

- GMP实施与管理
 - 实用中药
 - 实用方剂与中成药
 - 有机化学
 - 药事法规(第2版)
 - 药用基础化学技术
 - 药用仪器分析技术
 - 药用植物鉴别技术
 - 药品市场营销技术(第2版)
 - 医药企业管理
 - 医药市场调查技术
 - 医药电子商务实务(第2版)
- 中药药理
- 中医基础概要
- 中药炮制技术
- 中药调剂技术
- 中药化学实用技术(第2版)
- 中药材采收加工技术
- 中药制药设备应用技术
- 中药专业综合实训工作页



GMP 实施与管理

罗文华
翟铁伟 / 主编

江苏教育出版社
凤凰职教



“十四五”职业教育国家规划教材



GMP

GMP SHISHI YU GUANLI

实施与管理

罗文华 翟铁伟 / 主编



“十四五”职业教育国家规划教材

GMP 实施与管理

主 编 罗文华 翟铁伟

副主编 林素静 王明军 屠 冰

编 者 (以姓氏笔画为序)

王明军(山西药科职业学院)

王艳艳(江苏省连云港中医高等职业技术学校)

邓雪萍(清远职业技术学院)

危 媚(福建生物工程职业技术学院)

庄月娥(泉州医学高等专科学校)

刘 然(深圳职业技术学院)

许小敏(多大智慧科技(浙江)有限公司)

阮 景(浙江医药高等专科学校)

张永秉(浙江医药高等专科学校)

林素静(深圳职业技术学院)

罗文华(浙江医药高等专科学校)

柳 飞(浙江医院高等专科学校)

曹 悦(北京卫生职业学院)

屠 冰(浙江医药高等专科学校)

韩亚超(阜阳职业技术学院)

程 锦(江苏医药职业学院)

翟铁伟(国家药品监督管理局食品药品审核查验中心)



扫一扫,获取更多资源

 江苏教育出版社  凤凰职教

图书在版编目(CIP)数据

GMP 实施与管理 / 罗文华, 翟铁伟主编. —南京: 江苏教育出版社, 2012. 8(2024. 7 重印)

ISBN 978 - 7 - 5499 - 1771 - 6

I. ①G… II. ①罗…②翟… III. ①制药工业-质量管理-中国-高等职业教育-教材 IV. ①F426.7

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 086557 号

“十四五”职业教育国家规划教材
书 名 **GMP 实施与管理**

主 编 罗文华 翟铁伟
责任编辑 王 颖 杨小军
出版发行 江苏教育出版社
地 址 南京市湖南路 1 号 A 楼, 邮编: 210009
出 品 江苏凤凰职业教育图书有限公司
网 址 <http://www.fhmooc.com>
排 版 江苏凤凰制版有限公司
印 刷 三河市骏杰印刷有限公司
厂 址 河北省廊坊市三河市杨庄镇付辛村, 邮编: 065200
电 话 0316 - 3662258
开 本 787 毫米×1 092 毫米 1/16
印 张 29
版 次 2012 年 8 月第 1 版 2024 年 7 月第 11 次印刷
标准书号 ISBN 978 - 7 - 5499 - 1771 - 6
定 价 59.80 元
批发电话 025 - 83677909
盗版举报 025 - 83658893

如发现质量问题, 请联系我们。

【内容质量】电话: 025 - 83658873 邮箱: sunyi@ppm.cn

【印装质量】电话: 025 - 83677905

“十四五”职业教育国家规划教材

编委会

主任委员

郭素华

副主任委员

马爱霞	李 铭	王义祁	张钦德
龙全江	马维平	徐宜兵	罗文华
冷晓红	田铁辉	李继武	傅永红

编委会成员(以姓氏笔画排序)

马爱霞	马维平	王义祁	王文
王振华	王峰祥	毛小明	龙全江
田铁辉	白锦表	刘耀武	李 铭
冷晓红	汪立亮	张建平	张 威
张钦德	林美珍	林瑾文	罗文华
周建庆	俞晨秀	徐宜兵	郭素华
傅永红	简冬明	魏增余	

秘书组

王二丽 杨小军

内容简介



本教材以生产某一剂型规模合格药品的全过程为主线,以影响药品生产质量的人员与机构、物料、厂房设施与设备、生产过程管理、质量保证和控制等关键因素为主要内容进行合理编排。在结构安排上,教材贯彻“项目导向、任务驱动”的教学设计理念,以项目、任务划分教学单元,以【案例导入】思考,以【法条呈现】正文内容,以【关键风险点举例】提出关键控制点、以【实施与管理】安排项目任务,以【目标检测】完成项目考核。

本教材是普通高等学校高职高专学生《GMP 实施与管理》、《药品生产质量管理》、《GMP 管理技术》、《GMP 认证管理》等课程的通用教材。教材主要适用于化学制药、药物制剂、生物制药、中药制药、食品药品监督管理、药学、中药学等涉药专业有关课程的教学,也可供相关人员参考。

序 言

医药关系人民群众的生命健康,党和国家高度重视。目前我国正在积极推进医药卫生体制改革,力争用几年时间基本建成覆盖全国城乡的基本医疗卫生制度,初步实现人人享有基本医疗卫生服务的目标。培养各层次的医药类的人才显得急剧紧迫。

高职高专层次的教育是我国高等医学教育体系的重要组成部分,重在培养懂理论的技能型人才。近年来药学类的高职高专教育取得了长足发展,教学改革也取得明显成绩,但各专业的课程体系及教学内容尚存在许多问题,如课程设置欠合理,教学内容更新缓慢,教学手段落后。当前高职高专的教育逐渐重视内涵建设,这些都成为制约我们事业发展的重要障碍。而建设一批体现全新教学改革成果、配合现代教学手段的精品教材是破解这些障碍的一个重要方面。为此,作为教育部重要职业教育教材出版基地的凤凰出版传媒集团职业教育出版中心组织策划了一套药学中药学相关专业高职高专十二五规划教材,同时也是高职高专国家精品课程建设成果配套教材。这套教材以中药专业为切入点,发散性地开发了药学、药品营销、制药等相关专业的核心课程。细读之下,这些教材特色鲜明,我觉得十分适合当下的高职高专医药卫生类的教材的开发方向。

(一) 汇聚精品课程

本套教材以精品课程为抓手,首批推出的 22 个分册,来自国家级精品课程的有 5 门,省级精品课程的 2 门,校级精品课程的 5 门。这些教材作为精品课程的配套教材,是精品课程建设成果的重要体现,特别是国家级精品课程,对全国的相关课程都具有示范和借鉴的作用。

(二) 教学名师主笔

编者的教研水平会直接影响到教材的水平。所幸本系列教材在全国范围遴选的高水平的主编,来自 17 所医药高职高专院校,均具有副高以上职称,其中教授 9 人,博导 1 人,硕导 5 人。对于高职高专层

次的教材编写,能够聚集如此高水平的作者队伍实属不易。

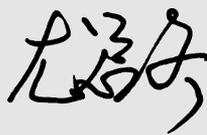
(三) 对接职业技能考试,对接岗位需求

本套教材的编者不仅有来自教学一线的老师,也有来自企业的工程技术人员,同时医药行政部门和科研单位的人员也有参与,编者们在讨论人才培养目标的基础上设计教材的内容,使得教材能够很好地对接职业技能考试,对接岗位需求。

(四) 配套教学资源丰富

为了满足多种教学手段的需要,出版单位着力打造立体化的教材体系。本系列教材均配备丰富的电子课件、电子教案、授课录像、习题库等多媒体教学资源,可从凤凰职教网 [www. ppve. cn](http://www.ppve.cn) 免费下载。

专业教材建设是个艰辛的过程,要编写优秀的精品教材,编者们付出的要更多,其所获得与辛苦付出不相称。然而,医药专业教育的发展需要有人做出牺牲,需要更多的人做出贡献,我也乐为之序。



2012年5月于中国药科大学

尤启冬,教授,博士,博士生导师,国家级教学名师,中国药科大学药学院院长。同时兼任中国药学会理事,中国药学会药物化学专业委员会副主任委员;江苏省药学会副秘书长等学术职务。任《药学学报》副主编、《中国药物化学》等9本杂志的常务编委、编委等职。

前 言

GMP 自诞生以来,经过五十多年的发展和实践,业已成为世界各国制药行业通行的准入标准,也是我国药品生产企业在进行药品生产和质量控制过程中必须遵循的基本法则,它对于制药企业在生产过程中防止污染、交叉污染、混淆和差错的发生,提高生产效率,确保药品的生产质量发挥了关键的作用。

我国 GMP 自 1999 年强制全面推行以来,对遏制药品生产的低水平重复建设、促进制药行业的健康发展和提升我国药品生产质量发挥了重要作用。GMP 作为药品生产质量规范,本质上要求与时俱进。历经几十年的发展,我国最新版 GMP(2010 年修订)相对于前版 GMP 在理念和要求上有了较大的改进,借鉴了欧盟 GMP、CGMP 等先进 GMP 的做法,基本与国际接轨,已经从强调药品生产的“符合性”上升到强调药品生产的“有效性”。从根本上说,GMP 是在风险管理理念的引领下,以全面质量管理理论为指导,以建立完善的药品生产质量保证体系为核心,并保证该体系正常运行的规范性文件。而 GMP 的实施必须遵循“有章可循、严格执行、有据可查”的基本思路,但 GMP 的实施同时又是一个不断创新、改进、完善质量体系的过程。

本教材旨在从培养受训者药品质量风险管理意识、训练 GMP 实施思路和技能的角度,以全面质量管理理论为指导,遵循 PDCA 质量改进方法,针对我国最新版 GMP 的具体规定,结合我国 GMP 实施与管理中的实际问题,紧紧围绕影响药品生产质量的主要因素,主要以项目和任务的形式对学生就如何实施 GMP 和进行认证管理进行全面训练。高职高专以“理论够用,注重技能”的高素质技能型人才培养目标与 GMP 系统全面性之间的矛盾,必然要求我们必须抓住 GMP 的核心要素,在训练学生 GMP 实施和管理技能的同时,十分注重思维和方法能力的培养,尽量做到“举一反三”。

本教材是普通高等学校高职高专学生《GMP 实施与管理》、《药品生产质量管理》、《GMP 管理技术》、《GMP 认证管理》等课程的通用教材。教材主要适用于化学制药、药物制剂、生物制药、中药制药、食品药品监督管理、药学、中药学等涉药专业有关课程的教学。本教材是《药物制剂》国家级专业教学资源库子项目《GMP 实施与管理》的建设成果,也是宁波



市生物医药基地项目“基于工作过程的《药品生产质量管理》课程建设”和宁波市服务型重点专业群“医药产销”子项目《药品生产质量管理》课程建设的成果之一。

本教材遵循教材是课程教学目标实现的载体的设计逻辑,因此本教材在内容的选取和体例的设计上源于相关课程(如药品生产质量管理、GMP 实施与管理、GMP 认证管理等)的教学目标和教学设计,主要根据我国现行 GMP 及其评定检查标准,紧紧围绕共同的教学目标如“树立药品质量风险意识、掌握 GMP 实施与管理技能、培养 GMP 管理的团队精神和务实态度”等展开。

教材设计以生产某一剂型规模合格药品的全过程为主线,以影响药品生产质量的人员与机构、物料、厂房设施与设备、生产过程管理、质量保证和控制等关键因素为主要内容进行合理编排。本教材主要内容充分考虑课程内容与职业标准对接、教学过程与工作过程对接、职业教育与终身教育对接、专业与产业对接的需要,着眼于学生专业群和就业岗位群的实际需要。在结构安排上,教材贯彻“项目导向、任务驱动”的教学设计理念,以项目、任务划分教学单元,以【案例导入】思考,以【法条呈现】正文内容,以【关键风险点举例】提出关键控制点、以【实施与管理】安排项目任务,以【目标检测】完成项目考核。

本教材的编写人员中如罗文华、翟铁伟、杨亚勇、王明军、何小荣等编委均为既具有丰富的制药企业生产质量管理经验又具有丰富的 GMP 教学经历的“双师型”教师,而翟铁伟编委现仍在国家食品药品监督管理局认证中心工作,承担着国家 GMP 检查员的培训工作,冯定军编委担任制药企业质量授权人,等等。正是这种复合型的编写团队,使得我们能比较容易把握 GMP 的核心,也使本书能与制药企业的 GMP 实际联系得更紧密。

我们团队所有成员在编写过程中团结奉献,密切沟通,凝心聚力,付出了大量心血和艰苦劳动。具体编写与审校分工如下(按照内容先后为序):

项目一: GMP 实施与管理理论准备(罗文华、王青宇、李伟);项目二: 机构与文件系统管理(程锦、许嵘、王明军);项目三: 厂房设施与设备管理(魏增余、何小荣、罗文华);项目四: 质量控制实验室管理(王明军、宋明、程锦);项目五: 确认与验证管理(何小荣、江莹、罗文华);项目六: 生产全过程管理(危媚、张幸生、林素静);项目七: 质量保证与质量控制(冯定军、宋明、丁静、杨亚勇);项目八: 委托生产与委托检验(丁静、韩亚超);项目九: GMP 认证管理(杨亚勇、邓雪萍);附录(江莹、何小荣、罗文华)。

本教材在编写的过程中参考了大量的文献资料和得到多家制药企业的支持,特别是得到凤凰出版传媒集团杨小军先生自始至终的帮助,在此一并致谢。

由于编写时间较为仓促和编者的能力限制,教材中的疏漏、谬误,以及未能发现的文字错误在所难免,恳请各院校师生、读者和医药界同仁不吝指正!

