



国际食品添加剂协会
食品添加剂和一般公认安全物质
良好生产规范和质量保证指南

目录

1. 简介.....	6
1.1 目的和范围.....	6
1.2 采用的原则.....	6
1.2.1 本指南及其使用.....	6
1.2.2 应用.....	7
1.2.3 质量体系标准.....	7
1.2.4 危害分析和基于风险的预防性控制.....	7
1.3 文档结构.....	7
2. 定义.....	7
3. 通用指南.....	8
4. 质量管理体系 - 食品添加剂和 GRAS 物质质量体系.....	8
4.1 通用要求.....	8
4.2 文档要求.....	8
4.2.1 总则.....	8
4.2.2 预防性控制体系的书面计划和文档.....	8
4.2.3 质量手册.....	9
4.2.4 文档控制.....	9
4.2.5 记录控制.....	9
4.3 变更控制.....	10
4.4 质量管理.....	10
4.4.1 管理层承诺.....	10
4.4.2 以客户为中心.....	10
4.4.3 质量政策.....	10
4.4.4 危害分析和基于风险的预防性控制体系.....	11
4.4.5 规划.....	11
4.4.6 职责和授权.....	11
4.4.7 管理层评审.....	12
5. 资源管理.....	13
5.1 资源的提供.....	13
5.2 人力资源.....	13
5.2.1 总则.....	13
5.2.2 能力、意识和培训.....	13

5.2.3	个人卫生.....	13
5.3	基础设施.....	14
5.3.1	建筑和设施.....	14
5.3.2	设备.....	14
5.3.3	公用设备.....	15
5.3.4	水.....	15
5.4	工作环境.....	15
5.4.1	空气处理.....	15
5.4.2	受控环境.....	15
5.4.3	清洁和卫生条件.....	16
5.4.4	虫害控制.....	16
5.4.5	照明.....	16
5.4.6	污水和垃圾.....	16
5.4.7	清洗和厕所设施.....	16
6.	产品实现.....	16
6.1	产品实现的规划.....	16
6.2	客户相关流程.....	17
6.2.1	产品相关要求的确定.....	17
6.2.2	产品相关要求的评审.....	17
6.2.3	客户沟通.....	17
6.3	设计和研发.....	17
6.4	采购.....	17
6.4.1	采购流程.....	17
6.4.2	采购信息.....	18
6.4.3	供应商资格和定期审核.....	18
6.4.4	已采购产品的验证.....	18
6.5	生产和服务提供.....	19
6.5.1	生产和服务提供的控制.....	19
6.5.2	生产工艺和服务提供的验证.....	21
6.5.3	标识和追溯.....	21
6.5.4	客户财产.....	22
6.5.5	产品保存.....	22
6.6	测量和监控装置的控制.....	23

7. 测量、分析和改进.....	23
7.1 总则.....	23
7.2 监控和测量.....	23
7.2.1 客户满意度.....	23
7.2.2 内部审核.....	24
7.2.3 工艺监控和衡量.....	24
7.2.4 产品监控和衡量.....	24
7.3 不合格产品的控制.....	28
7.3.1 再加工.....	29
7.3.2 返工.....	29
7.3.3 退回的食品添加剂和 GRAS 物质.....	29
7.4 数据分析.....	29
7.5 改进.....	29
7.5.1 持续改进.....	29
7.5.2 纠正措施.....	30
7.5.3 预防措施.....	30
附录 A 术语及定义.....	31
附录 B 参考资料.....	35

致谢

本指南由国际食品添加剂协会 (IFAC) 及其食品安全委员会代表联合制定。国际药用辅料协会 (IPEC) 准许将其指南用作本指南的模板，IFAC 在此表示感谢。

IFAC

IFAC 是一家国际协会，所代表的公司主要生产在全球广泛用作食品添加剂和食品配料的优良物质。IFAC 致力于在全球推广科学化监管规范。

IPEC

IPEC 是一家国际性的行业协会，由辅料生产商和终端用户设立于 1991 年。它由以下三大区域性药用辅料行业协会组成：美国 IPEC-Americas、欧洲 IPEC Europe 和日本 JPEC。IPEC 旨在帮助制定和协调国际辅料标准，向市场推出实用的新型辅料，以及制定辅料的良好生产规范。

指南撰写者

以下 IFAC 食品安全委员会成员为本指南的制定做出了贡献：

Ashland, Inc.
Chr. Hansen, Inc.
Colorcon, Inc.
CP Kelco
Danisco
Decernis
FMC Corporation
ICL Performance Products, LP
Innophos, Inc.
Kerry Ingredients & Flavours
Lubrizol Advanced Materials, Inc.
Pinova
Prayon, Inc.

© 2012 国际食品添加剂协会版权所有

国际食品添加剂协会 食品添加剂和一般公认安全物质 良好生产规范和质量保证指南

本文件是食品添加剂和一般公认安全物质 (GRAS) 行业的推荐性指南，不得将所含内容解释为监管规范。本文件旨在为整个食品行业中的食品添加剂和 GRAS 物质部分，提供更具适用性的良好生产规范和质量保证原则指南，并为国际食品添加剂和 GRAS 物质行业提供一套统一的方法来践行这些原则。

1. 简介

1.1 目的和范围

本文件是专门针对食品添加剂和 GRAS 物质安全生产方面的指南，对相关良好生产规范 (GMP) 和质量保证原则的范围和应用场合进行了阐述。

美国《联邦法规》第 21 篇第 110 部分 (21 CFR 110)¹ 中记述了在美国出售的食品（包括食品添加剂和 GRAS 物质）之实时更新 GMP。该类食品法规为包含众多环节（如农产品供应商、原材料供应商和加工食品生产者）的广泛食品行业提供了 GMP。《美国食品安全现代化法案》(FSMA) 于 2010 年通过，就食品安全方面对《美国联邦食品、药品和化妆品法》进行了修正。美国食品化学法典委员会 (FCC)²、联合国食品法典委员会和欧洲委员会^{3,4} 以及其他机构，就食品添加剂和 GRAS 物质的纯度方面，制定了其他指南和质量标准。本文件提供了国际食品添加剂和 GRAS 物质行业的专用指南，也可用于补充具体国家或地区中的适用法规。

本文件旨在提供更适用于食品添加剂和 GRAS 物质的良好生产规范和质量保证原则指南，并为国际食品添加剂和 GRAS 物质行业提供一套统一的方法来践行这些原则。本文件适用于将食品添加剂和 GRAS 物质产品用于食品和膳食补充剂的生产商。其中阐述了质量管理体系，和贯穿于批量生产以及连续生产两种工艺全程必需的 GMP 的范围。它将帮助生产商和审核员判定生产食品添加剂和 GRAS 物质的工厂和控制体系是否恰当完善，确保食品安全。本文件是在得到国际药用辅料协会 (IPEC) 与药品质量小组 (PQG) 同意的前提下，依据二者联合编制的药用辅料良好生产规范指南编制而成。⁵

1.2 采用的原则

1.2.1 本指南及其使用

食品添加剂和 GRAS 物质种类繁多，除了用于传统用途之外，还经常用于其他用途。每家生产商均应考虑如何在各自产品和工艺中应用本指南。因为食品添加剂和 GRAS 物质种类繁多，本指南中的某些原则可能不适用于特定的产品和生产工艺。

对于本指南而言，“GMP”一词将用来指代食品添加剂和 GRAS 物质的良好生产规范和质量保证规范。

“应”一词是指希望被采取的建议，经证实不适用或可使用提供至少同等质量保证水平的替代方法的情况除外。请注意，“应”一词不等同于“必须”或“应该”。

1.2.2 应用

本文档阐述了食品添加剂和 GRAS 物质安全生产所需的指南，但并非详尽无遗。由于本文档是一份国际性指南文档，所以无法在其中写明某一国家法律要求，也无法囊括每类食品添加剂和 GRAS 物质的具体特征。然而，与通用食品 GMP 相比，本文档可为食品添加剂和 GRAS 物质生产方面提供更加具体的指南。

1.2.3 质量体系标准

本指南以目前适用于生产工厂的 ISO 9001 质量管理体系标准为框架。生产商可采用 ISO 标准或有/无认证证书的其他类似相关标准。⁶ 生产商可根据业务需求做决定，本指南不提供此方面的建议。然而，获得国际公认且普遍接受的质量认证的好处在于，可向客户保证此食品添加剂和/或 GRAS 物质生产商的质量管理体系已获得独立认证。

因为很多食品添加剂和 GRAS 物质生产商均已采用 ISO 9001 作为质量管理体系的基准，因此本文档的条目标题亦与 ISO 9001 条款编号大体协调一致。本指南中还包含了一些必需的其他条目内容，介绍现行 ISO 9001 条款未涉及的其他 GMP 和食品安全指南。

1.2.4 危害分析和基于风险的预防性控制

《美国食品安全现代化法案》(FSMA) 是近期通过的相关法案，就食品安全方面对《美国联邦食品、药品和化妆品法》进行了修订。以下相应部分介绍了 FSMA 的每一章节内容。这些部分参考自该法案的各章节内容。

