

• 药事管理 •

药品留样管理的要点和缺陷分析

叶 笑, 颜若曦*

国家药品监督管理局 食品药品审核查验中心, 北京 100063

摘要: 留样管理为药品生产质量管理体系中的一项基础性、强制性的活动, 但在实际药品生产质量管理中, 留样管理仍存在诸多薄弱环节和不足。梳理了法规标准中关于留样的要求和要点解析, 对药品 GMP 检查中发现的留样相关缺陷的统计分析, 将其归纳为留样数量不足或代表性不全、留样储存条件和监控不足、留样记录管理不当、留样包装与标识管理不符以及其他常见缺陷 5 个方面的典型问题, 以为行业提供持续改进的思路和参考, 也为检查中提高留样管理方面的针对性内容提供借鉴。

关键词: 药品留样管理; 留样数量; 留样储存条件; 留样记录管理; 留样包装; 要点; 缺陷

中图分类号: R954 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2026)06 - 1787 - 04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.06.041

Analysis of key points and deficiencies of drug retention sample management

YE Xiao, YAN Ruoxi

Center for Food and Drug Inspection of NMPA, Beijing 100063, China

Abstract: Drug sample retention management is a fundamental and mandatory activity within the pharmaceutical production quality management system. However, in practical drug production quality management, there remain numerous weak links and deficiencies in drug sample retention. This article reviews the requirements and key points for drug sample retention as stipulated in regulatory standards, conducts statistical analysis of sample-related deficiencies identified during GMP inspections, and categorizes them into five typical issues: insufficient sample quantity or incomplete representativeness, inadequate storage conditions and monitoring, improper sample record management, non-compliance with sample packaging and labeling requirements, and other common deficiencies. The aim is to provide industry insights for continuous improvement and to offer references for enhancing the specificity of sample retention management in inspections.

Key words: drug retention sample management; sample quantity; sample storage condition; sample record management; sample packaging; key point; deficiency

留样管理为药品生产质量管理体系中的一项基础性、强制性的活动, 旨在系统性地保存具有代表性的物料和成品样本, 为后续可能发生的质量调查、投诉处理、工艺追溯、法规符合性确认以及产品真伪鉴别提供实物证据, 并监测可能的外观异常变化^[1]。留样管理不仅是企业履行产品质量主体责任、实施自我监督的重要手段, 也是药品监管机构进行监督检查、处理质量事件的关键依据。留样管理已被广泛纳入药品生产质量管理规范(GMP)的

强制性要求范畴, 是质量控制的关键项目^[2-3]。世界卫生组织(WHO)、药品检查合作计划(PIC/S)以及欧洲药品监督管理局等发布的 GMP 均对留样的定义、分类、数量、保存条件、期限等作出明确规定^[4-6]。我国《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》(2010 版 GMP)在第十二条、第六十四条、第二百二十五条中对留样管理提出了具体要求, 明确了其在药品生产质量管理中的地位和要求^[7]。尽管法规要求明确, 但在实际药品生产质量管理中,

收稿日期: 2026-01-27

作者简介: 叶 笑(1986—), 女, 副主任药师, 硕士, 从事药品注册监管与检查研究。E-mail: yex@cfdi.org.cn

*通信作者: 颜若曦(1983—), 男, 主任药师, 硕士, 从事药品质量管理、药品检查研究。E-mail: sssyrx@163.com

留样管理仍存在诸多薄弱环节和不足。国内外药品 GMP 检查中,发现与留样相关的缺陷项屡见不鲜,这反映出行业内部分企业对留样管理重视不足、理解不深,也显示其在操作规程设计、人员培训、过程控制、质量文化层面的深层次问题。本文梳理了法规标准中关于留样的要求和要点解析,对近年国内外药品 GMP 检查中发现的近 200 项留样相关缺陷的统计分析,将其归纳为留样数量不足或代表性不全、留样储存条件和监控不足、留样记录管理不当、留样包装与标识管理不符以及其他常见缺陷 5 个方面的典型问题,以期为行业提供持续改进的思路和参考,也为检查中提高留样管理方面的针对性内容提供借鉴。

1 法规标准中关于留样的要求和要点解析

留样管理是包括取样、标识、包装、储存、观察、使用和销毁全过程的系统性质量管理活动,并非简单的样品贮藏。国内外主要 GMP 规范中对其进行了详细规定,概括起来,主要管理要点包括:留样的定义、目的与分类,范围、数量与代表性,包装、标识与储存,定期观察、人员与职责,程序规定与记录。

