

FDA 检查员指导手册

FDA 检查员指导手册

原料药生产检查(药品质量保证)

目 录

现场检查报告要求	55	第 I 部分
背景	56	第 II 部分
实施	57	第 III 部分
检查	58	第 IV 部分
分析	63	第 V 部分
法规/行政策略	65	第 VI 部分
参考资料，附件和联系接触方式	68	第 VII 部分
中心的职责	69	附件
A	69	附件
B	72	

现场检查报告要求

工艺专论报告

在 API 检查时，要使用下列的分类进行报告所检查的工艺情况 1(Non Sterile API by Chemical Synthesis CSN 化学合成非无菌原料 CSN 2(Sterile API by Chemical Synthesis CSS 化学合成无菌原料药 CSS 3(Non Sterile API by Fermentation CFN 发酵生产的非无菌原料 CFN 4(Sterile API by Fermentation CFS 发酵生产的无菌原料 CFS 5(Plant/Animal Extraction API CEX 植物/动物提取原料药 CEX 6(Biotechnology API CBI 生物技术生产的原料药 CBI)。

第 I 部分, 背景 至八十年代后期以来，美国食品与药品管理局以强化了其对原料药(API)生产企业的检查内容。从部分方面来说，这归咎于对原料药质量在制剂的质量、效力、和安全方面所起的重要作用认识的提高。例如，在配制成固体口服制剂，混悬剂和局部用药时原料药的化学特性会对制剂的溶出度/生物利用度产生不利影响。另外，原料中的少量没有鉴别出的杂质或其特性未知的杂质会给病人造成的严重不良反应。FDA 长期以来一直认为，收载在制剂药品生产质量管理规范规定(21 CFR 210 and 211)中的 CGMP 概念对原料药生产工艺同样有效。这些概念包括，与其他一起，产品质量是生产出来的，雇佣能够胜任和经过培训的员工，建立适宜的书面程序和管理规定，建立一套在线测试和产品测试系统，工艺验证，和保证原料药在预期的使用期内质量稳定。FDA 在 1991 年出版的化学原料药检查指南，在 1994 年经过少量的编辑变化，包含有原料药生产的 GMP/验证概念应用和范围方面的基本指南，并包含了 FDA 对杂质和杂质专论方面的要求。在对国内和国外原料药进行检查时均必须使用该指南，以促进检查的一致性和均一性。目前，FDA 希望生产企业在 API 生产的全过程实施 CGMP，即从起始原料的使用开始，到对原料药质量和纯度产生影响的 key 工艺步骤的验证。该方法认为所需的控制方法完全依赖于实际的生产工艺且随着合成步骤从早期的中间阶段向最终分离和纯化步骤的

延伸控制水平也在不断加强。该方法允许依据工艺本身(即, 化学合成工艺和发酵工艺)及特殊工艺步骤的风险性和关键性采取适宜水平的控制方法。 该一控制所有步骤, 验证关键工艺步骤 方法包含在 FDA 的《原料药制造, 加工和储存指南》草案内, 其在 1996 年 9 月 20 日公布供公众讨论。后者可以从 CDER 的网站下载。

第 II 部分实施 目的:该符合性程序的主要目的是为对国内和国外各类原料药生产企业的检查提供一份综合性的 CGMP 检查指南。 程序的管理指导: 该程序仅适用于用于制剂的原料药。原料的定义是任何用于制剂中的物质且当用于制剂生产, 加工或包装时, 它成为其中的一种有效成分。虽然, FDA 一直用 bulk pharmaceutical chemicals 和 bulk drug substances 来描述这些原料, FDA 现已意识到—active pharmaceutical ingredient 这个词汇在国际上得到认同。从这点上来看为了更清晰, FDA 在本符合性程序中采用—active pharmaceutical ingredient 这个词。 国内所有药品生产设施的拥有者或经营者, 包括 APIs, 无一例外的谁都要遵守联邦食品, 药品和化妆品法案 510(g) 部分的管制, 作为补充, 或者按照 21 CFR 207.10 的要求进行注册并呈报所进行商业化销售的所有药品清单。对外国的药品生产商不要求进行注册, 虽然也要求他们列出所进口的或向美国进口的药品的清单。在对外国药品制造商列出药品清单的其他信息请参阅 21 CFR 207.40。 虽然, 现行的药品生产质量管理规范(CGMP)规定, 21 CFR 210 和 211, 不适用与 API, 原料药必须符合联邦大法典 501(a)(2)(B) 部分的要求, 即所有的药品均应按照现行药品生产质量管理规范生产。在符合联邦大法典方面, 原料药和制剂没有区别, 其中任一个不符合 CGMP 要求都被视为违背联邦大法典。因此, 在本文件中, CGMP 指的是后者, 而不是 21 CFR 210 和 211。例外: 本程序不适用于无菌原料药的灭菌和无菌加工过程, 这些过程受符合性程序 7356.002A, 无菌工艺检查的管理。FDA 一直将无菌原料药视同制剂管理, 并要求其遵守制剂的