1.3 文档结构

考虑到食品添加剂、GRAS 物质和膳食补充剂行业的全球化程度日益增强，本指南引用了这些行业中相关部分的详细生产概念。

第 3 部分通用指南概括了适用于安全生产食品添加剂和 GRAS 物质的 GMP 准则，同时也阐述了食品添加剂和 GRAS 物质 GMP 的应用场合。

第 4 至 7 部分讲述了适用于食品添加剂和 GRAS 物质安全生产的 GMP 原则和质量管理体系实施指南。例如，这些部分推荐了限制食品添加剂和 GRAS 物质污染物含量的方法。但并不具体到特定食品添加剂和 GRAS 物质的详情。生产商应评估与各自产品生产相关的潜在危害和风险，并采用适当的体系避免该类潜在危害和风险。

附录中包含术语表和参考书目。

2. 定义

(参见附录 A)

3. 通用指南

一旦确定某种物质的预期用途是用作食品成分或膳食补充剂的非活性成分，则应遵守 GMP。食品添加剂和 GRAS 物质的生产应符合 21 CFR 110 以及与本指南相一致的 GMP 概念。制定食品添加剂和 GRAS 物质 GMP 的目标在于，确保生产出的食品添加剂和 GRAS 物质安全、无污染且未掺假，确保其准备、包装过程干净卫生且存放于卫生洁净的环境中，符合预期质量要求，适合用于预期用途。食品添加剂和 GRAS 物质 GMP 的重点是，确保产品完整性，避免产品污染，以及确保留有充分的记录。应该控制和记录生产工艺。应在全面了解工艺的前提下，根据 FSMA 要求以及与相关风险级别相应的相关指南，制定和实施危害分析和基于风险的预防性控制体系，如危害分析与关键控制点 (HACCP)。风险评估应以科学为基础，并记录存档，以便在 GMP 审核期间进行评审。应该制定一份书面的危害评估计划，并将其整合入质量体系之中。

4. 质量管理体系 - 食品添加剂和 GRAS 物质质量体系

4.1 通用要求

本指南列出的原则为用于食品添加剂和 GRAS 物质生产的质量管理体系提供了综合基础。食品添加剂和/或 GRAS 物质生产商应确定保证质量所需的质量管理流程。

如果生产、测试或可能影响食品添加剂和 GRAS 物质质量的其他操作由外包商完成，食品添加剂或 GRAS 物质生产商仍应该对质量负责，且应确定控制措施（另见第 7 部分）。

4.2 文档要求

4.2.1 总则

食品添加剂和/或 GRAS 物质生产商必须设定文档和数据控制系统，以控制与质量管理体系和预防性控制体系要求相关的文档和数据，如 HACCP 和食品安全。食品添加剂和/或 GRAS 物质生产商还应遵循 HACCP 的以下七个通用原则：

- 开展危害分析；
- 确认关键控制点 (CCP)；
- 确定每个 CCP 的关键限值；
- 制定 CCP 监控要求；
- 制定纠正措施；
- 制定记录保留程序；以及
- 建立确保 HACCP 体系按照预期运行的程序。

4.2.2 预防性控制体系的书面计划和文档

食品添加剂和/或 GRAS 物质生产商应制定一份书面计划，用于记录和描述工厂使用的程序，以确保符合 FSMA 的要求，包括如 (b) 小节所述的分析危害，以及如 (c) 小节所述的确预防性控制体系，来应对此类危害。

食品添加剂和/或 GRAS 物质生产商必须留有一份工厂预防性控制体系书面计划的副本。根据 FSMA 第 103(g) 部分的规定，生产商还必须将以下记录留存至少 2 年：监督记录、不符合食品安全的不合格材料事例、纠正措施、验证、预防性控制体系和纠正措施的效果。一旦食品和药物管理局 (FDA) 提出口头或书面要求，必须立即提供此类记录。

出现很有可能造成新危害或令先前已确定危害大幅度增加的重大变动时，或至少每三年一次（以发生时间较早者为准），食品添加剂和/或 GRAS 物质生产商必须对工厂预防性控制体系进行重新评估，包括 HACCP 计划。

4.2.3 质量手册

食品添加剂和/或 GRAS 物质生产商应制定质量手册，为确保食品安全，对以下内容作出描述：质量管理体系、质量政策和食品添加剂和/或 GRAS 物质生产商采用相关 GMP 的承诺、质量管理标准和本指南所述的预防性控制体系。该手册应写明质量管理体系的范围、支持性程序的参考文献（如实验室测试方法的书面操作说明、实验室测试方法的相关有效性研究文档），还应写明质量管理流程之间的相互作用。

4.2.4 文档控制

食品添加剂和/或 GRAS 物质生产商应建立并维护相关程序，以便确定、收集、检索、归档、存储、维护和处置受控文档，包括来源于外部但属于质量管理体系一部分的文档。

生产商应记录、实施和维护食品添加剂和 GRAS 物质生产中所使用的程序。此外，应建立与程序审批、修订和分发相关的正式控制措施。此类控制措施应确保整个操作区域都使用现行版本的程序，且已废除之前修订版本的文档。

文档及其随后的变动，应在经过指定合格人员（如文档所规定）的审核和批准后，方能发布给相关领域。影响产品质量的文档应经过质量部门的审核和批准（另见 4.4.5）。

受控文档应包含独特的标识符、发布日期和修订编号，以便识别最新版本的文档。生产商应确定承担文档发布职责的部门。实际可行时，应记录变动和变动原因。

电子文档应符合上述文档控制体系的要求。如果文档上使用的是电子签名，应对此类签名文档进行控制，以便其与手写签名文档具备同等的安全性。电子文档和签名同样需符合当地的监管要求。

4.2.5 记录控制

食品添加剂和/或 GRAS 物质生产商应建立并维护确定、收集、检索、归档、存储、维护和处置记录的程序。

生产商应留存记录，以证实达到了所需的质量水平，且已有效运行质量管理体系。记录应清晰明了，写明所涉及的产品。这些记录应包括相关的分包商质量数据。

记录中的条目应清晰明了，且应在开展活动（按照开展的顺序）之后直接记录，并由进行记录的人员签署并注明日期。纠正条目时应签名并注明日期，并不得影响之前的条目清晰性。

食品添加剂和/或 GRAS 物质生产商应该将以下记录留存至少 2 年：对预防性控制体系开展的监督、不符合食品安全的不合格材料事例、测试和其他相关检验方法的结果、执行纠正措施的事例以及预防性控制体系和纠正措施的效果。记录应被存放和留存于环境条件适宜的场所，以便将破坏和损坏降至最小，且存放和留存的方式应确保可随时进行检索。

4.3 变更控制

生产商应该建立并维护相关程序，对可能影响食品添加剂或 GRAS 物质质量、安全性或性能的变更进行评估和审批。例如，这可能包括以下方面的变动：

- 原材料或包装；
- 材料质量规格；
- 测试方法；
- 生产设备；
- 生产工艺；以及
- 生产地或包装地等。

生产商应对书面计划等相关文档进行相应的修改。即使无需额外采取或修改预防性控制措施，也应记录此情况。应由某个与生产无关的职能部门（如监管事务部、质量保证部等）负责并掌有最终批准此等变动的权利。必须评估变更的有效性及其对食品安全和质量的影响。

变更控制流程应考虑变更的重要性及是否需要告知客户（另见 6.2.3）。

4.4 质量管理

4.4.1 管理层承诺

管理层应向部门展示出其对客户满意度和遵守相关法规及标准的重视程度。这需要通过制定质量政策和确定质量目标来实现；并以计划好的时间段为间隔，对所设质量目标已取得的进展进行审核，确定其有效性。

4.4.2 以客户为中心

管理层有责任确保了解并符合客户的要求。

食品添加剂和/或 GRAS 物质生产商应允许客户或第三方开展审核，以对其质量管理体系、生产工艺、建筑和设施进行评审。

4.4.3 质量政策

管理层应表明其对企业质量政策的承诺，并确保在运营单位内执行这些政策。质量政策应支持质量管理体系的持续改进和对食品安全的承诺。管理层应参与公司质量政策的制定，并为政策的制定、维护和部署提供必要的资源。

4.4.4 危害分析和基于风险的预防性控制体系

4.4.4.1 HACCP 政策

出于食品安全的考虑，所有者、运营者或掌管工厂的代理商应该根据法案第 418 条，对（据合理预见）可能影响此类工厂生产、加工、包装或存放的食品的危害进行评估，确定并实施预防性控制体系。此举旨在“大大降低此类危害或预防此类危害发生，确保此类食品不会出现如法案第 402 条所述的掺假，或如法案第 403(w) 条所述的贴错标签”。

4.4.4.2 危害识别与减轻

GMP 生产商应该：

- 识别和评估可能与工厂相关的已知或可合理预见的危害（可能影响食品安全），包括：
 - 生物、化学、物理和放射性危害、天然毒素、杀虫剂、药物残留物、分解物、寄生虫、过敏原，及经批准的食品添加剂和色素添加剂；以及
 - 自然发生或无意间引入的危害；
- 识别可能蓄意引入（包括恐怖活动）的已知或可合理预见的危害；并
- 编写一份书面的危害分析报告。

