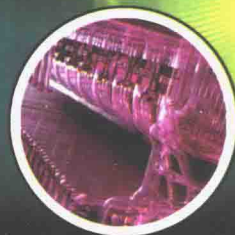
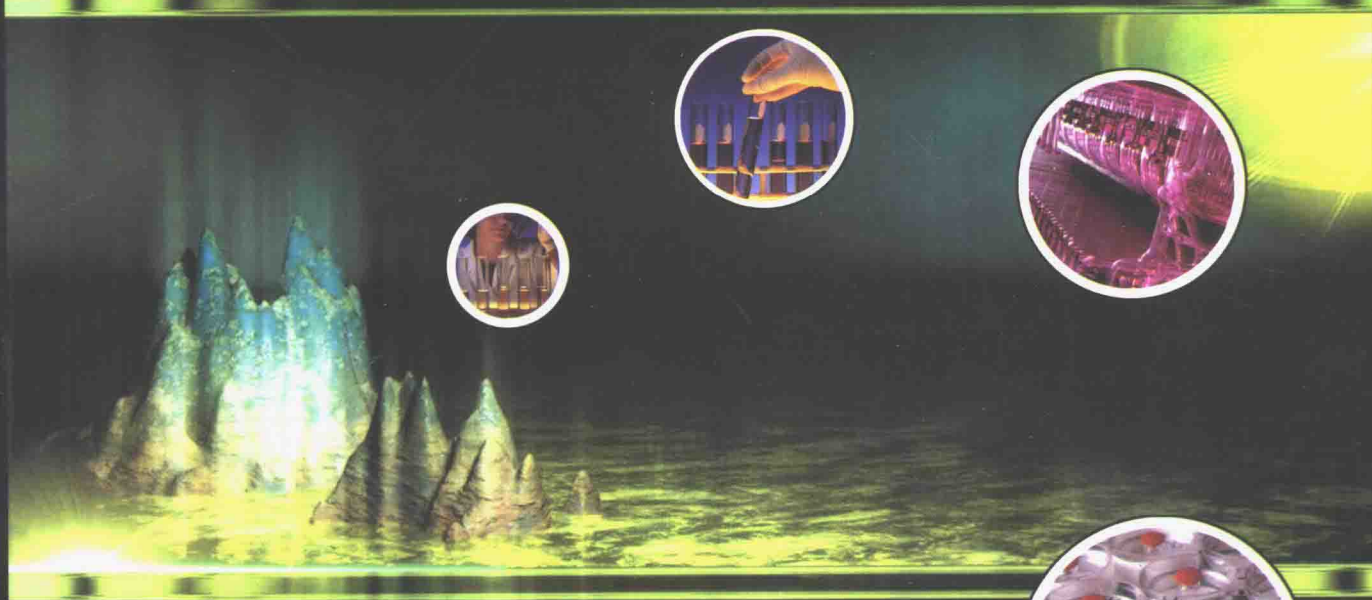


YAOPIN SHENGCHAN QIYE GMP SHIWU

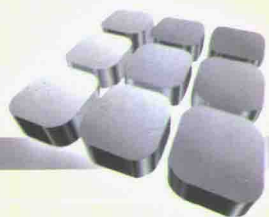
药品生产企业 GMP 实务



梁毅 编著



军事医学科学出版社



药品生产企业 GMP 实务

编 著 梁 毅

军事医学科学出版社

·北 京·

内 容 简 介

本书以我国现行《药品生产质量管理规范》(GMP)为依据,系统介绍了 GMP 的指导思想、基本要求;针对我国药品生产企业实际情况和实施 GMP 中出现的问题,提供了具体详细的指导。全书条理清晰,文字精炼,内容科学实用。

本书特别适合药品生产企业对各级员工进行 GMP 培训使用,也适于药学专业学生系统学习 GMP 知识。

图书在版编目(CIP)数据

药品生产企业 GMP 实务/梁毅编著.

—北京:军事医学科学出版社,2003.10

ISBN 7-80121-553-2

I.药… II.梁… III.制药工业-工业企业管理:质量管理-中国

IV.F426.7

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2003)第 089979 号

出 版:军事医学科学出版社

地 址:北京市海淀区太平路 27 号

邮 编:100850

联系电话:发行部:(010)66931034

66931048

编辑部:(010)66931127

传 真:(010)68186077

E-MAIL: mmsped@nic.bmi.ac.cn

印 刷:潮河印装厂

装 订:春园印装厂

发 行:新华书店总店北京发行所

开 本:787mm×1092mm 1/16

印 张:18.125

字 数:449 千字

版 次:2004 年 1 月第 1 版

印 次:2004 年 1 月第 1 次

印 数:1-3000 册

定 价:27.00 元

本社图书凡缺、损、倒、脱页者,本社发行部负责调换

序

药品,是指用于预防、治疗、诊断人的疾病,有目的地调节人的生理功能并规定有适应证或者功能主治、用法和用量的物质,包括中药材、中药饮片、中成药、化学原料药及其制剂、抗生素、生化药品、放射性药品、血清、疫苗、血液制品和诊断药品等。由于药品对人的生命健康有着重大影响,因此,在对药品的管理方面,世界各国都把它当作一种特殊的商品来对待。

