




国家卫生职业教育创新教材
供药学、中药、制剂等专业使用

药品生产 质量管理规范 实用技术教程

YAOPIN SHENGCHAN
ZHILIANG GUANLI GUIFAN
SHIYONG JISHU JIAOCHENG

● 主编 张庆岭

 郑州大学出版社



国家卫生职业教育创新教材
供药学、中药、制剂等专业使用

药品生产 质量管理规范 实用技术教程

YAOPIN SHENGCHAN
ZHILIANG GUANLI GUIFAN
SHIYONG JISHU JIAOCHENG

藏书 张庆岭 章



郑州大学出版社

郑州

图书在版编目(CIP)数据

药品生产质量管理规范实用技术教程/张庆岭主编. —郑州:郑州大学出版社,2013.8

(国家中等职业教育创新教材)

ISBN 978-7-5645-1480-8

I. ①药… II. ①张… III. ①制药工作-质量管理-中国-中等专业学校-教材 IV. ①F426.7

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 126863 号

郑州大学出版社出版发行

郑州市大学路 40 号

出版人:王 锋

全国新华书店经销

郑州市金汇彩印有限公司印制

开本:787 mm×1 092 mm 1/16

印张:14.5

字数:343 千字

版次:2013 年 8 月第 1 版

邮政编码:450052

发行电话:0371-66966070

印次:2013 年 8 月第 1 次印刷

书号:ISBN 978-7-5645-1480-8

定价:35.00 元

本书如有印装质量问题,由本社负责调换



国家卫生职业教育创新教材

编审委员会

主任 韩冬风

副主任 沈军生

委员 (以姓氏笔画为序)

丁 丽 马继凯 王 平 牛会巧 白立庆

孙玉凤 李 淳 孟月丽 辛长海 沈军生

张庆玲 李春敏 郝 茹 高晓梅 葛中新

韩冬风 薛彩莲





国家卫生职业教育创新教材
《药品生产质量管理规范实用技术教程》

作者名单

主 编 张庆岭

副主编 李 冬 李颖梅

编 者 李 冬 卫 峰 李雪雁

李颖梅 张庆岭 高 月



前 言

药品生产质量管理规范(以下用英文缩写 GMP)是在药品生产全过程中,用科学、合理、规范化的条件和方法来保证生产优良药品的一整套科学管理方法。其主要目的是使药品不仅通过检验证明达到质量要求,而且还要通过全面管理和严密监控获得预期质量。在国际上,GMP 已成为药品生产和质量管理的基本准则,是世界药品市场的准入证。2010 年 10 月 19 日经卫生部部务会议审议通过,新版 GMP 予以发布,自 2011 年 3 月 1 日起施行。

随着医药经济的发展,医药生产领域规模不断扩大,许多医药专业的学生毕业后将从事药品生产工作。为了缩短从毕业到正式上岗的时间进程,让学生能更快地接触一线生产的实际,故编写本教程。

本教程在编写过程中,以 2010 年版 GMP 实施指南为指导,结合制药企业 GMP 实施与认证指南,突出了实践性和可读性,体现了岗位需要(教材内容满足药品生产岗位实际需求,有利于学生建立对今后工作岗位的全面认识和把握,形成良好的工作思维和方法)、教学需要(教材内容满足教学需要,有利于教师“教”和学生“学”,符合教学规律和学生的认知前提)和社会需要(教材内容符合国家职业资格认证考试或考核的知识和技能要求)。

本教程着重从 GMP 自身规范性比较强、实践性比较突出的特点出发,在编写体例上做出调整。理论部分按新版 GMP 章节走,每章都设计有“学习目标”“法规解读”“实例解析”。“学习目标”醒目地列在每章前面,使学生在学之前,先明确目标、内容、重点,增强学习的主动性;“法规解读”紧紧围绕法规条文,结合学生的认知前提以及当前制药企业实际生产现状,主要介绍学生在本门课程中必须掌握的,在今后的工作岗位上要用到的知识理论和技能,以“适宜、够用、有针对性”为度;“实例解析”通过增加实际案例分析,模拟制药岗位进行探讨训练,训练学生对所学知识的综合应用。

实训部分是在教程后集中设计了实训指导。具体实训项目主要选择了影响药品质量的关键环节,从实施要点、规定、系统建立、管理以及确认几点出发,保证实训内容、过程与实际生产岗位的“零距离”对接。

