

[世界各国GMP

问答集萃

◎ 主编 丁恩峰 副主编 高海燕

中国医药科技出版社

世界各国 GMP 问答集萃

主 编 丁恩峰

副主编 高海燕

中国医药科技出版社

内 容 提 要

本书采用问答的形式，简洁、鲜明地介绍了中国、美国、欧盟以及加拿大的药政部门对 GMP 问题的解答和最新观点，旨在为制药行业的技术人员提供法规支持和技术帮助，同时也帮助刚刚步入制药行业的人员了解各国 GMP 的实施情况。

图书在版编目 (CIP) 数据

世界各国 GMP 问答集萃/丁恩峰主编. —北京: 中国医药科技出版社, 2015. 7

ISBN 978 - 7 - 5067 - 7551 - 9

I. ①世… II. ①丁… III. ①制药工业 - 质量管理体系 - 世界 - 问题解答 IV. ①F416. 7 - 44

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 105892 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 958 × 650mm $\frac{1}{16}$

印张 22 $\frac{3}{4}$

字数 244 千字

版次 2015 年 7 月第 1 版

印次 2015 年 7 月第 1 次印刷

印刷 北京市密东印刷有限公司

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978 - 7 - 5067 - 7551 - 9

定价 49.00 元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

前 言

《药品生产质量管理规范》（简称 GMP）的诞生是世界制药行业历史上的一块里程碑，它是制药行业规范药品生产和质量的主要法规，在国外发展已有 50 多年的历史。中国在制药行业推行 GMP 比最早提出 GMP 的美国迟了近 20 年。近年来，中国作为世界制药大国之一，GMP 理论水平和实践水平不断提高，尤其是随着《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》的推行和实施，中国制药行业发展迅速，GMP 水平逐步和世界先进水平缩小差距、逐步接轨，走上并活跃于国际化舞台。

尽管 GMP 在不断深化和发展，但是仍有一些普遍存在的问题困扰着制药行业的技术人员。《世界各国 GMP 问答集萃》汇集了美国、美国、欧盟以及加拿大的药政部门对 GMP 问题的解答和最新观点，为提高制药企业 GMP 水平，更好地实施 GMP 提供一定的参考和帮助。

本书第一篇为中国《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》问答，第二篇为美国 FDA cGMP 问答，第三篇为欧盟 GMP 问答，第四篇为加拿大 GMP 问答与制药科学问答。第一篇集中了编者对 GMP 和质量管理的领悟和理解，也借鉴了世界各国相关药政法规和文献，对制药企业在 GMP 认证中出现的疑问进行解答，澄清模糊认识，帮助企业把握实施尺度。第二篇、第三篇和第四篇汇集了美国、欧盟、加拿大的制药企业提出的关于 GMP 实施的问题以及各国药政部门的解答，帮助读者了解国外 GMP 实施中的问题。

本书对于很多困扰制药企业多年的 GMP 相关问题都给出了明确和具体的解答，我们相信，它对于提高和深化中国制药行业对 GMP 的认

识、提高理论水平和实际操作水平将大有裨益。

由于编者水平有限，加之时间仓促，谬误之处在所难免，恳请专家和读者不吝赐教。

编者

2015年5月

目录

第一篇 中国《药品生产质量管理规范 (2010 年修订)》问答	1
第一部分 通则	3
第二部分 附录 1: 无菌药品	28
第三部分 附录 2: 原料药	40
第四部分 附录 3: 生物制品	45
第五部分 附录 4: 血液制品	47
第六部分 附录 5: 中药制剂	48
第二篇 美国 FDA cGMP 问答	55
第三篇 欧盟 GMP 问答	99
第四篇 加拿大 GMP 问答与制药科学问答	131
第一部分 加拿大 GMP 问答	133
第二部分 加拿大制药科学问答	166
附录	179
附录一 FDA cGMP Questions and Answers	179
附录二 EU GMP Questions and Answers	257
附录三 Canada GMP Questions and Answers	296
附录四 Canada Pharmaceutical Sciences Questions and Answers	340

