



全国医药职业教育药学类规划教材

QUANGUO YIYAO ZHIYE JIAOYU YAOXUELEI GUIHUA JIAOCAI

(供高职高专使用)

GMP 实训教程

GMP
SHIXUN JIAOCHENG

主编 罗文华



中国医药科技出版社

全国医药职业教育药学类规划教材

GMP 实训教程

(供高职高专使用)

主 编 罗文华

副主编 翟铁伟 黄家利

编 者 (以姓氏笔画为序)

丁 静 (浙江医药高等专科学校)

刘树林 (河北华日药业有限公司)

孙国君 (浙江工业大学药学院)

吴慧芳 (浙江医药高等专科学校)

罗文华 (浙江医药高等专科学校)

段文海 (广东食品药品职业技术学院)

徐禾丰 (东北制药总厂)

黄家利 (中国药科大学高等职业技术学院)

翟铁伟 (北京紫竹药业有限公司)

中国医药科技出版社

内 容 提 要

本书是全国医药职业教育药学类规划教材之一，作者依照教育部〔2006〕16号文件要求，结合我国高职教育的发展特点，根据《GMP实训教程》教学大纲的基本要求和课程特点编写而成。

全书共分9个实训项目，主要就系统的设计与建立、执行、检查、完善等全过程，结合具体实例、填写真实表格对学生进行有针对性的训练。

本书适合医药高职教育及专科、函授和自学高考等相同层次不同办学形式教学使用，也可作为医药行业培训和自学用书。

图书在版编目（CIP）数据

GMP实训教程/罗文华主编. —北京：中国医药科技出版社，2008.6

全国医药职业教育药学类规划教材

ISBN 978 - 7 - 5067 - 3875 - 0

I. G… II. 罗… III. 制药工业—质量管理体系—中国—高等学校：技术学校—教材 IV. F426.7

中国版本图书馆CIP数据核字（2008）第073888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 责编：010-62216635 发行：010-62227427

网址 www.cspyp.cn

规格 787×1092mm^{1/16}

印张 20^{1/4}

字数 457千字

印数 1—3000

版次 2008年6月第1版

印次 2008年6月第1次印刷

印刷 北京通州皇家印刷厂

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978 - 7 - 5067 - 3875 - 0

定价 35.00元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

全国医药职业教育药学类规划教材

编写说明

随着我国医药职业教育的迅速发展,医药院校对具有职业教育特色药学类教材的需求也日益迫切,根据国发[2005]35号《国务院关于大力发展职业教育的决定》文件和教育部[2006]16号文件精神,在教育部、国家食品药品监督管理局、教育部高职高专药品类专业教学指导委员会的指导之下,我们在对全国药学职业教育情况调研的基础上,于2007年7月组织成立了全国医药职业教育药学类规划教材建设委员会,并立即开展了全国医药职业教育药学类规划教材的组织、规划和编写工作。在全国20多所医药院校的大力支持和积极参与下,共确定78种教材作为首轮建设科目,其中高职类规划教材52种,中职类规划教材26种。

在百余位专家、教师和中国医药科技出版社的团结协作、共同努力之下,这套“以人才市场需求为导向,以技能培养为核心,以职业教育人才培养必需知识体系为要素、统一规范科学并符合我国医药事业发展需要”的医药职业教育药学类规划教材终于面世了。

这套教材在调研和总结其他相关教材质量和使用情况的基础上,在编写过程中进一步突出了以下编写特点和原则:①确定了“市场需求→岗位特点→技能需求→课程体系→课程内容→知识模块构建”的指导思想;②树立了以培养能够适应医药行业生产、建设、管理、服务第一线的应用型技术人才为根本任务的编写目标;③体现了理论知识适度、技术应用能力强、知识面宽、综合素质较

