



最新药品 生产企业GMP实务

ZUIXINYAOPIN SHENGCHANQIYE GMP SHIWU

主编 梁毅

最新药品生产企业 GMP 实务

主 编 梁 毅(中国药科大学)

副主编 侯春燕(南京医药中等专业学校)

何晓荣(中国药科大学)

于 泳(南京医药中等专业学校)

刘丽黎(中国药科大学)

军事医学科学出版社

· 北 京 ·

内容提要

本书以最新版《药品生产质量管理规范》(GMP)为依据,系统地介绍了 GMP 的指导思想 and 基本要求。全书共分为十四章,包括导论、质量管理、机构与人员、厂房与设施、设备、物料与产品、验证、文件、生产管理、质量控制与质量保证、委托生产与委托检验、产品发运与召回、自检、药品 GMP 认证等内容。本书不仅可作为药学专业学生的教材,也特别适合药品生产企业对各级员工进行 GMP 培训使用。

图书在版编目(CIP)数据

最新药品生产企业 GMP 实务/梁毅主编.

- 北京:军事医学科学出版社,2012.8

ISBN 978-7-5163-0002-2

I. ①最… II. ①梁… III. ①制药工业-工业
企业管理-质量管理体系-研究 IV. ①F407.7

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 187959 号

策划编辑:盛立 责任编辑:曹继荣

出版人:孙宇

出版:军事医学科学出版社

地址:北京市海淀区太平路 27 号

邮编:100850

联系电话:发行部:(010)66931051,66931049,63827166

编辑部:(010)66931127,66931039,66931038

传真:(010)63801284

网址:<http://www.mmsp.cn>

印装:中煤涿州制图印刷厂北京分厂

发行:新华书店

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:23

字数:456 千字

版次:2013 年 1 月第 1 版

印次:2013 年 1 月第 1 次

定价:45.00 元

本社图书凡缺、损、倒、脱页者,本社发行部负责调换

序

药品是指用于预防、治疗、诊断人的疾病,有目的地调节人的生理功能并规定有适应证或者功能主治、用法和用量的物质,包括中药材、中药饮片、中成药、化学原料药及其制剂、抗生素、生化药品、放射性药品、血清、疫苗、血液制品和诊断药品等。由于药品对人生命健康有着重大影响,因此,在对药品的管理方面,世界各国都把它当做一种特殊的商品来对待。

世界各国的药品监督管理的法律法规都对药品生产经营企业管理模式做了严格的规范,比如我国《药品管理法》规定药品生产经营企业必须按照国务院药品监督管理部门依据本法制定的《药品生产质量管理规范》和《药品经营质量管理规范》组织生产和经营。药品监督管理部门按照规定对药品生产企业是否符合《药品生产质量管理规范》和《药品经营质量管理规范》的要求进行认证;对认证合格的,发给认证证书。药品监督管理部门应当按照规定,依据《药品生产质量管理规范》和《药品经营质量管理规范》对经其认证合格的药品生产企业进行认证后的跟踪检查。药品的生产企业未按照规定实施《药品生产质量管理规范》和《药品经营质量管理规范》的,给予警告,责令限期改正。逾期不改正的,责令停产、停业整顿,并处罚款。情节严重的,吊销药品生产许可证。世界各国的管理药品生产经营的模式也大致如此。

随着我国市场经济的不断完善,全球经济一体化进程的加快以及我国外向型经济和外向型企业的发展迅速,尤其是加入了 WTO,要使自己生产的产品进入国际市场并在激烈的国内、国际市场竞争中立于不败之地,企业就必须增强自身的素质,这个素质的主要内涵集中反映在产品的质量和企业的质量保证能力上。这一点,对于关系到人们防病治病、康复保健的特殊商品——药品来说,要求就更严更高。《药品生产质量管理规范》和《药品经营质量管理规范》既是国家对药品生产经营企业管理生产和质量所制定的法定基本准则,更是药品生产经营企业进行药品质量保证,防止生产过程发生污染、差错和事故,提高生产效率,完善和优化质量保证体系的主要措施,也是我国制药企业产品打入国际市场的通行证和我国医药产业走出国门、走向世界的关键。由于我国药品生产经营企业尤其是中成药生产

企业不能真正有效地改善药品生产的质量保证、控制体系和实施管理规范,造成我国一些在生产过程中造成环境污染比较严重的原料药能形成出口规模之外,制剂产品很难以药品的身份进入到国际药品的主流市场,这也成为制约我国药品生产企业走出国门、走向世界的瓶颈。

和其他的有关《药品生产质量管理规范》和《药品经营质量管理规范》的论著不同,《药品生产企业 GMP 实务》、《药品生产企业 GSP 实务》第一次站在质量保证和质量控制的高度来认识与实施 GMP 和 GSP,并且能结合药品和药品生产经营的特点帮助企业认识和建立符合 GMP、GSP 要求的质量保证和控制模式。

