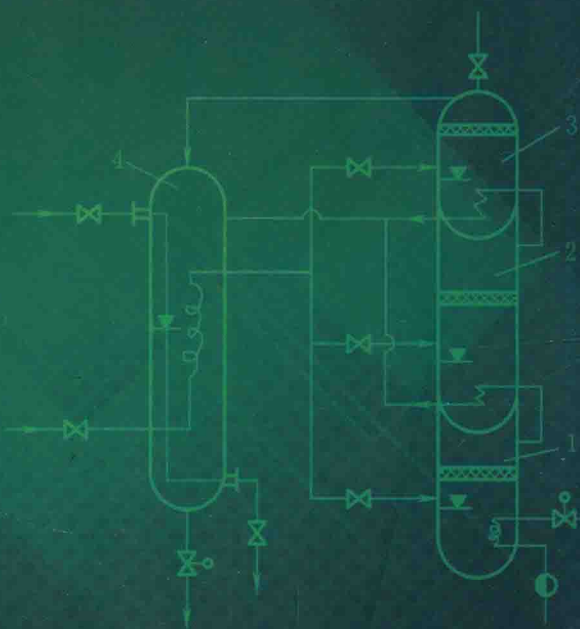


国家卫生和计划生育委员会“十二五”规划教材
全国高等医药教材建设研究会“十二五”规划教材
全国高等学校制药工程、药物制剂专业规划教材
供制药工程、药物制剂专业用

药品生产质量管理

主 编 谢 明 杨 悦

副主编 刘佐仁 潘金火 孟 昱



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

国家卫生和计划生育委员会“十二五”规划教材
全国高等医药教材建设研究会“十二五”规划教材
全国高等学校制药工程、药物制剂专业规划教材
供 制 药 工 程、药 物 制 剂 专 业 用

药品生产质量管理

主 编 谢 明 杨 悦

副主编 刘佐仁 潘金火 孟 昱

编 者 (按姓氏笔画排序)

王英姿 (北京中医药大学)

刘佐仁 (广东药学院)

张 雪 (辽宁中医药大学)

杨 悦 (沈阳药科大学)

杨舒杰 (沈阳药科大学)

孟 昱 (辉瑞制药有限公司)

梁 洁 (广西中医药大学)

谢 明 (辽宁中医药大学)

潘金火 (南京中医药大学)

颜久兴 (天津医科大学)



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

图书在版编目 (CIP) 数据

药品生产质量管理 / 谢明, 杨悦主编. —北京: 人民卫生出版社, 2014

ISBN 978-7-117-18527-1

I. ①药… II. ①谢… ②杨… III. ①制药工业-工业企业
管理-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 (2014) 第 022830 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

药品生产质量管理

主 编: 谢 明 杨 悦

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京市卫顺印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787 × 1092 1/16 印张: 15

字 数: 374 千字

版 次: 2014 年 3 月第 1 版 2014 年 3 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-18527-1/R · 18528

定 价: 28.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

国家卫生和计划生育委员会“十二五”规划教材 全国高等学校制药工程、药物制剂专业规划教材

出版说明

《国家中长期教育改革和发展规划纲要(2010-2020年)》和《国家中长期人才发展规划纲要(2010-2020年)》中强调要培养造就一大批创新能力强、适应经济社会发展需要的高质量各类型工程技术人才,为国家走新型工业化发展道路、建设创新型国家和人才强国战略服务。制药工程、药物制剂专业正是以培养高级工程化和复合型人才为目标,分别于1998年、1987年列入《普通高等学校本科专业目录》,但一直以来都没有专门针对这两个专业本科层次的全国规划性教材。为顺应我国高等教育教学改革与发展的趋势,紧紧围绕专业教学和人才培养目标的要求,做好教材建设工作,更好地满足教学的需要,我社于2011年即开始对这两个专业本科层次的办学情况进行了全面系统的调研工作。在广泛调研和充分论证的基础上,全国高等医药教材建设研究会、人民卫生出版社于2013年1月正式启动了全国高等学校制药工程、药物制剂专业国家卫生和计划生育委员会“十二五”规划教材的组织编写与出版工作。

