



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

药品生产 质量管理工程

第二版

朱世斌 曲红梅 主 编

殷殿书 刘 红 副主编

YAOPIN SHENGCHAN
ZHILIANG GUANLI GONGCHENG



化学工业出版社

普通高等教育“十一五”国家级规划教材

药品生产 质量管理工程

第二版

朱世斌 曲红梅 主编

殷殿书 刘红 副主编



化学工业出版社

· 北京 ·

《药品生产质量管理工程》(第二版)为普通高等教育“十一五”国家级规划教材。修订后的教材以中国和国际公认的 GMP 为准则,集中了高校、企业和药监系统专家的共同智慧,以制药企业大量实践经验为基础,用系统工程的理论,围绕药品生产的全过程,探讨管理与药品质量之间的关系,全面介绍药品生产质量管理的基本要素。重点对影响药品质量的厂房设计、工艺布局、生产管理、质量管理、确认与验证、无菌药品及制药用水等内容进行翔实的阐述。

《药品生产质量管理工程》(第二版)集法规的准确性、企业的实践性和教学的系统性为一体,广纳国际、国内最新进展,视野开阔,内容翔实,体系完整,条理清晰。可作为高等教育学校制药工程、药学、药物制剂及相关专业的本科生教材,也可作为制药企业员工的培训资料之用,此外还可供与药品生产相关的管理、科研人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

药品生产质量管理工程/朱世斌,曲红梅主编. —2版.
北京:化学工业出版社,2017.8
普通高等教育“十一五”国家级规划教材
ISBN 978-7-122-30047-8

I. ①药… II. ①朱…②曲… III. ①制药工业-工业企业-质量管理-高等学校-教材 IV. ①F407.763

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2017)第 149326 号

责任编辑:杜进祥

文字编辑:向东

责任校对:宋玮

装帧设计:关飞

出版发行:化学工业出版社(北京市东城区青年湖南街13号 邮政编码100011)

印 装:北京新华印刷有限公司

787mm×1092mm 1/16 印张17 $\frac{3}{4}$ 字数455千字 2017年9月北京第2版第1次印刷

购书咨询:010-64518888(传真:010-64519686) 售后服务:010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

定 价:39.00元

版权所有 违者必究

《药品生产质量管理工程》(第二版)

编写人员

主 编 朱世斌 曲红梅

副主编 殷殿书 刘 红

编 者 (按姓氏笔画为序)

曲红梅 天津大学化工学院

朱世斌 国家食品药品监督管理局高级研修学院

刘 红 西南大学药学院

刘敬涛 石家庄四药有限公司

张 珩 武汉工程大学化工与制药学院

张秀兰 武汉工程大学化工与制药学院

张朔生 山西中医学院制药与食品工程学院

殷殿书 石家庄四药有限公司

潘红春 西南大学药学院

前 言

本书为普通高等教育“十一五”国家级规划教材——《药品生产质量管理工程》的修订版。自从2008年原版教材发行以来，制药行业和高校的制药工程教育均发生了很多变化。首先，2011年国家颁布了《药品生产质量管理规范》（2010年修订），修订版的附录一直延续到2017年仍在陆续发布。2010版《药品生产质量管理规范》的核心是和国际接轨，为制药企业走出去，参与国际竞争奠定基础，扫清障碍；其次，制药行业的技术进步非常迅速，自动化、信息化、集成化等新技术在改变传统制药行业的同时，也给药品质量的监管提出了新的课题；最后，2016年教育部将药品生产质量管理工程列为制药工程专业必修课，意在提升学生的质量意识，掌握药品生产运行过程中质量管理的法律法规、理论知识和实际技能。将药品生产质量管理工程列为必修课，理所当然要有合适的高质量的教材。有鉴于此，教材的修订势在必行。

2016年10月，化学工业出版社组织部分高校、制药企业等单位共9人组成教材修订编委会，编委会的组成延续了上届编委会的风格，以高校为主、企业和药监系统人员为辅的三结合模式。制药工程专业以培养药品生产工程技术人员为目标，教材的内容必须体现制药企业的生产实际。修订期间，编委们参观了石家庄四药有限公司承担的河北省大容量注射剂工程技术研究中心的现代化注射剂生产线，耳闻目睹了药品生产过程的智能化、计算机控制和严格的质量管理。编委们获益匪浅，为教材修订增加了很多感性认识。审稿时，高校老师写的稿子请企业专家审，企业专家写的稿子请高校老师审，取长补短，相得益彰。既保证教材内容符合生产实际，又满足高校教学形式需要，充分显示了三结合编委会的优势。

修订后的教材体现了以下特点：一是对符合法规和企业生产实际的内容予以保留或补充，原书的结构基本不变，以保持教材的连续性和可靠性。二是全面更新书中涉及的法律法规，如《中华人民共和国药品管理法》《中华人民共和国药典》《药品生产质量管理规范》等。重点以《药品生产质量管理规范》（2010年修订）和国际公认的GMP为标准，确保教材内容完全符合法规要求，与国际接轨，保持教材的先进性。三是增加了近年来制药行业在生产质量管理方面的新技术、新方法和新进展的内容。如医药工业4.0、质量风险管理、自动化和计算机验证等，紧跟时代步伐，保持教材的新颖性。四是吸收了八年来制药工程专业教学实践经验，各章均安排有实例、案例以及思考题，方便学生扩展知识，增加了教材的实用性。