世界各国的药品监督管理的法律法规都对药品生产经营企业管理模式做了严格的规范,比如我国《药品管理法》规定药品生产经营企业必须按照国务院药品监督管理部门依据本法制定的《药品生产质量管理规范》和《药品经营质量管理规范》组织生产和经营。药品监督管理部门按照规定对药品生产企业是否符合《药品生产质量管理规范》和《药品经营质量管理规范》的要求进行认证;对认证合格的,发给认证证书。药品监督管理部门应当按照规定,依据《药品生产质量管理规范》和《药品经营质量管理规范》对经其认证合格的药品生产企业进行认证后的跟踪检查。药品的生产企业未按照规定实施《药品生产质量管理规范》和《药品经营质量管理规范》的,视情况分别给予警告,责令限期改正;逾期不改正的,责令停产、停业整顿,并处罚款;情节严重的,吊销《药品生产许可证》。世界各国的管理药品生产经营的模式也大致如此。

随着我国市场经济的不断完善,全球经济一体化进程的加快,以及我国外向型经济和外向型企业的发展迅速,尤其是加入 WTO,要使自己生产的产品进入国际市场并在激烈的国内国际市场竞争中立于不败之地,企业就必须增强自身的素质,这个素质的主要内涵集中反映在产品的质量和企业的质量保证能力上。这一点,对于关系到人们防病治病、康复保健的特殊商品——药品来说,要求就更严更高。《药品生产质量管理规范》和《药品经营质量管理规范》既是国家对药品生产经营企业管理生产和质量所制定的法定基本准则,更是药品生产经营企业进行药品质量保证,防止生产过程发生污染、差错和事故,提高生产效率,完善和优化质量保证体系的主要措施,也是我国制药企业产品打入国际市场的通行证和我国医药产业走出国门、走向世界的关键。由于我国药品生产经营企业尤其是中成药生产企业不能真正有效地改善药品生产的质量保证、控制体系和实施管理规范,导

致我国除一些生产过程污染比较严重的原料药能形成出口规模之外,制剂产品很难以药品的形式进入到国际药品的主流市场,这也成为制约我国药品生产企业走出国门、走向世界的瓶颈。

和其他有关《药品生产质量管理规范》和《药品经营质量管理规范》的论著不同,《药品生产企业 GMP 实务》、《药品生产企业 GSP 实务》第一次站在质量保证和质量控制的高度来认识和实施 GMP 和 GSP,并且能结合药品和药品生产经营的特点帮助企业认识和建立符合 GMP、GSP 要求的质量保证和控制模式。

梁毅同志系我院副教授、硕士研究生导师,他本科毕业于我校药剂专业,是南京大学工商管理学硕士,长期从事药事管理、GMP、GSP、GLP 等课程的教学、培训和科研工作,教学科研工作成果丰硕,多次获国家、部省和学校的奖励,多次参与国内药品生产经营企业的 GMP 和 GSP 认证准备和检查工作,有着扎实的管理学理论基础和非常丰富的实践经验,他所著的《药品生产企业 GMP 实务》、《药品生产企业 GSP 实务》条理清晰、文字精炼,内容由浅入深、通俗易懂,理论联系实际,特别适合于药品生产经营企业的各级员工阅读,也适合药品生产经营企业的各层次员工培训使用,相信这部教材的编写和出版发行对药品生产经营企业实施药品 GMP、GSP 会有一定的帮助。

这两部专著在创作过程中,得到了许多专家、教授的帮助和支持。国家药品认证中心主任李武臣同志、国家药品认证中心前任副主任叶瑛瑛同志、江苏省药品监督管理局副局长叶耀宇同志、沈阳药科大学杨悦博士、沈阳药科大学陈玉文副教授、江苏省药品认证中心主任王越同志、江苏省药品监督管理局安检处副处长王宗敏同志和江苏省药品监督管理局市场处副处长张全根同志和广东药学院张勇副教授在这两部专著写作过程中提出了许多宝贵意见,在此,我受梁毅同志委托,在这里向他们表示感谢。