罗文华

2012 年 6 月

目 录

项目一 GMP 实施与管理理论准备	1
任务一 GMP 概述	1
任务二 领会 GMP 质量管理的基本要求	8
任务三 掌握风险管理及工具的应用	14
任务四 掌握 GMP 实施与管理的思维和方法	26
项目二 机构与文件系统管理	36
任务一 生产工艺流程	37
任务二 机构建立与关键人员职责分配	48
任务三 文件系统设计与管理	56
任务四 人员培训与考核管理	75
任务五 人员卫生管理	82
项目三 厂房设施与设备管理	88
任务一 了解制药企业厂址选择与厂房布局及装修	89
任务二 掌握 GMP 关于制药设备管理基本要求	97
任务三 空气净化系统与管理	112
任务四 熟悉工艺用水制备系统设计与管理	122
项目四 质量控制实验室管理	132
任务一 质量控制实验室设计与仪器设备配备	134
任务二 实验室组织及人员管理	141
任务三 实验室样品与试剂试药管理	146



任务四 取样、留样与检验过程管理	154
项目五 确认与验证管理	187
任务一 确认与验证的重要性及与 GMP 之间的关系	188
任务二 厂房、设施和设备确认	201
任务三 检验方法验证	206
任务四 生产工艺验证	211
任务五 清洁验证	217
任务六 计算机系统验证	223
项目六 生产全过程管理	232
任务一 物料供应商的评估与批准	234
任务二 物料采购与入库	239
任务三 生产过程管理	245
项目七 质量保证与质量控制	255
任务一 物料和产品放行	255
任务二 偏差处理	264
任务三 变更控制	274
任务四 纠正措施和预防措施	286
任务五 投诉与不良反应报告	292
任务六 持续稳定性考察	297
任务七 产品发运控制	301
任务八 产品召回	307
项目八 委托生产与委托检验	319
任务一 委托生产	321
任务二 委托检验	336
项目九 GMP 认证管理	347
任务一 自检组织与管理	349
任务二 GMP 认证的材料准备与申报	362
任务三 GMP 认证的现场检查应对	375



附录 药品生产质量管理规范(2010年修订)	390
附 1 无菌药品	419
附 2 原料药	429
附 3 生物制品	436
附 4 血液制品	440
附 5 中药制剂	443
附 6 术语	447
参考文献	450

项目一

GMP实施与管理理论准备

学习目标

- 能够追溯 GMP 的起源和充分理解实施 GMP 的必要性。
- 能够叙述和解释 GMP 管理的基本要求。
- 能够理解 GMP 是基于风险分析基础上的管理。
- 掌握 GMP 实施精髓和管理方法。
- 会运用 1~2 种风险管理工具解决简单问题。
- 深切体会药品质量生死攸关。
- 牢固树立药品质量是设计和生产出来的理念。

任务一 GMP 概述

案例导入

某制药企业生产中药双黄连口服液,一批药品因为质量问题被退回。厂长找到质检员,认为这批药品之所以出现不合格是质检员没有把好关,对其进行批评、处罚并停职。

思考:

1. 请问厂长处理该质检员是否合理?
2. 该批药品质量出现问题的主要原因是什么?
3. 药品质量的控制是否可以通过加强检验来有效控制?

一、GMP 产生和发展

(一) GMP 的起源

人类社会经历了多次药物灾难,20 世纪 60 年代发生了震惊世界的“反应停”事件。1957 年,西德制药商研制 Thalidomide(反应停,沙利度胺,酞胺哌啶酮),当时认为是一种温和的药物,用于妊娠止吐有很好的效果,作为非处方用安眠药上市。后来发现其严重的不良反应,导致“海豹胎”,同时又有心脏和胃肠道的畸形,这样的畸婴死亡率占 50%。当时,反应停已经在市场上流通了六年,它不但未经过严格的临床试验,而且生产反应停的前联邦德国格仑蓝苏药厂曾隐瞒了已收到的有关该药毒性反应的一百多例报告。日本到 1963 年才停止使用该药。



美国是少数几个幸免此灾难的国家之一。原因是当时的美国 FDA 负责审查新药的一位官员 Frances Kelsey, 要求药厂对药品的安全性进行进一步的确认。使得该药品在美国的批准得到延迟, 美国只有前期发的试用药品造成了几例畸胎的报告病例。Frances Kelsey 在 1962 年荣获肯尼迪总统颁发的“联邦杰出公务员奖”。

但此事依然在美国敲起了警钟, 引起公众对药品监督和法规的普遍重视, 促使国会于 1962 年对《食品、药品和化妆品法案》(1938 年) 进行了修订。1962 年美国《食品、药品和化妆品法》的修正案, 对药品生产企业提出了如下三方面的要求:

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(Good Manufacturing Practice, 简称 GMP)。

按照修正案的要求, 美国食品与药物管理局(Food and Drug Administration, FDA) 于 1963 年颁布了世界上第一部《药品生产质量规范》(GMP)。

(二) 国外 GMP 发展进程

GMP 最初是由美国坦普尔大学 6 名教授编写制定的, 经 FDA 官员多次讨论修改。在美国, GMP 的实施赋予药品质量以新的概念, 药品不仅应检验合格, 其生产全过程也必须保证符合 GMP 的要求。1969 年, 第 22 届世界卫生大会讨论通过了 WHO 的 GMP 条文, 要求出口药品必须按药品 GMP 要求进行, 定期监督检查及出具符合药品 GMP 要求的证明, 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)。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。1975 年 11 月, WHO 正式颁布 GMP; 1977 年, 第 28 届世界卫生大会上, WHO 再次向成员国推荐 GMP, 并确定为 WHO 的法规, GMP 经过修订后, 收载于《世界卫生组织正式记录》第 226 号附件 12 中; 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。1971 年, 英国制订了《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。1988 年, 东南亚国家联盟也制订了自己的 GMP, 作为东南亚联盟各国实施 GMP 的文本。

五十年的发展, GMP 不断注入新的理念和内容。现在, GMP 已成为国际药品生产质量管理的通用制度, 目前全世界已有 100 多个国家和地区实行了 GMP 制度, 并在执行的过程中不断加以修改和完善, 制订出了各种指导原则和各项实施细则。GMP 的诞生是制药工业史上的一块里程碑, 它标志着制药业全面质量管理的开始。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, 是当今国际上通行的药品生产和质量管理的基本准则。



(三) 中国 GMP 发展进程

我国提出在制药企业中推行 GMP 是在上世纪八十年代初,比最早提出 GMP 的美国,迟了二十年。

1982 年中国医药工业公司参照一些先进国家的 GMP 制订了《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),经原国家医药管理局审查后,正式颁布在全国推行。

1988 年,根据《药品管理法》,国家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,原国家医药管理局成立了推行 GMP、GSP 委员会,协助国家医药管理局,负责组织医药行业实施 GMP、GSP 工作。

1992 年,国家卫生部又对《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,原国家医药管理局制订了我国实施 GMP 的八年规划(1993 年至 2000 年)。提出“总体规划,分步实施”的原则,按剂型的先后,在规划的年限内,达到 GMP 的要求。

1995 年,经国家技术监督局批准,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 年原国家医药管理局分别制订了《粉针剂实施 GMP 指南》、《大容量注射液实施 GMP 指南》、《原料药实施 GMP 指南》和《片剂、硬胶囊剂、颗粒剂实施 GMP 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。

药品监督管理局于 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。2001 年,《药品管理法》的实施,确定了 GMP 的作为法律规范的强制性。

随着法律强制性要求的出台,国家药监局也给出了通过 GMP 要求的缓冲期限。国家药监局要求所有生产原料药、中药、化学制剂的药品生产企业都必须在 2004 年 7 月 1 日前通过 GMP 的认证,否则取消生产资格。新开办药品生产企业,在筹建工作完成后,要按照《药品管理法》和 GMP 中的有关要求组织验收,验收合格的,发给《药品生产许可证》。自 2006 年 1 月 1 日起,所有按药品管理的体外生物诊断试剂生产企业必须在符合 GMP 的条件下生产;自 2007 年 1 月 1 日起,所有医用气体生产企业必须在符合 GMP 的条件下生产;自 2008 年 1 月 1 日起,所有中药饮片生产企业必须在符合 GMP 的条件下生产。届时没有达到 GMP 要求并取得 GMP 证书的企业一律停产。

2011 年 2 月,历经 5 年修订、两次公开征求意见的《药品生产质量管理规范》发布,于 2011 年 3 月 1 日起施行。新版 GMP 以欧盟 GMP 为蓝本,参考了 WHO、美国、日本的 GMP,并结合我国药品生产的实际情况,在多方听取意见的基础上制定的。新版 GMP 共 14 章,313 条,比 98 版的 GMP 14 章 88 条,增加近 4 倍。



二、GMP 的类型和特点

(一) GMP 的四大类型

1. 国际组织制定的 GMP

世界卫生组织(WHO)颁布的《GMP》(1991 年)。

2. 地区性制定的 GMP

欧洲共同体颁布的《GMP》、东南亚国家联盟颁布的《GMP》。

3. 各个国家的 GMP

中华人民共和国国家食品药品监督管理局颁布的《药品生产质量管理规范》(2010 修订)、美国 FDA 颁布的《cGMP》(现行 GMP)、英国《GMP》、加拿大《GMP》、日本厚生省颁布的《GMP》等。

4. 行业组织制定的 GMP

中国医药工业公司的《GMP》、英国制药联合会制定的《GMP》等。

除此之外,其他行业的 GMP: 化妆品 GMP, 食品 GMP, 医疗器械 GMP 等。

(二) GMP 的特点

“GMP”是英文 Good Manufacturing Practice 的缩写,直译为“优良的生产规范”,在我国通称为“药品生产质量管理规范”。GMP 是加强药品生产管理,保证药品质量的科学的、系统的、有效的管理规范,是把发生差错事故、混药、各类污染的可能性降到最低程度所规定的必要条件和最基本最可靠的办法,是保障人们用药安全有效的可靠措施。GMP 是药品生产过程质量管理实践中总结、抽象、升华出来的规范化的条款。这些条款、规范主要有四个特点:

(1) 目标性。GMP 的条款仅指明了要求的目标,而没有列出达到这些目标的方法。各企业结合自己的生产实际制定出各种文件、制度、方法,才能保证 GMP 的实施。

(2) 时效性。对目前有法定效力或者约束力的,成为现行 GMP。新版 GMP 颁布后,旧版 GMP 即废止。

(3) 强制性。开办药品生产企业,药品生产企业新建药品生产车间或者新增生产剂型的,必须通过 GMP,并接受药监部门的监督管理。《药品管理法》中第七十九条规定,药品的生产企业未按照规定实施《药品生产质量管理规范》的,给予警告,责令限期改正;逾期不改正的,责令停产、停业整顿,并处五千元以上二万元以下的罚款;情节严重的,吊销《药品生产许可证》。从法律上确立了 GMP 的强制性。

(4) 全程性。GMP 强调生产过程的全面质量管理。这也是全面质量管理理论在 GMP 中的体现。强调以预防为主的事先控制准则以及全过程的管理。凡能引起药品质量的因素,均严格管理,强调生产流程的检查与防范紧密结合,且以防范为主要手段。

三、GMP 的管理理念、方法、框架

(一) GMP 的管理理念

药品质量是第一的,药品质量形成于生产过程,而药品的质量检验具有破坏性(经检验的药品不能再使用),这是一种事后控制的方法,因此,实现药品高质量的关键在于生产过程



中的控制与预防措施。

GMP 的中心指导思想是：任何药品的质量形成是生产出来的，而不是检验出来的。因此，必须对影响药品生产质量的因素加以管理。

GMP 的原则是一切按科学办，一切都要写下来，一切都得有人签字负责。

(二) GMP 的方法

1. 标准化

GMP 以统一规定为全部内容，这些统一规定即标准，生产全过程按此标准执行，按此标准检查，即标准化；GMP 通过生产全过程的标准化控制影响产品质量的因素。

2. 科学验证

对统一规定的标准进行科学验证，利用通过验证的标准来控制产品质量。

(三) GMP 框架

(1) 从专业性管理的角度，可以把 GMP 分为两大方面。

① 质量控制系统(quality control)：对原材料、中间品、产品的系统质量控制；质量管理的一部分，致力于满足质量要求。

② 质量保证系统(quality assurance)：对影响药品质量的，生产过程中易产生人为差错和污染等问题进行系统的严格管理，以保证药品质量。致力于提供质量要求会得到满足的信任。

(2) 从生产质量管理系统的角度，GMP 主要框架如图 1-1 所示。

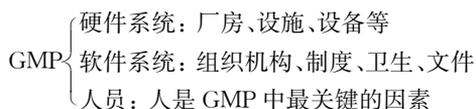


图 1-1 GMP 框架

(四) GMP 的三大目标要素

(1) 将人为的差错控制在最低的限度。加强管理，比如质量管理部门和生产管理部门相互督促检查；在各生产工序，对用于生产的运送容器、主要机械，要标明正在生产的药品名称、规格、批号等状态标志；整理和保管好记录(一般按产品有效期终止后 1 年，未规定有效期的药品应保存 3 年等)。

