

INTERNATIONAL STANDARD

ISO
15378

第四版
2017-09

医药产品用初包装材料— 应用ISO 9001:2015的特殊要求 及参照生产质量管理规范（GMP）

Reference number
ISO 15378:2017(E)





COPYRIGHT PROTECTED DOCUMENT

© ISO 2017, Published in Switzerland

All rights reserved. Unless otherwise specified, no part of this publication may be reproduced or utilized otherwise in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, or posting on the internet or an intranet, without prior written permission. Permission can be requested from either ISO at the address below or ISO's member body in the country of the requester.

ISO copyright office

Ch. de Blandonnet 8 • CP 401

CH-1214 Vernier, Geneva, Switzerland

Tel. +41 22 749 01 11

Fax +41 22 749 09 47

copyright@iso.org

www.iso.org

目录

前言	v
引言	vi
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	2
3.1 与组织相关的术语	2
3.2 与活动相关的术语	2
3.3 与系统相关的术语	4
3.4 与要求相关的术语	5
3.5 与过程相关的术语	5
3.6 与结果相关的术语	6
3.7 与数据、信息和文件相关的术语	7
3.8 与行动相关的术语	9
3.9 与特性相关的术语	9
3.10 与确定相关的术语	9
3.11 与风险管理相关的术语	10
4 组织环境	11
4.1 理解组织及其环境	11
4.2 理解相关方的需求和期望	11
4.3 确定质量管理体系的范围	11
4.4 质量管理体系及其过程	12
5 领导作用	13
5.1 领导作用和承诺	13
5.1.1 总则	13
5.1.2 以顾客为关注焦点	13
5.1.3 审计	13
5.2 方针	14
5.3 组织的岗位、职责和权限	14
6 策划	15
6.1 应对风险和机遇的措施	15
6.2 质量目标及其实现的策划	16
6.3 变更的策划	16
7 支持	17
7.1 资源	17
7.1.1 总则	17
7.1.2 人员	17
7.1.3 基础设施	17
7.1.4 过程运行环境	18
7.1.5 监视和测量资源	20
7.1.6 组织的知识	20
7.2 能力	21
7.2.1 总则	21
7.2.2 GMP 培训	21
7.3 意识	21
7.4 沟通	22
7.5 形成文件的信息	22
7.5.1 总则	22
7.5.2 创建和更新	22

	7.5.3 形成文件的信息的控制	23
	7.5.4 IT 系统和数据管理	23
8	运行	24
	8.1 运行的策划和控制	24
	8.2 产品和服务的要求	24
	8.2.1 顾客沟通	24
	8.2.2 产品和服务要求的确定	25
	8.2.3 产品和服务要求的评审	25
	8.2.4 产品和服务要求的更改	26
	8.3 产品和服务的设计与开发	26
	8.3.1 总则	26
	8.3.2 设计和开发策划	26
	8.3.3 设计和开发输入	27
	8.3.4 设计和开发控制	27
	8.3.5 设计和开发输出	27
	8.3.6 设计和开发变更	28
	8.4 外部提供过程、产品和服务的控制	28
	8.4.1 总则	28
	8.4.2 控制类型和程度	29
	8.4.3 外部供方的信息	30
	8.5 生产和服务提供	30
	8.5.1 生产和服务提供的控制	30
	8.5.2 标识和可追溯性	32
	8.5.3 顾客或外部供方的财产	33
	8.5.4 防护	33
	8.5.5 交付后活动	33
	8.5.6 变更控制	34
	8.6 产品和服务的放行	34
	8.7 不合格输出的控制	34
9	绩效评价	35
	9.1 监视、测量、分析和评价	35
	9.1.1 总则	35
	9.1.2 顾客满意	35
	9.1.3 分析与评价	35
	9.2 内部审核	36
	9.3 管理评审	37
	9.3.1 总则	37
	9.3.2 管理评审输入	37
	9.3.3 管理评审输出	37
10	改进	38
	10.1 总则	38
	10.2 不合格和纠正措施	38
	10.3 持续改进	39

前言

ISO（国际标准化组织）是一个由国家标准机构（ISO 成员机构）组成的世界性联合会。编制国际标准的工作通常是通过 ISO 技术委员会进行的。对已设立技术委员会的主题感兴趣的每个成员机构都有权派代表参加该委员会。国际组织，政府和非政府组织，与国际标准化组织联络，也参与这项工作。ISO 与国际电工委员会（IEC）在电工技术标准化的所有问题上密切合作。

ISO/IEC 指令第 1 部分描述了用于编制本国际标准和进一步维护本国际标准的程序。尤其应注意不同类型的 ISO 文件所需的不同批准标准。本国际标准根据 ISO/IEC 指令第 2 部分（见 www.ISO.org/Directives）的编辑规则起草。

请注意，本国际标准的某些要素可能是专利权的主体。ISO 不负责识别任何或所有此类专利权。在编写本国际标准过程中确定的任何专利权的详细情况将在介绍和/或收到的专利声明的 ISO 清单中列出（见 www.ISO.org/patents）。

本国际标准中使用的任何商号均为方便用户而提供的信息，不构成宣传。

关于标准的自愿性、与合格评定有关的 ISO 特定术语和表达的含义，以及关于 ISO 在技术性贸易壁垒（TBT）中遵守世界贸易组织（WTO）原则的信息，见以下网址：
www.ISO.org/ISO/forward.html。

本国际标准由 ISO/TC 76 “医用和药用输血、输液和注射及血液处理器具” 专业技术委员会编制。

第四版取消并替换第三版（ISO 15378:2015），该版本已进行了技术修订。主要技术和编辑上的变化包括：

- 将医药产品质量管理体系的行业特定要求纳入 ISO 9001:2015；
- 删除质量手册的要求；
- 将 ISO 9001:2015 的所有附件纳入本文件；
- 对 ISO 9000:2015 术语的相关调整；
- 包含本国际标准中使用的已定义术语的字母索引。

引言

0.1 总则

本国际标准把生产质量管理规范（GMP）原理和质量管理体系规定的要求应用于药品的初包装材料。由于初包装材料与药品直接接触，组织对初包装材料的生产和质量控制中的领会 GMP 原理对于患者使用药品时的安全性具有重要意义。药用包装材料应用 GMP 应能确保这些材料满足制药工业的需求。

本国际标准是一份包含了 ISO 9001:2015 标准内容的初包装材料的应用标准。

本国际标准布局惯例如下：

- 方框内的文字表示直接引用且未经修改的 ISO 9001:2015 和 ISO 9000:2015（根据第 3 条）条款、子条款或附件。
- 方框外的文字表示其他与 GMP 相关的要求和建议以及与初包装材料制造相关的术语和定义。

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

0.1 总则

采用质量管理体系是组织的一项战略决策，能够帮助其提高整体绩效，为推动可持续发展奠定良好基础。

组织根据本国际标准实施质量管理体系的潜在益处：

- a) 稳定提供满足顾客要求以及适用的法律法规要求的产品和服务的能力；
- b) 促成增强顾客满意的机会；
- c) 应对与组织环境和目标相关的风险和机遇；
- d) 证实符合规定的质量管理体系要求的能力。

本国际标准可用于内部和外部各方。

实施本国际标准并非需要：

- 统一不同质量管理体系的架构；
- 形成与本国际标准条款结构相一致的文件；
- 在组织内使用本国际标准的特定术语。

本国际标准规定的质量管理体系要求是对产品和服务要求的补充。

本国际标准采用过程方法，该方法结合了“策划-实施-检查-处置”（PDCA）循环和基于风险的思维。

过程方法使组织能够策划其过程及其相互作用。

PDCA 循环使组织能够确保其过程得到充分的资源和管理，确定改进机会并采取行动。

基于风险的思维使得组织能够确定可能导致其过程和质量管理体系偏离策划结果的各种因素，采取预防控制，最大限度地降低不利影响，并最大限度地利用出现的机遇（见附录 A.4）。

在日益复杂的动态环境中持续满足要求，并针对未来需求和期望采取适当行动，这无疑是组织面临的一项挑战。为了实现这一目标，组织可能会发现，除了纠正和持续改进，还有必要采取各种形式的改进，比如突破性变革、创新和重组。

在本国际标准中使用如下助动词：

- “应”表示要求；
- “宜”表示建议；
- “可以”表示允许
- “能”表示可能或能够

“注”是理解和说明有关要求的指南。

本国际标准的主要目的是对初包装材料的 GMP 进行具体说明。

0.2 质量管理原则

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

0.2 质量管理原则

本国际标准是在 ISO 9000 所阐述的质量管理原则基础上制定的。每项原则的介绍均包含概述、该原则对组织的重要性的依据，应用该原则的主要益处示例以及应用该原则提高组织绩效的典型措施示例。

质量管理原则：

- 以顾客为关注焦点；
- 领导作用；
- 全员积极参与；
- 过程方法；
- 改进；
- 循证决策；
- 关系管理。

0.3 过程方法

0.3.1 总则

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

0.3 过程方法

0.3.1 总则

本国际标准倡导在建立、实施质量管理体系以及提高其有效性时采用过程方法，通过满足顾客要求增强顾客满意。采用过程方法所需考虑的具体要求见 4.4。

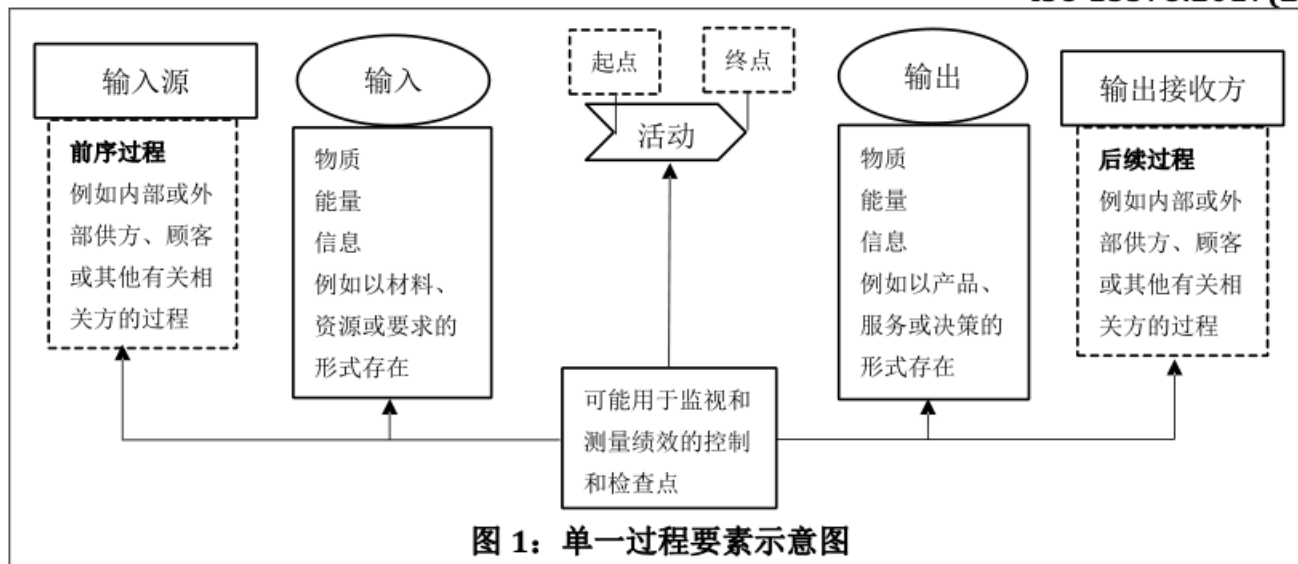
将相互关联的过程作为一个体系加以理解和管理，有助于组织有效和高效地实现其预期结果。这方法使组织能够对其体系的过程之间的相互关联和相互依赖的关系进行有效控制，以提高组织整体绩效。

过程方法包括按照组织的质量方针和战略方向，对各过程及其相互作用进行系统的规定和管理，从而实现预期结果。可通过采用 PDCA 循环（见 0.3.2）以及始终基于风险的思维（见 0.3.3）对过程和整个体系进行整体管理，旨在有效利用机遇并防止发生不良结果。