梁毅同志系我校副教授、硕士研究生导师,他本科毕业于我校药剂专业,是工商管理学硕士、工程管理学博士,长期从事药事管理、GMP、GSP、GLP 等课程的教学、培训和科研工作,教学科研工作成果丰硕,多次获国家、部省和学校的奖励,多次参与国内药品生产经营企业的 GMP 和 GSP 认证准备及检查工作,有着扎实的管理学理论基础和非常丰富的实践经验,他所著的《药品生产企业 GMP 实务》、《药品生产企业 GSP 实务》条理清晰、文字精练,内容由浅入深、通俗易懂,理论联系实际,特别适合于药品生产经营企业的各级员工阅读。也适合药品生产经营企业的各层次员工培训使用,相信这部教材的编写和出版发行会对药品生产经营企业实施药品 GMP、GSP 有一定的帮助。

这两本专著在创作过程中,得到了许多专家、教授的帮助和支持。国家药品认证中心主任李武臣同志、国家药品认证中心前副主任叶瑛瑛同志、江苏省药品监督管理局副局长叶耀宇同志、沈阳药科大学杨悦博士、沈阳药科大学陈玉文副教授、江苏省药品认证中心主任王越同志、江苏省药品监督管理局安检处副处长王宗敏同志和江苏省药品监督管理局市场副处长张全根同志也在这两本专著形成过程中提出了许多宝贵意见,在此,我受梁毅同志委托,向他们表示感谢。

马爱霞

中国药科大学高等职业技术学院

院长 教授 博士研究生导师

2012 年 6 月

目 录

第一章 导论	(1)
第一节 GMP 的产生与发展	(1)
第二节 GMP 的主要类型和基本内容	(4)
第三节 我国现行 GMP 的特点	(15)
第四节 建立符合我国药品生产实际的 GMP 体系	(18)
第二章 质量管理	(20)
第一节 GMP 对质量管理的要求	(20)
第二节 全面质量管理	(22)
第三节 药品生产企业的质量管理体系	(26)
第四节 药品生产企业质量管理的组织机构与职责	(31)
第五节 GMP 与 ISO9000 标准系列	(35)
第六节 质量信息管理	(36)
第七节 质量责任和否决	(37)
第八节 质量风险管理	(38)
第三章 机构与人员	(40)
第一节 组织与机构	(40)
第二节 人员	(44)
第三节 培训	(52)
第四节 人员卫生	(59)
第五节 机构与人员 GMP 认证资料申报	(65)
第四章 厂房与设施	(67)
第一节 有关厂房设施的法律法规	(67)
第二节 厂址选择和厂区规划	(70)
第三节 厂房内布局	(74)
第四节 设施	(86)
第五节 实验动物饲养场的设计	(98)
第五章 设备	(107)
第一节 设备的设计与安装	(107)
第二节 设备的维护和维修	(111)
第三节 设备的使用与清洁	(112)
第四节 计量器具与设备的校准	(114)
第五节 制药用水	(117)
第六章 物料与产品	(121)
第一节 我国 GMP 对物料和产品的要求	(121)
第二节 概念和质量标准	(124)

第三节	原辅料的管理	(127)
第四节	中间产品与待包装品	(136)
第五节	包装材料	(137)
第六节	成品与特殊管理的物料和产品	(140)
第七章	验证	(145)
第一节	我国 GMP 对验证工作的要求	(145)
第二节	验证的概念和分类	(146)
第三节	设备的验证	(148)
第四节	工艺验证	(150)
第五节	清洁验证	(156)
第六节	验证实施的程序	(157)
第八章	文件	(160)
第一节	我国 GMP 对文件的要求	(160)
第二节	文件系统和类型	(165)
第三节	制订文件的程序与要求	(170)
第四节	标准操作规程	(181)
第九章	生产管理	(187)
第一节	生产过程的技术管理	(187)
第二节	生产操作规程	(191)
第三节	批生产记录	(196)
第四节	批包装记录	(197)
第五节	防止混淆的措施	(203)
第十章	质量控制与质量保证	(207)
第一节	质量控制实验室管理	(207)
第二节	偏差管理	(211)
第三节	变更控制	(216)
第四节	纠正措施和预防措施	(222)
第十一章	委托生产与委托检验	(227)
第一节	国内外 GMP 对委托生产与委托检验的要求	(227)
第二节	委托生产与委托检验概述	(231)
第三节	委托方	(233)
第四节	受托方	(237)
第五节	合同	(237)
第十二章	产品发运与召回	(249)
第一节	GMP 对产品发运与召回的要求	(249)
第二节	药品的发运管理	(250)
第三节	药品的召回管理	(254)
第十三章	自检	(259)
第一节	GMP 对自检的要求	(259)

第二节	自检的概念	(259)
第三节	自检的内容	(260)
第四节	自检与质量改进	(265)
第五节	企业自检案例	(265)
第十四章	药品 GMP 认证	(268)
第一节	我国药品 GMP 认证发展概述	(268)
第二节	药品 GMP 认证组织机构及管理	(269)
第三节	药品 GMP 认证工作程序及资料申报	(271)
第四节	药品 GMP 认证检查主要项目简介	(277)
	药品生产质量管理规范(2010 年修订)	(290)
附录 1	无菌药品	(326)
附录 2	原料药	(338)
附录 3	生物制品	(347)
附录 4	血液制品	(352)
附录 5	中药制剂	(355)