中国药科大学商学院院长、教授

南京大学管理学博士后

顾海 博士

2003 年 6 月

目 录

第一章 导论	(1)
第一节 GMP 的产生与发展	(1)
第二节 GMP 的主要内容和特点	(3)
一、GMP 的类型	(3)
二、GMP 的主要内容和特点	(8)
三、实施 GMP 的三要素	(10)
四、国际上推行 GMP 的趋势	(11)
第三节 我国现行 GMP 的特点	(12)
第四节 实施 GMP 的策略	(15)
第二章 GMP 组织与人	(19)
第一节 GMP 对机构和人员的要求	(19)
一、GMP 对机构和人员方面的要求	(19)
二、GMP 认证对人员和组织机构的要求	(19)
三、机构与人员的基本规程	(21)
四、人员资历方面的要求	(22)
五、GMP 人员管理的关键	(23)
第二节 人员的培训	(24)
一、培训的原则	(24)
二、培训的体系	(25)
三、培训内容	(26)
四、培训方法	(28)
五、培训效果评估	(28)
第三节 GMP 组织	(28)
一、GMP 组织设置的原则	(28)
二、GMP 组织体系	(29)
三、GMP 组织结构和改进	(30)
四、GMP 组织各部门的职能	(31)
第四节 国外有关 GMP 对人员的要求	(32)
一、美国 GMP 对人员的要求	(32)
二、欧共体 GMP 对人员的要求	(32)
三、WHO 的 GMP 对人员的要求	(34)
第三章 厂房与设施	(36)
第一节 有关厂房设施的法律法规	(36)
一、我国 GMP 对厂房与设施的要求	(36)
二、相关的其他法律法规对厂房与设施的要求	(38)

第二节 厂址选择和厂区布置	(39)
一、厂址的选择	(39)
二、厂区布置	(40)
第三节 厂房内布局	(42)
一、厂房内布局有关资料的准备	(42)
二、确定厂房内布局的顺序和内容	(42)
三、洁净室(区)的装修	(47)
第四节 设施	(51)
一、空气净化设施	(51)
二、人员净化设施	(54)
三、物料净化设施	(55)
四、公用设施	(56)
五、防尘、捕尘及其他防护设施	(57)
六、仓储设施	(58)
第五节 实验动物饲养场的设计	(59)
一、实验动物在药品生产企业中的重要性	(59)
二、实验动物的微生物学分类及其用途	(60)
三、实验动物饲养场室内环境特征系统	(60)
四、实验动物饲养场外部环境和布局	(62)
五、空调净化系统	(65)
六、照明、减震抗噪装置	(65)
七、实验动物房设计	(65)
第四章 设备	(67)
第一节 GMP 对设备的要求	(67)
一、GMP 对设备管理的主要内容	(67)
二、GMP 对设备管理的原则	(68)
第二节 设备管理的内容	(68)
一、设备的设计、选型与安装	(68)
二、设备的清洁和维护	(69)
三、设备管道的材质和形态	(70)
第三节 工艺用水的处理与应用	(71)
一、工艺用水的概念	(71)
二、工艺用水的管理	(72)
第四节 计量和计量器具的管理	(74)
一、计量管理简介	(74)
二、药品生产企业的计量工作	(74)
第五章 物料	(76)
第一节 我国 GMP 对物料的要求	(76)
第二节 物料的概念和质量标准	(77)

第三节 原辅材料的管理	(78)
一、购入	(78)
二、储存	(79)
三、发放	(82)
四、使用	(83)
第四节 包装材料的管理	(84)
一、药品质量与包装的关系	(84)
二、药品包装的作用	(85)
三、包装材料的概念与分类	(85)
四、包装材料的管理	(86)
五、印刷性包装材料管理	(87)
第六章 卫生	(90)
第一节 我国和有关国家 GMP 对卫生的要求	(90)
一、我国 GMP 对卫生的要求	(90)
二、美国 cGMP 对卫生的要求	(92)
三、欧洲共同体(EEC)GMP 对卫生的要求	(92)
四、WHO 的 GMP 对卫生的要求	(93)
第二节 卫生和卫生工作	(93)
一、污染的概念和种类	(94)
二、传播污染媒介	(94)
三、造成污染的原因	(95)
四、卫生(hygiene)的概念	(95)
第二节 卫生设施和规程	(101)
一、主要的卫生设施	(101)
二、卫生规程	(102)
第四节 生产卫生工作的监督	(103)
一、生产卫生的监督范围	(103)
二、生产卫生监督方法	(104)
三、生产卫生检测结果的评价与处理	(104)
第五节 GMP 建设与 ISO14000 环境管理系列标准	(105)
一、ISO14000 环境管理体系简介	(105)
二、药品生产企业加强环保的措施	(106)
第七章 验证	(108)
第一节 我国 GMP 对验证工作的要求	(108)
第二节 验证的概念和分类	(108)
一、验证的概念	(108)
二、验证的分类	(110)
第三节 设备的验证	(110)
一、预确认(prequalification)	(110)