在质量管理体系中应用过程方法能够：

- a) 理解并持续满足要求；
- b) 从增值的角度考虑过程；
- c) 获得有效的过程绩效；
- d) 在评价数据和信息的基础上改进过程。

单一过程的各要素及其相互作用如图 1 所示。每一过程均有特定的监视和测量检查点以用于控制，这些检查点根据相关的风险有所不同。

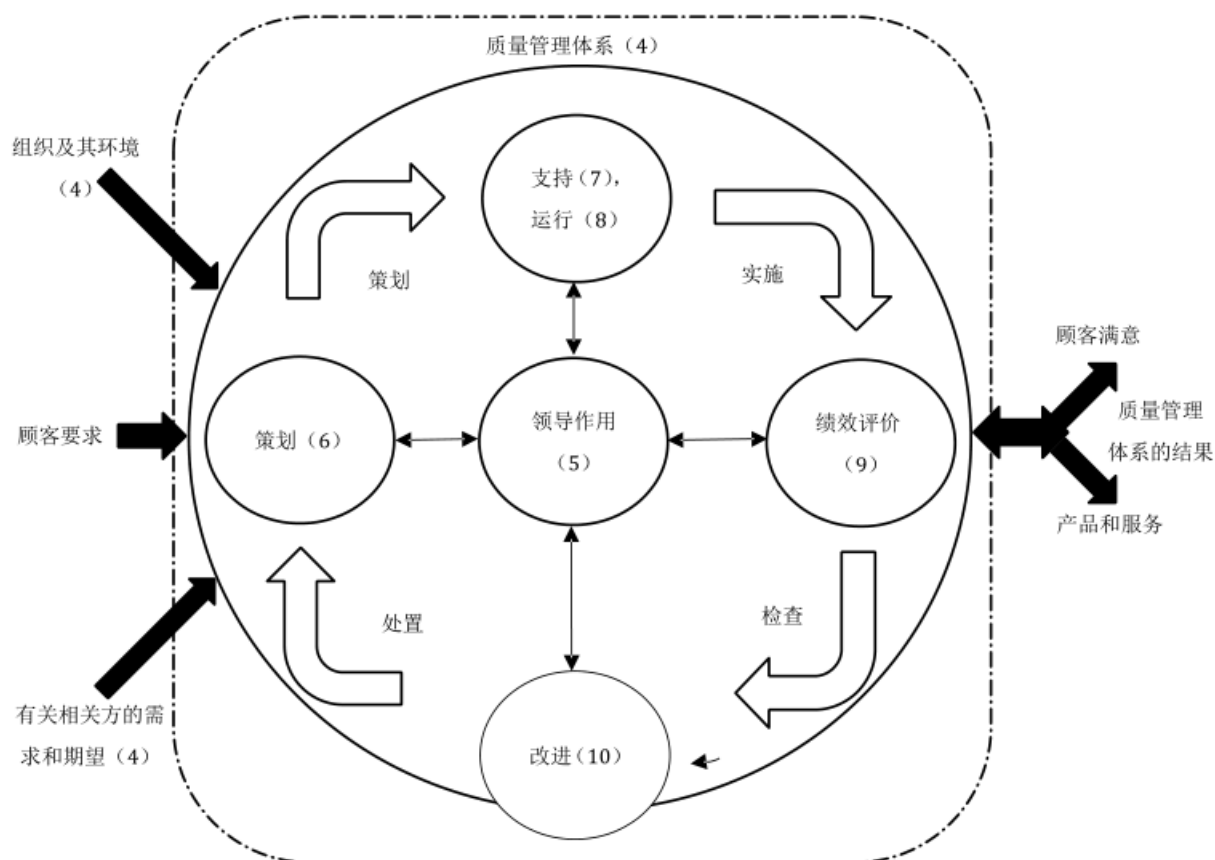


0.3.2 “策划-实施-检查-处置”循环

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

0.3.2 “策划-实施-检查-处置”循环

PDCA 循环能够应用于所有过程以及整个质量管理体系。图 2 表明了本国际标准第 4 章至第 10 章是如何构成 PDCA 循环的。



注：括号中的数字表示本国际标准的相应章节。

图 2：本国际标准的结构在 PDCA 循环中的展示

PDCA 循环可以简要描述如下：

- **策划** (Plan)：根据顾客的要求和组织的方针，建立体系的目标及其过程、确定实现结果所需的资源，并识别和应对风险和机遇；
- **实施** (Do)：实施所做的策划；
- **检查** (Check)：根据方针、目标、要求和所策划的活动，对过程以及形成的产品和服务进行监视和测量（适用时），并报告结果；
- **处置** (Act)：必要时，采取措施提高绩效。

0.3.3 基于风险的思维

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

0.3.3 基于风险的思维

基于风险的思维（见附录 A.4）是实现质量管理体系有效性的基础。本国际标准以前的版本已经隐含基于风险思维的概念，例如：采取预防措施消除潜在的不合格，对发生的不合格进行分析，并采取与不合格的影响相适应的措施，防止其再次发生。

为了满足本国际标准的要求，组织需策划和实施应对风险和机遇的措施。应对风险和机遇，为提高质量管理体系有效性、获得改进结果以及防止不利影响奠定基础。

某些有利于实现预期结果的情况可能导致机遇的出现，例如：有利于组织吸引顾客、开发新产品和服务、减少浪费或提高生产率的一系列情形。利用机遇所采取的措施也可能包括考虑相关风险。风险是不确定性的影响，不确定性可能有正面或负面的影响。风险的正面影响可能提供改进机遇，但并非所有的正面影响均可提供机遇。

由于初包装材料的性质，基于风险的方法应用于组织的所有过程。

0.4 与其他管理体系标准的关系

本国际标准包含了 ISO 9001:2015 的全部要求。此外，还包含了初包装材料的特殊要求，这些要求是从药品生产和控制的 GMP 中衍生出来的，并根据需要进行了调整。

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

0.4 与其他管理体系标准的关系

本国际标准采用 ISO 制定的管理体系标准框架，以提高与其他管理体系标准的兼容性（见附录 A.1）。

本国际标准使组织能够使用过程方法，并结合 PDCA 循环和基于风险的思维，将其质量管理体系要求与其他管理体系标准要求进行协调或整合。

本国际标准与 ISO 9000 和 ISO 9004 存在如下关系：

- ISO 9000，*质量管理体系—基础和术语*，为正确理解和实施本国际标准提供必要基础；
- ISO 9004，*追求组织的持续成功—质量管理方法*，为组织选择超出本国际标准要求的质量管理方法提供指南。

附录 B 给出了质量管理和质量保证技术委员会（ISO TC/176）制定的其他质量管理和质量管理体系国际标准的详细信息。

本国际标准不包括针对环境管理、职业健康和安全管理或财务管理等其他管理体系的特定要求。

在本国际标准的基础上，已经制定了若干行业特定要求的质量管理体系标准。其中的某些标准规定了质量管理体系的附加要求，而另一些标准则仅限于提供在特定行业应用本国际标准的指南。

本国际标准的章节内容与之之前版本（ISO 9001:2008）章节内容之间的对应关系见

ISO/TC176/SC 2 的公开网站：www.iso.org/tc176/sc02/public。

医药产品用初包装材料—— 应用ISO 9001:2015的特殊要求 及参照生产质量管理规范（GMP）

1 范围

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

1 范围

本国际标准为下列组织规定了质量管理体系要求：

- a) 需要证实其具有稳定地提供满足顾客要求和适用法律法规要求的产品和服务的能力；
- b) 通过体系的有效应用，包括体系改进的过程，以及保证符合顾客和适用的法律法规要求，旨在增强顾客满意。

本国际标准规定的所有要求是通用的，旨在适用于各种类型、不同规模和提供不同产品和服务的组织。

注 1：在本国际标准中，仅适用于预期提供给顾客或顾客所要求的产品和服务；

注 2：法律法规要求可称作为法定要求。

除 ISO 9001 外，本国际标准还规定了适用于初包装材料质量管理体系的生产质量管理规范（GMP）的要求，其中组织需要证明其有能力持续提供满足顾客要求的用于医药产品的初包装材料，包括法规要求和国际标准。

在本国际标准中，“如适用”一词被多次使用。当一项要求被这一短语限时，除非该组织能够以文件证明正当理由，否则该要求被视为“适用”。

本国际标准是药品初包装材料设计、制造和供应的应用标准。

2 规范性引用文件

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件，仅注日期的版本适用于本文件。凡是不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

ISO 9000:2015, *质量管理体系—基础和术语*

以下文件在正文中的部分或全部内容引用构成本文件的要求。凡是注日期的引用文件，仅引用版本适用。凡是不注日期的引用文件，其最新版本（包括任何修订内容）适用于本部分。

ISO 14698-1, *洁净室及相关相关控制环境—生物污染控制—第1部分：总则和方法*

ISO 14698-2, *洁净室及相关相关控制环境—生物污染控制—第2部分：生物污染数据的评价与解释*

3 术语和定义

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

3 术语和定义

ISO 9000:2015 界定的术语和定义适用于本文件。

ISO 9000:2015 和下文中所给的术语和定义适用于本文件。

国际标准化组织和国际电工委员会在下列地址中维护用于标准化的术语数据库：

— ISO Online browsing platform: available at <http://www.iso.org/obp>

— IEC Electropedia: available at <http://www.electropedia.org/>

注 1：本国际标准仅复制修订后的 ISO 9000:2015 的术语和定义，当他们被修改时是为了满足本国际标准的具体需要。

注 2：本国际标准中术语和定义的结构尽可能与 ISO 9000:2015 中使用的结构相一致。本国际标准增加了一个“与风险管理相关的术语”的标题。

注 3：定义术语索引见本文件末尾。

3.1 与组织相关的术语

3.1.1

组织 organization

有自己的职责、权限和关系以实现其目标的人或群体

注 1：组织的概念包括但不限于个体经营者、公司、法人团体、商号、企业、职能部门、合伙企业、协会、慈善或社会福利机构，或其部分或组合，无论是否注册，公共的还是私人的。

注 2：在本国际标准中，组织是生产 *初包装材料*（3.6.4）的公司。

[来源：ISO 9000:2015，3.2.1，通过删除条目注释 2 并添加新的条目注释 2 进行修改]

3.1.2

质量部门 quality unit

负有质量保证（QA）和质量控制（QC）职责的组织部门

注 1：根据组织（3.1.1）的规模和结构，质量部门可由 QA 和 QC 部门组成，也可以合成一个部门（或小组）。

3.2 与活动相关的术语

3.2.1

装配 assembly

将 *初包装材料*（3.6.4）和/或组件安装在一起

注 1：例如可包括灌装系统、注射系统配药时的组件连接或预灌装注射器针罩的安装。

3.2.2

变更控制 change control

基于适当的 *风险管理*（3.11.6）的形成文件的变更控制

注 1：变更可包括原材料、技术规范、设施、设备、生产工艺和试验方法的改变。

3.2.3

生产质量管理规范 Good Manufacturing Practice GMP

制造 (3.5.5) 中所采用的质量控制和质量保证

注 1: *质量控制* (3.2.9) 和质量保证的定义, 见 ISO 9000:2015, (3.3.6 和 3.3.7)。

注 2: 在质量保证标准中对制药工业中生产质量管理规范的要求, 见文献[50]。

注 3: *初包装材料* (3.6.4) 的生产质量管理规范 (GMP), 除适宜的人员、厂房和设备外, 需要一个包括原材料进厂控制、生产、配套的文件、工厂卫生、最终检验、分发记录、投诉处理和自检在内的质量保证体系。

注 4: GMP 和最新生产质量管理规范 (cGMP) 是等效的。GMP 指南是一个随着技术的发展而不断变化着的要求。这导致了术语 “cGMP” 的使用。制药工业期望组织 (3.1.1) 在其持续改进的各程序中考虑 cGMP。

3.2.4

安装确认 installational qualification

IQ

获取并详细记录设备已按照其技术规范提供和安装的证据的过程

[来源: ISO/TS 11139:2006, 2.22]

3.2.5

运行确认 operational qualification

OQ

获取并详细记录已安装设备按照其操作程序在预定范围内运行的证据的过程

[来源: ISO/TS 11139:2006, 2.27]

