

# 兽药 GMP 认证

## 1 历史背景

## 2 发展概况

## 3 兽药 GMP 常见考核问题

GMP 是从药品生产实践中获取经验教训的总结。人类社会在经历了 12 次较大的药物灾难，特别是 20 世纪出现了最大的药物灾难“反应停”事件后，公众要求对药品制剂严格监督的法律。在此背景下，美国于 1962 年修订了《联邦食品药品化妆品法》(Federal Food Drug Cosmetic Act)。

最早的 GMP 是由美国坦普尔大学 6 名教授编写制订的，1963 年美国国会第一次颁布了第一部 GMP，美国 FDA (Food and Drug Administration, 即食品药品监督管理局) 经过实施 GMP，确实收到实效。

1967 年 WHO (世界卫生组织) 在《国际药典》(1967 年版) 的附录中收录了 GMP。1969 年第 22 届世界卫生大会，WHO 建议各成员国的药品生产采用 GMP 制度，以确保药品质量和参加“国际贸易药品质量签证体制”(Certification Scheme on the Quality of Pharmaceutical Products Moving in International Commerce 简称“签证体制”)。1975 年 11 月 WHO 正式公布 GMP。1977 年第 28 届世界卫生大会时，WHO 开始向成员国推荐 GMP，并确定为 WHO 的法规之一。GMP 经过修订后，收录于《世界卫生组织正式记录》第 226 号附件 12 条中。从此，GMP 正式进入世界，成为全世界公认的药品生产必须遵照执行的法规。此后，美国、日本和大多数欧洲国家开始宣传、组织、起草本国的 GMP，欧洲共同体委员会颁布了欧共体的 GMP。迄今为止，全世界已有 100 多个国家实施了 GMP 制度。其中 WHO、欧共体、美国、东南亚国家联盟，中国台湾省等国家、地区颁布的 GMP 都明确规定，兽药生产也必须执行 GMP；澳大利亚在 1999 年还颁布了《兽药制剂生产质量管理规范》。

值得注意的是，一些国家、地区、国际组织、地区组织的药品生产质量规范都把兽药生产的质量管理包括在其内，并做出明确的规定：

——美国的现行药品生产质量管理规范 (cGMP) 在总则中规定“少部分的条例包含人用或兽用药品制备的现行最低限度的药品生产质量管理规范”。

——世界卫生组织 (WHO) 的药品生产质量规范在导言中说明“当世界卫生大会把 WHO 的第一版《国际贸易中药品质量签证纲要》推荐作为世界卫生大会决议时，得到了接纳并把 GMP 作为纲要的组成部分。1975 年《签证纲要》得到了扩充，包括：

——用于食用动物的兽药品……

——欧洲共同体药品生产质量管理规范在其导言中说明“所合成员国和厂家都同意适用于兽用药品生产的 GMP 规范要求与适用于人用药品的生产相同，在两则附件中针对兽用药品和兽用免疫药品对 GMP 规范作了一些细节调整”。欧洲共同体并以委员会条例的形式在其制定的 GMP 中颁布了《关于制定兽用药品的 GMP 的原则和指导方针》。

——英国药品生产质量管理规范在 15.1 的条款中规定“兽用医药产品应按本规范所列原则生产，由于其性质及用途，对于某些兽用产品其制造条例稍不同于人用同一产品所推荐的条例，这可能是适当的。某些兽用产品，如动物大剂量外用治疗药(羊药浴液)，在人用药中无直接等同者，则在此规范其他章节关于生产厂房和设备的建议可能并不适用，但是充分的整洁、秩序及安全则总是需要的，以尽量减少配制错误、混杂和污染”。

