

· 研究进展 ·

国外药品 GMP 检查员管理体系对我国药品检查员队伍专职化的启示

王含贞, 张秋* (广东药科大学医药经济学院, 广州 510006)

摘要 目的: 分析我国目前药品 GMP 检查员制度的现状, 对比分析美国、欧盟、英国的药品 GMP 检查员制度, 探讨如何建立我国 GMP 药品专职检查员制度、建设专职检查员队伍。方法: 从药品 GMP 检查员的编制、分级制度、工作内容及培训制度四个方面对比, 分析国内外药品 GMP 检查员制度。结果与结论: 与其他国家或组织相比, 我国 GMP 检查员的专职化在各方面有明显差距。因此, 解决专职检查员的编制、合理设置分级制度、细化专职检查员工作内容、科学系统化专职检查员的培训内容是建设我国专职药品 GMP 检查员队伍待解决的问题。

关键词: GMP 检查员制度; GMP 专职检查员; 启示

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2019)04-0375-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2019.04.004

On Foreign Drug GMP Inspector Management System and Its Enlightenment on Specialization of Drug Inspector Team in China

Wang Hanzhen, Zhang Qiu* (School of Medical Economics, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

Abstract Objective: To analyze the current status of drug GMP inspector system in China, to compare and analyze the GMP inspector systems in the United States, the European Union and the United Kingdom, and to discuss how to establish a full-time GMP inspector system and build a full-time inspector team in China. **Methods:** The drug GMP inspector systems at home and abroad were compared and analyzed from four aspects: positions, rating system, work contents and training system of drug GMP inspectors. **Results and Conclusion:** In comparison with other countries or organizations, the specialization of GMP inspectors in China has a clear gap in all aspects. Therefore, The issues to be solved in the establishment of a full-time drug GMP inspector team in China are the establishment of full-time inspectors, the reasonable setting of grading system, the refinement of the work contents of full-time inspectors, and the scientific systematization of the training contents of full-time inspectors.

Keywords: GMP inspector system; full-time GMP inspector; enlightenment

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, 确保药品生产质量的管理制度^[1]。我国新版《药品生产质量管理规范》(2010年修订)已于2011年3

月1日正式实施^[2]。新版GMP改变了1998年版GMP的评定标准, 采取了国际通行的根据检查发现缺陷的风险大小来划分药品生产企业存在缺陷的严重程度的判定原则^[3], 使评定标准更为科学合理。

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。药品GMP检查是各个国家药品监管机构对药品生产企业监管的主要方法之一,主要依靠药品GMP检查员来进行。我国原食品药品监督管理局在2018年1月5日出台《药品检查法》(征求意见稿),此文件在第九条中指出“食品药品监督管理局应当加强检查员队伍建设,建立健全科学合理的检查员遴选、培训、考核、任用机制。检查员必须经培训和考核,考核合格后方可从事药品检查工作”,且在2018年3月13日十三届全国人大一次会议举行的第四次全体会议上,提出“撤销食药监总局、成立国家市场监督管理总局、独立药监局”,成为新一轮机构改革方案中最受关注的变化之一。这就需要重新思考我国GMP检查员的管理制度的改革和完善。本文对英国药品和健康产品监管局(MHRA)、美国食品药品监督管理局(FDA)、欧盟药品管理局(EMA)及中国原国家食品药品监督管理局(CFDA)的药品GMP检查员培训标准体系进行对比研究,分析我国GMP专职检查员现状及存在问题,学习国际先进经验,制定科学合理的GMP专职药品检查员制度,从而提高GMP检查员素质,保障药品质量安全。

