

广东实施药品 GMP指南

主编 张兴中

GMP GMP GMP

广东科技出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

广东实施药品 GMP 指南/张兴中主编. —广州:
广东科技出版社, 2002.3
ISBN 7-5359-3024-7

- I. 广…
- II. 张…
- III. 药品-管理-方法
- IV. R954

出版发行: 广东科技出版社

(广州市环市东路水荫路 11 号 邮码: 510075)

E-mail: gdkjzbb@21cn.com

http: //www. gdstp. com. cn

出版人: 黄达全

经 销: 广东新华发行集团股份有限公司

排 版: 广东科电有限公司

印 刷: 广东肇庆新华印刷有限公司

(广东省肇庆市狮岗 邮码: 526060)

规 格: 787mm×1 092mm 1/16 印张 22.75 字数 460 千

版 次: 2002 年 3 月第 1 版

2002 年 3 月第 1 次印刷

印 数: 1~4 000 册

定 价: 90.00 元

如发现因印装质量问题影响阅读, 请与承印厂联系调换。

内 容 提 要

在药品生产过程中，必须进行全过程的质量管理和控制，以此保证药品质量，防止差错、混淆、污染和交叉污染。实施药品生产质量管理规范，正是保证药品质量的重要措施和有效手段。

本书根据《中华人民共和国药品管理法》和《药品生产质量管理规范》（1998年修订），结合广东省实施GMP过程中的一些具体经验编写而成。同时结合国家实施GMP的规定以及药品生产企业实施GMP工作的一些具体实践进行总结、充实和提高。本书详尽阐述了实施GMP软、硬件管理方面的理论、操作和范例，并附有大量实用的数据及规范表格，更加贴近企业实施GMP的实际。

本书可供药品生产企业、医疗机构制剂室的质量管理人员、工程技术人员使用，也可作为药品监督管理人员及相关专业人员的参考书。

《广东实施药品 GMP 指南》编辑委员会

主 编 张兴中

副主编 林奇艺 薛洁华

编 委 (按姓氏笔画排序)

王丽平 冯世忠 冯锡禧 张兴中

林先顺 林奇艺 赵尚禧 薛洁华

序 言

药品是防病治病的特殊商品，其质量的优劣，直接关系到人民用药安全有效。由于药品生产是一个十分复杂的过程，从原料进厂，到成品制造出来，涉及到许多生产环节和管理，如果任何一个环节疏忽，都有可能导导致药品质量不符合国家规定要求，给人民用药安全带来隐患。因此，在药品生产过程中，必须进行全过程的质量管理和控制，以此来保证药品质量，防止差错、混淆、污染和交叉污染。实施药品生产质量管理规范，正是保证药品质量的重要措施和有效手段。


《药品生产质量管理规范》(GMP)是20世纪70年代中期发达国家为适应药品生产质量管理的需要而产生，后为世界卫生组织(WHO)向各国推荐采用的技术规范，目前已成为世界许多国家对药品生产全过程实施质量监督所普遍采用的法定技术规范。监督药品生产企业实施GMP是药品监督管理工作的重要内容，也是适应WHO关于国际贸易中药品质量签证体制要求，适应我国加入WTO后药品生产企业生存和发展的需要。

国家药品监督管理局组建成立后，组织修订了《药品生产质量管理规范》(1998年修订)，制定了《药品GMP认证管理办法》和《药品GMP认证工作程序》，并制定了血液制品、粉针剂、大容量注射剂、小容量注射剂等剂型分阶段、分步骤实施GMP认证的规划及一系列鼓励药品GMP实施的措施，加大了监督实施GMP工作力度。《中华人民共和国药品管理法》也规定了药品生产企业必须实施《药品生产质量管理规范》及实行《药品生产质量管理规范》认证制度。

根据国家的要求和部署，我省各级药品监督管理部门认真贯彻“监、帮、促”的工作方针，努力促进和帮助企业积极创造条件，严格按GMP要求组织生产。到目前为止，全省已有100家药品生产企业(车间)获得药品GMP证书134张(占全省药品生产企业总数的26%)。