第一章 导 论

《药品生产质量管理规范》(以下称为 GMP)是质量管理发展的产物,是全面质量管理发展到标准化阶段的产物,是当今世界各国普遍采用的对药品生产全过程进行监督管理的法定技术规范,是保证药品质量和用药安全有效的可靠措施,是国际社会通行的药品生产和质量管理必须遵循的基本准则,是全面质量管理的重要组成部分。GMP 是英文“good manufacturing practice for drugs”或“good practice in the manufacture and quality control of drugs”的英文缩写,直译为“优良的生产规范”,根据我国《药品管理法》(修订案),标准翻译为“药品生产质量管理规范”。GMP 适用于直接涉及药品质量有关物料、药用包装材料生产、原料药生产、药用辅料生产、药品制剂生产的全过程中。GMP 以生产高质量的药品为目的,从原料投入到完成生产、包装、储存、发运、召回等环节全过程实施标准而又规范的管理,在保证生产条件和资源的同时,重视生产和质量管理,并有组织地、准确地对药品生产各环节进行规定和记录。WHO (World Health Organization,世界卫生组织)对制定和实行 GMP 制度的意义做过如下阐述:“在药品生产中,为了保证使用者得到优质药品,实行全面质量管理极为重要。在生产为抢救生命或为恢复或为保持健康所需的药品时,不按准则而随意行事的操作方式是不允许的。要想对药品生产制定必要的准则,使药品质量能符合规定的要求,这无疑是不容易的。GMP 是我们推荐的,为生产符合规定质量要求药品的规范。恪守这些规范,加上从生产周期开始到终了的各种质量检验,将明显有助于生产均匀、一致的优质产品。”

世界各国药品生产与质量管理的长期实践也证明,GMP 是防止药品在生产过程中发生差错、混杂、污染,确保药品质量的有效和必要手段。国际上早已把是否真正实施 GMP 看成是药品质量有无保障的先决条件,是否符合 GMP 要求决定着药品能否进入国际市场。GMP 作为指导药品生产和质量管理的法规,在国际上已有近半个世纪的历史,在我国推行也已有 20 余年。随着我国新版 GMP 于 2011 年 3 月 1 日颁布实施,我国实施 GMP 已进入向国际化迈进的实质性的关键阶段。我国实施药品 GMP,只有从中国国情出发,提高 GMP 监管和实施水平,才能真正意义上和国际通行的 GMP 水平接轨,从而提高我国药品质量,使得我国药品生产企业真正走出国门、走向世界。

第一节 GMP 的产生与发展

同一切事物一样,GMP 也经历了一个形成、发展和完善的过程。药品生产是一门十分复

杂的科学,从产品设计、注册到生产,从原料、中间产品到成品的全部过程中,要涉及许多的技术细节和管理标准。其中任何一个环节的疏忽,都可能导致药品质量不符合要求,进而导致劣质药品的产生。因此,必须在药品研发、生产全过程中,进行全面质量管理与控制来保证药品质量。人类进入 20 世纪后,各国制药行业和药品监督管理部门都开始不断探索质量管理科学在药品生产中的应用。各国在实践中也逐渐摸索总结出一些规范化的药品生产与质量管理体系,这些就是 GMP 的雏形。美国是世界上第一个将药品生产质量管理体系形成法定性规范的国家。

在美国首版的 GMP 批准以前,美国食品药品化妆品监督管理局(U. S. Food and Drug Administration,以下简称美国 FDA),对药品生产和管理的监督尚处在“治标”的阶段,他们把注意力集中在药品的抽样检验上。当时,样品检验的结果是判别药品质量的唯一法定依据。样品按《美国药典国家处方集》(USP-NF)的要求检验通过,即判合格;反之,则判为不合格。但美国 FDA 的官员在监督管理实践中发现:被抽检样品的结果并不都能真实地反映市场上药品实际的质量状况,被抽检样品的结果合格,其同批药品的质量在实际上可能不符合标准。美国 FDA 为此对一系列严重的药品投诉事件进行了详细的调查。调查结果表明,多数事故是由于药品生产中的交叉污染所致。

1961 年,发生了震惊世界的“反应停”事件。这是一次源于前西德,波及全世界的 20 世纪最大药物灾难:一种曾用于终止妊娠反应的药物——Thalidomide(又称反应停、沙利度胺、酞咪哌啶酮)导致了成千上万例畸胎。这种畸胎诞生时,婴儿由于臂和腿的长骨发育短小,看上去手和脚直接连接在躯体上,犹如鱼鳍,形似海豹肢体,被称为“海豹胎”,同时并有心脏和胃肠道畸形,这种畸形婴儿死亡率达 50% 以上。造成畸形婴儿的原因经查是由于孕妇服用反应停所致。当时,反应停已在市场流通了 6 年,它未经过严格的临床试验,而生产反应停的前西德格伦兰苏(Chemie Grünenthal)药厂隐瞒了已收到的有关该药毒性作用的 100 多例报告。这次灾难波及世界各地,受害者超过 15 000 人,日本迟至 1963 年才停止使用反应停,导致了 1000 例畸形婴儿的产生。