二、安装确认(installation qualification, IQ)	(111)
三、运行确认(operational qualification, OQ)	(111)
四、性能确认(performance qualification, PQ)	(111)
第四节 工艺验证	(112)
一、工艺验证的概念	(112)
二、工艺验证的内容	(113)
三、工艺验证的方法	(115)
四、工艺验证的种类	(116)
第五节 清洁验证	(119)
一、验证目的	(119)
二、验证的方法	(119)
三、验证的内容	(119)
四、效果评价标准	(120)
第六节 验证实施的程序	(120)
一、提出验证要求	(120)
二、建立验证组织	(120)
三、提出验证项目	(121)
四、制定验证方案	(121)
五、验证方案的审批	(121)
六、组织实施	(121)
七、验证报告	(121)
八、验证报告的审批	(121)
九、发放验证证书	(121)
十、验证文件的管理	(122)
十一、验证工作的检查	(122)
第八章 文件	(123)
第一节 我国 GMP 对文件的要求	(123)
第二节 文件系统	(124)
一、标准和规程	(124)
二、记录和凭证(records and reports)	(127)
第三节 制订文件的程序与要求	(129)
一、建立文件系统	(129)
二、确定文件格式	(131)
三、编写文件内容	(131)
四、常用文件举例	(132)
五、文件管理	(133)
六、记录应注意的问题	(133)
第四节 标准操作规程	(134)
一、SOP 的特性	(134)

二、SOP 的制作	(134)
第九章 生产管理	(139)
第一节 我国 GMP 对生产管理的要求	(139)
第二节 生产操作规程	(140)
一、生产操作的主要规程和指令	(140)
二、生产操作规程和指令的编制	(143)
第三节 批生产记录	(145)
一、批生产记录的编制原则	(145)
二、批生产记录的内容	(145)
三、批生产记录的种类	(145)
四、批生产记录的填写归档	(146)
第四节 批包装记录	(146)
一、容 器	(146)
二、包装材料和容器的管理	(148)
三、标签、说明书和标志物的管理	(148)
四、批包装记录管理	(151)
第五节 防止混淆的措施	(152)
一、混淆的概念	(153)
二、混淆产生的原因	(153)
三、防止混淆的措施	(153)
第十章 质量管理	(156)
第一节 GMP 对质量管理的要求	(156)
第二节 全面质量管理与 GMP	(157)
一、质量管理的发展	(158)
二、TQM 简介	(158)
第三节 药品生产企业的质量体系	(162)
一、质量体系的建立	(162)
二、质量体系的基础和依据	(163)
三、质量体系有效性综合评价	(166)
第四节 药品生产企业质量管理的组织机构与职责	(167)
一、质量管理组织的特性	(167)
二、质量管理部门的职责	(168)
三、质量管理部门的内部组织机构与职责	(168)
第五节 GMP 与 ISO9000 标准系列	(171)
第六节 质量信息管理	(172)
第七节 质量责任和否决	(173)
一、质量责任制	(173)
二、质量否决制	(174)
第十一章 产品的销售与收回	(175)

第一节 GMP 对产品的销售与收回的要求	(175)
第二节 药品销售管理	(175)
一、药品销售人员及其管理	(175)
二、药品销售规范	(176)
第三节 特殊管理药品的销售管理	(177)
一、麻醉药品的销售管理	(177)
二、精神药品的销售管理	(177)
三、医疗用毒性药品	(178)
四、放射性药品	(178)
第四节 出库与运输管理	(179)
一、药品出库管理	(179)
二、药品的运输管理	(179)
第五节 售后服务	(181)
一、用户访问	(181)
二、退货和用户质量投诉处理	(182)
第六节 广告与宣传	(183)
一、有关药品广告的法律法规及规定	(183)
二、药品广告审查制度	(184)
第十二章 投诉与不良反应报告	(188)
第一节 GMP 对投诉和不良反应报告的要求	(188)
第二节 药品不良反应的概念和监测体系	(188)
一、药品不良反应的概念	(188)
二、我国的 ADR 监测体系及运作	(189)
第三节 药品生产企业药品不良反应报告制度的建立	(191)
第四节 投诉的处理	(192)
一、有关产品质量问题的法律规定	(192)
二、投诉的处理	(194)
第十三章 自检	(197)
第一节 GMP 对自检的要求	(197)
第二节 自检的概念	(197)
一、质量审核的含义	(197)
二、自检的含义	(198)
第三节 自检的内容	(198)
一、自检人员的要求	(198)
二、自检人员的职责	(198)
三、自检的项目	(199)
四、自检的程序	(199)
第四节 自检与质量改进	(200)
一、质量改进的涵义	(200)

