

GMP知识培训讲义

(质量管理 QM 质量保证 QA)

江苏三联生物工程有限公司

2014.7

一、GMP简介

1 GMP的中文名称

GMP的中文名称是医疗器械（药品、保健品）生产质量管理规范。

2 GMP发展简史

GMP是人类社会发展中医药实践经验教训的总结和人类智慧的结晶。是人类经历了药物灾难对药品监管和法律的要求。20年代较大药物灾难“反应停”事件。

GMP最初是由美国坦普尔大学6名教授编写制订。1963年美国国会第一次颁布为法令。美国FDA经过实施，取得了实效。1969年WHO建议各成员国的药品生产采用GMP制度。到1980年有63个国家颁布了GMP。目前已有100多个国家实行了GMP。我国从70年代开始启动GMP。1982年由中国医药工业公司编制GMP于当年12月颁发，推荐实施。1988年卫生部颁布GMP。1992年修订，1998年再次修订，1998年成立国家药监局，2001~2005年强制实施1998修订版GMP。2010年颁布2010修订版GMP。要求药品生产企业从2011年3月开始，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GMP(2010年修订)的要求，其他类别药品的生产2015年12月31日前达到GMP(2010年修订)的要求，到期未通过认证则停止生产。医疗器械行业也在2009年12月发布了医疗器械生产质量管理规范，并要求遵照执行。

3 GMP的类别

从制度上分为法规性GMP和推荐性GMP。美国和中国均为法规性GMP。所谓法规性就是政府以法令的形式颁布必须实施的，是强制性的。所谓推荐性就是一个组织推荐实施的，企业可以采用，也可以不采用，是非强制性的。