本套教材主要涵盖了制药工程、药物制剂专业所需的基础课程和专业课程,特别是与药专业教学要求差别较大的核心课程,共计17种(详见附录)。

作为全国首套制药工程、药物制剂专业本科层次的全国规划性教材,具有如下特点:

一、立足培养目标,体现鲜明专业特色

本套教材定位于普通高等学校制药工程专业、药物制剂专业,既确保学生掌握基本理论、基本知识和基本技能,满足本科教学的基本要求,同时又突出专业特色,区别于本科药专业教材,紧紧围绕专业培养目标,以制药技术和工程应用为背景,通过理论与实践相结合,创建具有鲜明专业特色的本科教材,满足高级科学技术人才和高级工程技术人才培养的需求。

二、对接课程体系,构建合理教材体系

本套教材秉承“精化基础理论、优化专业知识、强化实践能力、深化素质教育、突出专业特色”的原则,构建合理的教材体系。对于制药工程专业,注重体现具有药物特色的工程技术性要求,将药物和工程两方面有机结合、相互渗透、交叉融合;对于药物制剂专业,则强调不单纯以学科型为主,兼顾能力的培养和社会的需要。

三、顺应岗位需求,精心设计教材内容

本套教材的主体框架的制定以技术应用为主线,以“应用”为主旨甄选教材内容,注重学生实践技能的培养,不过分追求知识的“新”与“深”。同时,对于适用于不同专业的同一

课程的教材,既突出专业共性,又根据具体专业的教学目标确定内容深浅度和侧重点;对于适用于同一专业的相关教材,既避免重要知识点的遗漏,又去掉了不必要的交叉重复。

四、注重案例引入,理论密切联系实践

本套教材特别强调对于实际案例的运用,通过从药品科研、生产、流通、应用等各环节引入的实际案例,活化基础理论,使教材编写更贴近现实,将理论知识与岗位实践有机结合。既有用实际案例引出相关知识点的介绍,把解决实际问题的过程凝练至理性的维度,使学生对于理论知识的掌握从感性到理性;也有在介绍理论知识后用典型案例进行实证,使学生对于理论内容的理解不再停留在凭空想象,而源于实践。

五、优化编写团队,确保内容贴近岗位

为避免当前教材编写存在学术化倾向严重、实践环节相对薄弱、与岗位需求存在一定程度脱节的弊端,本套教材的编写团队不但有来自全国各高等学校具有丰富教学和科研经验的一线优秀教师作为编写的骨干力量,同时还吸纳了一批来自医药行业企业的具有丰富实践经验的专家参与教材的编写和审定,保障了一线工作岗位上先进技术、技能和实际案例作为教材的内容,确保教材内容贴近岗位实际。

本套教材的编写,得到了全国高等学校制药工程、药物制剂专业教材评审委员会的专家和全国各有关院校和企事业单位的骨干教师和一线专家的支持和参与,在此对有关单位和个人表示衷心的感谢!更期待通过各校的教学使用获得更多的宝贵意见,以便及时更正和修订完善。

