

GMP



Good
Manufacturing
Practice

文化解读

GMP WenHua JieDu

中国医药教育协会职业技术教育委员会 组织编写
中国职业技术教育学会医药专业委员会

■ 主编 陆国民



中国医药科技出版社

GMP 文化解读

中国医药教育协会职业技术教育委员会
中国职业技术教育学会医药专业委员会

组织编写

主编 陆国民

中国医药科技出版社

内 容 提 要

本书通过介绍中美 GMP 产生的背景,依据 GMP 要求,采用案例故事的形式,强调在药品生产过程中执行 GMP 的重要性,从文化角度对 GMP 作了诠释介绍。

本书适合医药相关专业人员使用。

图书在版编目 (CIP) 数据

GMP 文化解读 / 陆国民主编. —北京: 中国医药科技出版社, 2014.1

ISBN 978-7-5067-6418-6

I . ① G… II . ① 陆… III . ① 制药工业 - 质量管理 - 研究 - 中国
IV . ① F426.7

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 237249 号

美术编辑 陈君杞

版式设计 郭小平

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号

邮编 100082

电话 发行: 010-62227427 邮购: 010-62236938

网址 www.cmstp.com

规格 710 × 1020mm¹/₁₆

印张 9¹/₄

字数 116 千字

版次 2014 年 1 月第 1 版

印次 2014 年 1 月第 1 次印刷

印刷 三河市腾飞印务有限公司

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978-7-5067-6418-6

定价 20.00 元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

编委会

主 编 陆国民

副主编 殷勤燮

编审人员 (按姓氏笔画排序)

王吉东 王书林 王建新 阳 欢 刘晓松

杨苏鸣 李华荣 李爱玲 李松涛 吴闾云

朱照静 张 聪 张毓涛 张橡楠 余燕君

徐学泉 谢淑俊

编 者 陆国民 殷勤燮 邬 弘 范松华 吴慧芳

符学俊 王晓琴 杨祖方 李榆梅 张寅玲

周家莉 董树裔 朱余志 王冬丽

前言

P R E F A C E

“GMP”是英文Good Manufacturing Practice的缩写，中文的意思是“药品生产质量管理规范”。这一套管理制度基本内容已经在全球认同，并在不同国度根据实际情况以不同形式使用。本书依据GMP要求，并采用案例故事加分析的方法，从文化角度对GMP作了诠释介绍。

作为制度形态的GMP与作为文化形态的GMP有相通的一面，也有不同的角度。GMP制度以规范标准为特征；GMP文化以制度规范为基础，但突出执行GMP过程中的情感、习惯、思维方式、行为方式与价值标准。本书的“GMP文化”作为一个专用名词，不仅包括GMP，也包括医药商业GSP、中药种植（GAP）等质量管理规范相应的文化。

大量实践经验一再告诉我们，如果只是强调制度的约束，容易导致被动机械地接受GMP；而提出建设GMP文化，则强调通过学习、感悟与养成，形成一种贯彻执行GMP的内心驱动，不做制度的奴隶，而做驾驭制度，超越制度，融会贯通GMP的自觉人。

医药企业都必须遵守GMP准入制度，未经GMP认证，是不能从事医药生产的。这样，GMP强制作用显得非常明显。但是，为什么如此严厉的监控制度，仍然出现一些医药产品的质量缺陷和管理疏漏呢？重要原因在于许多医药企业在追求GMP认证的同时，尚未实现践行GMP的文化跨越。编纂《GMP文化解读》的目的就是为了揭示贯彻执行GMP背后深刻的文化原因，并告诫从事医药生产经营的人们，不仅要了解GMP规范，还要从文化方面与医药市场认证制度相适应。

医药生产经营作为维系生命、追求健康的人类基本实践活动已经有相当长的历史。在这过程中，积累了大量的鲜为人知的故事。这些故事既展现了人类的美德，又有一些暴露了违背良知、伤害人类自身的行为。这些故事从不同角度揭示了GMP文化的内涵与品质。