二、质量改进的方法	(201)
三、质量改进的实施	(201)
第十四章 认证	(202)
第一节 药品 GMP 认证概述	(202)
第二节 认证组织机构及管理	(203)
一、认证的法律依据	(203)
二、认证组织机构及演变	(204)
三、认证工作及演变	(204)
四、认证检查分类	(205)
第三节 认证工作程序及申报资料	(205)
一、认证工作程序	(205)
二、企业申报资料	(206)
第四节 认证重要检查项目	(208)
一、机构和人员方面	(208)
二、厂房设施方面	(208)
三、设备方面	(209)
四、物料控制方面	(209)
五、卫生方面	(209)
六、验证方面	(209)
七、文件方面	(210)
八、生产管理方面	(210)
九、质量管理方面	(210)
十、产品销售与收回方面	(210)
十一、投诉与不良反应方面	(211)
十二、自检方面	(211)
第五节 药物管理档案	(211)
一、DMF 的概念	(211)
二、DMF 的主要格式和内容	(212)
三、美国 FDA 现场 GMP 检查	(217)
附 录	
中华人民共和国药品管理法(修订案)	(220)
中华人民共和国药品管理法实施条例	(232)
药品生产质量管理规范(1998 年修订)	(243)
药品生产质量管理规范(1998 年修订)附录	(251)
药品包装用材料、容器管理办法(暂行)	(260)
药品包装、标签和说明书管理规定(暂行)	(263)
处方药与非处方药分类管理办法(试行)	(267)
戒毒药品管理办法	(268)
中华人民共和国产品质量法	(270)

第一章 导 论

《药品生产质量管理规范》(以下称为 GMP)是世界各国普遍采用的对药品生产全过程进行监督管理的法定技术规范,是保证药品质量和用药安全有效的可靠措施,是当今国际社会通行的药品生产和质量管理必须遵循的基本准则,是全面质量管理的重要组成部分。GMP 是英文“Good Manufacturing Practice for Drugs”或“Good Practice in the Manufacture and Quality Control of Drugs”的英文缩写,直译为“优良的生产规范”,根据我国《药品管理法》(修订案),标准翻译为《药品生产质量管理规范》。GMP 适用于药品制剂生产的全过程和原料药生产中影响成品质量的关键工序。GMP 以生产高质量的药品为目的,从原料投入到完成生产、包装、标示、储存、销售等环节全过程实施标准而又规范的管理,在保证生产条件和环境的同时,重视生产和质量管理,并有组织地准确地对药品生产各环节进行检验和记录。WHO(World Health Organization, 世界卫生组织, 以下简称为 WHO)对制定和实行 GMP 制度的意义做过如下阐述:“在药品生产中,为了保证使用者得到优质药品,实行全面质量管理极为重要。在生产为抢救生命或为恢复或为保持健康所需的药品时,不按准则而随意行事的操作方式是不允许的。要想对药品生产制定必要的准则,使药品质量能符合规定的要求,这无疑是不容易的。下面是我们推荐的为生产符合规定质量要求药品的规范。恪守这些规范的准则,加上从生产周期开始到终了的各种质量检验,将显著地有助于生产成批均匀一致的优质产品。”

世界各国药品生产的长期实践也证明,GMP 是防止药品在生产过程中发生差错、混杂、污染,确保药品质量的十分必要和有效的手段。国际上早已把是否实施 GMP 看成是药品质量有无保障的先决条件,是否符合 GMP 要求决定着药品能否进入国际市场。GMP 作为指导药品生产和质量管理的法规,在国际上已有近半个世纪的历史,在我国推行也已有二十年历史。目前,我国实施 GMP 已进入实质性的关键阶段。我国实施药品 GMP,只有从中国国情出发,对药品生产企业进行技术改造,在科学管理上有所作为,实事求是地做好实施 GMP 的工作。

第一节 GMP 的产生与发展

同一切事物一样,GMP 的理论和实践也经历了一个形成、发展和完善的过程。药品生产是一门十分复杂的科学,在从原料到成品的生产过程中,要涉及到许多的技术细节和管理规范,其中任何一个环节的疏忽,都可能导致药品质量不符合要求,就可能生产出劣质药品。因此,必须在药品生产全过程中,进行全面质量管理与控制,来保证药品质量。人类进入二十世

纪后,各国制药行业和药品监督管理部门都开始不断探索质量管理科学在药品生产中的应用,对药品生产全过程进行质量控制,以保证药品质量。各国在实践中也逐渐摸索总结出一些规范化的药品生产管理制度,这些就是 GMP 的雏形。美国是世界上第一个将药品生产质量管理形成法定性规范的国家。