第一篇

中国《药品生产质量管理规范 (2010年修订)》问答

- ◆ 第一部分 通则
- ◆ 第二部分 附录1：无菌药品
- ◆ 第三部分 附录2：原料药
- ◆ 第四部分 附录3：生物制品
- ◆ 第五部分 附录4：血液制品
- ◆ 第六部分 附录5：中药制剂

第一部分

通则

1. 《药品生产质量管理规范（2010年修订）》（以下简称2010版GMP）第三条提到：本规范作为质量管理体系的一部分，是药品生产管理和质量控制的基本要求，旨在最大限度地降低药品生产过程中污染、交叉污染以及混淆、差错等风险，确保持续稳定地生产出符合预定用途和注册要求的药品。

请解释GMP和质量体系的关系。

答：根据人用药品注册技术要求国际协调会议（ICH）Q10的要求以及现在制药企业质量体系建设的的要求，质量体系应该在药品的整个生命周期内保证药品质量，也就是从药品研发设计开始一直到药品退市为止。其中，GMP是负责维护商业化制造阶段药品质量的规范，因此属于制药质量体系（pharmaceutical quality system）的一部分，而质量控制（quality control）则属于GMP的一部分。

2. 2010版GMP第五条提到：要确保所生产的药品符合预定用途和注册要求。

请问如何理解这句话？

答：在中国药政法规体系内，不管是原料药还是制剂药品，都属于药品范畴，都需要注册管理，因此，药品生产工艺要和国家食品药品监督管理局批准的注册工艺一致。如果在以后的生产过程中，随着外部因素的变化或者制药企业技术人员对药品和工艺的理

解加深，需要变更生产工艺，都需要根据变更的情况，进行补充申请和实施变更控制管理。不允许未经许可私自变更生产工艺。

3. 2010 版 GMP 第七条提到：企业应当配备足够的、符合要求的人员、厂房、设施和设备，为实现质量目标提供必要的条件。

请问，质量部门人员和生产部门人员比例不低于多少是足够的？

答：2010 版 GMP 第七条的要求是原则上的要求，应该辨证理解和实施，不能机械理解。每个企业情况千差万别，可能在产品类别、生产压力、管理文化和自动化程度上有很大差距，因此很难明确规定质量部门人员和生产部门人员比例不低于多少为足够。

企业高层管理者和质量体系负责人应该结合实际情况，考虑工作特点和具体情况，设置合理的人员和硬件条件，确保质量体系平稳运行。

4. 2010 版 GMP 第九条提到：每批产品经质量授权人批准后方可放行。

请问，如果质量授权人出差或者休病假，如何履行此职责？

答：质量授权人负责产品批准和放行是 GMP 和国家法规赋予质量授权人的法定职责。企业应该积极为质量授权人行使此职责创造条件，但是在某些情况下，例如质量授权人出差或者休病假等，质量授权人不能有效履行此职责时，要采取书面授权的方式，将相关职责授权给转授权人。

必须注意，转授权人的资质要求必须符合省级药监部门对转授权人的资质要求。

授权人转出的只是职责而不是责任。

5. 请问，2010 版 GMP 是否有对生产部门员工的学历要求？

答：根据2010版GMP条文，没有对生产部门员工的具体学历要求。每个企业应该根据自己产品特点、企业实力和企业文化，确定人员招聘中关于学历的具体条件。但是需要提醒的是，2010版GMP对质量控制人员有明确的学历要求，要求最低学历是高中或者中专。

6. 请问，生产负责人是否必须具有本科学历？

答：不是。2010版GMP第二十二条规定：生产管理负责人应当至少具有药学或相关专业本科学历（或中级专业技术职称或执业药师资格），具有至少3年从事药品生产和质量管理的实践经验，其中至少有一年的药品生产管理经验，接受过与所生产产品相关的专业知识培训。满足上述要求的具有丰富生产管理经验的人员，都可以担任生产管理负责人。