美国是少数几个幸免于难的发达国家之一。当时美国 FDA 官员在审查此药时,发现该药缺乏美国药品监督管理法律法规所要求的足够的临床试验资料,如长期毒性试验报告,所以不批准其进口。这场灾难虽没有波及美国,但在美国社会激起了公众对药品监督和药品法规的普遍重视,促使美国国会于 1962 年对原《食品、药品和化妆品法案》(1906 年)进行了一次重大修改。1962 年美国《食品、药品和化妆品法》的修正案对制药企业有如下四个方面的要求:

第一,要求制药企业对出厂的药品提供两种证明材料,不仅要证明药品是“安全的”,还要证明药品是“有效的”。

第二,要求实行新药研究申请制度(investigational new drug, IND)和新药上市申请(new drug application, NDA)制度。

第三,要求实行药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)报告与监测制度和药品广告申请制度。

第四,要求制药企业实施药品生产和质量管理规范(GMP)。

美国 FDA 于 1963 年颁布了世界上第一部《药品生产质量规范》(GMP),药品生产企业如果没有实施 GMP,其产品不得出厂销售。如果制药企业没有按照 GMP 的要求组织生产,不管样品抽检是否合格,美国 FDA 都有权将这样生产出来的药品视作伪劣药品。GMP 的公布从

这个意义上来说,是药品生产质量管理中“质量保证”概念的新起点。

GMP的理论在此后多年的实践中经受了考验,并得到了发展,它在药品生产和质量保证中的积极作用逐渐被各国政府所接受。自从美国FDA首先制定颁布了GMP作为美国制药企业指导药品生产和质量管理的法规后,WHO于1969年向全世界推荐了WHO的GMP,标志着GMP的理论和实践开始从一国走向世界。在此后的30多年内,世界很多国家和地区为了维护消费者的利益和提高本国或本地区药品在国际市场的竞争力,根据药品生产和质量管理的特殊要求以及本国的国情,分别制定了自己的GMP。一个推行GMP的热潮在全世界开始兴起。

WHO的《国际贸易中药品质量认证制度》中明确规定:出口药品的生产企业必须提供相关的生产和监控条件,说明生产系统按GMP的规定进行。因此,按照GMP要求生产成为药品进入国际市场的前提,受到各国政府的高度重视。特别是西方发达国家,如英国、意大利、奥地利、瑞士、瑞典、丹麦、挪威、冰岛、前西德、芬兰等,均在20世纪70年代便制定并推行了适合本国实际国情的GMP,并从原料投入到成品出厂、从硬件到软件等环节都提出了相当严格的规定。美、日、德等国还将GMP的推行纳入法制轨道,使药品质量和质量管理的地位获得极大提高。亚洲推行GMP也较快,尤其是日本,早在1973年便制定了GMP,1980年又制定了实施细则,作为法定标准实行。政府对实施GMP一方面采用引导和鼓励政策,一方面不断加以研究、改进和提高。日本各大制药企业如武田、盐野义、山之内等相继制定了更加严格、标准更高的企业GMP。我国台湾于1982年颁布了岛内的GMP,规定5年内如达不到标准,生产企业必须停产;已实施GMP的企业所增加的设施可享受投资扣税奖励,进口的重要设备和仪器可以降低进口关税等以鼓励企业实施GMP。随着强制和引导手段的合理使用,目前,岛内制药企业已全部达到了GMP要求。为使制药企业能继续保持GMP标准,每两年至少检查一次,若发现不符合者,终止授予合格证。日本、韩国等国以及我国台湾地区在实施GMP过程中,不仅针对化学药品的生产企业,同时中药(汉方药)生产企业也实施GMP。我国于1982年由中国医药工业公司制定了《药品生产管理规范》(试行稿),在一些制药企业中试行;1984年国家医药管理局正式颁布《药品生产管理规范》并在医药行业推行;在此基础上,1988年3月17日卫生部颁布了GMP,并于1992年发布了修订版;1999年国家食品药品监督管理局又颁布实施了需要企业强制执行的GMP(1998年版);在2004年后,我国药品生产企业基本都通过国家GMP认证。在生产与质量管理水平大幅提高的基础上,国家药品监管部门审时度势,不失时机地于2011年3月又颁布了基本和国际通用标准接轨的GMP,使得我国药品生产企业的生产与质量管理水平将在不久的将来赶上国际发达国家的水平,使得我国药品能尽快进入国际主流药品市场。

纵观国际上GMP的发展,各国都经历过两个阶段:一是认识、接受及实施药品GMP这一新的科学管理制度的阶段;二是在已经建立起GMP制度的基础上,不断地引入科学技术和管

理技术的最新发展成就,丰富和发展GMP,并借鉴其他国家或地区实施GMP的经验,彼此相互确认、相互融合,使得GMP国际化、标准化步伐不断加快。在长期的实践过程中,人们对药品生产及质量保证手段的认识逐步深化,GMP的内容不断更新。如果对这类规范的各个版本做一历史的回顾,可以看出两个趋势:一是GMP制度的“国际化”趋势,国家的规范向国际性规范靠拢或由其取代;二是GMP制度朝着“治本”的方向深化。