4.4.5 规划

4.4.5.1 质量目标

管理层应设定遵循 GMP 的目标，以确保食品添加剂和/或 GRAS 物质安全卫生，并确保生产商可维持并改进绩效表现。应在整个组织部署目标，且目标应可度量并符合质量政策。

4.4.5.2 质量管理体系规划

管理层应提供足够的资源，以确保遵循本指南的条款。生产商应制定一个资源确定流程，用于确定遵循 GMP 所需的资源。规划和执行变动的过程中，管理层应确保质量管理体系的完整性。

4.4.6 职责和权力

质量部门应承担以下职责并拥有以下权利：

- 确保质量关键活动已按计划执行；
- 制定并执行质量计划，以批准或拒绝原材料、包装组件、半成品和成品；监督生产记录的妥善评审，以确保对重大质量事件进行调查；
- 参与评审与批准以下各种变动：可能影响质量的工艺、规范、程序、测试方法变动，以及故障和投诉调查中的变动；以及
- 制定并执行质量管理体系的自检方案。

如果有相关的控制措施（如定期审核、培训和文档记录），食品添加剂和/或 GRAS 物质生产商可以委派其他人员行使某些质量部门的职能。

对于食品添加剂和/或 GRAS 物质质量有影响的人员，应为他们编制岗位说明书。该说明书中应写明该类人员在执行食品添加剂和 GRAS 物质 GMP 中所承担的职责。

4.4.6.1 管理层代表

食品添加剂和/或 GRAS 物质生产商应任命一名具备充分权力的管理层代表，以确保本指南条款的合理执行。该代表应对质量管理体系的效果进行定期监督，并向管理层报告合规情况，包括客户和监管要求的变动。

4.4.6.2 内部沟通

食品添加剂和/或 GRAS 物质生产商应确保建立适当的沟通系统，以便在整个组织中传达 GMP 和监管要求、食品安全、质量政策、质量目标和程序。该沟通传达过程应还提供质量管理体系效果方面的信息。

如果出现重大质量情况（尤其是可能影响食品供应安全的问题），应根据书面文件规定的程序及时通知管理层。

4.4.6.3 召回

应确立一套书面程序，明确规定在什么情况下应考虑召回食品添加剂或 GRAS 物质。召回程序应指定参与信息评估的人员、召回的发起方式、发起召回时应告知的人员以及材料召回后的处理方式。如果出现严重或可能威胁生命的情况，则应向可报告的官方食品登记机构报告该信息。此外，还应通知当地、国家/地区和/或国际机构，并征询他们的意见。

4.4.7 管理层评审

4.4.7.1 总则

公司的管理层应对质量管理体系和预防性控制方案进行定期评审，以监督和确定组织是否始终遵循本指南和预防性控制原则。

生产商应将评审记录在案，并在其中写明有无可改进空间，以及是否需要更改质量管理体系和预防性控制方案。

4.4.7.2 评审依据

管理层的评审依据应包含以下内容，如：

- 内部和外部审核的结果；
- 客户对公司表现的反馈；
- 产品的合格性和工艺性能；
- 上次管理层评审所确立的行动项目；
- 客户投诉；
- 纠正性或预防性行动的状态；以及
- 可能影响质量管理体系的变动。

4.4.7.3 评审结果

管理层评审应确定质量管理体系和产品的可改进空间及所需资源，以便更好地符合客户和监管的要求。应将建议的行动和实际采取的行动记录在案。

5. 资源管理

5.1 资源的提供

生产商应具备足够的合格人员和资源（如设备、材料、建筑和设施），以执行、维护和改进质量管理体系，进而以遵循本指南的方式生产、包装、测试、存放和准予出厂每一种食品添加剂或 GRAS 物质。

5.2 人力资源

5.2.1 总则

对于日常工作会影响食品添加剂和/或 GRAS 物质质量的工作人员，其应接受与被分配工作相关的教育和培训，且应具备相关经验。

对于就食品添加剂和/或 GRAS 物质的设计、生产、包装、测试或存放提供建议的顾问人员，其应拥有足够的教育背景、相关方面的经验，并接受足够培训，以便就相关事宜提出意见。生产商应维护一份记录，其中写明顾问的姓名、地址和资质，以及所提供的服务类别。

5.2.2 能力、意识和培训

食品添加剂和/或 GRAS 物质生产商应建立并维护相关程序，以便确定培训需求，并为其工作会影响食品添加剂和/或 GRAS 物质质量的人员提供必要的培训。

生产商应妥善维护相应的培训记录。培训中应包含员工进行的具体操作，比如与员工职责相关的 GMP、HACCP 和食品防护。具备资格的人员应以足够的频率开展并记录 GMP、HACCP 和食品防护方面的培训，以确保员工始终熟悉适用的原则。管理层应为处理原材料的人员提供充足且持续的个人卫生培训，以确保他们了解防止食品添加剂和 GRAS 物质受到污染所必需采取的预防措施。

培训方案应确保相关人员了解偏离程序可能会影响客户的产品质量。

5.2.3 个人卫生

为防止食品添加剂和 GRAS 物质受到污染，应根据所开展的工作类型，佩戴防护设备，如帽子、口罩、手套和袖套。首饰和其他零散物品，包括口袋中的物品，应摘掉或遮盖起来。只有经授权人员方可进入被指定为限制区域的建筑和工厂区域。

工作人员应养成良好的卫生和健康习惯。经证实有重大疾病或开放性伤口（通过体检或监督性观察发现），且可能对食品添加剂或 GRAS 物质的安全性或质量产生负面影响的任何人员，在病情康复或伤口复原或经主管人员断定不影响食品添加剂或 GRAS 物质安全性或质量之前，不得直接接触原材料、包装组

件、添加剂和 GRAS 物质半成品和成品。如果工作人员的任何健康状况可能对食品添加剂和/或 GRAS 物质产生负面影响，则应督促此人向监管人员报告该情况。

存放和使用食品、饮料、个人药品（另有说明的情况下除外）、烟草产品或类似产品，应限制在与生产区域相分离的指定地点。

5.3 基础设施

生产商应根据 GMP 原则管理、操作、清洗和维护基础设施，以确保食品添加剂和 GRAS 物质的质量，并避免受到污染（其中包括对于食品添加剂和 GRAS 物质质量至关重要的颗粒物控制、微生物控制和水质控制）。

5.3.1 建筑和设施

设计生产工艺和工厂，尤其是食品添加剂和/或 GRAS 物质有接触的场所时，应考虑污染预防。用于生产、加工、包装、测试或存放食品添加剂和/或 GRAS 物质的建筑和工厂，应状况良好、大小合适，便于清洁、维护和进行与加工类型相关的正确操作。

如果生产工艺与高致敏性或有毒产品（如除草剂和杀虫剂等）的生产有关，则该工艺应位于专门的区域中，或该工艺使用的设备应与食品添加剂和/或 GRAS 物质生产用设备隔离。如果条件不允许，则应采取适当措施（如清洗、灭活），以免交叉污染。此类措施的效果应经论证有效。

生产商应拥有足够的设施，用于测试原材料、包装组件、添加剂和 GRAS 物质半成品和成品。

5.3.2 设备

用于生产、加工、包装、测试或存放食品添加剂和/或 GRAS 物质的设备，应状况良好、尺寸合适，便于清洁、维护和进行与加工类型（如批量加工与持续加工）相关的正确操作。

使用设备前应对其进行调试，以确保设备按照预期正常运行。

如果设备位于室外，则应采取适当的控制措施，以便将食品添加剂和 GRAS 物质质量受到环境影响的风险降至最低（如在密闭的系统内进行加工）。

5.3.2.1 设备设置

加工设备的设置应确保接触表面不会污染或以其他方式影响食品添加剂或 GRAS 物质的质量。操作中所需的物质，如润滑剂或制冷剂，不得接触原材料、包装材料、食品添加剂和 GRAS 物质半成品或成品。若可能产生接触时，则应使用合适的食品级物质。

设计设备时，应将以下活动中因操作人员直接接触而造成污染的可能性降至最低，如移除离心机滤袋、使用输送软管（尤其是用于输送粉末的软管）以及操作干燥设备和泵。生产商应对输送和加工设备的卫生设计进行评估。生产商应对带有活动件的设备进行密封件和包装材料的完整性评估，以控制污染风险。

5.3.2.2 设备维护

生产商应制定并遵循维护用于生产、加工、包装、测试和/或存放食品添加剂或 GRAS 物质的关键设备的相关书面程序。应对质量关键设备的使用和维护进行记录。此类记录可以是日志、计算机数据库或其他适当的文档形式。

5.3.2.3 计算机系统

如果计算机系统可能影响食品添加剂或 GRAS 物质的质量，为防止未经授权人员访问或更改计算机软件、硬件或数据，则应对计算机系统的运行和维护采取足够的控制措施，其中包括：