为更好地指导药品生产企业实施GMP认证工作，广东省药品监督管理局组织有关专家对1999年编写的《广东实施GMP指南》一书进行了修订，并结合国家实施GMP的规定以及药品生产企业实施GMP过程中的一些具体实践经验进行了充实和提高，部分章节甚至重新编写。本书详尽阐述了实施GMP软、硬件管理方面的理论、操作和范例，并附有大量实用的数据及规范表格，更加贴近企业实施GMP的实际，我相信对各企业更好地理解 and 实施GMP会有所帮助。

广东省药品监督管理局局长



2002年2月25日

目 录

第一章 概述	1
第一节 GMP 概念	1
第二节 GMP 发展过程	1
第三节 实施 GMP 重要意义	3
第四节 《药品生产质量管理规范》(1998 年修订) 内容介绍	5
第五节 企业实施 GMP 应抓好的几件工作	10
第二章 机构与人员	11
第一节 企业管理机构	11
第二节 人员要求	12
第三节 人员培训	13
第三章 厂房与设施	15
第一节 厂址选择与总图布局	15
第二节 生产厂房与设施	16
第三节 净化空调与通风	25
第四节 工程管理	35
第五节 厂房与设施管理	36
第四章 设备	38
第一节 设备设计与选型	38
第二节 设备安装与使用	39
第三节 设备管理	41
第四节 灭菌	44
第五节 工艺用水	46
第六节 计量	59
第五章 物料	64
第一节 物料购人与入库	64
第二节 仓储条件及管理	68
第三节 生物制品的物料管理	75
第四节 标签及使用说明书管理	75
第六章 卫生	77
第一节 卫生管理系统	77
第二节 环境卫生	79
第三节 工艺卫生	82
第四节 人员卫生	87

第七章 验证	91
第一节 验证概念	91
第二节 验证组织	92
第三节 验证程序	93
第四节 验证标准及必要条件	94
第五节 验证内容	94
第六节 验证文件	98
第七节 验证举例	99
第八章 文件	106
第一节 文件分类及编码	106
第二节 文件制定方法	111
第三节 文件管理	124
第四节 生产管理和质量管理制度及其记录	126
第五节 产品生产管理文件	130
第六节 产品质量管理文件	133
第九章 生产管理	139
第一节 批及批号	139
第二节 生产过程的技术管理	141
第三节 物料平衡及偏差处理	146
第四节 清场	150
第十章 质量管理	156
第一节 检验室的硬件要求	156
第二节 质量管理部门	157
第三节 质量监督与管理	158
第四节 质量检验	161
第五节 质量体系评估	164
第十一章 产品销售与收回	168
第一节 产品入库及发运	168
第二节 销售记录管理	171
第三节 产品退货及收回	172
第十二章 投诉与不良反应报告	176
第一节 药品质量投诉	176
第二节 药品不良反应监察	177
第十三章 自检	179
第一节 自检程序与自检组织	179
第二节 现场检查及自检报告	180
第十四章 药品 GMP 认证	186

第一节	药品 GMP 认证检查分类	186
第二节	GMP 认证工作程序	187
第三节	认证申报资料	188
第四节	认证检查项目内容	191
第五节	认证检查评定标准	192
附录一	药品 GMP 记录表格	194
一、	原料药批生产记录表样式	194
二、	片剂批生产记录表样式	205
三、	口服液批生产记录表样式	230
四、	粉针剂批生产记录表样式	237
五、	注射剂物料平衡表	245
六、	员工培训记录表	246
七、	员工培训档案表	247
八、	厂房检查记录表	248
九、	厂房检修记录表	249
十、	空调系统运行参数记录表	250
十一、	高效过滤器出风量监测记录表	251
十二、	压差记录表	252
十三、	设备卡片	253
十四、	设备检修记录表	254
十五、	设备日常维护保养记录表	255
十六、	设备运行记录表	256
十七、	动态提取机运行记录表	257
十八、	物料限额领料单	258
十九、	成品入库单	259
二十、	普通库房温湿度记录表	260
二十一、	一般生产区环境清洁记录表	262
二十二、	洁净区洗涤间清洁记录表	263
二十三、	地漏清洁消毒记录表	264
二十四、	生产用容器清洁记录表	265
二十五、	洁净区空气灭菌记录表	266
二十六、	环境条件记录表	267
二十七、	粉碎、筛粉工序(300 000 级)清洁记录表	268
二十八、	称量工序(300 000 级)清洁记录表	269
二十九、	纯化水储罐及管道清洁消毒记录表	270
三十、	消毒剂配制记录表	271
三十一、	员工健康检查汇总表	272
三十二、	员工健康档案表	272