第二节 GMP 的主要类型和基本内容

全世界现有的 GMP 法规形式丰富多彩,内容也各有特点。我们把这些 GMP 类型做一归纳,对其基本内容做一小结,便于掌握和研究 GMP 的特征和发展趋势。

一、GMP 的类型

目前,世界上现行 GMP 的类型大体可分为国际组织、地区的 GMP,国家政府颁布的 GMP 和制药行业或企业自身制订的 GMP 三种。

(一) 国际组织的 GMP

有关国际组织规定的 GMP 一般原则性较强、内容较为概括,一般无法规强制性。

1. WHO 的 GMP WHO 的 GMP 属于国际性的 GMP。WHO 的 GMP 总论中指出:药品 GMP 是组成 WHO 关于国际贸易中药品质量签证体制的要素之一,是用于评价生产许可申请并作为检查生产设施的依据,也是作为政府药品监督员和生产质量管理人员的培训教材。药品 GMP 适用于药品制剂的大规模生产,包括医院中的大量加工生产、临床试验用药的制备。

WHO 的 GMP(1992 年版)于 1993 年又作修改,分为三大部分:基本原理和要点、生产和质量管理及辅助补充准则(无菌药品和原料药)。药品质量保证列在第一部分第一章,因为它是主要药品生产方案中的关键部分。对此,WHO 发展了许多有关准则,特别是“国际贸易药品质量签证方案实施准则”,它是继 PIC(Pharmaceutical Inspection Convention,药品检查协定)之后发布的重要准则,有利于国际贸易中药品质量的保证。此外,WHO 有关专家委员建议要求将第三版国际药典中的检验和分析进行分类来保证药品质量,不只是对主要药品,而是对基本药品一览表中规定的剂型,同时对药品的生物利用度、稳定性、建议的包装和储存条件等相关内容补充资料。WHO 的有关专家委员尚在考虑对 GMP(1992 年版)进行修订,准备和国际协调会议(International Conference in Harmonization, 简称为 ICH)的有关区域和国家如欧洲经贸组织、日本及美国等对所有重大技术取得一致方向。

WHO 的 GMP 所突出的重点如下:

(1)质量保证:阐明了应保证药品生产和开发符合 GMP、药物非临床研究质量管理规范(Good Laboratory Practice for Non-clinical Studies, 简称 GLP)和药物临床试验质量管理规范(Good Clinical Studies Practice, 简称 GCP)的要求。

(2)自检和质量审查:提出由指定专家负责对制药企业经常定期检查,阐明了自检的目的是评定药厂在生产和质量管理方面是否遵循 GMP 要求。内容包括自检项目、自检班组、自检周期、自检报告、跟踪工作和质量审查(质量审查应体现在生产过程中间的检验,而不是药品最后在化验室的检验)。

(3)人员:分为生产负责人、质量负责人和药品放行人员。列述各类人员的资格及职责,并写出对各种人员“培训”的书面大纲,明确对生产或质检人员的培训要求(包括技术、维修和清洁人员)。

(4)厂房:具体分列出辅助区、储存区、称量区、生产区和质量管理区(应和生产区分开),避免交叉污染和混杂。

(5)无菌药品和原料药:无菌药品生产尽量减少微生物、粒子、热原的风险。无菌生产的

洁净空气分类是按美联邦标准(1992)100级(相当于A级)、1万级(B级)。无菌药品生产分为三类:最终灭菌产品,药液调配操作应在1万级环境(相当于B级),如果调配操作采用密闭装置则生产环境可为10万级(相当于C级);非肠道用药品的灌装应在100级(相当于A级)层流工作台操作,背景环境可为1万级(相当于B级);无菌药品诸如油膏、霜剂、混悬剂和乳剂的调配和灌装在最后灭菌前的操作在1万级(相当于B级)环境;无菌过滤产品、药液调配应在1万级(相当于B级)环境,如果调配操作采用密闭装置,则生产环境可为10万级(相当于C级)。无菌过滤后,产品的灌装必须在100级(相当于A级)层流工作台或100级(相当于A级)场所下操作,其环境可分别为100级(相当于A级)或1万级(相当于B级)。从无菌原料药开始制备产品的一切进一步的工艺过程均应在100级(相当于A级)层流工作台或100级(相当于A级)场所下操作,其环境可分为100级(相当于A级)或1万级(相当于B级)。

WHO专家委员会对于有关GMP方面已经或尚在进行的工作有:WHO生物制品生产GMP;WHO药厂检查暂行准则;WHO国际贸易药品质量签证方案实施准则;脱氧核糖核酸重组制备基因工程药品和生物制品质量管理准则;小型国家药品管理当局的管理准则;血、血液组分和血浆衍生物的收集、加工和质量控制技术的要求;药品经营质量管理规范(good supplying practice, GSP);草本药品GMP和药用植物的质量管理方法;药品凭处方出售的准则;工艺验证补充准则。