- 定期检查设备的程序；
- 保留适当的备份或归档系统，如程序和文件的副本；以及
- 确保变动获得审核和存档，且只有经授权人员可以作出变动。

5.3.3 公用设备

如果材料的生产、存放或输送中使用的公用设备（如氮气、压缩气和蒸气等）可能影响食品添加剂或 GRAS 物质的质量，则应对其进行评估并采取合适的措施，以控制污染和交叉污染的风险。

5.3.4 水

对于在生产食品添加剂和/或 GRAS 物质过程中使用的水和水系统，应证明其质量符合用于预期用途的要求。除非另行证明其合理性，否则加工过程中的水供应应该足以支持预期操作，且应该取自可靠来源（如符合美国国家环境保护局 (EPA)⁷ 或世界卫生组织 (WHO)⁸ 饮用水水质指南的水源）。

如果饮用水的水质不足以确保质量，或对水中化学品和/或微生物指标的要求更为严格，则应设立适当的控制措施和规范。

如果生产商为了达到规定的水质要求，而对加工中使用的水进行了处理，则其应写明处理流程，并使用适当的行动限制进行监控。

5.4 工作环境

如果生产过程中食品添加剂或 GRAS 物质处于暴露在外的状态，则应处于适宜的环境之中，以将污染机率降至最低。生产商应采取适当的控制措施，以维持该适宜环境。

5.4.1 空气处理

如果安装了保护食品添加剂或 GRAS 物质的空气处理系统，则食品添加剂和/或 GRAS 物质生产商应证实该系统符合用于预期用途的规范。

5.4.2 受控环境

为避免暴露于潮湿、高温、空气或阳光等环境因素之中，可能有必要对环境进行控制。添加剂和/或 GRAS 物质生产商应根据产品和工艺，确定所需的适当保护程度。食品添加剂和 GRAS 物质生产部门的空气处理系统应合理设计，以防止交叉污染。如果某一区域是生产相同食品添加剂或 GRAS 物质的专门区域，则可以在该区域中回收利用其中一部分废气。如果某个体系存在多个用途区域，尤其是会同时加工多种产品，则应评估该体系是否会造成交叉污染。

生产商应对某些工艺所需的特殊环境（如惰性气体环境或避光环境）进行监控，以确保产品质量。如果该特殊环境出现干扰，则应记录足够证据和相应的理由说明，以证实此类干扰未影响食品添加剂或 GRAS 物质的质量。

5.4.3 清洁和卫生条件

设计食品添加剂和 GRAS 物质的生产工厂时，足够的清洁度是一个重要的考虑因素。对于用于生产、加工、包装或存放食品添加剂和/或 GRAS 物质的建筑，应持续保持其清洁度和卫生条件能够符合开展相关加工操作的要求（如开放式/密闭式系统）。

如果清洁度和卫生条件的维持对于食品添加剂和 GRAS 物质的质量而言至关重要，则应在书面程序中明确分配清洁和卫生职责，并足够详细地阐述清洁计划、方法以及清洁建筑和工厂所使用的设备和材料。这些程序应得到遵守并且留存有清洁记录。

某些食品添加剂和 GRAS 物质工艺可能无需对设备进行消毒（即执行消毒流程或使用消毒剂），也可确保足够的清洁度，同时也不会滋生微生物。如想了解上述术语的完整定义，请参见附录 A。

废弃物应该分开放置，并及时以合适的方式进行处置。如果废弃物未能立即处置，则应该恰当标识。

5.4.4 虫害控制

食品添加剂或 GRAS 物质生产商应制定并批准一项虫害治理书面方案。应该采取有效措施，确保生产区域远离虫害；并确保食品添加剂和 GRAS 物质不受到害虫的污染。

5.4.5 照明

生产商应提供足够的照明，以便开展清洁、维护与合理操作。

5.4.6 污水和垃圾

建筑及周边区域的污水、垃圾以及其他废弃物，应以安全卫生的方式及时予以处置。废料容器和/或管道应有清晰标识。

5.4.7 清洗和厕所设施

生产商应提供足够的个人清洗设施，包括冷热水、香皂或清洁剂、烘干机或专用毛巾，以及可从工作区域方便到达的干净厕所设施。生产商应提供足够的淋浴设施和/或用于更换的衣物（如适用）。

6. 产品实现

6.1 产品实现的规划

食品添加剂和/或 GRAS 物质生产商应计划并制定为安全进行产品生产所需的流程和控制措施。

此类计划和控制措施应适用于生产工艺、食品添加剂和 GRAS 物质质量规格、生产设备和工厂。

合适工艺及其控制措施的规划应当包括以下关键方面：

- 书面的危害评估和控制计划；
- 针对质量关键材料（包括食品添加剂和 GRAS 物质）的书面检测方案，包含相关质量规格、采样计划、测试和准予出厂程序等；
- 生成并维护记录（另见 4.2.4），此等记录可证明已按预期执行这些计划，且可进行有效追溯（另见 6.5.3.1）；
- 提供执行此类计划的资源；
- 将污染机率降至最低的环境和卫生控制方案；
- 过敏原控制方案应实施到位（如适用）；以及
- 监督预防性控制措施效果的系统。

6.2 客户相关流程

6.2.1 产品相关要求的确定

食品添加剂或 GRAS 物质生产商应确定客户对于食品添加剂或 GRAS 物质质量、标签和交付方面的要求，包括但不限于 21 CFR 110 中所述指南。双方应就客户指定要求、法律或监管要求（如法典资料和通用规范）等其他要求达成共识。生产商应考虑客户未明确提出，但是已知要达到特定或预期用途所必需的要求。

6.2.2 产品相关要求的评审

开始供货之前，食品添加剂和/或 GRAS 物质生产商和客户应就 6.2.1 所述要求达成共识。生产商应拥有完全符合双方约定规范的工厂和加工能力。如果 6.2.1 所述要求有变动，则应在开始供货之前再次进行此类评审。

6.2.3 客户沟通

应有说明沟通事宜的条款，以确保就相关事宜向客户提供准确沟通信息。应有说明客户问询响应、合同和订单处理要求等事宜的条款。客户投诉应被记录在案。

6.3 设计和研发

ISO 9001 中写明了设计和研发活动的控制要求。本指南建议参与此类活动的公司遵循 ISO 9001 的要求。设计和研发新型食品添加剂和 GRAS 物质和/或生产工艺时，完整的 GMP 并不一定始终适用。然而，如果食品添加剂和 GRAS 物质的预期用途是用于食品，则应根据本指南的适用条款生产其研发批次。

6.4 采购

6.4.1 采购流程

食品添加剂和/或 GRAS 物质生产商应建立一套供应商选择和审批体系，用于选择和审批提供质量关键材料和服务（如委托生产商和实验室）的供应商。与采购无关的质量职能部门对供应商进行审核时，应对其质量管理体系进行审核，充分证实供应商能够完全符合约定要求后再予以批准。这可能需要定期审核供应商的生产工厂。此类活动的记录应有存档。

原材料的采购应来自批准的供应商并符合约定的标准。

6.4.2 采购信息

如果材料或服务对于食品添加剂和 GRAS 物质的质量至关重要，则应签署采购协议，该协议中应写明此类材料或服务的以下信息：

- 名称、类别、级别、形式、等级、产品代码或可追溯到原材料和包装规格的其他准确标识符；
- 图纸、工艺要求、检查说明和其他相关技术数据，包括批准要求或供应商产品合格证、程序、工艺设备和人员；
- 遵循本指南中有关合约生产商或实验室的规定；以及
- 就质量关键原材料的重大变动事宜，通知食品添加剂和/或 GRAS 物质生产商的声明。

6.4.3 供应商资质和定期验证

用于生产特定食品添加剂或 GRAS 物质的原材料种类繁多，既有矿物原料、农产品，也有成品和合成物质。食品添加剂和/或 GRAS 物质生产商应按照材料的等级和类别，对预期用于生产工艺中的材料进行基于风险的评估。

供应商和质量关键材料认证体系中应含有评估标准。此类信息可包括但不限于：

- 适用资料、技术和/或法规信息；
- 供应商和生产工艺信息（包括原始生产场所的标识符）；
- 证明材料生产过程中使用了相关质量标准和/或 GMP（如适用）的文件；
- 成分和杂质信息（如适用）；
- 供应链和安全信息；
- 规格；以及
- 稳定性或保质期信息。

建议食品添加剂和/或 GRAS 物质生产商对质量关键材料的供应商进行现场审核，也可委托合格的第三方审核供应商进行此类审核。不应使用调查问卷取代现场评估，经风险评估充分证实可以的情况下除外。

食品添加剂和/或 GRAS 物质生产商应对供应商进行评估，如有必要还应对信息进行审核，以证实供应商有资质提供原料且其原料可用于预期用途。应使用合适的系统将合格供应商记录在案。如果某供应商经证实不再具备资格，则应将其从列表中移除，或者为该供应商制定一份相关的纠正性行动计划。

