

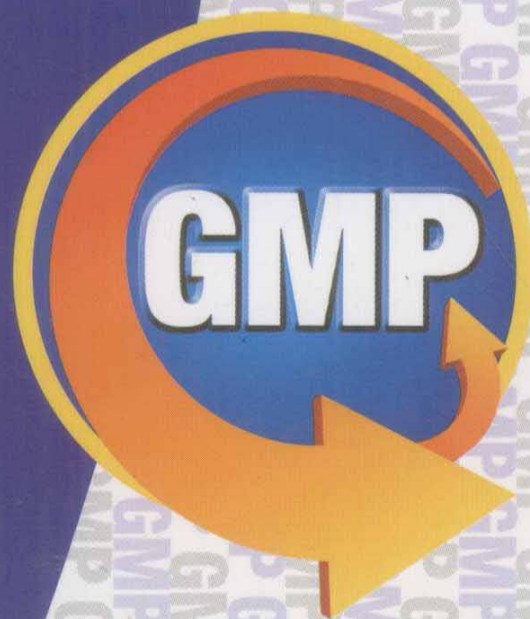
药品 GMP 指南

Guidance of Good Manufacturing Practices for Drug

● 无菌药品 Sterile Products

国家食品药品监督管理局药品认证管理中心 编写

中国医药科技出版社



药品GMP指南

无 菌 药 品

国家食品药品监督管理局药品认证管理中心 编写

GMP

中国医药科技出版社

内 容 提 要

本书是《药品 GMP 指南》丛书之一，为新修订的《药品生产质量管理规范》的实施提供全面、深入、实用的科学参考。

本书由国家食品药品监督管理局药品认证管理中心编写，紧扣新修订的《药品生产质量管理规范》，并参考美国、日本、欧盟、世界卫生组织等的相关文件。介绍无菌药品的 GMP 相关知识，包括背景介绍、法规要求、技术要求、实施指导、实例分析、要点备忘等板块，具体内容包括质量风险管理、生产管理、人员、清洗和准备、药液的配制、灌装、冻干、轧盖、灭菌方法、药品的最终处理、无菌工艺模拟试验、清洁和消毒、环境监控、无菌检查、吹灌封技术、隔离技术及实施案例等。

本书内容丰富，实用性强，为药品生产企业做好《药品生产质量管理规范》的实施工作提供有力的帮助。可供药品生产企业及工程设计、设备制造、药品监管等单位的管理、技术、生产和检查人员参考使用。

图书在版编目 (CIP) 数据

无菌药品：药品 GMP 指南 / 国家食品药品监督管理局药品认证管理中心编写. —北京：中国医药科技出版社，2011.8

ISBN 978 - 7 - 5067 - 5076 - 9

I. ①无… II. ①国… III. ①制药工业—产品质量—质量管理—管理规范—中国—指南 IV. ①F426.7 - 65

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2011) 第 134352 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 787 × 1092mm^{1/16}

印张 30^{3/4}

插页 3

字数 676 千字

版次 2011 年 8 月第 1 版

印次 2011 年 8 月第 1 次印刷

印刷 北京顺义兴华印刷厂

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978 - 7 - 5067 - 5076 - 9

定价 256.00 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 张爱萍 孙咸泽
副主编 刘 渊 沈传勇
执行主编 郑 强 孙京林
编 委 (以姓氏笔画为序)

马庆华 王卫兵 王社义 王金戌 王 春 王荣端 闭欢欢
张书娥 李 梅 杨明媚 沈菊平 单红宾 孟 昱 盛 竞
曾 欣 雷继峰

编写人员 (以姓氏笔画为序)

马文忠 马 涛 马 骏 毛 昆 王一凡 王 立 王亚清
王 军 王 欣 王春燕 王荣端 王海彬 王艳东 王 莉
王董明 王 锐 王新峰 王福国 邓 艳 付智华 冯军文
申景丰 龙立丹 任 民 刘永芬 刘光宇 刘 昀 刘树林
刘燕琳 吕 虹 孙永保 孙玉玮 孙 挺 庄苏静 朱友华
朱金林 闭欢欢 吴小勇 吴传彬 吴 强 宋丽婧 宋 彬
张立平 张 丽 张学玲 李为华 李永康 李伟举 李华英
李宏民 李金红 李荣光 李 梅 杨一心 杨 军 杨明媚
杨宪丽 杨海峰 杨爱荣 杨 硕 汪 涛 沈菊平 肖志坚
邴邵同 陈立鸣 陈 建 陈 彧 陈 泉 陈起迅 陈 斌
单红宾 周昕燊 周晓华 房亚清 林 宾 罗玉华 罗晓杰
范 君 范建文 范新华 金玉珠 侯少瑞 施玉英 施金金
胡立国 胡仲新 胡燕飞 贺丽红 贺铮怡 贺燕娜 赵 茜
敖庆波 耿佐力 贾明翰 郭从友 郭军亮 郭 昕 高剑锋
崔 铁 崔 强 梁 喜 黄彩河 黄敏霞 黄维清 傅兰清
曾 欣 董 巍 谢红艳 赖婉枫 蔡清波 魏云娟
魏 霞 籍利军