在美国首版的 GMP 批准以前,美国 FDA(美国食品药品监督管理局)对药品生产和管理尚处在“治标”的阶段,他们把注意力集中在药品的抽样检验上。当时,样品检验的结果是判别药品质量的唯一法定依据。样品按 USP(美国药典)和美国国家处方集的要求检验合格,即判为合格;反之,则判为不合格。但美国 FDA 的官员在他们的监督管理实践中发现,被抽检样品的结果并不都能真实地反映市场上药品实际的质量状况,被抽检样品的结果合格,其同批药品的质量在事实上可能不符合标准。美国 FDA 为此对一系列严重的药品投诉事件进行了详细的调查。调查结果表明,多数事故是由于药品生产中的交叉污染所致。1961 年,又发生了震惊世界的“反应停”事件。这是一次源于前西德,波及世界的二十世纪最大药物灾难:一种曾用于妊娠反应的药物——Thalidomide(又称反应停、沙利度胺、酞咪哌啶酮)导致了成千上万例畸胎的药物灾难事件。这种畸胎诞生时,产下的畸形婴儿由于臂和腿的长骨发育短小,看上去手和脚直接连接在躯体上,尤如鱼鳍,形似海豹肢体,被称为“海豹胎”,同时并有心脏和胃肠道的畸形,这种畸形婴儿死亡率达 50% 以上。造成畸形婴儿的原因经查是由于孕妇服用反应停所致。当时,反应停已在市场流通了 6 年,它未经过严格的临床试验,而生产反应停的前西德格仑蓝苏药厂隐瞒了已收到的有关该药毒性反应的 100 多例报告。这次灾难波及世界各地,受害者超过 15 000 人,日本迟至 1963 年才停止使用反应停,也导致了近千例畸形婴儿的产生。

美国是少数几个幸免于难的发达国家之一。当时美国 FDA 官员在审查此药时,发现该药缺乏美国药品监督管理法律法规所要求的足够的临床试验资料,如长期毒性试验报告,所以不批准其进口。这场灾难虽没有波及美国,但在美国社会激起了公众对药品监督和药品法规的普遍重视,促使美国国会于 1962 年对原《食品、药品和化妆品法案》(1906 年)进行了一次重大修改。1962 年美国《食品、药品和化妆品法》的修正案,对制药企业有如下三方面的要求:

第一,要求制药企业对出厂的药品提供两种证明材料:不仅要证明药品是有效的,还要证明药品是安全的。

第二,要求制药企业要向 FDA 报告药品的不良反应。

第三,要求制药企业实施药品生产和质量管理规范(GMP)。

美国 FDA 于 1963 年颁布了世界上第一部《药品生产质量规范》(GMP),药品生产企业如果没有实施 GMP,其产品不得出厂销售。如果制药企业没有按照 GMP 的要求组织生产,不管样品抽检是否合格,美国 FDA 都有权将这样生产出来的药品视作伪劣药品。GMP 的公布从这个意义上来说,是药品生产质量管理中“质量保证”概念的新的起点。

GMP 的理论在此后多年的实践中经受了考验,获得了发展,它在药品生产和质量保证中的积极作用逐渐被各国政府所接受。自从美国 FDA 首先制定颁布了 GMP 作为美国制药企业指导药品生产和质量管理的法规后,WHO 于 1969 年向全世界推荐了 WHO 的 GMP。1969 年 WHO 的 GMP 的公布标志着 GMP 的理论和实践开始已经从一国走向世界。在此后的 30 多年内,世界很多国家、地区为了维护消费者的利益和提高本国药品在国际市场的竞争力,根据药品生产和质量管理的特殊要求,以及本国的国情,分别制订了自己的 GMP,一个推行 GMP 的热潮,在全世界兴起。

WHO 的《国际贸易中药品质认证制度》中明确规定:出口药品的生产企业必须提供有关生产和监控条件,说明生产系统按 GMP 的规定进行。因此,按照 GMP 要求生产,成为药品进入国际市场的前提,受到各国政府的高度重视。特别是西方发达国家,如英国、意大利、奥地利、瑞士、瑞典、丹麦、挪威、冰岛、前西德、芬兰等,均在 70 年代便制定并推行了适合本国实际的 GMP,从原料投入到成品出厂,从硬件到软件等环节提出了相当严格的标准,美、日、德等国还将 GMP 的推行纳入法制轨道,使药品质量和质量管理的地位获得极大提高。亚洲推行 GMP 也较快,尤其是日本,早在 1973 年便制定了 GMP,1980 年又制定了实施细则,作为法定标准实行。政府对实施 GMP 一方面采用引导和鼓励政策,一方面不断加以研究、改进和提高。日本各大制药企业如武田、盐野义、山之内等相继制定了本企业更加严格的标准、更高的企业 GMP。我国台湾,于 1982 年颁布了岛内的 GMP,并规定 5 年内如达不到标准,生产企业必须停产,已实施 GMP 的企业所增加的设施可享受投资扣税奖励,进口的重要设备和仪器,可以降低进口关税等,以鼓励企业实施 GMP。强制和引导手段合理使用,到目前为止岛内制药企业全部达到了 GMP 要求。为使制药企业能继续保持 GMP 标准,每两年至少检查一次,若发现不符合者,终止授予合格证。日本、韩国等国及我国台湾地区在实施 GMP 过程中不仅对化学药品的生产企业,而且也对中药(汉方药)生产企业实施 GMP。我国于 1982 年中国医药工业公司制定了《药品生产管理规范》(试行稿),在一些制药企业中试行,1984 年国家医药管理局正式颁布《药品生产管理规范》并在医药行业推行,在此基础上,1988 年 3 月 17 日卫生部颁布了 GMP,并于 1992 年发布了修订版,1999 年国家药品管理局又颁布了现行的 98 版 GMP。