本教程注重职业能力的培养和提高,理论联系实际,深入浅出,力求简明。在编写过程中参考了部分教材和有关著作,从中借鉴了许多有益的内容,在此向有关的作者和出版社一并致谢。本教程同时也得到了焦作卫生医药学校的大力支持,在此表示诚挚的感谢。

为了使教材更加贴近岗位生产,我们在编写形式上做了一些尝试。但由于编者水平有限、编写时间仓促,难免有不足和错误之处,敬请各位专家、同行及使用者及时提出修改意见及建议,以便进一步修改订正,更臻完善。

张庆岭
2013年3月



目 录

| | |
|--------------------------------|----|
| 第一章 概述 | 1 |
| 一、GMP 的概念 | 1 |
| 二、GMP 的由来 | 1 |
| 三、世界各国 GMP 的现状 | 2 |
| 四、我国 GMP 推行的过程 | 2 |
| 五、实施 GMP 的目的 | 3 |
| 第二章 质量管理 | 5 |
| 第一节 药品生产企业的质量管理体系 | 5 |
| 一、质量管理体系的建立 | 5 |
| 二、质量管理体系的基础和依据 | 7 |
| 三、质量管理体系有效性综合评价 | 8 |
| 第二节 质量保证 | 9 |
| 一、质量保证的概念 | 9 |
| 二、质量保证与质量控制和 GMP 的关系 | 11 |
| 三、质量保证体系的构成 | 12 |
| 第三节 质量控制 | 12 |
| 一、质量控制的分类 | 13 |
| 二、质量控制的功能与程序 | 13 |
| 三、GMP 对质量控制的要求 | 14 |
| 第四节 质量风险管理 | 15 |
| 一、质量风险管理概述 | 15 |
| 二、质量风险管理的基本程序 | 16 |
| 三、质量风险管理的方法和工具 | 17 |
| 四、质量风险管理的案例分析 | 19 |

| | |
|--------------------------|----|
| 第三章 机构与人员 | 22 |
| 第一节 关键人员 | 23 |
| 一、企业负责人 | 23 |
| 二、生产管理负责人 | 23 |
| 三、质量管理负责人 | 24 |
| 四、质量受权人 | 25 |
| 五、组织机构图 | 28 |
| 第二节 培训 | 29 |
| 一、培训计划 | 29 |
| 二、培训实施 | 30 |
| 三、培训的考核与归档 | 33 |
| 四、实例分析 | 33 |
| 第三节 人员卫生 | 35 |
| 一、健康档案 | 36 |
| 二、个人卫生 | 36 |
| 三、工作服卫生 | 37 |
| 四、GMP 检查中常见问题 | 37 |
| | |
| 第四章 厂房与设施 | 40 |
| 第一节 厂房设计 | 41 |
| 一、法规解读 | 41 |
| 二、法规实施 | 41 |
| 第二节 生产区 | 45 |
| 一、法规解读 | 45 |
| 二、实例分析 | 47 |
| 第三节 包装区、储存区 | 48 |
| 一、法规解读 | 48 |
| 二、实例解析 | 49 |
| 第四节 质量控制区 | 50 |
| 一、法规解读 | 50 |
| 二、实例分析 | 51 |
| 第五节 辅助区 | 53 |
| 一、法规解读 | 53 |
| 二、实例分析 | 54 |
| 第六节 人流和物流 | 55 |
| 一、法规解读 | 55 |
| 二、实例分析 | 57 |

| | |
|--------------------------------|----|
| 第五章 设备 | 60 |
| 第一节 概述 | 61 |
| 一、法规解读 | 61 |
| 二、实例解析 | 62 |
| 三、小结 | 64 |
| 第二节 设备使用 | 64 |
| 一、法规解读 | 64 |
| 二、实例分析 | 65 |
| 第三节 设备维护及维修 | 66 |
| 一、法规解读 | 66 |
| 二、实施指导 | 67 |
| 三、实例解析 | 68 |
| 第四节 设备状态标识 | 69 |
| 一、法规解读 | 69 |
| 二、实施指导 | 71 |
| 三、实例分析 | 72 |
| 第五节 设备清洁清洗 | 76 |
| 一、法规解读 | 76 |
| 二、实施指导 | 77 |
| 三、实例分析 | 78 |
| 第六节 校准 | 81 |
| 一、法规解读 | 81 |
| 二、实例解析 | 83 |
| 第七节 制药用水 | 84 |
| 一、法规解读 | 84 |
| 二、实施指导 | 85 |
| | |
| 第六章 物料和产品 | 89 |
| 第一节 物料和产品的概念与质量标准 | 89 |
| 一、物料和产品的概念 | 89 |
| 二、物料的质量标准 | 90 |
| 第二节 物料的购入、接收与检验 | 91 |
| 一、物料的购入 | 92 |
| 二、物料的接收 | 93 |
| 三、物料的检验 | 94 |
| 第三节 物料的存储与养护 | 94 |
| 一、物料的存储 | 94 |

