

## 我国药品 GMP 监管体系存在问题的研究及思考

董作军<sup>1</sup>, 钟元华<sup>1</sup>, 沈黎新<sup>2</sup>, 张琰<sup>1</sup>, 孙国君<sup>1</sup>, 单伟光<sup>1\*</sup> (1.浙江工业大学药学院, 杭州 310014; 2.浙江省药品认证检查中心, 杭州 310012)

**摘要:** 目的 探究当前我国《药品生产质量管理规范》(药品 GMP)监管体系存在的问题, 提出相应对策建议。方法 采用文献研究、实地调研、对比研究等方法, 从监管理念、法规体系、检查机构和人员、监督机制和违法惩处措施等层面分析药品 GMP 监管现状和问题。结果 我国药品监管部门对监管理念认识不深, 同时存在着指南体系不健全、检查机构建设不统一、兼职检查员管理困难、执法透明度不强、对违法行为的惩处不够灵活等问题。结论 我国可借鉴国际先进经验, 从树立科学监管理念、协调完善相关法规、加强机构和人员建设、健全执法监督机制和规范违法惩处措施等方面完善 GMP 监管体系。

**关键词:** 药品; 生产质量管理规范; 监管; 检查; 惩处

中图分类号: R926 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2017)07-1049-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.07.027

引用本文:董作军,钟元华,沈黎新,等.我国药品 GMP 监管体系存在问题的研究及思考[J].中国现代应用药学,2017,34(7):1049-1052.

### Research on Drug GMP Supervision System of China and Recommendations

DONG Zuojun<sup>1</sup>, ZHONG Yuanhua<sup>1</sup>, SHEN Lixin<sup>2</sup>, ZHANG Yan<sup>1</sup>, SUN Guojun<sup>1</sup>, SHAN Weiguang<sup>1\*</sup> (1.College of Pharmaceutical Science, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China; 2.Zhejiang Center for Drug Certification and Inspection, Hangzhou 310012, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To analyse problems in supervision system of Good Manufacturing Practice(GMP) for drugs and to propose policy suggestions. **METHODS** Literature review, field research and comparative study were adopted to analyse current situation and problems from the aspects of supervision idea, regulation system, inspection organization and personnel, supervision mechanism and illegal punishment measures, etc. **RESULTS** Drug administration was not fully aware of supervision concept. And there were problems such as insufficient of guideline, inconformity of institution construction, difficulty of inspector management, low transparency of law enforcement and lack of flexible punishment. **CONCLUSION** It is suggested to learn from international experiences and establish a scientific supervision concept, harmonize relevant regulations, strengthen construction of institutions and personnel, complete monitor mechanism, specify punishment measures to improve GMP supervision system.

**KEY WORDS:** drug; GMP; supervision; inspection; punishment

药品生产质量管理规范(Good Manufacturing Practice for drugs, GMP)是一套应用于医药产业,确保药品质量的管理制度<sup>[1]</sup>。1998年,国家药品监督管理局成立,组织修订了98版GMP,并开始实行强制认证。随着药品生产技术和质量标准提高,98版GMP显得难以适应监管和发展的需要,药监部门及时修订了2010版GMP。经过长期努力,我国药品GMP在文本上已经同发达国家相近,但实施效果同发达国家相比还存在较大差距。

因此,探究当前我国药品GMP监管体系存在的深层问题,学习借鉴国际先进经验,有助于提升我国药品生产监管水平,保障药品质量安全。

### 1 我国药品 GMP 监管体系概况

经过多年的发展,我国已基本建立起药品GMP监管的法规体系和检查体系。

#### 1.1 法规体系

目前我国GMP的监管依据主要有《药品管理法(2015年第二次修正)》、《药品管理法实施条例》

基金项目:浙江省软科学研究项目(2017C35052)

作者简介:董作军,男,博士,讲师 Tel: 13588116094 E-mail: jzd1970@zjut.edu.cn \*通信作者:单伟光,男,硕士,教授 Tel: 13305810993 E-mail: ysg11403@126.com