本书的案例都是根据多年来发生在我国医药企业的实例编写；本书中GMP规范要求选录均采自《药品管理法》、《药品生产质量管理规范》（2010年修订）及GMP检查细则等法律法规及规范性文件。希望通过这些资料，使我们能够在了解GMP的实施过程，体悟GMP的文化，能够在从事医药生产经营工作中，高度自觉地遵守GMP，为神圣的医药事业做出贡献。

编者

2013年8月

目 录

CONTENTS

绪论	药品GMP的产生和发展历程.....	1
第一章	尊重规律 敬畏科学	18
第二章	崇尚精准 诚实可信	29
第三章	履行责任 严谨到位	38
第四章	恪守流程 行事规范	48
第五章	洁净卫生 细微不犯	65
第六章	维护装备 确保正常	72
第七章	记录准确 时点不漏	81
第八章	安全意识 贯穿始终	90
第九章	保护环境 绝不污染	101
第十章	积极受管 自觉约束	111
第十一章	持续学习 不断提高	119
第十二章	严明法纪 依法监管	130
后记.....		139

绪论 药品GMP的产生和发展历程

世界最早的药品GMP产生于美国，对于美国药品GMP发展史的考察有利于我们发现GMP产生的根源性背景，有利于我们深刻理解药品GMP的性质和原则。

一、美国药品GMP萌芽阶段——FDA创立（1850~1910年）

1850年到1910年属于欧美制药产业发展的萌芽期，在这一时期药品的生产、开发与化学工业紧密相联。德国和瑞士的化学制品公司凭借其在有机化工和合成染料领域的技术优势率先开始生产药品。而美国制药企业更多的是靠一些比较低端的仿制药求生存。所以这一时期，制药产业更多的是作为化学工业的一个分支而存在，生产活动的规范和化学工业的区别也不是特别大。

在这一阶段的前期，政府对制药产业的管制相对宽松，相应的法规制度尚未发展完善。最为明显的证明就是美国早年的医药用品是在四轮运货马车的车厢后部出售的，号称“流动药品展”。那时很多药都是人兽共用的，一种被称作“神奇万能药”的瓶装油膏用来治疗疼痛、黏膜炎、风湿和痛风，同时也用于对马相关疾病的治疗。这深刻的说明了美国政府早期对于人用药品的安全性的管制是多么的不到位，也说明公众对于药品的安全性没有充分的认识，这为一系列药害的发生提供了便利的条件。但是，随着产业的发展，各种管制措施和法律规范也随之成型。在这一时期，政府对制药产业的监管主要涉及药品的安全性问题。

1902年以前，由于对生物制品的检测不够严，美国至少有12名儿童因使用被破伤风杆菌污染了白喉抗毒素而死亡。国会对这一悲剧做出的反应就是

通过了1902年的《生物制品管制法》，要求对生物制品的生产者和销售者进行监管，以保证血清、疫苗及用于预防和治疗人类疾病的类似产品的纯度和安全性，并对产品的纯度和效能进行测定。

1905年一名专门揭发丑闻的社会改革者Upton Sinclair在《丛林》一书中揭露了芝加哥肉类加工业在极不卫生的条件下宰杀和处理，并向公众出售变质的肉制品的内幕。报道说，一些非法的肉制品有时甚至会有中毒的老鼠或不慎掉入机器的工人尸体残渣。其实，Sinclair对于这一丑闻揭发的主要目的是使公众注意到那些大都是移民的贫穷工人的悲惨生活状况，然而没有想到的是《丛林》一书却使美国国会开始注意到影响公众健康的食品和药品在生产环节所产生的污染和安全问题。

之后，华盛顿纯净食物代表大会集中精力开展全国性反对食物和药物的掺假和冒牌运动，对肉类加工厂的不卫生条件，食品中有毒防腐剂和染料的使用，对无效而危险的专利药品，声称为万能药的糖浆和成人保健品中含有容易使人上瘾的酒精、鸦片或吗啡，而对标识中并未指明的令人震惊的问题也进行了深刻地揭露。该运动的领导人就是Wiley博士。