(2) 防止对药品的污染和产品质量下降。防止不同药物或其成分之间发生混杂；防止由其他药物或其他物质带来的交叉污染；防止差错与计量传递和信息传递失真；防止任意操作及不执行标准与低限投料等违章违法事故发生等。

(3) 建立健全企业的质量管理体系，确保药品 GMP 的有效实施，以生产出高质量的药品。

四、GMP 的发展趋势

GMP 的发展将随着社会的发展，科技的进步，质量观念的更新而不断的创新和持续改进，从目前国际上推行和实施 GMP 情况来看，有如下趋势：

1. 风险控制原则

美国 GMP 改革新动向的重要特点之一就是风险控制的原则引入到药品质量管理之



中,运用一种以风险为基础的方法进行药品的生产检查。风险控制是一个过程,通过它来做出决定,并采取防御措施以减少或消除不可接受的风险。通过合理地评估潜在风险,将资源的分配与风险的大小相匹配。在药品生产中进行风险控制,可以更好地判断药品生产过程的稳定程度并预见生产过程中可能存在的风险,从而判断可能发生的突发事件,并采取相应措施避免其发生或降低其危害程度。依据风险率的大小确定不同的检查方法,对风险大的药品生产加强监督,而对风险小的药品生产则降低检查强度。我国 2010 修订版 GMP 已经将风险控制作为生产质量管理的内容加以规定,明确了一切管理均应建立在风险分析的基础上。

2. 质量源于设计

在 20 世纪,质量管理的发展历程经历了质量检验、统计质量控制和全面质量管理三个阶段。从质量管理理论的发展轨迹,我们可以观察到,随着经济的发展和社会的进步,质量理念也在不断地演变;20 世纪 40 年代的符合性质量概念,到了 20 世纪 60 年代,就发展为适用性质量概念。这一概念认为,质量是“产品在使用时能够成功满足用户需要的程度”,质量涉及设计开发、制造、销售、服务等过程,形成了广义的质量概念。从“符合性”到“适用性”,反映了人们对质量的认识过程中,已经开始把顾客需求放在首要位置。通过满足顾客潜在需求使新产品或服务达到意想不到的新质量。质量源于设计,优质的产品首先是设计出来的,然后才是生产出来的。在产品的设计和开发阶段,必须首先识别顾客的需求和期望,并以此为中心,使之成为质量保证工作的前提,然后,完善开发和设计过程,将设计和开发、生产质量管理、销售等过程综合成一个完整的系统,形成系统的质量保证能力,满足顾客的需求和期望,才能最终实现组织的质量方针和质量目标。而药品的设计和开发过程,也可通过验证管理活动进行完善,验证活动中的预确认(或设计确认)在这项工作中起着非常重要的作用。

3. 质量体系的要求

根据国际通行的规则,GMP 是由一国政府颁布的、药品生产企业必须达到的药品生产质量管理体系标准,具有较强的专属性和强制性。质量体系的要求是适合各种组织建立和实施质量管理体系的要求,具有相当的普遍性和原则性。将质量体系的要求有效地融合到 GMP 中,进一步确保质量管理体系有效和高效地运行。如质量管理文件按纵向分为质量手册、质量方针和质量目标、程序文件、作业指导文件和记录。质量手册是企业的质量总纲,也是质量管理的指南,亦可用于对外交流。质量方针和质量目标是质量管理贯彻和努力的目标,是第一层次文件;程序文件为第二层次文件,主要规定统一完成活动或过程的信息的文件,以保证一致性,它不受人员尤其是管理者主观因素的影响;作业指导文件和记录则是第三层次的文件,主要满足具体岗位操作和产品追溯的需要,以及提供客观证据。整个质量管理文件和系统条理清晰,立体感强,既能满足企业内部质量管理体系运行的需要,又能按照文件的受控程度进行对外交流。

五、GMP 制度的意义

药品生产是一门十分复杂的科学,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,都可能导致药品生产不符合质量要求,也就是



有可能生产出劣质药品。制药企业实施 GMP 的目的,就是要把 GMP 的原则要求变成具体的操作过程,运用相关科学理论和技术手段,对生产中影响药品质量的各种因素进行具体的控制,以确保药品质量万无一失。自 GMP 诞生 40 多年的实践证明,GMP 确实是一套行之有效的科学化、系统化的管理制度,是保证药品质量和用药安全有效的可靠措施,具有重大的意义:

第一,加速了制药工业标准化的进程。GMP 提供了一套药品生产所必需遵循的标准组合,为药品生产企业提供法定的标准要求,为监督检查人员提供检查标准,也为建立国际标准提供基础,有利于促进药品的国际流通。

第二,加强了药品监督管理的法制化。药品质量是企业生存、发展、壮大的根本,是企业的生命。药品质量不仅关系着患者的生命,也关系着药品生产企业的生命。GMP 正是适应保证药品生产质量管理的需要而产生的。实施 GMP 及其认证工作是国家依法对药品生产企业和药品实施药品 GMP 监督检查并取得认可的一种制度,是政府强化药品生产企业监督管理的重要内容。

第三,促进了药品质量管理的规范化、科学化。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。GMP 是确保药品质量稳定性、安全性和有效性的一种科学的先进的管理手段。

对我国而言,实施 GMP 还有遏制药品生产低水平重复建设,提高我国制药行业整体竞争力的重要作用。

目标检测

一、A 型题

1. 在我国 GMP 全称是 ()
 - A. 优良生产管理规范
 - B. 药品生产管理规范
 - C. 药品质量管理规范
 - D. 药品生产质量管理规范
2. 以下说法正确的是 ()
 - A. 药品的质量可以通过严格的检验得到保证
 - B. 药品的质量只有通过生产全过程的管理才能得到保证
 - C. 经检验合格的药品一定不会有质量问题
 - D. 只要把好检验关,药品质量就有保证

二、B 型题

- A. 1964 年 B. 1982 年 C. 1988 年 D. 2010 年
3. 我国现行 GMP 是_____颁布的 ()
4. 世界第一部 GMP 是_____年由美国 FDA 颁布 ()
5. 我国第一部具有法律效力的 GMP _____颁布 ()

三、X 型题

6. 我国现行 GMP 的特点 ()
 - A. 强制性
 - B. 时效性
 - C. 目标性
 - D. 全程性
7. 我国现行 GMP 的目标要素有哪些 ()



- A. 将人为的差错控制在最低的限度
- B. 防止对药品的污染和产品质量下降
- C. 建立健全企业的质量管理体系
- D. 对药品生产的全过程进行监控

任务二 领会 GMP 质量管理的基本要求



案例导入

GMP 的内容围绕着“质量”

21 亿美元,这是东芝公司为它出现问题的笔记本电脑诉讼中所赔付的金额。Palm 公司发现它生产的第一款彩屏电子助手有开裂的趋势,它只有给消费者提供替换。位于加拿大的 Patriot 电脑公司得知它在中国生产的电源发生故障时,不得不停止生产。普利司通和凡士通存在缺陷的轮胎被认为会导致赛车发生事故……

质量管理一直是组织作业管理战略的一个重要部分。许多专家认为,如果公司不提高产品质量,它将在全球无法立足。在由《产业周刊》所主持的美国企业年度调查中,大部分的公司和生产管理者认为,以提高产品质量和持之以恒的改进为内容的领先战略,对公司制造优异产品和最终成功有着至关重要的作用。

在制药领域……

一、质量管理概述

(一) 质量概念

1. 质量

质量,英文 Quality,可以理解为品质、特性、品级等。人们常常判断质量标准的尺度为“好”或者“坏”。

ISO9000 族 2000 版对质量的定义为:“一组固有特性满足要求的程度。”特性是指可区分的特征,要求是指明示的、通常隐含的或者必须履行的需求或者期望。该定义中主要包括三个要素:固有特性、要求和满足的程度。

(1) “固有特性”。是具体、特定事物“质量”中“质”的表征。所谓固有,是指该特定事物内在的,不是外加的特性。ISO9000:2000 标准第 3.5.1 条对特性有一个定义,可区分的特征。它可以定性的,也可以定量的。有物理的(机、电、化学、生物)、感官的(味、嗅、触、视、听)、行为的(礼貌、诚实、正直)、时间的(如准时性、可靠性、可用性)、人体工效(生理特性或有关人身安全的)、功能的(如飞机速度)等好多种类。它们都可以用各种指标来表征。以此从质方面来区别其他事物,所以叫“特”性。

(2) “要求”。ISO9000:2000 标准第 3.1.2 条对要求的定义是,明示的、通常隐含的或必须履行的需求或期望。针对产品,可以分顾客的使用要求和组织自己根据顾客要求转化的各种规定的要求。如果转化正确,这些就是内部顾客要求。企业所提供的产品、服务正是因为它们带有能满足顾客使用要求的那些特性才能满足顾客的各种要求。因此,常常说,



“质量是由顾客说了算”。衡量质量只能用这些要求是否达到满足来衡量。也只能由顾客感知他们的要求是否都得到满足来判定顾客是否满意。

(3) “满足的程度”是具体、特定事物“质量”中“量”的确定。第三个要素是把前面两个要素联系起来的结果。具体、特定事物的质量中该事物所具有的固有特性是“质”，满足要求的程度是“量”。于是得到“质量”的概念。相对于把 quality 翻译成“品质”来说，更加确切一些。

2. 质量的内涵与外延

质量的定义在发展中不断延伸。狭义的质量是指产品质量，广义的质量也指某项活动或过程的工作质量。每当谈论质量，人们往往会想到产品的质量，没有注意到过程和质量。由于产品是过程的结果，过程的质量决定了产品的质量。而过程组成了体系。就是说，从系统观点来看，体系的要素是过程，如果过程本身质量好，体系把这些过程再组织得好，也就是体系的结构好，那么，体系就能控制过程，确保过程维持长期处于良好状态了。因此，要想确保产品质量，关键要抓好过程。

(二) 质量管理

1. 质量管理(Quality Management)

ISO9000: 2000 国际标准“323 质量管理”的定义是：“在质量方面指挥和控制组织的协调的活动”。质量管理是管理的一部分。与产品、过程或体系质量有关的活动都是质量管理。质量管理的主要内容是：规定质量方针、目标、职责和程序，并通过建立和保持的相关体系进行过程管理、质量策划、质量控制、质量保证和质量改进使其实施和实现的所有质量职能和活动。

对此定义的内涵注意以下几个要点：

(1) 质量管理是组织的全部管理工作的中心，应由最高管理者领导。

(2) 质量管理应规定：

- ① 质量方针——组织应遵循的质量政策、质量观念和活动准则，以及质量追求和承诺；
- ② 质量目标——产品质量、服务质量等应在一定时期内实现的量化要求；
- ③ 质量职责——与质量有关的各部门、各类人员应遵守的明确规定的质量职责和权限；
- ④ 程序——形成文件的程序是质量管理涉及的过程的控制依据。

(3) 实施质量方针和实现质量目标是开展质量管理的根本目的。

(4) 系统、有效的质量管理应建立和保持的相关体系是质量管理体系。

(5) 质量管理通过质量管理体系进行过程管理、质量策划、质量控制、质量保证和质量改进，确保质量方针、质量职责和形成文件程序的实施和质量目标的实现，满足顾客要求，提高顾客满意度。

(6) 质量管理通过组织的质量管理体系系统、有效地开展，涉及了组织的所有与产品质量直接和间接有关的职能和活动。

(7) 开展质量管理应考虑经济性，在确保质量和改进质量的同时，应使成本适当，实现质量和效益最佳化。

2. 质量管理体系(Quality Management System)

ISO9001: 2005 标准定义为“在质量方面指挥和控制组织的管理体系”，通常包括制定质



量方针、目标以及质量策划、质量控制、质量保证和质量改进等活动。实现质量管理的方针目标,有效地开展各项质量管理活动,必须建立相应的管理体系,这个体系就叫质量管理体系。质量管理体系包括硬件、软件、人员三部分。

3. 质量控制(Quality Control, QC)

质量控制是质量管理的一部分,致力于满足质量要求。质量控制出于企业的自身要求,是质量管理最基本的活动。质量控制应首先明确质量要求,产品、过程和质量体系的要求。一般而言,质量控制偏重于技术性活动。药品质量控制要求偏重于对原材料、包装材料、中间品、成品的质量标准的确定、检验来实现。质量控制的一般顺序是:①明确质量要求;②编制作业规范或控制计划、判断标准;③实施规范或控制计划;④按判断标准进行监督和评价。

4. 质量保证(Quality Assurance, QA)

质量保证是质量管理的一部分,致力于提供质量要求会得到满足的信任。质量保证的关键是建立信任,即向顾客和其他有关方提供能够被确信组织有能力达到质量要求。质量保证是有计划的活动。一般来说,质量保证的方法有:①质量保证计划;②产品的质量审核、质量管理体系认证;③由国家认可的检测机构提供产品合格的证据;④质量控制活动的验证等。