——我国台湾省“卫生署药政处”在发布的优良药品制造标准总则第三条中本标准之专用名词其意义如下：

药品：除本标准有特别规定之外，系统药物管理法第五条所称之“药品”用动物用药品管理法第品三条所称之“动物用药品”。

目前世界上只有中国和澳大利亚根据本国的实际情况，为兽药生产专门制定了《兽药生产质量管理规范》。

## 2 发展概况

我国人用药品实施 GMP 已有 10 多年的历史。1982 年，中国医药工业公司制定了《药品生产质量管理规范(试行稿)》，1985 年编写了《药品生产质量管理规范实施指南》，1992 年卫生部颁布了《药品生产质量管理规范》。为配合《药品生产质量管理规范》的颁布，中国医药工业公司在 1992 年对《药品生产质量管理规范实施指南》进行了修订并出版发行。1998 年国家质量监督管理局对《药品生产质量管理规范》进行修订，之后出版了《药品生产质量管理规范实施指南》(2001 年版)。

为推动兽药行业的健康发展，保障畜牧业的持续稳定增长，保证人民身体健康，不断提高兽药产品质量，尽早与国际兽药生产管理接轨，农业部在 1989 年颁布了《兽药生产质量管理规范(试行)》，决定在兽药生产企业实施 GMP 管理，1994 年发布了《兽药生产质量管理规范实施细则(试行)》。

农业部文件农牧发[1994]32 号“关于发布《兽药生产质量管理规范实施细则(试行)》的通知”第四条规定“自 1995 年 7 月 1 日起，各地新建的兽药生产企业必须经过我部组织的 GMP 验收合格后，才能发给《兽药生产许可证》”。第五条规定“现有的生产企业必须按 GMP 要求，制定规划，并逐步进行技术改造。凡在 2005 年 12 月 31 日前未取得《GMP 合格证》的兽药生产企业，将被吊销《兽药生产许可证》，不得再进行兽药生产”。

1998 年根据农业部第 28 号令修改发布的《兽药管理条例实施细则》的第六条作出规定“新建、扩建、改建的兽药生产企业，必须符合农业部制定的《兽药生产质量管理规范》规定。现有兽药生产企业按照《兽药生产质量管理规范》规定的要求，订出规划，报所在省、自治区、直辖市农业(畜牧)厅(局)审查批准，逐步实施”。

近几年，兽药 GMP 的实施受到各级畜牧兽医行政管理部门和兽药生产企业的重视，许多企业制定了实施兽药 GMP 的规划、加强对兽药生产企业人员的培训，加快了对生产厂房、生产设备的改造步伐。到目前为止，全国已有 30 多家兽药生产企业通过了农业部 GMP 检查验收。为了加快兽药 GMP 实施进程，2001 年农业部成立了“兽药 GMP 工作委员会”，并组织《兽药生产质量管理规范(试行)》的修订工作，2002 年 3 月颁布了新版《兽药生产质量管理规范》(农业部 11 号令)。

### 3 兽药 GMP 常见考核问题

1、毒剧品管理方式和领用程序？

2、进入生产车间应检查什么内容后才能开始生产？

应首先检查清场合格证→然后检查设备是否处于完好、已清洁状态标识→还要核对生产指令单或包装指令单→最后才能开机生产。

3、物料采购程序有哪些？（索取该企业营业执照和税务登记证复印件→考查该企业质量管理情况、该产品的主要生产工艺、生产能力、产品价格→索取批准文号、生产许可证、质量标准复印证→索取三批样品及检验报告→送质检部检验→运用小样试生产产品，考查产品质量和生产工艺→出具评估报告→与其签订采购合同→正式采购）

4、兽药管理的最高法规是什么？是哪个部门颁布的？兽药 GMP 的全称是什么？主要包括哪些内容？实施 GMP 的目的是什么？（对兽药生产实施全过程质量监控，保证产品质量）；

5、新的《兽药管理条例》从什么时间开始实施？（2004 年 11 月 1 日）与原条例相比主要有哪些内容变化？

（1）建立了兽用处方药与非处方药分类管理制度；

（2）建立了国家兽药储备制度；

（3）建立了新兽药研制管理和安全监测制度，并对新兽药的概念重新进行了界定，取消了兽药新制剂的概念；

（4）建立了兽药生产质量管理规范、兽药经营质量管理规范、兽药非临床研究质量管理规范、兽药临床试验质量管理规范等质量管理体系；

（5）建立了用药记录管理制度、休药期管理制度；

（6）建立了兽药不良反应监测报告制度；

（7）建立了兽用生物制品批签发管理制度；

（8）建立了兽药生产许可证和兽药批准文号实行一级审批制度，即必须由国务院兽医行政管理部门审批；

（9）取消了兽药的多级标准，兽药法定标准只有国家一级标准；

（10）强化监督措施，规范执法程序，加大处罚力度；

（11）对各项审批都明确规定了时效，充分体现了依法行政；

（12）对经营原料药和人用药做出了明确规定；

（13）对兽药标签及说明书内容提出了明确要求；

（14）进一步细化了动物及动物产品药物残留监控制度。

6、分析天平放置的环境有什么要求？（温度  $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、湿度 70%以内）

