

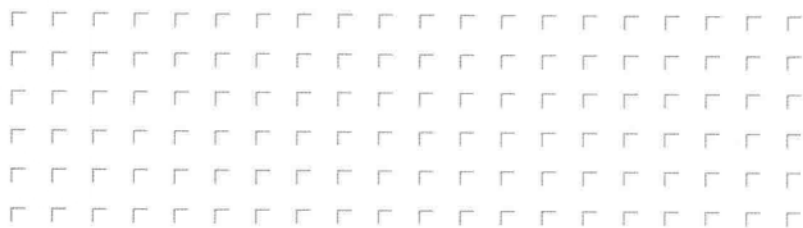
YAOPIN GMP  
JIAOCHENG

# 药品GMP教程

● 邢永恒 主编 ● 赵玉才 白凤英 副主编



化学工业出版社

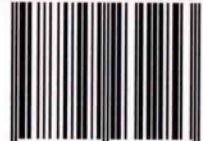


YAOPIN GMP  
JIAOCHENG

# 药品GMP教程



ISBN 978-7-122-23125-3



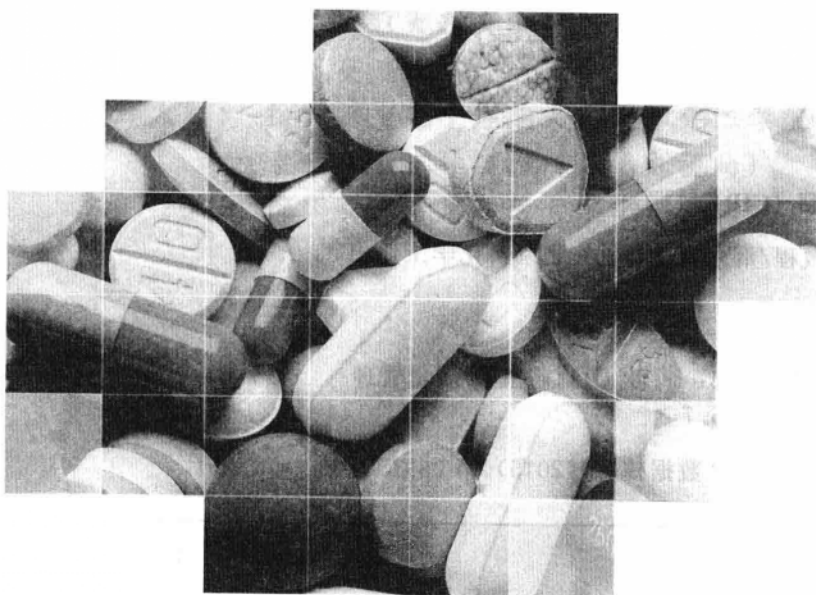
9 787122 231253 >



YAOPIN GMP  
JIAOCHENG

# 药品GMP教程

• 邢永恒 主编 • 赵玉才 白凤英 副主编



化学工业出版社

· 北京 ·

本书是药品质量和生产管理人员的学习 GMP 的实用指南。

本书依据《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》编写，主要内容包括绪论，厂房设施、设备，水系统，空调系统，物料与产品，质量管理，生产管理，确认和验证，文件管理，药品注册管理，质量风险管理等。

本书可作为药品生产企业相关人员培训用书，也适合本、专科学校药学类及相关专业学生使用。

### 图书在版编目 (CIP) 数据

药品 GMP 教程/邢永恒主编. —北京: 化学工业出版社, 2015. 4

ISBN 978-7-122-23125-3

I. ①药… II. ①邢… III. ①制药工业-质量管理体系-中国 IV. ①F426.7

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 039150 号

---

责任编辑: 杜进祥  
装帧设计: 韩 飞

文字编辑: 向 东

---

出版发行: 化学工业出版社 (北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)

印 装: 三河市延风印装有限公司

787mm×1092mm 1/16 印张 14 字数 359 千字 2015 年 6 月北京第 1 版第 1 次印刷

---

购书咨询: 010-64518888 (传真: 010-64519686) 售后服务: 010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书, 如有缺损质量问题, 本社销售中心负责调换。