3.2.6

编排 origination

插图 artwork

印刷前所有准备活动

注 1: 这些活动包括概念、设计、制图、复制、照相、制版、丝印、数字文档和数字底板。

3.2.7

性能确认 performance qualification

PQ

验证 (3.7.13) 设施、设备或系统的建议的技术规范是否适用于预期用途

[来源: ISO/TS 11139:2006, 2.30]

3.2.8

鉴定 qualification

证明满足规定要求的能力的过程

注 1: 术语 “合格” 可用于指定相应的状态。

注 2: 鉴定包括 *设计确认* (DQ)、*安装确认* (IQ) (3.2.4)、*运行确认* (OQ) (3.2.5), 也可包括性能确认 (PQ) (3.2.7) 和再鉴定。

注 3: 鉴定可应用于设施、设备和公用设施。

3.2.9

质量控制 quality control

满足质量要求的质量管理的组成部分

注 1: 质量控制包括检查或测试是否符合技术规范。

[来源: ISO 9000:2015, 3.3.7, 通过在条目中添加注释 1 进行修改]

3.3 与系统相关的术语

3.3.1

气闸 airlock

控制气流流动的密闭空间

注 1: 空间通常至少有位于两个或多个房间之间的两个门, 用于人员或货物的进出, 并用于控制不同的条件, 如洁净度、进入时的气流。

3.3.2

校准 calibration

核查或调整(与参考标准比较)测量仪器的准确度的过程

注 1: 校准也可以描述为在特定条件下建立测量仪器指示值或材料测量值与参考标准的相应已知值之间关系的一组操作。

3.3.3

洁净室 cleanroom

控制和分类空气中颗粒物数量浓度的房间, 其设计、建造和操作方式应能控制室内颗粒物的引入、产生和滞留

注 1: 规定了空气中颗粒物浓度等级。

注 2: 还可规定和控制其他洁净度属性的水平, 如空气中的化学、活性或纳米级浓度, 以及颗粒、纳米级、化学和活性浓度方面的表面洁净度。

注 3: 其他相关物理参数也可按要求控制, 如温度、湿度、压力、振动、静电等。

[来源: ISO 14644-1:2015, 3.1.1]

3.3.4

洁净区 clean zone

控制和分类空气中颗粒物数量浓度的规定空间, 其构造和操作方式应能控制空间内污染物的引入、产生和滞留

注 1: 规定了空气中颗粒物的浓度等级。

注 2: 还可规定和控制其他洁净度属性的水平, 如空气中的化学、活性或纳米级浓度, 以及颗粒、纳米级、化学和活性浓度方面的表面洁净度。

注 3: 洁净区可以是洁净室内定义的空间, 也可以通过分离装置实现。这种装置可以位于洁净室内或室外。

注 4: 其他相关物理参数也可按要求控制, 如温度、湿度、压力、振动、静电等。

[来源: ISO 14644-1:2015, 3.1.2]

3.3.5

控制区 controlled area

受控环境

为控制潜在污染物的可能引入而建造和操作的区域或环境

3.3.6

工作区 working area

用于开展编排(3.2.6)、生产(3.5.7)、包装、测试或检验操作的区域, 且此类活动通常需要进行清场(3.5.4)

注 1: 这些区域通过使用隔断、地板标记或类似的定义方式进行物理定义, 并可包含设备, 例如生产机械、测试设备、计算机、工作台、校对设备。

3.4 与要求相关的术语

3.4.1

有效期 expiration date

适于使用的期望期限

注 1: 另见 *保质期* (3.4.2) 定义。

注 2: 如果在规定的条件下储存, *初包装材料* (3.6.4) 通常在这段时间内保持适合使用, 之后则不应再使用。

3.4.2

保质期 shelf-life

期望 *初包装材料* (3.6.4) 符合要求 (规范) 的时期

注 1: 另见 *有效期* (3.4.1)。

3.5 与过程相关的术语

3.5.1

批 batch

亚批 lot

在一个过程或一系列过程中制造的规定数量的 *初包装材料* (3.6.4), 期望其质量具有均一性和一致性

注 1: 为了满足生产要求或客户需求, 一个批可以分为若干亚批, 随后这些亚批组合起来形成一个单一、一致的批次。

注 2: 在连续生产的情况下, 批可以按一定的产量来确定, 也可以按一个时间段的产量来确定。

3.5.2

污染 contamination

任何不需要的物质进入 *初包装材料* (3.6.4) 中

注 1: *成品* (3.6.1) 可被物理 (颗粒)、化学或生物 (生物和内毒素) 作用污染。

注 2: 污染可能发生在生产 (3.5.7)、包装、储存和/或分发等过程中, 由于空气系统、人员、取样设备、材料、场所或容器受到污染。

3.5.3

交叉污染 cross-contamination

一种材料或一个产品受到另一种材料或产品的污染 (3.5.2)

注 1: 交叉污染也可以称为混淆或混合物。

注 2: 见参考文献[50]。

3.5.4

清场 line clearance

清场 (生产线清除) 与前一生产流程有关的所有物品

注 1: 清场通常在一个生产流程开始前进行, 以防止产生任何错误和交叉污染 (3.5.3)。通常, 要求生产设施 (生产线) 及其相关工作区域 (3.3.6) 在引入下一次生产运行所需的材料、产品样品、文件等之前, 完全清除上一次生产运行中使用的所有材料、废物、产品、样品、文件等。

3.5.5

制造 manufacturing

包括采购和接收生产 (3.5.7) 用材料、包装、标签、质量控制 (3.2.9)、放行、储存、产品分发和相关控制的所有操作

3.5.6**加工助剂 process aids**

用于促进过程实现的材料

注 1：此类材料不包含在产品的技术规范中，可在最终加工阶段或之前去除。

如：脱模剂、压缩空气、轧制润滑剂。

3.5.7**生产 production**

产出*初包装材料*（3.6.4）的过程

注 1：整个生产周期过程包括从*原材料*（3.5.13）进厂开始，通过加工和包装，直至完成*成品*（3.6.1）的全过程。

3.5.8**隔离 quarantine**

材料或产品在决定其随后的批准或拒绝之前的隔离状态

注 1：通常通过物理或其他有效方法隔离材料

3.5.9**实现 realization**

应用实现从设计到产品交付的期望输出所需的所有过程的结果

3.5.10**修理 reconditioning**

加工或再加工*初包装材料*（3.6.4）以满足技术规范要求

3.5.11**再加工 reprocessing**

重复部分的生产过程

注 1：在过程控制测试表明部分不完善后而继续进行的部分工艺过程，被视为正常工艺的一部分，不被视为再加工。

3.5.12**留样 retained samples**

储存材料或*成品*（3.6.1）以备将来参考。

注 1：通常取足够数量的样品，并在推荐条件下储存，以供在规定时间内参考。

3.5.13**原材料 starting material**

用于生产*初包装材料*（3.6.4）的原材料、组件和物质

3.5.14**表面处理 surface treatment**

改进*初包装材料*（3.6.4）表面的工艺

如：对玻璃内表面进行硅化或其他处理，对玻璃容器或橡胶部件的内表面或外表面进行涂层。

3.6 与结果相关的术语**3.6.1****成品 finished product**

已完成所有生产（3.5.7）阶段的*初包装材料*（3.6.4）

3.6.2**中间产品 intermediate product**

已完成部分但不是全部生产阶段的*初包装材料*（3.6.4）

注 1: 中间产品在成为成品 (3.6.1) 之前需要进一步加工。

3.6.3

药品 medicinal product

用于治疗或预防人或动物疾病的物质或物质组合

注 1: 为了进行医学诊断或恢复、纠正或改变人或动物的生理功能而可给人或动物服用的任何物质或物质组合, 同样被视为药物产品。

注 2: 见参考文献[50]。

注 3: 药品 (3.6.3) 也可称为药物或药物产品, 包括临床试验产品。

3.6.4

初包装材料 primary packaging material

用于药品包装的材料, 该材料将容纳、密封或用于药品剂量的应用, 并且将与药品 (3.6.3) 直接接触

3.6.5

次包装材料 secondary packaging materials

非直接接触的包装材料

如: 印刷或未印刷的纸箱、标签、说明书或插页 (或附页)、外包装和运输容器, 如折叠箱。

3.7 与数据、信息和文件相关的术语

3.7.1

批准的 approved

确认的符合性状态

注 1: 可对过程的任何阶段[原材料 (3.5.13)、加工助剂 (3.5.6)、包装材料或成品 (3.6.1)]确认符合性。

3.7.2

批文件 batch document

批记录 batch record

提供批 (3.5.1) 历史的文件和记录, 包括与其生产 (3.5.7) 和控制有关的信息, 并便于追溯。

3.7.3

批号 batch number

亚批号 lot number

用于识别批 (3.5.1) 或亚批 (3.5.1) 的唯一标识符

注 1: 批号可以是标识一个批 (3.5.1) [(或亚批 (3.5.1))] 的数字、字母和/或符号的组合, 从中可以确定生产 (3.5.7) 和分布历史。

3.7.4

生产日期 date of manufacture

初包装材料 (3.6.4) 制造过程中的第一阶段、包装阶段或最终放行阶段之一发生的日期, 该日期可与顾客协商确定

3.7.5

偏差 deviation

偏离批准的 (3.7.1) 标准操作程序 (SOP) (3.7.10) 或既定标准

3.7.6

形成文件的程序 documented procedure

已得到建立、形成文件、批准、实施和保持的一个程序

注 1：文件可以是任何形式或类型的媒介。

注 2：见 *SOP* (3.7.10)。

3.7.7

双检 double-check

由第二人或系统对一项活动、结果或记录形成文件的 *验证* (3.7.13)

注1：过程中控制检查的第二次签署以及由第二个人签名的批 (3.5.1) 生产 (3.5.7) 和质量记录，或电气检查可作为该验证过程的组成部分。双检通常有第二个人的签名。

3.7.8

超出技术规范 out of specification

OOS

不符合技术规范的试验结果

3.7.9

不合格 rejected

原材料 (3.5.13)、*加工助剂* (3.5.6)、*中间产品* (3.6.2) 或 *成品* (3.6.1) 的状态，其试验结果不符合技术规范的一个或多个要求，且通常被 *质量部门* (3.1.2) 认为不适合使用

3.7.10

标准操作规程 standard operating procedure

SOP

批准的、*形成文件的程序* (3.7.6)，或一套程序、工作说明和测试说明

3.7.11

用户需求说明 user requirement specification

URS

经过 *批准的* (3.7.1) 说明在该设备上生产的材料的产品规格，以及生产所需产品所需的设备或工艺的功能、操作和/或技术方面的文件

3.7.12

确认 validation

通过提供客观证据，确认特定的预期用途或应用要求已得到满足

注 1：确认所需的客观证据是测试或其他形式的确定的结果，如进行替代计算或审核文件。

注 2：单词“validated”用于指定相应的状态。

注 3：确认的使用条件可以是真实的，也可以是模拟的。

注 4：确认可应用于工艺、产品和软件。

[来源：ISO 9000:2015, 3.8.13, 通过在条目中添加注释 4 进行修改]

3.7.13

验证 verification

通过提供客观证据，确认规定的要求已得到满足

注 1：验证所需的客观证据可以是检查的结果，也可以是其他形式的确定结果，如进行替代计算或审查文件。

注 2：为验证而进行的活动有时称为鉴定过程。

注 3：单词“verified”用于指定相应的状态。

注 4：在本国际标准中，术语“验证”用于确保制造系统正确的安装和操作；或者可以通过 *IQ* (3.2.4) 和 *OQ* (3.2.5) 来完成。

[来源：ISO 9000:2015, 3.8.12, 通过在条目中添加注释 4 进行修改]

