

2

0

0

1

药品生产质量管理规范

实施指南

2001

中国化学制药工业协会
中国医药工业公司

化学工业出版社

药品生产质量管理规范实施指南 2001

中国化学制药工业协会
中国医药工业公司

化学工业出版社
·北京·

(京)新登字 039 号

本书全部内容包括文字、图表、记录样张等,未经中国化学制药工业协会、中国医药工业公司同意,不得以任何形式转载、摘录、刊用、翻印并出版。违者追究侵权责任。

图书在版编目 (CIP) 数据

药品生产质量管理规范实施指南/中国化学制药工业协会,中国医药工业公司编写. —北京:化学工业出版社,2001.8

ISBN 7-5025-3365-6

I. 药… II. ①中…②中… III. 制药工业-产品质量-质量管理-规范-中国 IV. F426.7-65

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 041465 号

药品生产质量管理规范实施指南

2001

中国化学制药工业协会

中国医药工业公司

责任编辑:郎红旗 孟 嘉 莫小曼

责任校对:马燕珠

封面设计:于 兵

*

化学工业出版社出版发行

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

发行电话:(010)64982530

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

北京云浩印刷有限责任公司印刷

三河市东柳装订厂装订

开本 880×1230 毫米 1/16 印张 32½ 字数 741 千字

2001 年 8 月第 1 版 2003 年 6 月北京第 2 次印刷

ISBN 7-5025-3365-6/R·90

定 价:150.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者,本社发行部负责退换

本书主编单位和编写人员名单

主编单位 中国化学制药工业协会 中国医药工业公司
主 编 缪德骅
副主编 邓海根 姜 榕
编写人员 (按姓氏笔划为序)
王思理 邓海根 刘天富 阮正帼 李 劲
李琳瑛 张美娟 周国安 姜 榕 姜典财
饶春明 唐小珍 谢明澄 缪德骅

序

当今国际制药行业，GMP 已是公认的药品生产和质量管理的基本准则及国际贸易的通行证。我国 GMP——《药品生产质量管理规范》，在国内也已深入人心。1999 年 6 月，国家药品监督管理局发布了修订后的《药品生产质量管理规范》（1998 年修订），并提出对各类药品分批限期实施 GMP 认证的规定，标志着我国监督实施及推行 GMP 进入新的阶段。

实施 GMP，必须从更新观念入手，领会 GMP 的真谛，理解 GMP 的内涵，在此基础上，结合企业实际，制订实施方案，寻找满足 GMP 各项要求的实施方法，这才是实施 GMP 的正确途径。一知半解，照搬别人的经验，照套别人的模式，只能使企业走入实施的误区。

中国化学制药工业协会、中国医药工业公司长期为企业服务，在推行 GMP 工作中，更是密切配合我国 GMP 的实施，深入企业调查研究，多次出版《实施指南》等工具书和参考资料，在我国医药行业有一定影响。这次他们组织编写的《药品生产质量管理规范实施指南》一书，充分体现《药品生产质量管理规范》（1998 年修订）的宗旨，遵循国际惯例，结合国情，提出了适合广大企业的实施方法，相信对企业有关人员和执法检查人员都会有一定的帮助。

郑筱萸

2000 年 12 月

编写说明

——兼答读者问

当读者拿到这本书的时候，也许会有一些问题想了解，这也是我们要告诉大家的，就是关于编写这本书的有关情况。

为什么这本书出晚了

《药品生产质量管理规范》（1998年修订）（以下简称《规范》）于1999年8月1日起在全国施行。此刻，大家非常想有一本能指导企业实施的《指南》。由于理解《规范》精神、研究对策都需要时间，因此，编写《指南》很难与《规范》同步。何况不少企业希望新版《指南》不仅要有助于提高企业实施水平，而且在面临入世挑战的形势下，还要能在与国际接轨方面，对企业有所帮助。为使《指南》贴近企业实际，更具指导性、实用性和可操作性，不产生误导，我们先后召开专家、企业座谈会，发函调查，听取意见。同时，组织协会各有关专业委员会，提供企业实施的成功经验。还广泛收集国内外GMP信息资料。然后，组织国内长期从事GMP研究，有理论和实践经验的专家进行编写。正因为《指南》的目标，应使企业实施GMP上一个新台阶，编写人员为保证质量，几易其稿。因此，这本书确实出晚了。