CGMP 规定 (21 CFR 210 和 211), 理由是他们在不需进一步纯化和处理的情况下, 在无菌条件下进行分装以后就成了制剂。

第 III 部分, 检查 对原料药生产企业的检查, 不论是国内还是国外, 都应该由在发酵, 化学合成, DNA 重组和其它生物技术生产方法受过专门教育和/或培训的有经验的检查员来进行。建议在 API 检查中配备化学家或微生物学家, 特别是在评估实验室操作 (如, 分析方法评估, 分析数据, 实验室检测方法和仪器方面), 建立杂质专论的分析方法分析, 发酵生产工艺, 复杂的多步骤化学合成工艺。从事 API 检查的检查员应指导原料药生产与制剂生产有本质的区别。API 通常通过化学合成, DNA 重组技术, 发酵, 酶促反应, 由天然材料中提取, 或上述方法的结合而生产出来的。API 的生产典型的特征是通过不同的化学, 物理和生物处理步骤使起始原料和中间体发生重大改变。纯化是其最终目的。与此相反, 制剂是由原料药配制而成的, 其中的原料药通常受到制剂厂家某种程度的质量控制。最重要的一点是, 制剂生产工艺不包括典型的纯化步骤。因此, 原料生产中所用到的生产和质量控制以及他们在整个工艺过程中的应用 (即, 控制的严格程度, 书面指令, 过程控制, 取样, 测试, 监测和在早期步骤及分离和纯化阶段用到的文件) 与在制剂生产厂所见到的是有很多不同的。然而, 这种不同只是仅仅反应出生产工艺的不同, 而不是说这两类产品在执行 GMP 的重要性方面的固有区别。因为, 原料药生产企业经常被制剂生产者引用, 每一次检查都应尽可能多的覆盖 API 的生产工艺。这一策略会最大效率的利用 FDA 的资源并可避免对同一个生产厂重复检查, 这样可以覆盖在随后的申请中所引用的不同的 API 类型。因次, 随着本符合性程序的修订版的生效, 对所有 API 生产企业的检查, 不论它们是如何生产的, 都应是一对符合 GMP 情况进行确认的检查。检查应覆盖所指定的特殊的 API 检查及在过去两年没有检查到的 API。对外国 API 企业来说, 检查员应仅检查准备在美国上市或已经在美国上市的原料药部分。所选择的 API 范围应包括在制剂申请中引用的那些原料, 他们应是