---

定 价: 39.00 元

版权所有 违者必究



目前,高校药学类及相关专业的学生在学习专业理论知识的同时,都要安排一定的时间在制药企业进行专业实习和见习,目的是帮助学生理论联系实践,进一步巩固和拓宽学生的理论知识,培养学生分析问题和解决问题的能力,同时锻炼和培养学生的实践动手能力,进一步了解与药学专业相关的工作领域,对于今后的职业定位、就业前景等有一定的认识,提高就业竞争力。因此在制药企业的专业实习对药学类及相关专业学生来说是非常重要的教学环节。

《药品生产质量管理规范》(GMP)是一套适用于制药行业的强制性标准,药品生产必须严格按照GMP要求实施。随着(2010年修订)版GMP的实施,国家对制药企业要求和监管程度越来越高,提高行业门槛,淘汰、合并落后制药小企业,实行集约化、集团化,逐步与国际接轨,具有国际竞争力,走向世界。学生不仅要掌握制药学科相关知识,更要重视对GMP的学习和掌握,加强对法律法规及相关政策的学习,及时了解和关注制药企业的发展趋势和新动向。

本书依据2010版《药品生产质量管理规范》,结合医药生产企业的工作经验以及多年指导药学专业实习工作的积累编写而成,共分十一章,主要内容包括绪论,厂房设施、设备,水系统,空调系统,物料与产品,质量管理,生产管理,确认和验证,文件管理,药品注册管理,质量风险管理。针对药学专业实习涉及的基础知识和技术领域,使GMP实训更加简单实用。

开展制药企业实习见习工作,主要应对三个方面进行了解和学习:一是硬件,即药品生产的根本条件,如厂房设施、设备、检测仪器仪表及布局等;二是软件,即各种处方工艺规程、管理规程和质量控制系统等,一般为管理标准规程(SMP)、技术标准规程(STP)、操作标准规程(SOP)和记录等;三是湿件,即人员,各级管理人员和操作人员,包括人员素质、培训及企业向心力和凝聚力等。这也是与GMP息息相关的三个方面,大多数参加实习或即将就业的学生存在的问题是不知道怎样开展工作,或者不知如何甄别实际操作的对错,甚至即使操作正确也不知道具体的原因。基于这些问题,我们组织医药企业长期从事药品生产与质量管理、GMP认证人员和高校负责药学专业实习的教师编写了本书,为药学专业实习/见习工作在医药生产企业的顺利开展提供依据,使教师、管理人员和学生在GMP实训工作中有章可循,促进专业实习工作质量的提高。本书适合全国本、专科学校药学类及相关专业教师和学生学习和使用,也可供药品生产企业相关人员参考。

本书由邢永恒主编,赵玉才、白凤英副主编。其中第一章、第三章和第九章由邢永恒和倪珏宸编写;第二章和第五章由白凤英编写;第四章、第六章、第七章、第八章由赵玉才编写;第十章和第十一章由徐缓编写。全书由赵玉才、邢永恒、李士秋统稿、校稿。在编这本书的过程中,林晓濛、杜宁、李爽、尚迪等同学做了大量的文字编排和后期整理工作,在此表示诚挚的谢意!

由于编者能力和水平有限,愿读者提出宝贵意见和建议。

编者

2015年1月

<b>第一章</b>	<b>绪论</b>	<b>1</b>
第一节	药品与药品质量	1
一、	药品的定义	1
二、	药品的特殊性	1
三、	药品质量	1
第二节	GMP 的产生与发展	2
一、	GMP 的产生与发展	3
二、	我国 GMP 的产生与发展	3
第三节	GMP 的类型和内容	4
一、	GMP 的类型	4
二、	GMP 的内容和特点	5
三、	实施 GMP 的三要素	6
第四节	新版药品 GMP 的内容、特点和意义	7
<b>第二章</b>	<b>厂房设施、设备</b>	<b>11</b>
第一节	厂房设施	11
一、	厂址选择和厂区总体布局	13
二、	厂房设计建筑	14
三、	生产区	16
四、	包装区	17
五、	贮存区	18
六、	质量控制区	18
第二节	设备	20
一、	实施指导	22
二、	设备设计选型	24
三、	设备设计、制造、安装确认	25
四、	设备技术资料管理	26
五、	设备使用	27
六、	设备维护及维修	35
七、	校准	40
<b>第三章</b>	<b>水系统</b>	<b>42</b>
第一节	概述	42
第二节	制药用水的定义、用途和法规要求	42