等法律法规,以及《药品生产监督管理办法》、《药品生产质量管理规范(2010年修订)》、《药品医疗器械飞行检查办法》等部门规章和规范性文件。

## 1.2 检查体系

根据新的规定,从2016年1月1日起,所有的药品GMP认证检查工作下放至省级药品监管部门<sup>[2]</sup>。目前省级药品认证检查中心是承担GMP检查的主要机构,市、县基层药监部门承担日常监督检查工作,而国家食品药品监督管理总局(以下简称“国家总局”)负责全国范围的飞行检查。

## 2 存在问题与分析

通过梳理我国药品管理法律法规以及实地调研,对比国内外药品生产监管制度,发现我国药品GMP监管体系在诸多方面仍存在问题。

### 2.1 对监管理念认识不深

世界卫生组织发布的《监管质量管理规范》(Good Regulatory Practice)提出,科学的监管体系应具有合法性、公平性、一致性、均衡性、灵活性、有效性、高效性、清晰性和透明性<sup>[3]</sup>。我国药监部门对科学监管理念认识不深,没有把这些理念真正融入到具体工作,例如:在资源有限的情况下,盲目追求检查全覆盖,监管效率不高;不愿主动公开检查信息,工作透明性不强,未能充分保障公众的知情权等。

### 2.2 法规和指南协调性待加强

美国FDA从药品注册环节开始,就明确将GMP合规性要求纳入批准前现场检查,保持各类生产检查的法规连贯性<sup>[4]</sup>。我国GMP监管工作除认证检查外,还有注册现场检查、处方工艺核查、专项检查、飞行检查、跟踪检查等各类检查。这些检查有各自的规定,在法律地位、程序、检查人员资质等方面未建立有机联系,重复检查既浪费监管资源,又加重了企业的负担。

美国和欧盟一般定期发布和更新GMP实施指南,或者引用采纳ICH等国际药品组织发布的指南<sup>[5]</sup>。我国2010版GMP已实施5年多,目前仍然缺乏相应的具体实施指南。原国家药品认证管理中心曾编写《药品GMP指南》系列丛书,但只是作为普通书籍出版,不具备官方指南的性质,难以协调企业和检查员对合规要求的理解,影响检查结果的公平公正。

### 2.3 各省检查机构管理不统一

经调查统计,目前我国31个省(自治区、直辖

市)检查机构的单位性质、经费来源各不相同,见表1~2。严格来讲,只有参照《公务员法》管理的检查机构,其检查员才能申领政府法制机构核发的《行政执法证》,从而具备行政执法资格,否则将影响GMP检查的权威性。少数自收自支和差额拨款的检查机构,还要为自身正常运转进行创收活动,这在一定程度上与监管目的存在利益冲突。

表1 省级药品检查机构单位性质统计表

Tab. 1 Unit nature of provincial drug inspection centers

单位性质	数量/家	百分比/%
参公管理事业单位	4	12.9
一般事业单位	27	87.1
合计	31	100.0

表2 省级药品检查机构经费来源统计表

Tab. 2 Funds source of provincial drug inspection centers

经费来源	数量/家	百分比/%
财政全额拨款	24	77.4
财政差额拨款	1	3.2
自收自支	3	9.7
其他经费来源	3	9.7
合计	31	100.0

各检查机构质量管理体系建设参差不齐,造成检查效果存在较大差异。根据原国家药品认证管理中心制定的《药品检查质量管理体系工作实施方案》,全国约半数检查机构参照ISO标准建立起质量管理体系<sup>[6]</sup>。其余检查机构仅有一般行政机构的工作制度,未能形成包括人员、资源和信息在内的全过程管理体系,难以满足药品检查的专业性要求。

### 2.4 检查员专职化程度不高

2016年国家总局重新聘任的检查员共649名,其中总局审核查验中心的专职人员16名,仅占2.5%,其余多为兼职。兼职检查员来自各级药品监管行政部门和技术支撑单位,平时需要履行本职工作,接受委派才临时承担检查工作,无法从始至终地参与企业资料审查、检查方案制定、整改结果审核,导致检查未能形成良好闭环。另外兼职检查员出勤率低、选派困难,更难考虑其专业背景、优势特长。

检查员队伍的组成现状给也管理工作带来了挑战。检查机构主要从检查报告质量、参加培训次数、企业投诉等方面对检查员进行考核。兼职检查员每年参与检查的次数少,接受培训的时间有限,个别检查员甚至多年未参加现场检查,监