1 GMP检查员在药监机构中的职责

1.1 MHRA、FDA、EMA检查员的职责

MHRA的GMP和GDP检查员同属一个团队,均隶属于IES(检查、强制执行、标准)部门,IES部门直接向MHRA局长汇报。FDA的检查员隶属于法规事务办公室(Office of Regulatory Affairs, ORA),分为太平洋、中部、西南、东北、东南五个大区,在各自的辖区内履行药品、医疗器械、食品、化妆品、兽药等的检查。EMA是欧盟的分支机构,其工作职责之一就是协调欧盟内部的GMP认证工作。欧盟的GMP检查职能部门设在“欧洲药品评价局兽药及检查处”(简称检查处)。欧盟的检查是集中式的检查,GXP表示为GMP、GCP、GLP、GSP及GDP等质量管理规范。其检查机构全面负责药品临床、实验室、生产的质量符合性检查。欧洲的GXP现场检查由各国的专职GXP检查员承担,GXP检查员实行专职化制度,即GXP检查员不担任其他行政职务。

1.2 CFDA检查员的职责

CFDA的检查员来自于CFDA下属的事业单位,如中国食品药品检定研究院、原国家食品药品监督管理局食品药品审核查验中心(Center for Food and Drug Inspection of CFDA, CFDI),以及各省、市、自治区食品药品监督管理局及其下属事业单位^[4]。检查员被检查机构委派现场检查时,才履行检查员的工作职责;检查机构没有委派检查员执行现场检查时,检查员不能擅自行使检查员的职责,由此,确立起我国的由药品行政监督与技术监督系统人员兼职承担药品GXP检查任务的检查员制度。

由此可见,虽然MHRA、FDA、EMA及CFDA的药品GMP检查员都隶属于各国药品监督检验机构,但MHRA、EMA和FDA的检查员都为专职检查员,而我国除了CFDA和省级局的药品检查机构外,检查员基本不在专门的检查部门工作,为兼职检查员。

2 GMP检查员的分级制度

2.1 国外检查员分级制度

FDA的检查员分为1级、2级、3级:1级检查员不仅限于参加药品的检查,还要参加医疗器械、食品、化妆品、兽药等GXP符合性检查;2、3级为药品检查员,主要从事药品的GXP符合性检查。

EMA也建立了检查员等级制度。对于一些能力较强的检查员,会被任命为资深检查员,负责新检查员的培训,以及执行一些难度较大的检查工作,其薪资也较普通检查员高。

MHRA将药品GMP检查员根据管理和技术两条线分级:管理级别分3层,即团队经理、运行经理和检查员;技术级别分4层,即专家检查员、资深检查员、检查员、培训检查员,其中资深检查员与运行经理是平级,专家检查员与团队经理是平级。各级人员的职能分工明确,管理要求清晰,检查员专业技术和经验的传承、交流都有明确的途径和方式。

2.2 原CFDA的检查员制度

原CFDA的检查员制度没有明确的分级,只是按照聘任部门的不同区分为CFDA检查员、省级和局级检查员^[5],所有原CFDA的检查员同时又是省级及局级的检查员。我国于2002年12月9日公布了第一批国家药品GMP认证检查员,这是我国第一批

国家级的检查员。

3 GMP检查员的工作内容

3.1 FDA检查员的工作内容

FDA的药品检查员，只有专门接受过药品专业方面的培训后才能依据检查员手册从事药品GXP符合性检查工作。虽然没有MHRA明确的授权形式，但是具有明确的授权检查范围，其对检查员分级并进行培训，目的就是要提高药品检查的专业性，而且，要求被培训的检查员必须完成所有的课程学习，被评估后方能取得各级别的证书，2级和3级药品检查员的主要工作就是从事药品GXP符合性检查。

3.2 EMA检查员的工作内容

EMA的检查员，在现场检查过程中，检查员按照已制定的方案与备忘录，根据GMP及相关法规对企业进行全面评价。现场检查后，检查员要撰写检查报告，总结现场检查情况，提交给检查机构。检查机构对于检查报告要求特别严格，检查员甚至要花费几周时间，撰写一份检查报告，因此，整个报告全面而详细。检查机构根据检查报告能够反映出企业药品生产质量管理的情况。