应定期对供应商的资质状态进行重新验证，以确保其始终符合食品添加剂和/或 GRAS 物质生产商的要求。应依照基于风险的书面评估确定审核和/或重新验证的频率；然而，如果需要进行重新验证，则应确定一个指定的时间段，因为随着时间的推移，供应商的控制方案可能会有变化。

6.4.4 已采购产品的验证

生产商应有相关程序，用来批准和放行质量关键材料。

收到质量关键材料后，应将其放置在隔离区，验收之后方可使用。可以使用合适的识别标签、招牌和/或其他手册文档体系设立隔离区。如果隔离区和库存控制采用计算机系统而非实地库存控制进行管理，系统控制应避免出现使用未放行材料的情况。

隔离区可能不适用于通过商品供应线供应的材料。这些情况下，食品添加剂和/或 GRAS 物质生产商应与供应商签署协议，如果材料不符合规格，则务必通知他们。

应根据指定的采样方法和专门防止污染和交叉污染的使用程序，在指定的条件下开展采样活动。

用于生产食品添加剂和/或 GRAS 物质的质量关键材料，应在测试或验证后再投入使用。验证应包括以下检查：合格性、供应商证书、分析和其他评估（依情况而定）。

应对散货交付的材料采取额外控制措施，以确保材料的纯度和无污染（如专用槽车、防揭密封件、清洁证书、分析测试证书和/或供应商审核证书）。

生产商应记录此类程序、行动和结果。

6.5 生产和服务提供

6.5.1 生产和服务提供的控制

应在受控的条件下开展生产活动（另见 5.4.2 部分）。

以下部分列出了一些特定的重要控制措施示例，它们可能并不适用于所有食品添加剂和 GRAS 物质生产商。

6.5.1.1 生产说明和记录

需要制定生产说明和记录，但具体内容因操作类型而异，如批次加工与持续加工。

应有一份描述食品添加剂或 GRAS 物质生产方式的受控文件（如主生产说明、主生产和控制记录、工艺定义等）。

如果是批次加工，则应将相关生产工艺规程的正确批量生产说明发放至生产区域。如果是持续加工，则应制定一份最新的加工日志。

每一批生产的食品添加剂或 GRAS 物质应有相应记录，且记录中应包含与每一批产品的生产和控制有关的信息。如果是持续加工，则应写明具体的批次和记录（举例说明，按照时间或指定数量排序）。记录可以存放在不同的地方，但应易于检索。

如果批次加工和持续加工对于食品添加剂和 GRAS 物质的质量至关重要，则二者的记录中应包含：

- 每一步完成的日期/时间或按照日期/时间记录的关键参数日志；

- 写明每个重要步骤的执行人员、直接监督人员或检查人员，操作或控制参数；
- 主要设备的标识符；
- 原材料的可追溯性，如批号和原材料/半成品的数量；
- 过程控制结果和实验室控制结果；
- 指定批次所生产的数量，无法量化的情况下除外（如某些持续加工工艺）；
- 理应对包装和标签的验证进行适当的控制；
- 写明食品添加剂和 GRAS 物质产品容器的包装尺寸；以及
- 最终产品检查的结果和处置方式。

6.5.1.2 设备清洁

清洁和消毒程序理应合理，且应对其效果进行记录。该记录中理应含有足够的细节描述，以确保操作人员能够以有效且可复制的方式清洁每一种设备。理应保留一份记录，以证实已遵循此类程序。

如果设备和器具对于食品添加剂或 GRAS 物质的质量至关重要，则理应以适当的时间段为间隔对该设备和器具进行清洁和消毒，以防止食品添加剂或 GRAS 物质受污染或交叉污染。理应对设备清洁状态进行准确记录。

如果使用的是多用途设备，则务必确定之前的用途，以便调查交叉污染或判断污染机率。

持续加工时，则理应由生产商确定清洁设备的适当频率。

6.5.1.3 溶剂、母液和第二结晶体的回收利用

如果回收后的溶剂要被再次用于相同或不同工艺中，则其理应符合相关标准，才能再次使用或与其他获批材料混合。

食品添加剂和 GRAS 物质含量达到可回收水平的母液或滤液、反应剂或半成品通常会被回收利用。理应在生产记录或日志中记录此类工艺，以确保可追溯性。

6.5.1.4 加工过程的搅拌或混合

如果出于确保批次均质性或便于加工的目的，进行加工过程的搅拌或混合，理应对此进行控制和记录。如果操作是为了确保批次均质性，则理应尽量确保材料混合均匀，以确保不同批次间的可复制性。

6.5.1.5 加工过程的控制

理应根据工艺监督进行加工过程的检查和测试，或在指定地点和时间进行实际样品分析。理应对采样方法进行记录，以确保样品具有代表性且带有明确的标签。

不得将过程样品返回生产，以免其进入最终批次中。

理应对加工过程测试的结果进行记录，且此类结果应符合既定的工艺参数或可接受公差。工作说明应写明应遵循的程序，以及如何使用检查和测试数据进行工艺控制。如果生产部门批准继续加工，则理应由接受相关培训的人员开展特定测试，并对结果进行记录。

6.5.1.6 包装和标签

包装食品添加剂或 GRAS 物质时，理应执行特定程序，以确保其质量和纯度，并确保所有容器上都贴有正确的标签。包装和贴标操作的设计理应合理，以免混淆。

理应执行特定程序，确保打印和发放的标签正确无误，且标签写明正确信息。使用包装和贴标设施之前，理应对其进行检查，确保已移除新包装操作中不需要的材料。

6.5.1.7 设备使用记录

理应保留一份质量关键设备的使用记录。此类记录中应写明清洁、维护和生产活动的顺序。

6.5.2 生产工艺和服务提供的验证

生产工艺的合理设计和控制是确保产品质量的一个重要因素，因为单独的产品测试并不能发现所有可能出现的偏差。理应对生产工艺的每一步进行必要控制，以确保食品添加剂或 GRAS 物质符合既定规格。对于确保质量保证目标的实现而言，工艺验证的概念是一个关键因素。理应记录工艺反应、操作参数、提纯步骤、杂质和工艺控制所需的关键测试，以便开展验证。

6.5.3 标识符和可追溯性

6.5.3.1 可追溯性

质量关键物料，如原材料、包装材料、食品添加剂和 GRAS 物质半成品和成品理应易于识别，并可通过记录进行追溯。通过此类记录理应对食品添加剂或 GRAS 物质的上下游进行追溯。理应可以通过批次编号系统或其他相关系统，追溯到批量生产工艺使用的原材料的标识符。持续加工生产出的食品添加剂和 GRAS 物质所使用的原材料的标识符，理应反映工厂加工的特定批次原材料的时间框架。

原材料有时被存放在散装储存罐或其他大容器中，难以准确按批次进行划分。然而，理应在生产记录中记录此类材料的使用。

6.5.3.2 检查和检验状态

理应有一个表明检查状态的系统，用来表明质量关键物料（包括原材料、包装材料、食品添加剂和 GRAS 物质的半成品和成品）的检查状态。尽管将材料存放在指定地方是最佳方式，但也能够采用可明确表明检验状态的任何方法。为符合此类要求，连续供给材料可能是需特殊考虑的因素。

6.5.3.3 标签

食品添加剂和 GRAS 物质的标签需符合国家/地区和国际的法规要求，标签可能包含运输和安全措施。标签理应至少包含以下信息：

- 食品添加剂或 GRAS 物质的名称和等级（若适用）；
- 生产商和/或分销商的名称；
- 能够反映完整批次历史的批号；以及
- 特殊存放条件（若适用）。

6.5.4 客户财产

食品添加剂和/或 GRAS 物质生产商理应建立并维护验证、存放和维护系统，用来验证、存放和维护由客户提供且打算加入其食品添加剂或 GRAS 物质中的材料。尽管生产商会进行验证，但客户仍应提供可接受材料。如果材料丢失、受损或因其他原因而不适合使用，则理应进行记录，并告知客户。这种情况下，生产商理应制定实施相应程序，用于对该材料进行适当处置和更换。生产商理应制定客户财产保护条款，以保护客户提供的其他不动产和知识产权（如检验设备、检验方法和规格）。

6.5.5 产品保存

6.5.5.1 处理、存放和保存

理应在温度、湿度和阳光适宜的条件下，对食品添加剂、GRAS 物质、半成品和原材料进行处理和存放，以确保它们的特性、质量和纯度不受影响。可以将原材料（如酸性物质、其他腐蚀性物质或易爆材料）、食品添加剂或 GRAS 物质存放在室外，但需满足以下条件：容器能够提供足够的保护，可以避免上述材料变质或受污染；鉴别标签始终清晰明了；开启和使用容器前，对其进行彻底清洁。