一、制药用水的定义、用途	42
二、中国制药用水的定义、水质要求和应用范围	42
第三节 制药用水及蒸汽系统技术要求	43
一、纯化水制备系统	43
二、注射用水制备系统	48
三、纯蒸汽制备系统	54
四、贮存分配系统	56
第四节 常见问题讨论	65
一、原水水质	65
二、材质	65
三、粗糙度	66
四、电解抛光	66
五、死角	66
六、储罐液位计	66
七、呼吸器和完整性测试	67
八、在线过滤器的使用	67
九、流量和循环流速	67
十、在线备用循环泵	68
十一、循环温度	68
十二、电导率的在线测量和离线测量	68
十三、TOC 的测量方式	68
十四、消毒方式的选择	68
十五、储罐的周转（循环）率	69
十六、保证正压	70
十七、取样阀	70
十八、球阀的使用	70
十九、余氯的控制	70
二十、注射用水制备系统工作压力	70
二十一、水系统压力容器安全	70

## **第四章 空调系统** 71

第一节 设计确认	75
第二节 系统调试、确认和运行	76
一、空气处理设备	76
二、空气过滤	90
三、调试和确认	93
四、GMP 需要的空调系统文件	95
五、培训	95
六、设备运行和维护	96
七、备件	100



第一节 概述 .....	101
第二节 人员和职责 .....	101
一、人员培训 .....	101
二、人员职责 .....	103
第三节 设施和设备 .....	103
一、仓储区 .....	103
二、清洁操作规程 .....	105
三、虫害控制 .....	105
第四节 收货 .....	106
一、物料接收 .....	106
二、成品接收 .....	107
三、物料清洁 .....	108
第五节 取样 .....	108
一、取样目的及范围 .....	109
二、取样区 .....	110
三、取样工具和容器 .....	111
四、取样人员及职责 .....	111
五、取样操作规程 .....	111
第六节 贮存条件 .....	112
一、一般贮存条件 .....	112
二、特殊贮存条件 .....	113
第七节 物料标识 .....	114
一、物料状态标识 .....	114
二、物料标签 .....	115
第八节 包装材料 .....	116
一、印字包材的管理 .....	116
二、非印字包材的管理 .....	118
第九节 物料发放 .....	118
一、非生产物料的发放 .....	118
二、生产物料的发放 .....	119
第十节 成品发送和运输 .....	120
一、成品的发送 .....	120
二、成品运输 .....	121
第十一节 退货 .....	122
第十二节 文件和记录 .....	124

第一节 管理职责 .....	125
一、确定质量管理体系的范围 .....	125

二、建立组织架构和职责授权 .....	125
三、质量方针/目标/计划 .....	130
第二节 产品质量实现 .....	134

## **第七章 生产管理** **144**

第一节 生产过程管理 .....	146
一、生产前准备 .....	147
二、生产操作过程管理 .....	147
三、生产结束后管理 .....	147
第二节 药品生产管理流程及要点 .....	147
一、批生产记录 .....	147
二、定置管理 .....	148
三、状态标志管理 .....	148
四、包装与贴签管理 .....	149
五、中间站的管理 .....	149
六、不合格品的管理 .....	149
七、模具、筛网的管理 .....	150
八、生产过程中产生的特殊物料的管理 .....	150
九、物料平衡的管理 .....	150
十、清场管理 .....	151
十一、清场记录及合格证 .....	151

## **第八章 确认和验证** **152**

第一节 对象和范围 .....	152
第二节 人员职责 .....	152
第三节 确认和验证的计划 .....	153
一、验证总计划 .....	153
二、验证总计划主要内容 .....	153
第四节 确认 .....	154
一、设计确认 (DQ) .....	154
二、安装确认 (IQ) .....	155
三、运行确认 (OQ) .....	156
四、性能确认 (PQ) .....	156
五、再确认 .....	156
六、试运行和确认 .....	157
第五节 验证 .....	158
一、工艺验证 .....	158
二、清洁验证 .....	161
三、分析方法验证 .....	165
四、计算机化系统验证 .....	165
第六节 确认和验证过程中的偏差 .....	169