3.3 MHRA检查员的工作内容

MHRA药品GMP检查员，有明确的授权检查范围，检查范围根据不同类型分为不同的授权，主要有血液制品、原料药、草药、生物制品、医用气体、医院制剂、计算机系统、过程分析技术、PET、最新治疗产品（ATP）、质量体系、无菌制剂、固体制剂等。只有通过相关授权范围的培训、检查实践和评估，才能获得正式的授权。检查员不得从事超出授权范围的检查。对于新检查员而言，即便获得了首个授权，在一年之内写的检查报告仍需经过导师审核。

3.4 原CFDA检查员的工作内容

原CFDA的检查员，没有明确的授权检查范围，检查员经过一定培训后，需要参加所有不同产品类型检查，如原料药、口服固体制剂、外用制剂、缓控释制剂、注射剂、生物制品、中药制剂、中药饮片等。在CFDI的全国药品GMP检查员库中检查员的检查范围，是由检查员自己申报擅长的检查范围。

随着对药品GMP检查员培训工作的日益完善，CFDI对于检查员的派遣和使用也会依据其之

前参加过的培训。例如，只有参加过原CFDA和世界卫生组织共同举办的疫苗检查员培训班的人员，才会被CFDI派出参加疫苗的GMP检查或注册生产核查；只有参加过原CFDA高级检查员培训班的检查员，才会被派出参加对进口药品境外生产企业的GMP检查。但是，原CFDA和各省级和局级检查员均没有对检查员有明确的授权检查范围，也没有授权的方式，这对保证药品检查的质量是不利的^[6]。

4 GMP检查员的培训制度

4.1 FDA检查员培训制度

FDA的检查员及药品检查员的培训也有标准的培训课程和程序，3级检查员中每一级的培训内容和要求各不相同，对应相应的评估标准。新招聘的检查员需按照新聘任检查员培训计划接受为期1年的培训，综合采用网络、课堂学习、上岗实践的方式，接受最基本的监管和检查技巧培训，同样分为观察和检查实践两部分。检查员的再培训由法规事务办公室和人事管理办公室共同管理，需要进行完整的再评估程序，并持续对培训需求进行评估，还兼顾考虑药品检查员培训和发证课程的认可程度。

4.2 EMA检查员培训制度

EMA要求各成员国从基础培训、强化培训、持续培训三个层面对检查员进行培训。基础培训的重点是GMP有关法律法规以及药品生产专业知识等，通过基础培训的检查员候选人应该掌握GMP认证检查的实践，新遴选的GMP检查员候选人应该作为观察员与资深检查员一起参加GMP认证检查，接受资深检查员的指导培训。在基础培训与强化培训的基础上，经过考核合格之后，GMP检查员候选人正式成为GMP检查员。在成为检查员后，还要进行持续培训，保证检查员工作能力的进一步提高。

4.3 MHRA检查员培训制度

MHRA药品GMP检查员培训有标准的培训模块程序，并有指定的检查员做导师。新检查员要接受4个模块（欧盟法规、检查员的权利、检查技巧、文化差异）的培训，同时，还要作为观察员参加一定数量的检查，然后作为检查员参加一定数量的检查，所写的检查报告需要经过导师审核。检查员要取得正式的授权检查范围需要经过导师和另一名检查员的评估认可。再培训可以分为两部分：一是质量体系中规定的每年10天的再培训，其中5天是集中培训，培训内容统一，主要采用报告会形式，也

有现场参观等内容,另外5天是针对性培训,内容因人而异;二是平时检查员之间的沟通交流,检查员每个月需要与自己部门经理进行单独面谈,召开检查员小组会议、专业技术小组会议,这些都是检查员交流信息、获取新知识、统一标准的有效方法。每隔2~3年,专家检查员或资深检查员会去现场观察检查员的检查情况,主要根据相关模板上的内容进行检查,视察GMP检查是否覆盖所有检查范围,是否有遗漏。这些再培训的内容既包含了药品检查机构质量管理体系持续改进的方面,也包含了制药工业界对于药品检查机构及其检查有效性的反馈信息,还考虑了检查员提出的培训需求。其培训目标非常明确,就是不断提高检查工作的质量和有效性。