对肉类加工厂的卫生条件，食品中有毒防腐剂和染料的使用，以及对无效和危险的专利药品的万能药声称的种种令人震惊的问题的披露，促使1906年6月30日，国会通过了首部《纯食品和药品法》，第一次宣布出售污染或掺假的食品或肉类、饮料、药品为非法，同时，也是第一次规定标识的内容必须真实。对不准确的或错误的或包括标识中表述内容、设计、图案的错误以及未将规定的信息表示出来的标识被定义为误标识，为冒牌或掺假行为，属违法行为。

多年以后，“掺假”一词的含义已扩展到了包括未按GMP标准生产的产品。该法案创立了美国历史上第一个政府药品监督管理机构，也就是今天的美国食品和药品监督管理局（FDA），并允许FDA对非法的食品和药品进行查封。后来Harvey Wiley成为美国农业部化学委员会的首席化学家。该委员会被授权执行此法案。

二、美国药品GMP初步形成阶段

美国在这一时期的制药产业远远落后于德国，美国的制药产业在当时与普通的制造业没有太大区别，一个企业推出一项新产品，很快就会被别人仿制，整个美国制药业在当时而言并不算高科技产业，并不具备创新的特质。

第一次世界大战为美国的制药产业带来了发展的契机。德国的大多数药品在此期间已在美国取得专利权，美国企业只有在取得特许权许可的情况下才能生产。因此，为了能生产战时的必需药品如：脾凡纳明、普鲁卡因、巴比妥等，美国的科学工作者不得不突破德国的药品专利限制开创自己的制药新路。于是许多公司开始着手研究开发工作，开始第一次将自己区别于其他普通制造企业。

总体来说，在欧美制药产业发展初期，整个产业的发展速度相对较缓慢，整个产业尚未形成创新的特色，只是到了“初期”的最后一段时间才出现了大规模组织研究开发工作的“苗头”。这一时期主要是德国和瑞士统领了欧美制药产业，而1930年以后英美等国一方面受到一次大战的影响，另一方面受到本国政府和市场的影响逐渐发展壮大起来。

1933年，FDA举办了一次题为“美国恐怖之室”的展览会。这次著名的展览会向公众展示危险的食品、药品、医用设备和化妆品，后来这些展品被带到了白宫，要求政府从产品的设计和生产环节入手对消费者进行更有力的保护，并揭示了1906年法案的缺陷，FDA因此建议彻底修改已过时的《纯食品和药品法》。从一项议案提交给参议院开始，开始了一场为期五年的立法之战。

1935年，磺胺类药物被发现，许多厂商开始生产这种抗菌剂。一家公司将二甘醇（一种有毒的溶剂和防冻剂的化学类似物）用于口服的磺胺醋剂中，在发现问题前，已有107人死亡，其中多数为儿童。这一悲剧，戏剧性地阐明了上市前确定药品的安全性及制定出切实可行的食品和药品法的必要性。

1938年国会通过了《联邦食品、药品和化妆品法》。第一次要求生产厂商必须证明他们的产品上市前是安全的。该法案首次对制药厂商提出了“新药申报”的要求，并授权FDA对每一个药品的安全性做出判定的规定，对于不可避免的有毒物质，要定出安全耐受性限度。另外，该法案还增加了对药品标签所含信息量的要求，这一管制要求首次对OTC和处方药进行了区分，OTC药品的标签上必须包含有关药品的所有详细信息，处方药的标签上可以只包含有关药品的有限信息，但是必须凭医生处方才可购买；授权对食品的统一性、质量和容器填装标准；授权对工厂的检查标准。

1944年美国国会通过的《公众健康服务法》加强了对传染病等疾病防控、食品卫生和安全、职业卫生和安全、健康环境的保护和促进医疗系统管理、健康资源的生产和再生产管理、医疗卫生的质量管理等方面的监管；FDA作为政府管理部门承担了对食品、药品、生物制品和可传染疾病的控制的管理职责。

1953年《工厂检查修正案》进一步明确了先前的法律，并且要求FDA为制造者提供检查过程中观察到的情况及工厂样品分析书面报告，从而政府开始从药品等产品的设计和生产环节入手，以法律的形式对消费者进行了更有力的保护，加强质量保证这一理念，在此得以初步体现。