4 制订GMP的依据

医疗器械生产质量管理规范制订的依据是《医疗器械监督管理条例》。

5 实施GMP的目的

防止差错；防止混淆；防止污染和交叉污染；建立高质量的质量管理体系。

6 质量管理三不方针

不合格的原料不投产，不合格的中间产品不进入下工序，不合格的成品不出厂。

二、质量管理

1 质量管理

1.1 医疗器械生产质量管理的基本概念

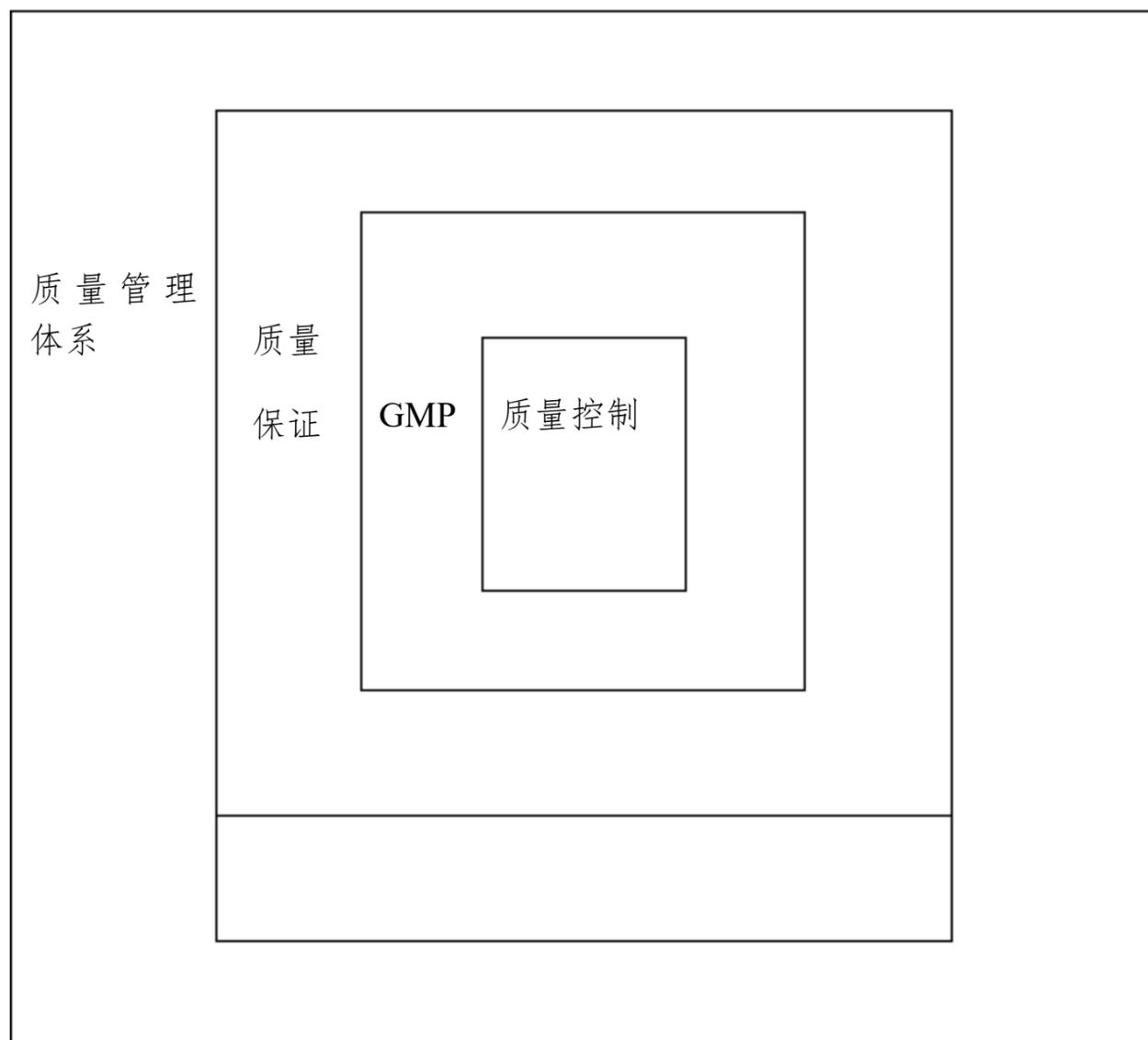
1.1.1 质量 指为符合预定用途所具有的一系列固有特性的程度。

1.1.2 质量管理体系 指建立质量方针和质量目标，并为达到质量目标所进行的有组织、有计划的活动。

1.1.3 质量保证 指为达到质量要求应提供的保证。质量保证涵盖影响产品质量的所有因素，是确保产品符合预定用途并达到规定的质量要求所采取的所有措施的总和。

1.1.4 质量控制 指按照规定的方法和规程对原辅料、包装材料、中间产品和成品进行取样、检验和复核，以保证符合已经确定的质量标准。

1.2 质量控制、GMP 质量保证、质量管理体系的关系



1.3 质量管理体系的职能

质量管理体系应具备的职能主要包括高层管理者职责、建立质量方针/目标//计划、资源管理、质量信息交流、管理评审和系统持续改进等方面。

1.3.1 质量方针 由企业高层管理者制定并以正式文件签发的对质量的总体要求和方向，及其质量组成要素的基本要求。

1.3.2 质量目标 高层管理者应确保在企业的相关职能和层次上建立相应的质量目标，质量目标与质量方针保持一致、与相关部门和人员对应。

1.3.3 质量计划 是为了实现某一质量目标而制定的具体操作规程、资源配备、衡量方法和指标。

1.3.4 资源管理 为了质量管理体系的实施，持续改进其有效性，企业应确定并提供充足、合适的资源，包括人力资源和基础设施等，并进行有效的管理。

1.3.5 质量信息交流 企业应建立质量信息交流、信息沟通机制，并保证其有效运行。沟通机制应形成正式管理文件。质量信息包括客户质量信息、各职能部门质量信息、确认、系统运行数据信息等。

1.3.6 管理评审：企业应建立质量管理评审的书面程序，内容应包括评审频率、参加人员规定，评审内容包括 投诉、召回、不合格批、返工批、供应商资格确认和官方、内部和客户 GMP审计、质量风险、管理规程和操作规程、GMP培训等。