三十三、文件制定（修订）记录表	273
三十四、文件分发登记表	274
三十五、作废文件收回处理记录表	275
三十六、变更审批表	276
三十七、偏差处理表	278
三十八、片剂中间产品质量监控记录表	279
三十九、颗粒剂中间产品质量监控记录表	282
四十、合剂（口服液）中间产品质量监控记录表	283
四十一、物料检验报告单	284
四十二、成品检验报告单	285
四十三、天平校准记录表	286
四十四、留样登记表	287
四十五、留样观察记录表	288
四十六、产品批销售记录表	289
附录二 药品管理法规	290
中华人民共和国药品管理法	290
药品生产质量管理规范（1998年修订）	303
药品生产质量管理规范（1998年修订）附录	312
药品GMP认证申请书	322
药品检验所实验室质量管理规范（试行）	326
附录三 中华人民共和国国家标准	331
医药工业洁净室（区）悬浮粒子、浮游菌和沉降菌的测试方法	331
医药工业洁净室（区）悬浮粒子的测试方法	332
医药工业洁净室（区）浮游菌的测试方法	338
医药工业洁净室（区）沉降菌的测试方法	347

第一章 概 述

第一节 GMP 概念

GMP 是英文 “Good Manufacturing Practice for pharmaceutical products” 的简称，中文翻译为 “药品生产质量管理规范”。GMP 自 20 世纪 60 年代在美国问世后，现已被许多国家的政府、制药企业和专家一致公认为制药企业进行药品生产和质量管理行之有效的制度，在各国制药企业中得到广泛的推广。

药品是特殊商品，它的质量好坏是关系到人民用药安全有效和身体健康的大事。质量好的药品，可以治病救人；劣质的药品，轻则贻误病情，重则致人于死地。所以药品质量关系重大，非同小可，必须达到：

- (1) 安全性。病患者服用药品后，不良反应小、毒副作用小。
- (2) 有效性。病患者服用药品后，对疾病能够产生有效的医疗作用。
- (3) 稳定性。药品在有效期内，其质量保持稳定，不变质，符合规定标准的要求。
- (4) 均一性。药品的生产是大生产，有的是连续性的，有的是间歇性的。无论连续性生产也好，间歇性生产也好，我们要求其同一批号的药品，其质量必须是均匀的，是一致的，否则会造成抽样检验的样品缺乏代表性，从而影响药品检验结果的准确性。另一方面，制剂产品含量不均匀，会影响到用药剂量的准确性，轻则影响疗效，严重的危及患者的安全。
- (5) 合法性。药品的质量，必须符合国家药品标准，只有符合法定标准，并经批准生产或进口，产品检验合格，方允许销售、使用。

由于药品生产是一个十分复杂的过程，从原料进厂，到成品制造出来并出厂，要涉及到许多生产环节和管理，如果任何一个环节疏忽，都有可能导导致药品质量不符合国家规定的要求；也就是说，有可能生产出劣质的药品。假药和劣药是严禁销售和使用的，因此，必须在药品生产过程中，进行全过程的管理和控制，以此来保证药品质量。而只有通过实施 GMP 才能达到这个目的。40 多年来的实践证明，GMP 确实是一套行之有效的先进的科学管理制度，特别对消灭药品生产过程中的污染、交叉污染、混淆和差错等隐患，保证药品质量起到重要的作用。