三、美国GMP的诞生

二战时期，FDA为了更好地保证药品的安全性和有效性，开始要求制药公司对某一产品进行批认证。具体要求就是：从每一批产品中抽出的样品必须上交到FDA进行检测，FDA再对产品的销售进行批准。这一规定分别于1941年和1945年开始对胰岛素和青霉素执行，以后又扩展到了所有的抗生素（这种对药品生产进行批认证的规定在1983年前停止执行）。应该说“批认证”在美国控制药品的安全性方面确实起到了非常重要的作用，而在这一时期保证药品质量的就是“批认证”。但是，我们应该更为清楚地认识到，这毕竟还是一种事后把关，属于质量管理的质量检验阶段，离GMP所强调的“药品

的质量是生产出来的，而不是检验出来的”这一基本思想还是很远的。

1955年，Jonas Salk发现了用预防接种的方法预防脊髓灰质炎。许多厂商开始生产自己的疫苗。由于有一家公司未能将其一批产品中的病毒完全灭活，导致约60人接种此种疫苗后感染病毒而患病。另外，在这些患者的家庭成员还有99人也感染上了该病毒。

20世纪60年代，沙利度胺作为一种治疗妇女妊娠呕吐的安眠药在欧洲上市。当时的管理机构批准这种药品用于此种适应证时，对它的严重副作用——致畸性一无所知。该药可使发育中的胎儿产生严重畸形。妊娠前三个月服用过该药的妇女生出的婴儿手臂和腿严重畸形。据估计，欧洲有1000例婴儿的畸形与使用该药有关。而美国未批准该药。当时负责对此药进行审评的是一位女科学家Frances Kelsey女士。1962年美国总统肯尼迪因此授予她“杰出联邦公民服务总统奖”，这是政府雇员以公民身份获得的最高荣誉。

这一事件也导致美国政府1962年通过了《基福弗-哈里斯修正案》，加强了FDA对药品安全性的控制力度。该法案扩大了FDA对药品临床试验和研究开发的审查核准权限，并取消了新药审批的60天的时间限制。而且该法案要求企业在进行新药申报前须向FDA提交《新药临床试验申请》，以便FDA对新药从临床前试验到临床试验的研究进展情况进行适当的管理和监控。第一次药品制造商被要求在药品上市前向FDA证明其产品有效性，但此次药物灾难的严重后果在美国引起了不安，激起公众对药品监督和药品法规的普遍关注，唤起公众对更强有力的药品管理的支持，并最终导致了美国国会对于《联邦食品、药品和化妆品法》的重大修改，明显加强了药品法的作用，对药品生产企业提出了如下三方面的要求：

(1) 要求药品生产对出厂的药品提供两种证明材料，不仅要证明药品是有效成分构成，而且要证明药品是安全的。

(2) 要求药品生产企业要向FDA报告药品的不良反应。

(3) 要求药品生产企业实施药品生产质量管理规范。

另外这个法案还要求制药公司不仅要保证其产品是安全的，而且还要

保证其产品对所指明的适应证是有效的；修改的法规要求药品在用于人体之前必须先进行动物实验，同时规定了对临床试验的管理，使研究人员负责对所研究的药品进行监管；制药厂商应告知受试者该药品是否用于研究目的，并应在进行试验前获得受试者的同意；制药厂商必须报告未预见的药品伤害（不良事件）；FDA被授权管理处方药的广告。

随着法制的健全，消费者普遍认同政府对制药产业的严格管制，尤其赞同政府为控制药品的安全性和有效性所制定的严格管制政策。

在上述背景下，美国FDA于1963年颁布了世界上第一部《药品生产质量管理规范》（GMP）。经过多年的实践，逐渐在世界范围内得到推广应用。随后它按照时代的要求不断修订，体现了一定的灵活性。

1972年美国规定，凡是向美国输出药品的制药企业以及在美国境内生产药品的外商都要向美国FDA注册，要求制药企业能够全面符合美国GMP。

1976年，美国FDA对GMP再一次进行了修订，并作为美国法律予以颁布并推行实施。

1978年美国FDA又通过了药品生产GMP 21CFR的210和211部分及医用设备GMP（21CFR的820部分），旨在保证所有这些产品的安全和有效。这些规定是“目前在进行生产、处理、包装或保证药品的安全性，使其具有标示的成分、效能，并满足质量和纯度性状的要求时所使用的方法，设备或控制的最低的良好生产规范”。到此为止，美国的药品GMP正式形成了一个体系的体系。

