血浆站业务联系人及单采血浆站质量负责人的联系方式（应能24小时内随时可联系，包括固定电话，手机、电子邮件等） |
| 采浆许可情况 | * 简要描述单采血浆站获得省级卫生行政部门批准的采浆许可范围，提供《单采血浆许可证》复印件。 * 应当以清单目录形式列出使用该单采血浆站采集血浆生产的所有的产品品种明细（附表1-5-2-1），包括中间体或出售给其他生产企业的冷沉淀。 |
| 监管检查情况 | * 近2年单采血浆站接受国内卫生行政主管部门的现场检查情况，内容包括检查时间、实施检查的监管机构名称、检查范围、检查中发现的缺陷数量。 * 自上次检查以来的相关变更（如适用）。如持有人、采浆许可证、单采血浆站地址、关键职位人员、计算机化系统的变更，新增采浆机、冷库、实验室等。 * 近2年单采血浆站接受血液制品生产企业的质量审核情况，内容包括检查时间、实施检查的生产企业名称、检查范围、检查中发现的缺陷数量。 * 近2年单采血浆站受到监管部门处罚的情况。 |
| 第2部分 | 单采血浆站质量管理体系 |
| 质量管理体系概述 | * 简要描述单采血浆站质量管理体系运行情况以及参考的标准。 * 描述单采血浆站管理层包括站长、业务负责人、质量负责人、实验室负责人和质量保证人员所承担的职责。 * 概述采血浆站质量保证、质量控制情况 * 描述上一年度开展自检的情况，包括：自检日期；自检成员；自检范围；自检结果；采取的纠正预防措施；是否向生产单位报告自检信息等情况。 * 近2年参加的实验室室间质评情况及结果。 |
| 人员 | * 单采血浆站的组织机构图，应显示出各部门设置和沟通报告途径。 * 单采血浆站人数，包括总人数，及其中从事采浆、质量控制、质量保证、储存及发运的员工数量，应具体说明专业技术人员及中级以上职称人员的数量。 * 培训与考核，简要描述培训与考核的基本要求，定期进行再培训的频率和机制。 * 人员卫生要求，简要描述人员健康档案管理和入职/年度体检情况，及是否接种乙肝疫苗等。 |
| 设施设备（包括血浆采集、血浆冷冻/储存、移动站点等） | * 简述单采血浆站整体情况，包括场地面积和建筑物情况。附单采血浆站总平面布局图及建筑物清单。 * 简述血浆采集区域规模情况，附血浆采集区（含献浆员接待区、采浆区）平面布局图和流向图，标明比例（简图，无需建筑或工程图纸）。应当能指示房间所进行的业务活动（例如：体检、征询、采浆、等候、休息留观等）。 * 简要描述物料储存区、血浆储存冷库的面积，附相应的平面图，应注明对应的储存条件（如：温度）。其中血浆冷库应特别说明其最近一次的确认与验证情况，冷库温度报警程序及故障处理程序。 * 简要描述血液检测区的规模情况，附平面布局图。 * 列出血浆采集、血浆处理、血浆检测、血浆冻存用主要设备仪器清单及耗材清单（附表1-5-2-2），应注明房间号和主要用途，关键设备应注明设备首次安装、变更及最近一次的确认或验证情况。 * 设备维护、校准和保养，简述关键设备的清洁消毒方式，维护保养策略，校准管理情况应至少包括校准日期、有效期、校准频次等信息。 |
| 文件管理 | * 描述单采血浆站的文件管理系统。 * 如文件和记录在单采血浆站场地外保存，应当提供外存的文件/记录目录、储存场所的名称和地址以及取回文件所需的时间。 |
| 确认与验证 | * 描述确认与验证管理流程，验证主计划及其完成情况。 |
| 材料和试剂管理 | * 关键物料的管理，包括取样、待验、放行与贮存。 * 不合格物料的处理。 |
| 安全、卫生与投诉管理 | * 清洁消毒，清洁消毒的管理策略，开展消毒清洁效果检测的频次。虫害控制的管理方式和频次。 * 职业暴露的预防和处置情况介绍。 * 医疗废物收集和处置流程。 * 突发事件模拟演练。 * 简要描述投诉处理系统、质量问题投诉处理程序。 |
| 偏差与变更、CAPA | * 描述所有与血浆质量、可追溯性及可及性或患者/献浆员安全的变更，并评估变更的有效性。新设备、采集方法的引入均应作为变更管理； * 概述所有与标准操作规程、验证和确认、以及与规范、标准要求不相符/偏离的偏差； * 概述包括偏差、变更、投诉、质量管理体系自检、质量审核等不良事件和问题所采取的预防纠正措施。 |
| 自检 | * 简要描述单采血浆站自检程序，主要说明选定检查范围的标准、自查管理及后续行动。 |
| 第3部分 | 血浆采集活动 |
| 献浆员的管理 | * 简要概述确认献血浆者是否符合选择/排除标准的方式。 * 简要描述永拒/暂拒制度，列出近2年单采血浆站献浆员暂拒人数、暂拒的原因、永拒的人数和不合格项目。 * 单采血浆站采浆区域内的血液传播感染的流行病学数据（流行率、发生率）及其随时间的变化趋势及应对措施情况。 |
| 血浆采集 | * 血浆采集操作概述，包括：采集流程的介绍，献血浆不良反应处理情况等。 * 近2年献浆员人数及献浆数量。应分别列出新献浆员、固定献浆员和非固定献浆员的数量及其献浆数量。 * 如有免疫血浆，应详细列出免疫血浆的类型，接种疫苗的名称、商品名、生产厂家和规格等信息，以及近2年接受免疫接种的固定献浆员人数及献浆数量。 |
| 检测及实验室 | * 血浆检测实验室是否符合《实验室生物安全通用要求》、《病原微生物实验室生物安全通用准则》中BSL-2级生物安全实验室等相关规定。 * 如开展血浆集中化检测，应说明集中化检测实验室的详细地址、实验室负责人信息等，并对血浆标本采集、标签、保存和运送程序及检测结果的接受和利用程序进行简要描述。 * 应以清单形式列出检测病毒标志物的项目类型、检测方法、对应的试剂盒名称、生产厂家、批准文号等信息（附表3）。检测方法首次确认/验证或发生变更后进行的相关确认/验证情况。 * 描述血浆检测结果的发布方式、从采浆到发布结果的时间等。 |
| 血液/血浆样本留样管理 | * 血浆及血浆样本贴签、包装、入库、储存过程的流程概述，应包括速冻成型的时间和检查过程概述。 * 简要概述回访样本贴签、入库、储存、检测及结果反馈过程的流程概述。 |
| 血浆单元的放行、储存、运输和拒绝使用 | * 简述血浆的放行程序及要求，不合格血浆的处理程序等。 * 血浆储存过程中的温度异常报警及相关的处理措施。 * 血浆运输方式，若为委托运输，需简要概述受托方合同签订情况，授权车辆信息等。简要描述确保血浆在运输过程中符合其贮存条件要求的措施，例如：温度/湿度控制。血浆发运管理以及确保其可追溯的方法。 |
| 第4部分 | 计算机管理系统 |
| * 对单采血浆管理系统在单采血浆站对全流程数据管理和记录情况进行简要描述，及血浆运输到生产企业后，血浆的全流程数据由在生产企业运行的血浆管理系统进行管理和记录的简要描述。 * 献浆员淘汰/暂拒系统的简要概述。 | |
| 第5部分 | 原料血浆质量回顾报告/资料 |
| * 简要概述单采血浆站质量回顾流程，最近一次质量回顾的完成情况，至少包括完成日期；识别到的趋势或改进项的总结。原料血浆质量回顾内容可以包括：   （1）材料和试剂管理情况；  （2）血浆采集情况；  （3）质量控制和检测结果；  （4）所有变更情况；  （5）设施设备确认；  （6）委托协议（如有）；  （7）偏差、变更与CAPA；  （8）投诉与自检；  （9）献浆员筛选、检疫期管理计算机数据回顾（必要时会同与持有人进行）  （10）献浆人群流行病学监测与不良反应等回顾性分析 | |