第二节 GMP 发展过程

GMP 作为制药企业药品生产和质量管理法规，在国外已有近 40 年的历史，我国推行 GMP 也有近 20 年的历程。特别近几年，由于政府采取多种有效措施，使我国 GMP 实施速度较快、情况较好。

一、国外 GMP 发展情况

美国 FDA 于 1963 年首先颁布了 GMP，这是世界上最早的一部 GMP；在实施过程中，经过数次修订，可以说是至今较为完善、内容较详细、标准较高的 GMP。现在美国要求，凡是向美国出口药品的制药企业以及在美国境内的制药企业，都要符合美国 cGMP（即美国现行药品生产质量管理规范）要求。

1969 年世界卫生组织（WHO）也颁发了 GMP，并向各成员国推荐，受到许多国家和组织的重视；经过三次的修订，现行版也是一部较全面的 GMP，成为国际性 GMP 的基础。

1971 年，英国制订了 GMP（第一版）；1977 年进行修订，出了第二版；1983 年公布了第三版；现由欧共体 GMP 替代。

1972 年，欧共体公布了 GMP 指南，开始指导欧共体国家的药品生产；1983 年进行了较大的修订，1989 年公布了新的 GMP，1991 年欧共体对 GMP 指南又进行了修订，公布了欧洲共同体药品生产管理规范新版本。

1972 年，日本以 WHO 的 GMP 为蓝本作准备，于 1974 年 9 月颁布了 GMP，1976 年开始执行。1979 年经日本药事会修订后的 GMP 正式作为一个法规在制药行业中执行。

1988 年，东南亚国家联盟也制订了 GMP，作为东南亚联盟各国实施 GMP 的文本。

此外，德国、法国、瑞士、澳大利亚、韩国、新西兰、马来西亚及台湾等国家和地区，也先后制订了 GMP。到目前为止，世界上已有 100 多个国家、地区实施了 GMP 或准备实施 GMP。

当今，世界上 GMP 分为三种类型。

(1) 国家颁发的 GMP，例如：

中华人民共和国国家药品监督管理局颁布的《药品生产质量管理规范》（1998 年修订）；

美国 FDA 颁布的 cGMP；

日本厚生省颁布的 GMP。

(2) 地区性制订的 GMP，例如：

欧洲共同体颁布的 GMP；

东南亚国家联盟颁布的 GMP。

(3) 国际组织制订的 GMP，例如：

世界卫生组织（WHO）颁布的 GMP（1991 年）。

二、我国 GMP 推行过程

我国提出在制药企业中推行 GMP 是在 20 世纪 80 年代初，比最早提出 GMP 的美国，迟了 20 年。

1982 年，中国医药工业公司对照一些先进国家的 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中试行。

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，成为《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，协助原国家医药管理局，负责组织医药行业实施GMP和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，并颁布《药品生产质量管理规范》（1992年修订）。

1993年原国家医药管理局制订了我国实施GMP的八年规划（1993~2000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，开始接受药品生产企业的GMP认证申请并开展认证工作。

1995~1997年原国家医药管理局分别制订了《粉针剂实施〈药品生产质量管理规范〉指南》、《大容量注射液实施〈药品生产质量管理规范〉指南》、《原料药实施〈药品生产质量管理规范〉指南》和《片剂、胶囊剂、颗粒剂实施〈药品生产质量管理规范〉指南和检查细则》等指导性文件，并开展了粉针剂和大容量注射液剂型的GMP达标验收工作。

1998年，国家药品监督管理局总结近几年来实施GMP的情况，对1992年修订的GMP进行修订，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，更加切合国情，更加严谨，便于药品生产企业执行。

第三节 实施GMP重要意义

我国制药企业实施GMP是形势所迫，势在必行。它关系到人民用药安全有效的大问题，也关系到企业生死存亡的大问题，因此实施GMP有其重要意义。

一、利于保证药品质量和药品的安全、有效

药品生产质量管理规范的内容可以分为硬件和软件二部分。硬件厂房、设备是保证药品生产和质量的基础，而软件是药品生产和质量的保证。推行GMP的目的，就是要解决药品生产过程中的污染、交叉污染、混淆、差错的问题。所以我们在实施GMP过程中很强调硬件的改造、软件的建设 and 人员的培训，从而达到保证药品质量和药品的安全、有效。