3.8 与行动相关的术语

3.8.1

批放行 batch release

质量部门 (3.1.2) 或其授权人员对批文件 (3.7.2) 进行正式审查后, 决定放行该批 (3.5.1) 产品用于销售或供应

3.8.2

拒收 rejection

通常由质量部门认定原材料 (3.5.13)、加工助剂 (3.5.6)、中间产品 (3.6.2) 或成品 (3.6.1) 不适合使用的过程

3.8.3

返回 return

将初包装材料 (3.6.4) 发回组织 (3.1.1) 的过程

3.8.4

返工 rework

为使不合格产品或服务符合要求而对其采取的行动

注 1: 返工可能影响或改变不合格产品或服务的部分。

注 2: 拣选可被视为返工。

[来源: ISO 9000:2015, 3.12.8, 通过在条目中添加注释 2 进行修改]

3.9 与特性相关的术语

3.9.1

同质性 homogeneity

规定数量的材料其特性及数值的均一性

注 1: 同质性可包括材料的均一性或材料的某些特殊意义的特性上的均一性。

3.9.2

灭菌 sterile

无存活微生物的状态

[来源: ISO/TS 11139:2006, 2.43]

3.10 与确定相关的术语

3.10.1

自动检验 automated inspection

检验设备在无人工干预的情况下进行的合格评价

注 1: 检验设备可包括光电 (摄像机)、激光系统、超声波及它们相关的数据处理功能或其他。

3.10.2

最终检验 final inspection

用来确定成品 (3.6.1) 是否符合技术规范进行的试验

3.10.3

过程控制 in-process control

生产过程中为测试产品是否符合其技术规范而采取的措施

注 1: 监控过程和调整生产 (3.5.7) 方式对满足产品要求是必要的。

注 2: 环境或设备的控制也可视为过程控制的一部分。

3.10.4

物料平衡 reconciliation

理论上成品 (3.6.1) 数量与实际生产或使用的数量之间的比较, 允许存在正常差异

注 1: 比较考虑了过程中固有的废品、样品或其他损耗。

3.11 与风险管理相关的术语

3.11.1

质量关键 quality critical

影响初包装材料 (3.6.4) 质量的参数

注 1: 如果一种材料、工艺步骤或工艺条件、试验要求或任何其他相关参数不符合其要求, 可能会产生显著有害后果时, 则可将其视为质量关键。

3.11.2

risk analysis 风险分析

了解风险性质和确定风险水平的过程

注 1: 风险分析为风险评价 (3.11.4) 和风险处理决策提供了依据。

注 2: 风险分析包括风险估计。

[来源: ISO 指南 73:2009, 3.6.1]

3.11.3

风险评定 risk assessment

包含风险识别 (3.11.5)、风险分析 (3.11.2) 和风险评价 (3.11.4) 的全过程

[来源: ISO 指南 73:2009, 3.4.1]

3.11.4

风险评价 risk evaluation

将风险分析 (3.11.2) 结果与风险准则进行比较, 以确定风险和/或其大小是否可接受或可容忍的过程

注 1: 风险评价有助于风险处理的决策。

[来源: ISO 指南 73:2009, 3.7.1]

3.11.5

风险识别 risk identification

发现、识别和描述风险的过程

注 1: 风险识别涉及风险源、事件及其原因和潜在后果的识别。

注 2: 风险识别可涉及历史数据、理论分析、知情者和专家意见以及利益相关方的需求。

[来源: ISO 指南 73:2009, 3.5.1]

3.11.6

风险管理 risk management

指导和控制组织的风险的协调活动

[来源: ISO 指南 73:2009, 2.1]

4 组织环境

4.1 理解组织及其环境

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

4.1 理解组织及其环境

组织应确定与其宗旨和战略方向相关并影响其实现质量管理体系预期结果的能力的各种外部和内部因素。

组织应对这些内部和外部因素的相关信息监视和评审。

注 1：这些因素可以包括需要考虑的正面和负面要素或条件。

注 2：考虑来自国际、国内、地区和当地的各种法律法规、技术、竞争、市场、文化、社会和经济环境的因素，有助于理解外部环境。

注 3：考虑组织的价值观、文化、知识和绩效等相关因素，有助于理解内部环境。

组织应形成的文件的总体方针、意图和风险管理、确认和变更控制的方法，以满足 GMP 要求。

4.2 理解相关方的需求和期望

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

4.2 理解相关方的需求和期望

由于相关方对组织稳定提供符合顾客要求及适用法律法规要求的产品和服务的能力具有影响或潜在影响，因此组织应确定：

- a) 与质量管理体系有关的相关方；
- b) 与质量管理体系有关的相关方的要求。

组织应监视和评审这些相关方的信息及其相关要求。

4.3 确定质量管理体系的范围

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

4.3 确定质量管理体系的范围

组织应确定质量管理体系的边界和适用性，以确定其范围。

在确定范围时，组织应考虑：

- a) 4.1 中提及的各种内部和外部因素；
- b) 4.2 中提及的相关方的要求；
- c) 组织的产品和服务。

如果本国际标准中的全部要求适用于组织确定的质量管理体系范围，组织应实施本国际标准的全部要求。

组织的质量管理体系范围应作为形成文件的信息，可获得并得到保持。该范围应描述所覆盖的产品和服务类型，如果组织确定本国际标准的某些要求不适用于其质量管理体系范围，应说明理由。

只有当所确定的不适用的要求不影响组织确保其产品和服务合格的能力或责任，对增强顾客满意也不会产生影响时，方可声称符合本国际标准的要求。

4.4 质量管理体系及其过程

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

4.4 质量管理体系及其过程

4.4.1 组织应按照本国际标准的要求，建立、实施、保持和持续改进质量管理体系，包括所需过程及其相互作用。

组织应确定质量管理体系所需的过程及其在整个组织内的应用，且应：

- a) 确定这些过程所需的输入和期望的输出；
- b) 确定这些过程的顺序和相互作用；
- c) 确定和应用所需的准则和方法（包括监视、测量和相关绩效指标），以确保这些过程的有效运行和控制；
- d) 确定这些过程所需的资源并确保其可获得；
- e) 分配这些过程的职责和权限；
- f) 按照 6.1 的要求应对风险和机遇；
- g) 评价这些过程，实施所需的变更，以确保实现这些过程的预期结果；
- h) 改进过程和质量管理体系。

- i) 描述如何实施、级联和监视质量方针和目标，以提供产品质量保证并满足商定的客户要求（商定的规范）；
- j) 记录质量管理体系的结构

注：可以通过形成文件的信息来体现，例如质量手册、主标准操作规程或标准操作规程。

4.4.2 在必要的范围和程度上，组织应：

- a) 保持形成文件的信息以支持过程运行；
- b) 保留形成文件的信息以确认其过程按策划进行。

5 领导作用

5.1 领导作用和承诺

5.1.1 总则

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

5.1 领导作用和承诺

5.1.1 总则

最高管理者应通过以下方面，证实其对质量管理体系的领导作用和承诺：

- a) 对质量管理体系的有效性负责；
- b) 确保制定质量管理体系的质量方针和质量目标，并与组织环境和战略方向相一致；
- c) 确保质量管理体系要求融入组织的业务过程；
- d) 促进使用过程方法和基于风险的思维；
- e) 确保质量管理体系所需的资源是可获得的；
- f) 沟通有效的质量管理和符合质量管理体系要求的重要性；
- g) 确保质量管理体系实现其预期结果；
- h) 促使人员积极参与，指导和支持他们为质量管理体系的有效性做出贡献；
- i) 推动改进；
- j) 支持其他相关管理者在其职责范围内发挥领导作用。

注：本国际标准使用的“业务”一词可广义地理解为涉及组织存在目的的核心活动，无论是公有、私营、营利或非营利组织。

5.1.2 以顾客为关注焦点

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

5.1.2 以顾客为关注焦点

最高管理者应通过确保以下方面，证实其以顾客为关注焦点的领导作用和承诺：

- a) 确定、理解并持续地满足顾客要求以及适用的法律法规要求；
- b) 确定和应对风险的机遇，这些风险和机遇可能影响产品和服务符合性以及增强顾客满意的能力；
- c) 始终致力于增强顾客满意。

注：顾客对组织的关键要求是适宜的设施、有能力并经培训的人员、确保产品完好的生产过程和避免交叉污染以及持续生产符合客户要求的产品的能力。

5.1.3 审计

最高管理者应通过双方协议批准现有/潜在客户或其指定代表进行审核，以审查和评估组织的质量管理体系。

5.2 方针

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

5.2 方针

5.2.1 制定质量方针

最高管理者应制定、实施和保持质量方针，质量方针应：

- a) 适应组织的宗旨和环境并支持其战略方向；
- b) 为制定质量目标提供框架；
- c) 包括满足适用要求的承诺；
- d) 包括持续改进质量管理体系的承诺。

5.2.2 沟通质量方针

质量方针应：

- a) 可获得并保持形成文件的信息；
- b) 在组织内得到沟通、理解和应用；
- c) 适宜时，可被有关相关方所获取。

5.3 组织的岗位、职责和权限

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

5.3 组织的岗位、职责和权限

最高管理者应确保组织内相关岗位的职责、权限得到分配、沟通和理解。

最高管理者应分派职责和权限，以：

- a) 确保质量管理体系符合本国际标准的要求；
- b) 确保各过程获得其预期输出；
- c) 报告质量管理体系的绩效及其改进机会（见 10.1），特别是向最高管理者报告；
- d) 确保在整个组织中推动以顾客为关注焦点；
- e) 确保在策划和实施质量管理体系变更时保持其完整性。

组织应保持现有责任人员的签名记录（见 7.5.3.4）

建议有检验过程或双检过程，过程控制等所有人员的签字和/或使用用户识别清单。

负责质量关键决策的质量部门应有权独立作出决策。

6 策划

6.1 应对风险和机遇的措施

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

6 策划

6.1 应对风险和机遇的措施

6.1.1 在策划质量管理体系时，组织应考虑到 4.1 所提及的因素和 4.2 所提及的要求，并确定需要应对的风险和机遇，以：

- a) 确保质量管理体系能够实现其预期结果；
- b) 增强有利影响；
- c) 预防或减少不利影响；
- d) 实现改进

6.1.2 组织应策划：

- a) 应对这些风险和机遇的措施；
- b) 如何：
 - 1) 在质量管理体系过程中整合并实施这些措施（见 4.4）；
 - 2) 评价这些措施的有效性。

应对措施应与风险和机遇其对产品和服务符合性的潜在影响相适应。

注 1：应对风险可包括规避风险，为寻求机遇承担风险，消除风险源，改变风险的可能性或后果，分担风险，或通过信息充分的决策而保留风险。

注 2：机遇可能导致采用新实践，推出新产品，开辟新市场，赢得新客户，建立合作伙伴关系、利用新技术和其他可行之处，以应对组织或其顾客的需求。

6.1.3 组织应确保在所有过程中应用风险管理，例如与初包装材料质量相关的设计/开发、制造和交付有关的过程；应保持相应的记录（见 7.5.3.4）。

举例：

- 变更控制，
- 清洁，
- 投诉，
- 污染，
- 设计控制（新产品/新工艺），
- 健康和卫生，
- 标签，
- 维护，
- 制造计划，
- 物料管理，
- 不合格，质量缺陷，
- 虫害控制，
- 采购和供应链，
- 返工，
- 可追溯性，
- 确认、验证和鉴定，

注：关于风险管理的原则和指南可参考 ISO 31000、ISO 14971 或 ICH Q9、GAMP5。关于识别、评估风险和严重性以及控制与特定过程或实践相关的危害的各种方法的指南，见 IEC 31010。

6.2 质量目标及其实现的策划

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

6.2 质量目标及其实现的策划

6.2.1 组织应针对相关职能、层次和质量管理体系所需的过程建立质量目标。

质量目标应：

- a) 与质量方针保持一致；
- b) 可测量；
- c) 考虑适用的要求；
- d) 与产品和服务合格以及增强顾客满意相关；
- e) 予以监视；
- f) 予以沟通；
- g) 适时更新。