全国高等医药教材建设研究会

人民卫生出版社

2014年2月

附：国家卫生和计划生育委员会“十二五”规划教材 全国高等学校制药工程、药物制剂专业规划教材目录

序号	教材名称	主编	适用专业
1	药物化学*	孙铁民	制药工程、药物制剂
2	药剂学	杨 丽	制药工程
3	药物分析	孙立新	制药工程、药物制剂
4	制药工程导论	宋 航	制药工程
5	化工制图	韩 静	制药工程、药物制剂
5-1	化工制图习题集	韩 静	制药工程、药物制剂
6	化工原理	王志祥	制药工程、药物制剂
7	制药工艺学	赵临襄 赵广荣	制药工程、药物制剂
8	制药设备与车间设计	王 沛	制药工程、药物制剂
9	制药分离工程	郭立玮	制药工程、药物制剂
10	药品生产质量管理	谢 明 杨 悦	制药工程、药物制剂
11	药物合成反应	郭 春	制药工程
12	药物制剂工程	柯 学	制药工程、药物制剂
13	药物剂型与递药系统	方 亮 龙晓英	药物制剂
14	制药辅料与药品包装	程 怡 傅超美	制药工程、药物制剂、药学
15	工业药剂学	周建平 唐 星	药物制剂
16	中药炮制工程学*	蔡宝昌 张振凌	制药工程、药物制剂
17	中药提取工艺学	李小芳	制药工程、药物制剂

注：*教材有配套光盘。

全国高等学校制药工程、药物制剂专业 教材评审委员会名单

主任委员

尤启冬 中国药科大学

副主任委员

赵临襄 沈阳药科大学

蔡宝昌 南京中医药大学

委员 (以姓氏笔画为序)

于奕峰 河北科技大学化学与制药工程学院

元英进 天津大学化工学院

方 浩 山东大学药学院

张 珩 武汉工程大学化工与制药学院

李永吉 黑龙江中医药大学

杨 帆 广东药学院

林桂涛 山东中医药大学

章亚东 郑州大学化工与能源学院

程 怡 广州中医药大学

虞心红 华东理工大学药学院

前 言

本教材为全国高等学校制药工程、药物制剂专业国家卫生和计划生育委员会“十二五”规划教材。由全国7所高等院校具有丰富教学和科研经验的一线教师和来自医药行业具有丰富实践经验的专家共同编写而成。本教材的主要读者对象为全国高等医药院校制药工程、药物制剂专业的本科生，亦可作为有关专业成人教育或自学教材使用，并可为药品生产企业从事生产、质量管理相关工作的工程技术人员培训提供参考。

为保证教材编写质量、突出编写特色，本教材编写组根据制药工程专业、药物制剂专业“厚基础、宽口径、重实践”的培养原则，紧密围绕新版《药品生产质量管理规范(2010年修订)》的基本框架和关键内容，结合实际生产、教学和培训经验，介绍了GMP的概念、类型，质量管理，机构与人员，厂房与设施，设备，物料与产品，确认与验证，文件管理，生产管理，质量控制与质量保证，委托生产与委托检验，产品的发运与召回，自检等内容。

本版教材共十三章，具体编写分工是：第一章、第九章由谢明编写；第二章、第十二章由潘金火编写；第三章、第六章由刘佐仁编写；第四章由张雪编写；第五章由颜久兴编写；第七章、第十章由杨悦编写；第八章由梁洁编写；第十一章由杨舒杰编写；第十三章由王英姿编写。最后由谢明、杨悦、刘佐仁、潘金火统稿。本教材在书末附有供制药工程和药物制剂专业参考使用的教学大纲，可根据各专业自身情况调整参考。

本教材在编写过程中得到了人民卫生出版社和各编者所在单位的大力支持，并广泛参阅了国内外有关专家、学者的著作和论文，在此表示最诚挚的谢意！

由于编者水平有限和时间仓促，本书不可避免地还会存在一些不足之处，敬请广大读者在使用过程中提出宝贵的批评意见和建议，以便今后进一步修订完善。

编 者
2014年1月

目 录

第一章 绪论	1
第一节 概述.....	1
一、GMP 的概念	1
二、GMP 的产生与发展	1
三、国外 GMP 介绍	3
第二节 GMP 的类型与特点	5
一、GMP 的类型	5
二、GMP 的认证与检查	5
三、GMP 的特点	6
第三节 GMP 实施三要素	6
一、人员	6
二、软件	6
三、硬件	6
第四节 实施 GMP 的意义及基本原则	7
一、实施 GMP 的意义	7
二、实施 GMP 的基本原则	7
第二章 质量管理	8
第一节 原则.....	8
一、质量目标	8
二、基本条件	9
第二节 质量保证.....	10
一、质量保证体系的建立目的	10
二、质量保证体系的基本要求	10
三、质量保证体系的运行	11
四、质量保证体系的实施措施	12
第三节 质量控制.....	13