有重要治疗价值的，将用于注射剂中的，难以生产的，或那些有符合性方面问题记录的。然而，这并不阻止选择治疗价值较低的原料药来评估特殊的 API 工艺，也不限定对该企业的检查深度。进行 API 检查的检查员应该知道本程序第 II 部分所述的通用检查策略。考虑到 API 企业的大小不同，操作的多样性，及质量保证系统，检查员应该仔细的计划对每个企业的检查计划。应特别关注位于发展中国家的 API 生产企业。API 生产中存在于组分，工艺用水和溶剂中的杂质和污染或被带到原料药中去，而且不论是由 API 生产者还是制剂生产者进行的测试均不能检测到。在检查中，检查员应评估用于提取和纯化工序的工艺用水和溶剂质量，该企业防止 API 污染/交叉污染的方法，控制杂质的方法，和为每一个 API 工艺建立完整的杂质专论的程序和测试方法。这些内容的详细部分在 FDA1991 年 9 月出版的化学原料药检查指南及其附件 A 中。在检查中，检查员应审查去年所生产的批以确定不仅那些被放行的，还应有所有的被拒绝批的情况。还应检查该企业关于 API 再加工和重新加工的政策。有些批号一开始是药用级，后来又变成技术级。这可能预示着已验证的工艺存在问题。另外，也因对设备清洁验证进行审核以确保企业能把杂质，微生物污染，和内毒素去除到用该原料所做的制剂是注射剂或液体口服制剂时可以接受的水平。对批准前的检查来说，可以参阅 CP 7346.832 中提供的指南，批准前检查/调查，并评估制剂申请和 DMF 中数据的真实性和准确性。按照引用两个符合性程序中的适宜程序分配代码(PACs)报告检查时间，同时应以每个程序的覆盖范围为基础。国外药品检查程序中的变更从 97 年开始，为使得符合性检查过程合理化，CDER 同意对国外药品检查程序做几处变更。紧急和调查行动处(ORO/DEIO)将继续同外国政府一起制定国外检查计划，为检查组做旅行安排，解决后勤方面的问题。然而，新的程序对处理外国企业对 FD-483 的回复，呈报现场检查报告，和评论外国企业对 FD-483 的回复是有效的。检查员应指导外国企业将 FD-483 的书面回复原件直接交给 CDER 的符合性办公室，同时给检查组组长一份复印件。文件的回复应

交到以下地址: Food and Drug Administration Foreign Inspection Team, HFD-322 Division of Manufacturing and Product Quality Center for Drug Evaluation and Research 7520 Standish Place Rockville, Maryland 20855-2737 检查员和分析员应该将关于外国企业对 FD-483 回复的评论直接交到 CDER 的国外检查组 (FIT)。在相关的地区办公室审查并认可后, 所有的国外检查现场报告 (EIRs) 将立即送至 FIT 供评审和最后分类。FIT 将继续向外国企业签发警告信, 无标题信件和其它信件。FIT 也会建议自动延迟外国企业/产品, 向评审单位提供建议, 适宜时, 并要求跟踪检查。

检查 参阅 1991 年 9 月 FDA 的化学原料药检查指南, (1994 年修订) 以熟悉进行 API 检查时应考虑不同的区域和原料药品种。本符合性程序的附件 A 是对 API 检查中所覆盖的区域总结。请将该附件复印在检查中带着。同时获取一份该制剂申请和/或药品主文件 (DMF) 的复印件, 在可以时, 在开始检查前审阅这些文件。 根据规定 (见 21 CFR 314.440), 需要该申请的第三份复印件, 增补材料和年度报告, 国内企业可直接将这些复印件呈报给起所属地区的 FDAS 办公室。要求外国申请人将这些申请材料复印件呈报给接收第一和第二份复印件的 FDA 总部的同一个部门。这使得在开始对外国企业检查前从 DEIO 处能找到这些文件。 检查人应审核所有获得的资料, 包括前次检查资料, FD-483 和回复, 所有的警告信, 该企业符合性历史, 样品分析结果, 顾客投诉, 产品召回等, 为检查做好准备。对国内检查而言, 可以从每个区域办公室的批准前监督处 (PAMs) 获得这类信息。对国外检查而言, 可以从 DEIO 或 FIT 处获得该资料。 检查员和化学家应熟悉其它建议的参考资料包括: 行业指南草案, 原料药的生产, 加工和储存; USP <1086> 法定物质中的杂质; 在测试外来物质和杂质方法上最近的变更。另外, 化学家还应与法律化学中心 (FCC) 接洽以确定应抽取那种 API 样品, 以避免在不同次的检查间抽取重复的样品。 检查员还应向 CDER 的案例办公室咨询以澄清所分配的任务以确保了解该企业以前的不足之