如果存放条件对于确保材料继续符合规格而言至关重要，则理应留存一份存放条件记录。

6.5.5.2 包装系统

食品添加剂或 GRAS 物质包装系统理应酌情包含以下信息：

- 书面规格和检查或检验方法；
- 经回收再利用的容器的清洁程序；
- 由经批准可用于食品的材料制作而成的容器⁸；
- 运输和推荐存放期间，能够为食品添加剂或 GRAS 物质提供足够保护，避免其变质或遭到污染的容器；
- 能够避免产生水解、热降解和/或氧化反应（依稳定性而定）的容器（参见 7.2.4.7）；
- 不会污染食品添加剂或 GRAS 物质或与其发生反应的容器；以及
- 保护容器和包装的存放和处理程序，将污染、破损或变质风险降至最低，且可避免混淆（如规格不同但外观相似的容器）。

此外，条件允许时，应该使用防揭密封件。

再次使用可回收利用的食品添加剂或 GRAS 物质的容器之前，理应撕掉或涂掉之前的标签。如果容器被反复用于同一种食品添加剂或 GRAS 物质，则理应撕掉或擦掉之前的批号或整个标签。

6.5.5.3 交付和分销

食品添加剂和/或 GRAS 物质生产商要确保质量关键方面易于识别和可追溯。理应对食品添加剂和 GRAS 物质货物的分销进行记录。此类记录理应写明每一批食品添加剂或 GRAS 物质的交付目的地和收货人、运输数量和运输日期，以便进行必要的检索。如果食品添加剂或 GRAS 物质有多个不同的分销商，则理应能够追溯到原始生产商，而不仅仅只是追溯到上一个供应商。

生产商理应维持产品在最终检查和测试之后的完整性和质量。如果合同中有明确规定，则生产商还理应确保从交付直至到达最终目的地，产品的完整性和质量。只能提供在有效期和/或复验期内的食品添加剂和 GRAS 物质。

6.6 测量和监控装置的控制

测量和测试设备，包括计算机系统，如果经确定对于质量而言至关重要，则理应对其进行校准和维护。此类设备包括工艺间仪表和实验室中使用的测试设备。控制方案应根据既定书面方案，写明以合适时间段为间隔对仪表和设备进行的标准化或校准。此类方案理应含有明确的指示、计划、准确度和精度限值，以及不符合准确度和/或精度限值时的补救措施。校准标准理应可追溯至国家/地区公认标准或药典标准（依情况而定）。

不得使用不符合既定规格的仪表和设备。理应对之前的结果进行调查，以确定上次成功校准之后的结果是否有效。理应让使用者了解和验证质量关键设备的当前校准状态。

7. 测量、分析和改进

7.1 总则

组织理应计划并执行必要的监督、测量和改进活动，以证实食品添加剂或 GRAS 物质符合客户的要求，并确保质量管理体系符合本指南。

组织理应通过产品及工艺趋势的测量和分析，对可改进空间进行评估。

7.2 监督和测量

7.2.1 客户满意度

生产商理应开展多项活动评估客户满意度。此类活动包括客户投诉、退回食品添加剂或 GRAS 物质以及客户反馈。此类信息理应推动活动开展，不断提高客户满意度。

7.2.2 内部审核

食品添加剂和/或 GRAS 物质生产商应推行一套有计划并记录在案的内部质量审核综合体系。生产商应通过这些审核工作，确定质量活动是否遵守质量管理体系要求，以及质量活动能否有效保护食品安全。

审核的范围和频率应根据食品添加剂或 GRAS 物质预期用途的重要性确定，从而确保这些材料满足 GMP 合规和食品安全。生产商应对生产过程的关键阶段进行检查，以确定其能否充分控制这些步骤，保证生产过程一致进行。总体而言，审核工作应评估食品添加剂和/或 GRAS 物质生产商能否始终提供满足所处环境既定规范的产品，确保食品添加剂或 GRAS 物质的安全性。

审核团队可由符合审核工作相应范围和目的的训练有素人员组成。内部审核应检查本指南所规定的所有体系；但是，并非每次内部审核均需评审所有体系。生产商应对评审频率作出规定和记录。

7.2.3 工艺监控和衡量

食品添加剂或 GRAS 物质生产商应制定必要的检验和衡量程序，充分控制生产和质量管理体系流程，以确保食品安全。在对食品添加剂和 GRAS 物质质量至关重要的工艺中，生产商应确定相应技术，用于验证在预防性控制项目中发现出的工艺和危害已获得控制。

如果实际结果偏离预期，生产商则应采取纠正措施，确保食品添加剂或 GRAS 物质满足要求。

生产商应对工艺质量属性和工艺故障等关键指标进行定期评审，以评估是否需要作出改进。

7.2.4 产品监控和衡量

食品添加剂和/或 GRAS 物质生产商应制定检验方法和程序，确保产品始终满足规格要求。

分析方法应与目的相符。分析方法可以是相应的最新版本药典中包含的方法。但是，也可以采用非药典收录的或其他已获认可标准中的方法。

如果食品添加剂和/或 GRAS 物质生产商宣称其产品符合药典专著要求，则：

- 该生产商应证明非药典收录的分析检验等同于药典中所规定的检验；以及
- 其产品应符合相应药典总章和注意事项的要求。

7.2.4.1 实验室控制

实验室控制应包含从所需检验中得出的完整数据，以确保检验符合规范和标准要求，上述完整数据包含：

- 检验样品描述以及样品的材料名称、批号或其他编号和日期；
- 每种检验方法所用的声明或标准操作程序 (SOP) 参考；
- 对每项检验所获得的原始数据所做的记录，其中包括利用实验室仪器得出的图形、色谱图、图表和光谱，并依此判断具体材料和批次已接受检验；

- 对检验相关计算结果所做的记录；
- 检验结果以及该结果与既定规格的对比结果；以及
- 对每项检验执行人员和执行日期的记录。

生产商应制定实验室试剂和溶液制备的书面程序。购买的试剂和溶液应标注适当名称、浓度和有效期。生产商应保存溶液制备记录，其中包括溶液名称、制备日期和材料用量。生产商应根据内部方法或采用公认标准，将滴定液进行标准化。并且应保留对标准化过程的记录。

生产商应妥善储存所用的主要参考试剂和标准品，而且如果供应商可提供有效分析报告，则在收到该试剂和标准品时无需对其进行检验。应妥善制备、识别、检验、批准和储存二级参考标准品。生产商应根据主要参考标准品的相应程序，制定书面程序用于确定二级参考标准品的质量标准。生产商应规定二级参考标准品的重新评估期，并按照既定方案或程序要求，对每一批次的材料定期重新质检。

7.2.4.2 成品检验和准予出厂

生产商应对每一批次的食品添加剂或 GRAS 物质成品进行检验，以确保食品添加剂或 GRAS 物质符合既定规格。生产商应制定程序，确保在食品添加剂或 GRAS 物质准予出厂前，除检验结果外，对相应生产文件也进行评估。应由质量部门负责食品添加剂或 GRAS 物质成品的准予出厂。

对于连续工艺生产的食品添加剂和 GRAS 物质，生产商可通过工艺内检验或其他工艺控制记录，保证食品添加剂或 GRAS 物质符合既定规范。

7.2.4.3 不合规格的检验结果

生产商应根据既定程序，对不合规格的检验结果进行调查和记录。

仅当调查记录证明原有结果存在错误时，生产商方可利用样品复检结果替代原有检验结果。

生产商使用统计分析法时，原有数据和复检数据均需包含在内。不合规程序应规定将采用何等统计方法，以及在何等情况下采用。

当生产商怀疑所取样品不具代表性时，亦可适用上述相同原则。

7.2.4.4 留样

如果情况允许，生产商应保留每一批次食品添加剂或 GRAS 物质的代表性样品。保留期限应取决于失效日期或重新评估日期。（请参看词汇表了解术语定义。）生产商应按照易于获取的方式，将留样存储和保留在可提供适宜环境的场所。取样量应至少为执行完整规格检验所需数量的两倍。

7.2.4.5 分析证书

生产商应根据每一批次食品添加剂或 GRAS 物质所需遵守的规格要求，提供分析证书。

分析证书 (COA) 理应至少包含以下信息：

- 食品添加剂或 GRAS 物质的标识信息，包括药典、商品名称、材料等级和其他适用标识；
- 生产商和生产地点，包括地址和电话；
- 批号；
- 生产日期；
- 重新评估/失效日期，取决于材料稳定性；
- 对检验参数、验收标准和检验结果的说明。所执行检验的列表，包括：
 - ❖ 检验名称；
 - ❖ 实际检验结果；以及
 - ❖ 验收标准或验收标准的参考（如果应该降低检验频率，则理应采用相应标记清楚标出减少检验所保证的检验结果）；
- 经授权负责批准工作的人员的身份；以及
- 分析证书的签发日期。

7.2.4.6 杂质

在可能的情况下，食品添加剂和/或 GRAS 物质生产商应鉴别出杂质并对其设定相应限值。生产商应根据相应的安全数据、官方药典或其他要求中规定的限度以及完善的 GMP 考虑因素，来设定该限值。为使杂质含量符合此类既定限值要求，生产商应充分控制生产工艺。