2. PIC/S的GMP 药品监察协定(pharmaceutical inspection convention, PIC)和药品监察合作计划(pharmaceutical inspection co-operation scheme, PIC scheme)是两个并行运行的机制, PIC/S是两者的缩写,其提供政府和药品监管机构在GMP领域积极和建设性合作。欧洲自由贸易联盟(european free trade association, EFTA)在1970年10月成立了PIC,其是药品生产检查领域最早的互认协议,最初成员由EFTA的10个成员组成,匈牙利、澳大利亚等八国随后陆续加入。到20世纪90年代初的时候,欧洲联盟(European Union, 以下简称欧盟, EU)被授予了与第三国签订贸易和与贸易有关条约的权利,人们意识到由于PIC协定和欧盟法律相互冲突,欧盟法律不允许其成员国中的PIC成员单独与其他国家签订协议同意其加入,只有欧盟委员会有权与非欧盟国家签订协议,但是欧盟委员会本身并不是PIC成员,这样不利于PIC的发展。因此,于1995年11月2日成立了相对PIC而言更加灵活、便捷的PIC Scheme,作为各国健康监管机构间的合作形式,其相对于各国间正式协定的PIC而言更利于其宗旨的传播和发展,更利于国际GMP的融合和统一。目前PIC/S由澳大利亚、加拿大、丹麦、英国、法国、德国、新加坡等29个成员组成,波兰是目前最新加入成员,其中PIC成员有18个,另外还有爱沙尼亚、欧盟药物评价委员会(EMEA)、联合国儿童基金会(UNCF)和世界卫生组织(WHO)4个观察员。

PIC/S的使命是“引导药品领域的GMP标准和代表质量体系的建立、执行和维持”。这将通过建立和促进GMP标准和指南文件的统一、主管当局(特别是检查员)的培训、检查员队伍的评价或再评价,以及促进主管当局和国际组织间相互合作和信息交流等一系列措施来实现。通过PIC/S的运行,方便成员间的联系,增强相互间的信任,加强在GMP和相关领域相互间的信息和经验交流,协调GMP检查员和其他专家的相互培训,促进GMP的发展和国际统一。对于PIC/S成员,要求其健康监管机构能够采用与本计划要求同等的检查体系,其要求条件和程序能够保证检查体系的执行以及相互间的合作,每一个成员的检查系统要以PIC/S联合评价项目或同等的项目为基础进行再评价。

PIC/S委员会、执行委员会和秘书处共同确保计划的有效运转和运作。由成员代表组成的永久性委员会每年至少召开两次会议,其可提出修改PIC/S规章,决定新成员的加入,以及

提出建立适用于不同类型产品和生产的新指南,如血液制品、生物制剂等。委员会还负责对 PIC/S 现行的 GMP 标准的修改、更新和完善提供建议和意见,交流检查信息和经验,提升检查的质量和检查员质量体系,通过 GMP 标准的研讨和联合检查促进相互间的检查员培训,促进与非成员的合作等。国际组织的代表被邀请作为观察员列席委员会会议,而且委员会也可能会邀请申请加入机构的代表作为观察员参加会议。执行委员会将在必要的时候在委员会间歇期召开会议,为委员会作会议准备,执行委员会的决定和建议,监督计划的实行,包括财政运行状况、准备年度预算。秘书处提供各项服务,保存 PIC/S 文件,协调和操作各项活动。另外,还有工作组、专家团提供技术支持,起草指南文件、建议和备忘录等。

PIC/S 现今的 GMP 是 2006 年 1 月修订而成的 PE 009-3,在这之前进行过 5 次修订。GMP 对整个过程作一般性规定,对于一些特定领域的生产活动,由单独的指南提供详细的指导。现今采用的 GMP 共有 9 个章节和 18 个附件,详见表 1-1,附录是采用欧盟 GMP 要求的,PIC/S 本身尚未采用。

表 1-1 PIC/S 的 GMP 框架

PIC/S 的 GMP 章节	主要内容
1. 质量管理	质量保证、GMP、质量控制、产品质量回顾
2. 人员	总体要求、关键人员、培训、人员卫生等
3. 设施和设备	设施包括生产区域、储存取样、质量控制区域、辅助区域
4. 文件	要求有技术说明、起始物和包装物的质量标准、中间产品和散装品的质量标准、成品的质量标准,生产制度和工艺标准,包装指示,批生产记录,批包装记录,包含接收、取样、检测等的程序和记录
5. 生产	防止产品交叉污染,验证,起始物,生产操作,包装材料,包装操作,成品,拒绝、重新加工和返回的物料
6. 质量控制	实验室良好质量管理、文件、取样、检测
7. 合同生产和分析	
8. 投诉和产品召回	
9. 自检	
附录	
1. 无菌药品生产	10. 吸入性气体气雾剂生产
2. 人用生物药品生产	11. 计算机处理系统
3. 放射性药品生产	12. 药品生产过程中电子射线的使用
4. 兽用药品生产(疫苗除外)	13. 研究用药物生产
5. 兽用疫苗生产	14. 血液或血浆制品生产
6. 医用气体生产	15. 确认和验证
7. 草药生产	16. 授权者和批放行
8. 起始物和包装材料取样	17. 参数放行
9. 液体、霜剂、膏剂生产	18. 原料药生产质量管理规范