处。在检查中，应确认该企业在纠正问题方面所做的承诺和改进是有效的。假如在检查中，已确定该企业已经解决了所有不足之处，应将该信息输进 CARS 计算机系统。应对每个原料药生产企业所进行的检查中，要进行的产品和工艺一对符合 GMP 情况进行确认的检查^{II}。另外，应尽可能的包括过去两年没有检查到的 API 过程。而且，一旦区域分局接到关于某企业生产有关 API 质量的负面信息，应进行深入的检查，包括对相关系统和工艺的检查。将现在的运行情况与前次检查的现场检查报告 (EIR) 相比较，以确定该企业是否对工艺进行了变更。并且将现在的运行情况与 DMF 中或制剂申请中所陈述的相比较以确定该企业是否遵守了对 FDA 的承诺。

1. 在检查中，以下这些发现是扩大检查范围的充分理由：a. 由于 API 工艺或生产线的改变，产生了轻的交叉污染的可能。包括在同一设备和或设施内加工数种治疗作用不同的 API。b. 新技术，新设备，或新设施的运用。c. 在 DMF 或申请中没有引用的，最近在起始原料，中间体，设备，设施，支持系统，加工步骤，包装材料，和计算机软件方面的变更。

2. 确认最大批量没有超过该企业混合机的最大工作容积。

3. 审核该企业的顾客投诉文档和类型；企业内部拒绝或返工/重加工的 API 批的记录是否是有问题；查找该企业在工艺，系统和管理方面的弱点。

4. 调查各种原因的 API 退货。确定该企业是否对退货进行了调查，以找出这些 API 是否是不符合质量标准或受到了污染。而且，确定退货最终的处理方法，即，是否是再加工了还是报废了。

5. 如果所开展的检查是由于该企业被一份制剂申请 (NDA, ANDA, AADA) 引用为 API 供应商，应结合申请中的和/或 DMF 文件中的承诺评估运行情况。而且，要确认申请中的和/或 DMF 文件中的数据的真实性和准确性。

6. 获取一份所检查的原料药工艺的杂质专论复印件，并将其与 DMF 中所呈报的杂质专论相比较。

API 现场检查报告必须包括：

1. 该企业和任何附属公司的历史

2. 接收 FDA 信件责任人的名字，头衔和完整的邮件投寄地址。

3. 所生产的 API 目录，包括每种原料的生产工艺类别(如，非无菌化学合成，发酵，自然产物中提取等)。

4. 对外国 API 生产者，该企业美国代理和/或进口商/经销商的名称，头衔，完整的邮件投寄地址，电话和传真号码。

5. 对外国 API 生产者，应报告过去三年进口到美国的所有原料药，它们的经销人，向这些经销人运送的数量和频次的估计值。

6. 对所检查的区域/工艺的描述(即，检查了那些区域，系统和工艺，与谁见了面，在检查时正在进行什么生产活动)。

7. 对该企业所有非药品生产活动的描述，如，在处理杀虫剂或其它有毒的化学物质。如果在同一厂房内和或设备内加工了非药品，报告该企业所采取的防止或减少交叉污染可能措施。

8. 对所有 API 微粉或粉碎操作的描述，不论是企业自己进行的还是由合同微粉商进行的。全面描述该企业采取的防止或减少潜在的交叉污染的措施。在对合同微粉商检查时，要获得一份完整的所有微粉化原料药的清单并报告这些原料的来源(拥有者)。

9. 该公司经过验证的工艺验证方案的复印件。报告所有验证努力的状况。如果没有完成，应获取并上报显示何时工艺验证能够完成的书面时间表。

10. 按照调查运行手册的要求报告所有的不良发现。

取样：

1. 应收集原料药的样品供法律化学中心 FCC (HFR-MA500) 和东北区域实验室 (NRL) 检验。这些样品不应与制剂批准前的符合性检查程序 CP 7346.832 取得的原料药相混淆。取 3 个批次，每批次各两份。根据成本，每份应有 25-50g。随样品应附有下列文件：API 生产流程图和生产工艺的简要描述。该原料药的物料安全数据表—每批应有一份检验证书 (COA)，另外，还要对生成该检验证书的计算机系统的描述以及该企业采取的能避免员工误操作保证计算机数据完整性的预防措施。一份可能的/已确定的杂质专论及所采用的方法。分析方法(如果检查牵涉到一个新的化学单体的话)。