管能力未能持续提升,对失职行为也只是取消其检查资格,因而难以发挥现有管理制度的作用。

### 2.5 内外部监督不足

地方药监部门有时需要平衡执法尺度与产业发展的矛盾,执法独立性往往受到影响。2010 版 GMP 采用风险评估的方式进行检查,在缺乏有效制度约束的情况下,检查员在确定合规性、缺陷分级方面的自由裁量权难免运用失当。国家总局和各省局实施的飞行检查在一定程度上起到了内部监督的作用,但飞行检查次数有限,监督效果有待观察。另外 GMP 检查信息公开缺乏统一规定,国家总局公布飞行检查发现的问题和缺陷,各省一般只公布最终结论(即是否通过检查)而未公开具体内容。公众和媒体对监管工作缺乏了解,社会监督的作用没有得到充分发挥。

### 2.6 对违反 GMP 的惩处不够完善

《药品管理法》处罚条款实用性不强。《药品管理法》第七十八条对未按规定实施 GMP 的企业设置了阶梯式的处罚:先给予警告,责令改正;逾期不改的,责令停产整顿,并处罚款;情节严重的,吊销生产许可证。停产整顿的前提是逾期不改,即只要在规定期限内改正就不会适用此处罚,另外罚款金额较少,威慑作用有限。吊销生产许可证涉及企业的生存,除非情节极其严重,一般很少适用。因此,该条款适用较多的只有给予警告,处罚力度偏小。

收回 GMP 证书做法有待完善。收回证书是目前较为常见的对违反 GMP 的处理方式,达到了迫使企业停产整顿的效果。但从法律理论角度来看,收回证书不属于《行政处罚法》第八条规定的行政处罚种类,且该做法在实际执行过程中还存在瑕疵,如收回和发还证书的具体程序如何、是否需要听证等都缺乏细化规定。

目前我国法律法规未对不遵循 GMP 条件生产的药品进行定性,也没有规定如何处置该类产品,导致制药企业违法成本过低,处罚有遗漏之嫌。相比之下,美国《联邦食品、药品和化妆品法案》规定,不遵循 GMP 条件生产的药品属于伪劣药,FDA 可以没收相关产品,还可以对企业采取“发布禁令”以阻止其产品进入市场等制裁措施<sup>[7]</sup>。

## 3 对策建议

### 3.1 树立科学的监管理念

科学的监管理念能够指导具体行为。美国

FDA 遵循“明智”监管理念,通过可靠、灵活的监管行为,实现保护公众健康和支持产业发展的双重目标<sup>[8]</sup>。我国药监部门可借鉴其经验,将合理先进的理念融入到监管工作。比如,在科学划分职能的基础上,优化资源配置,建立基于风险模型的检查计划,对高风险的产品增加检查频次,低风险的产品可适当减少检查频次。

### 3.2 协调完善相关法规和指南

在法律法规层面明确生产现场检查都应符合 GMP 要求。针对生产现场检查种类繁多的情况,我国药品监管部门应厘清检查目的,整合关联性的检查,探索实施合并检查、协同检查,减少重复检查导致的监管资源浪费。健全 GMP 指南体系,建议由国家总局审核查验中心牵头制订一系列实施指南,可以部分引用采纳 ICH 等国际组织制定的指南,也可以组织国内外专家进行编写。在较短时间内建立起实施指南体系,逐步实现与国际接轨。

### 3.3 加强检查机构建设

加强检查机构自身质量管理体系建设。首先,药品检查机构应统一参照《公务员法》管理,并由财政全额拨款单位保障机构的正常运转,保证执法的权威性。其次,由国家总局明确省级检查机构建设要求,督促和指导各省实施,并加强对质量管理体系的评估,促进检查机构之间的良性竞争。同时,各部门应加强检查信息共享,稽查部门能够及时跟进处理违反 GMP 的企业,增强检查的威慑力;生产监管部门能整合多方面信息,研判风险因素并制定防控措施。

### 3.4 加强检查员队伍管理

逐步建立专职化的检查员队伍。专职化的优点首先是便于管理,解决兼职检查员选派困难等问题;其次是专职检查员能系统地接受培训,不断提高检查能力。在目前机构编制压力较大的情况下,可逐步实现专职化,明确知识背景和从业经验等要求,从社会公开招聘专职检查员,至少满足每个检查组配备一名专职检查员。