第七节 确认和验证的文件 .....	170
一、确认的文件（确认方案和报告） .....	170
二、验证的文件（验证方案和报告） .....	170

## **第九章 文件管理** ..... 172

第一节 文件结构与生命周期 .....	172
一、文件体系结构 .....	172
二、文件管理的生命周期 .....	172
第二节 文件种类 .....	175
一、标准操作规程 .....	176
二、质量标准 .....	177
三、工艺规程 .....	178
四、批记录 .....	179
五、记录 .....	179
六、批生产/包装记录 .....	180

## **第十章 药品注册管理** ..... 182

第一节 中药、天然药物 .....	184
一、注册分类 .....	184
二、申报资料项目 .....	184
第二节 化学药品 .....	185
一、注册分类 .....	185
二、申报资料项目 .....	186
第三节 生物制品 .....	187
一、治疗用生物制品 .....	187
二、预防用生物制品 .....	189
第四节 药品补充申请注册事项及申报资料要求 .....	190
第五节 药品再注册申报资料项目 .....	191
一、境内生产药品 .....	191
二、进口药品 .....	192
第六节 新药监测期期限表 .....	192

## **第十一章 质量风险管理** ..... 205

第一节 质量风险管理模式图 .....	206
第二节 质量风险管理步骤的详细说明 .....	206
一、风险识别 .....	206
二、风险分析 .....	207
三、风险评估 .....	207
四、风险降低 .....	207
五、风险接受 .....	207
六、风险沟通和审核 .....	207

第三节 质量风险评估工具和选择	207
一、常用统计工具	207
二、风险排列和过滤 (RRF)	208
三、事先危害分析	209
四、失败模式效果分析	209
五、危害分析及主要控制点	210
六、过失树分析	210
七、风险沟通和审核	211
第四节 CFDA 摘录	211
一、药品质量风险的构成	211
二、科学确定风险评价指标	212
三、采取有效措施积极预防	212
四、需要进一步解决的问题	213

# 第一章 绪论

## 第一节 药品与药品质量

### 一、药品的定义

根据《中华人民共和国药品管理法》(简称《药品管理法》)第一百零二条关于药品的定义: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机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。

### 二、药品的特殊性

药品是不同于一般商品的特殊商品,其特殊性表现在以下几个方面。

(1) **药品的专属性** 药品是专用于防病治病的,其经营者必须经有关部门认可,其使用应在医生或药师的指导下进行,即什么病用什么药,不像一般商品那样彼此间可以相互替代。

(2) **药品的两重性** 药品管理有方使用得当,可以达到治病救人的目的,反之,则可危害人民健康甚至致命。例如链霉素,使用得当可以抗菌治病,使用不得当会使病人导致永久性耳聋;盐酸吗啡,使用合理是镇痛良药,管理不善、滥用又是成瘾的毒品。

(3) **质量重要性** 药品用于治病救人,只有符合法定质量标准的药品才能保证疗效。国家制定了《药品管理法》,对药品严格监督管理,并制定和颁布了国家和地方两级药品标准,规定了严格的检验制度,以保证药品的质量。药品的质量与其他商品的质量要求相比,更有其独特的地方,它没有一级品、二级品、三级品或正品、副品、等外品之别,而只是合格品与不合格品之分。质量好的药品,能达到防病治病的目的,质量不好的药品,轻则延误病情,重则危及生命,给人民生命和财力都会带来不可弥补的损失。因此,国家除制定了药品标准外,还制定和颁布了《药品管理法》对药品质量施行严格的控制和管理,确保用药安全有效。

(4) **药品的限时性** 人只有患病时才需要用药,但药品生产、经营部门平时就应有适当储备。只能药等病,不能病等药。有时药品虽然需用量少、效期短,宁可到期报废,也要有所储备;有些药品即使无利可图,也必须保证生产、供应,适量储备,以防急用。