7. 请问，QC化验室人员是否必须取得省级药检所的培训证书才能上岗？

答：2010版GMP对此问题没有明确要求，各制药企业应该根据自己的产品特点、人员素质、需要承担的检验工作要求，制订完善的培训计划并切实执行。关于QC人员是否必须取得省级药检所培训证书，请遵守各省级药品监督管理部门的要求。

8. 2010版GMP第二十八条提到：高风险操作区（如：高活性、高毒性、传染性、高致敏性物料的生产区）的工作人员应当接受专门的培训。

请问，如何理解？

答：制药企业应该根据产品特点和工艺要求，制定完善和切实可行的培训计划并严格执行。如果工作人员有可能接触高风险操作（例如高活性物料、高毒性物料、传染性物料、高致敏性物料），培训内容除了要包括如何保护产品防止被污染以外，还要教育职工如

何防止被侵害。培训内容可以包括防护用具的使用和维护以及受到伤害后如何处理以减轻伤害等细节。

9. 饮酒员工是否可以进入生产区进行生产？

答：2010 版 GMP 对于饮酒员工是否可以进入生产区进行生产无明确规定，但是根据常识，饮酒以后人对于自身行为能力的控制和外部风险的识别能力会降低，处于这种情况下的员工，如果进入生产区进行操作可能更容易引发生产事故和人身伤害，应该禁止饮酒员工进入生产区进行生产。这属于企业内部管理制度的范畴。

10. 我们公司采用无菌工艺生产无菌药品，其中，生产区的核心区域是 B 级背景下的 A 级区域，请问，对于这个核心区域，如果外部检查员来检查，如何实施更衣控制可以更好地防范污染风险？

答：无菌制药公司应该根据生产工艺的风险评估结果对进入核心区域的正常工作人员（包括生产部人员、QA 监督人员、QC 取样人员、工程设备部门的维修人员）进行更衣培训和效果确认。为了评估更衣培训效果，至少要进行 3 次更衣确认，人员在被确认合格后，才可以在核心无菌生产区域工作和操作。

2010 版 GMP 第三十三条提到：参观人员和未经培训的人员不得进入生产区和质量控制区，特殊情况确需进入的，应当事先对个人卫生、更衣等事项进行指导。

对于偶尔来公司参观和检查的人员，如果有可能，尽量让他们通过在线监控方式了解情况，避免更多人员进入核心无菌操作区，因为人员是最大的污染源。

如果因为检查人员履行职责，必须进入 B 级背景下的 A 级区域，需要监督更衣程序。就是由具备资质的人员先对检查员进行简要的培训，然后由具有丰富更衣经验的人员陪同和指导检查员完成无菌更衣程序，将污染可能性降到最低程度。

11. 2010版GMP第四十六条第一款提到：应当综合考虑药品的特性、工艺和预定用途等因素，确定厂房、生产设施和设备多产品共用的可行性，并有相应评估报告。

请问，无菌药品需共线生产时，可行性评估应考虑哪些方面因素？

答：共线生产系指在药品生产中有多个产品共用厂房、设施、设备等情况。对某些特殊类别的产品，2010版GMP第四十六条已做出明确规定，第四十六条第二、三、四、五款如下。

（二）生产特殊性质的药品，如高致敏性药品（如青霉素类）或生物制品（如卡介苗或其他用活性微生物制备而成的药品），必须采用专用和独立的厂房、生产设施和设备。青霉素类药品产尘量大的操作区域应当保持相对负压，排至室外的废气应当经净化处理并符合要求，排风口应当远离其他空气净化系统的进风口。