审稿人员 (以姓氏笔画为序)

丁开云 丁德海 方秋雯 王卫兵 王永永 王 帆 王宝艺
王董明 刘 晖 刘景起 向 杰 吕东华 孙克刚 孙京林
朱英杰 朱晓敏 毕四新 闭欢欢 吴 军 张书娥 张 华
张爱萍 杨 彬 沈菊平 肖志坚 陈艳华 周 玲 岳 勇
范建文 姜 芳 赵春华 钟光德 徐瑞阳 秦玉林 郭清伍
钱应璞 钱 雪 高福贞 曾翔玲 葛均友 蒋 菁 谢红艳
韩 亮 窦学杰 臧克承 魏东军

编写说明

《药品生产质量管理规范（2010年修订）》于2011年1月17日经卫生部令第79号发布，自2011年3月1日起施行。

依法实施《药品生产质量管理规范》（简称药品GMP），是强化国家对药品生产监督管理措施之一，也是促进我国药品生产企业建立与国际标准接轨的质量管理体系、保证上市药品质量和走向国际市场的关键因素，更是我国制药产业健康发展的技术保证。

为切实做好新修订药品GMP的实施工作，国家食品药品监督管理局药品认证管理中心会同北京大学药物信息与工程研究中心组织来自国内外药品监督管理部门及药品生产企业的160余位专家，完成了《药品GMP指南》的编写工作。旨在通过比较、研究国内外已有资料或实施经验，融汇成一套适合推进我国药品GMP实施的综合性指导资料，为新修订的药品GMP的实施提供全面、深入、实用的科学参考。

《药品GMP指南》由“质量管理体系、质量控制实验室与物料系统、厂房设施与设备、无菌药品、口服固体制剂、原料药”六个分册组成。基本涵盖了新修订药品GMP的主要内容，每部分指南从背景介绍、法规要求、技术要求、实施指导、实例分析及要点备忘等方面展开。如在公共系统指南中，对药品生产与质量控制的通用部分内容进行了重点说明，以帮助理解新修订药品GMP中质量风险管理、纠正与预防措施（CAPA）、变更、偏差等新概念。在具体剂型指南中，根据不同剂型的生产工艺、关键质量控制点的不同进行了具体分析。公共系统指南与具体剂型指南各自独立又相互补充，使药品GMP系统性要求与产品风险控制有机结合，为药品GMP的有效实施打下基础。