| | |
|------------------------|-----|
| 二、物料的养护 | 96 |
| 第四节 物料的发放与使用 | 98 |
| 一、物料的发放 | 98 |
| 二、物料的使用 | 99 |
| 第五节 包装材料的管理 | 103 |
| 一、包装材料的概念和分类 | 103 |
| 二、包装材料的管理 | 104 |
| 第七章 确认和验证 | 108 |
| 第一节 确认和验证的概念与分类 | 108 |
| 一、确认和验证的概念 | 108 |
| 二、验证的分类 | 109 |
| 第二节 验证的管理 | 110 |
| 一、验证组织及其职责 | 110 |
| 二、验证的文件管理 | 111 |
| 第三节 厂房设施与设备的确认 | 113 |
| 一、设计确认 | 113 |
| 二、安装确认 | 114 |
| 三、运行确认 | 115 |
| 四、性能确认 | 116 |
| 五、再确认 | 116 |
| 第四节 工艺验证 | 117 |
| 一、工艺验证的概念 | 117 |
| 二、工艺验证的内容 | 118 |
| 第五节 清洁验证 | 123 |
| 一、清洁验证的概念 | 123 |
| 二、清洁验证的内容 | 123 |
| 第六节 分析方法验证 | 127 |
| 一、分析方法验证的概念 | 127 |
| 二、分析方法验证的内容 | 127 |
| 第八章 文件管理 | 129 |
| 第一节 文件管理基础知识 | 129 |
| 一、文件管理的概念 | 129 |
| 二、文件的类别 | 130 |
| 三、文件管理的一般要求 | 130 |
| 四、文件管理的结构与生命周期 | 131 |
| 第二节 文件的编写 | 133 |

| | |
|------------------------------|-----|
| 一、文件的设计与编码 | 133 |
| 二、文件的起草程序 | 134 |
| 三、文件的审核批准 | 134 |
| 四、文件发放 | 135 |
| 五、培训 | 135 |
| 六、文件的执行 | 135 |
| 七、文件的归档 | 136 |
| 八、文件的修订 | 136 |
| 第三节 GMP 要求的各种文件 | 137 |
| 一、操作规程 | 138 |
| 二、质量标准 | 139 |
| 三、工艺规程 | 140 |
| 四、批记录 | 141 |
| 第九章 生产管理 | 145 |
| 第一节 批 | 145 |
| 一、批的概念 | 145 |
| 二、批号的概念 | 146 |
| 三、批的记录 | 146 |
| 四、批的划分 | 146 |
| 第二节 污染和交叉污染 | 147 |
| 一、污染的概念 | 147 |
| 二、污染的传播 | 148 |
| 三、药品生产过程中污染的防范 | 149 |
| 第三节 生产操作 | 151 |
| 一、混淆与差错 | 151 |
| 二、混淆与差错的防范 | 152 |
| 三、清场操作 | 153 |
| 第四节 包装操作 | 154 |
| 一、包装操作前的准备工作 | 154 |
| 二、包装操作要求 | 154 |
| 三、包装操作后的检查工作 | 154 |
| 第十章 质量控制与质量保证 | 156 |
| 第一节 质量控制实验室管理 | 156 |
| 一、质量控制实验室的重要性及工作范围 | 156 |
| 二、质量控制实验室内部结构 | 157 |
| 三、质量控制实验室的设计及要求 | 157 |