（三）生产 β -内酰胺结构类药品、性激素类避孕药品必须使用专用设施（如独立的空气净化系统）和设备，并与其他药品生产区严格分开。

（四）生产某些激素类、细胞毒性类、高活性化学药品应当使用专用设施（如独立的空气净化系统）和设备；特殊情况下，如采取特别防护措施并经过必要的验证，上述药品制剂则可通过阶段性生产方式共用同一生产设施和设备。

（五）用于上述第（二）、（三）、（四）项的空气净化系统，其排风应当经净化处理。

对其他类别的药品，如需要共线生产，应根据产品的具体特性、工艺和预定用途等因素做具体分析。

风险评估团队应该由多个专业的技术人员组成，尤其要有药理、毒理专业人员参与。EU GMP（2013年5月修订稿）第五章生产，要求药理、毒理的评估应该成为评估的基础和主要着力点。

2012年12月，EMA发布《Guideline on Setting Health Based Exposure Limits for Use in Risk Identification in the Manufacture of Different Medicinal Products in Shared Facilities》。制药企业可以根据这个指南，计算不同药品的允许的日接触剂量（PDE），对于PDE差距较大的产品，不能安排在同一时间段进行生产，以避免严重的交叉污染情况。

另外，对于药理作用明显拮抗的药品，例如升压药品和降压药品，不能安排在一个生产周期同时生产。

企业应该对供热、通风与空气调节系统（HVAC系统）风管内部采取切实可行的清洁方法，以逐步降低多产品残留物之间的交叉污染风险。也可以采取其他方式，如采用阶段性生产方式、设备的清洁及验证、生产计划的合理安排、部分风险高的工序采用专用设备或容器具等。

12. 2010版GMP第四十八条提到：必要时，相同洁净度级别的不同功能区域（操作间）之间也应当保持适当的压差梯度。

请问，适当的压差梯度一般设置为多高的数值？

答：2010版GMP第四十八条提到：洁净区与非洁净区之间、不同级别洁净区之间的压差应当不低于10Pa。这个条款比1998版GMP的要求有所提高。但是，关于相同洁净级别不同功能房间的压差，2010版GMP没有给出具体建议，只是提到要设置适当的压差梯度。法规这样描述，是因为不同企业产品性质不同，污染情况也差距很大。制药企业应该根据自己的产品特点和污染水平，设置合适的压差梯度。

根据世界卫生组织《HVAC系统指南》，如果不同房间压差梯度设置较低（例如5Pa），而压差表本身还有误差值，这就可能造成，实际上两个房间之间的压差梯度仅仅存在很低的值（例如2Pa）。在极端情况下，例如快速开门和快速关门时，有可能发生压差逆转，

导致低压房间的脏空气倒灌进入高压房间，因此相同洁净级别不同功能房间之间的压差梯度不应该设置过低。

13. 2010版GMP第五十五条提到：生产区应当有适度的照明，目视操作区域的照明应当满足操作要求。

请问，洁净区照度是否有具体要求？

答：2010版GMP对于生产区的照明要求，只是原则要求，无具体要求。根据《洁净厂房设计规范》的要求，一般生产区，照度不低于100lx，主要功能间不低于300lx。而进行灯检的房间或者岗位应该增加局部照明。根据《澄明度检查细则和判断标准》的要求，对于无色溶液，检查时照度是1000~1500lx；而对于有色溶液，检查时照度要求是2000~3000lx。

14. 2010版GMP第六十二条规定：取样区的空气洁净度级别应当与生产要求一致。

如何理解“与生产要求一致”，是与物料将被使用的生产环境一致还是与物料本身生产的环境一致？

答：2010版GMP第六十二条要求：通常应当有单独的物料取样区。取样区的空气洁净度级别应当与生产要求一致。如在其他区域或采用其他方式取样，应当能够防止污染或交叉污染。

GMP的要求是为了控制在取样过程中引入的污染和交叉污染风险。从风险角度看，取样的条件与被取样物料的生产条件一致不会放大污染和交叉污染的风险，所以取样区的空气洁净度级别应不低于所取样物料将被使用的生产条件是可以接受的。