某些食品添加剂和 GRAS 物质已经利用有机溶剂进行了提取或提纯。通常情况下，这些溶剂可以通过干燥方法加以去除。最终产品中的溶剂残留量必须符合药典监管部门或生产商规范的要求。

尽管药典专著（如《食品化学法典》(FCC)）在 GMP 的建立中起着重要作用，但是药典专著并不能列出所有杂质的限值和检验方法。因此，食品添加剂和 GRAS 物质生产商有责任充分了解自身生产工艺，以确保可以评估其产品中存在的全新或额外杂质。

7.2.4.7 稳定性

对于使用了食品添加剂和 GRAS 物质的食品而言，食品添加剂和 GRAS 物质的质量是影响其整体质量的重要因素。了解食品添加剂和 GRAS 物质在适当包装、储存和使用条件下的稳定性十分重要，以便在使用这些食品添加剂和 GRAS 物质时，能保证遵守质量规范。

尽管许多食品添加剂和 GRAS 物质性质稳定，可能无需大量检验即可确保稳定性，但食品添加剂和 GRAS 物质的稳定性仍然是影响食品整体质量的主要因素。对于上市已久的食品添加剂和 GRAS 物质，生产商可采用历史数据表明其稳定性。

如果没有历史数据，生产商则应采取旨在评估食品添加剂或 GRAS 物质稳定性特征的书面检验和/或评估方案。确定适合的储存条件以及重新检验或失效日期时，生产商可采用此类稳定性检验和/或评估所得出的结果。检验方案理应包含以下内容（如适用）：

- 批次数量、检验样本量和检验间隔；
- 留作稳定性检验用途样品的储存条件；
- 用以表明稳定性的合适检验方法；以及
- 证明与销售容器类似且用于存放稳定性样品的容器（在可能的情况下）。

某些食品添加剂和 GRAS 物质可分为不同等级供货（例如，聚合物存在不同分子质量或不同单体比、不同粒径、体积密度等），或可能混合组成其他食品添加剂和 GRAS 物质。在一个产品组中，这些食品添加剂和 GRAS 物质可能十分相似。不同产品之间可能只有某些成分的轻微定量差异是最显著的区别。对于此类相似食品添加剂和 GRAS 物质，生产商应采取“典型产品”法评估其稳定性。此类稳定性研究包括选择若干“典型产品”，模拟所评估产品组的稳定性。所选的典型产品理应具备充分科学依据并进行记录。此类“典型产品”稳定性研究所得到的数据，可用于确定类似食品添加剂和 GRAS 物质的估计稳定性。

食品添加剂和 GRAS 物质的稳定性不尽相同。就本指南而言，它们可分为三类。这些分类仅作参考意见，为更好地满足材料稳定性要求，生产商应根据具体情况进行调整：

货架期大于 36 个月的材料

货架期大于 36 个月的食物添加剂和 GRAS 物质通常具备以下属性：

- 经证实的稳定性历史数据表明，这些材料在特定包装中可保持足够稳定性至少达 36 个月，且其稳定性仅受包装或标签耐用性的限制；
- 可根据这些材料的已知属性预测其稳定性；以及
- 根据预测，生产工艺的变动不会改变这些材料的稳定性。

对于归入此类的食品添加剂和 GRAS 物质，如果具备充分的文献引证或稳定性研究，显示该食品添加剂或 GRAS 物质能够保持不变长达 36 个月以上，则无需进行进一步的稳定性检验。生产商应出具获得内部研究和/或文献引证支持的报告，用以证明此等食品添加剂或 GRAS 物质的分类。生产商仅需提供稳定性声明或稳定性检验的参考内容，即可向用户表明该材料的稳定性。生产商应根据用户的要求提供总结报告。

货架期为 12 至 36 个月的材料

这些食品添加剂和 GRAS 物质通常具备以下属性：

- 复检间隔为 12 个月（含）到 36 个月之间；
- 稳定性指示参数；以及
- 支持指定重新评估间隔或失效日期的数据。

对于归入此类的食品添加剂和 GRAS 物质，生产商应出具以研究结果作为支持的报告，以保持该食品添加剂或 GRAS 物质的分类。生产商仅提供稳定性声明或稳定性检验的参考内容，即可向用户表明该材料的稳定性。生产商应根据用户的要求提供总结报告。

货架期小于 12 个月的材料

这些食品添加剂和 GRAS 物质通常具备以下属性：

- 重新评估间隔或失效日期短于 12 个月；和/或
- 支持重新评估间隔或失效日期的有限的稳定性数据。

本指南强烈建议生产商应对这些食品添加剂和 GRAS 物质开展稳定性重新评估。该检验方案可包含长期存储条件以及加速存储条件（如适用），在适当模拟包装容器/封装系统的包装内进行。⁹

对于新的或新型化学食品添加剂和 GRAS 物质，在开发项目中，随着逐步获得稳定性数据，此类材料已确定的货架期可能发生调整。

食品添加剂或 GRAS 物质稳定性研究的主要目的，是证明从生产完成（通常为包装之时）到包装开启之间，该食品添加剂或 GRAS 物质始终满足质量标准。包装开启后，任何稳定性问题均由用户承担。

散装货运（例如驳船、有轨车、槽罐车、装载箱等）的稳定性研究为相应稳定性研究的设计工作带来极大挑战。但是，如果充分考虑这些运输和储存方法给食品添加剂或 GRAS 物质稳定性带来的风险因素，生产商仍可以利用上文所述方法采集数据并以此作出推断。

7.2.4.8 货架期/复检期

生产商可以指定每种食品添加剂或 GRAS 物质的货架期预期和/或复检期，并告知消费者。

7.3 不合格产品的控制

生产商应对不符合规范要求的原材料、半成品或食品添加剂或 GRAS 物质成品加以明确标识和控制，直至确定其恰当用途为止。生产商应调查不合格事件的发生原因。生产商应记录调查情况并采取适当举措，防止此类事故复发。

生产商应制定书面的程序，规定如何开展并记录原材料、半成品或已分销食品添加剂或 GRAS 物质成品的回收工作。在制定此类程序的过程中，生产商应该参考 FDA 指南和《通报食品注册》的要求。¹⁰⁻¹¹

生产商应具备不合格产品的评估和后续处理程序。不合格产品理应按照既定程序对进行评审，以确定是否可以：

- 重新加工/重新生产以达到规定要求；
- 依照与客户签订的协议，由客户接受；
- 重新分级以用于其他应用；和/或

- 销毁。

7.3.1 重新加工

作为生产工艺中正常部分进行的重复操作（重新加工），理应仅当根据已有记录可以采用该方式加工食品添加剂或 GRAS 物质时方可进行。在任何其他情况下，生产商均理应遵守重新生产的相应指南。

7.3.2 返工

不属于生产工艺正常部分而进行的活动（返工），理应仅在对食品添加剂或 GRAS 物质/半成品安全性和质量进行既定风险评审后，经质量部门批准方可进行。进行风险评估之时，理应酌情考虑以下因素：

- 返工材料符合既定规范和特点；
- 返工可能会带入新的杂质；
- 为控制返工过程而进行的其他检验；
- 原有批次的记录及其可追溯性；
- 返工材料的验收标准；
- 对稳定性或确定货架期的影响；以及
- 返工材料的性能。

如果个别批次的食品添加剂或 GRAS 物质不符合规范要求，生产商绝对不得将其混入其他合格批次之中，以试图隐藏被掺假或由于其他原因而不适宜食用的材料。

7.3.3 退回的食品添加剂和 GRAS 物质

生产商理应识别并隔离退回的食品添加剂和 GRAS 物质，直至质量部门完成对此类物质的再出售质量和稳定性评估为止。生产商理应具备相关程序，对退回的食品添加剂和 GRAS 物质进行保存、检验、重新加工或返工。生产商应对退回产品加以记录，记录内容理应包含食品添加剂或 GRAS 物质的名称和批号、退回原因、退回数量以及对退回食品添加剂或 GRAS 物质所做的最终处理。

7.4 数据分析

食品添加剂和/或 GRAS 物质生产商理应制定方法，对其质量管理体系的有效性作出评估。分析数据可由客户投诉、产品评论、工艺能力研究以及内部和客户审核中得出。生产商可对产品质量属性、客户投诉和不合格产品等关键指标进行周期性管理评审，以评估其质量项目的有效性并发现需要改进的领域。

7.5 改进

7.5.1 持续改进

食品添加剂和/或 GRAS 物质生产商应采取积极措施，提高安全性、生产和质量，满足 GMP 指南中的相应要求。食品添加剂和/或 GRAS 物质生产商应采取积极措施，改善生产和质量管理体系流程。生产商应考虑对以下绩效指标加以分析，以发现改进的空间：

- 产品不合格的原因；
- 内部和外部审核的结果；

- 客户退货和投诉；以及
- 工艺和操作失误。

7.5.2 纠正措施

负责生产设施的食品添加剂和/或 GRAS 物质所有者、运营者或代理商应建立、记录并维护相应程序，确保当其无法正确实施预防性控制体系或预防性控制体系无效时，可采取以下活动保证食品安全：