纵观国际上 GMP 的发展,各国都经历过两个发展阶段。一是认识、接受及实施药品 GMP 这一新的科学的管理制度的阶段;二是在已经建立起 GMP 制度的基础上,不断地引入科学技术和管理学上的新技术、新概念,如电子计算机的应用等。在长期的实践过程中,人们对药品生产及质量保证手段的认识逐步深化,GMP 的内容不断更新。如果对这类规范的各个版本做一历史的回顾,可以看出两个趋势:一是 GMP 制度的“国际化”趋势,国家的规范向国际性规范靠拢或由其取代;二是 GMP 制度朝着“治本”的方向深化。

第二节 GMP 的主要内容和特点

一、GMP 的类型

目前,世界上现行 GMP 的类型,大体可分为三种。

(一)有关国际组织规定的 GMP

有关国际组织规定的 GMP 一般原则性较强,内容较为概括,无法定强制性。

1. WHO 的 GMP

WHO 的 GMP 属于国际性的 GMP。WHO 的 GMP 总论中指出,药品 GMP 是组成 WHO 关于国际贸易中药品质认证体制的要素之一,是用于评价生产许可申请并作为检查生产设施的依据,也是作为政府药品监督员和生产质量管理人员的培训教材。药品 GMP 适用于药品制剂的大规模生产,包括医院中的大量加工生产、临床试验用药的制备。

WHO 的 GMP(1992 年版),并于 1993 年又作修改,分为三大部分:基本原理和要点、生产和质量管理和辅助补充准则(无菌药品和原料药)。药品质量保证列在第一部分第一章,因为它

是主要药品生产方案中的关键部分,对此,WHO 发展了许多有关准则,特别是“国际贸易药品质量签证方案实施准则”,它是 PIC(Pharmaceutical Inspection Convention,药品检查协定,以下简称为 PIC)之后发布的重要准则,有利于国际贸易中药品质量的保证。此外,WHO 有关专家委员会建议要求第三版《国际药典》中的检验和分析进行分类来保证药品质量,不只是对主要药品,而且是对基本药品一览表(Model List of ESS essential Drugs 7th Edition)中规定的剂型,同时对药品的生物利用度,稳定性,建议的包装和储存条件一起补充资料。WHO 的有关专家委员对修订 GMP(1992 版)尚在进行考虑,准备和国际协调会议(International Conference in Harmonization,简称为 ICH)的有关区域和国家如 EEC、日本及美国谋求对所有重大技术方向取得一致。

WHO 的 GMP 所突出重点如下:

(1)质量保证:阐明了应保证药品生产和开发符合 GMP、药物非临床研究质量管理规范(Good Laboratory Practice for Non-clinical studies,简称为 GLP)和药物临床试验质量管理规范(Good Clinical studies Practice,简称为 GCP)的要求。

(2)自检和质量审查:提出由指定专家负责对制药企业经常定期检查,阐明自检目的是评定药厂在生产和质量管理方面遵循 GMP 要求,内容包括自检项目、自检班组、自检周期、自检报告、跟踪工作和质量审查(质量审查应体现在生产过程中间的检验,而不是药品最后在化验室的检验)。

(3)人员:分为生产负责人、质量负责人和审批人员,并列述各类人员的资格及职责,并要对各种人员“培训”写出书面大纲,对生产或质检人员的培训要求(包括技术、维修和清洁人员)。