二、利于提高市场竞争力，获得更大的经济效益

药品生产企业，通过GMP认证后，都发有《药品GMP证书》，而且都会在有关媒体上公告，通过GMP认证的有关信息或内容也可以在企业宣传广告上应用。这样必然会进一步提高企业和品种在市场的竞争力，使产品和企业获得更大的经济效益。国家对

通过 GMP 认证的企业（剂型）也出台了一些经济优惠政策，来提高企业的经济效益。

（1）对已通过 GMP 认证的企业与未通过 GMP 认证企业在产品定价上有所区别；

（2）对已通过 GMP 认证的企业（剂型），在新药审批过程中，可以优先考虑，加速审批，只有通过 GMP 认证的企业（剂型）才能申报仿制品种；

（3）新药销售利润率的确定，通过 GMP 认证企业（剂型）与 GMP 未认证的企业（剂型）也有区别；

（4）通过药品 GMP 认证的企业（剂型）可以接受委托加工药品；

（5）药品流通领域或医疗机构采购药品招标，已逐步实行以通过 GMP 认证与否，作为招标条件之一。

三、利于药品的出口，加快与国际接轨

在国际医药贸易中，GMP 已成为国际医药贸易对药品生产质量的重要要求，成为国际通用的药品生产及质量管理所必须遵循的原则，也是通向国际市场的通行证。如果我们企业获得《药品 GMP 证书》，我们的药品就可以有走出国门的条件，面向世界，扩大出口，争取更多的外汇。特别随着我国加入 WTO，医药生产企业与外国同行的来往交流活动会更多，交流内容就会更广泛，就会有共同的语言，大大有利于医药生产管理与国际接轨，促进交流活动的开展。

四、利于提高药品生产企业科学管理水平，实现管理的标准化和规范化

我们过去的管理，是一种传统的管理方法，较重视结果，轻视过程。而 GMP 管理，是一种科学的先进的管理方法，它的最大特点就是不但重视结果，而且还重视过程。实施 GMP 的目的，就是要解决药品生产过程中的混淆、污染、交叉污染、差错，保证药品质量和药品的安全、有效。这些问题的解决，仅仅靠对药品生产结果的检验是无法完全实现的，需要对生产过程实施控制，才能达到上述目的。这就是生产全过程的管理，是一种行之有效的先进的科学的管理方法。

GMP 管理另一个特点就是标准化、规范化。样样有标准，行为有规范。不论硬件还是软件都有标准化和规范化问题，在贯彻 GMP 过程中，需要有一支经过培训、考核合格的员工队伍。在生产过程中，人们对各种作业都是按规定的标准执行的，对同一个作业，每个人操作都是一样的，不能随意或擅自变更操作。所以实施 GMP 管理，对提高药品生产科学管理水平，实现管理的标准化、规范化是十分有利的。

五、利于加强企业管理和监督

药品生产企业 GMP 认证，要与企业管理相结合，与企业定期的换发《药品生产企业许可证》相结合。在规定期内，未取得《药品 GMP 证书》的企业（剂型）将不予换发《药品生产企业许可证》；新开办的药品生产企业，必须通过 GMP 认证，取得《药品 GMP 证书》，方可核发《药品生产企业许可证》。药品 GMP 认证管理办法中又规定，药品 GMP 认证是国家对药品生产企业监督检查的一种手段，是对药品生产企业（车间）

实施 GMP 情况的检查认可过程。所以企业 GMP 认证是加强对企业依法管理和监督的重要步骤。

第四节 《药品生产质量管理规范》 (1998 年修订) 内容介绍

《药品生产质量管理规范》(1998 年修订) 已于 1999 年 8 月 1 日开始施行。它是根据《中华人民共和国药品管理法》的规定制订, 是药品生产和质量管理的基本准则, 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精制、烘干、包装等关键工序。它总结了我国二十几年来推行 GMP 的经验, 并参考了其他国家和地区 GMP 的一些内容, 对我国《药品生产质量管理规范》(1992 年修订) 进行了修订, 使新修订的 GMP 内容更加全面, 更加适合我国的实际情况, 更便于实施。