1.1 留样的定义、目的与分类

留样是指企业按规定保存的、用于药品质量追溯或调查的物料、产品样品,用于产品稳定性考察的样品不属于留样^[7]。定义中明确了留样的核心目的是质量追溯和调查,而非稳定性研究。PIC/S 在其 GMP 附件 19《参考样品与留存样品》中将样品分为参考样品和留存样品^[6]。其中参考样品主要用于潜在的分析检测。当对某批次物料或产品的质量产生疑问时,可对参考样品进行检验,以确认其是否符合质量标准。它应取自起始物料、中间产品(如适用)和成品;留存样品是一个完全包装好的成品单元,用于在必要时确认其非技术性属性,如外观、包装材料、标签、说明书、批号、有效期等是否符合上市许可或国家法规的要求。对于成品,在许多情况下,参考样品与留存样品可以是同一个实物。

1.2 留样的范围、数量与代表性

留样范围、数量方面针对不同的产品、物料类型有不同要求。对于成品,要求每批药品均应当有留样。留样数量应能按照注册批准的质量标准完成两次全检的需要,如果一批药品分多次进行包装,则每次包装至少应当保留一件最小市售包装的成品。对于物料,要求制剂生产用的每批原辅料、与

药品直接接触的包装材料均应当有留样。但若成品已有留样(如输液瓶已成为成品一部分),可不必单独留样。我国 GMP 规定物料留样数量应至少满足鉴别需要,但 WHO、PIC/S GMP 要求物料留样数量应至少满足两次全项目复检的需要。同时,每个包装场所应保留每批初级和印刷包装材料的参考样品。对于中药材和中药饮片,我国 GMP 中药制剂附录及中药饮片附录中均要求对中药材、中药饮片进行留样,其留样量需经过评估确定。留样必须能代表被取样批次,根据产品特性、需要还可抽取其他样品(如生产的开始或结束、或工艺中最差条件的环节)来监控生产过程的关键环节。

1.3 留样的包装与储存

对于包装形式,只有确保留样在储存期间所经历的环境因素(如包装材料的相容性、密封性)与市售产品一致,调查结果才具有可比性。所以对于成品,其留样包装要求与药品市售包装形式相同,若产品包装特别大时可使用适当容器存放缩小尺寸的留样样品。对于原料药,若无法采用市售包装留样,可采用模拟包装,并建立相应的标识。即留样应保存在其最终初级包装或相同材质的包装中。

储存条件与期限方面,必须按照注册批准的贮存条件保存,储存环境(温湿度、光照等)必须符合要求并持续监控,以确保留样在保存期内质量不发生非预期变化。其中成品至少保存至药品有效期后 1 年,物料(除稳定性较差的物料外),WHO、PIC/S 规定原料药应保存至对应成品有效期后至少 1 年,其他物料(除溶剂、气体和水外)在其稳定性允许的情况下应至少保存 2 年,我国 GMP 规定物料(含原料药)应至少保存至产品放行后 2 年,若物料有效期更短,则可相应缩短留样时间。

1.4 留样的定期监测、程序与记录要求

在不影响包装完整性的前提下,留样在保存期间内至少每年对留样进行一次目检观察(如外观、性状、可见异物等),发现异常需彻底调查处理。留样管理需要建立对应的操作规程,覆盖从取样、接收、标识、登记、储存、定期观察、取用到最终销毁的全部流程,所有留样操作均须有记录,建立准确的留样台账和记录,确保留样的可追溯性。

2 留样管理检查发现缺陷分析

基于对近年国内外药品 GMP 检查中发现的近 200 项留样相关缺陷的统计分析,将其归纳为留样数量不足或代表性不全、留样储存条件和监控不

足、留样记录管理不当、留样包装与标识管理不符以及其他常见缺陷 5 个方面的典型问题。

2.1 留样数量不足或代表性不全

此缺陷占比 30.1%。其中典型问题包括：（1）未按规定留样，如未对丁基胶塞、部分中药材饮片、部分成品批次进行留样。个别企业还出现将稳定性试验考察样品等同于留样的问题。（2）留样数量不符合规程或不足以满足检验需求，如乙型肝炎人免疫球蛋白每批留样为 20 支，不符合企业文件规定的数量，部分企业留样数量不能满足两次全检的需求。（3）留样代表性不足，如对分多次包装的产品情况未根据不同亚批分别进行留样、留样取样仅抽取最后一天生产的样品，导致其代表性不足。

2.2 留样储存条件和监控不足

此缺陷占比 20.5%。其中典型问题包括：（1）留样储存场所环境条件超标，如现场常温留样室温度为 33℃，阴凉留样室温度超标，留样间温度超过规定未启动偏差调查等。（2）储存条件与产品要求不符，如将规定常温储存的产品留样品温度控制在 10~15℃；将规定阴凉储存的物料存放于常温留样室；将持续稳定性考察样品放置于常温留样室；未按规定定位存放留样品，个别样品放置地面。（3）留样设施设备验证和监控不足，如留样室缺少温度分布确认，留样箱温湿度监测数据不完整，留样室温湿度监测仪未放置在房间最差点，留样室温度监测频次过低且无异常报警功能。