编写本书的初衷是为高等教育学校制药工程专业提供一本实用的教科书，实际上，对一些相关学科，如药学、制剂学、中药学专业，本书也是适用的。最近笔者听说，有些制药企业开始用此书作为职工培训教材，也收到很好的效果。

作为本科生教材，教学参考时数约为36学时，也可以结合本校的实际情况，对教学内容进行选择 and 侧重。比如第2章药厂（车间）设计，是本书的一大亮点，内容突破了管理的范畴，深入到工程设计的专业领域，但同时这部分内容也是教学的难点。一些学校因缺乏这方面的师资而不愿意使用本书，修订后的教材把药品生产环境调整至第2章前部。如果因条件缺乏不能讲授药厂设计的专业技术内容时，可暂时把药品生产环境作为第2章的主要教学内容，待条件具备时再全面讲授药厂（车间）设计的其他部分。

在《药品生产质量管理工程》再版之际，我要特别感谢第一版的各位编委。主编：朱世斌、刘明言、钱月红；编委：张珩、张秀兰、肖志坚、邓海根、钱应璞、王玉琪；责任编辑：何丽。正是他们卓越的奉献，创造性的努力，方能从无到有，诞生了这本教材。而且教材的内容十分丰富，观点极具预见性，乃至八年之后，大部分内容仍然适用。该教材曾于2010年荣获中国石油和化学工业优秀出版物奖（教材奖）一等奖，荣誉属于各位编委，真诚地感谢他们为本教材做出的创造性贡献！

《药品生产质量管理工程》第二版由朱世斌、曲红梅主编，殷殿书、刘红副主编。具体修订分工如下：第1章，朱世斌、曲红梅；第2章，张珩、张秀兰；第3章，殷殿书；第4章，潘红春；第5章，张朔生；第6章，刘红；第7章，刘敬涛、殷殿书。

本书编写过程中，化学工业出版社本书的责任编辑做了大量组织、沟通工作；石家庄四药有限公司的殷殿书、刘敬涛两位同志为修订编写会议提供了热情周到的服务；国家食品药品监管总局高级研修学院苗采烈老师为笔者提供了部分GMP培训资料，在此一并表示衷心的感谢。

我和编写人员竭尽全力对教材进行了修改，究竟效果如何，还要看实际应用，期待大家使用本教材，汲取书中知识的营养，分享书中科学技术的力量。如若发现有不足之处，欢迎各位同行和读者多提宝贵意见，敬请批评指正。

朱世斌

2017年3月

第一版前言

制药工程专业是 21 世纪我国高等教育改革的产物，是以培养从事药品生产工程技术人才为目标的化学、药学和工程学交叉的工科专业。1998 年，教育部在制订新的工科本科目录的文件中指出：“药品是人类战胜疾病、维护健康的特殊商品，它的研制和生产流通整个过程虽然与有机化学及化工过程密切相关，但更有其独有的特殊性。它不仅要考虑终产品的药理、药效问题，更要考虑其使用安全性和毒副作用，因此不宜将它简单地归并为化学工程问题来考虑。目前我国制药类专业人才培养，虽然原设置的药学与制药类专业较多，但除了专业分的太细的问题外，尚存在重理论、轻实践的培养模式，不能适应生产部门和行业的需要。鉴于上述几方面的原因，将涉及多学科知识交叉的制药类专业合并成大类，形成新的制药工程专业是十分必要的，也是符合国情和行业发展需要的。”简言之，国家之所以设立制药工程专业，一是药品质量的重要性；二是药品生产的实践性。

从 1999 年开始，约有一百多所高校开办了制药工程专业，速度之快，令人惊讶。然而，随着制药工程专业发展规模的不断扩大，教材建设成了制约制药工程专业发展的瓶颈之一。为此，有必要编写一本药品生产质量管理方面的本科生教材，以适应我国高等院校制药工程专业和药学专业快速发展的需要。更加重要的是，必须从学生时期开始注重质量意识的培养，让他们牢固树立“药品质量，人命关天”的观念，并能比较系统地掌握药品生产质量管理的规律。

质量问题是经济发展中的一个战略问题。质量水平的高低是一个国家经济、科技、教育和管理水平的综合反映，已成为影响国民经济和对外贸易发展的重要因素之一。

“质量”这两个字所涉及的领域非常广泛，内容极其丰富。在人类社会，质量无所不在，与人人有关，与事事相连。企业在产品质量中得到生存与发展，产品质量在社会中得到验证。质量是现代经济永恒的主题。药品质量更不例外。