7、滴定管、仪器的检定周期是多少？（三年）

8、碱式滴定管的检定周期是多少？（一年）

9、从事质检和生产人员的文化程度要求是什么？（高中以上）

10、生产收率超过规定怎么办？（复查、暂停发货）

11、在包装结束后，如果标签或者说明书多出很多，说明了什么问题？（可能有漏贴发生，应逐箱逐盒进行检查）

12、在水针灌装过程中，发现装量不合格，应如何处理？（立即停机，调试装量，再开机检查装量，直至合格为止）。

13、中药材外包装应标示的内容有哪些？（品名、数量、供应商名称、产地、采摘或加工日期）

14、批生产记录包括哪些内容？（见 61 题）批记录要求是什么？（真实完整）

15、兽药放行前经哪个部门批准审核？审核内容有哪些？

16、产品收回的程序？

17、兽药标签与说明书的主要内容有哪些？

应当中文注明兽药的通用名称、成分及其含量、规格、生产企业、产品批准文号（进口企业注册证号）、产品批号、生产日期、有效期、适应症或者功能主治、用法、用量、休药期、禁忌、不良反应、注意事项、运输贮存保管条件及其他应当说明的内容。有商品名称的，还要注明商品名称。

18、如何区分管道内容物？（状态标志）

19、如何判定职工串岗？（服装和上岗证）

20、中间体检验报告和成品检验报告应如何下结论？（本品按该产品企业内控质量标准检验，结果符合规定）

21、产品质量档案应包括哪些内容？（产品批准文号审批表、产品生产工艺规程、原辅料检验标准及 SOP、包材检验标准及 SOP、半成品检验标准及 SOP、成品检验标准及 SOP、标签和说明书样张、留样观察记录及检验报告、与国内外同产品质量对比情况、法定检验标准沿革情况）

22、作为质量管理负责人，如果成品检验不合格，经理要求放行时怎么办？

23、洁净室温湿度要求（温度 18-26℃、湿度 30-65%以内）

24、灯检人员的视力要求（裸眼 0.9 以上），灯检人员能否长时间不间断的工作？（不能，因为视力疲劳，不能保证灯检质量，要求每工作 2 小时休息半小时）。

25、制定质量标准的程序是什么？

26、销售记录的内容和作用

作用：（1）通过销售记录可准确掌握库存结构及市场需求，为制订生产计划提供依据。

（2）作为兽药批追溯的依据，发现质量问题时可及时准确找到该批产品所有顾客，及时收回处理，有效控制产品质量。

（3）可作为兽药生产企业开展市场服务、用户访问及顾客满意度调查依据。

（4）当经销商或用户对该产品质量提出质疑时，可以根据销售记录，查清是否确是本公司的产品，防止假冒本公司的产品。

27、洁净室的概念和级别？（三十万级、十万级、万级和万级下的局部百级）

28、不同洁净级别厂房之间的压差是多少？（5Pa）洁净室与非洁净室的压差是多少？（10Pa）洁净室与外界的压差是多少？（12 Pa）

29、压差超过规定可以吗？（不可以，因为压差太大时工作人员受不了）。

30、标定滴定液为什么要标明天平编号和标定时温度？

标明天平是为了当滴定液浓度出现问题时可以追查当时称量是否准确，天平是否合格；标明温度是因为一般滴定液在使用时与标定温度相差±10℃以上时，浓度会有变化，要重新标定才能使用。