组织应保持有关质量目标的形成文件的信息。

6.2.2 策划如何实现质量目标时，组织应确定：

- a) 要做什么；
- b) 需要什么资源；
- c) 由谁负责；
- d) 何时完成；
- e) 如何评价结果。

6.3 变更的策划

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

6.3 变更的策划

当组织确定需要对质量管理体系进行变更时，变更应按所策划的方式实施（见 4.4）。

组织应考虑到：

- a) 变更目的及其潜在后果；
- b) 质量管理体系的完整性；
- c) 资源的可获得性；
- d) 职责和权限的分配或再分配。

关于变更，见 8.5.6.2

7 支持

7.1 资源

7.1.1 总则

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

7 支持

7.1 资源

7.1.1 总则

组织应确定并提供所需的资源，以建立、实施、保持和持续改进质量管理体系。

组织应考虑：

- a) 现有内部资源的能力和约束；
- b) 需要从外部供方获得的资源。

7.1.2 人员

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

7.1.2 人员

组织应确定并配备所需要的人员，以有效实施质量管理体系，并运行和控制其过程。

7.1.3 基础设施

7.1.3.1 总则

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

7.1.3 基础设施

组织应确定、提供并维护过程运行所需的基础设施，以获得合格产品和服务。

注：基础设施可包括：

- a) 建筑物和相关设施；
- b) 设备，包括硬件和软件；
- c) 运输资源；
- d) 信息和通讯技术。

7.1.3.2 基础设施中与 GMP 相关的附加要求

7.1.3.2.1 应对基础设施进行管理、操作和维护，以避免产品污染，包括但不限于：

- 设施应防止未经授权的人员进入；
- 进入生产、储存或质量控制/质量保证规定区域的人员只能穿着适当的服装进入这些区域；
- 基于风险评估，应将布局、设计和操作的错误风险降至最低，并进行有效的清洁和维护，以避免交叉污染和对产品质量的任何不利影响；
- 产品加工、处理的区域，应当设置更衣设施、卫生间和洗手设施；当产品质量受到影响时，这些设施应与生产区隔离，不得直接向这些区域通风；

7.1.3.2.2 储存区域应:

- 有足够的容量,使原材料和产品能够有序储存;
- 符合物料和产品质量方面的要求。

7.1.4 过程运行环境**7.1.4.1 总则****ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求****7.1.4 过程运行环境**

组织应确定、提供并维护过程运行所需要的环境,以获得合格产品和服务。

注:适当的过程运行环境可能是人文因素与物理因素的结合,例如:

- a) 社会因素(如非歧视、和谐稳定、非对抗);
- b) 心理因素(如心理减压、预防过度疲劳、稳定情绪);
- c) 物理因素(如温度、热量、湿度、照明、空气流通、卫生、噪声等)。

由于所提供的产品和服务不同,这些因素可能存在显著差异。

7.1.4.2 工作环境

7.1.4.2.1 如果人员与初包装材料之间有接触,或工作环境会对初包装材料造成不良影响,组织应建立形成文件的卫生、清洁和人员着装的要求。

7.1.4.2.2 如果工作环境条件会对初包装材料质量有不良影响,组织应明确适当的工作环境条件,并为其建立有效的监测和控制系统。

7.1.4.2.3 如适当,应建立特殊条件并形成文件,控制已受到污染或可能受到污染的初包装材料,以防止其他初包装材料、工作环境或人员受到污染。

7.1.4.2.4 如果初包装材料暴露在外,除非通过形成文件的风险评估证明有正当理由,否则应进行遮盖。

7.1.4.3 洁净区/洁净室分级

洁净区/洁净室应进行分级和监视/操作。

见 ISO 14644-1, ISO 14644-2, ISO 14644-3, ISO 14644-5.

关于洁净室设计、建造和起用,见 ISO 14644-2 和 ISO 14644-4。

如适当,应根据 ISO 14698-1 和 ISO 14698-2 进行生物污染监测。

7.1.4.4 污染的风险控制

组织应确定可能导致初包装材料受到污染的风险并加以控制,如:

- a) 人员卫生和健康;
- b) 人员着装、饰物(包括纹身)和化妆;
- c) 抽样、饮食、嚼食、饮用液体和人员服药;
- d) 废品的处理和销毁;
- e) 微生物污染;
- f) 适用于工艺区域分类的防护服。

注:可使用自动闭门器、防护气帘或塑料帘,以降低污染风险。

7.1.4.5 虫害控制

应实施并保持一个有效的、形成文件的昆虫控制程序。

7.1.4.6 材料和公用设施（辅助服务）

7.1.4.6.1 应评定所有公用设施（如空气，气体，蒸汽，水）对初包装材料质量的潜在影响和任何相关风险。应保持评定记录。（见 7.5.3）

评定宜包括其他会偶然与初包装材料接触的液体（如润滑液、冷却液、液压油等）；

宜根据风险大小，考虑使用食品级液体。

7.1.4.6.2 在必须使污染为最小的情况下，应提供适宜的通风和排放系统，应特别注意再循环系统。

7.1.4.6.3 如果水直接与初包装材料或其他原材料直接接触，或用于清洗与产品接触的设备，应规定并且控制其质量。

7.1.4.6.4 应对加工助剂进行定义，并对其对初包装材料质量的潜在影响进行形成文件的风险评估，并以受控的方式使用。

7.1.4.7 维护和清场活动

7.1.4.7.1 当某些维护活动或缺乏这种维护会影响产品质量时，组织应对这种维护（如生产过程，系统和设备）建立形成文件的要求。

7.1.4.7.2 应保持这些维护的记录（见 7.5.3）。

7.1.4.7.3 修理和维护作业应不得对产品质量造成危害。维护操作应不得引入污染，并且在完成时，应包括形成文件的洁净度检查。

7.1.4.7.4 适当时，组织应确保按 GMP 对基础设施进行管理、操作、清洁和保持，以避免产品污染（包括颗粒物控制 and 适宜的微生物控制）。

7.1.4.7.5 组织应定义并形成文件的考虑到污染风险的清场计划。

注：在适用的情况下，形成文件的清场程序和时间表可包括：

- 清场方法；
- 使用的材料，如洗涤剂/消毒剂；
- 需要清洁的区域/设备；
- 溢出时的预防措施和清洁程序；
- 需要的记录。

清场后，最好将设备存放在清洁干燥的环境中，并与污染的设备分开存放。

7.1.4.7.6 应保持质量关键设备及其安装的成套技术文件。

7.1.4.7.7 有缺陷的质量关键设备应停止使用和/或清楚地贴上标识，并对生产的产品进行评估（见 9.1.3）。重新引入之前，应验证其是否适合使用。

7.1.5 监视和测量资源

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

7.1.5 监视和测量资源

7.1.5.1 总则

当利用监视或测量来验证产品和服务符合要求时，组织应确定并提供所需的资源，以确保结果有效和可靠。

组织应确保所提供的资源：

- a) 适合所开展的监视和测量活动的特定类型；
- b) 得到维护，以确保持续适合其用途。

组织应保留适当的形成文件的信息，作为监视和测量资源适合其用途的证据。

7.1.5.2 测量溯源

对要求测量溯源时，或组织认为测量溯源是信任测量结果有效的基础时，测量设备应：

- a) 对照能溯源到国际或国家标准的测量标准，按照规定的时间间隔或使用前进行校准和（或）检定，当不存在上述标准时，应保留作为校准或验证依据的形成文件的信息；
- b) 予以识别，以确定其状态；
- c) 予以保护，防止由于调整、损坏或衰减所导致的校准状态和随后的测量结果的失效。

当发现测量设备不符合预期用途时，组织应确定以往测量结果的有效性是否受到不利影响，必要时应采取适当的措施。

7.1.6 组织的知识

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

7.1.6 组织的知识

组织应确定必要的知识，以运行过程，并获得合格产品和服务。

这些知识应予以保持，并能在所需的范围内得到。

为应对不断变化的需求和发展趋势，组织应审视现有的知识，确定如何获取或接触更多必要的知识，并进行更新。

注 1：组织的知识是组织特有的知识，通常从其经验中获得，是为实现组织目标所使用和共享的信息。

注 2：组织的知识可以基于：

- a) 内部来源（例如知识产权；从经历获得的知识；从失败和成功项目汲取的经验和教训；获取和分享 未形成文件的知识 and 经验，以及过程、产品和服务的改进结果）；
- b) 外部资源（例如标准、学术交流、专业会议、从顾客或外部供方收集的知识）。

7.2 能力

7.2.1 总则

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

7.2 能力

组织应：

确定在其控制下工作的人员所需具备的能力，这些人员从事的工作影响质量管理体系绩效和有效性；

基于适当的教育、培训或经历，确保这些人员是胜任的；

适用时，采取措施以获得所需的能力，并评价措施的有效性；

保留适当的形成文件的信息，作为人员能力的证据。

注：适当措施可包括对在职人员进行培训、辅导或重新分配工作，或者聘用、外包胜任的人员。

7.2.2 GMP 培训

7.2.2.1 另外还应定期进行适当的培训，包括了解 GMP 和所有影响产品质量和质量管理体系的程序和方针，这些培训包括：

- a) 污染和交叉污染的风险，
- b) 产品被污染后对于最终使用者/病人的潜在危害，和
- c) 任何规定程序、过程和规范的偏离对顾客产品质量或最终使用者的影响。

7.2.2.2 应特别注意从事灭菌组件或随后进行灭菌组件生产人员的培训。

7.2.2.3 应提供微生物和微粒污染的特殊培训，并提供这类污染对患者的潜在风险。

7.2.2.4 应在规定的时间间隔内进行适当的在培训。

7.2.2.5 临时人员也应得到培训或处于已培训人员的监督之下。

7.2.2.6 聘用质量顾问时，应保持顾问的鉴定记录及其提供的服务类型。

7.2.2.7 外包人员和访客应在进入制造/生产设施前接受适当的指导。

7.3 意识

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

7.3 意识

组织应确保其控制范围内的相关工作人员知晓：

- a) 质量方针；
- b) 相关的质量目标；
- c) 他们对质量管理体系有效性的贡献，包括改进质量绩效的益处；
- d) 不符合质量管理体系要求的后果。

7.4 沟通

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

7.4 沟通

组织应确定与质量管理体系相关的内部和外部沟通，包括：

- a) 沟通什么；
- b) 何时沟通；
- c) 与谁沟通；
- d) 如何沟通
- e) 由谁负责

本国际标准的 GMP 和法律法规的要求应与各级适宜的组织进行沟通。

质量关键的情况应及时向最高管理者汇报。

注：沟通过程包括如质量方针、管理评审，内部审核结果和纠正预防措施等方面的沟通。

7.5 形成文件的信息

7.5.1 总则

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

7.5 形成文件的信息

7.5.1 总则

组织的质量管理体系应包括：

- a) 本国际标准要求的形成文件的信息；
- b) 组织所确定的、为确保质量管理体系有效性所需的形成文件的信息。

注：对于不同组织，质量管理体系形成文件的信息的多少与详略程度可以不同，取决于：

- 组织的规模，以及活动、过程、产品和服务的类型；
- 过程及其相互作用的复杂程度；
- 人员的能力。

7.5.2 创建和更新

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

7.5.2 创建和更新

在创建和更新形成文件的信息时，组织应确保适当的：

- a) 标识和说明（如：标题、日期、作者、索引编号等）；
- b) 格式（如：语言、软件版本、图示）和媒介（如：纸质、电子格式）；
- c) 评审和批准，以确保适宜性和充分性。

组织应确保对文件的变更进行评审并得到原负责批准的人员的批准，或由另一个了解相关背景情况的指定负责人批准。

如果在文件上使用电子签名，其签署应得到控制，使其与手写签名具有同等的安全水平。

7.5.3 形成文件的信息的控制

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

7.5.3 形成文件的信息的控制

7.5.3.1 应控制质量管理体系和本国际标准所要求的形成文件的信息，以确保：

- a) 在需要的场合和时机，均可获得并适用；
- b) 予以妥善保护（如：防止泄密、不当使用或缺失）。

7.5.3.2 为控制形成文件的信息，适用时，组织应进行下列活动：

- a) 分发、访问、检索和使用；
- b) 存储和防护，包括保持可读性；
- c) 变更控制（如版本控制）；
- d) 保留和处置。

对于组织确定的策划和运行质量管理体系所必需的来自外部的形成文件的信息，组织应进行适当识别，并予以控制。

对所保存的作为符合性证据的形成文件的信息应予以保护，防止非预期的更改。

注：形成文件的信息的“访问”可能意味着仅允许查阅，或者意味着允许查阅并授权修改。

7.5.3.3 组织应规定至少一份作废控制文件的副本应保留的期限（见7.5.3.11）。

作废文件应妥善保管和标识，防止非预期使用。

7.5.3.4 为提供符合要求及质量管理体系有效运行的证据而建立的记录，应得到控制。

组织应编制形成文件的程序，以规定记录的标识、贮存、保护、检索、保存和处理所需的控制。

记录应保持清晰、易于识别和检索。

注：记录包括批生产数据以及其他质量记录，如偏差及其调查报告。

7.5.3.5 电子记录应按对其他记录（见7.5.3.4和8.5.1.2.6）的要求进行相同的控制。

7.5.3.6 记录的填写应清晰，不能被擦除，并在进行活动后直接进行（依次进行），并由填写人签署日期、草签或签名。对填写内容的修改应签署日期、草签或签名，适当时做出解释，同时使原填写仍可辨认。