1.4 质量风险管理

1.4.1 风险的含义和特点

风险的含义：目前对风险的内涵及概念没有统一的定义，基本认同的是风险为伤害发生的概率和伤害程度的综合体现。

质量风险的含义：是指对健康造成的危害。包括产品的安全性、有效性、质量安全性。

医疗器械的质量风险主要包含以下方面：生物性、化学性、物理性、品质等。

风险的特征：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。

1.4.2 风险管理的内涵和特点

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完成。

风险管理特点：适度性和目标有限性。

风险管理技术的选择要符合经济性的原则，充分体现风险成本效益关系，合理优化达到最佳。

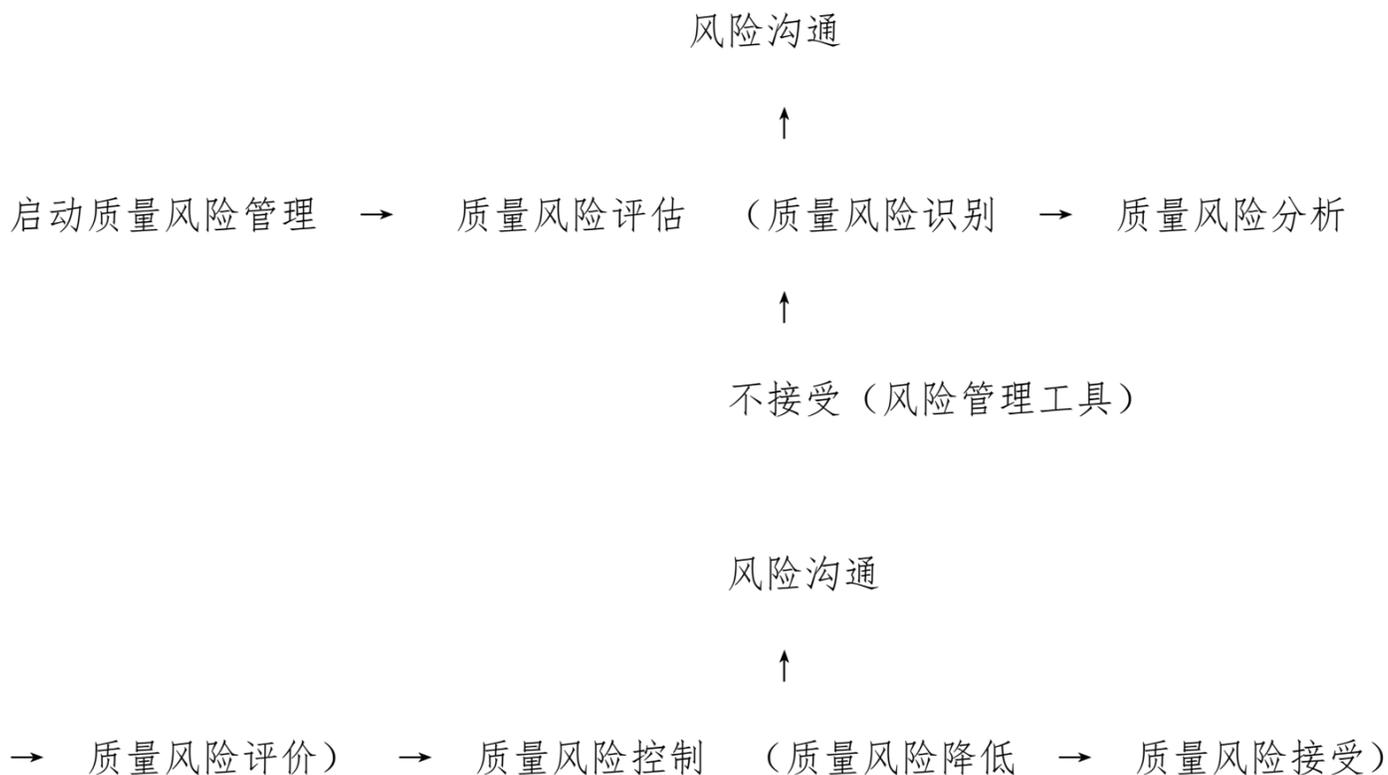
风险管理具有生命周期性，在实施过程中的每个阶段均应进行风险管理，及时调整应对策略，实现动态风险管理。