31、留样观察的目的是什么？（重点留样和普通留样）。

（1）点留样是为了考查该产品的稳定性，为制定有效期提供科学依据；

（2）一般留样是为了在相同批号的产品在市场上反映有质量问题时，便于进行对检，复查原检验结果的准确性。

32、原料检查入库的程序？

库管员核对品名、数量、批号、生产企业名称→检查外包装是否完好→放待验区,填写原料请验单报质检部→质检部派员抽样→粘贴取样证→填写取样记录→质检部化验→合格的,发放原料检验合格证→同批产品逐一粘贴合格证→挂合格状态标志牌(不合格的挂不合格状态标志牌,按退货处理)。

33、针生产发现经常有玻璃屑,可能是什么问题?

- (1) 洗瓶时碰撞产生;
- (2) 灌封时针头撞击产生;
- (3) 封口时爆裂产生。

34、纯化水使用周期、保存条件、消毒方法、消毒及全项检测频率(纯化水、注射用水的贮罐和管道必须用纯蒸汽或 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 消毒,如果改用其它消毒剂必须进行消毒效果验证)(一般应每周消毒一次并进行一次全项检测)。

35、为什么要清场(清场的目的与意义)?在哪些情况下应清场?

在下列情况下必须清场:(1)更换品种时;(2)更换批号时;(3)清场合格证超过有效期时;(4)生产结束后。

36、水针溶液中产生毛点的原因可能有哪些?

- (1) 工艺用水不符合规定;
- (2) 洗瓶不符合要求;
- (3) 过滤膜破损;
- (4) 从精滤到灌封头之间管道清洗不干净。

37、沉降菌检测程序和方法?采用什么培养基?(普通琼脂培养基)

38、洁净厂房内沉降菌和尘埃粒子数检测周期?

39、成品退货的处理程序?[核对品名、批号、规格、数量,包装是否完好,特别是已拆包的零散包装要逐一核对,防止其它药物混入其中→放入退货区→填写请验单→质量管理部进行检验→合格的转入合格区,正常销售;不合格的按质量管理部的规定进行处理(可以返工的返工,原批号不变,不能返工的进行销毁,填写销毁记录)]

40、称样量为多少时应使用十万分之一天平?(50mg 以下)

41、维修人员进入洁净室时,维修工具如何进入?

维修人员应按照人员进入洁净区的更衣程序,经过严格更衣和消毒后进行洁净区;维修工具应经过消毒灭菌后经过物料传递窗传递进来。

42、三更的程序:

- 一更:换鞋→洗手→脱衣→穿衣(白大褂)→洗手;
- 二更:换鞋→脱衣(白大褂)→穿衣(10 万级洁净服)→消毒(可以不洗手,但必须消毒);
- 三更:换鞋→不脱二更服(10 万级洁净服)→直接穿三更服(万级洁净服)

43、阴凉的含义是指什么?(20℃以下,避免阳光直射)。

44、生产企业哪些检验项目可以委托检验?

除动物实验、中药材的重金属和农药残留检测外,企业应具备与所生产产品、拟生产产品及主要原料的全项质量检验的仪器设备,不得委托其他单位(企业)进行产品质量检验。

45、质量管理部门的职责和权限有哪些?

46、精滤设施虽然是密封的,但为什么必须安装在万级洁净区内?

因为每生产一批兽药,精滤滤膜必须要拆卸清洗,在十万级内进行拆卸、安装,其洁净度不能保证其不被污染。

47、水针浓配初滤滤膜、稀配精滤和终端过滤滤膜孔径分别是多少？滤膜一般是什么材质？

（分别为 0.8 $\mu$  m、0.45 $\mu$  m、0.22 $\mu$  m）

初滤：一般为筒式钛金砂芯棒过滤器（除炭）

精滤：一般为醋酸纤维与硝酸纤维组成的混合纤维膜，为板框过滤器。

终端过滤：一般为聚乙烯滤芯过滤器。

48、清场合格证由谁发放？（QA 管理人员）

49、设备档案的内容包括哪些？

包括：设备图纸、合格证、使用说明书、开箱记录单、安装图纸、购买合同、计量检定合格证、操作规程、维修保养记录等。

50、人员档案内容包括哪些？

包括：员工登记表、身份证复印件、学历复印件、职称复印件、健康体检表、培训记录和考试试卷、企业聘用合同等。

51、退货产品经验合格，但离该产品的有效期非常接近（三个月），应如何处理？

在保证合格的前提下，应按以下三个原则处理：（1）就近销售的原则；（2）定点销售的原则；（3）随时跟踪的原则。最好直接销售到用户使用。避免在运输途中耽误时间，使产品超过了有效期。