高的编写特点。④高职教材和中职教材分别具备“以岗位群技能素质培养为基础，具备适度理论知识深度”和“岗位技能培养为基础，适度拓宽岗位群技能”的特点。

同时，由于我们组织了全国设有药学职业教育的大多数院校的大批教师参加编写工作，强调精品课程带头人、教学一线骨干教师牵头参与编写工作，从而使这套教材能够在较短的时间内以较高的质量出版，以适应我国医药职业教育发展的需要。

根据教育部、国家食品药品监督管理局的相关要求，我们还将组织开展这套教材的修订、评优及配套教材（习题集、学习指导）的编写工作，竭诚欢迎广大教师、学生对这套教材提出宝贵意见。

全国医药职业教育药学类
规划教材建设委员会
2008年5月

前 言

GMP 已经成为世界各国制药行业通行的准入标准，也是我国对药品生产企业进行生产和质量控制的基本法则；它对于制药企业在生产过程中防止污染、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关键作用。

自 1999 年我国强制推行 GMP 以来，整个制药行业投入数千亿的资金，总体上无论是硬件，还是软件和人员建设都得到很大提高。遗憾的是，即使是像“齐二药”、“安徽华源生物”、“广州佰益”等生产高风险产品由 SFDA 直接认证的企业还是发生了严重的药品质量事故，这不能不引起我们对 GMP 本质及实施效果的思考。

从根本上说，GMP 是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法律规范。而 GMP 实施的过程是一个严格执行但又不断创新、改进、完善质量体系的过程。

本教程旨在从培养药品质量意识、锻炼 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 GMP 的具体规定，结合我国 GMP 认证和管理中的实际问题，紧紧围绕影响药品生产质量的主要系统因素，以实例的形式对学生就如何实施 GMP 进行全面实训。高职高专以“理论够用、注重技能”的应用型高级人才为培养目标与 GMP 系统全面性之间的矛盾，必然要求我们只能抓住 GMP 的核心要素，而无需面面俱到。

本教程的编写人员中如罗文华、黄家利、吴慧芳等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、徐禾丰、刘树林等是制药企业生产或质量管理负责人，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。

本教程主要根据我国 GMP 及其认证检查评定标准，同时结合国际先进的 GMP 原则，以药品生产全过程为主线，以影响药品生产质量的厂房设施与设备系统、物料系统、生产系统、质量系统、包装和贴签系统以及实验室控制系统等六大系统的关键因素为主要内容进行合理编排。根据企业实际情况，将 GMP 中的重要内容如卫生管理和验证融入到各个系统中去；考虑到包装和标签出现问题的普遍性、实验室质量控制的相对独立性以及国外先进 GMP 的通常做法，而将包装和贴签管理以及实验室控制系统独立成章进行编写。

本教程主要以项目的形式，就系统的设计与建立、执行、检查、完善等

全过程，结合具体实例、填写真实表格对学生进行有针对性的训练。

考虑到药品生产工艺在药品生产中的极端重要性以及 GMP 认证检查与药品生产工艺相结合的原则，我们在附录中设计了国内几种最典型剂型的药品生产工艺流程及区域布局图，以备教学和练习时用。

本教程通俗易懂，文字精炼，联系实践紧密，主要适合于药学类高职、高专学生使用，也适合于药品生产企业各层次员工培训使用。我们相信这本教程的编写和出版会对医药类院校相关专业的教学、科研和制药企业正确实施 GMP 有一定帮助。

由于本教程的编写时间较为仓促和编者的能力限制，与之配套的多媒体材料有所欠缺，因此建议在实训中，应尽可能地利用企业或学校 GMP 车间和现代化的、直观的教学手段，着重训练学生实际动手和解决问题的能力，提高教学效率，增强教学效果。