一、《药品生产质量管理规范》(1998 年修订) 内容

《药品生产质量管理规范》(1998 年修订) 内容共有十四章 88 条, 其主要内容归纳如表 1-1。

表 1-1 《药品生产质量管理规范》(1998 年修订) 内容表

章	内 容	条 款
第一章	总则。指出制订本规范的依据及本规范适用的范围	2
第二章	机构与人员。明确药品生产企业应建立的机构及其职责, 对企业有关人员的要求	5
第三章	厂房与设施。提出厂区、厂房、洁净室(区)和设施的要求	23
第四章	设备。对设备的设计、选型、安装、使用和管理作了明确的规定	7
第五章	物料。对生产药品所用物料的购入、储存、发放、使用等提出要求	10
第六章	卫生。对环境卫生、工艺卫生和个人卫生的要求	9
第七章	验证。明确药品生产验证的对象及验证的要求	4
第八章	文件。提出药品生产管理和质量管理的规章制度、文件和记录	5
第九章	生产管理。对药品生产过程管理的要求	8
第十章	质量管理。对药品生产企业质量管理部门的任务, 领导、人员、硬件及职责的规定	3
第十一章	产品销售与收回。对产品销售记录和药品退货、收回的程序、记录及其处理的规定	3
第十二章	投诉与不良反应报告。对用户的质量投诉与不良反应的有关规定	3
第十三章	自检。药品生产企业自检的要求	2
第十四章	附则。对本规范的用语、附录、解释、实施日期作了说明	4

二、《药品生产质量管理规范》（1998年修订）与《药品生产质量管理规范》（1992年修订）的不同点

1. 章题的修改

虽然《药品生产质量管理规范》（1998年修订）与《药品生产质量管理规范》（1992年修订）都是十四章，但有些章题内容却有所变动。如表 1-2。

表 1-2 章题名称对照表

章	1992年修订	1998年修订
第二章	人员	机构与人员
第三章	厂房	厂房与设施
第五章	卫生	物料
第六章	原料、辅料及包装材料	卫生
第七章	生产管理	验证（增加）
第八章	包装和贴签	文件
第九章	生产管理和质量管理文件	生产管理
第十章	质量管理部门	质量管理
第十一章	自检	产品销售与收回
第十二章	销售记录	投诉与不良反应报告
第十三章	用户意见与不良反应报告	自检

2. 具体条文变动的主要内容

(1) 总则：删去《药品管理法实施办法》作为制订《药品生产质量管理规范》（1998年修订）的依据。

(2) 机构与人员：

——增加了企业应建立生产和质量管理机构及对各级机构和人员职责的规定；

——企业主管药品生产管理和质量管理的负责人及生产管理和质量管理部门的负责人，不但有学历的规定，而且增加了专业的要求；

——生产、质量部门负责人未作“不得由非在编人员担任”规定；

——对操作工人与质检人员文化程度未作明确规定。

(3) 厂房与设施：

——洁净室（区）的空气洁净级别增加300 000级的规定；

——“100级洁净室（区）不宜设地漏”，改为“不得设地漏”；

——洁净室（区）天花板与墙壁交界处未要求成弧形；

——仓储间不一定设原料取样间，但一定要保证取样时不受污染和交叉污染；

- 洁净室（区）温度控制，如无特殊要求，温度从 18~24℃改为 18~26℃；
- 中药材前处理和动物脏器、组织的洗涤或处理的操作区与中药制剂的生产操作区严格分开就可以，不一定独立建筑；
- 增加“对有特殊要求的仪器、仪表应安装在专门的仪器室内，并有防止静电、震动、潮湿或其他外界因素影响的设施”；
- 洁净区空气洁净级别标准增加沉降菌指标，而省去换气次数的要求；
- 很多条款中的“厂房”改为“洁净室（区）”；
- 增加“厂房必要时应有防尘及捕尘设施”；
- 增加“与药品互相接触的干燥空气、压缩空气和惰性气体应净化并符合生产要求”。