2. 在进行国外检查阶段，对检查员来说采集所需的样品通常是很难的。如果采集不到样品，检查员应指定所要采集的样品批号，并要求生产商取样后将样品和附带的记录直接寄给 FCC。FCC 会出一份带注释的采集报告并将副本和记录复印件交给 NRL。也会给检查组组长发一份上诉信息的复印件。

3. 当收集用于分析的样品时，应保护其免受微量的污染。在所有情况下，均避免使用金属取样匙。用一个塑料容器和封口材料取样并提交一个空的容器作为空白样，如果使用了塑料取样匙，也上交一个未用过的取样匙作为空白样。用样品编号，产品名称和批号，生产者，日期和取样人标识样品。在取样过程中要戴一次性的没有滑石粉的聚乙烯手套。最佳的取样方法是直接取样，并在取完一个样品时更换手套。

4. 应建立一个贴签/容器法律数据库，在对外国企业检查时应获得下列信息。用企业的名称，中心档案号 (CF Number)，和街道地址并将其送至 *FDA/FCC, Bulk Drug Group, HFR-MA500, 1141 Central Pkwy., Cincinnati, Ohio 45202.* a. 电话和传真号码 b. 联系人与头衔 c. 编号/批号系统的解释 d. 列出过去三年所生产的每批 API 的实际数量。解释批号 (batch number) 和编号 (lot number) 之间的任何不同之处。该记录应能反应出所生产的总产量和运到美国的批量。e. 描述准备销往

美国的原料药的包装系统，如果易得的话应呈交样品。因为各国间的包装是不同的。

1)描述容器的尺寸或给其拍照。如果容器是塑料的，列出其颜色。该容器的底和盖是什么成分的。

2)描述封口系统的尺寸或给其拍照。如果盖子是用封条密封的吗,如果是，简要公司代码描述简要描述盖子，且其是否由独特的标识符号。某些公司在铅封上有可见的产品和/或公司代码。

3)简要描述内包材或给其拍照(双层或单层塑料袋)及内层袋的封口方式。

4)如果容易得到的话，对每一种出口的 API 提供一份实际标签的样张。自 1991 年以来该标签设计有变更吗,如果有变更，简要描述。该贴签或包装含有任何独特的标识吗(即内含的水印)注:在检查时应对条款(4.) (a - d)进行确认。然而，除非该企业已准备了(4.) (e)所需的资料的总结报告，否则，在检查结束前是不可能获得该数据的。对条款(4.) (f)和其他条款可能都一样。如果是这样，给该企业一份附件 B 的复印件，并要求其负责人承诺什么时候能将该资料交给 FCC。建议使用特快专递。

5. 收集在检查中遇到的任何可疑的劣药和标识贴错的样品已对其加以证实。收集被怀疑鉴别，含量，分解，污染和/或贴签方面存在问题的实物样品。

6. 在对国外企业的检查中，收集 API 生产商所用的非美国药典方法的检验方法的复印件。我们还没有接受其他国家的药典标准。

7. 如果怀疑受到交叉污染，采集该 API 样品及怀疑是污染物的物料的样品。随同样品采集报告(C/R)附上对怀疑的污染途径、污染可能发生的机理描述。在采集和结束后应采取措施，保护用于支持交叉污染的证据样品免受污染。

第 IV 部分, 分析 分析实验室

1. 常规的化学分析, ,对在 PACs 56002F, 52R806, 56008A, 和 56008H 要求采集的样品, 按照适用的符合性程序中的支持性实验室指南和 ORA 工作计划进行。

2. 常规的微生物监测, ,对在 56002F 和 56008A 规定下采集的样品, 按照适用的符合性程序中的支持性实验室指南和 ORA 工作计划进行。目前的实验室是 ATL, MIN, NYK, DEN 和 SAN.*

3. 质谱化学交叉污染分析, NRL, DAL, SRL, DET, DEN, 和 LOS。无质谱的实验室应要求其自己的地方质谱实验室和/或现场科学处 (HFC-140) 确定用于测定该污染的适宜的 MS 实验室。

4. 抗生素分析 a. 用平板法测定青霉素:段落 2 所列的所有实验室(微生物测试) b. 其它基于微生物法的抗生素分析 c. 化学分析

5. 生物测定法(如胰岛素和肝磷脂测试):, 研究和测试处 (HFD-470)