本书不足之处在所难免，恳请各院校师生、读者指正！

罗文华
2008 年 3 月

目 录

项目一 GMP 概述及理论方法	(1)
一、实训目标	(1)
二、实训内容	(1)
(一) GMP 概述	(1)
(二) TQM 理论、GMP 与 ISO 9000	(7)
(三) 质量改进的方法和工具——PDCA 循环	(9)
(四) 质量成本和质量经济性分析的概念	(11)
三、实训思考与测试	(12)
项目二 质量系统	(14)
一、实训目标	(14)
二、实训内容与步骤	(14)
(一) 质量系统管理要点	(14)
(二) 药品 GMP 认证检查评定标准关于质量保证的规定	(14)
(三) 质量系统的建立	(15)
(四) 质量系统运行情况的检查	(39)
三、实训思考与测试	(57)
项目三 人员与机构	(60)
一、实训目标	(60)
二、实训内容与步骤	(60)
(一) 人员与机构管理要点	(60)
(二) 药品 GMP 认证检查评定标准关于人员与机构的规定	(60)
(三) 组织机构的建立	(61)
(四) 人员的培训设计	(69)
三、实训思考与测试	(72)
项目四 厂房设施与设备系统	(74)
一、实训目标	(74)
二、实训内容与步骤	(74)
(一) 厂房设施与设备系统管理要点	(74)
(二) 药品 GMP 认证检查评定标准关于厂房设施与设备的规定	(74)

(三) 厂房、设施与设备系统组织机构的建立	(79)
(四) 厂房设施与设备系统的运行管理	(86)
(五) 系统运行情况的检查	(96)
(六) 厂房设施与设备系统运行情况确认练习	(102)
三、实训思考与测试	(105)
项目五 物料系统	(107)
一、实训目标	(107)
二、实训内容与步骤	(107)
(一) 物料管理要点	(107)
(二) 药品 GMP 认证检查评定标准关于物料的规定 (除包装、标签、 说明书)	(107)
(三) 物料系统的建立	(109)
(四) 物料系统的运行管理	(116)
三、实训思考与测试	(139)
项目六 生产系统	(140)
一、实训目标	(140)
二、实训内容与步骤	(140)
(一) 生产系统管理要点	(140)
(二) 药品 GMP 认证检查评定标准关于生产系统的规定	(140)
(三) 生产系统的建立	(145)
(四) 生产系统的运行管理	(160)
(五) 生产系统运行情况确认练习	(164)
三、实训思考与测试	(171)
项目七 包装和贴签系统	(173)
一、实训目标	(173)
二、实训内容与步骤	(173)
(一) 包装和贴签管理要点	(173)
(二) 药品 GMP 认证检查评定标准关于包装和贴签系统的规定	(173)
(三) 我国药事法规中有关包装和贴签系统规定的总结和分析	(175)
(四) 包装和贴签系统的建立	(175)
(五) 包装和贴签系统的运行管理	(181)
(六) 存在的问题及改进	(185)
(七) 包装和贴签系统运行情况确认练习	(189)
三、实训思考与测试	(193)

项目八 实验室控制系统	(195)
一、实训目标	(195)
二、实训内容与步骤	(195)
(一) 实验室控制系统管理要点	(195)
(二) 药品 GMP 认证检查评定标准关于实验室控制系统的规定	(195)
(三) 实验室系统的建立	(197)
(四) 实验室系统管理	(199)
三、实训思考与测试	(222)
项目九 GMP 自检与认证	(223)
一、实训目标	(223)
二、实训内容与步骤	(223)
(一) GMP 自检与认证管理要点	(223)
(二) 药品 GMP 认证检查评定标准关于自检的规定	(223)
(三) 自检	(223)
(四) GMP 认证申报	(230)
(五) GMP 认证与检查	(238)
三、实训思考与测试	(251)
附录	(252)
附录 1 药品生产质量管理规范 (1998 年修订)	(252)
附录 2 药品生产质量管理规范附录	(260)
附录 3 药品 GMP 认证检查评定标准	(270)
附录 4 药品检验所实验室质量管理规范 (试行)	(285)
附录 5 美国现行药品生产质量管理规范 (cGMP) (节选)	(290)
附录 6 生物制剂生产洁净区域划分及工艺流程方框图	(307)
附录 7 粉针剂 (冻干) 生产洁净区域划分及工艺流程方框图	(308)
附录 8 小容量注射剂生产洁净区域划分及工艺流程方框图	(309)
附录 9 片剂、散剂、冲剂、丸剂、硬胶囊剂生产洁净区域划分及工艺流程方框图	(310)
附录 10 片剂生产洁净区域划分及工艺流程方框图	(311)
附录 11 散剂生产洁净区域划分及工艺流程方框图	(312)
附录 12 细粒剂、颗粒剂 (冲剂) 洁净区域划分及工艺流程方框图	(313)
参考文献	(314)