与1992年版《指南》比有哪些不同

为方便大家使用，本版《指南》在保留1992年版《指南》框架的基础上，吸收企业意见，作了适当调整。一，第一篇通则全部对应《药品生产质量管理规范》（1998年修订）各章编排，并且，每章开篇都有该章《规范》各条的内容提要，使该章《指南》与《规范》要求一致，更具针对性；二，通则各章增加“本章实施要点”和“本章小结”两个栏目，帮助大家理解在实施中应该掌握的基本要求，以及需要做的主要工作；三，除第1章总则、第14章附则外，通则各章末附参考内容，列出与本章有关的管理文件目录和记录表格目录，以作提示；四，第二篇分则各章增加“生产特殊要求”和“验证工作要点”两个栏目，以便企业了解该剂型在实施GMP中，要特别注意的地方和要做的验证工作；五，分则各章均附有“参考示例”可供参考；六，《指南》各章涉及的所有记录表格集中放在书后作为“附表”，以方便查阅。这些改进都是从方便企业使用上考虑的。

如何使用本版《指南》

GMP是药品生产和质量管理的基本准则。作为《规范》，它只提出必须执行的原则要求，但并不规定其实施方法。因而，《指南》就成为对企业具有普遍指导意义的工具书。由于各类企业情况不同，新厂与老厂、国有企业与三资企业等各有特点，实施方法上可以

因地制宜，不必强求一致，更无法定模式。我们在编写时，充分考虑到这个因素，提法上尽量采用通用、兼容的说法，如提“质量管理部门”，而不提“QC、QA”或“质监科、技术科”；如采取“岗位操作法”与“SOP”并存，而不是互相取代。《指南》的内容以帮助大家理解《规范》的内涵为主。当然有关《规范》的解释，还应按《规范》第87条执行。我们也适当提供一些实施示例，但它决不是模式。为防止误解，我们在《指南》各章中采用加注“参考”的形式，希望大家领会、掌握，举一反三。这次列入“参考”的内容有：厂区总平面图、各剂型的平面布置图、各剂型主要SOP目录、主要工艺及设备的验证方法、各剂型的生产记录表等。这些资料也许会引起不同看法，但相信对大家仍会有一定的参考价值。

《指南》适用于哪些范围

与《规范》一样，《指南》适用于药品生产，同时也适用于与药品生产和质量密切相关的工程设计、施工安装、设备制造、产品销售、监督检查等主要环节。对药品生产企业和上述相关单位，《指南》具有指导实施、普及实用的价值。以读者人群而言，《指南》适用于以上企事业单位的领导、技术人员、生产骨干；对药品监督、检查人员，同样也有一定参考价值。也可供医院制剂室、医药大专院校师生参考。

对已取证的企业是否有用

取得GMP认证证书是实施GMP的一个里程碑，但决不是终点站。实施GMP是一项只有开始，没有结束，自我加压的工作。即使拿到证书，对照GMP，依然会发现还有不少差距。《指南》会告诉你，应该怎样做才能弥补。随着人们对GMP认识的不断深化和科学技术的不断发展，GMP的实施内容，将会在广度和深度方面发生变化。在这里，《指南》为已经取证的企业提供了信息。我们吸收国外GMP的实施经验，向国内企业提出建立“物料管理系统”、“文件管理系统”、“全面验证”、“批档案”等建议。这对大部分企业来说，有着不少可以探索的课题和许多丰富的实施内容。

新版《指南》是否得到政府有关部门的认可

为编写新版《指南》，我们向国家药品监督管理局有关部门作了专题汇报，并得到他们的肯定和支持。《指南》不同于《规范》，它不是强制性文件，也不是认证检查的标准，它是企业实施GMP的工具书。因此，《指南》的出版，重要的是需要得到广大读者的认可。如果新版《指南》能对大家，包括实施企业、监管和检查部门，真正有所帮助，这就是对我们工作的最大肯定。

哪些单位参与《指南》的编写工作

为编写提供素材的有中国化学制药工业协会注射剂、大输液、片剂、软胶囊、抗生素等专业委员会所属各制药企业。华瑞制药有限公司、华北制药集团有限责任公司、石家庄制药集团有限公司、山东新华医药集团有限责任公司、山东鲁抗医药企业集团股份有限公司、上海长征富民药业有限公司、上海第一生化药业公司、上海延安制药厂、上海信谊药

业有限公司、上海四药有限公司、北京双鹤药业股份有限公司、北京同仁堂集团公司、天津乐仁堂制药厂、广州光华药业股份有限公司、广州星群药业股份有限公司、广州中药一厂、桂林制药厂、厦门建发制药有限公司、中国药品生物制品检定所、中国石化集团上海医药工业设计院等单位鼎力支持，姜美琪、周慧仙、刘可冰、黄绮文、苏福娥、何国玲、邵锡嘉、陈少雄、孙忠达、边翠芬、吴昌振、李莉、陈斌、金树德等专家提供大量素材，有的还为我们编写了素材稿，为《指南》增色不少。谨此深表谢忱。