药品是一种特殊商品，直接关系人民群众的生命安全，其质量的要求比其他产品更加严格。人类社会经过一个世纪的不断探索与发展，在饱尝了“药害”事件给人类带来灾难的同时，也对药品的生产总结出了一套规范化的管理办法，这就是《药品生产质量管理规范》(Good Manufacturing Practices for Drugs 或 Good Practice in the Manufacturing and Quality Control of Drugs，简称 GMP)。

然而，GMP 仅仅是一个法规，只对影响药品生产质量管理的各种要素做原则规定。至于如何实施 GMP，实施过程中需要应用哪些技术和方法则不做具体限制。这好比是给你一个任务：“建一栋楼房，要求是安全、经济、环保、舒适和节能。”至于怎么建、用什么材料、花多少钱、房屋结构、水电气冷的设施等，没有具体规定。对于从未接触制药生产过程的本科生来说，学习 GMP 的条文是十分枯燥、乏味和难懂的课程。为此很有必要编写一本以 GMP 为原则，重点介绍 GMP 实施技术和方法的教科书，这就是本书——已被教育部列为普通高等教育“十一五”国家级规划教材的《药品生产质量管理工程》。

参加本书编写工作的专家分别来自药品监管系统、制药企业、高等院校及药学学术组织，具有广泛的代表性。特别是企业的专家直接参与编写，使本书内容更具有实践性和可操

作性。

本书共分7章，由朱世斌教授提出编写思路和纲要并最后统稿。编写分工：第1章概论——朱世斌；第2章药厂（车间）设计——张珩、张秀兰；第3章生产管理——肖志坚；第4章质量管理——钱月红；第5章验证——邓海根、刘明言；第6章无菌药品生产质量管理——朱世斌、刘明言；第7章药品生产工艺用水——钱应璞、王玉琪。附录由钱月红提供。此外，王玉琪对第5章、肖志坚对第6章做了部分修改。

本书编写过程中，得到了化学工业出版社、阿斯利康制药有限公司（无锡）的大力支持，在此表示衷心的感谢。

笔者作为主编，曾为制药工程专业在职研究生（工程硕士）编写过一本《药品生产质量管理工程》教材。然而，为从未接触过药品生产实践的高校本科生编写这类教材，仍感一定压力。特别是如何把握课程难易、内容深浅、篇幅等问题，颇费思考。虽然我们尽了很大努力，但是由于水平有限，书中疏漏与不妥之处在所难免，诚恳欢迎各位同行和读者批评指正。

朱世斌

2008年2月于北京

目 录

第 1 章 概论	1	第 2 章 药厂 (车间) 设计	30
1.1 药品和药品管理	1	2.1 药品生产环境	30
1.1.1 药品的定义	1	2.1.1 GMP 对药厂洁净室的环境控制 要求	30
1.1.2 药品的特殊性	1	2.1.2 空调净化系统设计的原则与 程序	33
1.1.3 药品分类	2	2.1.3 空调净化系统的空气处理	33
1.1.4 药品管理	3	2.1.4 空气净化设计	39
1.1.5 假药和劣药	4	2.2 药厂 (车间) 设计的基本程序	42
1.2 药品生产企业管理	5	2.2.1 药厂 (车间) 设计的工作阶段	42
1.2.1 药品生产及药品生产管理	5	2.2.2 药厂选址与总图布置	43
1.2.2 开办药品生产企业	5	2.2.3 药厂 (车间) 设计的常用规范与 标准	45
1.2.3 药品注册管理制度	6	2.3 药厂 (车间) 工艺流程设计	46
1.2.4 药品注册申请的主要术语	6	2.3.1 药厂 (车间) 工艺流程设计的重 要性与任务	46
1.2.5 药物临床试验术语	7	2.3.2 药厂 (车间) 工艺流程设计的基 本程序	46
1.2.6 药品批准文号	7	2.3.3 工艺流程设计的技术处理	48
1.2.7 国家药品标准	8	2.4 药厂 (车间) 布置设计	50
1.2.8 药品委托生产	9	2.4.1 概述	50
1.2.9 药品上市许可持有人制度	9	2.4.2 车间布置设计的基本要求	51
1.2.10 药品不良反应报告制度	10	2.4.3 车间的总体布置	52
1.2.11 药品召回制度	11	2.4.4 药厂洁净车间设计及技术要求	54
1.2.12 药品召回实例	12	2.4.5 设备设计、选型与布置	67
1.3 GMP 和 GMP 认证	12	2.5 管道布置设计	68
1.3.1 GMP 的发展趋势	12	2.5.1 概述	68
1.3.2 我国 GMP 发展历程	14	2.5.2 管道、阀门和管件的选择	69
1.3.3 GMP 的基本要求	15	2.5.3 管道设计的基本要求	72
1.3.4 GMP 认证	15	思考题	74
1.4 系统工程和药品生产质量管理工程	18	参考文献	74
1.4.1 工程的概念	18	第 3 章 生产管理	75
1.4.2 系统工程	18	3.1 生产和生产管理的概念和基本内容	75
1.4.3 制药企业系统管理	19	3.2 生产计划和控制	76
1.4.4 质量管理工程	20	3.2.1 生产计划	77
1.4.5 药品生产质量管理工程	23	3.2.2 物料需求计划	79
1.5 从药害事件中谈质量管理	26	3.2.3 企业资源计划	81
1.5.1 药品生命周期	26		
1.5.2 研发期质量管理	26		
1.5.3 生产期质量管理	27		
1.5.4 储运和销售期质量管理	28		
思考题	29		
参考文献	29		