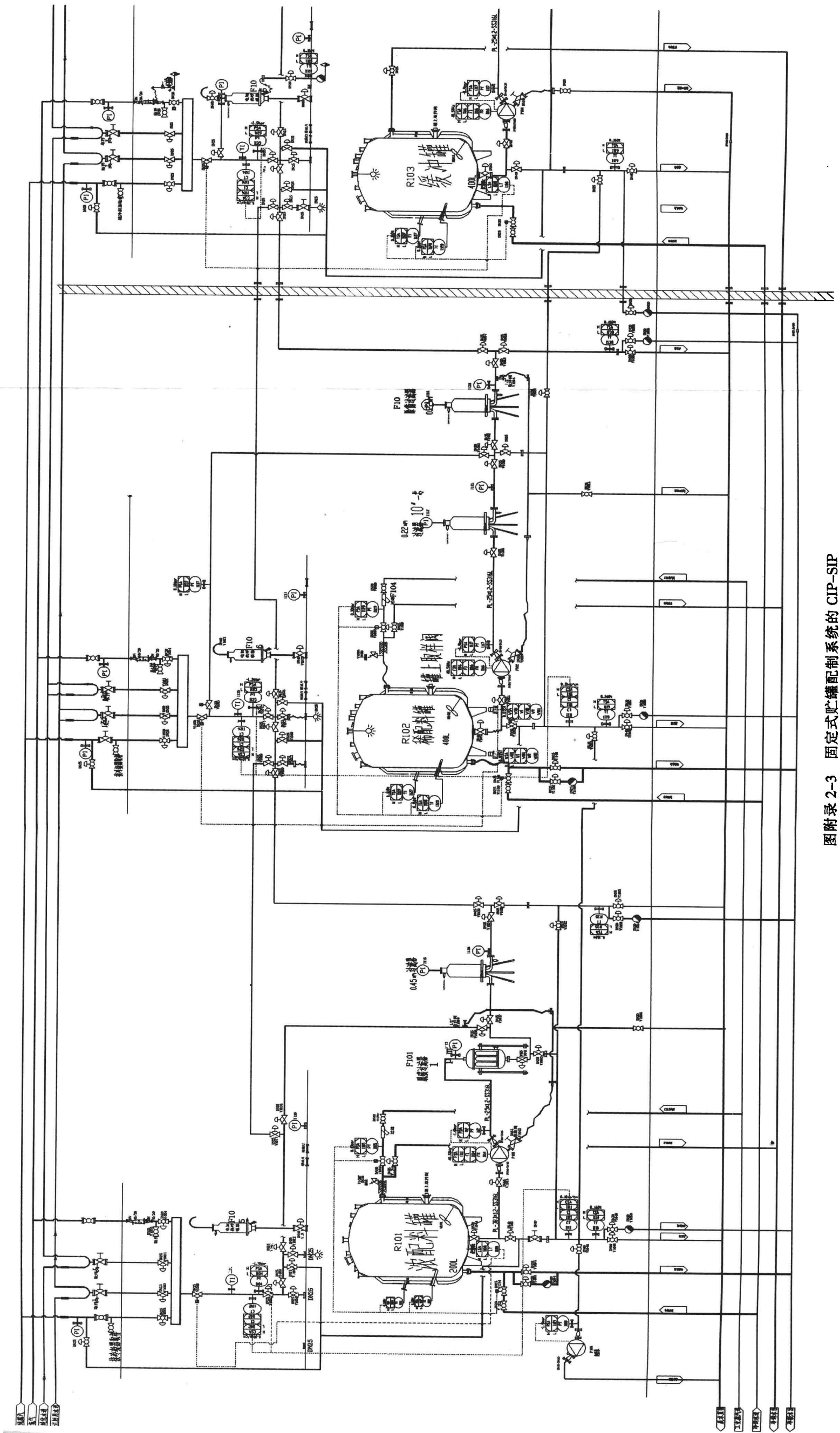
《药品GMP指南》编写过程中除了紧扣新修订的药品GMP外，还参考、引用了包括US FDA、EMA、WHO、ISO、PIC/S、ICH、ISPE、PDA在内的部分国外药品监督管理机构、国际组织、行业协会以及药品生产企业的相关指导原则、技术标准和文件达290余份。

《药品GMP指南》的研究、编写本身就是科学监管理念指导下的一次实践，也是药品监督管理部门、学术研究机构 and 药品生产企业在药品监管全球化趋势下的一次合作。希望《药品GMP指南》的出版有助于药品检查员、药品监督行政管理人员、药品生产企业的管理和技术人员从中学习借鉴汲取国际先进管理及技术理念。同时，为对新修订药品GMP的认知和实践，提供一个学习研究的平台。《药品GMP指南》作为对药品GMP的科学理解和实践经验的凝练的技术参考资料，也应随着认识的提高和实践经验的丰富而不断更新和完善。

《药品GMP指南》的编写得到了国家食品药品监督管理局以及相关业务司局的支持和指导；北京大学药物信息与工程研究中心及部分药品生产企业给予全力配合。在此，谨对关心和支持《药品GMP指南》编写的各级领导和专家表示衷心的感谢！