药品生产情况复杂，《指南》内容很难周全。特别是实施工作还涉及思想观念、管理机制、管理体制、经营策略、经济实力等诸多因素，这些方面《指南》更是力不从心。加之编写人员水平有限，不如人意之处在所难免，务恳海涵。

内 容 提 要

本书是《药品生产质量管理规范》实施方法的实用工具书。全书分为三部分，第一篇通则，对应《药品生产质量管理规范》（1998年修订）的各章进行编排，每章开篇设该章《规范》提要及实施要点，章末还有“本章小结”及所涉及的参考内容；第二篇分则，具体介绍各制剂的生产特殊要求、工艺流程及环境区域划分、生产管理要点、验证工作要点等内容，章末还设记录样张目录、SOP目录及具体的参考示例；第三篇附表，将通则、分则各章中的参考记录样张合并编排，集中放置，便于读者查阅。

全书内容符合1998年修订的《规范》要求，具有技术先进性；结构设计有一定特色，充分体现读者的需要，便于读者查阅，具有新颖性；各章设置的小栏目如“本章实施要点”、“本章小结”、“参考示例”等内容，参考性强，具有较强的实用性。

本书由中国化学制药工业协会和中国医药工业公司组织编写，具有较高的权威性。可供药品生产企业及工程设计、设备制造、监督检验等单位的管理人员、技术人员、生产骨干和检查人员参考使用。也可供医药大专院校师生学习。

目 录

第一篇 通 则

第 1 章 总则	3
本章《规范》提要	3
本章实施要点	3
1.1 《规范》的编制依据	4
1.2 《规范》的基本概念	4
1.3 《规范》的适用范围	5
本章小结	5
第 2 章 机构与人员	6
本章《规范》提要	6
本章实施要点	6
2.1 生产和质量管理机构及职责	7
2.2 人员要求	9
2.3 人员培训	10
本章小结	12
附录	13
[参考 1] 本章管理文件目录	13
[参考 2] 本章记录样张目录	13
第 3 章 厂房与设施	14
本章《规范》提要	14
本章实施要点	14
3.1 总体布置	15
3.2 工艺布局	17
3.3 室内装修	25
3.4 空气净化调节设施	26
3.5 工艺用水、工艺管道及给水排水系统	30
3.6 电气照明	33
3.7 施工及验收	35
本章小结	37
附录	38
[参考 1] 本章管理文件(主要设计规范)目录	38
[参考 2] 本章记录样张目录	38
第 4 章 设备	39
本章《规范》提要	39
本章实施要点	39

4.1	设备的设计、选用和安装	40
4.2	设备管理	43
	本章小结	45
	附录	45
	[参考 1] 本章管理文件目录	45
	[参考 2] 本章记录样张目录	45
第 5 章	物料	46
	本章《规范》提要	46
	本章实施要点	46
	5.1 物料管理系统	47
	5.2 物料的采购	49
	5.3 仓库的物料管理	49
	5.4 生产部门的物料管理	53
	5.5 标签和使用说明书的管理	54
	本章小结	55
	附录	55
	[参考 1] 本章管理文件目录	55
	[参考 2] 本章记录样张目录	56
第 6 章	卫生	57
	本章《规范》提要	57
	本章实施要点	57
	6.1 清洁卫生制度	58
	6.2 生产区域清洁卫生	59
	6.3 人员清洁卫生	61
	6.4 清洁、消毒的验证	64
	本章小结	64
	附录	64
	[参考 1] 本章管理文件目录	64
	[参考 2] 本章记录样张目录	65
第 7 章	验证	66
	本章《规范》提要	66
	本章实施要点	66
	7.1 概论	67
	7.2 验证工作基本内容	69
	7.3 验证工作基本程序	79
	7.4 验证的文件	81
	本章小结	82
	附录	82
	[参考 1] 本章管理文件目录	82
	[参考 2] 本章记录样张目录	83
第 8 章	文件	84