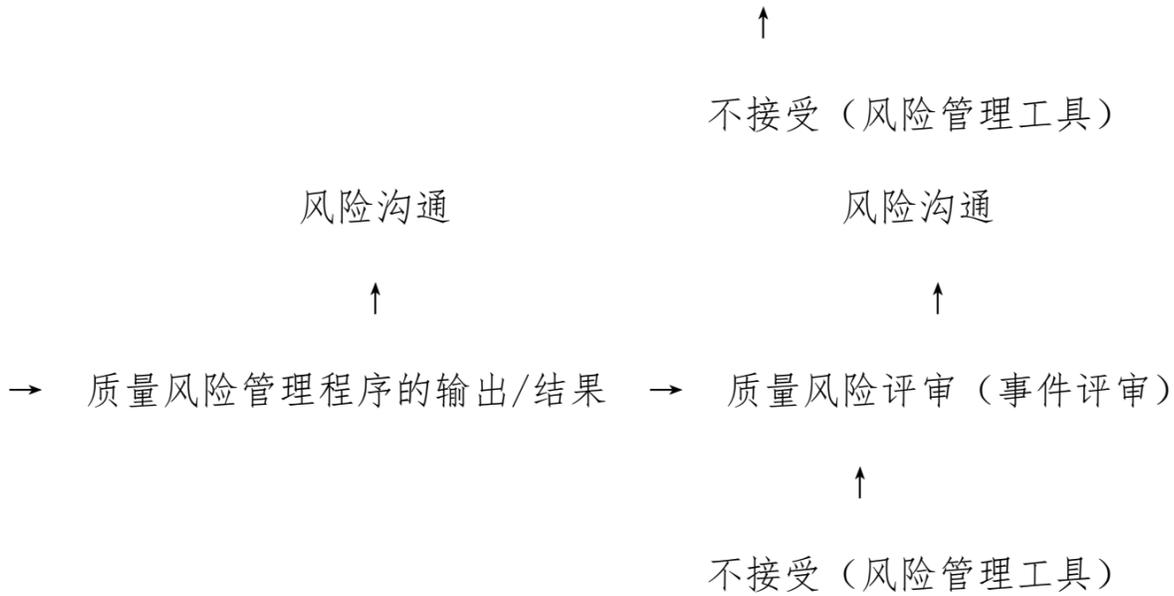
1.4.3 医疗器械质量风险管理定义

医疗器械质量风险管理定义：在医疗器械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。

医疗器械生命周期：研发 → 注册批准 → 生产 → 流通 → 使用 → 上市检测 → 再评价

1.4.4 典型的风险管理流程图





1.4.5 质量风险管理流程

1.4.5.1 风险评估

定义：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。

1.4.5.2 风险识别

定义：系统地运用信息来辨识危险因素，信息包括历史数据、理论分析、意见以及基于涉及的考虑。

风险识别的任务：什么可能出错？什么地方（步骤、程序）可能出错？

1.4.5.3 风险分析

定义：对风险所关联的已经辨识了的危险因素进行估计，是对发生事件可能性与伤害严重性进行定量或定性分析的过程。

风险分析一般可运用一些风险管理工具来进行。

1.4.5.4 风险评价

定义：对已经辨识和分析的风险与给定的风险标准进行比较。

风险（R）是可以由两个参数来表达的：危害的严重程度（S）和危害发生的频率（F）。公式表达： $R=S \times F$

风险的等级可以用高、中、低来表达。

风险等级定性描述示例

风险类别等级	低	中	高
--------	---	---	---

严重性	非严重后果 轻微 GMP/MA上市许可) 违规 对患者无不良影响 分值: 1	后果严重程度中等 严重 GMP/MA上市许可) 违规 可能对患者造成不良影响 分值: 2	后果严重 非常重大的 GMP/MA上市许可) 违规 可能对患者造成伤害 分值: 3
发生的可能性	很少发生 分值: 1	零星发生 分值: 2	经常发生 分值: 3
可发现性	通过一个或多个有效的检测手段(系统), 或者在后续的控制程序中, 发生的危害全部都能被发现 分值: 1	通过一个控制手段(或者检测系统) 可以被发现, 但不可能 100% 地被发现。 分值: 2	缺乏系统的检测手段, 但仍旧有可能会被偶然发现, 或者根本不可能被发现。 分值: 3

通过定性的参数, 对于风险等级的评定可通过下列的矩阵图来实现。

	中	高	高
	低	中	高

危害发生的
可能性
(F)
高
中
低

低	低	中	
---	---	---	--

低 中 高

危害的严重性 (S)