四、美国药品GMP产生的因素分析

美国药品GMP经过长期的酝酿终于发展起来了，但是我们可以看出药品GMP的产生可以归结为以下几个因素：

首先，药品GMP从产生之初就注定它是一项系统工程，并不是单独一个生产环节的问题。药品GMP的形成过程，其实也是新药审评不断发展的过程。因为药品的主要性质是安全性和有效性，药品GMP的产生过程，可以说

也就是对于药品的安全性、有效性不断认识的过程，所以药品GMP和新药审评具有非常密切的关系，说明药品的质量是设计和生产出来的，设计包括药品内在指标的和生产的设计，以及生产过程的控制，这就是我们现在所说的药品质量保证是GMP + 药品设计开发。

其次，FDA的成立为药品GMP的发展提供了一个政府机构，有了这个政府机构，可以更快地把药品生产、使用过程中出现的一些不良反应、药害事件反映给国家，药品不良反应尤其是药害的大量发生就会使国家想通过某种方法来监控药品生产，以减少这些事件的发生，从而使药品GMP产生。应该说，FDA在药品GMP的发展过程中，是一个发现者的身份，它发现了药品GMP的作用，以及药品GMP的各项因素的意义，它加快了药品GMP的产生、发展和完善。

最后，技术为药品医药工业提供了大量的品种，而战争和疾病的发生为它提供了市场，这是促进药品GMP产生、存在、发展的技术和经济因素。新药技术的发展，使各种新的药品不断涌现，由于当初质量控制并不严格，主要是事后检验，所以导致大量药害的产生，从而产生了生产安全药品的需求；阿司匹林等一批药品的涌现，说明只有疗效好的药品才能有好的市场，从而使企业增加了生产安全、有效、稳定、质量均一药品的动力。这两者相互作用，从而导致了药品GMP的产生和发展。也就是说，GMP的产生并不单纯是政府或企业单方作用的结果，而是政府、企业、公众等多方互动的结果。

五、美国GMP的实施与完善

GMP是适应药品生产质量管理的需要而产生的，是药品全面质量管理时代的必然产物，也是人类社会科学技术进步和管理科学发展的必然结果。

美国FDA对GMP经过数次修订，并在不同领域不断地充实完善，使GMP成为美国药事法规体系的一个重要组成部分。而在GMP的不同领域生产的技术法规，也组成较为完整系统的GMP技术法规体系。这一体系内容较为详

细，它不断按照时代要求，随着科学技术的发展而逐次修订，体现了一定的先进性和灵活性。

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全面符合美国的GMP。

1976年，美国FDA又对GMP进行了修订，并作为美国法律予以推行实施。美国GMP 1979年修订本增加了包括验证在内的一些新的概念与要求。具体有以下5个方面。

(1) 首次正式提出了生产工艺验证的要求。

(2) 药品质量在整个有效期范围内均应予以保证。因此，所有产品均应有足够稳定性数据支持的有效期。

(3) 不论企业是如何组织的，任何药品生产企业均应有一个具足够权威的质量管理部门，该部门要负责所有规程和批记录的审批。

(4) 更加强调书面文件和规程。执行GMP就意味着要有大量的文件。这是因为药品生产和质量管理活动中所发生的每一种显著操作都必须按书面规程执行，并且要有文字记录。

(5) 事故调查和生产数据的定期审查。规范要求对不能满足预期质量标准的批或者不能达到预期要求的批，必须调查其原因并采取相应的纠正措施。对所有生产工艺数据至少每年审查一次，以发现可能需要调整的趋势。

美国于20世纪八九十年代又多次对GMP的不少条文作了修正，在不同的领域，形成和发展了组成GMP系列的法规。目前美国实施的现行cGMP (Current Good Manufacturing Practices, cGMP) 是FDA在1993年发布的最新版本，体现了最新的技术水平。