《药品GMP指南》涉及的内容广泛，虽经努力，但因时间仓促、水平有限，错漏之处恳请指正。

国家食品药品监督管理局药品认证管理中心
2011年6月



图附录 2-3 固定式贮罐配制系统的 CIP-SIP

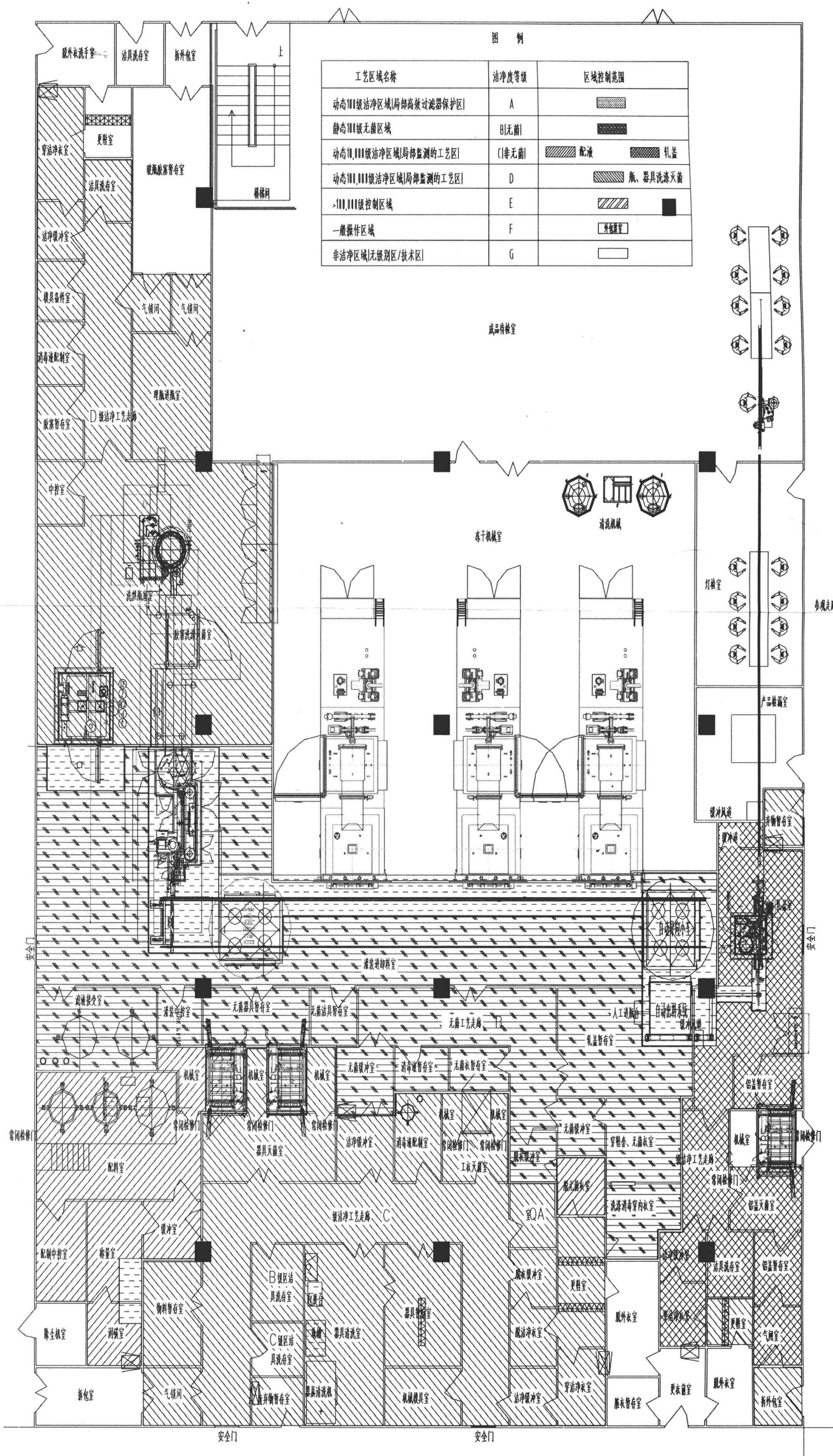
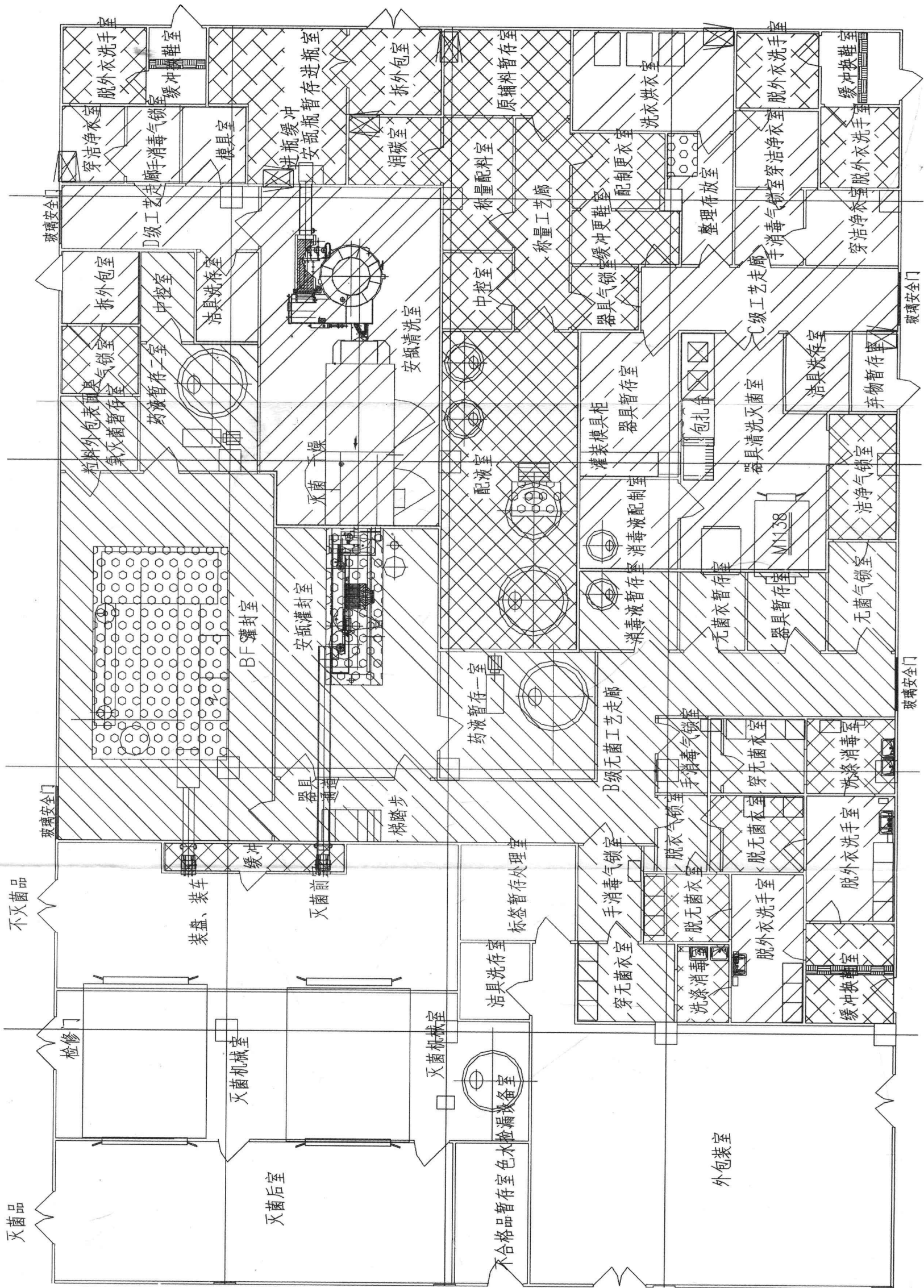