一、质量控制的内容	13
二、质量控制的基本要求	14
三、国外药品监管模式对我国药品监管工作的启示与建议	15
第四节 质量风险管理	15
一、质量风险与质量风险管理	16
二、质量风险管理的基本程序	16
三、质量风险管理的工具和方法	18
四、质量风险管理的措施	20
第三章 机构与人员	22
第一节 机构	22
一、药品生产企业中组织机构概述	22
二、制药企业组织结构设计的原则	23
三、制药企业组织结构的形式	24
四、GMP(2010年修订)对机构的要求	26
五、我国以GMP为基础的制药企业组织结构的设计	27
第二节 人员配备	30
一、药品生产企业中人员配备的重要性	30
二、GMP(2010年修订)对人员的管理规定	30
第三节 培训	34
一、药品生产企业中培训的重要性	34
二、培训的组织机构及职责	35
三、培训的类型	35
四、GMP(2010年修订)对培训的规定	36
五、培训的内容及要求	38
第四节 人员卫生	38
一、药品生产企业中人员卫生的重要性	38
二、GMP(2010年修订)对人员卫生的规定	39
三、进入生产区的人员管理	41
四、人员净化	41
五、工作服清洁	43
第四章 厂房与设施	45
第一节 原则	45
一、厂房选址布局	45
二、厂区规划及设施	46
第二节 不同区域的质量要求	47
一、生产区	47
二、仓储区	50

三、质量控制区	51
四、辅助区	52
第五章 设备	54
第一节 设备管理概述	54
一、设备管理方式	54
二、设备管理原则	57
第二节 设备使用管理	58
一、使用要求	58
二、清洁管理	59
三、维护管理	60
第三节 计量器具管理	61
一、计量器具的分类与特性	61
二、计量器具的校准	62
三、计量器具与设备的使用管理	63
第四节 制药用水	64
一、制药用水的有关概念及分类	65
二、制药用水管理	66
三、水质监测和记录	67
第六章 物料与产品	68
第一节 物料及其质量标准概述	68
一、药品生产物料	68
二、物料质量标准	69
第二节 物料采购管理	72
一、物料采购与生产计划制订的关系	72
二、供应商质量评估与确定	72
三、物料采购管理	74
第三节 物料仓储管理	75
一、物料仓储管理的一般要求	75
二、物料仓储管理的其他规定	79
三、仓储设施管理	81
第四节 包装材料管理	82
一、药品包装材料管理	82
二、标签和说明书管理	83
第七章 确认与验证	86
第一节 概述	86
一、基本概念	86

二、目的	87
三、意义	87
四、状态维护	88
第二节 方法	88
一、验证的方法	88
二、确认的方法	92
第三节 组织及程序	96
一、组织及职能	96
二、程序	98
第四节 内容	99
一、厂房设施确认	99
二、设备确认	99
三、工艺验证	100
四、清洁验证	100
五、检验方法验证	100
六、产品验证	101
七、计算机系统验证	101
第五节 文件管理	102
一、验证文件基本内容	102
二、验证文件标识	105
三、文件审核批准	105
四、验证文件档案管理	106
第八章 文件管理	107
第一节 文件概述	107
一、管理标准文件	108
二、技术标准文件	109
三、操作规程	109
四、记录与凭证	110
第二节 文件编制管理	110
一、文件设计	110
二、文件编码	111
三、文件格式	114
四、文件编制	118
五、文件制定程序	120
第三节 文件使用管理	122
一、文件的批准	122
二、文件的发放	123
三、文件的培训	123