项目一 GMP 概述及理论方法

一、实训目标

通过本项目实训，应该能够：

- (1) 树立强烈的药品生产质量意识；
- (2) 掌握 GMP 的基本控制要求；
- (3) 深刻领会 GMP 精髓；
- (4) 理解全面质量管理理论；
- (5) 掌握 PDCA 循环的实施步骤；
- (6) 熟悉国外 GMP 的原则、要求；
- (7) 了解 GMP 实施的目的、意义、特点以及发展趋势等。

二、实训内容

(一) GMP 概述

1. GMP 有关概念

“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。它是人类科学技术进步和管理科学发展的必然产物，是当今国际社会通行的药品生产必须实施的一种制度，是药品生产企业进行药品生产质量管理必须遵守的基本准则，是企业生产合格药品的基本标准，是企业进入国际市场的通行证。国内、外药品生产企业多年来的实践已证明，GMP 是行之有效的科学化、系统化的管理制度，对保证药品质量及用药安全起到了积极作用，已经得到国际上的普遍认可。

从适用范围来说，现行 GMP 可分为三类：

(1) 具有国际性质的 GMP，如世界卫生组织（World Health Organization, WHO）的 GMP、欧洲自由贸易联盟制订的 GMP、东南亚国家联盟的 GMP 等等。

(2) 国家权力机构颁发的 GMP，如国家食品药品监督管理局、美国 FDA、英国卫生和社会保险部、日本厚生省等政府机关制订的 GMP。

(3) 工业组织制订的 GMP，如美国制药工业联合会制订的标准不低于美国政府制订的 GMP、中国医药工业公司制订的 GMP 及其实施指南、瑞典工业协会制定的 GMP、甚至包括制药企业或集团公司内部制定的自己的 GMP 等。

若从 GMP 的性质来分，可分为两类：

- (1) GMP 作为法规规定，具有法律效应，如中国、美国和日本的 GMP。

(2) 将 GMP 作为建议性的规定, 对药品生产和质量管理起指导性作用, 如 WHO 的 GMP 及东南亚国家联盟的 GMP。

2. GMP 的产生与发展

GMP 是适应药品生产质量管理的需要而产生的, 是人类社会发展中的医药实践经验教训的总结。人类社会经历了多次药物灾难, 尤其是 20 世纪最大的药物灾难——“反应停”事件后, 引起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》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: 证明药品是有效和安全的。

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质量管理规范 (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《药品生产质量管理规范》(GMP)。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 要求进行生产, 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 的理论和实践已经开始从一国走向世界。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, 一个推行 GMP 的热潮, 在全世界兴起起来。40 多年的发展, 为 GMP 不断注入新的观念和内容。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, 并制订出了各种指导原则和各项实施细则。可以说, GMP 是人类社会科技进步和管理科学发展的必然结果。

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。

3. GMP 的意义

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。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须遵循的标准组合,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 监督检查并给予认可的一种制度,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有规范的管理,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。

4. GMP 的基本控制要求

实施 GMP 的基本控制要求有以下 6 个方面:

- (1) 训练有素的人员(包括生产操作人员、质量检验人员和管理人员);
- (2) 合适的厂房、设施和设备;
- (3) 合适的物料(包括原料、辅料和包装材料等);
- (4) 经过验证的生产方法;
- (5) 可靠的检验、监控手段;
- (6) 完善的售后服务。