5. 质量改进(Quality Improvement, QI)

质量改进是质量管理的一部分,致力于增强满足质量要求的能力,“要求”可以是有关任何方面的,如有效性、效率、可追溯性。

质量改进贯穿全部与质量有关的活动。构成满足质量要求的能力来自产品能力、组织能力、过程能力、体系能力,以及通过组织建立了体系和过程后所产生的综合能力。质量改进的主要内容有:①产品改进或开发;②人员素质的提高,以减少差错、提高效益;③需求体系所有相互关联或相互作用的要素更佳组合,以提高体系的有效性;④寻求最佳方法,充分利用资源,以优化过程。

(三) 质量管理的发展阶段

1. 质量检验阶段

20世纪前,产品质量主要依靠操作者本人的技艺水平和经验来保证,属于“操作者的质量管理”。20世纪初,以F. W. 泰勒为代表的科学管理理论的产生,促使产品的质量检验从加工制造中分离出来,质量管理的职能由操作者转移给工长,是“工长的质量管理”。随着企业生产规模的扩大和产品复杂程度的提高,产品有了技术标准(技术条件),公差制度(见公差制)也日趋完善,各种检验工具和检验技术也随之发展,大多数企业开始设置检验部门,有的直属于厂长领导,这时是“检验员的质量管理”。上述几种做法都属于事后检验的质量管理方式。

2. 统计质量控制阶段

1924年,美国数理统计学家W. A. 休哈特提出控制和预防缺陷的概念。他运用数理统计的原理提出在生产过程中控制产品质量的“6 σ ”法,绘制出第一张控制图并建立了一套统计卡片。与此同时,美国贝尔研究所提出关于抽样检验的概念及其实施方案,成为运用数理统计理论解决质量问题的先驱,但当时并未被普遍接受。以数理统计理论为基础的统计质



量控制的推广应用始自第二次世界大战。由于事后检验无法控制武器弹药的质量,美国国防部决定把数理统计法用于质量管理,并由标准协会制定有关数理统计方法应用于质量管理方面的规划,成立了专门委员会,并于 1941~1942 年先后公布一批美国战时的质量管理标准。

3. 全面质量管理阶段

20 世纪 50 年代以来,随着生产力的迅速发展和科学技术的日新月异,人们对产品的质量从注重产品的一般性能发展为注重产品的耐用性、可靠性、安全性、维修性和经济性等。在生产技术和企业管理中要求运用系统的观点来研究质量问题。在管理理论上也有新的发展,突出重视人的因素,强调依靠企业全体人员的努力来保证质量。此外,还有“保护消费者利益”运动的兴起,企业之间市场竞争越来越激烈。在这种情况下,美国 A. V. 费根鲍姆于 60 年代初提出全面质量管理的概念。他提出,全面质量管理是“为了能够在最经济的水平上、并考虑到充分满足顾客要求的条件下进行生产和提供服务,并把企业各部门在研制质量、维持质量和提高质量方面的活动构成为一体的一种有效体系”。

4. 国际质量标准化阶段

国际间贸易迅速扩大,产品和资本流动日趋国际化,随之产生的是国际产品质量保证和产品责任问题。由于不少国家和地方性组织相继颁布了一系列质量管理和质量保证标准,制定质量管理标准已成为迫切的需要。1987 年 3 月,国际标准化组织/质量管理、质量保证技术委员会(ISO/TC176)制定并发布 ISO9000 质量管理和质量保证系列标准。该标准吸收了各先进国家的管理经验,具有系统性、实用性和适时性,适应了国际贸易的发展需要,满足了质量方面对国际化的需求,因此很快得到国际社会的普遍重视和采用。

中国 2010 版 GMP 也充分借鉴了欧盟等国际化 GMP 中的很多内容,基本达到与国际接轨的要求,中国的药品生产质量管理标准正大踏步地走向世界。

(四) 质量管理的原则和方法

无论是全面质量管理还是 ISO9000 系列,还是 PDCA 的运用,这些都是质量管理的方法。这些理论中有一些共同之处,那即是质量管理的原则或者理念。

比如 ISO9000:2000 提出的八项质量管理原则为:

原则 1 以顾客为中心。与所确定的顾客要求保持一致。了解顾客现有的和潜在的需求和期望。测定顾客的满意度并以此作为行动的准则。

原则 2 领导作用。设立方针和可证实的目标,方针的展开,提供资源,建立以质量为中心的企业环境。明确组织的前景,指明方向,价值共享。设定具有挑战性的目标并加以实现。对员工进行训练、提供帮助并给予授权。

原则 3 全员参与。划分技能等级,对员工进行培训和资格评定。明确权限和职责。利用员工的知识 and 经验,通过培训使得他们能够参与决策和对过程的改进,让员工以实现组织的目标为己任。

原则 4 过程方法。建立、控制和保持文件化的过程。清楚地识别过程外部/内部的顾客和供方。着眼于过程中资源的使用,追求人员、设备、方法和材料的有效使用。

原则 5 系统管理。建立并保持实用有效的文件化的质量体系。识别体系中的过程,理解各过程间的相互关系。将过程与组织的目标相联系。针对关键的目标测量其结果。



原则 6 持续改进。通过管理评审、内/外部审核以及纠正/预防措施,持续地改进质量体系的有效性。设定现实的和具有挑战性的改进目标,配备资源,向员工提供工具、机会并激励他们为持续地改进过程做出贡献。

原则 7 以事实为决策依据。以审核报告、纠正措施、不合格品、顾客投诉以及其他来源的实际数据和信息作为质量管理决策和行动的依据。把决策和行动建立在对数据和信息分析的基础之上,以期最大限度地提高生产率,降低消耗。通过采用适当的管理工具和技术,努力降低成本,改善业绩和市场份额。

原则 8 互利的供方关系。适当地确定供方应满足的要求并将其文件化。对供方提供的产品和服务的情况进行评审和评价。与供方建立战略伙伴关系,确保其在早期参与确立合作开发以及改进产品、过程和体系的要求。相互信任、相互尊重,共同承诺让顾客满意并持续改进。

质量管理八项原则是一个组织在质量管理方面的总体原则,这些原则需要通过具体的活动得到体现。其应用可分为质量保证和质量管理两个层面。就质量保证来说,主要目的是取得足够的信任以表明组织能够满足质量要求。因而所开展的活动主要涉及:测定顾客的质量要求、设定质量方针和目标、建立并实施文件化的质量体系,最终确保质量目标的实现。

二、新版 GMP 中有关质量管理的基本要求

1. GMP(2010 修订版)有关药品生产质量管理的基本要求(第十条)

- (1) 制定生产工艺,系统地回顾并证明其可持续稳定地生产出符合要求的产品。
- (2) 生产工艺及其重大变更均经过验证。
- (3) 配备所需的资源,至少包括:
 - ① 具有适当的资质并经培训合格的人员;
 - ② 足够的厂房和空间;
 - ③ 适用的设备和维修保障;
 - ④ 正确的原辅料、包装材料和标签;
 - ⑤ 经批准的工艺规程和操作规程;
 - ⑥ 适当的贮运条件。
- (4) 应当使用准确、易懂的语言制定操作规程。
- (5) 操作人员经过培训,能够按照操作规程正确操作。
- (6) 生产全过程应当有记录,偏差均经过调查并记录。
- (7) 批记录和发运记录应当能够追溯批产品的完整历史,并妥善保存、便于查阅。
- (8) 降低药品发运过程中的质量风险。
- (9) 建立药品召回系统,确保能够召回任何一批已发运销售的产品。
- (10) 调查导致药品投诉和质量缺陷的原因,并采取措施,防止类似质量缺陷再次发生。

2. GMP(2010 修订版)中有关质量保证的基本要求

质量保证是质量管理体系的一部分。企业必须建立质量保证系统,同时建立完整的文件体系,以保证系统有效运行。



质量保证系统应当确保：

- (1) 药品的设计与研发体现本规范的要求；
- (2) 生产管理和质量控制活动符合本规范的要求；
- (3) 管理职责明确；
- (4) 采购和使用的原辅料和包装材料正确无误；
- (5) 中间产品得到有效控制；
- (6) 确认、验证的实施；
- (7) 严格按照规程进行生产、检查、检验和复核；
- (8) 每批产品经质量授权人批准后方可放行；
- (9) 在贮存、发运和随后的各种操作过程中有保证药品质量的适当措施；
- (10) 按照自检操作规程，定期检查评估质量保证系统的有效性和适用性。

3. GMP(2010 修订版)中有关质量控制的基本要求

质量控制包括相应的组织机构、文件系统以及取样、检验等，确保物料或产品在放行前完成必要的检验，确认其质量符合要求。

质量控制的基本要求：

- (1) 应当配备适当的设施、设备、仪器和经过培训的人员，有效、可靠地完成所有质量控制的相关活动；
- (2) 应当有批准的操作规程，用于原辅料、包装材料、中间产品、待包装产品和成品的取样、检查、检验以及产品的稳定性考察，必要时进行环境监测，以确保符合本规范的要求；
- (3) 由经授权的人员按照规定的方法对原辅料、包装材料、中间产品、待包装产品和成品取样；
- (4) 检验方法应当经过验证或确认；
- (5) 取样、检查、检验应当有记录，偏差应当经过调查并记录；
- (6) 物料、中间产品、待包装产品和成品必须按照质量标准进行检查和检验，并有记录；
- (7) 物料和最终包装的成品应当有足够的留样，以备必要的检查或检验；除最终包装容器过大的成品外，成品的留样包装应当与最终包装相同。

目标检测

一、A 型题

1. 以下不属于质量管理原则的是 ()
 A. 领导作用 B. 全员参与 C. 持续改进 D. 发挥积极性
2. 以下不属于质量改进内容的是 ()
 A. 产品改进或开发 B. 人员素质的提高，以减少差错、提高效益
 C. 寻求最佳方法，充分利用资源，以优化过程 D. 购买更好的设备，提高生产效率

二、B 型题

- A. 生产工艺及其重大变更均经过验证
- B. 管理职责明确
- C. 检验方法应当经过验证或确认
3. 属于质量保证系统的是 ()



4. 属于质量控制系统的 ()
5. 属于药品生产质量管理基本控制要求的是 ()

三、X型题

6. 质量管理发展经历了哪几个阶段 ()
- A. 质量检验阶段
B. 统计质量控制阶段
C. 全面质量管理阶段
D. 国际质量标准化阶段
7. 为保证生产药品的质量,企业应配备哪些资源 ()
- A. 具有适当的资质并经培训合格的人员
B. 足够的厂房和空间
C. 适用的设备和维修保养
D. 正确的原辅料、包装材料和标签
E. 经批准的工艺规程和操作规程
F. 适当的贮运条件
8. ISO9000 中质量管理原则有哪些 ()
- A. 以顾客为中心
B. 领导作用
C. 过程方法
D. 全员参与
E. 持续改进
F. 系统管理

任务三 掌握风险管理及工具的应用



案例导入

毒胶囊事件

2012年4月15日,央视《每周质量报告》曝光,河北一些企业用生石灰给皮革废料进行脱色漂白和清洗,随后熬制成工业明胶,卖给浙江省新昌县药用胶囊生产企业,最终流向药品企业,进入消费者腹中。记者调查发现,9家药厂的13个批次药品所用胶囊重金属铬含量超标,其中超标最多的达90多倍。国家食品药品监督管理局16日发出紧急通知,要求对13个药用空心胶囊产品暂停销售和使用。(4月16日《新京报》)

铬是什么?它是一种毒性很大的重金属,容易进入人体内蓄积,具有致癌性并可能诱发基因突变。救人的药品为何变成了害人的毒药?

“欣弗”事件

2006年7月24日,青海西宁部分患者使用安徽华源生物药业有限公司生产的“欣弗”(克林霉素磷酸酯葡萄糖注射液)后,出现胸闷、心悸、心慌、肝肾功能损害等严重临床症状,青海药监局第一时间发出紧急通知,要求该省停用。随后,广西、浙江、黑龙江、山东等省药监局也分别报告,有病人在使用该注射液后出现相似临床症状。此次事件截止当年8月9日先后造成8人死亡,还有100多万瓶问题产品未召回。

国家食品药品监督管理局10日发布通报说,经对安徽华源生物药业有限公司2006年6月至7月所生产的克林霉素磷酸酯葡萄糖注射液(欣弗)的生产过程核查,初步分析认定,企业未按批准的生产工艺进行生产,记录不完整,这有可能是导致药品集中出现不良事件的原因。据调查,欣弗注射液向国家有关部门申报时的消毒温度为105度,消毒时间为30分钟。但在实际生产时,企业对这一标准作了适当调整,将消毒的时间缩减了1~3分钟。严重的问题就这样发生了!

思考:

这两起事件分别在那个环节上给患者带来了风险?