4.4 原CFDA检查员培训制度

原CFDA或省级和局级新聘任的药品GMP检查员,需要参加一定的培训方可成为正式的检查员,但对培训内容没有明确的要求,没有标准的培训课程,也没有明确的评估标准。被培训检查员除了参加课堂学习外,不一定必须经过检查实践,有时培训中的模拟检查也仅有1次。由此可见,国内对药品GMP检查员提供的培训未经精心设计,既不系统,也不完整,培训不够充分全面。原CFDA或省级和局级聘任的药品GMP检查员的再培训,缺乏明确的规定和程序,也没有评估的标准,没有针对检查员个人需求的培训课程。我国GMP检查员的培训仅限于集中培训,且以讲授、座谈形式为主,没有系统科学的培训体系和培训课程。

5 启示

综上所述,我国GMP检查员制度在人员编排、岗位分级、工作内容及职业培训方面与其他发达国家还存在一定差距,针对上述现状,借鉴国外先进经验,提出以下几点对策。

5.1 专职检查员可考虑纳入事业编制或由第三方机构统一管理

2018年3月4日,中国共产党第十九届中央委员会第三次全体会议通过《中共中央关于深化党和国家机构改革的决定》,药品监管机构将面临一次改革风暴,面对此次改革,笔者认为药品职业检查员队伍列入公务员编制或参公管理都不太现实^[7],可考虑列入全额拨款事业编制人员管理。职业化检查员队伍建成后,国家应该有统一的事业编制度管

理,统一挂靠相关单位,并由此单位统一管理,不再是分散于各单位内的零散化管理体系。并且,除了国家总局药品审评机构收取药品注册申请费用外,省及省以下药品监管部门所属事业机构基本上已经不具有收费项目,其运行经费均来自于财政拨款。因此,挂靠相关单位的事业编制性质不仅可以解决检查员的编制问题,也可以解决薪酬问题。专职检查员队伍也可统一交由第三方机构管理,形成市场竞争,获得相关政府部门批准后,可履行检查员职责。

5.2 职业化检查员的分级管理制度要合理实施

2018年1月5日出台的《药品检查法》(征求意见稿)中,提出了增行观察员制度,可按实际情况合理分配。观察员作为对检查员的监督可不分级管理。国家级专职检查员是一方面,省级的药品职业化检查员队伍,更是极为关键的层次。药品研发与生产监管过程中的各种检查(核查)任务,需要省级检查员去完成。每个省份可以根据具体情况对某专业有所侧重,有的专业则不强调一步到位。地市级、县级等单位也可根据当地药企、药厂的实际情况,按需分配。且地市级、县级单位可酌情不设专职检查员,有需要时可向上级申请,由省一级调派检查员进行常规检查。

5.3 细化职业化检查员的工作内容

检查员的工作内容可按研发、生产、流通、经营与使用进行工作职责的划分,也可按照药品的剂型不同或化学成分不同来划分工作内容。针对专项检查,我国可借鉴国外的授权制度,每一项目进行专业培训,只有通过该项目的相关授权范围的培训、检查实践和评估,方可获得检查权利;并且,不能从事超出授权范围的检查工作。新任检查员需要在取得授权后,仍继续观察、检查工作成果至少一年以上。根据总局出台的《药品检查法》(征求意见稿),检查组应当在检查结束后5个工作日内,完成检查报告并经检查组全体人员签字确认,提交派出检查单位审核。细化工作内容的就是要做到一剂一剂有专人负责,从源头、从每个环节来确保公民的用药安全。