风险矩阵图

定量描述的方式是将定性描述中标示高、中、低等级的风险用数值范围来表示。

示例：

严重程度：3 为最严重，2 为中等严重，1 为无影响。

事件发生频率：3 为经常发生，2 为零星发生，1 为很少发生。

可发现性：3 为不能检测，2 为可以检测，但不能 100% 被检测，1 为可全部被检测。

公式： $RPN(\text{定量分级值或风险顺序}) = S \times P \times D$

定量分级值示例：

测量范围 3~1	RPN	风险等级
严重性×发生的可能性×可检测性	<6	低
	$6 \leq R < 12$	中
	≥ 12	高

1.4.5.5 风险控制

在充分进行了风险分析的基础上，针对风险起因制定预防措施，减低风险至可接受的程度。如不够，则返回风险评估环节。

1.4.5.6 风险降低

风险降低着眼于当风险超过了某个特定（可接受）水平后缓和或避免质量风险的过程。

风险降低包括用于减缓伤害的严重性和可能性所采取的行动，改善危险因素和质量风险可检测性。

1.4.5.6 风险接受

风险接受是一个接受风险的决定。可以是一个接受剩余风险的主动决定，也可以是一个接受剩余风险不具体时的被动决定。

1.4.6 风险评审

风险评审是对风险控制措施及风险控制结果进行评定，确认风险管理结果是否达到预期目的，是否对风险进行了适当并有效的控制。评审频率取决于风险水平。

1.4.7 风险沟通

决策人与其他人员（行业人员、监管人员等）之间分享有关风险和风险管理的信息。

1.5 几种风险管理工具介绍

1.5.1 危害分析及关键控制点（HACCP）

HACCP步骤：

确定研究对象 → 绘制流程图 → 列出所有潜在危害进行危害分析 → 确定工艺中每个步骤的预防措施 → 确定关键工艺控制点 → 为各关键工艺控制点确定关键限度 → 建立系统以监控关键工艺控制点 → 建立所要采用的整改措施 → 建立证实 HACCP有效实施的系统 → 建立记录保存系统

1.5.2 其他管理工具

头脑风暴法、鱼骨图、控制图、事故分析树（FTA）、失效模式与影响分析（FMEA）等。

2 质量保证（QA）

2.1 质量保证的概念：质量保证着眼于整个质量体系，是为系统提供证据从而取得信任的活动。质量保证包含了质量控制，质量控制是质量保证的基础，质量保证是质量管理的精髓。

2.2 变更控制

2.2.1 定义

变更：是指即将准备上市或已获得上市的医疗器械产品在生产、质量控制、使用条件等诸多方面提出的涉及的来源、方法、控制条件等方面的变化。

2.2.2 变更控制所涉及的范围

原辅料、包装材料（包括供应商变更）、生产工艺改进、厂房、设备设施改变（生产条件改变）、仪器改变、操作规程改变、法规更新、文件更新、验证/确认状态改变、新产品引进和计算机软件改变等。

2.2.3 变更控制的基本要求

2.2.3.1 企业应建立变更控制系统，对所有影响产品质量或产品验证状态的变更进行评估和管理。

2.2.3.2 应建立书面的变更控制管理规程规定变更的申请、评估、审核、批准和实施；质量管理部门应有专人负责变更控制。

2.2.3.3 任何申请的变更都应评估其对产品质量或对产品验证状态的潜在影响，根据变更性质、范围、对产品质量或对产品验证状态的影响程度，将变更分为微小变更、次要变更和重大变更三类。

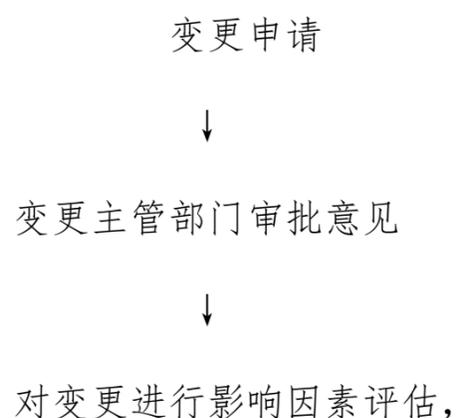
微小变更：对产品质量安全性、有效性和质量可控性基本不产生影响。

次要变更：需要通过相应的研究工作证明对产品质量安全性、有效性和质量可控性不产生影响。

重大变更：对产品质量安全性、有效性和质量可控性可能会产生影响。这类变更必须取得法规部门的批准。

2.2.4 变更控制程序

以下为变更控制流程图：



提出建议、措施、注意事项，确定变更级别。



启动变更预批准程序，变更准备工作。



按变更评估申请批准意见实施



对实施情况进行评价，并整理资料



变更批准



实施变更，并跟踪前三批质量与变更前质量作比较。



变更关闭

2.2.4.1 涉及的部门

可能涉及医疗器械生产企业内部的所有部门，包括生产、质量管理、设备工程、研发技术、注册、物供、销售等部门。

2.2.4.2 变更的申请

变更申请可由上述部门任何一个员工提出。变更申请人应详细说明理由，填写变更申请表，由本部门负责人签署同意意见后交质量管理部门分管变更控制 QA

2.2.4.3 变更申请的编号

质量管理部门分管变更控制 QA接到变更申请后，对申请变更类型进行界定，并给予变更编号；

2.2.4.4 变更申请的评估与审核

质量管理部门分管变更控制 QA召集变更控制委员会相关部门人员进行评估和审核，评估和审核至少应包括下列内容：

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/098124064113006047>