3.3 采购和库存管理	83	4.4.5 物料和产品放行	137
3.3.1 采购的作用	83	4.4.6 持续稳定性考察	138
3.3.2 采购的基本任务和职能层次划分	85	4.4.7 变更管理	140
3.3.3 库存管理	85	4.4.8 偏差管理	141
3.4 现代企业生产运作模式介绍	86	4.4.9 供应商的确认和管理	144
3.5 设备管理	88	4.4.10 产品质量回顾	145
3.5.1 设备管理理论的历史演变	88	4.4.11 质量投诉的管理	146
3.5.2 GMP 对设备管理的要求	89	4.4.12 药品召回的管理	148
3.5.3 设备管理的过程	89	4.4.13 实验室管理	150
3.5.4 设备的资产管理、技术资料管理和备品备件管理	95	4.4.14 参数放行	152
3.6 生产过程管理	96	4.5 药品生产质量管理体系审核	154
3.6.1 生产指令和批号管理	96	4.5.1 质量管理体系审核的概念及作用	154
3.6.2 物料管理	97	4.5.2 质量管理体系审核的内容	154
3.6.3 生产过程的控制	101	4.5.3 质量管理体系审核的形式	154
3.6.4 生产管理文件	107	4.5.4 药品生产企业 GMP 自检	154
3.6.5 卫生管理	109	4.6 药品生产企业质量改进	157
3.6.6 医药工业 4.0 (也可称为医药工业 2025)	114	4.6.1 质量改进的基本概念	157
3.7 人力资源管理与 GMP 培训	117	4.6.2 质量改进对制药企业的现实意义	157
3.7.1 人力资源管理的内容	117	4.6.3 质量改进的管理	158
3.7.2 人力资源管理的流程	119	4.6.4 质量改进的工作方法	158
3.7.3 人员的培训和发展	119	4.6.5 质量改进的实施	159
思考题	121	思考题	160
参考文献	122	参考文献	161
第 4 章 质量管理	123	第 5 章 确认与验证	162
4.1 质量管理的发展历程	123	5.1 验证概述	162
4.1.1 质量管理发展的三个阶段	123	5.1.1 验证的起源	162
4.1.2 21 世纪的质量管理	124	5.1.2 确认与验证的定义	162
4.2 质量管理体系	125	5.1.3 确认与验证的意义	163
4.2.1 质量管理体系的基本概念	125	5.1.4 确认与验证的原则要求及范围	163
4.2.2 质量风险管理是质量管理体系的重要内容	126	5.2 验证的分类	164
4.2.3 质量管理体系的建立	127	5.2.1 前验证	164
4.2.4 制药企业质量管理体系	127	5.2.2 同步验证	169
4.3 GMP 质量管理文件的管理	130	5.2.3 回顾性验证	170
4.3.1 GMP 文件系统与文件类型	130	5.2.4 再验证	171
4.3.2 GMP 文件管理原则	132	5.3 实施验证的程序	172
4.3.3 GMP 文件管理要求	132	5.3.1 建立验证组织机构	172
4.4 药品生产企业实施 GMP 的要素	133	5.3.2 提出验证项目	172
4.4.1 管理层的职责	133	5.3.3 制订验证方案及审批	173
4.4.2 质量管理机构及职责	134	5.3.4 组织实施验证	173
4.4.3 人员要求与人员的培训	135	5.3.5 验证合格标准的确定	173
4.4.4 药品生产质量授权人制度	136	5.3.6 撰写验证报告及批准	174
		5.3.7 验证文件的管理	174
		5.4 验证文件	174