### 三、药品质量

药品质量是指能满足国家规定标准要求与医疗和病患消费者需要的特性的总和。包括以下几个方面。

(1) **有效性 (effectiveness)** 药品的有效性是指在规定的适应证、用法和用量的条件下,能满足预防、治疗、诊断人的疾病,有目的地调节人的生理机能的要求。有效性是药品

质量的固有特性。我国对药品的有效性按在人体达到所规定的效应的程度分为“痊愈”、“显效”、“有效”、“特效”。国际上有的则采用“完全缓解”、“部分缓解”、“稳定”来区别。

(2) **安全性 (safety)** 药品的安全性是指按规定的适应证和用法、用量使用药品后,人体产生毒副反应的程度。大多数药品均有不同程度的毒副反应,因此,安全性也是药品的固有特性,只有在衡量有效性大于毒副反应,或可解除、缓解毒副作用的情况下才能使用某种药品。如各国政府在新药的审批中都要求研制者提供急性毒性、长期毒性、致畸、致癌、致突变等数据,就是为了保证药品的安全性。

(3) **稳定性 (stability)** 药品的稳定性是指在规定的条件下保持其有效性和安全性的能力。所谓规定的条件是指在规定的效期内,以及生产、贮存、运输和使用的条件,即药品的各项质量检查指标仍在合格范围内。稳定性也是药品的固有特性。如某些物质虽然具有预防、治疗、诊断疾病的有效性和安全性,但极易变质、不稳定、不便于运输和贮存,所以,不能作为药品流入医药市场。

(4) **均一性 (uniformity)** 药品的均一性是指药物制剂的每一单位产品都符合有效性、安全性的规定要求。即指药物制剂的每一片、一支注射剂、一包冲剂、一瓶糖浆具有相同的品质。由于人们在服用药品时是按每单位剂量服用的,若每单位药物含量不均一,就可能造成患者用量的不足或用量过大而中毒,甚至导致死亡。所以,均一性是在制剂过程中形成的药物制剂的固有特性。

(5) **经济性 (Economy)** 药品在研发、生产和流通过程中会形成一定的价格水平。药品的经济性对药品价值的实现有较大影响。若成本价格昂贵,超过社会普通人群卫生健康消费水平,如一些利用高新技术研制的生物药品,目前尚不能作为药品,或者只能供社会上极少数人使用。另一方面,药品经济性对药品生产企业也十分重要,若成品价格低,则可提高企业的经济效益,如成品价格过高,企业就无法进行正常的生产,也就不能形成商品。

## 第二节 GMP 的产生与发展

GMP是 Good Manufacture Practice of Drugs 的缩写,直译为良好的药品生产规范,即药品生产质量管理规范,是药品生产和质量管理的基本准则。适用于原料药生产、药用辅料生产、药物制剂生产、药用包装材料和直接涉及药品质量有关物料生产的全过程。GMP是从原料投入到完成生产、包装、贮存、发运、召回等环节全过程实施标准而又规范的管理,以生产高质量的药品为目的,在保证生产条件和资源的同时,重视生产和质量管理,并有组织、准确地对药品生产各环节进行规定和记录。

世界卫生组织(World Health Organisation, WHO)对制定和实行GMP制度的意义作过如下阐述:“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护健康所需的药品时,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。GMP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。”

世界各国药品生产与质量管理的长期实践证明,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。GMP的灵魂是“防止混药,防止交叉污染”。其中心指导思想是:药品质量是在生产过程中形成的,而不是检验出来的。国际上早已把是否真正实施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，在我国推行也有 20 余年。虽然我国实施 GMP 起步比较晚，但是目前的水平和速度已经接近国际先进水平。我国新版 GMP 于 2011 年 3 月 1 日起实施，标志着我国实施 GMP 已进入向国际化迈进的实质性关键阶段。

## 一、GMP 的产生与发展

GMP 是从药品生产经验中获取经验教训的总结。GMP 的理论和实践经历了一个形成、发展和完善的过程。药品生产是一门十分复杂的科学，从产品设计、注册到生产，从原料、中间产品到成品的全部过程，涉及许多技术细节和管理标准。其中任何一个环节的疏忽，都有可能对药品质量不符合要求，进而导致劣质药品的产生。因此，必须在药品研发、生产的全过程中，进行全面质量管理与控制来保证药品质量。