	本章《规范》提要	84
	本章实施要点	84
	8.1 概述	85
	8.2 生产管理文件和质量管理文件	87
	8.3 文件管理	92
	本章小结	95
	附录	95
	[参考 1] 本章管理文件目录	95
	[参考 2] 本章记录样张目录	95
第 9 章	生产管理	96
	本章《规范》提要	96
	本章实施要点	96
	9.1 生产管理文件	97
	9.2 生产过程的管理	97
	9.3 防止生产过程中的污染和交叉污染	102
	9.4 灭菌管理	102
	9.5 工艺用水管理	104
	本章小结	105
	附录	106
	[参考 1] 本章管理文件目录	106
	[参考 2] 本章记录样张目录	106
第 10 章	质量管理	107
	本章《规范》提要	107
	本章实施要点	107
	10.1 机构设置	108
	10.2 主要职责	108
	10.3 质量标准	109
	10.4 质量检验	110
	10.5 质量控制	112
	本章小结	115
	附录	115
	[参考 1] 本章管理文件目录	115
	[参考 2] 本章记录样张目录	116
第 11 章	产品销售与收回	117
	本章《规范》提要	117
	本章实施要点	117
	11.1 产品销售	118
	11.2 产品收回	118
	本章小结	118
	附录	119
	[参考 1] 本章管理文件目录	119

	[参考 2] 本章记录样张目录	119
第 12 章	投诉与不良反应报告	120
	本章《规范》提要	120
	本章实施要点	120
	12.1 基本概念	121
	12.2 投诉与不良反应的处理	121
	本章小结	121
	附录	122
	[参考 1] 本章管理文件目录	122
	[参考 2] 本章记录样张目录	122
第 13 章	自检	123
	本章《规范》提要	123
	本章实施要点	123
	13.1 自检的组织	124
	13.2 自检内容	124
	本章小结	125
	附录	126
	[参考 1] 本章管理文件目录	126
	[参考 2] 本章记录样张目录	126
第 14 章	附则	127
	本章《规范》提要	127
	本章实施要点	127
	14.1 术语	128
	14.2 其他	136
	本章小结	137

第二篇 分 则

第 15 章	最终灭菌小容量注射剂	141
	15.1 生产特殊要求	141
	15.2 工艺流程及环境区域划分示意图	141
	15.3 生产管理要点	143
	15.4 质量控制要点	145
	15.5 验证工作要点	146
	参考示例	147
	[参考 1] 平面布置图	147
	[参考 2] 记录样张目录	149
	[参考 3] 主要标准操作规程(SOP)目录	149
	[参考 4] 验证示例	149
	多效蒸馏水机的验证	149
	制药用水系统的验证	154
第 16 章	最终灭菌大容量注射剂	156

16.1	生产特殊要求	156
16.2	工艺流程及环境区域划分示意图	156
16.3	生产管理要点	159
16.4	质量控制要点	162
16.5	验证工作要点	163
	参考示例	163
	[参考 1] 平面布置图	163
	[参考 2] 记录样张目录	166
	[参考 3] 主要标准操作规程(SOP)目录	166
	[参考 4] 验证示例	166
	水浴式灭菌柜的验证	166
第 17 章	非最终灭菌无菌分装注射剂	172
17.1	生产特殊要求	172
17.2	工艺流程及环境区域划分示意图	172
17.3	生产管理要点	172
17.4	质量控制要点	175
17.5	验证工作要点	175
	参考示例	176
	[参考 1] 平面布置图	176
	[参考 2] 记录样张目录	178
	[参考 3] 主要标准操作规程(SOP)目录	178
	[参考 4] 验证示例	179
	无菌分装注射剂分装过程的验证	179
	隧道式干热灭菌器的验证(除热原验证)	181
第 18 章	非最终灭菌无菌冻干粉注射剂	184
18.1	生产特殊要求	184
18.2	工艺流程及环境区域划分示意图	184
18.3	生产管理要点	184
18.4	质量控制要点	187
18.5	验证工作要点	188
	参考示例	189
	[参考 1] 平面布置图	189
	[参考 2] 记录样张目录	191
	[参考 3] 主要标准操作规程(SOP)目录	191
	[参考 4] 验证示例	191
	除菌过滤系统的验证	191
第 19 章	片剂、胶囊剂	194
19.1	生产特殊要求	194
19.2	工艺流程及环境区域划分示意图	194
19.3	生产管理要点	194
19.4	质量控制要点	199