5.4.1 验证文件的标识编码	174	6.4.4 无菌配制过程的要求	214
5.4.2 验证文件的形成程序	175	6.4.5 对设备的要求	214
5.4.3 验证文件的组成	175	6.4.6 对无菌药品容器封口的要求	215
5.5 清洁验证专题	178	6.4.7 对卫生的要求	215
5.5.1 清洁验证概述	178	6.4.8 批的划分和批记录的审查要求	215
5.5.2 清洁方法的选定	178	6.4.9 对无菌操作人员的要求	216
5.5.3 清洁验证的合格标准	179	6.5 对无菌检验的要求	217
5.5.4 取样与检验方法学	181	6.5.1 微生物实验室控制	218
5.5.5 清洁方法的优化	183	6.5.2 取样	218
5.5.6 清洁验证方案	184	6.5.3 阳性检测结果的调查	218
5.5.7 清洁规程的再验证	184	6.6 预防和清除热原污染	219
5.5.8 清洁验证方案示例	184	6.6.1 热原的概念	219
5.6 设备验证专题	186	6.6.2 污染热原的途径	220
5.6.1 压片机设备验证示例	186	6.6.3 预防热原的措施	220
5.6.2 隧道式干热灭菌器验证示例	190	6.6.4 除去热原的方法	221
5.7 自动化与计算机系统验证	194	6.7 灭菌方法和设备	221
5.7.1 概述	194	6.7.1 概述	221
5.7.2 计算机系统验证	194	6.7.2 湿热灭菌法	222
5.7.3 验证实施过程	195	6.7.3 干热灭菌法	225
5.7.4 验证分工与职责	196	6.7.4 辐射灭菌法	227
5.7.5 电子签名及电子数据	197	6.7.5 气体灭菌法	227
思考题	198	6.7.6 过滤除菌法	228
参考文献	198	6.8 工艺验证	229
第6章 无菌药品生产质量管理	199	6.8.1 概述	229
6.1 无菌药品概述	199	6.8.2 灭菌程序验证	230
6.1.1 无菌和无菌操作法	199	6.8.3 工艺验证的项目	230
6.1.2 无菌检查的局限性	200	6.8.4 无菌模拟灌装试验	231
6.1.3 无菌保证水平	201	思考题	232
6.1.4 注射剂的特点	202	参考文献	233
6.2 洁净生产区的环境控制	203	第7章 制药用水	234
6.2.1 洁净区及其分级	203	7.1 法规对制药用水的要求	234
6.2.2 洁净生产区的高风险操作区	203	7.1.1 制药用水的概念	234
6.2.3 净化空调系统	204	7.1.2 GMP对制药用水的规定	236
6.2.4 无菌隔离操作技术	205	7.1.3 中国、欧洲、美国的药典制药用水指标对比	237
6.2.5 吹/灌/封技术	207	7.2 饮用水处理	238
6.3 注射剂生产工艺及平面布置	207	7.2.1 水系统的动态变化和不可靠性	238
6.3.1 最终灭菌药品	208	7.2.2 饮用水的处理方法	239
6.3.2 非最终灭菌药品	209	7.3 纯化水的制备	239
6.3.3 无菌制剂生产工艺平面布置原则	210	7.3.1 纯化水的制备方法、原理及水质要求	239
6.3.4 生产工艺平面布置示例	210	7.3.2 纯化水的预处理系统	241
6.4 无菌药品生产管理	212	7.3.3 纯化水的精处理	243
6.4.1 无菌药品生产管理原则	212	7.3.4 纯化水制备典型流程	250
6.4.2 对物料的要求	212	7.4 注射用水的制备	251
6.4.3 灭菌前微生物控制要求	214		

7.4.1	蒸馏法制备注射用水的流程	251	7.7	制药用水系统的日常监控	265
7.4.2	反渗透法制备注射用水	257	7.7.1	日常在线监控、间隙监控及取样分析	265
7.4.3	储存分配系统	257	7.7.2	日常监控取样点布置和取样频率	266
7.5	制药用水系统内微生物的控制	260	7.7.3	制药用水系统水质测试指标	266
7.5.1	制药用水系统中微生物的污染	260	7.8	制药用水系统的验证	266
7.5.2	制药用水系统中微生物的鉴别	261	7.8.1	典型注射用水系统的验证	267
7.5.3	制药用水系统的消毒灭菌	262	7.8.2	验证确认后的监控和变更控制	269
7.5.4	制药用水系统水质的警戒限度与纠偏限度	263	7.8.3	制药用水系统的再验证	270
7.6	制药用水系统的运行管理与维护	263	思考题		270
7.6.1	制药用水系统的运行管理	263	参考文献		270
7.6.2	制药用水系统的维护	264			

第1章 概论

学习目的与要求

- ① 掌握制药企业系统管理、质量管理、风险管理的内容，掌握药品的质量特性、药品生产质量管理工程的定义与组成。
- ② 熟悉药品生产及生产管理标准的相关内容；包括：开办药品生产企业的必备条件，中国最新版药典在内容上的特点，GMP的基本要求、发展趋势以及我国最新版GMP的特点。
- ③ 了解药品的基本知识，药品管理的相关法规，药品注册管理制度以及药品不良反应报告制度，药品召回制度。

1.1 药品和药品管理

1.1.1 药品的定义

2015年修订的《中华人民共和国药品管理法》对药品做的定义为：用于预防、治疗、诊断人的疾病，有目的地调节人的生理机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。

药品的定义主要包含三层意思。

- ① 明确药品的使用范围仅限于人。药品是对人具有使用价值的一类物质，它能够预防疾病、诊断疾病、治疗疾病，能够调节人的生理机能。而兽药、农药、保健品则不属于药品的范畴。
- ② 规定了药品必须具有的特征，即药品必须规定有适应证或者功能主治、使用方法、不良反应、用药禁忌、药物的相互作用、规格等；这一点体现了保健食品与药品的区别。
- ③ 界定了药品概念的范围。药品包含中药材、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。其中，中药材和中药饮片属于药品扩展延伸的范围。