GMP 是从药品生产经验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)。美国 FDA 于 1963 年颁布了世界上第一部 GMP，要求对药品生产的全过程进行规范化管理，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为伪劣药品。1967 年，WHO 编写 GMP 首版“草案”——当时名为《药品的生产和质量控制规范草案》。1968 年该“草案”被提交到第 21 届世界卫生大会(WHA)，并获得通过。1969 年 WHO 也颁发了自己的 GMP，并向各成员国国家推荐，受到许多国家和组织的重视，经过三次的修改，也成为一部较全面的 GMP。1971 年，英国制定了第一版 GMP。1972 年，欧共体公布《GMP 总则》指导欧共体国家药品生产。1974 年，日本以 WHO 的 GMP 为蓝本，颁布本国 GMP。1988 年，东南亚国家联盟制定 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、马来西亚及中国台湾等国家和地区，也先后制定并执行 GMP，到目前为止，世界上已有 100 多个国家、地区实施 GMP 或准备实施 GMP。

## 二、我国 GMP 的产生与发展

我国提出在制药企业中推行 GMP 是在 20 世纪 80 年代初，1982 年，中国医药工业公司参照一些先进国家的 GMP 制定了《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，中国医药工业公司制定《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》，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 委员会，协助国家医药管理局，负责组织医药行业实施 GMP 工作。1992 年，国家卫生部再次修订《药品生产质量管理规范》，并出版 GMP 实施指南。1993 年，原国家医药管理局制定了我国实施 GMP 的八年规划(1983—2000 年)。提出“总体规划，分步实施”的原则，即按剂型的顺序，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—1997 年原国家医药管理局分别制定了《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。1998 年，国家药品监督管理局总结近年来实施 GMP 的情

况，颁布了《药品生产质量管理规范》，1999年8月1日起施行，使我国的GMP更加完善，更加切合国情，便于药品生产企业执行。正当我们大力推行GMP时，发达国家已开始推行“动态药品生产质量管理规范”（cGMP），更侧重于软件的管理，美国FDA推出了药品质量监管的风向标——“质量源于设计”（QbD）。基于此，我国颁布新版《药品生产质量管理规范（2010年修订）》（卫生部令第79号），自2011年3月1日起施行。规定自2011年3月1日起，凡新建药品生产企业、药品生产企业新建（改、扩建）车间均应符合《药品生产质量管理规范（2010年修订）》的要求。现有药品生产企业血液制品、疫苗、注射剂等无菌药品的生产，应在2013年12月31日前达到《药品生产质量管理规范（2010年修订）》要求。其他类别药品的生产均应在2015年12月31日前达到《药品生产质量管理规范（2010年修订）》要求。未达到《药品生产质量管理规范（2010年修订）》要求的企业（车间），在上述规定期限后不得继续生产药品。国家食品药品监督管理局要求药品生产企业结合自身实际，制订实施计划并组织实施。同时要求各级药品监督管理部门加强对企业的督促和指导。我国实施新版药品GMP，是顺应国家战略性新兴产业发展和转变经济发展方式的要求，有利于促进医药行业资源向优势企业集中，淘汰落后生产力，有利于调整医药经济结构，以促进产业升级，有利于培育具有国际竞争力的企业，加快医药产品进入国际市场。

### 第三节 GMP 的类型和内容

#### 一、GMP 的类型

全世界GMP的形式多种多样，内容也各有特点。目前，世界上现行GMP的类型有三种，大体可分为国际组织、地区的GMP，国家政府颁布的GMP和制药行业或企业自身制定的GMP。

##### 1. 国际组织的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，也作为政府药品监督员和生产质量管理培训人员的培训材料。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。