任务流程



实施要点

树立 GMP 是基于风险管理的全面的质量管理的理念; 深入学习质量风险管理的理论和风险管理基本流程; 各个风险管理工具各具特点, 各有适用领域, 没有万能的工具; 通过 1~2 个风险管理工具的使用案例, 学会工具的选用和使用方法。

法条呈现

(一) 2010 版 GMP 质量风险管理条款

总则 第三条 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的过程中污染、交叉污染以及混淆、差错等风险, 确保持续稳定地生产符合预订用途和注册要求的药品。

第二章 第四节

第十三条 质量风险管理是在整个产品生命周期中采用前瞻或回顾的方式, 对质量风险进行评估、控制、沟通、审核的系统过程。

第十四条 应当根据科学知识及经验对质量风险进行评估, 以保证产品质量。

第十五条 质量风险管理过程所采用的方法、措施、形式及形成的文件应当与存在风险的级别相适应。

(二) ICH-Q9 质量风险管理(略)

(三) 欧盟 GMP 质量风险管理(略)

(四) 欧盟人与兽用药品生产质量管理规范汇编: 附录 20-质量风险管理(略)

一、质量风险管理基本理论

2010 版 GMP 强调了质量风险管理需要贯穿在整个产品生命周期中, 这意味着将药品质量的实现放到从研发、生产到使用的整个完整的过程中来考量, 今后 GMP 的核心就是基于风险控制理念。因此, 做好药品质量的风险管理, 是贯彻实施新版 GMP 的关键所在。药品生产质量的风险管理在美、日、欧等制药行业发达的国家已经广泛开展, 取得了良好的效果。



质量风险管理并非单纯的 GMP 法规要求,对于企业而言,更多的是一个管理理念、管理思路和管理方式。将质量风险管理融入到企业的日常管理之中,是今后企业发展的必然趋势,也必将对企业的成长和壮大起到极其重要的作用。

GMP 对质量风险管理的目的是要求企业在三个不同层面上的应用:一是在做决策和思维的时候,先强调质量风险,要基于风险的概念去进行决策;二是要求企业建立一个风险控制体系,在新产品开发、购置新设备、新建车间以及处理重大客户投诉时,要强调对这些重要环节进行风险评价;三是企业在解决具体问题时,应该运用风险评估的手段,就是要用风险管理工具,进行风险识别、分析和评价,作为工作的决策依据。

(一) 相关概念

1. 风险的涵义与特点

(ICH - Q9)风险:是指危害发生的可能性及其严重程度的综合体。

“风险(risk)”由两个关键因素构成:

危害发生的可能性;

危害发生的严重性。

有效地管理风险就是对风险的这两个因素的控制。

目前,学术界对风险的内涵和概念还没有统一的定义,但基本上认同风险为伤害发生的概率和伤害程度的综合体现,风险可以用数学公式表示为: $R=f(P,C)$,其中 R 表示风险,P 表示不利事件发生的概率,C 表示该事件发生的后果。

而伤害是指对健康造成的危害,包括由产品质量(安全性、有效性、质量)损失或可用性问题所导致的危害。对于药品来说,主要包含以下几个方面:

(1) 生物性。主要包含细菌、霉菌、病毒、寄生虫……方面的污染;

(2) 化学性。主要包含生产过程中由于清洁剂、杀菌剂残留带来的污染,以及物料在生产、储存以及转运过程中一些致敏物质、有毒金属方面的污染,包材成分溶出,交叉污染带来的等;

(3) 物理性。主要包含杂质、性状等方面不符合产品质量标准要求;

(4) 品质。主要指产品在规格、装量、产品标识等方面因生产过程中的差错等方面原因引起的不合格。

风险具有客观性、偶然性、必然性、可变性、可识别性、可控性和可收益性等特征。

2. 风险管理的涵义与特点

风险管理是一个过程,由风险的识别、量化、评价、控制、评审等过程组成,通过计划、组织、指挥、控制等职能,综合运用各种科学方法来保证活动顺利完成。风险管理的主要特点为管理的追求适度性与目标有限性,风险管理技术的选择要符合经济性原则,充分体现风险成本效益关系,不是技术越高越好,而是合理优化达到最佳,制定风险管理策略,科学规避风险。同时,风险管理具有生命周期性,在实施过程的每一阶段,均应进行风险管理,应根据风险变化状况及时调整风险应对策略,实现全生命周期的动态风险管理。

3. 药品质量风险管理的涵义和特点

人用药品注册和医药技术协调会议(简称 ICH)于 2005 年 11 月 9 日发布的指导性文件“Quality risk management”(简称 ICH Q9)中是这样定义质量风险管理的:在药品的整个生



命周期对质量产生的风险进行评估、控制、沟通和审核的系统过程。

药品生命周期是指从药品研发开始,到注册批准、生产批准、上市销售及通过上市后的监测和再评价直至退市的整个过程,主要由研发阶段、生产阶段、流通阶段、使用阶段、上市后监测阶段组成。

(二) 药品质量风险管理方式

1. 前瞻方式

对于已作出评估的质量风险,尚未有药品上市进入流通环节,可采用前瞻性方式进行管理,做到事先排除防止,这种方式可用于工艺变更、供应链变化、环境改变等引起的质量风险管理。

2. 回顾方式

对已经发生的质量问题,在经过评估、控制沟通、评审后为防止再发生,在药品生产制造、储运流通以及使用过程中用回顾性管理方式进行管理。

(三) 药品质量风险管理原则

质量风险管理有两个基本原则为:

- (1) 对于质量风险的评价应该基于科学知识和经验,并最终与对患者的保护相关联;
- (2) 质量风险管理过程的力度,正式程度和文件化程度都应该与风险水平相适应。

(四) 药品质量风险管理流程

药品质量风险管理是指从研发到上市流通直至退市的整个药品生命周期中的各个环节都有各自的风险,都需要进行风险管理,并且均按照以下流程(图 1-2)去管理。

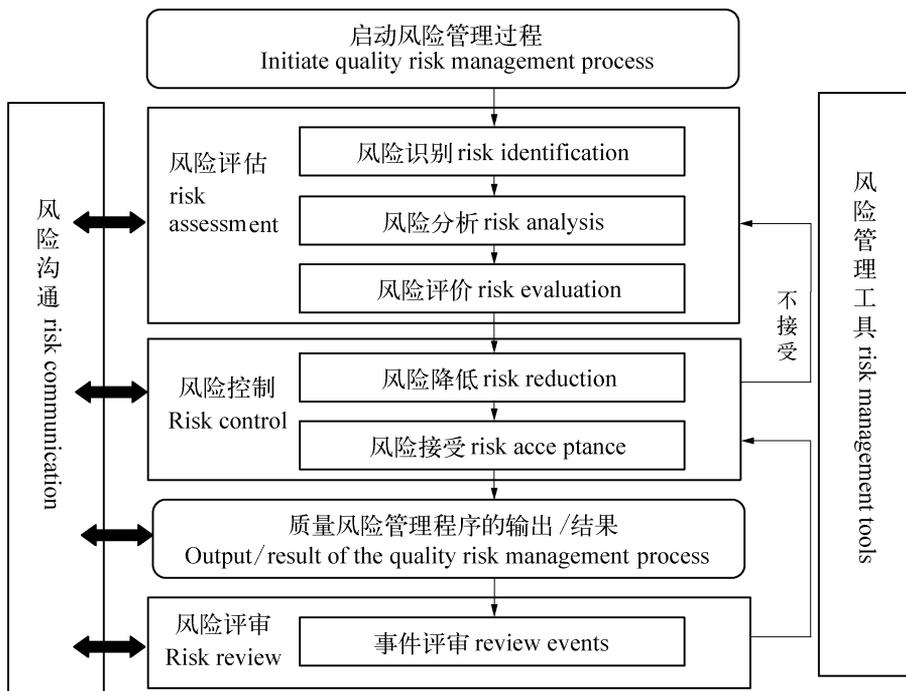


图 1-2 典型的风险管理流程图



1. 风险评估

是指对风险进行识别、分析并评价,确定风险事件、风险类别或类型,辨识风险的来源和风险特点,以及预测风险带来的伤害影响模式。

(1) 风险评估的时机。风险存在于各个部门中,在对新产品、设施、设备的引入过程中;内外部环境变化时;变更控制、偏差处理、客户投诉、纠正和预防措施制定(CAPA)时;法律法规政策方针的更新与变化等情况下有可能引入新的风险识别。

(2) 风险识别。主要关注“什么可能出错?”这个问题,包括识别可能的结果,这为进一步的质量风险管理过程奠定了基础。

(3) 风险评价。评估危害发生的频次和危害程度。主要工具是风险排位系统:风险优先排位(RPR);风险优先数(RPN)。

(4) 风险评估的组织步骤。

① 各部门定期(不少于一年两次)系统性的,对本部门内存在风险的项目或问题进行汇总。

② 记录汇总的结果。

(5) 风险评估的方法。

① 依据参考数据:法规和标准,过去的事故资料,统计数据,图样,设计计算,有关事故的记录等。

② 理论的分析。

③ 风险分析工具的使用:FMEA,FTA,HAZOP,HACCP,PHA等。

2. 风险控制

(1) 制定降低风险的计划与方案。

(2) 风险控制方案执行与跟踪。

(3) 风险评估回顾。实施风险防护措施前后风险要素的评价;实施防护措施前后的风险评定;所有防护措施的遗留风险;风险评定结果的评价和进一步降低风险的需要。

3. 风险沟通

质量风险管理的沟通体现在对内和对外两个方面:对内而言,产品的缺陷以及质量投诉的信息均应在企业内部各相关部门、生产环节相互沟通,做到信息共享,从而引起企业全员对风险的重视、关注、献策、预防;对外而言,应重视风险的级别、危害程度以及控制措施,及时与外界沟通,如通过行业的质量公报等有关传媒进行正面的宣传,对患者和社会进行沟通。具体如下:

(1) 沟通要体现在文件上,有记录,可以列入药品的质量档案中,对质量风险评估后的控制措施、整改结果均要以文件记录形式公开,必要时通过媒体对外宣传、发布。

(2) 向主管部门和监管部门沟通,争取专业机构的指导,把因药品质量缺陷给患者带来的危害降到最低水平。

(3) 企业应设立发言人制度和建立质量风险管理制度,由授权的质量发言人对外联络沟通。

4. 风险管理的评审

(1) 汇总、归纳、总结质量风险产生的经验教训,以文件形式供评审使用。



(2) 药企主管质量的部门或地方监管部门对发生质量风险的过程进行评审,评审风险管理的控制措施能否防止风险的再发生,评审的结果应有文件记录,并得到质量主管部门的认可。

(3) 制定出评审后再检查的措施计划。

5. 持续回顾

风险管理是持续管理的过程,必须周期性的回顾与监督,以确保风险管理过程的持续有效性和适用性。回顾是对与风险相关的知识与经验的分享;监督是对项目风险管理完成情况 & 项目完成后的风险的进一步控制。

(五) 质量风险管理应用范围

质量风险管理(QRM)应用范围很广,可以贯穿于质量和生产的各个方面,包含多种方法和适应性。质量风险管理方法的应用,针对不同的风险所用的方法和文件可以有所不同。对质量风险的评估应该基于科学性和保护患者的出发点,质量风险管理流程和文件的复杂程度应该与所对应的风险程度相一致。质量风险管理方法的应用,针对不同的风险所用的方法和文件也可以有所不同。

质量风险管理可以应用于,但不仅限于以下方面:确定和评估产品或流程的偏差或产品投诉对质量和药政法规造成的潜在的影响,包括对不同市场的影响;评估和确定内部的和外部的质量审计的范围;厂房设施、建筑材料、通用工程及预防性维护项目或计算机系统的新建或改造的评估;确定确认、验证活动的范围和深度;评估质量体系,如材料、产品发放、标签或批审核的效果或变化。

二、常用风险管理工具的运用

药品质量风险管理通过科学和实践的结合来进行决策,在现有的风险可能性、严重性和可检测性评估的基础上,使用明确的、可重复的方法来实现风险管理程序的步骤。药品质量风险管理是通过不同的非正规方式[经验的和(或)内部程序]进行管理和评估,这些方式基于观察资料、趋势和其他信息。这些方法持续地提供有用的信息,他们可能会为解决投诉处理、质量缺陷、背离和资源配置等问题提供支持。

另外,制药企业和法规人员可以采用公认的风险管理工具和(或)内部程序(如 SOPs)来评定和管理风险。这些正式的风险管理工具一般包括:基本风险管理简易办法(流程图、检查表等)、故障模式的效应分析(FMEA)、故障树分析(FTA)、危害分析和关键控制点(HACCP)、危害的可操作分析(HAZOP)、预先危害分析(PHA)、风险排序和过滤、支持性统计工具等。

没有任何工具是万能的,风险管理工具的应用要适当,不能为了用风险管理工具而硬性套用管理工具,风险管理工具的使用要与风险的程度、类型、范围相适应。工具之间也可以联合使用,提供恰当的灵活性。质量风险管理的严格与正式程度应当与风险的复杂性和关键程度相当,并且能够体现出相关的信息内容。

(一) 危害分析和关键控制点(HACCP)工具及运用

1. 工具描述

危害分析和关键控制点(Hazard Analysis and Critical Control Point, HACCP)是



ICH Q9中推荐的一个系统的保证产品质量可靠性和安全性的主动预防性方法。HACCP是结构化的方法,它使用技术和科学原理去分析、评估、预防和风险控制风险或是由于产品的设计、开发、生产和使用所产生危害的后果。