19.5	验证工作要点	200
	参考示例	200
	[参考 1] 平面布置图	200
	[参考 2] 记录样张目录	203
	[参考 3] 主要标准操作规程(SOP)目录	203
	[参考 4] 验证示例	203
	设备清洗验证	203
	旋转式压片机验证	205
第 20 章	软胶囊剂	209
20.1	生产特殊要求	209
20.2	工艺流程及环境区域划分示意图	209
20.3	生产管理要点	209
20.4	质量控制要点	212
20.5	验证工作要点	212
	参考示例	212
	[参考 1] 平面布置图	212
	[参考 2] 记录样张目录	214
	[参考 3] 主要标准操作规程(SOP)目录	214
	[参考 4] 验证示例	214
	软胶囊剂干燥系统的验证	214
第 21 章	原料药	222
21.1	生产特殊要求	222
21.2	工艺流程及环境区域划分示意图	222
21.3	生产管理要点	223
21.4	质量控制要点	226
21.5	验证工作要点	227
	参考示例	227
	[参考 1] 平面布置图	227
	[参考 2] 记录样张目录	230
	[参考 3] 主要标准操作规程(SOP)目录	230
	[参考 4] 验证示例	230
	电热灭菌柜的验证	230
第 22 章	生物制品	235
22-I	细菌疫苗	235
22-I.1	工艺流程及环境区域划分示意图	235
22-I.2	生产管理要点	236
22-I.3	质量控制要点	236
22-II	病毒疫苗	237
22-II.1	工艺流程及环境区域划分示意图	237
22-II.2	生产管理要点	237
22-II.3	质量控制要点	238

22-Ⅲ 酶联免疫诊断试剂	239
22-Ⅲ.1 工艺流程及环境区域划分示意图	239
22-Ⅲ.2 生产管理要点	239
22-Ⅲ.3 质量控制要点	239
22-Ⅳ PCR 诊断试剂	240
22-Ⅳ.1 工艺流程及环境区域划分示意图	240
22-Ⅳ.2 生产管理要点	240
22-Ⅳ.3 质量控制要点	240
22-V 血液制品	241
22-V.1 工艺流程及环境区域划分示意图	241
22-V.2 生产管理要点	241
22-V.3 质量控制要点	242
22-VI 重组产品	242
22-VI.1 工艺流程及环境区域划分示意图	242
22-VI.2 生产管理要点	242
22-VI.3 质量控制要点	244
22-VII 生物制品的主要验证项目	244
参考示例	245
[参考 1] 主要标准操作规程(SOP)目录及示例	245
[参考 2] 验证示例	247
血液制品 S/D 法灭活 Sindbis 病毒效果验证	247
第 23 章 放射性药品	249
23-I 裂变放射性核素发生器	249
23-I.1 工艺流程及环境区域划分示意图	249
23-I.2 生产管理要点	250
23-I.3 质量控制要点	251
23-II 可灭菌注射剂	251
23-II.1 工艺流程及环境区域划分示意图	251
23-II.2 生产管理要点	252
23-II.3 质量控制要点	253
23-III 注射用冻干品制剂	254
23-III.1 工艺流程及环境区域划分示意图	254
23-III.2 生产管理要点	254
23-III.3 质量控制要点	256
23-IV 口服液、胶囊	256
23-IV.1 工艺流程及环境区域划分示意图	256
23-IV.2 生产管理要点	258
23-IV.3 质量控制要点	259
23-V 放射性核素标记分析药盒	259
23-V.1 工艺流程及环境区域划分示意图	259
23-V.2 生产管理要点	259

23-V.3	质量控制要点	262
23-VI	放射性药品验证要点	263
第 24 章	中药制剂	265
24-I	中药材炮制与粉碎	265
24-I.1	生产特殊要求	265
24-I.2	工艺流程及环境区域划分示意图	265
24-I.3	生产管理要点	265
24-I.4	质量控制要点	269
24-I.5	验证工作要点	270
	参考示例	271
	[参考 1] 平面布置图(略)	271
	[参考 2] 生产记录样张目录	271
	[参考 3] 主要标准操作规程(SOP)目录及示例	271
24-II	中药材提取与浓缩	273
24-II.1	生产特殊要求	273
24-II.2	工艺流程及环境区域划分示意图	273
24-II.3	生产管理要点	273
24-II.4	质量控制要点	276
24-II.5	验证工作要点	276
	参考示例	277
	[参考 1] 平面布置图(略)	277
	[参考 2] 生产记录样张目录	277
	[参考 3] 主要标准操作规程(SOP)目录及示例	277
24-III	丸剂(蜜丸)	279
24-III.1	生产特殊要求	279
24-III.2	工艺流程及环境区域划分示意图	279
24-III.3	生产管理要点	279
24-III.4	质量控制要点	283
24-III.5	验证工作要点	283
	参考示例	283
	[参考 1] 平面布置图	283
	[参考 2] 生产记录样张目录	286
	[参考 3] 主要标准操作规程(SOP)目录及示例	286
24-IV	丸剂(浓缩水丸)	287
24-IV.1	生产特殊要求	287
24-IV.2	工艺流程及环境区域划分示意图	287
24-IV.3	生产管理要点	287
24-IV.4	质量控制要点	291
24-IV.5	验证工作要点	291
	参考示例	292
	[参考 1] 平面布置图	292