统一检查员的培训与考核,建议由国家总局建立符合 GMP 检查要求的培训课程体系,并负责培训的组织与开展。同时我国应加强与国外药品检查机构的联系,积极加入国际药品认证合作组织 PIC/S,利用国际资源培养高水平检查员。另外可借鉴美国和欧盟检查员分级管理制度,建立科

学的考核激励机制, 根据业务能力逐级晋升, 提高检查员的工作积极性<sup>[9]</sup>。

### 3.5 健全执法监督机制

通过严格的现场检查管理制度加强内部监督, 可借鉴美国 FDA 制定的《检查员指导手册》, 明确检查程序和要求, 使检查员在检查标准的把握上尽量规范统一。建立 GMP 监管工作的评价机制, 可由国家总局组织对省级机构的检查报告进行回顾分析。完善检查信息公开制度, 提高监管透明度, 公布除企业秘密外的检查内容, 增加公众对检查工作的了解, 加强社会舆论对执法者和企业的监督。

### 3.6 规范违反 GMP 的惩处措施

对于企业违反 GMP 的行为, 应结合质量风险与违规情节区别处罚, 建议在法律层面明确未遵循 GMP 条件生产的药品为劣药, 增加强制召回、没收产品等措施; 也可借鉴美国 FDA 对企业发布禁令, 暂时阻止其产品进入市场的做法, 迫使企业进行充分整改。另外药监部门应重视社会信用体系建设, 严格执行药品安全“黑名单”制度, 及时公布严重违法企业和人员信息, 实现“让失信者寸步难行、让守信者一路畅通”的目标。

## 4 结语

药品 GMP 监管体系的完善对我国药品生产质量的持续提高和医药产业的健康发展意义重大。可以看到, 各级监管部门正在进行有益尝试, 国家总局下放认证检查权限, 加强飞行检查, 转变监管职能; 一些省份如北京、广东积极探索建立专职检查员队伍。当然, GMP 监管体系的完善需

要站在更高的角度, 从监管理念、法律法规层面统筹规划, 另外还需要各级监管部门的积极配合与严格执行。

## REFERENCES

- [1] LI C P, ZHANG M, SUN G J, et al. Comparative research on GMP certification system between United States and China [J]. *J China Pharm(中国药房)*, 2014, 25(9): 772-774.
- [2] 国家食品药品监管总局. 食品药品监管总局关于切实做好实施药品生产质量管理规范有关工作的通知[EB/OL]. (2015-12-30) [2017-01-02]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL1035/140204.html>.
- [3] WHO. Good regulatory practice: Guidance for national regulatory authorities for medical products [EB/OL]. (2016-10-15)[2017-01-02]. [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/projects/en/](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/projects/en/).
- [4] WANG F M, ZHU J, ZHOU T S, et al. A multinational comparison of drug pre-approval production site inspection and recommendations [J]. *Chin J New Drugs(中国新药杂志)*, 2013, 22(5): 509-512.
- [5] LI Z, FU W W, YUAN F Q, et al. The FDA General Introduction about GGP [J]. *China Med Dev Inf(中国医疗器械信息)*, 2014, 20(11): 61-63.
- [6] ZHAO W H. A study on China pharmaceutical inspection quality management system in Accordance with international standards [D]. Guangzhou: Jinan University, 2015.
- [7] USFDA. Federal food, drug, and cosmetic Act[EB/OL]. (2015-10-05)[2017-01-02]. <http://www.fda.gov/regulatoryinformation/legislation/federalfooddrugandcosmeticactfdca/>.
- [8] LI Q, CHEN Y F. The enlightenment of FDA smart regulatory philosophy to China seen from the perspective of industrial development [J]. *Shanghai Med Pharm J(上海医药)*, 2015, 36(1): 58-61.
- [9] DENG T, SHI J, YANG C G. Construction mode and countermeasures of the GMP certification professional inspector team in China [J]. *Chin Pharm Aff(中国药事)*, 2016, 30(8): 756-761.

收稿日期: 2017-01-11

(本文责编: 蔡珊珊)