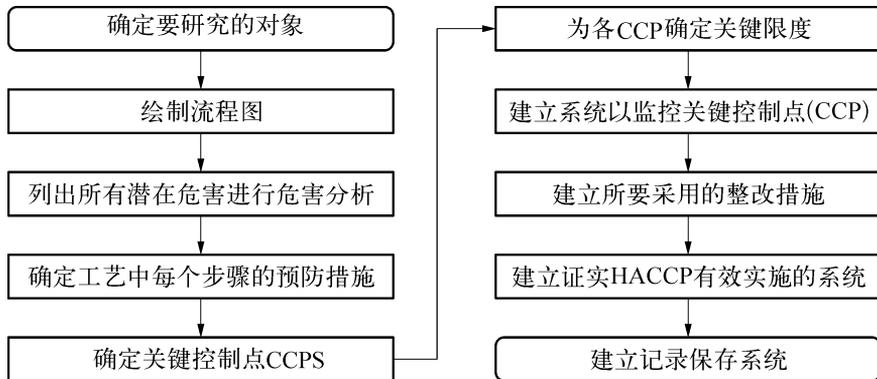


图 1-3 HACCP 步骤

HACCP 也可能被用于确定和管理物理、化学和生物危害(包括微生物污染)相关的风险。若对产品和工艺过程的理解十分全面,HACCP 能很好地支持关键控制点的确定。HACCP 分析的输出结果是风险管理资料,它无论对生产工艺还是对产品生命周期其他阶段的关键点控制都有促进作用。

2. 工具运用

无菌分装检查系统确认及风险等级评定为例来说明。

(1) 系统分析及风险等级评定(图 1-4)。

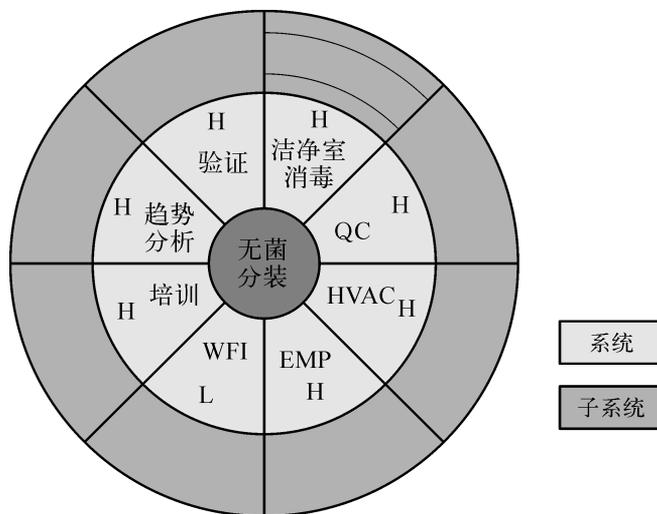


图 1-4 无菌分装检查系统分析及风险等级评定

(2) 子系统分析及风险等级评定(洁净室消毒为例)。如表 1-1 所示。



表 1-1 子系统分析和风险等级评定示例

子系统	风险等级高,中,低(H,M,L)	首要检查目标
消毒剂的验证和挑战试验	H	✓
消毒剂的相容性	M	
轮换使用消毒剂	H	✓
消毒剂配制的 SOPs	M	
消毒剂高压灭菌	L	
消毒剂使用频率	M	
消毒剂的记录	M	
消毒程序的培训	M	
消毒剂供应商的评估	M	
监测—环境监测	H	✓

- (3) 对元素进行分级。
- (4) 制定检查清单。
- (5) 分析过程小结(图 1-5)。

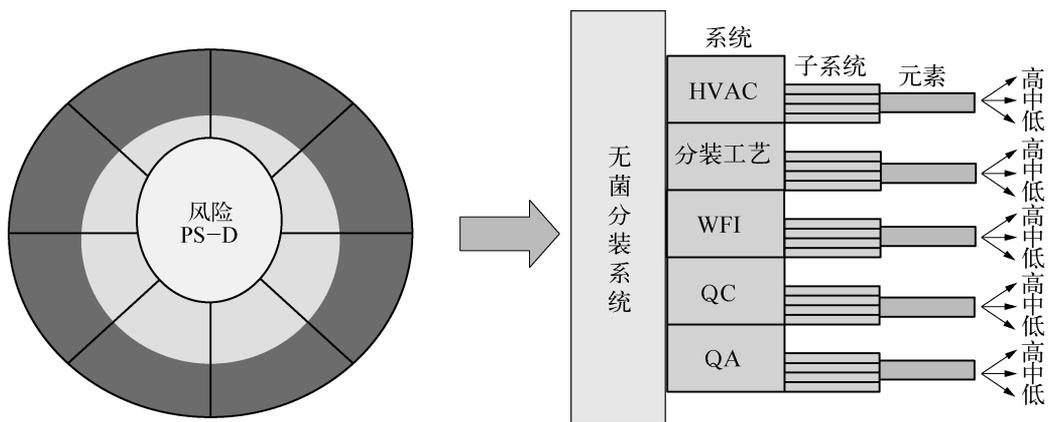


图 1-5 使用 HACCP 工具分析过程图

(二) 失效模式影响分析(FMEA)工具及运用

FMEA 为工艺过程和他们对结果和(或)产品性能的可能影响提供了一种对潜在失效模式的评估。一旦建立失效模式,风险降低就可以用于消除、降低或控制潜在的失效。FMEA 依赖于对产品和工艺的理解。在方法学上,FMEA 系统地将复杂的工艺分析分解成一些可处理的步骤。这个工具可用于总结失效的重要模式、导致这些失效的硬度和这些失效可能的影响。

1. 工具描述

(1) FMEA 应用分析流程。FMEA 是一组系列化的活动,包括找出产品、过程中潜在的失效模式;评估各失效模式可能造成的影响及其严重程度;分析失效发生的原因及其发生的可能性;评估失效发生时的难检度;根据风险顺序数综合分析,确定应重点预防、控制的项



目；制定预防、改进措施，明确措施实施的相关职责；跟踪、验证。图 1-6 是利用 FMEA 分析的一般流程图。

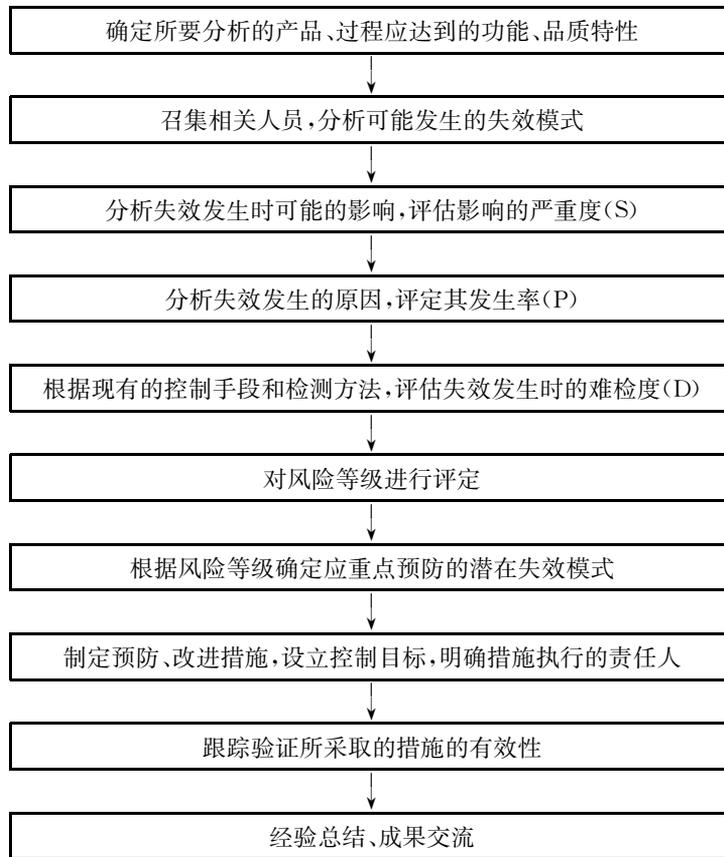


图 1-6 FMEA 分析流程

(2) FMEA 分析表格。FMEA 分析设计专用表格来记录 FMEA 分析的情况，表 1-2 为一种常用 FMEA 分析记录表格。

表 1-2 FMEA 记录表格

产品/过程功能/品质特性要求	潜在失效模式	可能影响效应	严重度	失效模式的可能原因	发生可能性	现有控制/检测手段	可发现性	风险等级	风险认可	建议措施	采取措施后的等级			
											严重度	发生可能性	可发现性	风险等级



2. 工具运用-确定仪器设备校验周期

(1) 风险识别(表 1-3)。

表 1-3 设备校验失败的发生频率(MTBF-两次失败之间的平均时间)

风险等级		低	中	高
数字等级		-1	-2	-3
历史	该设备(通过以往情况了解发生频率)	两年以上的历史记录, MTBF>24个月	低于两年的历史记录	无历史记录或无记录表明 MTBF<24个月
	同样设备	三台或三台以上同样的设备 MTBF > 24个月	1台或2台同样的设备 MTBF>24个月	无同样设备作为基准
	相似设备(在计划环境中是否有设计和功能相似的设备,可以提供预示性数据)	在相似环境中有多台相似设备(10台) MTBF>24个月	在相似环境中有几台相似设备 MTBF>24个月	在相似环境中无相似设备
环境	温度和湿度	温湿度稳定,在厂商建议范围内	温湿度不稳定,但在厂商建议范围内	温湿度无法获知,可能超出厂商建议范围
	输电线/电干扰	非电动设备	使用电池或对电、雷有良好的防护	设备所在环境的用电情况复杂。强电磁干扰
	灰尘/污垢/化学品/冲洗	设备置于干净、干燥的区域,不会被冲洗	设备置于柜中或被清洗区域,少量灰尘,无化学品	设备置于脏乱的区域,该区频繁清洗或存有化学品
	振动	设备永久性安置在稳定的环境中	设备是便携的,经常搬动,或时有振动	设备受到强振动影响
	有形损坏	设备置于隔离或防护区域	设备所置区域有人物流通过,对设备有潜在影响	设备所置区域总有人物流通过,对设备有影响
使用范围	设备受输入的使用范围的影响	唯一的、固定的设置,在设定为设计功能的中间点运行	设备多项设置在设计功能的80%的范围内运行	设备多项设置在设计功能的全部范围内运行
年限	初次使用或已使用一段时间	设备的使用时间大于3个月,但未超过5年	设备的使用时间低于3个月,但已超过5年	设备的使用时间超过10年

(2) 风险分析(表 1-4)。



表 1-4 设备校验失败的严重性

	风险等级	低	中	高
	数字等级	-1	-2	-3
人员安全	设备危险程度与工厂安全	该设备不是安全系统的一部分	该设备是系统安全的一部分,但有多余的配置	该设备是安全系统的主要部分,并且没有多余的配置
环境	设备危险程度与操作环境	该设备不是环境系统的一部分	该设备是系统环境的一部分,但有多余的配置	该设备是环境系统的主要部分,并且没有多余的配置
GMP/产品	校验失败对产品的影响	无影响	对产品质量有不良影响,但在工艺中保证了后续的 100% 的检验/确认	对产品质量有不利影响
生产	校验失败对生产运行的影响	对生产的迅速或效率没有影响	对生产的迅速或效率有不利影响	将导致生产中断
成本	由校验失败带来的额外费用	没有产生额外费用	产生少量额外费用	将导致重大损失,甚至返工或拒收
能源	校验失败对能源消耗的影响	无影响	增加能源消耗,或效率降低	大幅度增加能源消耗,或效率急剧降低

表 1-5 校验失败的可测量性

	风险等级	低	中	高
	数字等级	-1	-2	-3
自动	关键产品特征/参数的自动确认	100%或持续的在线检查/分析(PAT)	定期的在线检查/分析	无在线检查/分析
手动	人工参与或审核产品质量的确认	100%或持续的在线检查/分析(PAT)	定期的在线检查/分析	无在线检查/分析

(3) 风险评估(表 1-6)。

表 1-6 应用三分制的失败模式效果分析的等级标准和失败赋值

数字	发生频率	严重性	可测量性	最大风险分值
	表 1	表 2	表 3	
	仪器使用历史、环境、使用范围和年限	人员安全、环境、GMP/产品,生产、成本和能源	自动化操作,手动操作,操作人员确认	



续 表

数 字	发生频率	严重性	可测量性	最大风险分值
	表 1	表 2	表 3	
1	低	低	低	1
2	中	中	中	8
3	高	高	高	27

(4) 风险降低(表 1-7)。

表 1-7

风险得分	风险描述	仪器设备校验周期的改变
1	可忽略	36 个月
2	很低	24 个月
3~6	低	原周期的 2 倍(如 6 个月变为 12 个月)
8	中	原周期的 1.2~1.5 倍
9~12	中/高	原周期不变
18	高	原周期的 0.5 倍
27	很高	大大缩短周期(3 个月),考虑改造设备

(5) 风险接受(表 1-8)。

表 1-8 最终 FMEA 表

仪器设备	是否重要	相关系统	发生频率	严重性	可测性	风险得分	校验周期		
							原周期	建议周期	
温度传感器	Y	PW	2	2	2	8(中)	18 个月		
压力计	Y	反应器	3	2	3	18(高)	12 个月		
湿度传感器	Y	包装间	1	3	1	3(低)	10 个月		
氧传感器	Y	反应器	3	3	3	27(高)	12 个月		
RPM 传感器	Y	反应器	1	1	1	1(低)	12 个月		