图 例

工艺区域名称	洁净度等级	区域控制范围
动态101级洁净区域(局部高效过滤器保护区)	A	
静态101级无菌区域	B(无菌)	
动态10,101级洁净区域(局部监测的工艺区)	C(非无菌)	
动态100,101级洁净区域(局部监测的工艺区)	D	
>100,101级控制区域	E	
一般操作区域	F	
非洁净区域(无级别区/技术区)	G	

图附录 2-15 各区域的洁净区的示意图



图附录 4-6 非最终灭菌小容量制剂工艺平面布局图

图 例

洁净度等级	区域控制范围	HVAC系统编号	洁净度等级	区域控制范围	HVAC系统编号
LAF	LAF		C		AHU2
A		FFU	D		AHU1
B(无菌)		AHU3			

目 录

1 前言	1
1.1 背景	1
1.1.1 指南说明	1
1.1.2 法规背景	1
1.1.3 技术背景	1
1.2 范围	2
1.3 框架	2
2 质量风险管理	4
2.1 质量风险点	5
2.2 质量风险管理案例	6
2.2.1 最终灭菌产品的质量风险评估案例	7
2.2.2 非最终灭菌产品的风险评估案例	13
2.2.3 注射剂车间风险评估实例	20
3 生产管理	45
3.1 无菌制剂工艺流程概述	46
3.2 产品生产实现要素	49
3.2.1 物料	49
3.2.2 厂房设施	51
3.2.3 设备	52
3.2.4 公用系统	52
3.3 关键控制项目	56
3.3.1 内毒素控制	56
3.3.2 时限管理	59
3.3.3 批次划分	60
3.3.4 清场管理	60
3.3.5 取样管理	62
4 人员	63
4.1 无菌药品生产对人员的基本要求和原则	63
4.1.1 人员的培训	63
4.1.2 人员卫生	65
4.1.3 人员监测计划	66
4.1.4 实验室人员	67
4.2 无菌生产洁净区人员的良好行为规范	67
4.3 无菌生产洁净区着装和更衣确认	69