7.5.3.7 组织应规定放行必须进行双检的质量关键过程及其参数。记录应清楚地显示已识别的检查点和阶段。如果以电子方式进行检查，则应明确规定。

7.5.3.8 对于每批初包装材料，组织应建立并保持提供可追溯性的记录（见8.5.2）并识别产量和批准分发的数量。

7.5.3.9 组织应对批文件中需要验证的参数进行规定。

7.5.3.10 应对批文件进行验证和批准

7.5.3.11 初包装材料的所有生产、控制、检验、分发和调查记录应至少保持生产日期后五年或按顾客协议。

注：初包装材料的记录可能需要保持到顾客规定的药品贮存寿命的结束。

7.5.4 IT 系统和数据管理

应有形成文件的程序：

- a) 负责确保信息技术和数据本身的安全和维护；
- b) 确保网络 and 文件安全，只有授权人员才能访问系统和文件；
- c) 为确保文件完整性，当文件存储在共享区域（如文件服务器）中时，可由多个工作站访问；
- d) 覆盖密码管理和安全程序，包括“睡眠模式”，其应该覆盖人员不在计算机上的时间段；
- e) 关于产品相关的电子数据的备份和恢复，应规定备份的频率、使用的方法和媒介，以及安全存储数据文件的物理过程；备份媒介应具有标识和可追溯性。

组织应制定一份形成文件的信息技术（IT）恢复计划，详细说明在 IT 系统发生故障时部分和全部恢复数据的系统。应在规定的时间间隔内对系统进行验证，以确保数据能够恢复。

如果 IT 系统发生变更，则应对遗留系统和数据的访问定义为变更控制的一部分（见 8.5.6）。

8 运行

8.1 运行的策划和控制

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

8 运行

8.1 运行的策划和控制

为满足产品和服务提供的要求，并实施第 6 章所确定的措施，组织应通过以下措施对所需的过程（见 4.4）进行策划、实施和控制：

- a) 确定产品和服务的要求；
- b) 建立下列内容的准则：
 - 1) 过程；
 - 2) 产品和服务的接收。
- c) 确定所需的资源以使产品和服务符合要求；
- d) 按照准则实施过程控制；
- e) 在必要的范围和程度上，确定并保持、保留形成文件的信息，以：
 - 1) 确信过程已经按策划进行；
 - 2) 证实产品和服务符合要求。

策划的输出应适合于组织的运行。

组织应控制策划的变更，评审非预期变更的后果，必要时，采取措施减轻不利影响。

组织应确保外包过程受控（见 8.4）。

产品实现策划应考虑初包装材料持续加工的要求。策划还应考虑在适当条件下取样和留样的需要。

组织应确保风险管理过程包含在策划中，并在整个产品实现过程中实施；应保持风险管理所形成的记录（见 7.5.3.4）。

8.2 产品和服务的要求

8.2.1 顾客沟通

8.2.1.1 总则

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

8.2 产品和服务的要求

8.2.1.1 总则

与顾客沟通的内容应包括：

- a) 提供有关产品和服务的信息；
- b) 处理问询、合同或订单，包括变更；
- c) 获取有关产品和服务的顾客反馈，包括顾客投诉；
- d) 处置或控制顾客财产；
- e) 关系重大时，制定应急措施的特定要求。

8.2.1.2 与 GMP 相关的附加要求

8.2.1.2.1 组织应建立并保持一个形成文件的反馈体系，以便对潜在的和实际的质量问题提供预警，并且便于顾客输入到纠正措施体系中去。

8.2.1.2.2 当顾客要求时，组织应与顾客商定哪些变更在批准前需要书面确认，哪些变更只需要通知。提出的变更应及时与顾客沟通，引入商定变更的过程（见 8.2.2）。

建议在组织与顾客之间有一个形成文件的技术/质量保证协议，其中包括对违背协议所采取的措施（见 8.3）。

8.2.1.2.3 如顾客有规定，为申请上市许可而提供的用于评价、稳定性试验或临床试验的样品和证明文件，应符合相应的 GMP 程序和控制要求。

作为营销授权申请的一部分，客户可以要求组织提供指定的信息。组织内应有适当资格的人员应批准该信息。

例如：成份、试验数据、技术规范、控制方法和处理条件等信息。

如适当，影响组织提供的任何数据的变更应传达给客户或监管机构（见 8.2.2 和 8.5.6）。

注：为了便于组织保密，科学和技术信息可作为档案直接提供给全球主管部门，例如，与上市许可申请和保持记录关联的药品主文件（DMF）或欧洲药典适用性证书（CEP）。

8.2.1.2.4 印刷的初包装材料的 GMP 要求，附件 C 应适用。

8.2.2 产品和服务要求的确定

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

8.2.2 产品和服务要求的确定

在确定向顾客提供的产品和服务的要求时，组织应确保：

- a) 产品和服务的要求得到规定，包括：
 - 1) 适用的法律法规要求；
 - 2) 组织认为的必要要求。
- b) 提供的产品和服务能够满足组织所声明的要求。

包括需要通告变更的与产品有关的要求应得到确定并形成文件。

避免未经许可使用废弃的初包装材料（包括样品、印刷物和标签）的顾客要求应得到确定并形成文件。

8.2.3 产品和服务要求的评审

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

8.2.3.1 组织应确保有能力向顾客提供满足要求的产品和服务。在承诺向顾客提供产品和服务之前，组织应对如下各项要求进行评审：

- a) 顾客规定的要求，包括对交付及交付后活动的要求；
- b) 顾客虽然没有明示，但规定用途或已知的预期用途所必需的要求；
- c) 组织规定的要求；
- d) 适用于产品和服务的法律法规要求；
- e) 与先前表述存在差异的合同或订单要求。

组织应确保与以前规定不一致的合同或订单要求已得到解决。

若顾客没有提供形成文件的要求，组织在接受顾客要求前应对顾客要求进行确认。

注：在某些情况下，如网上销售，对每一个订单进行正式的评审可能是不实际的，作为替代方法，可评审有关的产品信息，如产品目录。

8.2.3.2 适用时，组织应保留与下列方面有关的形成文件的信息：

- a) 评审结果；
- b) 产品和服务的新要求。

8.2.4 产品和服务要求的更改

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

8.2.4 产品和服务要求的更改

若产品和服务要求发生更改，组织应确保相关的形成文件的信息得到修改，并确保相关人员知道已更改的要求。

8.3 产品和服务的设计与开发

8.3.1 总则

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

8.3 产品和服务的设计与开发

8.3.1 总则

组织应建立、实施和保持适当的设计和开发过程，以确保后续的产品和服务的提供。

8.3.2 设计和开发策划

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

8.3.2 设计和开发策划

在确定设计和开发的各个阶段及其控制时，组织应考虑：

- a) 设计和开发活动的性质、持续时间和复杂程度；
- b) 所需的过程阶段，包括适用的设计和开发评审；
- c) 所需的设计和开发验证、确认活动；
- d) 设计和开发过程涉及的职责和权限；
- e) 产品和服务的设计和开发所需的内部、外部资源；
- f) 设计和开发过程参与人员之间接口的控制需求；
- g) 顾客及使用者参与设计和开发过程的需求；
- h) 对后续产品和服务提供的要求；
- i) 顾客和其他相关方期望的设计和开发过程的控制水平；
- j) 证实已经满足设计和开发要求所需的形成文件的信息。

组织应执行形成文件的设计和开发的程序，其中包括风险评定、GMP 相关方面的考虑以及任何可能影响顾客和最终病人的潜在风险。

设计和风险评定的职责应由顾客与组织商定。

8.3.3 设计和开发输入

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

8.3.3 设计和开发输入

组织应针对所设计和开发的具体类型的产品和服务，确定必需的要求。组织应考虑：

- a) 功能和性能要求；
- b) 来源于以前类似设计和开发活动的信息；
- c) 法律法规要求；
- d) 组织承诺实施的标准或行业规范；
- e) 由产品和服务性质所导致的潜在的失效后果。

针对设计和开发的目的，输入应是充分和适宜的，且应完整、清楚。

相互矛盾的设计和开发输入应得到解决。

组织应保留有关设计和开发输入的形成文件的信息。

8.3.4 设计和开发控制

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

8.3.4 设计和开发控制

组织应对设计和开发过程进行控制，以确保：

- a) 规定拟获得的结果；
- b) 实施评审活动，以评价设计和开发的结果满足要求的能力；
- c) 实施验证活动，以确保设计和开发输出满足输入的要求；
- d) 实施确认活动，以确保形成的产品和服务能够满足规定的使用要求或预期用途；
- e) 针对评审、验证和确认过程中确定的问题采取必要措施；
- f) 保留这些活动的形成文件的信息。

注：设计和开发的评审、验证和确认具有不同目的。根据组织的产品和服务的具体情况，可以单独或以任意组合的方式进行。

在上述情况中，确认和验证仅限于设计和开发。关于生产和服务提供的确认和验证，见8.5。

8.3.5 设计和开发输出

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

8.3.5 设计和开发输出

组织应确保设计和开发输出：

- a) 满足输入的要求；
- b) 满足后续产品和服务提供过程的需要；
- c) 包括或引用监视和测量的要求，适当时，包括接收准则；
- d) 规定产品和服务特性，这些特性对于预期目的、安全和正常提供是必需的。
- e) 在成为最终产品技术规范之前已被验证是适宜的。

组织应保留有关设计和开发输出的形成文件的信息。

注 1：鼓励组织和顾客共同验证用于预期用途的初包装材料的适合性。

注 2：设计和开发输出可包括记录（技术规范，生产程序，工程制图，工程或研究日志）和样品。

8.3.6 设计和开发变更

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

8.3.6 设计和开发变更

组织应对产品和服务在设计和开发期间以及后续所做的变更进行适当的识别、评审和控制，以确保这些变更对满足要求不会产生不利影响。

组织应保留下列方面的形成文件的信息：

- a) 设计和开发变更；
- b) 评审的结果；
- c) 变更的授权；
- d) 为防止不利影响而采取的措施。

任何影响数据提供的变更，都应报告顾客，如果组织提供了技术档案/主控文档，直接告知主管部门。

当实施变更时，因变更而影响现行的确认和文件应重新评审和修订；必要时对人员进行再培训。

注：保密的科学技术信息（组织的）可以提交给主管部门备案（如技术档案和/或主控文档）。

8.4 外部提供过程、产品和服务的控制

8.4.1 总则

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

8.4 外部提供过程、产品和服务的控制

8.4.1 总则

组织应确保外部提供的过程、产品和服务符合要求。

在下列情况下，组织应确定对外部提供的过程、产品和服务实施的控制：

- a) 外部供方的产品和服务构成组织自身的产品和服务的一部分；
- b) 外部供方代表组织直接将产品和服务提供给顾客；
- c) 组织决定由外部供方提供过程或部分过程。

组织应基于外部供方按照要求提供过程、产品或服务的能力，确定并实施对外部供方的评价、选择、绩效监视以及再评价的准则。对于这些活动和由评价引发的任何必要的措施，组织应保留形成文件的信息。