(2) 欧盟的GMP 欧盟就是指欧洲国家联盟，前身是欧洲经济共同体，欧洲联盟是一个集政治实体和经济实体于一身、在世界上具有重要影响的区域一体化组织，组成国有法国、德国、意大利、荷兰、比利时、卢森堡、爱尔兰、丹麦等。欧盟的GMP属于地区性的GMP。1972年，欧共同体颁布了该组织的第一部GMP，用于指导欧盟成员国的药品生产。而第一版欧盟的GMP出版于1989年，它是以英国GMP为蓝本制定的。后来欧盟规定，其颁布的第二部GMP（1992年版）可以取代欧盟各成员国的GMP，或者可以和欧盟成员国政府颁布的GMP并行使用。

##### 2. 各国政府的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 美国是GMP始创国，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、标准最高的GMP。美国FDA对GMP的研究，一直处于全



球领跑地位。美国的 GMP 又称为 cGMP，具有以下特点：① 强调实施动态的 GMP，即强调药品生产与质量管理的现场管理。② 强调验证工作的重要性，美国 FDA 认为达到 cGMP 的途径有很多，只要药品生产企业用规范的验证方法能够证明过程和目标的确定性就可以使用这个方法。因此，cGMP 也具有一定的灵活性。在 cGMP 实施过程中，美国 FDA 鼓励企业创新。③ 强调工作记录的重要性，因为只有有了真实的、及时的、规范的记录，才能对生产与质量管理活动的效果进行有效的追溯，才能为今后持续改进提供基础性支持。

(2) **英国的 GMP** 英国卫生与社会福利部于 1983 年制定了英国 GMP，内容丰富齐全，共分 20 章，有许多内容已成为以后其他国家制定 GMP 的依据。例如“第七章 确认”，即为现在验证的前身。“第十章 无菌药品的生产和管理”，率先列出了基本环境标准及洁净级别要求，还提出了环氧乙烷灭菌和射线灭菌方法。对于出口到英国的药品，需要由进口当局审定合格的人员负责鉴定批量小的药品，并且鉴定批量要做到符合英国的 GMP 要求。

(3) **日本的 GMP** 日本于 1974 年 9 月 14 日颁布了 GMP，1976 年 4 月 1 日起实施。日本于 1993 年开始推行国际 GMP，对国际进出口的药品需遵循国与国之间相互承认的 GMP，日本 GMP 和 WHO 的 GMP 版本被认为是等效的。

### 3. 行业组织的 GMP

制药行业的 GMP 一般指导性较强，内容较为具体，无法定强制性。例如英国制药联合会制定的 GMP、瑞典制药工业协会制定的 GMP 等。

此外，还有一些大型跨国医药公司也制定了本公司的 GMP。

## 二、GMP 的内容和特点

### 1. GMP 的主要内容

GMP 总体内容包括机构与人员、厂房和设施、设备、卫生管理、文件管理、物料控制、生产控制、质量控制、发运和召回管理等方面内容，涉及药品生产的方方面面，强调通过生产过程管理保证生产出优质药品。

从专业化管理的角度，GMP 可分为质量控制系统和质量保证系统两大方面。一方面是对原材料、中间品、产品的系统质量控制，称为质量控制系统；另一方面是对影响药品质量的、生产过程中容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，称为质量保证系统。

从软件和硬件系统的角度，GMP 可以分为软件系统和硬件系统。软件系统主要包括组织机构、组织工作、生产技术、卫生、制度、文件、教育等方面的内容，可以概括为以智力为主的投入产出。硬件系统主要包括对人员、厂房、设施、设备等的要求，可以概括为以资本为主的投入产出。

### 2. GMP 的特点

(1) **原则性** 药品 GMP 条款仅指明了质量或质量管理所要达到的目标，而没有列出如何达到这些目标的解决办法。达到 GMP 要求的方法和手段是多样化的，企业有自主性、选择性，不同的药品生产企业可根据自身产品或产品工艺特点等情况选择最适宜的方法或途径来满足 GMP 标准，例如，无菌药品的灭菌处理必须达到“无菌”，也就是药品的染菌率不得高于  $10^{-6}$ 。但是，达到“无菌”的处理方式有很多，如干热灭菌、湿热灭菌、辐射灭菌、过滤灭菌等，企业可以根据自身产品和产品工艺要求进行选择，只要能满足 GMP 要求，就是适宜的方法。

(2) **时效性** 药品 GMP 条款是具有时效性的，因为 GMP 条款只能根据该国、该地区