(4)厂房:具体分列出辅助区、储存区、称量区、生产区和质量管理区(应和生产区分开),避免交叉污染和混杂。

(5)无菌药品和原料药:无菌药品生产尽量减少微生物、粒子、热原的风险。无菌生产的洁净空气分类是按美联邦标准(1992)100 级(A 和 B),1 万级(D 级)。无菌药品生产分为三类,最终灭菌产品:药液调配操作应在 1 万级环境(C 级),如果调配操作采用密闭装置则生产环境可为 10 万级(D 级);非肠道用药品的灌封应在 100 级(A 级)层流工作台操作,环境可为 1 万级;无菌药品诸如油膏、霜剂、混悬剂和乳剂的调配和灌装在最后灭菌前的操作在 1 万级环境。无菌过滤产品:药液调配应在 1 万级环境,如果调配操作采用密闭装置,则生产环境可为 10 万级;无菌过滤后,产品的灌装必须在 100 级层流工作台或 100 级场所下操作,其环境可分别为 100 级或 1 万级。由无菌原料药开始制备产品,从起始原料及一切进一步的工艺过程均应在 100 级层流工作台或 100 级场所下操作,其环境可分为 100 级或 1 万级。

WHO 专家委员会对于有关 GMP 方面已经或尚在进行的工作有:WHO 生物制品生产 GMP;WHO 药厂检查暂行准则;WHO 国际贸易药品质量签证方案实施准则;脱氧核糖核酸重组制备基因工程药品和生物制品质量管理准则;小型国家药品管理当局的管理准则;血、血组分和血浆衍生物的收集、加工和质量管理工作要求;药品经营质量管理规范(Good Supplying Practice, GSP);草本药品 GMP 和药用植物的质量管理方法;药品凭处方出售的准则;工艺验证补充准则。

2. PIC

PIC 是由欧洲自由市场贸易协会达成的国际协定,欧洲自由市场贸易协会原先是由斯堪

的那维亚国家加上奥地利、瑞士和英国等国组成的。由欧洲自由市场贸易协会而产生的国际协定即“互相确认可检查有关药品生产方面的协定”简称为药品检查协定或 PIC。PIC 协定包括十项简单的“GMP 基本标准”(basic standard of GMP)。此协定批准于 1971 年,参加协定的都为欧洲国家如丹麦、奥地利、爱尔兰、荷兰、德国、匈牙利、葡萄牙、冰岛、西班牙、列支敦士登、英国、挪威、罗马尼亚、瑞典、瑞士、比利时、法国和意大利,最近日本参加该协定成为成员。目前 PIC 依然占有其法定地位,如对非固定职能的检查人员培训,开发准则,检查人员和法定的 QC 实验室网络和对检查人员制订质量管理体系等工作的进行,特别是对欧洲国家实施其本国 GMP 时仍具有一定的参考作用。

3. EEC 的 GMP

EEC(European Economic Community, 欧洲经济共同体, 以下简称为 EEC)的 GMP 属于地区性的 GMP。第一版 EEC 的 GMP 出版于 1989 年,它包含许多英国 GMP 的内容,并规定其 1992 年版本可取代 EEC 各国国家的 GMP。值得一提的是有关它和有关各国 GMP 的环境标准比较如下表。EEC 的 GMP(1989 年版)补充有关无菌药品制造章节作为补充准则,由 Zyma、Roche、Sandoz、Schering、Ciba-Geigy 等厂的专家讨论了无菌药品生产场所的空气净化级别分类方法,结果提出对大输液和小针剂从调配到无菌过滤,允许在 D 级(10 万级)环境下进行;当采用层流装置(A)级时,其洁净室则要求为 100 级或 1 万级。对此项补充准则后来被 WHO 的 GMP(1992 年版)修订时采用。EEC 对任一国家的药厂要评定产品,必须要进行药厂现场检查,参加 PIC 者可有例外。EEC 和英国一样,将验证作为一种独立工作,要由专业人员从生产方面进行。

联邦标准 209	级别	100	10000	100000
英国标准 5297(76)	级别	1	2	3
PIC(81)	等级	A/B	C	D
英国 GMP(83)	等级	1(A/B)	2	3
法国 GMP(85)	区	21/22	β	γ
EEC 的 GMP(89)	等级	A/B	C	D
WHO 的 GMP(93)	等级	A/B	C	D

(二) 各国政府发布的 GMP

各国政府发布的 GMP 一般原则性较强,内容较为具体,有法定强制性。

1. 美国 FDA 的 CGMP

美国 FDA 的 GMP 在美国国内的实施和发展一直居世界领先地位。美国 FDA 严格执行 GMP 管理,在 80 年代后期加强关注、扩大监督和检查原料药生产的 GMP 要求。FDA 很重视验证,这起因于工艺失控而造成退货,同样也注意到原料药质量对制剂生产起重要作用,对 GMP 应用于包括研究开发、生产和销售多个环节。为此,1991 年美国 FDA 制订了“FDA 原料药检查准则——Guide to Inspection of Bulk Pharmaceuticals”,作为实施 GMP 的辅助准则。美国 FDA 在 1993 年中曾对美国国内许多不遵循 GMP 的药厂发出警告和处理,包括对 Warner Lambert、Ciba-Geigy、Merck、America Home Product 和 Elililly 等药厂,主要是关于生产方法的变更和生产