1.1.2 药品的特殊性

药品是一种特殊商品，其特殊性主要体现在以下几个方面。

- ① 药品种类的复杂性。目前，世界上有药物制剂2万余种。我国有中药制剂5100多种，西药制剂4000多种，共有各种药物制剂近万种；中药8980余种（常用500多种）。若想要在如此种类繁多的药品中选择出适合病人需要的药品，其工作的复杂程度可想而知；稍有不慎，选错、用错药品将会造成严重的后果。

② 药品使用的专属性。药品作为防病治病、康复保健的有力武器，大部分需要在有执业资格的医师和药师的严格指导下加以使用；这一点与其他商品有着明显的区别。中国实施药品分类管理制度，处方药品的使用需凭执业医师或助理执业医师开具的处方才能购买，并且要在执业药师的指导下，合理使用药品。

③ 药品本身的两重性。在药品进入人体之后，药品本身不仅具有治疗疾病的作用，同时也存在着一定的毒副作用。若使用不当，亦会给人体造成损害，甚至造成严重的药物灾难。

④ 药品质量的隐蔽性。药品质量特征包括安全性、有效性、稳定性、均一性和经济性等方面。通常所说的药品质量主要是指药品质量标准所规定的指标。检查药品的质量需要由药品检验机构的专业技术人员采用特殊的仪器、设备和方法，依照法定的标准，按照规范的方法进行测试，方可辨别药品质量的好坏、真劣；而普通人难以用肉眼去识别药品质量的优劣。

⑤ 药品检验的局限性。药品出厂都要有检验合格证，但由于目前所采取的药品检验通常是成品检验，即抽样检查，为破坏性检查，因此不能实施每品必检，只能按生产批次随机抽取少量样品进行检验，以此结果代表整批药品的质量；该检验方法本身就存在很大的局限性。

药品的这些特殊性最终会导致药品的质量必须要得到足够和高度的重视，因为核心的问题在于“药品质量、人命关天”，质量是药品各种特殊性的根本体现和要求。综上，必须要对药品的质量严格管理和加以控制。

1.1.3 药品分类

根据不同的需要，从不同的角度，药品可以有多种分类方法。从工业生产的角度，制药行业习惯上将药物分为原料药和药物制剂；从时代发展的角度，可以笼统地将药物分为现代药和传统药；从药品使用管理的角度，世界上大多数国家通常将药品分为处方药和非处方药。

按照药物的来源划分，还可以将药物分成化学药、中药、疫苗、生化药等；按照使用方法或制剂的角度分类，可以将药品分成注射类、口服类、外用类药等；如果按照药品在临床上的用途划分，则可以将药品分为解热镇痛类、抗菌消炎类、心血管类、消化系统类、抗肿瘤类、神经系统类、皮肤类、调节内分泌类药等。

本章简要介绍原料药、药物制剂、现代药、传统药、处方药和非处方药的基本概念。

① 原料药 (drug substance, active pharmaceutical ingredient, API)：原料药是指具有药物治疗作用，符合药用标准，专门供加工药物制剂的一类物质。原料药的生产，可以通过化学合成、半合成、生物工程、动植物提取等多种途径来实现。原料药的生产是制药工程专业的重要内容，它涉及制药工艺、制药设备、生物工程、化工原理、材料科学、药厂设计、质量管理以及环保技术等一系列专门知识和技术，属于多专业多学科的交叉与综合的领域与范畴，同时也是制药工业中专业性很强的门类，需要专业且综合的知识与技术。

② 药物制剂 (preparations)：药物制剂是指按照有关规定的处方，将具有药物治疗作用的原料药与适当的药用辅料，在制剂设备中经过科学加工，制成具有治疗作用、并且方便患者使用、符合相关药品质量标准的药品。辅料、制剂技术和设备是构成理想剂型不可缺少的三大支柱。药剂可分为口服剂、注射剂、外用剂等。

③ 现代药 (modern medicines)：一般是指通过化学合成、分离提取以及生物发酵、生物工程等现代科学技术手段获得的药品。又有称现代药是指 19 世纪以来发展起来的化学药品、抗生素、生化药品、放射性药品、血清疫苗、血液制品等。因为这类药最初在西方国家发展起来，后传入我国，又称西药。20 世纪后半期，随着科学技术的高速发展，新的化学

合成药物、抗生素、生化药物以及生物工程和基因工程在内的高科技手段制成的新药（包括治疗药和疫苗等）不断问世，在治疗和预防人的疾病、增进人的健康方面发挥着非常关键和重要的作用。

④ 传统药 (traditional medicines): 是指按照传统医学理论表述其特性, 并能够采用传统医学理论指导其研究与开发、制造与使用、用于预防和治疗疾病的物质。其主要来源为天然药物及其加工品, 包括中药、植物药、动物药、矿物药及部分化学、生物发酵制品。为保护和发 展我国传统医药瑰宝, 国务院把中药品种保护制度列入《中华人民共和国药品管理法》第三十六条。新中国成立以来, 我国传统药的生产、使用均获得了长足进展, 并取得了举世瞩目的伟大成就。