| | |
|----------------------------------|-----|
| 四、质量控制实验室中取样的要求 | 158 |
| 五、质量控制实验室对检验的要求 | 158 |
| 六、质量控制实验室对留样的要求 | 159 |
| 七、质量控制实验室对试剂、试液、培养基和检定菌的要求 | 160 |
| 八、质量控制实验室对试剂标准品或对照品的要求 | 160 |
| 九、实例分析 | 161 |
| 第二节 持续稳定性考察 | 163 |
| 一、概述 | 163 |
| 二、原则 | 164 |
| 三、稳定性分类 | 164 |
| 四、稳定性试验的基本要求 | 164 |
| 五、样品储存条件 | 165 |
| 第三节 变更控制 | 165 |
| 一、概述 | 165 |
| 二、变更控制内容的确定 | 166 |
| 三、变更控制的实施 | 166 |
| 第四节 偏差处理 | 169 |
| 一、概述 | 169 |
| 二、偏差管理的实施 | 169 |
| 三、实例分析 | 171 |
| 第五节 纠正措施和预防措施 | 173 |
| 一、概述 | 173 |
| 二、纠正措施和预防措施的实施 | 173 |
| 第六节 供应商的评估和批准 | 176 |
| 一、概述 | 176 |
| 二、供应商评估和标准的实施 | 176 |
| 第七节 产品质量回顾分析 | 177 |
| 一、概述 | 177 |
| 二、产品质量回顾的实施 | 178 |
| 第八节 投诉与不良反应报告 | 179 |
| 一、概述 | 179 |
| 二、投诉与不良反应管理的实施 | 180 |
| 三、实例分析 | 182 |
| | |
| 第十一章 委托生产与委托检验 | 184 |
| 第一节 委托生产 | 184 |
| 一、委托生产的概念、特点及遵循原则 | 184 |
| 二、委托方 | 185 |

| | |
|------------------------------|-----|
| 三、受托方 | 185 |
| 四、合同内容 | 185 |
| 五、其他规定 | 186 |
| 第二节 药品委托生产申请材料项目 | 187 |
| 一、药品委托生产申请材料项目 | 187 |
| 二、药品委托生产延期申请所需要的申请材料项目 | 187 |
| 三、相关规定 | 187 |
| 第三节 委托检验控制程序 | 188 |
| 一、目的 | 188 |
| 二、适用范围 | 188 |
| 三、工作程序 | 188 |
| 四、报告发放 | 193 |
| | |
| 第十二章 产品的发运与召回 | 199 |
| 第一节 产品的发运控制 | 199 |
| 第二节 产品召回 | 201 |
| 一、概述 | 201 |
| 二、药品召回的分类 | 201 |
| 三、企业产品召回负责人的要求 | 201 |
| 四、召回应能随时启动,并迅速实施 | 202 |
| 五、对产品召回的要求 | 202 |
| 六、已召回产品的要求 | 202 |
| 七、召回的进展过程 | 202 |
| | |
| 第十三章 自检 | 206 |
| 第一节 GMP 自检 | 206 |
| 一、自检的步骤 | 206 |
| 二、GMP 自检管理的主要工作内容 | 207 |
| 第二节 自检程序 | 208 |
| 一、目的 | 208 |
| 二、适用范围 | 208 |
| 三、相关环节的职责 | 208 |
| 四、工作程序 | 208 |
| 第三节 GMP 自检实施活动及后续活动 | 210 |
| 一、自检实施活动 | 210 |
| 二、自检发现与汇总分析 | 210 |

| | |
|-----------------------|-----|
| 实训 参观药厂 | 212 |
| 项目一 GMP 概述及理论方法 | 212 |
| 项目二 质量系统 | 213 |
| 项目三 人员与机构 | 213 |
| 项目四 厂房设施与设备系统 | 213 |
| 项目五 物料系统 | 213 |
| 项目六 生产系统 | 214 |
| 项目七 包装和贴签系统 | 214 |
| 项目八 实验室控制系统 | 214 |
| 项目九 GMP 自检与认证 | 214 |
| 后记 | 216 |

第一章

概述

一、GMP 的概念

GMP 是英文名 good manufacturing practice 的缩写,中文译为“药品生产质量管理规范”。

GMP 是在药品生产全过程中,用科学、合理、规范化的条件和方法来保证生产优良药品的一整套科学管理方法。其主要目的是使药品不仅通过检验证明达到质量要求,而且还要通过全面管理和严密监控获得预期质量。在国际上,GMP 已成为药品生产和质量管理的基本准则,是国际贸易药品质量鉴证体制(certification scheme in the quality of pharmaceutical moving in international commerce)不可分割的一部分,是世界药品市场的准入证。

二、GMP 的由来

在人类社会发展的历史长河中,药物的发现与不断的发展,给人类带来了福音。特别是进入 20 世纪后,制药工业有了巨大的发展,同时也促进了药品贸易的发展,一种新上市的药品可以在很短的时间内销往全国,甚至到达世界各地。因此,药品的质量控制和质量保证也随之发生了根本的改变,个别企业在生产上发生的错误就有可能产生较之以前更为严重的后果。