4.4	无菌生产洁净区衣物的管理	73
5	清洗和准备	75
5.1	胶塞	77
5.1.1	胶塞的清洗和准备	77
5.1.2	胶塞清洗机	81
5.2	玻璃容器	84
5.2.1	玻璃容器的清洗和准备	84
5.2.2	洗瓶机	87
5.2.3	隧道烘箱	88
5.3	塑料容器	90
5.4	工器具	91
5.5	颗粒杂质	92
5.6	保存和传递	94
6	药液的配制	95
6.1	最终灭菌药液的配制	96
6.1.1	起始物料	97
6.1.2	溶液的配制	100
6.1.3	微生物污染水平控制	104
6.2	非最终灭菌药液的配制	105
6.2.1	起始物料	106
6.2.2	溶液的配制	107
6.2.3	微生物污染水平控制	107
6.3	过滤工艺	109
6.4	药液配制设备	123
7	灌装	130
7.1	最终灭菌产品的灌装	133
7.1.1	大容量注射剂的灌装	133
7.1.2	小容量注射剂的灌装	135
7.2	非最终灭菌产品的灌装	137
7.2.1	非最终灭菌小容量注射剂的灌装	137
7.2.2	粉针剂的分装	139
7.3	灌装设备	142
8	冻干	148
8.1	冻干流程	149
8.2	冻干工艺的验证	155
8.3	冻干机	162
8.3.1	设备技术要求	162
8.3.2	设备确认	164
9	轧盖	169

9.1 轧盖工序	170
9.2 轧盖的环境要求	172
9.3 轧盖机	174
10 灭菌方法	176
10.1 灭菌概述	176
10.2 湿热灭菌	178
10.2.1 湿热灭菌概述	179
10.2.2 湿热灭菌程序的开发	184
10.2.3 湿热灭菌确认与验证	193
10.2.4 灭菌系统的日常维护	196
10.3 干热灭菌	197
10.3.1 干热灭菌概述	197
10.3.2 干热灭菌确认与验证	199
10.3.3 干热灭菌设备日常管理要点	204
10.4 辐射灭菌	205
10.4.1 辐射灭菌概述	205
10.4.2 辐射灭菌的确认和验证	207
10.4.3 辐射灭菌的日常管理要点	210
10.5 环氧乙烷灭菌	219
10.5.1 环氧乙烷灭菌概述	219
10.5.2 环氧乙烷灭菌的确认和验证	223
10.6 过滤除菌	229
10.6.1 除菌级过滤器的验证/细菌截留	230
10.6.2 完整性检测	238
10.6.3 过滤器的选择和特性描述	248
11 无菌药品的最终处理	256
11.1 密封完整性测试	257
11.2 颗粒/可见异物和其他缺陷检查	265
11.3 半成品的灯检、贴签和包装	269
12 无菌工艺模拟试验	270
12.1 无菌工艺模拟试验方法	271
12.2 无菌工艺模拟试验的实施	275
12.3 无菌工艺模拟试验结果解读	280
13 清洁和消毒	284
13.1 概述	284
13.2 清洁消毒体系建立	287
13.3 清洁消毒效果	292
14 环境监控	298
14.1 污染来源	298

14.2	洁净区级别的划分	299
14.3	监测方案	301
14.3.1	限度	303
14.3.2	监测方法和设备	304
14.3.3	取样计划	308
14.3.4	取样点及取样量的设置	310
14.4	超标处理	312
14.5	数据分析	317
14.6	环境微生物的鉴别	317
15	无菌检查	318
15.1	无菌检查的环境条件	318
15.2	方法描述	323
15.3	观察和评价	324
15.4	检验数量和检验量	326
15.4.1	检验数量	326
15.4.2	检验量 (样品量)	329
15.5	培养基出现浑浊时的处理程序	330
15.6	培养基	331
15.6.1	培养基种类	331
15.6.2	培养基控制 (培养基的适用性检查)	332
15.7	方法验证	334
15.8	参数放行法	336
15.9	案例分析	338
16	吹灌封技术	345
16.1	工艺流程	346
16.2	系统和产品设计	348
16.2.1	设备系统设计	348
16.2.2	产品设计	348
16.2.3	空气系统设计	349
16.3	验证和确认	350
16.4	生产过程控制	351
17	隔离技术	353
17.1	隔离技术和设备的要求及应用	353
17.2	隔离系统的验证	366
17.3	隔离系统的维护体系	373
附录一	大容量注射剂 GMP 实施案例	376
1.	大容量注射剂的剂型特点	376
2.	生产工艺流程与平面布置	376
3.	生产过程质量风险与质量风险控制点	379