目标检测

一、A 型题

1. 风险管理技术选择的经济性原则是 ()
A. 技术越高越好 B. 技术越多越好
C. 合理化优化达到最佳 D. 技术越成熟越好
2. 药品质量风险管理是在药品的整个生命周期对质量产生的风险 ()
A. 进行控制的过程 B. 进行评估的过程
C. 进行沟通的过程 D. 进行评估、控制、沟通和审核的系统过程

二、B 型题

- A. 前瞻方式和回顾方式
- B. 追求适度性与目标有限性
- C. 危害发生的可能性及其严重程度的综合体
3. 风险管理的主要特点是 ()
4. 风险是指 ()
5. 药品质量风险管理的主要方式有 ()

三、X 型题

6. GMP 旨在降低药品生产过程中的_____等风险
A. 污染 B. 交叉污染 C. 混淆 D. 差错
7. 药品质量风险管理原则 ()
A. 对于质量风险的评价应该基于科学知识和经验
B. 全部控制
C. 质量风险管理过程的力度,正式程度和文件化程度都应该与风险水平相适应
D. 适度控制
E. 尽量控制
F. 控制主要
8. 风险管理工具的选用表述正确的有 ()
A. 没有万能的工具 B. 工具的选用应与风险的程度相适应
C. 工具的选用应与风险的类型相适应 D. 工具的选用应与风险的范围相适应
E. 工具之间也可以联合使用

任务四 掌握 GMP 实施与管理的思维和方法



案例导入

“齐二药”事件

2007 年 8 月 8 日上午,“齐二药”假药案 5 名涉案人员,在广州市中级人民法院出庭受审。

去年 4 月,广州中山大学附属三院 65 名陆续使用齐齐哈尔第二制药有限公司生产的亮菌甲素注射液的患者,部分出现了肾衰竭等严重症状,其中 13 名患者最终死亡。5 月,此药被认定为假药,全国紧急查封。



带强烈毒性的二甘醇如何冲过重重貌似严密的质量审查关卡,假冒丙二醇生产出致命假药?涉嫌“重大责任事故罪”的原齐二药公司采购员钮忠仁、化验室主任陈桂芬、主管采购的副总经理郭兴平、主管生产技术的副总经理朱传华以及总经理尹家德,按顺序依次站在了法庭被告席上。在一天的庭审中,5 名被告人逐一供述,完整地串起了一个荒唐制假的链条。

二甘醇轻松闯过 GMP 关!

有毒的二甘醇进入齐二药厂,第一道关卡应该由采购员、被告人钮忠仁把关。按照齐二药公司为 GMP(药品生产质量管理规范)认证而制定的采购制度,负责物料采购的钮忠仁应对新的原料供货商进行实地考察和要求供货方提供样品进行检验。

在法庭上,采购员钮忠仁说:“齐二药”实际上就只有我一个采购员,所有的采购联系都是通过电话、信函完成的。在造假贩假的王桂平成为供货商之前,厂里用的是进口材料,后来国家规定必须使用有国内批文的材料,厂里就在国内另找商家。选择王桂平仅仅是因为他给“齐二药”写来一封信,提到自己有丙二醇。我向分管公司副总经理郭兴平说过考察的事,但郭兴平说现在通讯发达,电话联系就行了。我只担心被骗,觉得质量不合格最大的后果就是被骗、影响生产,但这种后果(指假药致人死亡)我做梦也没想过。

二甘醇进入“齐二药”,第二道关卡应该由化验室主任、被告人陈桂芬把关。国家规定,材料进厂后,应先取样按药典标准检验。

法庭上,陈桂芬这样回答:我们在 2005 年 2 月向王桂平进第一批货时,就发现它的相对密度有问题,与药典标准不符。我找到主管领导朱传华,他指示按药典的“高限”开,我们就开了合格证书。后来领导指示让供货厂家来检验报告书,报告书上也与药典标准不一样,但我同样按“高限”开了合格证书。我以为相对密度高就是里面可能有杂质,会含点水,根本没想到它不是丙二醇,而是别的东西。

三位“老总”的致命错误!

企业的生命在于产品的质量,制药企业产品的质量更是人命关天。庭审显示,尹家德、朱传华、郭兴平 3 人作为企业的负责人,并没有把 GMP 看成药品质量把关的重要保障,而是当成产品能够顺利走向市场的通行证。对 GMP 的错误认识,最终酿成了惨剧的发生。

郭兴平作为齐二药公司主管采购、仓储、运输的副总经理,在钮忠仁向新的供货方采购丙二醇辅料时,没有按厂里规定派人对供货方进行实地考察和要求供货方提供样品进行检验,厂里为 GMP 认证而制定的规定在他这里形同虚设。

朱传华在齐二药公司主管生产、质量,但他却不顾 GMP 的规定,为假冒丙二醇开了绿灯。

花钱买来的 GMP 认证!

在 8 日的庭审中,被告人还透露出一个惊人消息:“齐二药”的 GMP 认证完全是造假通过的。

郭兴平在庭审中说,“齐二药”的 GMP 申报材料“是花了钱买来的”。药厂能通过 GMP 的认证,当时是花了十几万元,找了一家中介公司做假材料帮忙办的。除了报送的材料合格,企业在质量管理上实际上千疮百孔、漏洞百出。

齐二药公司的化验室里,缺乏用于鉴别原料真伪的红外光谱对照图等材料、设备。尹家德说:齐二药要通过 GMP 的认证,最关键的就是化验室设备、设施等硬件,但是,工厂两次都通过了国家 GMP 认证,所以我以为我们的设备是齐全的。

国家规定,化验室主管要有相关资质。陈桂芬在法庭上说:我是初中一年级文化。后来别人说我有自学大专文凭,其实那是假的,是为了应付 GMP 检查,GMP 要对主管进行学历审查,而且要求化验室主任必须有大专以上学历文凭。我工作了 37 年,一天培训都没有。我年年都是质量标兵,领导可能觉得我老实肯干,放我在这个位子上。我真的没有想到会出这么大的事,我也根本没有能力想到会出这么大的事,因为我对二甘醇、丙二醇什么都不懂。



“齐二药”案件审理暴露出的药品监管漏洞,尤其是 GMP 认证过程的造假、企业内部管理的混乱、从业人员的责任缺失,产生的系列严重后果,发人深省。

问题思考:

1. “齐二药”事件的发生具体暴露了该企业在 GMP 实施与管理中的哪些问题?
2. 从该事件中,我们可以总结哪些经验以有效实施 GMP?



任务流程



实施要点

通过案例建立 GMP 实施与管理的系统思维,并展示 GMP 实施与管理的系统框架;全面理解 GMP 实施精髓的深刻涵义;明确 TQM 与 GMP 思想和原则的内在一致性;能够让学生简单应用质量管理理论和方法实施 GMP。



法条呈现

第二条 企业应当建立药品质量管理体系。该体系应当涵盖影响药品质量的所有因素,包括确保药品质量符合预定用途的有组织、有计划的全部活动。

一、GMP 实施与管理需要建立系统思维

系统思维要求我们在做一件事时,应该全面、立体式的考虑问题,既要考察效率,也要考察效果,既要考虑经济效益,也要考虑社会效益,要内外兼顾、实施全过程管理。GMP 的实施与管理就是一项系统工程,需要高中低各级人员共同树立强烈的质量意识,需要合适的厂房设施设备、需要合格的原辅材料、需要训练有素的生产质量管理人员、需要全面覆盖的文件系统、需要全过程的监控和完善的售后服务等。

二、深刻理解 GMP 实施和管理精髓

实施 GMP 的精髓在于“写好你要做的,做好你所写的,记好你所做的”。生产活动中涉及产品质量的每一行为都应有文件加以规定,每一行为都要以文件作为准则,每一行为的结



果都有文件加以记录。其目的(图 1-7)是确定所有物料的规格标准、生产及检验方法;保证所有从事生产人员知道应该做什么、什么时候去做,确保具备药品放行所必须的全部资料;提供审查线索,以便对可疑为不合格产品的历史进行调查。

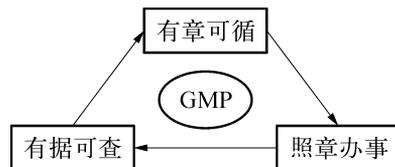


图 1-7 GMP 实施与管理精髓

三、TQM 在 GMP 中的应用

(一) 全面质量管理(TQM)理论要点

1. TQM 概念

全面质量管理(Total Quality Management, TQM)的定义为:一个组织以质量为中心,以全员参与为基础,目的在于通过让顾客满意和本组织所有成员及社会受益而达到长期成功的管理途径。全面质量管理这个概念,最先是 20 世纪 60 年代初由美国的著名专家菲根堡姆提出。它是在传统的质量管理基础上,随着科学技术的发展和经营管理上的需要发展起来的现代化质量管理。20 世纪 80 年代后期,全面质量管理得到了进一步的扩展和深化,逐渐由早期的 TQC(Total Quality Control)演化成为 TQM(Total Quality Management),其含义远远超出了一般意义上的质量管理的领域,而成为一种综合的、全面的经营管理方式和理念。全面质量管理注重顾客价值,其主导思想就是“顾客的满意和认同是长期赢得市场,创造价值的关键”。为此,全面质量管理要求必须把以顾客为中心的思想贯穿到企业业务流程的管理中,即从市场调查、产品设计、试制、生产、检验、仓储、销售、到售后服务的各个环节都应该牢固树立“顾客第一”的思想,不但要生产物美价廉的产品,而且要为顾客做好服务工作,最终让顾客放心满意。

2. TQM 特点

全面质量管理具有以下几个方面的特点:

(1) 全员的质量管理。产品质量是企业活动的各个环节、各个部门全部工作的综合反映。企业中任何一个环节、任何一个人的工作质量都会不同程度地、直接或间接地影响产品质量。因此必须把企业所有人员的积极性和创造性充分调动起来,不断提高人员的素质,上自企业领导人、下至工人,人人关心质量问题,人人做好本职工作,才能生产出用户满意的产品。

(2) 全过程的质量管理。任何产品或服务的质量,都有一个产生、形成和实现的过程。从全过程的角度来看,质量产生、形成和实现的整个过程是由多个相互联系、相互影响的环节所组成的,每一个环节都或轻或重地影响着最终的质量状况。为了保证和提高质量就必须把影响质量的所有环节和因素都控制起来。为此,全过程的质量管理包括了从市场调研、产品的设计开发、生产(作业),到销售、服务等全部有关过程的质量管理。换句话说,要保证产品或服务的质量,不仅要搞好生产或作业过程的质量管理,还要搞好设计过程和使用过程的质量管理。要把质量形成全过程的各个环节或有关因素控制起来,形成一个综合性的质量管理体系,做到以预防为主,防检结合,重在提高。

(3) 全企业的质量管理。全企业的质量管理可以从纵横两个方面来加以理解。从纵向的组织管理角度来看,质量目标的实现有赖于企业的上层、中层、基层管理乃至一线员工的



通力协作,其中尤以高层管理能否全力以赴起着决定性的作用。从企业职能间的横向配合来看,要保证和提高产品质量必须使企业研制、维持和改进质量的所有活动形成一个有效的整体。

(4) 多方法的质量管理。影响产品质量和服务质量的因素也越来越复杂:既有物质的因素,又有人为的因素;既有技术的因素,又有管理的因素;既有企业内部的因素,又有随着现代科学技术的发展,对产品质量和服务质量提出了越来越高要求的企业外部的因素。要把这一系列的因素系统地控制起来,全面管好,就必须根据不同情况,区别不同的影响因素,广泛、灵活地运用多种多样的现代化管理办法来解决当代质量问题。

3. TQM 意义

开展全面质量管理具有十分重要的意义,包括高质量、低成本、高收益、顾客忠诚和员工的活性化等几个方面:

(1) 高质量是全面质量管理最直接的成效。

(2) 高质量会意味着更低的成本,因为它减少了差错、返工和非增值的工作,加速了生产流程。

(3) 高质量会带来更高的收益。

(4) 全面质量管理能够改进产品售后服务,为组织造就忠诚的顾客,提高市场占有率。

(5) 全面质量管理能鼓舞员工的士气和增强质量意识,为组织造就了活性化的雇员。

(二) TQM 与 GMP

2010 版 GMP,保证产品质量的概念已从单纯符合药品标准的狭义质量,发展为贯穿于产品开发、设计、工艺流程、物料管理、检验、销售、售后及生产管理等各个环节内的广义质量。

实施 GMP 是药品生产企业推行 TQM 的具体措施。药品只按照质量标准检验合格,并不能完全地客观地反映药品生产的全过程,而且,对于药品生产企业,生产过程是一个连续的生产过程,质量检验是不可逆的,一旦发现原料、辅料、半成品、成品不合格,往往会造成很大的浪费,所以单靠原料、辅料、半成品、成品的控制是远远不够的,需要运用全面质量管理进行生产全过程的控制。只有生产过程控制在稳定状态下,才能保证半成品流入下道工序,才能最大程度地保证成品合格,才能尽可能地减少浪费。药品生产企业只有从原料采购、入库开始,一直到制造、成品出厂全过程实施 GMP 管理,质量才能真正得到保证。