52、进入洁净区人员超过规定人数怎么办？

（1）特殊情况要经过生产部批准（如 GMP 检查等）

（2）制定进入洁净区人员的有关规定

（3）在洁净服的数量准备上予以限制

（4）电话及时上报有关部门

（5）维修设备时，生产人员退出车间

53、水针管道消毒灭菌问题

不锈钢管：用 2%双氧水或 75%乙醇消毒；每三天用纯蒸汽灭菌一次；

塑料管：用 0.5%的来苏儿消毒，纯蒸汽消毒。

54、消毒与灭菌的区别？

消毒：消毒是用化学消毒剂使微生物失去活性；

灭菌：灭菌是采用化学[0]或物理的方法（蒸汽）杀灭微生物，包括芽孢和荚膜。

55、如何进行工艺查证？

QA 人员按工艺规程的规定检查每道工序操作是否按照工艺规程进行生产。

56、混合岗位人员严格按照工艺规程混合完毕后，填写了操作记录和物料交接单，然后将物料送到包装间。这样操作对吗？为什么？

不对，混合岗位人员应先填写请验单，经化验合格后，才能将物料送入下道工序。

57、设备经过大修后，经过调试合格后，就投入生产。允许吗？

不允许，应进行再验证后投入使用。

58、标称你公司某个产品被公布抽检不合格，而留样检测是合格的，如何处理？

（1）核对是否假冒产品；

（2）检查本公司化验方法是否有误；

（3）检查生产工艺是否存在问题；

(4) 经销商储存条件是否符合要求。

(5) 确系本公司产品质量问题，应立即按照产品收回程序，将本批产品予以收回，如果涉及相邻批号的产品，应同时收回。

(6) 如果是重大质量事故，由质量管理部门向市畜牧兽药行政管理部门书面报告。

59、什么是兽药的不良反应？

不良反应:是指兽药在按使用说明书的正常用法、用量情况下，出现与用药目的无关的意外或有害反应的，包括致癌、致畸、致突变、过敏等反应。不包括因用药不当引起的有害反应。

60、标定滴定液的相对偏差范围是多少？

每个样品应做四个平行实验，每个样品之间的相对平均偏差就小于或等于0.15%；复标人与标定人之间的相对偏差应小于或等于0.1%。

61、批生产记录包括哪些内容？

- 1、生产指令单
  - 2、配制指令单
  - 3、各环节前清场合格证（正本在本批记录内，副本在下批记录内）
  - 4、各环节清场核查表
  - 5、各环节岗位操作记录（配料、混合等）
  - 6、领料单
  - 7、原、辅材料检验报告单、合格证
  - 8、生产前检查记录单
  - 9、中间体检验报告单、合格证
  - 10、各工序交接单
  - 11、包装指令单
  - 12、包装物样张
  - 13、包材备料记录
  - 14、包材领料单
  - 15、包装岗位操作记录
  - 16、多余包装退库、销毁记录
  - 17、装箱记录
  - 18、批包装记录
  - 19、成品检验的报告单、合格证
  - 20、各工序后清场记录、合格证（正本）
  - 21、设备清洗记录、核查表
  - 22、生产工艺控制要点
  - 23、生产工艺查证记录
  - 24、物料及包材平衡审核单
  - 25、成品放行审核单
  - 26、成品入库单
- 62、批检验记录包括的内容？

1、批检验记录封面（包括企业名称、编码、产品通用名、商品名、规格、批号、本批数量、剂型、生产班组、整理人、整理日期等）

2、批检验记录审核单（包括产品通用名、商品名、批号、各项检验记录审核结果、异常情况及处理、总结论、审核人、批准人、审核日期等）<sup>[1]</sup>