3.1 原辅料称重	379
3.2 配制	379
3.3 过滤	381
3.4 灌装与压塞	381
3.5 轧盖	384
3.6 灭菌	385
3.7 灯检	389
3.8 包装	390
4. 无菌保证管理体系	390
4.1 生产管理	390
4.2 质量管理	390
5. 细菌内毒素风险与控制	391
5.1 物料的细菌内毒素污染	391
5.2 产品中微生物代谢产生的细菌内毒素	391
6. 微粒污染风险与控制	391
附录二 冻干粉针剂 GMP 实施案例	393
1. 冻干药品生产的基本知识	393
1.1 概述	393
1.2 工艺流程	393
1.3 工艺的特殊点	394
1.4 生产验证/确认的要求	395
1.5 生产过程质量控制的项目	396
2. 冻干药品 GMP 的实施指南	398
2.1 围绕质量风险控制设置工艺系统	398
2.2 工艺区域环境需求的建立	414
附录三 无菌分装粉针剂 GMP 实施案例	420
1. 无菌分装粉针剂工艺流程	420
2. 无菌分装粉针剂生产工艺布局要求	420
3. 无菌分装粉针剂生产管理要点	423
3.1 西林瓶清洗和灭菌	423
3.2 胶塞处理	423
3.3 分装	423
3.4 轧盖	424
3.5 无菌室(区)内的清洁与消毒	424
3.6 包装	424
3.7 即配型粉-液多室袋的特殊要求	424
4. 无菌分装粉针剂关键质量控制要点	425
4.1 容器具、管道及设备的清洗及灭菌	425
4.2 胶塞、西林瓶及铝盖等包材的清洗和灭菌	425

4.3	培养基无菌灌装模拟试验	425
4.4	除菌过滤及过滤器的完整性试验	426
4.5	灭菌	426
4.6	分装	426
4.7	灯检及包装	426
5.	无菌分装粉针剂验证工作要点	426
5.1	厂房及辅助系统的验证要点	426
5.2	生产设备及工艺的验证要点	427
6.	无菌分装粉针剂常见问题分析	427
6.1	澄清度问题	427
6.2	可见异物	428
6.3	变色、结块	428
6.4	装量不稳定	429
6.5	跳塞	429
6.6	抗生素与包装材料相容性试验	429
附录四 小容量（中药）注射剂 GMP 实施案例		430
1.	中药注射剂生产的基本知识	430
1.1	概述	430
1.2	工艺流程	430
1.3	工艺的特殊点	432
1.4	生产验证/确认的要求	433
1.5	变更管理	434
1.6	中间质量控制的项目、频次	436
2.	中药注射剂 GMP 的实施指南	438
2.1	围绕质量风险控制设置工艺系统	438
2.2	生产的主要工艺、关键设备	438
2.3	工艺区域环境标准的建立	454
词汇表		456
术语表		459
关键词表		465

配图索引

图 1-1	指南框架示意图	3
图 2-1	风险评估的一般方式	5
图 2-2	注射剂生产关键控制点	7
图 3-1	最终灭菌工艺流程图示例	46
图 3-2	无菌工艺产品流程图示例	47
图 3-3	最终灭菌小容量注射剂生产工艺流程	49
图 3-4	嵌入式设计示意图	51
图 5-1	胶塞清洗和准备的工艺流程图示例	77
图 5-2	西林瓶清洗和准备的工艺流程图示例	84
图 6-1	最终灭菌产品的工艺流程图示例	96
图 6-2	非最终灭菌产品(可除菌过滤)的工艺流程图示例	105
图 6-3	颗粒分布与过滤分类图	110
图 6-4	不同级别过滤器内部结构电镜照片	111
图 6-5	除菌过滤在最终灭菌工艺中的应用	112
图 6-6	除菌过滤在非最终灭菌工艺中的应用	112
图 6-7	冗余过滤示意图	113
图 6-8	冗余过滤布局图一	114
图 6-9	冗余过滤布局图二	114
图 6-10	冗余过滤布局图三	115
图 6-11	某无菌制剂的单级过滤系统的硬件组成	115
图 6-12	某冗余过滤系统的阀门管道设计	116
图 6-13	过滤器与储罐设计的三种形式及优缺点	117
图 6-14	滤芯安装示意图	118
图 6-15	过滤器高压灭菌前的包裹方式	119
图 6-16	单级过滤器蒸汽灭菌系统示意图	121
图 6-17	搅拌平台	124
图 7-1	大容量注射剂灌装工艺流程示例	133
图 7-2	最终灭菌小容量注射剂灌装工艺流程示例	136
图 7-3	非最终灭菌小容量注射剂灌装工艺流程示例	137
图 7-4	无菌分装粉针剂分装工艺流程示例	140
图 8-1	冻干过程示意图	150
图 8-2	冻干粉针剂的冻干工艺流程示例	151
图 8-3	冻干工艺曲线示意图	152
图 8-4	压力升测试工作原理示意图	157