20世纪80年代，FDA开始出版一系列的指导性文件，对于理解目前GMP规则起了很大作用。其中之一就是1983年出版的《药品处理过程中计算机系统的检查指南》，对计算机的功能做出了早期的展望，可能已标志着计算机认证的开始。1989年，著名的《过程认证中的总原则指导方针》概括了目前

我们对药品和设备的过程认证的思考与期望。

六、美国GMP在新世纪的发展

总的来说美国GMP在新世纪的发展可分为以下几个方面。

1. 美国强调GMP是药品风险分析的基础

2002年8月，美国FDA发布题为“21世纪的GMP——药品风险分析的基础和方法”的倡议。该倡议的提出，正值美国实施GMP 40周年年会的召开。大会最初的意图是想修订美国现行的GMP，其目的是给药品生产企业以更大的自由，使其在药品生产过程中能够选择更先进的技术。

2. 美国GMP在新世纪更强调新技术的应用

美国在GMP实施的初期阶段提出，质量不是检测出来的，是在药品生产过程中形成的。在制订药品研发试验方案时，美国FDA利用多因子分析与数理统计分析指导研发过程。FDA的专家认为，只有对过程进行深入的理解，客观地收集资料，才能对药品质量进行分级，对药厂进行监督管理。在美国，首先，要提供详细的药品研发资料，包括技术、分析方法等。其次，过程的可靠性要运用数理统计方法来评价。在药品批量生产过程中，FDA建议引进生产过程工艺分析，在这个问题上，特别强调生产过程检测典型方法的差异性。

3. 风险管理在药品生产中的运用

风险管理运用在药品生产中，可判断药品生产过程的稳定程度，同时根据生产过程中得到的数据，判断可能的突发事件。值得注意的是，风险率与对生产过程熟知、了解的程度呈正比关系。根据这一点，药品监督管理部门要确定不同的检查方法。这涉及药品监督管理部门对注册资料理解、审评水平高低的问题，以及检查的次数与深度。实际上可利用这种办法给药品生产商发放临时的药品生产许可证。即在药品生产周期完成后，根据对生产检查的结果，对不能直接投入生产的企业采取的办法，这种办法从1985年起各发达国家就已应用于暂时的药品生产。

目前发达国家对药品生产条件变化，依据其风险水平可分为劣质药品

和给消费者带来危险性的标准以下的药品两个等级。对每一类药品等级的变化，取决于药品监督管理机关的相关制度或其通知所提出的理由。在讨论倡议的框架内，还涉及风险程度的分类问题，这不仅和生产条件有关，同样也与过程本身相关。这一点，取决于制药公司把多少风险带给消费者。随后，还提出应加大力度对风险大的药品生产进行检查，相反对风险小的药品生产，应当降低检查强度。

4. 强调政府部门队伍建设

美国计划加强药品许可证检查制度，相关的因素如下。

(1) 提高药品监督管理部门人员的素质。聘请在药学、制药工艺等领域具有较高技术水平、素质和认证经验的专家到药监部门工作。

(2) 建立一支专业化的认证、检查队伍。

(3) 按照注册资料的需要，进一步使“质量管理”系列化。

(4) 把对注册资料的审评、药品生产技术水平检查和对GMP的检查有机地结合起来，同时不断加强与药品许可证检查部门之间的联系。

(5) 已列入企业生产部门生产大纲的修改，必须事先与注册机关进行协调同意后方可执行。

(6) 提高各方对制药企业指导方法的水平，包括药政管理机关详尽、清晰的检查资料等。

通过上述对于美国GMP在新世纪的发展的考察，我们发现美国GMP制度现在具有如下特点：

(1) 强调计算机技术在GMP制度中的重要作用。1983年出版的《药品处理过程中计算机系统的检查指南》，对计算机的功能做出了早期的展望，标志着计算机认证的开始。

(2) 强调GMP认证是药品风险分析的基础。2002年8月，美国FDA发题为“21世纪的GMP——药品风险分析的基础和方法”的倡议。并且在这一倡议下，美国也提出充分利用药品GMP生产过程中的数据来预测药品风险的新工作，这其实是由“事后检验到过程控制”这一思想的深入发展，因为它