四、用 PDCA 改进 GMP 实施与管理质量

质量改进是指为了向本组织及其顾客双方提供更多的效益,在整个组织内采取旨在提高活动和过程效率和效果的各种措施。质量改进的目的是为了让供需双方都能获得利益,提高效率和效果。而对供方来说,质量改进应是各级管理者永恒的目标,只有为了使顾客满意而进行持续不断的质量改进,才能加强自身在市场中的竞争地位。质量管理无效或成效差、效率低的组织迟早会被淘汰、破产或解体。质量改进是一个过程,而且是一个循环过程。制药企业要把产品、过程和体系的持续改进,作为组织内每个成员的目标。世界卫生组织(WHO)的 GMP 和各国的 GMP 有一个共同的特点,就是 GMP 仅指明要求的目标,而没有列出如何达到这些目标的解决办法。这就要为员工提供持续改进方法和工具的培训,在组



织内应用始终如一的方法来持续改进组织的业绩,以质量求生存,向管理要效益。持续改进的基本工作方法,就是 PDCA 循环。

(一) PDCA 循环的含义

PDCA 循环的概念最早是由美国质量管理专家戴明提出来的,所以又称为“戴明环”。PDCA 循环是能使任何一项活动有效进行的一种合乎逻辑的工作程序,特别是在质量管理中得到了广泛的应用。P、D、C、A 四个英文字母所代表的含义如下:

(1) P(Plan)——计划,确定方针和目标,确定活动计划。

(2) D(Do)——执行,实地去做,实现计划中的内容。

(3) C(Check)——检查,总结执行计划的结果,注意效果,找出问题。

(4) A(Action)——处理,对总结检查的结果进行处理,成功的经验加以肯定并适当推广、标准化;失败的教训加以总结,以免重现,未解决的问题放到下一个 PDCA 循环。

在质量管理中,PDCA 循环得到了广泛的应用,并取得了很好的效果,因此有人称 PDCA 循环是质量管理的基本方法。之所以将其称之为 PDCA 循环,是因为这四个过程不是运行一次就完结,而是要周而复始地进行。一个循环完了,解决了一部分的问题,可能还有其他问题尚未解决,或者又出现了新的问题,再进行下一次循环,其基本模型如图 1-8 所示。

(二) PDCA 循环的实施步骤

实施 PDCA 循环可以划分为四个阶段,八个步骤。

1. 四个阶段

在计划阶段,要通过市场调查、用户访问等,摸清用户对产品质量的要求,确定质量政策、质量目标和质量计划等。它包括现状调查、原因分析、确定要因和制定计划四个步骤。

在执行阶段,要实施上一阶段所规定的内容,如根据质量标准进行产品设计、试制、试验,其中包括计划执行前的人员培训。它只有一个步骤:执行计划。

在检查阶段,主要是在计划执行过程之中或执行之后,检查执行情况,看是否符合计划的预期效果。该阶段也只有一个步骤:效果检查。

在处理阶段,主要是根据检查结果,采取相应的措施。巩固成绩,把成功的经验尽可能纳入标准,进行标准化,遗留问题则转入下一个 PDCA 循环去解决。它包括两个步骤:巩固措施和下一步的打算。

2. 八个步骤

作为进行工作和发现、解决问题的工具,PDCA 循环的四个阶段又可细分为八个步骤,每个步骤的具体内容如下:

(1) 分析现状,发现问题;

(2) 分析产生质量问题的各种影响因素;

(3) 找出影响质量的主要因素;

(4) 针对影响质量的主要因素,采取解决的措施;

——为什么要制定这个措施?

——达到什么目标?

——在何处执行?



——由谁负责完成？

——什么时间完成？

——怎样执行？

(5) 实施改进措施计划；

(6) 检查实施效果；

(7) 对成功的经验和失败的教训进行总结，并将成功的经验进行标准化；

(8) 把没有解决或新出现的问题转入下一个 PDCA 循环中去解决。

(三) PDCA 循环工作方法的特点

PDCA 循环有以下四个明显特点：

1. 周而复始

PDCA 循环的四个过程不是运行一次就完结，而是周而复始地进行。一个循环结束了，解决了一部分问题，可能还有问题没有解决，或者又出现了新的问题，再进行下一个 PDCA 循环，依此类推。见图 1-8。

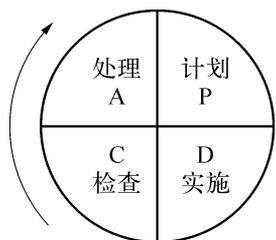


图 1-8 PDCA 循环

2. 大环带小环

类似行星轮系，一个公司或组织的整体运行体系与其内部各子体系的关系，是大环带动小环的有机逻辑组合体。如果把整个企业的工作作为一个大的 PDCA 循环，那么各个部门、小组还有各自小的 PDCA 循环，就像一个行星轮系一样，大环带动小环，一级带一级，有机地构成一个运转的体系。大环与小环的关系，主要是通过质量计划指标连接起来，上一级的管理循环是下一级管理循环的依据，下一级的管理循环又是上一级管理循环的组成部分和具体保证。通过各个小循环的不断转动，推动上一级循环，以至整个企业循环不停转动。通过各方面的循环，把企业各项工作有机地组织起来，纳入企业质量保证体系，实现总的预定质量目标。因 PDCA 循环的转动，不是哪一个人的力量，而是组织的力量、集体的力量，是整个企业全体职工推动的结果。一般大的循环是小的 PDCA 的母体和依据，小的 PDCA 循环是大的 PDCA 循环的分解和保证。

3. 阶梯式上升

PDCA 循环不是停留在一个水平上的循环，不断解决问题的过程就是水平逐步上升的过程。PDCA 循环不是在同一水平上循环，每循环一次，就解决一部分问题，取得一部分成果，工作就前进一步，水平就提高一步。到了下一次循环，上升到一个新的高度，有了新的目标和内容。

4. 科学管理方法的综合应用

PDCA 循环应用以 QC 七种工具为主的科学的统计观念和处理方法，以及工业工程中工作研究的方法。

2010 版 GMP 不仅仅要求行为和产品质量的符合性，而且进一步要求产品质量的持续改进，相应的，我们在实施 GMP 时，会发现很多问题和需要不断完善的地方，这就可以运用 PDCA 工具来改进我们的工作和提升产品的质量。



知识拓展

一、GMP 与 ISO9000 族准

GMP 和 ISO9000 族质量管理标准(以下简称 ISO9000)是当今企业管理实现科学化、现代化的一种手段。其目的都在于保证产品质量,指导思想也是完全一致的,都是通过对影响产品质量的因素实施控制来达到确保产品质量的目的,都强调从事后把关变为预防为主,实施工序控制,变管结果为管因。

GMP 透过硬件、软件、人员的具体要求体现质量的预防管理理念。对企业生产药品所需要的原材料、厂房、设备、卫生和人员的培训等均提出了明确的要求,是确保产品质量的稳定和可靠,减少药品生产过程中的污染和交叉污染的最重要的措施,从而保证产品质量。

ISO9000 是国际标准化组织在吸取世界各国,特别是西方发达国家先进的质量管理经验,结合现代管理理念进行归纳、补充、完善而形成的,包括质量保证和质量管理两方面的质量体系标准。强调的是从产品的设计、生产、售后等整个的环节建立的质量体系。通过完善、科学、有效的质量体系运作达成质量管理,最终确保质量。从 1987 年发布以来,在全球引起了强烈反响和良好效应,已被世界上大部分国家和地区所接受。

问题思考:

通过查找资料试比较 GMP 与 ISO9000 族标准的异同点?

二、质量成本和质量经济分析

1. 质量成本的概念

20 世纪 50 年代,美国质量管理专家费根堡姆把产品质量预防和鉴定的费用同产品不合格要求所造成的损失一起加以考虑,首先提出的质量成本(Cost of quality)的概念,以后,朱兰等专家又提出了有关质量成本的理念。

质量成本是指企业为了保证和提高质量而支出的一切费用以及由于产品质量未达到既定标准而造成的一切损失的总和。它主要由以下三个主要方面组成:

(1) 预防成本。为预防不符合要求而开展的调查工作;它是指为预防质量缺陷的发生所支付的费用,包括为达到质量要求和改进质量为目的,对职工进行培训的费用,为控制产品质量而增加的费用,以及为改进产品质量而进行的技术改进和新技术的研制与推行的各项费用等。当产品质量或服务质量和其可靠性提高时,预防成本通常是增加的。因为提高产品或服务质量通常需要更多的时间、努力和资金等的投入,这包括流程设计费用、产品设计费用、人员培训费用等。

(2) 鉴定成本。鉴定成本是指为评定产品或服务是否具有规定的质量而进行试验、检验和检查所支付的费用。包括:

① 进货检验费:指采购原材料、设施、设备等物品的验收、中间产品质量审核等过程发生的费用。

② 过程检验费:指在生产或服务过程中进行各种质量检验所发生的费用。

③ 产品检验费:指对生产和提供的产品或服务进行质量检验所发生的费用。

(3) 不良成本。产品(或服务)因不符合要求而引发的成本,分为:

① 内部缺陷成本:它是指交货前发现的与不良有关的成本,它们涉及的是未能满足内、外部顾客的明确要求或隐含需要的缺陷,其中还包括那些尽管产出满足顾客的要求和需要,但过程发生了损失和低效率,这些损失和低效率是可避免的。



② 外部缺陷成本：它是指产品出售后在用户使用过程中，因质量问题而发生的一切费用和损失。包括索赔费用、诉讼费用、补偿费用等。当产品或服务的质量及其可靠性提高时，外部缺陷成本会降低。综合上述，其实所谓的质量成本就是浪费的人、才、物以及时间的成本。这些项目反映出可以避免和可以防止的成本。

2. 质量经济分析的概念

质量对组织和顾客而言都有经济性问题，在利益方面，对顾客而言，必须考虑减少费用，改进疗效；对组织而言，则需考虑提高利润和市场占有率。在成本方面，对顾客而言，必须考虑安全性、有效性、价格以及可能的其他费用；对组织而言，必须考虑由识别顾客需要和设计的缺陷，包括不满意产品返工、报废、重新加工、生产损失、担保等发生的费用，以及承担产品责任和索赔风险等。质量对经济性的影响表现在两个方面：其一是对于增加收益的影响；其二是对于降低成本的影响。前者涉及的是有关如何增加“顾客满意”的问题，后者则是关于如何减少“顾客不满”的问题。

质量经济性分析，是指以用户和社会需求的质量为出发点，从经济的角度分析质量问题，围绕产品的适用性和经济性，寻求质量、成本、利润的最佳组合，以提高企业经济效益。其作用主要体现在以下几个方面：

(1) 促进企业贴近市场与顾客，挖掘和发挥内部的积极因素与作用。质量经济性分析可以促使企业更加贴近市场与顾客，使企业能更好地根据市场、顾客和社会的需求来组织生产、确定产品档次、价格和质量水平，提高经济效益。

(2) 有利于企业保持质量与效益、质量与经济的相对平衡、稳定和发展。质量经济性分析通过评价企业经营运作的各个环节质量、过程质量、总体结果质量和经济效果，促使企业正确处理质量与市场竞争、质量与效益、质量供给与需求、质量与生产成本等之间的关系，科学地选择质量水平和投入费用的最佳方案与决策。

(3) 有利于企业资源的整合与利用。质量经济性分析追求的是以低的投入、低的成本获取满意的质量和尽可能大的利润。

问题思考：

试分析质量成本与经济效益之间是反向关系吗？为什么？

目标检测

一、A型题

1. 下面不属于全面质量管理意义的是 ()
A. 高质量 B. 高成本 C. 高效益 D. 高士气
2. 下列关于质量改进不正确的是 ()
A. 管理者永恒的追求目标 B. 是一个过程
C. 是一个循环过程 D. 与组织中的一般员工关系不大

二、B型题

- A. 顾客的满意和认同是长期赢得市场，创造价值的关键
 - B. 让供需双方都能获得利益，提高效率 and 效果
 - C. 是能使任何一项活动有效进行的一种合乎逻辑的工作程序
3. 质量改进的目的是 ()
 4. 全面质量管理的主导思想 ()



5. PDCA 循环 ()

三、X 型题

6. 实施 GMP 的精髓在于 ()

- A. 写好你要做的 B. 做好你所写的 C. 记好你所做的 D. 想好你要做的

7. 全面质量管理的特点 ()

- A. 全员的质量管理 B. 全过程的质量管理
C. 全企业的质量管理 D. 多方法的质量管理
E. 多角度的质量管理

8. PDCA 循环的明显特点 ()

- A. 周而复始 B. 大环带小环
C. 持续改进 D. 阶梯式上升
E. 科学管理方法的综合应用

 项目考核

1. 为什么说 GMP 的核心就是基于风险控制理念的?
2. 如何理解“写好你要做的,做好你所写的,记好你所做的”?
3. 药品质量风险管理的流程是怎样的?
4. 简述 PDCA 实施的步骤?
5. 试应用某一风险管理工具评估某一药品生产操作存在的风险。