⑤ 处方药 (prescription drug, ethical drug, Rx): 是指需凭执业医师或执业助理医师开具的处方才能购买、调配和使用的药品。为了保证用药安全, 处方药应当在医师、药师或其他医疗专业人员的指导下方可使用。迄今为止, 欧盟、北美等发达国家和地区已经建立了比较成熟的处方药和非处方药的分类管理制度。我国实施药品分类管理制度, 制定了《处方药和非处方药分类管理办法》, 根据药品的品种、规格、适应证、剂量、给药途径及安全性的不同, 对各种药品分别按照处方药和非处方药进行分类管理。

⑥ 非处方药 (nonprescription drug, over the counter, OTC): 是指由国家药品监督管理部门公布的, 不需要凭借执业医师或执业助理医师的处方, 消费者即可自行判断、购买和使用的药品。根据药品的安全性, OTC 又分为甲类和乙类两种。OTC 的包装必须印有国家规定的 OTC 专有标识, 带有红底白色 OTC 标志的为甲类 OTC, 带有绿底白色 OTC 标志的为乙类 OTC。OTC 药物大都用于多发病、常见病的自行诊治, 如感冒、咳嗽、消化不良、头痛、发热等。通常绝大多数 OTC 药物均是从原有的处方药转变而来的。

1.1.4 药品管理

药品管理 (drug administration): 是指国家综合运用法律、行政和技术手段或措施, 对涉及药品研究、生产、经营、使用及其相关活动进行监督管理的行为。按照药品的生命周期, 药品管理主要包括: 药品研究管理、药品生产管理、药品经营管理、药品使用管理以及其他涉及药品事务的管理。

《中华人民共和国药品管理法》(以下简称《药品管理法》) 是我国药品管理的基本法律, 也是制定其他有关药品监督管理法规和规章的主要依据。我国对该法进行了多次修订; 2015 年, 第十二届全国人民代表大会常务委员会第十四次会议对其做了第二次修正。

为了更好地实施《药品管理法》, 国务院公布了《药品管理法实施条例》, 对《药品管理法》进行了细化和补充。

2015 版《药品管理法》的内容涉及药品研究、生产、经营、使用及监管各方面, 共十章 104 个条款。《药品管理法》各章的主要内容如表 1-1 所示。

表 1-1 《药品管理法》的主要内容

章	条款	主要内容
第一章 总则	1~6	(1)立法宗旨;(2)适用范围;(3)医药发展方针;(4)监管体制;(5)药检机构职责
第二章 药品生产企业管理	7~13	(1)开办药品生产企业的基本条件和审批程序;(2)核发《药品生产许可证》的原则;(3)企业生产药品的基本要求;(4)GMP
第三章 药品经营企业管理	14~21	(1)开办药品经营企业批准机关、批准方式、开办条件;(2)GSP;(3)药品经营行为的监管以及城乡集市贸易市场售药等管理规定
第四章 医疗机构的药剂管理	22~28	对医疗机构药剂管理规定:(1)药学技术人员规定;(2)《医疗机构制剂许可证》的审批、品种审批及使用管理;(3)采购及保存药品管理的规定;(4)调配处方规定

章	条款	主要内容
第五章 药品管理	29~51	(1)新药研制和审批的规定, GLP、GCP; (2)药品生产批准文号管理的规定; (3)对药品标准、名称的规定; (4)药品评价的规定; (5)药品流通、储备的规定; (6)特殊管理药品的规定; (7)中药品种保护的规定; (8)处方药与非处方药分类管理的规定; (9)进、出口药品管理的规定; (10)对药材管理的规定; (11)关于假药和劣药的规定; (12)药品从业人员卫生的规定
第六章 药品包装的管理	52~54	(1)对直接接触药品的包装材料和容器的规定; (2)对药品包装质量的规定; (3)对药品标签和说明书的规定
第七章 药品价格和广告的管理	55~62	(1)对药品价格管理的规定; (2)禁止商业贿赂的规定; (3)对药品广告的管理规定
第八章 药品监督	63~71	(1)药监部门和药检机构的责任、权利和义务; (2)有关药品质量抽检和质量公告的规定; (3)不良反应报告制度
第九章 法律责任	72~99	对违反本法行为分别或同时追究行政责任和刑事责任
第十章 附则	100~104	(1)名词解释; (2)相关规定; (3)本法实施日期

除《药品管理法》和《药品管理法实施条例》外, 国务院还制定了其他一些有关药品监督管理的法律法规, 见表 1-2。

表 1-2 药品监管主要法律、法规一览表

序号	名称	发布单位	性质	修订时间
01	《药品管理法》	全国人大常委会 国家主席 45 号令	法律	2015.04
02	《药品管理法实施条例》	国务院 360 号令	法规	2016.01
03	《血液制品管理条例》	国务院 208 号令	法规	2016.01
04	《麻醉药品和精神药品管理条例》	国务院 442 号令	法规	2005.08
05	《医疗用毒性药品管理办法》	国务院 23 号令	法规	1988.12
06	《放射性药品管理办法》	国务院 25 号令	法规	2011.01
07	《中药品种保护条例》	国务院 106 号令	法规	1992.10