依据 8.5.2.2 中给出所需的可追溯的程度，组织应保持相关的采购信息，即文件（见 7.5.2 和 7.5.3.3）和记录（见 7.5.3.4）

如果任何质量关键的过程是外包的，组织应确保这些过程符合本国际标准的要求。

8.4.2 控制类型和程度

8.4.2.1 总则

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

8.4.2 控制类型和程度

组织应确保外部提供的过程、产品和服务不会对组织稳定地向顾客交付合格产品和服务的能力产生不利影响。

组织应：

- a) 确保外部提供的过程保持在其质量管理体系的控制之中
- b) 规定对外部供方的控制及其输出结果的控制；
- c) 考虑：
 - 1) 外部提供的过程、产品和服务对组织稳定地提供满足顾客要求和适用的法律法规要求的能力的潜在影响；
 - 2) 外部供方实施控制的有效性；
- d) 确定必要的验证或其他活动，以确保外部提供的过程、产品和服务满足要求。

8.4.2.2 与 GMP 相关的控制类型和程度的附加要求

8.4.2.2.1 组织应对下列供方进行批准：

- a) 原材料，
- b) 质量关键加工助剂，和
- c) 洁净室内使用的包装材料。

8.4.2.2.2 组织应在生产过程的任何部分外包前通知顾客。

8.4.2.2.3 所有会影响产品质量的外包服务（包括起源（原图），实验室服务，灭菌、校准服务和资格认证服务，维护，清洁，托运，虫害控制和垃圾承包商）应依据所含的风险得到控制。

8.4.2.2.4 对生产和控制初包装材料的咨询顾问应被认为是供方。

8.4.2.2.5 质量关键材料和服务的供方应得到质量部门或质量部门指定人员的批准。

8.4.2.2.6 组织应评估和记录实验室执行质量关键活动的的能力。组织应仅使用其认可的有能力进行质量关键活动的实验室。

8.4.2.2.7 如果灭菌服务是外包的，组织应确保灭菌过程符合 8.5.1.2, 8.5.1.3 和 8.5.1.4 的要求。

8.4.2.2.8 质量关键原材料来源的变更应纳入变更控制

8.4.2.2.9 购进的材料在得到批准和放行使用之前，应是物理上的或管理上的平衡。

注：在特殊环境下，如果有阻止初包装材料放行的故障安全程序，则试验中的材料可以被使用，直到这些材料的状态被确定。

8.4.2.2.10 对于质量关键材料，组织应定期验证从其供应商处收到的分析证书（CoA）、合格证书（CoC）或测试证书（CoT）上相关和/或关键信息。

注 1：这可能意味着由独立承包商在现场进行类似的测试，或对设施进行例行审计，以确保对供应商信息有高度的信心。或者，如果有正当理由，审计可以由经认证的管理体系代替。

注 2：如果组织对材料或子部件进行了至少一次特定的鉴定试验，则可以接受供应商提供的分析报告（如 CoA、CoC 或 CoT）来代替组织的此类试验。

8.4.2.2.11 验证的记录应得到保持（见 7.5.3）

8.4.2.2.12 抽样活动应按照抽样方法进行，使用为避免污染而设计的程序、设施和设备。

8.4.3 外部供方的信息

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

8.4.3 外部供方的信息

组织应确保在与外部供方沟通之前所确定的要求是充分的和适宜的。

组织应与外部供方沟通以下要求：

- a) 需提供的过程、产品和服务；
- b) 对下列内容的批准：
 - 1) 产品和服务；
 - 2) 方法、过程和设备；
 - 3) 产品和服务的放行；
- c) 能力，包括所要求的人员资格；
- d) 外部供方与组织的互动；
- e) 组织使用的对外部供方绩效的控制和监视；
- f) 组织或其顾客拟在外部供方现场实施的验证或确认活动。

8.5 生产和服务提供

8.5.1 生产和服务提供的控制

8.5.1.1 总则

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

8.5 生产和服务提供

8.5.1 生产和服务提供的控制

组织应在受控条件下进行生产和服务提供。

适用时，受控条件应包括：

- a) 可获得形成文件的信息，以规定以下内容：
 - 1) 拟生产的产品、提供的服务或进行的活动的特性；
 - 2) 拟获得的结果；
 - b) 可获得和使用适宜的监视和测量资源；
 - c) 在适当阶段实施监视和测量活动，以验证是否符合过程或输出的控制准则以及产品和服务的接收准则；
 - d) 为过程的运行使用适宜的基础设施和环境；
 - e) 配备具备能力的人员，包括所要求的资格；
 - f) 若输出结果不能由后续的监视或测量加以验证，应对生产和服务提供过程实现策划结果的能力进行确认和定期再确认；
 - g) 采取措施防止人为错误；
 - h) 实施放行、交付和交付后的活动。
- i) 对生产日期的定义应考虑所涉及的过程；
 - j) 应对标识、标签和包装操作给予特别的关注，从而提供有效控制和防止出错；
 - k) 应定义一个过程偏差管理的文件化程序[应调查质量关键的偏差并记录结果（见 7.5.3）]

8.5.1.2 与 GMP 相关的验证、鉴定和确认的附加要求

8.5.1.2.1 当设施、设备和工艺发生可能影响产品质量的较大变化时，应进行验证和/或鉴定或确认。

注 1：确认过程的变更控制是组织变更控制方针的组成部分。

注 2：关于初包装材料的验证、鉴定、确认的要求的指南见附录 D。

8.5.1.2.2 适当时，应按照与顾客的协议对一个独立的产品进行确认。

8.5.1.2.3 应记录确认的结果（见 7.5.3）。应保持确认记录直到设备、过程和产品的整个寿命期后两年，或与顾客协商的期限。

8.5.1.2.4 应在适宜的条件下进行足够数量的功能试验，从而验证质量关键过程所用软件中数据的可追溯性、传递性、准确度和保持性。为了检查数据或记录的可追溯性、传递精度和保持性，应对系统进行检查，比如用引入正确和不正确数据的方法。

8.5.1.2.5 应记录这些试验和检查的结果（见 7.5.3）。

8.5.1.2.6 电子数据应得到保护，防止丢失和意外损坏，并以允许更新的方式存在；若无法达到以上要求时，应保留复印件直到设备报废后两年的期限，或与顾客协商的期限（见 7.5.3.5）。

注：关于数据保护、管理和软件确认方面的更多内容，详见 IEC 60601-1, the GAMP（生产自动化管理规范）指南，和 US/FDA 的联邦法规汇编 21，第 11 部分。

8.5.1.2.7 组织应识别其操作中的质量关键过程，即那些对初包装材料的质量有影响的过程。当过程的输出结果无法由后续的监视或测量进行验证时，该类过程的控制应通过确认进行证实并形成文件。

8.5.1.2.8 应通过风险评定确定质量关键过程以及控制这些过程所必须进行的确认工作的程度。应针对产品质量特性进行风险分析。

8.5.1.2.9 应根据文件化的风险评估对用于初包装材料生产的设备，公用系统和设施应进行确认或鉴定/验证。

8.5.1.2.10 应对自动检测设备（如：100%照相检测系统和条码阅读器）进行定期的、有记录的挑战性试验，以验证其功能的持续有效性。

8.5.1.2.11 适当时，用来确定质量关键初始材料、中间/过程中或最终产品接受与否的试验设备应进行校准和附加的鉴定试验。

8.5.1.3 产品洁净度和污染控制

8.5.1.3.1 组织应建立并保持形成文件的初包装材料的洁净度要求和防止设备或产品污染的程序。

应评估任何可能危及患者安全的材料或加工助剂相关的潜在风险，如传播性海绵状脑病（TSE）。

8.5.1.3.2 洁净区内或控制区的所有生产过程，包括环境控制、生产、过程中控制和初包装材料的包装应符合规定的区域条件和操作指标。洁净室应有气闸。

8.5.1.3.3 在受控的环境条件中的生产过程应由顾客和组织协商。（另见 9.1.2）

8.5.1.3.4 下列情况下组织应对初包装材料建立形成文件的洁净度要求：

- a) 当初包装材料灭菌前和/或使用前由组织清洗；
- b) 当初包装材料是非无菌供应，使用中洁净度又很重要时；
- c) 当制造中加工助剂从产品上被除去时。

8.5.1.3.5 贮存容器及其所属歧管，灌装和排放管线应得到标识。

8.5.1.3.6 对大容量容器/筒的装卸之前应特别给予注意（如标识、安全性，洁净度）。

8.5.1.3.7 搬运/转移容器应清洁，不易造成颗粒污染。对于与产品接触的包装材料，应进行遮盖或适当密封。

8.5.1.3.8 应建立书面的初包装材料制造用设备的清洁程序。清洁设备的记录对于初包装材料的生产很关键，应予以保持（见 7.5.3）。

8.5.1.3.9 生产设备/区域应按内容和清洁状态进行标识。

8.5.1.3.10 在某些材料（如玻璃、铝、纸、热塑性塑料）的制造过程中，再加工材料的加入是固有的。再加工参数应确定并与客户达成一致。（另见 9.1.2）

8.5.1.3.11 除非与客户达成一致，初包装材料中应不使用重新粉碎后再使用的热塑性材料。（另见 9.1.2）

8.5.1.3.12 应在不同批次之间有一个产线清场检查，以便全面清除下一操作中不需要的材料和文件。应对清场活动进行记录（见 7.5.3）。

注：例如，用于在加工过程中存放起始材料的可重复使用的搬运/转移容器在装载不同材料之前要进行文件化的洁净度检查，以避免交叉污染。

8.5.1.3.13 部分简化的产线清场或旨在减少准备时间而设计的自动转换系统和不允许全面产线清场时应进行文件化的风险评估，并在受控条件下进行操作，以确保产品质量。

8.5.1.3.14 托盘应采用与正在搬运、采购和控制的产品相适应的材料制成，以降低污染风险。

注：木质托盘可能因其他托盘处理中使用的任何化学品的迁移而受到污染。

8.5.1.4 无菌初包装材料的特殊要求

8.5.1.4.1 组织应保持对每个灭菌批所采用的灭菌过程的参数的记录（见 7.5.3）。灭菌记录应可追溯到每批初包装材料。

8.5.1.4.2 如果需要灭菌，组织应建立形成文件的灭菌过程确认程序。灭菌过程确认应在初次使用前进行，并定期进行再确认。灭菌过程确认结果的记录应予以保持（见 7.5.3）。

见 ISO 11135, ISO 11137-1 或 ISO 11137-2.

8.5.1.4.3 如果需要灭菌，组织应将初包装材料置于经确认的灭菌过程中，并记录灭菌过程的所有控制参数。如果灭菌过程是外包的，组织应确保灭菌过程符合本文件的适当要求。

见 ISO 14937。

8.5.2 标识和可追溯性

8.5.2.1 总则

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

8.5.2 标识和可追溯性

需要时，组织应采用适当的方法识别输出，以确保产品和服务合格。

组织应在生产和服务提供的整个过程中按照监视和测量要求识别输出状态。

当有可追溯要求时，组织应控制输出的唯一性标识，并应保留所需的形成文件的信息以实现可追溯。

8.5.2.2 与 GMP 相关的附加要求

8.5.2.2.1 组织应建立并保持从源头到产品实现的所有生产材料的追溯体系，根据风险评估确定所需的程度和记录（见 7.5.3、10.2.3 和 10.3）。

8.5.2.2.2 批生产记录应使用唯一的批或标识编号进行标识。

8.5.2.2.3 应保留质量关键设备的记录（见 7.5.3）。这些记录还应包括生产操作中的清洁和维护活动。维护活动应形成文件，并可追溯至一个特定的生产操作或设备组件。