3. 欧盟的 GMP 欧盟就是指欧洲国家联盟,前身是欧洲经济共同体(European Economic Community, EEC),欧洲联盟是一个集政治实体和经济实体于一身、在世界上具有重要影响力的区域一体化组织。欧盟的 GMP 属于地区性的 GMP。1972 年,EEC 颁布了该组织第一部 GMP,用于指导 EEC 成员国的药品生产。而第一版欧盟的 GMP 出版于 1989 年,它是以英国 GMP 为蓝本制定的。后来欧盟规定,其颁布的第二部 GMP(1992 年版)可取代欧盟各成员国的 GMP 或者可以和欧盟成员国政府颁布的 GMP 并行使用。

欧盟 1992 年颁布的 GMP 确定执行了欧盟法令 91/356 和 91/412——确立了所颁布的 GMP 为人用药品和兽药药品生产与质量管理的指导文件,包含 12 个新增附录。2005 年 10 月,欧盟重新调整了其 GMP 结构,把 GMP 分成两大部分,第一部分为人用药品和兽药的 GMP,第二部分为原料药 GMP。第二部分原料药 GMP 是根据人用药品注册技术要求国际协调会的 Q7a——“原料药 GMP”新制定的指南,而取代了原先的附录 18。ICH 文件分为质量、安全性、有效性和综合学科四类。其中,质量技术要求文件以 Q 开头,分别以 1、2、3、4、5、6 和 7 代表药品的稳定性、方法学、杂质、药典、生物技术产品质量、标准规格和 GMP,再以 a、b、c 和 d 等代表小项,Q7a(原料药的优良制造规范指南)就代表药物活性成分(通常指原料药)的 GMP。2009 年,欧盟在修订征求意见稿中明确表示即将使用 ICH 在 2008 年发布的 Q10——“制药质量体系指南”作为欧盟 GMP 的第 21 附件。欧盟规定以后 GMP 修订原则为制造许可的持有人必须制造确保适合预期用途符合上市许可要求的药品,不能由于安全性、质量或有效性不足而将患者置于风险之中。

欧盟 GMP 适用于药品生产企业关于药品生产与质量管理的各项管理过程,其最新版(第五版)药品 GMP 分为基本要求及附录两部分。GMP 的基本要求也由两部分组成:第一部分(基本要求 I)为药品生产的 GMP 原则;第二部分(基本要求 II)为原料药生产的 GMP 原则。

GMP 基本要求的第一部分共 9 章,阐述了对药品的基本要求。第一章概述了药品生产所采用的质量保证的基本概念。此后,在每一章中都列有一个原则,概述该章质量保证的目标,再在正文中详细地提出执行这些原则时应注意的基本要素,以便让生产企业更好地了解在贯彻原则时应当考虑的要点。作为对 9 章内容的补充,有一系列的附录对特殊活动区域进行了规定。

(1)第一章:质量管理,详细阐述了质量保证、GMP 与质量控制三者的概念和基本要求;产品质量审核的范围、时间和内容;建立质量风险管理体系的目的。

(2)第二章:人员,主要说明人员的职责、培训以及个人卫生要求。

(3)第三章:厂房与设备,是对硬件的要求,详细说明了对生产区、储存区、质量控制区和辅助区的有关厂房设施的规定和对设备的要求。

(4)第四章:文件,是对软件的要求。分别详细地说明了文件的分类、文件的书写要求、各类文件的项目内容,包括各类质量标准、制造处方和工艺指令、包装指令、批生产记录、批包装记录以及收料、取样、检验和其他操作的规程与记录。

(5)第五章:生产,从各个角度规定了生产操作中必须明确遵循的规程,以保证服从 GMP 原则的要求。

(6)第六章:质量控制,说明了质量控制部门的职责范围。对实验室文件、取样、检验等操作进行具体要求,并指出应符合实验室质量控制管理规范的要求。

(7)第七章:委托生产和检验,针对委托生产和检验的管理要求,具体说明了合同双方的

责任和义务。

(8)第八章:投诉与召回,规定投诉处理和产品召回的有关管理和操作要求。

(9)第九章:自检,规定生产企业应进行自检。

GMP 基本要求的第二部分是对原料药的基本要求,由于有了 ICH 的 Q7a,所以仅作为在一定的质量管理体系下,为原料药的制造提供关于 GMP 实施的指导原则,目的在于确保原料药的质量并使其达到 GMP 规定的纯度要求。

除第一部分和第二部分的基本要求以外,GMP 还包括一系列附录,对药品生产的特殊要求或规范中某些关键性内容进行了详细叙述。指南中采用的术语收录在附录后。

欧盟的 GMP 由于其结构明确、内容清晰全面,逐渐成为世界通用的 GMP。我国新版的 GMP 就是以欧盟的 GMP 为蓝本制订的。

(二)各国政府的 GMP

各国政府发布的 GMP 一般原则性较强,内容较为具体,有法定强制性。

1. 美国 FDA 的 cGMP 美国 FDA 于 1963 年首先颁布了 GMP,这是世界上最早的一部 GMP。在实施过程中,经过数次修订,可以说是至今较为完善、内容较详细、标准最高的 GMP。美国要求,凡是向美国出口药品的制药企业以及在美国境内生产药品的制药企业,都要符合美国 GMP 要求。美国是 GMP 创始国,美国 FDA 对 GMP 的研究一直处于全球领先地位。