图 8-5	压力升测试示意图	157
图 8-6	冻干机构造示例	163
图 9-1	非最终灭菌产品轧盖工艺一般流程示例	170
图 10-1	溶液剂型产品灭菌方法选择决策树	177
图 10-2	非溶液剂型、半固体或干粉产品灭菌方法选择决策树	177
图 10-3	脉动真空灭菌器示意图	181
图 10-4	脉动真空灭菌温度压力曲线示例	181
图 10-5	混合蒸汽-空气灭菌器示意图	182
图 10-6	蒸汽-空气混合物程序示例	182
图 10-7	高压过热水喷淋灭菌器工艺流程示例	183
图 10-8	高压过热水喷淋灭菌器工艺参数曲线示例	183
图 10-9	湿热灭菌程序决策树	184
图 10-10	灭菌平衡时间	188
图 10-11	液体容器中探头位置示例	190
图 10-12	批量式强制对流干热灭菌柜	197
图 10-13	强制对流式干热隧道烘箱灭菌柜	198
图 10-14	隧道烘箱空载探头布点	204
图 10-15	产品装载模式与剂量计布放示例	215
图 10-16	托箱式和吊箱式辐照装置示意图	216
图 10-17	单板源双层六通道货盖源步进式伽玛辐照装置鸟瞰图和平面图	217
图 10-18	辐照容器示意	217
图 10-19	环氧乙烷灭菌验证流程	227
图 10-20	高真空纯环氧乙烷灭菌过程示意图	227
图 10-21	除菌过滤工艺验证策略决策树	235
图 10-22	膜特征曲线	239
图 10-23	完整性测试可选项	242
图 10-24	完整性测试失败分析决策树	247
图 11-1	容器密封性微生物挑战试验示意图	262
图 11-2	安瓿自动在线高压电检漏原理示意图	263
图 11-3	软袋自动在线高压电检漏原理示意图	264
图 11-4	自动在线高压电检漏灵敏度示意图	265
图 11-5	自动在线高压电检漏机	265
图 11-6	无菌药品最终处理工艺流程示例	269
图 12-1	污染调查分析 (以鱼骨图为例)	283
图 13-1	消毒剂分类	291
图 13-2	实验室消毒剂效力硬面测试法示意图	296
图 14-1	偏差分析鱼骨图	314
图 15-1	无菌检查 OOS 调查流程图	325
图 16-1	吹灌封技术过程示意图	347

图 16-2	洁净空气系统——无菌风的全过程保护	347
图 16-3	无菌灌装空间的 A 级风淋	347
图 16-4	关键区域的 A 级保护	349
图 17-1	无菌完整性图谱	354
图 17-2	开放式洁净室原理	354
图 17-3	开放式的 RABS 原理	355
图 17-4	封闭式的 RABS 原理	355
图 17-5	隔离器原理	356
图 17-6	隔离器类型及要求	357
图 17-7	柔性壁	358
图 17-8	刚性壁	358
图 17-9	隔离器的 DPTE 系统	359
图 17-10	隔离器的 RTPs 系统	359
图 17-11	手套型操作方式	360
图 17-12	套装型操作方式	361
图 17-13	隔离器进行无菌生产的工艺流程	362
图 17-14	隔离器灭菌程序的开发	369
图附录 1-1	常规大容量注射剂的生产工艺流程示意图	377
图附录 1-2	浓配-稀配法生产玻璃瓶装大容量注射剂的工艺布局示意图	378
图附录 1-3	一步配制法生产玻璃瓶大容量注射剂的工艺布局示意图	378
图附录 2-1	小瓶冻干制剂工艺流程示意图	394
图附录 2-2	称量除尘系统设置	399
图附录 2-3	固定式贮罐配制系统的 CIP-SIP	插页
图附录 2-4	无菌软管封口器和无菌软管焊接器流程图	401
图附录 2-5	典型配制工序示意图	402
图附录 2-6	配制罐的设置和投料保护	403
图附录 2-7	袋装灭菌胶塞转移和加塞	404
图附录 2-8	洗涤灭菌干燥一体处理——无菌转移	404
图附录 2-9	同一容器洗涤灭菌无菌转移	405
图附录 2-10	隧道式干热灭菌机各功能段差压的示意图	406
图附录 2-11	双管板结构与双回路设计和阻水装置流程原理图	408
图附录 2-12	直接接触药品容器具灭菌凝结水排放空气隔断设置示意图	408
图附录 2-13	灌装泵和缓冲罐的 CIP、SIP 设计	410
图附录 2-14	冻干设备在线清洗系统示意图	411
图附录 2-15	各区域的洁净区的示意图	插页
图附录 2-16	物料的传递方式	416
图附录 2-17	各区域更衣系统的设置	417
图附录 2-18	化学气体灭菌原理图	419
图附录 3-1	无菌分装注射剂生产工艺流程图	421