5. GMP 精髓

GMP 的基本点是要保证药品质量,必须将人为的差错控制到最低限度,防止在生产中药品污染、混淆、混批,具体需做到以下 17 点:

- (1) 药品生产企业必须有足够的资历合格的、与生产的药品相适应的技术人员承担药品生产和质量管理,并清楚地了解自己的职责;
- (2) 操作者应进行培训,以便正确地按照规程操作;
- (3) 应保证产品采用批准的质量标准进行生产和控制;
- (4) 应按每批生产任务下达书面的生产指令,不能以生产计划安排来替代批生产指令;
- (5) 所有生产加工应按批准的工艺规程进行,根据经验进行系统的检查,并证明能够按照质量要求和其规格标准生产药品;
- (6) 确保生产厂房、环境、生产设备、卫生符合要求;
- (7) 符合规定要求的物料、包装容器和标签;
- (8) 合适的贮存和运输设备;

(9) 全生产过程严密的、有效的控制和管理；

(10) 对生产、加工的关键步骤和加工产生的重要变化进行验证；

(11) 拥有合格的质量检验人员、设备和实验室；

(12) 生产中使用手工或记录仪进行生产记录，以证明已完成的所有生产步骤是按确定的规程和指令要求进行的，并且产品达到预期的数量和质量，任何出现的偏差都应记录和调查；

(13) 用适当的方式保存生产记录及销售记录，根据这些记录可追溯各批的全部历史；

(14) 对产品的贮存和销售中影响质量的危险降至最低限度；

(15) 建立由销售和供应渠道收回任何一批产品的有效系统；

(16) 了解市售产品的用户意见，调查质量问题的原因，提出处理措施和防止再发生的预防措施。

(17) 对一个新的生产过程、生产工艺及设备 and 物料进行验证，通过系统的验证以证明是否可以达到预期的结果。

实施 GMP 的精髓在于写好要做的，做好所写的，记好所做的。生产活动中涉及产品质量的每个行为都应有文件加以规定，每个行为都要以文件作为准则，每个行为的结果都要有文件加以记录。其目的（见图 1-1）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，确保具备药品释放所必需的全部资料；提供审查线索，以便对怀疑为不合格产品的历史进行调查。

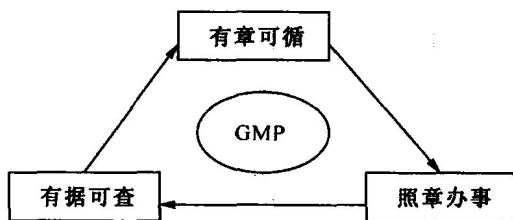


图 1-1 GMP 目的示意图

6. 我国 GMP 与国外 GMP

(1) 我国 GMP

由于对外开放政策和出口药品的需要，我国 GMP 在 20 世纪 70 年代末开始被各方面重视，并在一些企业和某些产品生产中得到部分的应用。

1982 年中国医药工业公司制订了《药品生产管理规范（测试本）》；1985 年经修改，原国家医药管理局订为《药品生产管理规范》推行本颁发，并由中国医药工业公司编写了《药品生产管理规范实施指南》（1985 年版），于当年 12 月颁发。1988 年卫生部颁发了《药品生产质量管理规范》，1992 年又颁发了修订版（1992 年版）。1993 年中国医药工业公司颁布了经修订的《药品生产管理规范实施指南》。

随着 GMP 的发展，国际间实施了药品 GMP 认证。“认证”（Certification）是国家依据对药品生产企业（车间）和药品品种实施药品 GMP 监督检查并取得认可一致的一种制