四、文件的执行	123
五、文件的归档	124
六、定期审核	124
七、文件的变更	124
第九章 生产管理	127
第一节 药品生产系统的建立	127
一、生产工艺流程图	127
二、生产管理系统的组织机构	128
三、岗位职责	130
第二节 药品生产管理系统的管理	131
一、生产工艺规程管理	131
二、生产文件管理	134
三、设备与生产阶段标志管理	140
第三节 防止生产过程中的污染及交叉污染	141
一、卫生与污染的有关概念	141
二、防止污染及交叉污染的措施	143
三、卫生管理	146
第四节 生产操作	149
一、设备检查	149
二、物料检查	149
三、卫生检查及环境监测	150
四、清场	150
第十章 质量控制与质量保证	152
第一节 概述	152
一、基本概念	152
二、质量控制的适用范围	152
三、质量标准的建立	152
第二节 质量控制实验室管理	154
一、组织机构	154
二、文件系统	156
三、取样与检验	157
四、试剂品的管理	161
第三节 物料及产品的放行	163
一、放行的对象	163
二、放行的职责	163
三、放行的流程	164
第四节 质量保证体系	166

一、持续稳定性考察	166
二、变更控制	168
三、偏差处理	171
四、纠正及预防措施	173
五、供应商的评估与批准	174
六、质量回顾与分析	175
七、投诉与不良反应报告	177
第十一章 委托生产与委托检验	181
第一节 技术要求	181
一、适用范围	181
二、委托方	182
三、受托方	183
四、委托合同	185
第二节 监督管理	185
一、申请与审批	185
二、申请材料	187
三、其他规定	188
第十二章 产品的发运与召回	189
第一节 产品发运	189
一、药品出库管理	189
二、药品运输管理	190
第二节 产品召回	191
一、召回的定义、分级和分类	191
二、职责	192
三、召回的流程	192
四、我国药品召回制度存在的问题及建议	194
第十三章 自检	195
第一节 概述	195
一、自检的概念与作用	195
二、自检系统的组成	195
第二节 自检系统	196
一、自检流程	196
二、自检人员的选拔及组建自检小组	197
三、自检计划	198
四、自检的实施	200
五、自检报告	206

六、自检后续管理	206
七、自检的文件管理	207
八、其他	207
参考文献	209
药品生产质量管理教学大纲(供制药工程专业用)	210
药品生产质量管理教学大纲(供药物制剂专业用)	215

第一章 绪 论

《药品生产质量管理规范》(以下称为 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、标示、储存、销售等环节全过程实施标准而又规范的管理,在保证生产条件和环境的同时,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检验和记录。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)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,无疑是不容易的。恪守 GMP 规范,加上从生产周期全程的各种质量检验,将显著地有助于生产成批均匀一致的优质药品。

第一节 概 述

一、GMP 的概念

GMP 是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,是当今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”,我国称其为《药品生产质量管理规范》。GMP 适用于药品生产的全过程和原料药生产中影响成品质量的关键工序。

二、GMP 的产生与发展

世界上第一部 GMP 是在美国诞生的。美国国会 1963 年首次颁布了 GMP,经过多年的实践,逐渐在世界范围内得到推广应用。GMP 的管理理念在此后六年多的时间中经受了考验,获得了发展,在药品生产和质量保证中产生了积极作用并逐渐被各国政府所接受。

20 世纪,世界医药领域科学技术突飞猛进,阿司匹林、青霉素、胰岛素、避孕药的发现、发明和应用,都具有划时代的意义,在人们的医疗保健方面发挥了巨大作用,同时也因不良反应付出了惨痛的代价。

1906 年,美国通过第一部《联邦食品和药品法案》,由当时的化学局负责执行。该法案主要针对当时存在的食品不卫生、变质,甚至含有有害的化学物质,劣质的食品和药品日益充斥市场等情况,给人们的健康带来了极不安全问题。法案明确禁止销售标识错误或掺假的食品和药品,允许查封或没收违法产品,惩处违法犯罪。该法案虽然只强调事后抽验,