15. 请问，根据2010版GMP的要求，无菌检验室的洁净级别是什么级别？

答：根据2010版GMP附录1，QC无菌检验室的洁净级别应该是B级背景下的A级，但是考虑到大部分制药企业的微生物检测室

和无菌检测室是在原来设施基础上改造而成的，立即提高要求达到这个水平，估计很多企业很难做到，而且，按照 2010 版 GMP 对 A 级的要求，也需要在线监控悬浮粒子。

为此，可以把 QC 的无菌检验室的洁净级别设置为万级背景下的 100 级，这是依据 2010 年版《中华人民共和国药典》（简称《中国药典》）设置的。2015 年版《中国药典》实施后，请按照新的要求执行。

16. 我们是一家无菌制药公司，计划进行厂房改造，因为面积受限，工器具灭菌设备只能安装一台湿热灭菌柜，无法安装干热灭菌柜，是否可以？

答：干热灭菌柜的主要作用是去除工器具内表面的热原（内毒素），仅进行湿热灭菌只能完成灭菌，而无法去除或降低热原（内毒素）。降低热原（内毒素）水平有化学法、稀释法等多种方法，在无干热灭菌柜的情况下，可以采取相应的方法和设备设施，并经过验证或确认，证明该去除热原（内毒素）方法和设备设施的科学合理和实际效果也是可以的。

17. 我们厂正在改造常规化学药品大容量注射剂生产线，有人说称量室一定要有层流装置，是吗？

答：2010 版 GMP 第五十二条规定制剂的原辅料称量通常应当在专门设计的称量室内进行。第五十三条规定产尘操作间（如干燥物料或产品的取样、称量、混合、包装等操作间）应当保持相对负压或采取专门的措施，防止粉尘扩散、避免交叉污染并便于清洁。

对于物料品种较多，称量较大且产尘较大的口服固体制剂生产车间建议采用专门设计的称量室，称量室的设计宜采用单向流，以达到防止粉尘扩散、避免交叉污染、保护人员的目的。对于称量物料品种较少、称量较小且产尘量小的物料称量操作，企业可采用适宜的方法达到防止粉尘扩散、避免交叉污染、保护人员的目的。

必须提醒的是，即使称量室设计成单向流的称量罩也有很多细节改造要注意，例如称量装置离墙壁要有合适的距离，风速不要设计过大，风速大导致大量物料被吹走，造成损失。另外称量罩的管理不应该提高级别，因为设置称量罩的目的是除尘而不是提高洁净级别。

18. 我们公司是一家无菌制药公司，如果公司已对物料的供应商进行审计，是否可直接采用供应商的报告作为物料的放行依据（鉴别项自己负责检验）？

答：供应商审计并不能代替进厂的物料检验。药品生产企业应按照有关要求、产品特性和工艺要求等制定物料的质量标准并检验、放行。对入厂的物料进行全项检验还是部分检验，应基于风险管理的原则，结合物料在产品中的作用、供应商质量等情况进行综合评估。

如果供应商提供的是用于制剂生产的物料，则不可以直接采用供应商的检验报告放行。仅当物料的生产企业与使用物料的企业属于同一集团公司，且运输过程无被篡改、假冒、替换、变质等质量风险，企业可考虑直接采用物料生产企业的检验报告作为放行依据，但鉴别项目必须由接收企业自己完成。

19. 2010版GMP第六十七条提到：实验动物房应当与其他区域严格分开，其设计、建造应当符合国家有关规定，并设有独立的空气处理设施以及动物的专用通道。

请问，怎么做才算符合国家规定？

答：制药企业应该根据自身实际情况选择合适的设计单位，然后撰写关于实验动物房的用户需求说明（URS），对设计单位提出要求，由设计单位依据国家规范进行设计。然后招标，选择合适的施工单位进行项目施工。可以依据和参考的国家标准和规范（但是不