6. API 专论分析:药品的质量检验 (PAC 56008A) 和在国内生产商处采集的进口原料样品质量检验 (PAC 56008H) *Northeast Regional Lab (NRL): [NMR, MS, UV, IR]* 850 3rd Ave. Brooklyn, NY 11232-1593 *Contact: Alfred C. King Tel: (718) 340-7000 (Extension 5067) FAX: (718) 340-7003 劣药分析 (PAC 56008A) 和在国内生产商处采集的用于指纹分析的进口原料样品 (PAC 56008H)。 Forensic Chemistry Center (FCC) 1141 Central Pkwy. Cincinnati, Ohio 45202 *Contact: Either Robert Sharpnack (Ext.114) or Karen Wolnik (Ext.181) Tel: (513) 684-3505 FAX: (513) 684-6082

分析 :

1. 检查样品符合适宜指标的情况。应使用法定的方法进行分析测试, 当没有现有的法定方法时, 使用经过验证的分析方法。见符合性政策指南 (CPG) 7152.01。

2. 采用另一种方法确认存在交叉污染，如质谱(MS)，紫外可见(Uvvisible)，或红外(infrared)。如果开始所用的是色谱法，倘若分离机理不同，也可采用另一种色谱方法(如，HPLC, GC, TLC, 等)。

3. 微生物监测应按照美国药典(USP 23)的适宜章节，第 7 版，和 A. O. A. C. 第 17 章进行。

4. USP 测试方法对检测外国生产的原料合成过程中产生的杂质可能不适合。因此，外国生产的原料中杂质的限度测定应以其自己的合成路线为基础。如果缺乏这类资料，可以和现场科学处(DFS) (301-443-3007)接洽寻求帮助。

第 V 部分, 法规/行政策略 有关国内原料药生产企业的 CGMP 方面的所有警告信应经过 CDER 审核和批准。见 1995 年 8 月的 FDA 执法程序指南 81 页，第 4 章，和 1994 年 10 月出版的 ORA 警告信参考指南 第 15 页第一章。将对警告信的建议送交到 CDER 的生产和产品质量处(HFD-320)，符合性办公室。对外国原料药生产企业的警告信应由 CDER 的生产和产品质量处(HFD-320)签发。当建议采取法律行动时，应牢记 CGMP 规定(21 CFR 210 和 211)不适用于的原料药的生产。但是，在联邦食品、药品和化妆品法案中药物(drug)的定义包含原料药(APIs)而且该法案的 501(a)(2)(B)部分要求所有药品均应按照现行的药品生产质量管理规范进行生产，加工、包装和储存。在对原料药与制剂的要求方面该法案没有区别，其中任何一项不能符合 CGMP 都被视为是违背该法案。因为缺少专门用于原料药的 GMP 规则，任何基于不符合 CGMP 所采取的法律行动应与产品的实际或潜在的偏差，产品污染，或产品交叉污染，比制剂多的其他特性紧密结合起来。另外，当建议采取法律行动时，应考虑该原料的关键属性、其治疗方面的重要性，用其配制的制剂类型。下列所列为 CDER 认为可以签发警告信，撤销原批准，或其它适宜的法律行动的有代表性的例子：