8.5.2.2.4 组织应建立和保持形成文件的程序，以确保返回给组织的初包装材料（如再加工使达到规定的要求）得到标识并始终与正常生产的产品相区别。

8.5.2.2.5 为了降低材料、中间体和成品之间交叉污染的风险，应根据风险评估采用适当的方法将其隔离，例如物理隔离、标签、条形码、电子位置。

8.5.3 顾客或外部供方的财产

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

8.5.3 顾客或外部供方的财产

组织应爱护在组织控制下或组织使用的顾客或外部供方的财产。

对组织使用的或构成产品和服务一部分的顾客和外部供方财产，组织应予以识别、验证、保护和防护。

若顾客或外部供方财产发生丢失、损坏或发现不适用情况，组织应向顾客或外部供方报告，并保留所发生情况的形成文件的信息。

注：顾客或外部供方的财产可能包括材料、零部件、工具和设备以及场所、知识产权和个人资料。

8.5.4 防护

8.5.4.1 总则

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

8.5.4 防护

组织应在生产和服务提供期间对输出进行必要的防护，以确保符合要求。

注：防护可包括标识、处置、污染控制、包装、储存、传输或运输以及保护。

8.5.4.2 与 GMP 相关的附加要求

8.5.4.2.1 组织应建立和保持一套对有限保质期或需要特殊储存条件的产品的控制体系。应控制和记录此类特殊储存条件（见 7.5.3）。保质期应当进行论证。

8.5.4.2.2 产品应明确标识、隔离和安全储存，并防止外来物质或污染。用于生产和包装产品的包装应是清洁的和适宜的。交货应附有配套的文件。交付文件应具体到批次。

8.5.4.2.3 如果重复使用包装容器，应移除或损坏先前的标签。容器应按照形成文件的程序进行清洁或验证其是清洁的。

8.5.4.2.4 初包装材料的任何特殊运输或储存条件应在标签上标识出来并得到遵循。

8.5.5 交付后活动

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

8.5.5 交付后活动

组织应满足与产品和服务相关的交付后活动的要求。

在确定所要求的交付后活动的覆盖范围和程度时，组织应考虑：

- a) 法律法规要求；
- b) 与产品和服务相关的潜在不良的后果；
- c) 产品和服务的性质、用途和预期寿命；
- d) 顾客要求；
- e) 顾客反馈。

注：交付后活动可包括保证条款所规定的措施、合同义务（如维护服务）、附加服务（如回收或最终处置等）。

8.5.6 变更控制

8.5.6.1 总则

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

8.5.6 变更控制

组织应对生产和服务提供的变更进行必要的评审和控制，以确保持续地符合要求。

组织应保留形成文件的信息，包括有关变更评审结果、授权进行变更的人员以及根据评审所采取的必要措施。

8.5.6.2 与 GMP 相关的附加要求

8.5.6.2.1 组织应为有效的变更控制体系建立并运行一个形成文件的程序，包括对与所有可能对所提供产品的质量产生潜在影响的变更计划相关的风险的评价。

8.5.6.2.2 对产品质量变更的评价应确定是否需要确认或再确认。

8.5.6.2.3 组织的变更控制程序应确保生成支持数据，以证实变更将产生符合批准的质量和安全管理规范要求的产品的。

8.5.6.2.4 规定的职能部门有批准变更的职责和权限。批准的变更应以受控的方式实施。

8.6 产品和服务的放行

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

8.6 产品和服务的放行

组织应在适当阶段实施策划的安排，以验证产品和服务的要求已被满足。

除非得到有关授权人员的批准，适用时得到顾客的批准，否则在策划的安排已圆满完成之前，不应向顾客放行产品和交付服务。

组织应保留有关产品和服务放行的形成文件的信息。形成文件的信息应包括：

- a) 符合接收准则的证据；
- b) 可追溯到授权放行人员的信息。

8.7 不合格输出的控制

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

8.7.1 组织应确保对不符合要求的输出进行识别和控制，以防止非预期的使用或交付。

组织应根据不合格的性质及其对产品和服务符合性的影响采取适当措施。这也适用于在产品交付之后，以及在服务提供期间或之后发现的不合格产品和服务。

组织应通过下列一种或几种途径处置不合格输出：

- a) 纠正；
- b) 隔离、限制、退货或暂停对产品和服务的提供；
- c) 告知顾客；
- d) 获得让步接收的授权。

对不合格输出进行纠正之后应验证其是否符合要求。

8.7.2 组织应保留下列形成文件的信息：

- a) 描述不合格；
- b) 描述所采取的措施；
- c) 描述获得的让步；
- d) 识别处置不合格的授权。

9 绩效评价

9.1 监视、测量、分析和评价

9.1.1 总则

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

9 绩效评价

9.1 监视、测量、分析和评价

9.1.1 总则

组织应确定：

- a) 需要监视和测量什么；
- b) 需要什么方法进行监视、测量、分析和评价，以确保结果有效；
- c) 何时实施监视和测量；
- d) 何时对监视和测量的结果进行分析和评价。

组织应评价质量管理体系的绩效和有效性。

组织应保留适当的形成文件的信息，以作为结果的证据。

9.1.2 顾客满意

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

9.1.2 顾客满意

组织应监视顾客对其需求和期望已得到满足的程度的感受。组织应确定获取、监视和评审该信息的方法。

注：监视顾客感受的例子可包括顾客调查、顾客对交付产品或服务的反馈、顾客座谈、市场占有率分析、顾客赞扬、担保索赔和经销商报告。

9.1.3 分析与评价

9.1.3.1 总则

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

9.1.3 分析与评价

组织应分析和评价通过监视和测量获得的适当的数据和信息。

应利用分析结果评价：

- a) 产品和服务的符合性；
- b) 顾客满意程度；
- c) 质量管理体系的绩效和有效性；
- d) 策划是否得到有效实施；
- e) 针对风险和机遇所采取措施的有效性；
- f) 外部供方的绩效；
- g) 质量管理体系改进的需求。

注：数据分析方法可包括统计技术。

质量部门应确保质量关键的偏差得到调查，解决并形成文件。

组织应建立并保持形成文件的程序，包括数据分析的要求，用以识别不合格品或其他质量问题的现有或潜在原因。

9.1.3.2 OOS 结果调查

应按照形成文件的程序和记录结果（见 7.5.3）对任何超出技术规范（OOS）的结果进行调查。

9.1.3.3 进厂检验和试验

应建立并保持所用全部材料的要求。进厂材料应得到检验或按规定的要求进行验证。

9.1.3.4 过程中控制

9.1.3.4.1 组织应按照形成文件的程序的要求在加工过程中对产品进行检验和试验。

9.1.3.4.2 应规定取样程序，确保样品对于被评定的过程具有代表性。如果样品被移至一个单独的试验场所，不应再回到生产区中。

9.1.3.4.3 应在设备故障或能使过程停止的临时中断发生之后，进行附加的过程中控制。

9.1.3.5 批放行

组织应实施组织用于产品批量放行的批准程序。

注 1：批量放行前的装运可根据客户协议进行。

如果要求进行最终检验，则应在批量放行前完成。应规定取样程序，确保样品对于被评估的批次具有代表性。如果样品被移至一个单独的试验场所，不应再回到生产区中。

应对批文件进行审查，以便放行批次。

注 2：最终检验可能不包括基于控制系统和控制策略的所有技术规格要求的参数。

9.1.3.6 留样

应按照组织和/或顾客的要求进行留样。

9.1.3.7 工艺数据

当顾客或其代表要求时，应提供与产品有关的生产和控制数据（不包括组织保密的知识产权），以验证生产过程、过程中和最终控制和试验设备符合要求。

9.2 内部审核

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

9.2 内部审核

9.2.1 组织应按照策划的时间间隔进行内部审核，以提供有关质量管理体系的下列信息：

- a) 是否符合：
 - 1) 组织自身的质量管理体系要求；
 - 2) 本国际标准的要求。
- b) 是否得到有效的实施和保持。

9.2.2 组织应：

- a) 依据根据有关过程的重要性、对组织产生影响的变化和以往的审核结果，策划、制定、实施和保持审核方案，审核方案包括频次、方法、职责、策划要求和报告；
- b) 规定每次审核的审核准则和范围；
- c) 选择审核员并实施审核，以确保审核过程客观公正；
- d) 确保将审核结果报告给相关管理者；
- e) 及时采取适当的纠正和纠正措施；
- f) 保留形成文件的信息，作为实施审核方案以及审核结果的证据。

注：相关指南见 ISO 19011。

9.3 管理评审

9.3.1 总则

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

9.3 管理评审

9.3.1 总则

最高管理者应按照策划的时间间隔对组织的质量管理体系进行评审，以确保其持续的适宜性、充分性和有效性，并与组织的战略方向保持一致。

9.3.2 管理评审输入

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

9.3.2 管理评审输入

策划和实施管理评审时应考虑下列内容：

- a) 以往管理评审所采取措施的情况；
- b) 与质量管理体系相关的内外部因素的变化；
- c) 下列有关质量管理体系绩效和有效性的信息，包括其趋势：
 - 1) 顾客满意和有关相关方的反馈；
 - 2) 质量目标的实现程度；
 - 3) 过程绩效以及产品和服务的合格情况；
 - 4) 不合格以及纠正措施；
 - 5) 监视和测量结果；
 - 6) 审核结果；
 - 7) 外部供方的绩效。
- d) 资源的充分性；
- e) 应对风险和机遇所采取措施的有效性（见 6.1）；
- f) 改进的机会；
- g) 培训的有效性。

9.3.3 管理评审输出

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

9.3.3 管理评审输出

管理评审的输出应包括与下列事项相关的决定和措施：

- a) 改进的机会；
- b) 质量管理体系所需的变更；
- c) 资源需求；
- d) 培训需求。

组织应保留形成文件的信息，作为管理评审结果的证据。

10 改进

10.1 总则

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

10 改进

10.1 总则

组织应确定和选择改进机会，并采取必要措施，以满足顾客要求和增强顾客满意。这应包括：

- a) 改进产品和服务，以满足要求并应对未来的需求和期望；
- b) 纠正、预防或减少不利影响；
- c) 改进质量管理体系的绩效和有效性。

注：改进的例子可包括纠正、纠正措施、持续改进、突变性变革、创新和重组。

10.2 不合格和纠正措施

ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求

10.2 不合格和纠正措施

10.2.1 当出现不合格时，包括来自投诉的不合格，组织应：

- a) 对不合格做出应对，并在适用时：
 - 1) 采取措施予以控制和纠正不合格；
 - 2) 处置后果。
 - b) 通过下列活动，评价是否需要采取措施，以消除产生不合格的原因，避免其再次发生或者在其他场合发生：
 - 1) 评审和分析不合格；
 - 2) 确定不合格的原因；
 - 3) 确定是否存在或可能发生类似的不合格。
 - c) 实施所需的措施；
 - d) 评审所采取的纠正措施的有效性；
 - e) 需要时，更新在策划期间确定的风险和机遇；
 - f) 需要时，变更质量管理体系。
- 纠正措施应与不合格所产生的影响相适应。

注：关于附加的GMP要求，见10.2.3

组织应保留形成文件的信息，作为下列事项的证据：

- a) 不合格的性质以及随后所采取的措施；
- b) 纠正措施的结果。

10.2.3 以下与 GMP 相关的附加要求适用于不合格和纠正措施。

- a) 对不合格的材料或产品，在确定纠正措施或其他措施之前，应进行隔离。当考虑通过返工或修复进行纠正时，应对返工对产品的任何不良影响进行风险评估并记录（见 7.5.3 和 8.5.1）。
- b) 返工和/或修复应按照一个由质量部门批准过的形成文件的程序进行。如果有规定要求，则应与客户商定返工程序。
- c) 如果初包装材料是在洁净室条件下生产的，则应在相同条件下进行任何返工。
- d) 任何不合格品的放行建议应由顾客批准并形成文件的让步。
- e) 拒收的初包装材料应按照形成文件的程序进行处理或销毁。
- f) 组织应建立并保持形成文件的数据分析程序，用以识别不合格品或其他质量问题的现有或潜在原因。
- g) 组织应及时调查所有顾客投诉，并将所确定的纠正措施与所有生产及生产相关的部门进行沟通。措施应尽快按照商定的时间表得到实施；应保持调查的记录（见 7.5.3）。
- h) 顾客投诉没有形成纠正措施和/或预防措施应进行论证并记录（见 7.5.3）。

10.3 持续改进**ISO 9001:2015,质量管理体系 — 要求****10.3 持续改进**

组织应持续改进质量管理体系的适宜性、充分性和有效性。

组织应考虑分析和评价的结果以及管理评审的输出，以确定是否存在需求或机遇，这些需求或机遇应作为持续改进的一部分加以应对。

作为持续改进的一部分而提出的变更应进行风险管理。