- 如果负责生产设施的食品添加剂和/或 GRAS 物质所有者、运营者或代理商无法保证材料是否掺假，则应阻止所有受影响的食品添加剂和/或 GRAS 物质进入市场；
- 评估所有受影响食品添加剂和/或 GRAS 物质的安全性；
- 确定发生不合格事件的根本原因；
- 确保纠正措施得以实施并可有效防止不合格事件复发；以及
- 实施并记录由于采取纠正措施而产生的程序变动。

7.5.3 预防措施

食品添加剂和/或 GRAS 物质生产商应建立、记录并维护相应程序，以：

- 启动预防措施，在相应风险层级解决问题；
- 实施并记录由于采取预防措施而产生的程序变动；以及
- 确保已实施充足预防性控制措施，并可有效控制所发现的危害。

附录 A 释义及词汇

在本指南中，下列术语的含义如下所示。本指南尽可能地依据国际协调会议所用定义为基础制定此词汇表。

验收标准

验收时的检验结果数字限值、范围或其他适当的衡量指标。

批次（批量）

指的是在某个工艺或系列工艺中生产出的特定数量的材料，且这些材料预计保证同质性。在连续加工中，某一批次可与生产的某一特定部分相对应。批次大小可为固定数量或固定时间间隔所生产的数量。

批号

由数字、字母和/或符号组成的唯一组合，该组合可用于识别批次和确定生产及分销历史。

批次加工

在反应完成前，利用分批供应的原材料生产食品添加剂或 GRAS 物质的过程。

批次记录

记录某一批次食品添加剂或 GRAS 物质生产过程的文档。

校准

指的是在适当的测量范围内，将特定仪器或测量装置产生的结果与参考或可追溯标准产生的结果进行对比，并调整到特定限值内的过程。

分析证书

列有检验方法、规范和待交付批次中代表样品检验结果的文档。

清洁

食品接触表面无碎屑、污垢及类似物质。

污染

生产、取样、包装或重新包装、储存或运输过程中，意外混入原材料、半成品或食品添加剂或 GRAS 物质中的化学或微生物杂质或异物。

连续加工

利用连续供应的原材料不间断生产材料的过程。

关键

为确保食品添加剂或 GRAS 物质满足规范要求，必须控制在预订标准之内的加工步骤、加工条件、检验要求或其他相关参数。

交叉污染

某种材料或产品被其他材料或产品污染的现象。

客户

食品添加剂和/或 GRAS 物质脱离其生产商控制后，接收该食品添加剂或 GRAS 物质的组织；其中包含经纪人、代理商和用户。

偏离

背离批准指令或既定标准的现象。

失效（过期）日期

指的是规定时间范围的某一日期，在该范围内食品添加剂或 GRAS 物质可始终符合规范要求，而超过这一日期后，该材料应不再使用。

食品添加剂

根据《联邦食品、药品和化妆品法案》(FD&C Act) 第 201(s) 条款规定，食品添加剂是可通过直接或间接方式导致或根据合理预期可以导致其成为任何食物组成部分或以其他方式影响食物特性的任何物质（包括拟用于生产、制造、填充、加工、制备、处理、包装、运输或储存食物的任何物质；且包含拟用于任何此类用途的所有辐射源）；如果此类物质不属于 GRAS 物质或为在 1958 年之前获得批准或未包含在食品添加剂定义中。

GRAS 物质

“GRAS”是“公认安全使用物质”(Generally Recognized As Safe) 一词的缩写。根据《美国联邦食品、药品和化妆品法》第 201(s) 和 409 条款规定，食品添加剂指的是任何有意加入食品中且上市前需通过 FDA 的审查和批准的物质，除非该物质已被合格专家公认为经充分研究显示在其拟定使用条件下可保证安全，或者除非该物质的使用可通过其他方式排除在食品添加剂的定义之外。由于证明 GRAS 确定的信息类型不同，GRAS 物质与食品添加剂存在不同。此类信息可公开获取并已被科学界普遍接受，但是如果具备相同数量和质量的的信息，此类信息也可用于证明食品添加剂安全性。

半成品

必须经过进一步生产方可成为食品添加剂或 GRAS 物质的材料。

批量

具体定义请参见“批次”。

管理层

在最高级别领导和/或控制某组织质量管理体系的人员或群体。根据质量管理体系的组建方式不同，最高级别可为单位或集团级别。

生产/生产工艺

对所获材料的所有处理、对食品添加剂和 GRAS 物质进行的生产、包装、重新包装、贴标、重新贴标、质量控制、放行或储存以及其他相关控制。

主生产指令（主生产和控制记录）

描述食品添加剂或 GRAS 物质从原材料到生产完成这一过程的文件。

材料

用于表示原材料（起始材料、试剂和溶剂）、加工助剂、半成品、食品添加剂或 GRAS 物质、包装和标签材料的总称。

典型产品

可代表一组类似产品组成、功能或规格的产品。

母液

结晶或分离过程后残留的液体。

原生产场所

指的是将材料生产至可投入食品添加剂或 GRAS 物质生产之中的个人或公司。

包装材料

在储存或运输期间，用于保护半成品或食品添加剂或 GRAS 物质的材料。

生产

制备食品添加剂或 GRAS 物质过程中所涉及的各种操作，包括从获得材料到加工和包装的整个过程。

质量保证

为了保证所有食品添加剂和 GRAS 物质的质量符合其拟定用途要求和质量体系标准所制定的组织协议的总和。

关键质量

指的是某种材料、加工步骤或加工条件、检验要求或任何其他相关参数，其可直接影响食品添加剂或 GRAS 物质的质量属性且必须按照预定标准进行控制。

隔离指的是采用物理手段或其他有效方式隔离材料，等待后续批准或拒绝决定的状态。

原材料

拟用于食品添加剂和 GRAS 物质半成品生产的起始材料、试剂和溶剂的总称。

记录

说明所得结果和/或提供已执行活动证据的文件。文件介质可为纸张、磁盘、光盘或电子媒介、照片等，或为上述介质的组合。

重新评估日期（复检日期）

为确保材料仍符合规范要求，理应对其进行重新检查的日期。

重新加工

指的是重复进行某项活动，该活动属于生产工艺的正常部分，并且之前已经记录在案。

回收

指的是将食品添加剂或 GRAS 物质从分销链中去除的流程。

返工

由于之前加工的材料不符合标准或规范要求，而需采取的不同于常规流程的加工步骤。

消毒

采取有效工艺充分处理食品接触表面，消灭对公共卫生具有重大影响的微生物营养细胞，并随即减少其他不良微生物的数量，但是消费者所获产品或其安全性无不利影响。（21 CFR 110.3 条款定义(o)）。

消毒过程

使用消毒流程或化学品提供充足清洁，防止微生物滋生。

规格

指的是检验、分析程序参考和相应验收标准的列表，其中包含材料所述检验的限值、范围或其他标准。

稳定性

食品添加剂或 GRAS 物质可持续符合其规范要求的能力。

可追溯性

可确定历史、应用或位置（例如，材料和部件的原产地、加工史或产品交付后的分销情况）的能力。

附录 B 参考书目

1. 《联邦规章典集》第 21 篇“食品与药品”第 210 和 211 部，食品药品监督管理局 (FDA)，华盛顿特区，美国。
2. 《美国药典》，《食品化学法典》，第七版，第 1368-9 页。
3. 《欧洲议会和欧盟理事会第 178/2002 号条例关于食品法的一般原则和要求，即建立欧洲食品安全局并制定食品安全的相关程序》；参考网站：<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32002R0178:EN:NOT>
4. 《欧洲议会和欧盟理事会第 852/2004 号条例食品卫生条例》；参考网站：<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:139:0001:0054:en:PDF>
5. 国际药用辅料协会 (IPEC) 和药品质量小组，《国际药用辅料协会-药品质量小组联合发布药用辅料良好生产规范指南》，2006 年。
6. 国际标准化组织，质量管理体系 - 要求，ISO 9001:2008，美国国家标准协会 ANSI/ISO/ASQC Q9001-2008。
7. 美国国家环境保护局 (EPA)，《当前饮用水规定》；参考网站：http://www.epa.gov/safewater/sdwa/current_regs.html（访问时间为 2012 年 1 月 17 日）。
8. 世界卫生组织 (WHO)，《饮用水质量指导标准》：结合第一和第二增编，第一卷建议。— 2008 年第三版。
9. 《联邦规章典集》第 21 篇“食品与药品”第 175 至 177 部，食品药品监督管理局 (FDA)，华盛顿特区，美国。
10. 食品药品监督管理局，《行业应通报食品注册》，参考网站：<http://www.fda.gov/Food/FoodSafety/FoodSafetyPrograms/RFR/default.htm>（访问时间为 2012 年 1 月 17 日）。
11. 食品药品监督管理局，《应通报食品注册指南》，参考网站：<http://www.defendingfoodsafety.com/uploads/file/Reportable%20Food%20Registry%20Guidance%20-%20Second%20Edition.pdf>（访问时间为 2012 年 1 月 17 日）。