在 20 世纪发生的多次较著名的药物灾难中,绝大多数都是全国性的,有些甚至是国际性的。特别是 20 世纪最大的药物灾难“反应停”事件,其严重后果激起了公众对药品监督和药品法规制定及执行的普遍、热切的关注,它使得人们在寻求药品的质量保证和在药品生产中应有规范的想法更为迫切。在此背景下,GMP 作为保证制药企业药品生产和质量的法规,便应运而生。美国率先于 1962 年修改了《联邦食品药品化妆品法》,1963 年美国 FDA(食品药物管理局)将原由美国坦普尔大学的 6 名制药专家专为制药工业进行质量管理所编写的“全面质量管理规范(GMP)”正式颁布成为世界上第一部 GMP。在实施过程中,又经过数次修订,可以说是至今较为完善、内容较详细、标准最高的 GMP。

三、世界各国 GMP 的现状

1969 年世界卫生组织 (WHO) 也颁发了自己的 GMP,并向各成员国家推荐,受到许多国家和组织的重视,经过三次的修改,也是一部较全面的 GMP。

1971 年,英国制定了《GMP》(第一版),1977 年又修订了第二版,1983 年公布了第三版,现已由欧共体 GMP 替代。

1972 年,欧共体公布了《GMP 总则》指导欧共体国家药品生产,1983 年进行了较大的修订,1989 年又公布了新的 GMP,并编制了一本《补充指南》。1992 年又公布了欧洲共同体药品生产管理规范新版本。

1974 年,日本以 WHO 的 GMP 为蓝本,颁布了自己的 GMP,现已作为一个法规来执行。

此外,德国、法国、瑞士、澳大利亚、韩国、新西兰、马来西亚及我国台湾等国家和地区,也先后制定了 GMP,到目前为止,世界上已有 100 多个国家和地区实施了 GMP 或准备实施 GMP。

四、我国 GMP 推行的过程

我国提出在制药企业中推行 GMP 是在 20 世纪 80 年代初,比最早提出 GMP 的美国,迟了 20 年。1982 年,中国医药工业公司参照一些先进国家的 GMP 制定了《药品生产管理规范(试行稿)》,并开始在一些制药企业试行。1984 年,中国医药工业公司又对 1982 年的《药品生产管理规范(试行稿)》进行修改,变成《药品生产管理规范(修订稿)》,经国家医药管理局审查后,正式颁布并在全国推行。1988 年,根据《药品管理法》,卫生部颁布了我国第一部《药品生产质量管理规范》(1988 年版),作为正式法规执行。

1991 年,根据《药品管理法实施办法》的规定,国家医药管理局成立了推行 GMP、GSP (药品经营质量管理规范的英文 good supplying practice 缩写)委员会,协助国家医药管理局,负责组织医药行业实施 GMP 和 GSP 工作。1992 年,卫生部又对《药品生产质量管理规范》(1988 年版)进行修订,变成《药品生产质量管理规范》(1992 年修订)。

1992 年,中国医药工业公司为了使药品生产企业更好地实施 GMP,出版了 GMP 实施指南,对 GMP 中的一些条文,作了比较具体的技术指导,起到比较好的效果。1993 年,国家医药管理局制定了我国实施 GMP 的八年规划(1993 年至 2000 年)。提出“总体规划,分步实施”的原则,按剂型先后,在规划的年限内,达到 GMP 的要求。1995 年,经国家质量技术监督局批准,成立了中国药品认证委员会,并开始接受企业的 GMP 认证申请和开展认证工作。1995 年至 1997 年,国家医药管理局分别制定了《粉针剂实施〈药品生产质量管理规范〉指南》《大容量注射液实施〈药品生产质量管理规范〉指南》《原料药实施〈药品生产质量管理规范〉指南》和《片剂、硬胶囊剂、颗粒剂实施〈药品生产质量管理规范〉指南和检查细则》等指导文件,并开展了粉针剂和大容量注射液剂型的 GMP 达标验收工作。

1998 年,国家药品监督管理局总结近几年来实施 GMP 的情况,对 1992 年修订的 GMP 再次进行修订,于 1999 年 6 月 18 日颁布了《药品生产质量管理规范》(1998 年修订),1999 年 8 月 1 日起施行,使我国的 GMP 更加完善,更加切合国情、更加严谨,便于药品生产企业