2 单采血浆站场地管理文件应当根据场地信息变化情况及时更新，并建立文件修订历史，修订历史内容应当至少包括文件编号及版本、生效日期及全部修订内容的概述。

3 附表

附表1-5-1-1 采集血浆生产的所有产品品种明细品种清单

附表1-5-1-2 血浆采集、处理及检验仪器主要设备清单及确认情况清单

附表1-5-1-3 检测项目及检测方法验证情况清单

附表1-5-1-1

采集血浆生产的所有产品品种明细品种清单

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 单采血浆站 | 序号 | 品种名称 | 规格 | 获批情况（已有批准文号、在研品种） | 血液制品上市许可持有人 | 生产场地 | 备注 |
| \*\*\*\*（\*\*\*） | 1 | \*\*\* | \*\*\* | \*\*\* | \*\*\* | \*\*\* |  |
| 2 |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
| \*\*\*\*（\*\*\*） | 1 | \*\*\* | \*\*\* | \*\*\* | \*\*\* | \*\*\* |  |
| 2 |  |  |  |  |  |  |
| 3 |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
| …… |  |  |  |  |  |  |  |

附表1-5-1-2

血浆采集、处理及检验仪器主要设备清单及确认情况清单

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 单采血浆站名称 | 序号 | 设备名称 | 规格/型号 | 设备编号 | 首次安装时间 | 安装位置 | 变更位置时间 | 最近一次验证时间 | 备注 |
| \*\*\*\*（\*\*\*） | 1 | \*\*\* | \*\*\* | \*\*\* | \*\*\* |  | \*\*\* | \*\*\*\*、\*\*\*\*、…… |  |
| 2 |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3 |  |  |  |  |  |  |  |  |
| \*\*\*\*（\*\*\*） | 1 | \*\*\* | \*\*\* | \*\*\* | \*\*\* |  | \*\*\* | \*\*\*\*、\*\*\*\*、…… |  |
| 2 |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3 |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |

附表1-5-1-2

检测项目及检测方法验证情况清单

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 单采血浆站名称 | 检测项目 | 检测方法 | 试剂名称 | 生产厂家 | 批准文号 | 首次方法学确认时间 | 方法变更时间 | 最近一次方法学确认时间 | 备注 |
| \*\*\*\*（\*\*\*） | 1 | \*\*\* | \*\*\* | \*\*\* | \*\*\* |  | \*\*\* | \*\*\*\*、\*\*\*\*、…… |  |
| 2 |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3 |  |  |  |  |  |  |  |  |
| \*\*\*\*（\*\*\*） | 1 | \*\*\* | \*\*\* | \*\*\* | \*\*\* |  | \*\*\* | \*\*\*\*、\*\*\*\*、…… |  |
| 2 |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3 |  |  |  |  |  |  |  |  |