度。该制度是国际药品贸易和药品监督管理的重要内容，也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。我国卫生部于1995年7月11日下达卫药发(1995)第53号“关于开展药品GMP认证工作的通知”，同年成立了“中国药品认证委员会”(China Certification Committee for Drug)，CCCD为它的缩写。1998年原国家药品监督管理局成立后，建立了“国家药品监督管理局药品认证中心”，并与1998年6月18日颁发了《药品生产质量管理规范(1998年修订)》，并于1999年8月1日正式施行。我国的GMP包括如下内容：机构与人员、厂房与设施、设备、物料、卫生、验证、文件、生产管理、质量管理、产品销售与收回、投诉与不良反应报告、自检。

(2) 国外GMP简介

①美国 美国的GMP在美国国内的实施和发展一直居世界领先地位。1963年首次颁布以来，对GMP经过数次修订，并在不同领域不断地充实完善，使GMP成为美国药事法规体系的一个重要组成部分，而在GMP的不同领域的生产技术法规，也组成较为完整的、系统的GMP技术法规体系。这个体系内容较为详细，它不断按照时代的要求，随着科学技术的发展而逐次修订，体现了一定的先进性和灵活性。1972年美国规定，凡是向美国输出药品的制药企业以及在美国境内生产药品的外商都要向美国FDA注册，要求制药企业能够全面符合美国GMP。1976年，美国FDA对GMP再一次进行了修订，并作为美国法律予以推行实施。1978年，美国FDA又通过了药品生产GMP(21CFR的210和211部分)以及医用设备GMP(21CFR的820部分)，旨在保证所有这些产品的安全和有效。这些规定是“目前在进行生产、处理、包装或保证药品的安全性，使其具有声称的成分、效能，并满足质量和纯度性状的要求时所使用的方法，设备或控制的最低的良好生产规范”。到此为止，美国的药品GMP正式形成了一个系统的体系。美国现行的GMP为cGMP，c为当前的意思。

②英国 英国于1971年制订了第一版GMP，1977年修订了第二版，1983年公布了第三版。英国的GMP及其指南的封面是橙色的，又称为“橙色指南”(The Orange Guide)，现已被1992年原欧共体的GMP所取代。

③日本 日本的GMP，早在1974年就作为“药品生产管理的质量标准”而推出，而且在1976年4月通过行政命令来强制推行。但这时的GMP还很不成体系，因此在1979年通过修订药事法规以后，这些GMP规则才发展成为下面两个条例：药品生产管理与质量控制条例第31号文，依据其药事法规的第9条第2款和第16条，规定了药品生产者的义务；配制药剂厂房建筑设备管理条例第32号文。1980年9月开始，这两个条例开始生效。这两个条例的提出表明了日本GMP系统是由两个最为基本的要素构成的，即药品生产管理质量控制的“软件”和药品生产仪器、设备的“硬件”。日本药品GMP注重和国际接轨。例如为了保证日本发给的GMP遵守合格证书在世界范围内更广泛地被接受，从1982年7月起开始，日本当局承认并执行GMP(世界卫生组织)的推荐书。

④WHO WHO的GMP于1969年首次公布，属于国际性的GMP，现行1992年修订版。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量签证体制的要素之一，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。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、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。”

⑤欧洲自由贸易联盟的 GMP 为了解决欧洲自由贸易联盟国家之间药品贸易中的非关税壁垒，促进会员国之间的药品贸易，于 1970 年签定了互相承认药品检查协定，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，对欧洲国家实施其本国 GMP 仍具有一定的参考作用。

7. 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，并采取防范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。

(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。这个概念认为，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知过程中，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的融合到 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。

（二）TQM 理论、GMP 与 ISO 9000

ISO 9000 标准里对质量的解释是：“质量，就是一组固有特性满足要求的程度”。这里的“固有特性”是在某事或某物中本来就有的，尤其是那种永久的特性。“要求”包括明确的、隐含的及必须履行的需求和期望。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 应该是一个全面质量管理的过程。

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，随着科学技术的进步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、下至普通员工人人关心质量问题、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