美国的 GMP 又称为 cGMP(Current Good Manufacture Practices, 以下简称为 cGMP),是为了确保药品和医疗器械生产过程中的安全性与有效性,其法律依据为《联邦食品、药品和化妆品法》(Federal Food, Drug and Cosmetic Act, 以下简称 FDCA)。FDCA 规定,所有药品必须按照 cGMP 的要求生产,否则一律被视为假药(Adulterated Drug)。cGMP 以及美国联邦法 21CFR (Code of Federal Regulations, 第 21 部分)、211~226 部分为在药品生产、加工、包装或贮存中使用的现行生产质量管理规范及使用的设施或控制的最低标准,以保证该药品符合联邦食品、药品及化妆品法对安全性的要求[具有均一性和效价(或含量)并符合或代表其生产过程的质量及纯度等特征]。

cGMP 共分为两大部分,即 21CFR Part 210 部分与 21CFR Part 211 部分。

21CFR Part 210 规定了药品生产、加工、包装或贮存中使用的现行生产质量管理规范,并定义了法规中涉及的术语。具体结构如下:

210.1 cGMP 法规的地位;

210.2 cGMP 法规的适用性;

210.3 定义。

21CFR Part 211 为成品制剂的 cGMP,具体结构如下:

211-A- 总则;

211-B- 组织与人员;

211-C- 厂房和设施;

211-D- 设备;

211-E- 成分、药品容器和密封件的控制;

211-F- 生产和加工控制;

211-G- 包装和标签控制;

211-H- 贮存和销售;

- 211-I- 实验室控制;
- 211-J- 记录和报告;
- 211-K- 退回的药品和回收处理。

美国 cGMP 有以下特点:

第一,强调实施动态的 cGMP。所谓实施动态的 cGMP,就是强调药品生产与质量管理的现场管理。美国 FDA 认为,只有具体的工作现场达到了 GMP 的标准,才是真正达到了 GMP 标准。因此,GMP 实施的侧重在于对员工的现场操作的管理。同时,在 cGMP 中,质量以及质量管理基本理念应当贯穿整个生产过程中。cGMP 强调生产与质量管理过程的真实性、及时性与规范性,不仅仅通过最终产品的检验来证明达到质量要求,而是在药品生产的全过程中实施科学的全面管理和严密的监控来获得预期质量。

第二,强调验证(good validation practice,GVP)工作的重要性。美国 FDA 认为达到 cGMP 要求的途径有很多,只要药品生产企业能够用规范的验证方法证明过程目标的确定性就可以使用这个方法。对于达到 cGMP 要求,由于这个观点比较灵活,因此,cGMP 也具有一定的灵活性,也包含了美国 FDA 在 cGMP 实施过程中鼓励企业创新的理念。

第三,强调工作记录(good documentation practice,GDP)(批记录)的重要性。因为,有了真实的、及时的、规范的记录,才能对生产与质量管理活动的效果进行有效率的追溯,才能为今后持续改进提供基础性支持。如果记录失去真实、及时、规范这些要素,将使得整个生产与质量管理过程变得混乱不清。此外,要求所有与药品生产有关的记录必须完整保存,随时可接受检查。

美国 FDA 对 cGMP 的改进方向有:

- (1)加强对原料药厂的 GMP 检查。
- (2)加强药品广告监管的工作和对药品标签的监管。
- (3)加快仿制药品申请(ANDA)审批工作。
- (4)为质量控制实验室制定 cGMP 准则。
- (5)加强对电子记录包括电子签名的监管工作。
- (6)加强对药品生产的中间过程的监督。
- (7)将统计学应用于风险管理等控制方面。

2. 英国的 GMP 英国卫生社会福利部(Department of Health and Social Security,DHSS)于 1983 年制定了英国 GMP,内容丰富齐全,共分 20 章,有许多内容已成为以后其他各国制定 GMP 的依据。例如第七章确认,即为今日验证的前身;第十章无菌药品的生产和管理,率先列出了基本环境标准及洁净级别要求,章中还提出了环氧乙烷灭菌和放射灭菌方法;第十一章附加准则,是对固体剂型的片剂和胶囊剂、体药剂、霜剂、油膏、药用气体的生产管理等,为这些药品的 GMP 管理标准的制定树立了先例;第九章实验室的质量管理是今日药物临床前研究质量管理规范(GLP)的基础;第九章药品销售管理(good pharmaceutical whole selling practice)是今日药品经营质量管理规范(GSP)的前身。此外,对第十三章放射性药品、第十四章承包药品生产和第十五章兽药生产等所做的规定也为今天这些药品的 GMP 管理奠定了基础。

英国 GMP 对关于员工(包括管理人员和操作人员)的培训未涉及。由于这个制度的不完善造成了不少药品生产企业产品质量产生问题,这些问题引起了英国当局的高度重视。英国从 1995 年开始要求评定药厂生产的产品,药厂亦可选择药品管理当局来评定其产品,例如英