2.3 留样记录管理不当

此缺陷占比 20.2%。其中典型问题包括：（1）留样台账缺失或账务不符，如留样台账缺少留样领用记录；部分药品留样的实物数量与台帐记录数量不一致。（2）留样观察记录缺失或执行不到位，如成品留样未进行定期的留样观察，缺少相应记录；记录显示进行了留样观察，但相应批次成品留样无取样痕迹；留样观察仅查看外包装，未取样对产品性状进行观察记录。（3）记录控制不规范，如用于记录产品留样管理的电子台账和结果观察的电子记录缺少有效记录控制措施。

2.4 留样包装与标识管理不符

此缺陷占比 17.2%。其中典型问题包括：（1）包装形式与市售包装不符，如原料药成品市售包装形式为铝桶包装，但企业留样使用西林瓶包装；原辅料留样包装形式没有采用模拟市售包装形式。（2）标识错误、信息不全或缺失，如个别物料留样

标签批号与实际批号不一致；留样的标识缺少具体数量；留样缺少取样标签。

2.5 其他常见缺陷

此缺陷占比 12.0%。主要包括：（1）留样管理程序缺失或规定不详细，如部分企业未建立留样管理标准操作规程，部分企业文件中缺少物料取样后留样的分装操作要求和描述；（2）人员培训不到位，如质量管理部人员未能正确理解产品持续稳定性试验样品与留样的区别，不清楚留样定期观察的要求；（3）留样观察与其他质量管理要素脱节，未纳入偏差管理、变更控制、委外管理等质量管理工作，如留样储存条件超标时未启动正式的偏差调查程序，留样量由 10 盒变更为 8 盒未进行变更控制，将产品留样委托外部公司负责但未签订书面协议，也缺少相应的评估。

3 结语

留样管理是药品质量体系中一项关键内容，在保障药品质量追溯、合规确认方面起着关键作用，是企业履行产品质量主体责任、应对质量事件不可或缺的重要手段，也是国内外药品检查常见检查内容之一^[8-10]。同时，其执行情况也能反映出企业在文件管理、操作规程执行、管理细节、质量风险意识等多个维度的情况。药品生产企业可参照本文对留样管理要点的梳理，结合检查中发现的典型缺陷进行对照，进一步完善留样操作规程，加强人员培训和过程监控，从而提升留样管理的规范性和有效性。在药品监督检查中，检查人员对于留样的检查可以借鉴本文整理的典型问题，进一步提高检查的针对性和实效。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] ICH. Q10 Pharmaceutical Quality System [S/OL]. (2008-06-04) [2025-12-12]. <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>.
- [2] 叶笑, 颜若曦. 世界卫生组织对药品质量控制实验室资格预审检查分析 [J]. 中国药物评价, 2023, 40(4): 353-356.
- [3] 叶笑, 颜若曦. 药品微生物检测实验室质量管理的要点分析 [J]. 现代药物与临床, 2024, 39(6): 1620-1624.
- [4] World Health Organization. WHO Good manufacturing practices for pharmaceutical products: Main principles [EB/OL]. (2011-01-17) [2025-10-10]. <https://www.ich.org/page/quality-guidelines> In: WHO Expert Committee

- on Specifications for Pharmaceutical Preparations: Fifty-second report. WHO Technical Report Series, No. 1019, 2019.
- [5] European Commission. EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines [EB/OL]. https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en.
- [6] PIC/S. PIC/S GMP Guide (PE 009-16) Annex 19: Reference and Retention Samples [EB/OL]. (2024-03-01) [2025-11-27]. <https://picscheme.org/en/publications>.
- [7] 国家食品药品监督管理局. 药品生产质量管理规范(2010 年修订) [EB/OL]. (2011-01-17) [2025-10-06]. http://www.gov.cn/gongbao/content/2011/content_1778662.htm.
- [8] 颜若曦. 基于药品生产六大系统的检查实践研究 [J]. 中国药物评价, 2022, 39(5): 431-435.
- [9] 颜若曦. 药品生产企业质量控制实验室要点与缺陷分析 [J]. 中国医药工业杂志, 2021, 52(9): 1253-1258.
- [10] 颜若曦. 世界卫生组织生物制品检查要点与典型问题研究 [J]. 中国医药工业杂志, 2022, 53(7): 1049-1055.

【责任编辑 解学星】