1. 原料药受到污物、致病菌，毒性化学物质，其他化学物质，药物残留物的污染，或明显的潜在污染(有经证明的污染途径)如空气传播物质的污染或产品接触了不洁净的设备。

2. 不能表明 API 批能符合既定的指标，如 NDA, USP, 客户的指标和标称值。见符合性政策指南 (CPG) 7132.05。

3. 不符合在药物申请，包括药物主文件 (DMFs) 中的承诺。这些文件应该是现行的和准确反应出现行的合成工艺，杂质专论，和与该原料药生产相关的其它指标和程序。

4. 销售了不符合既定质量标准的原料药。

5. 没有确定产量和在生产，加工，包装或储存阶段结束时的收率。

6. 为达到稀释和隐匿热原或其他有毒的污染目的而故意进行的混合，或将不符合标准的批与一个符合标准的批混合以得到一个符合最低指标的批。

7. 不能证明原料药生产中，所用的工艺用水适宜于预期的用途而且不可逆转的影响了药品质量。

8. 没有验证用于原料药的最后分离、纯化的工艺用水的反渗透，超滤，去离子水和蒸馏水系统。

9. 缺少正式的原料药生产工艺验证书面程序或没有按验证计划执行。FDA 希望 API 生产企业切实执行所有原料药的验证计划并按照验证方案中制定的时间表和对 FDA 的承诺以快捷的方式完成工艺验证。因此，在企业现已有一个适宜的 API 验证计划，包括合理的时间安排，并正在执行该计划时，就不必采取法律行动。当出现下列情况时应采取法律行动：(1) 该企业没有建立或没有按照计划对原料药进行工艺验证；(2) 有证据表明 API 生产工艺不再有效——即由于生产工艺的可变性，有反复的批失败(产品不合格)，并证明这些并不是由于设备故障或操作人员失误造成的。

10. 当工艺已发生重大变化时;当该企业缺少杂质概况数据时;或有证据表明反复的批失败是由工艺变化造成时;对现有工艺进行了回顾性验证。可接受的回顾性验证:——产品的关键属性和关键工艺步骤已经得到确认并有书面记录。——已确认了关键工艺的控制指标和控制方法并有书面记录。——影响 API 关键质量属性的生产原料,设备或工艺没有发生重大变更,或影响产品质量属性的关键工艺参数没有发生重大变更。——几乎没有因工艺变化而造成的产品失败。——已对现有的 API 工艺制定了完整的杂质专论。——过程和产品试验数据表明批与批之间有一致性。

11. 没有对 API 最终混合操作过程进行验证,来证明该混合操作对产品均匀性没有影响。从而也不能对制剂生产中的混合提供均匀性指导。因原料药的粒度分布,表面积,或其它物理特性对制剂的溶解性和生物利用度是非常关键的。

12. 没有对每一个 API 工艺制定杂质专论。FDA 希望作为工艺验证的一部分,原料药生产企业要为每一种 API 建立杂质专论。这包括收集下列数据 (1)在 API 的合成、纯化和储存过程中可能产生的实际或潜在的有机杂质;(2)在 API 工艺中可能产生的无机杂质;(3)已知在生产过程中会带到 API. 中去的有机和无机溶剂。在对每一批或一定数量批后进行杂质分析,可能会检测出因故意或非故意改变 API 生产工艺而出现的新杂质。

13. 如果进行了原料药的返工(reprocessing),而且制造者又缺少能证明对原料药返工能使该产品符合既定标准,指标和特性的数据。

14. 没有用适当灵敏的分析方法检测在生产过程中可能带到原料药中去的有机/无机溶剂残留量。

15. 没有正式的变更控制系统,进行评价可能会影响 APIs 生产和质量的分、厂房设施、支持系统、设备、加工步骤和包装材料方面的变更。

16. 批记录没有下列内容，包括：——生产日期 ——产量 ——批号 ——测试结果与日期 ——贴签记录和所用的标签样张 ——负责完成关键操作步骤的人员签名，包括：——确定产率 ——检查贴签容器上标签的正确性 ——为确认符合指标而进行的测试 ——混合，如需要——确保符合既定的生产程序 ——评审生产和检测记录并批准产品放行销售。

17. 没有按批号记录销售情况，以便可以及时召回。

18. 稳定性研究资料不完善，从而不能确保产品在使用期限内质量稳定的要求；或没有对原料药进行强降解试验，以便对原料药在贮存过程中可能产生的潜在降解物进行分离，鉴别。除抗生素，放射性药品和有效期为二年或小于两年的原料药外，是不要求有效期的。

19. 实验室使用了不正确的或没有经过验证的检验方法。

20. 如果存在 USP 标准品，没有对每一批制备的工作品(第二对照品)在使用前用 USP 标准品标定。

21. 在包装和贴签操作中，存在严重的错贴标签的风险。

22. 没有向 FDA 呈报包括原料在内的所有商业销售的药品清单。对外国药品生产企业来说，没有列出出口到美国的或意欲出口到美国的所有药品清单。有关外国企业药品清单要求的附加信息请参阅 21 CFR 207.40。