但也可称为是美国药政管理上的一个里程碑。1933年投入市场的减肥药二硝基酚在美国使用后,由此引发的白内障、骨髓抑制,导致177人死亡。1937年,美国一家公司的主任药师为使小儿服用方便,用二甘醇代替乙醇作溶剂,配制出色香味俱全的口服液体制剂,用于治疗感染性疾病,称为磺胺酞剂。由于当时的美国法律允许新药未经临床试验便可进入市场销售,美国田纳西州的马森吉尔药厂未做安全试验便投产,产品全部进入市场。在1937年的9~10月期间,美国南方一些地方开始出现大量肾功能衰竭的病人,共发现358名病人,死亡107人,其中大多数为儿童,是20世纪影响最大的药害事件之一。究其原因系甜味剂二甘醇在体内被氧化成草酸所致。这些案例皆因未进行任何动物毒性试验就用于临床造成。1938年,美国通过《联邦食品药品化妆品法案》,药品等管理更趋完善。此后虽停止了上述二硝基酚等药物的使用,增加了一些禁令,但只是片面强调安全性。

1955年治疗阿米巴痢疾的药物氯碘喹啉在日本上市,用于治疗肠炎,该药物对脊髓和视神经系统损伤极大,导致78 965人发生脊髓-视神经病,其中1万多人瘫痪、失明,500多人死亡,死亡率高达5%。

1956—1962年原联邦德国格仑南苏制药厂生产了一种名为“反应停”的镇静药用于治疗妊娠反应。反应停又称沙利度胺或酞咪哌啶酮(thalidomide),此药会严重导致畸胎的发生。该药上市后的六年间,先后在联邦德国、澳大利亚、加拿大、日本以及拉丁美洲、非洲等共28个国家,发现畸形胎儿12 000余例,其中西欧就有6000~8000例,日本约有1000例。患儿出现先天性心脏和胃肠道畸形,无肢、短肢,肢间有蹼,无臂和腿畸形,手直接连在躯体上,很像一只海豹的肢体,所以称海豹肢体畸形,大约有一半畸婴死亡,目前还有数千人存活,给社会造成很大的负担。反应停的另一个不良反应就是可引起多发性神经炎,约有1300例。这次畸婴事件引起公愤,患儿父母联合向法院提出控告,被称为“20世纪最大的药物灾难”。美国吸取了1937年磺胺酞剂事件的教训,当时的食品药品监督管理局在审查反应停时发现该药缺乏足够的临床试验数据而拒绝进口,此药只在FDA监督管理下进行临床试验和国外旅游者携带使用,从而避免了此次灾难,只造成9例畸形婴儿,远远低于其他国家。

1962年美国食品药品监督管理局(FDA)组织美国坦普尔大学6名教授草拟了GMP,经过美国FDA官员的多次讨论和修改。同年美国国会对《联邦食品药品化妆品法案》做出了重大修改,对在美国上市销售的药品作出具体要求,即:①要求制药企业证明该药品有效而且安全;②要求制药企业向FDA报告该药品的不良反应;③要求制药企业实施药品生产质量管理规范。

1963年美国国会第一次颁布GMP法令,FDA经过实施,收到实效。此后FDA对GMP进行了数次修订,并在不同领域不断地充实完善,使GMP成为美国药事管理法规体系的一个重要组成部分,并逐渐在世界范围内得到推广应用。1972年美国规定,凡是向美国输出药品的药品生产企业以及在美国境内生产药品的外商都要向FDA注册,要求药品生产企业能够符合美国的GMP。1976年,美国FDA又对GMP进行了修订,1978年美国再次颁布修订的GMP,并作为美国法律予以推行实施。1979年,美国GMP修订本增加了包括验证在内的一些新概念与要求,有以下几个方面的具体要求:正式提出生产验证要求;在有效期内应保证药品质量,所有产品有效期均应有足够的稳定性数据支持;无论企业如何组织,应有足够权威的质量管理部门负责所有规程和批记录的审批;强调书面文件和规程中执行GMP,药品生产和质量管理活动中所有典型操作都必须按书面规程执行,并且有记录;应有事故调查和生产数据的定期审查,对不能满足预期质量标准或者不能达到预期要求的批次,必须调