5.4 检查员培训制度要系统化、科学化

由于目前我国还未建全一支职业化检查员的队伍,大部分GMP检查员都是兼职检查员,这样的工作性质使得大部分检查员的专业知识和检查经验

不易长期积累,对检查工作的质量和有效性有一定的影响,因此,除提高专职检查员的入职门槛外,改变之前的中央集中授课、开展讲座的培训形式,转变成对检查员的再培训、终身培训具有很大的意义。可借鉴欧盟、美国等国家制定一套针对专职检查员全面系统的检查员内容,并形成一整套规章制度,对专职检查员尽量做到终身培训、检查,以此来提高专职检查员队伍的素质和职业能力。

撤销食药监总局、成立大市场监管总局、独立药监局是新一轮机构改革方案中最受关注的变化之一。药监局单独成立后,可将机构改革后的相关人员编为一支专职检查员队伍,在之前培训基础上进一步科学化培训方案。同时,药监局可与高校合作,成立专业学科,从基础教育抓起,培养同时具备法学、药学、管理学、计算机科学等专业素养的人才,为专职检查员队伍输送人才力量。

6 结论

国内药品GMP检查员在后续新检查员的培训和评估、检查员的再培训及其评估上与MHRA、FDA、EMA存在明显的差距,再加上国内药品GMP检查员基本上都是兼职检查员,不像英国MHRA和美国FDA和欧盟EMA都是专职检查员,专业知识和检查经验不易长期积累,这都影响了检查工作的质量和检查有效性,因此,建立专职检查员的制度既必要又紧迫。

专职药品GMP检查员队伍建立的必要性在全国药品监管领域已被逐步认识,由于体制编制的限制,从国家层面还一时难以作出统一规定,但是,某些省市根据自身条件采取了不同的专职化检查员的模式,并取得了显著成效。石家庄市于2017年初为全市673名食品安全检查员颁发检查证,检查员队伍的建设除设立高于公务员标准的高水平遴选标准外,还科学设定了初、中、高三个等级门槛,要求晋升等级必须要有业绩作为前提。例如,在处置食品安全突发事件等行动中,10名检查员参与处置5起食品安全突发事件,因及早介入、精准应对,

措施得力,及时化解了风险隐患;在重大专项行动中,市食药监局选派50名检查员,分成3组,共计开展了7次隐患排查及专项行动,仅1个月时间就排查隐患217条,其中深层次隐患37条,全部整改到位。尽管是在食品方面的探索实施,但对药品的安全问题也有一定的启发。这些显著的成绩无疑将极大地促进检查员职业化的发展,促进我国GMP药品职业化检查员队伍的建设。

通过建立具备丰富药品生产和质量方面运行与管理知识和经验的专家型的专职检查员制度,必将推动我国药品生产监管工作水平得到进一步提高,也是我国医药改革的又一大步的跃升。

参考文献:

- [1] Li CP, Zhang HM, Sun GJ, et al. Comparative Research on GMP Certification System between United States and China [J]. J China Pharm, 2014, 25 (9): 772-774.
- [2] 卫生部令第79号 药品生产质量管理规范2010年修订[S]. 2010.
- [3] Famulare JC. FDA Perspective on CGMP Compliance including ICH Updates [D]. Peking: Peking University. 2006.
- [4] 国家食品药品监督管理局. 国食药监安 [2011]365号 关于印发药品生产质量管理规范认证管理暂行办法的通知 [EB/OL]. (2011-08-02) [2017-04-28]. <https://baikesso.com/doc/7502501-7774517.html>.
- [5] 国家食品药品监督管理局. 国食药监安 [2011]366号 关于印发药品生产质量管理规范检查员聘任及考评暂行规定的通知 [EB/OL]. (2011-08-02) [2017-04-28]. <http://www.doc88.com/p-9139305078094.html>.
- [6] 唐文燕, 张华, 李建平, 等. 国内外药品GMP检查员培训标准体系对比 [J]. 上海医药, 2017, 38 (15): 55-57.
- [7] 吉利. 我国公务员退出机制研究 [D]. 上海: 上海交通大学, 2014.

(收稿日期 2018年4月11日 编辑 范玉明)