(4) 设备：

- 注射用水的储存，增加 4℃以下存放的规定；
- 对 100 000 级、300 000 级洁净室（区）使用的传输设备没有规定不得穿越较低级别区域的要求；
- 注射用水的储存不仅指储罐，而由储罐改为储存方式，更加科学；
- 增加“与设备连接的主要固定管道应标明管内物料名称、流向”。

(5) 物料：

- “待验、合格、不合格原料、辅料及包装材料的货位要严格分开”，改为“待验、合格、不合格物料要严格管理。不合格的物料要专区存放……”；
- 增加“中药材按质量标准购进，其产地应保持相对稳定”的规定；
- 增加“药品生产所用物料应从符合规定的单位购进，并按规定入库”的规定；
- 增加“药品生产所用的物料储存、发放与购入、使用一样，都应制订管理制度”的规定；
- 增加“药品使用说明书及印有与标签内容相同的药品包装物应按标签管理要求进行管理”的条款。

(6) 卫生：

- 不同空气洁净度等别使用的工作服应分别清洗、整理，必要时消毒或灭菌。没有规定使用各自的清洗设施。

(7) 验证：验证四条内容都是新增加的（详见原文）。

(8) 文件：

- 具体规定了生产工艺规程、岗位操作法的内容；
- 增加了标准操作规程表头的项目内容；
- 具体规定了批生产记录的内容；
- 增加了“药品的申请与审批文件”为产品质量管理文件。

(9) 生产管理：

- 增加几项防止药品被污染和混淆的规定；
- 对工艺用水的检验规定得更具体和更严格；
- 明确了进行物料平衡检查的要求。

(10) 质量管理:

——增加“药品发行前应由质量管理部门对批生产记录进行审核, 决定成品发放”的条款;

——增加“质量管理部门会同有关部门对主要物料供应商质量体系进行评估”的内容;

——增加物料、中间产品留样及评价质量稳定性的规定;

——增加“质量管理部门制订和修订物料、中间产品和成品的内控标准”的规定。

(11) 产品销售与收回:

——增加药品退货及收回的程序记录的要求以及“因质量原因退货和收回的药品制剂, 应在质量管理部门监督下销毁”等内容。

(12) 投诉与不良反应报告:

——增加企业应建立药品不良反应监察报告制度, 指定专门机构或人员负责管理及向当地药监部门报告的规定;

——增加“药品生产出现重大质量问题, 应及时向当地药品监督管理部门报告”的要求。

(13) 自检:

明确了自检项目, 增加了自检程序、记录及报告的要求。

《药品生产质量管理规范》(1998年修订)与《药品生产质量管理规范》(1992年修订)还有一个很大的不同, 就是增加了一个附录, 对无菌药品、非无菌药品、原料药、生物制品、放射性药品、中药制剂等不同类别药品的生产和质量管理的特殊要求作补充规定。

三、《药品生产质量管理规范》(1998年修订)附录介绍

(1) 该附录为国家药品监督管理局颁布的《药品生产质量管理规范》(1998年修订)对无菌药品、非无菌药品、原料药、生物制品、放射性药品、中药制剂等生产和质量管理特殊要求的补充规定。

(2) 附录以国家管安[1999]168号文颁布, 与《药品生产质量管理规范》(1998年修订)同时实施。

(3) 附录的内容有七部分。

第一部分是总则, 它明确:

①药品生产洁净室(区)的空气洁净度划分为四个级别, 增加了300 000级的级别, 并对洁净室(区)管理提出了要求;

②药品生产过程的验证内容;

③水处理及其配套系统的设计、安装和维护应能确保供水达到设定的质量标准;

④印有与标签内容相同的药品包装物应按标签管理;

⑤药品零头包装的合箱规定;

⑥药品发放前审核、签字及放行的要求。

第二、第三、第四、第五、第六、第七部分分别对无菌药品、非无菌药品、原料