国家食品药品监督管理局 (CFDA) 作为国务院药品监督管理的主管部门, 根据上述法律法规制定了大量的部门规章 (包括局令、规范性文件、工作文件等), 所有这些法律、法规、规章一起构成了我国药品监管的法律体系。

1.1.5 假药和劣药

《药品管理法》中规定, 禁止生产、销售假药和劣药。

有下列情形之一的, 为假药: 药品所含成分与国家药品标准规定的成分不符的; 以非药品冒充药品或者以他种药品冒充此种药品的。

有下列情形之一的药品, 按假药论处: 国务院药品监督管理部门规定禁止使用的; 依照本法批准而未经批准生产、进口, 或者依照本法必须检验而未经检验即销售的; 变质的; 被污染的; 使用依照本法必须取得批准文号而未取得批准文号的原料药生产的; 所标明的适应证或者功能主治超出规定范围的。

有下列情形之一的药品, 按劣药论处: 未标明有效期或者更改有效期的; 不注明或者更改生产批号的; 超过有效期的; 直接接触药品的包装材料和容器未经批准的; 擅自添加着色剂、防腐剂、香料、矫味剂及辅料的; 其他不符合药品标准规定的。

根据世界卫生组织 (WHO) 和美国 FDA 的报告, 全球范围内假药数量出现的比例高达 10%。2011 年, 辉瑞制药有限公司副总裁约翰·克拉克也表示, 全球的假药销售数量正以每年 15% 的速度增长。据 WHO 估算, 全球每年因服用假药造成病情延误甚至死亡的人

数达 150 万~300 万人，我国每年有数百人死于服用假药，数万人因服用假药贻误病情导致严重伤残。2016 年 4 月，山东省警方破获案值 3.1 亿元的问题疫苗案，此次涉事的 12 种疫苗均为二类疫苗，其中部分疫苗已临近使用期限，部分疫苗为犯罪嫌疑人庞某某母女未按规定对其进行冷链存储及运输，过期疫苗及不正确存储的疫苗将失去效力或降低效力，虽然注射该类问题疫苗几乎无毒性反应，但更大的风险在于将导致注射者缺乏对相应疾病的预防能力。2016 年 12 月 24 日，山东省济南市中级人民法院第五审判庭对被告人庞某某、孙某非法经营案开庭宣判，认定被告人庞某某犯非法经营罪判处有期徒刑 15 年，并处没收个人全部财产，与前罪刑罚并罚，决定执行有期徒刑 19 年，并处没收个人全部财产；对被告人孙某犯非法经营罪判处有期徒刑 6 年，并处没收个人财产人民币 743.28594 万元。扣押在案的疫苗等药品依法予以没收。这起劣药销售案，暴露出我国药品生产和流通秩序存在的突出问题，也暴露出药品监管工作存在的漏洞，必须认真吸取教训。对于药品生产和销售单位而言，必须做到遵守相关法律法规、以药品使用者的生命健康为先，严格把控药品质量；制售假药、劣药，终将受到法律最严酷的制裁。

1.2 药品生产企业管理

1.2.1 药品生产及药品生产管理

药品生产是指药品生产企业将一定的资源转化成合格药品的过程。这一概念包含了药品生产的四个基本要素：①开办符合药品生产条件的企业；②具有将资源转化成药品的能力；③获得药品生产的许可；④生产的药品符合国家标准。

宏观角度的药品生产管理是指：国家政府通过各种相关的法律法规、行政措施和技术规范等多种手段对药品生产涉及到的各种要素，特别是对药品生产的主体——企业做出的各种法律规定和规范。《药品管理法》规定：对于药品生产企业实行《药品生产企业许可证》制度，未获得许可证不得进行药品生产；药品（包括新药、仿制药和进口药）要经过注册，并且取得相应的药品批准文号；生产的药品要进行检验并符合国家标准；对药品生产过程实施 GMP 认证制度；药品上市销售期间，执行药品不良反应报告制度；对存在严重安全隐患的已上市药品，执行药品召回制度。

微观角度的药品生产管理是指：企业对药品生产全过程进行控制和管理的所有行为。

1.2.2 开办药品生产企业

按照所生产的药品的种类，药品生产企业可以分成：化学药生产企业（H）、中成药生产企业（Z）、生物制品企业（S）、中药饮片生产企业（Y）、特殊药品生产企业（C）、药用辅料生产企业（F）、体外诊断试剂生产企业（T）、空心胶囊生产企业（J）、医用氧生产企业（Q）、其他类（X），而其他类又包括原料药生产企业、制剂生产企业等。

实际上，很多综合性制药企业具有生产各种药品的能力，既能生产化学药品，又能生产中成药，还能生产药物制剂等。

截至 2015 年 11 月底，全国共有原料药和制剂生产企业 5065 家，较 2006 年的 4682 家有了较大增长，但是仍然存在着数量多、规模小、效益差等问题，目前的局面不利于行业的发展和国际药品市场的竞争。

我们国家对于开办药品生产企业实行《药品生产企业许可证》制度。进行审批的主体是