

新法规要求下药品生产检查形势与监管策略探讨

王丹, 欧阳楠*, 陈颖 (云南省食品药品审核查验中心, 昆明 650200)

摘要 目的: 探索在新法规要求下更科学高效地开展药品生产检查的监管策略。方法: 通过研究药品生产检查发展形势, 分析新法规形势下面临的问题, 提出关于如何更科学高效开展药品检查的建议。结果: 新法规形势下, 药品检查在检查协作机制、分类检查要点、行政处罚尺度和监管人员履职方面都面临新挑战。结论: 建议推进药品生产企业信用评级管理制度, 并出台全国性的分类检查指导文件, 明确行政处罚裁量权基准, 提升监管人员能力, 构建协同监管体系。

关键词: 药品检查; 药品监管; 药品生产; 良好生产规范; 药事管理

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2022)06-0611-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2022.06.002

Discussion on the Situation of Drug Production Inspection and Supervision Strategy under the Requirements of New Laws and Regulations

Wang Dan, Ouyang Nan*, Chen Ying (Center for Food and Drug Inspection of Yunnan Province, Kunming 650200, China)

Abstract Objective: To explore the supervision strategy of carrying out drug production inspection more scientifically and efficiently under the requirements of new laws and regulations. **Methods:** By studying the development situation of drug production inspection and analyzing the problems under the new laws and regulations, this paper puts forward some suggestions on how to carry out drug inspection more scientifically and efficiently. **Results:** Under the situation of new laws and regulations, drug inspection faces new challenges in inspection cooperation mechanism, key points of classified inspection, scale of administrative punishment and performance of supervisors. **Conclusion:** It is suggested to promote the credit rating management system of drug manufacturing enterprises, issue national classified inspection guidance documents, clarify the discretion benchmark of administrative punishment, improve the ability of supervisors and build a collaborative supervision system.

Keywords: drug inspection; drug supervision; drug production; GMP; pharmaceutical administration

1 药品生产检查发展形势

药品质量与药品生产环节直接相关, 药品生产企业是药品质量的第一责任人, 对药品生产企业开展检查, 评估其在药品生产过程中的法规符合性与质量管理体系运行有效性是落实药品监管责任、保障药品质量的重要方式。随着2019年12月1日新

修订《中华人民共和国药品管理法》(以下简称《药品管理法》)的颁布实施, 药品监管的方式发生了重大变革, 全面提升了对落实药品生产企业主体责任与加强监管的要求。

对比新修订《药品管理法》颁布实施前后, 对药品生产检查的规定有如下变化。

1.1 取消周期性的药品GMP认证，基于风险确定监督检查的频次

新修订《药品管理法》取消了对药品生产企业强制GMP认证的要求，全面实施药品上市许可持有人（Marketing Authorization Holder, MAH）制度，由药品上市许可持有人依法对药品研制、生产、经营、使用全过程中药品的安全性、有效性和质量可控性负责^[1]。省、自治区、直辖市药品监督管理部门应当根据药品品种、剂型、管制类别及其他风险因素综合研判确定检查频次。

1.2 结合新修订《药品管理法》，监督检查对象规范进一步明确与拓宽

过去《药品生产监督管理办法》仅规定对药品生产企业开展监督检查；2020年7月1日起实施的新修订《药品生产监督管理办法》^[2]规定省级药监部门实施监督检查对象为本行政区域内的MAH制剂、化学原料药、中药饮片生产企业。

1.3 药品监督检查类型与形式更多样化

新修订《药品生产监督管理办法》规定监督检查包括许可检查、常规检查、有因检查和其他检查。其中许可检查是药品监督管理部门在开展药品生产经营许可申请审查过程中，对申请人是否具备从事药品生产经营活动条件开展的检查；常规检查是指根据药监部门制定的《年度检查计划》对MAH、药品生产企业遵守有关法律、法规、规章，执行相关质量管理规范以及有关标准情况开展的监督检查；有因检查为对药品上市许可持有人、药品生产企业可能存在的具体问题或者投诉举报等开展的针对性检查；其他检查是除许可检查、常规检查、有因检查外的检查^[3]。

1.4 监督检查的内容进一步明确与扩充

修订前的《药品生产监督管理办法》规定监督检查的主要内容是药品生产企业执行有关法律、法规及实施GMP的情况，修订后监督检查的主要内

容除原有要求外，还包括：MAH、药品生产企业实施药物警戒质量管理规范以及有关技术规范等情况；药品生产活动与药品品种档案内容一致性情况；疫苗储存、运输管理规范执行情况；药品委托生产质量协议及委托协议；风险管理计划实施情况和变更管理情况。

1.5 全面实施风险控制措施，落实“四个最严”的要求

新修订《药品管理法》全面落实食品药品安全“四个最严”要求（最严谨的标准、最严格的监管、最严厉的处罚、最严肃的问责），对于药品生产违法行为大幅提升了处罚金额，并且明确处罚到人，对违法者给予严厉的资格罚、财产罚，并首次提出了针对个人的自由罚，极大地增强了法律的威慑作用。

2 新形势下面临的挑战

2.1 药品生产许可检查对象与情形更加复杂，新检查模式下的沟通协作机制和检查要点亟需明确

在申报药品生产许可时，MAH可以自行生产药品，也可以委托药品生产企业生产。MAH选择自行或委托生产，相对应的生产资质要求和监管检查方式也会不同（详见表1）。检查对象复杂化会影响到检查方式，随着MAH制度的全面实施，必然会使得联合检查、委托检查、延伸检查等新检查模式需求增长。跨省检查协作中，如何均衡地域发展差异，协调统一检查标准，实现跨省检查结果的有效运用等都是新挑战。

MAH发生上市后场地变更，涉及变更备案或审批的需要先进行《药品生产许可证》相关内容的变更^[4]。除MAH外，拟申报药品注册证书的注册申请人在提交注册申请时也必须先取得《药品生产许可证》^[5]。生产许可检查和注册、变更事项技术审评之间的科学衔接也是实践中需要解决的难点。

表1 MAH生产监管模式统计^[6]

MAH生产方式	资质要求	监管方	检查方式
自行生产	取得《药品生产许可证》 (分类码: A)	MAH属地药品监管部门	检查 MAH
委托省内药品生产企业	取得《药品生产许可证》 (分类码: B)	MAH属地药品监管部门	同时审查 MAH 和受托方

续表 1

MAH 生产方式	资质要求	监管方	检查方式
委托省外药品生产企业	取得《药品生产许可证》 (分类码: B)	MAH、受托生产企业分 别由属地药品监管部门 监管	1、受托方属地药品监管部门检查受托方并出 具检查结论; 2、MAH 属地监管部门审查 MAH 和受托方的 检查情况作出最终决定。
仅接受委托生产的药品 生产企业	取得《药品生产许可证》 (分类码: C)	MAH、受托生产企业分 别由属地药品监管部门 监管	1、受托方属地药品监管部门检查受托方并出 具检查结论; 2、MAH 属地监管部门审查 MAH 和受托方的 检查情况作出最终决定。

2.2 取消周期性的认证后,亟需措施保证现场检查的代表性及确认不同阶段GMP符合性检查的重点

新修订《药品管理法》颁布实施前,企业每5年至少要进行1次GMP认证现场检查,该检查要求企业对申报认证范围在动态生产条件下接受检查,能更有效地考察企业生产质量管理水平、人员实操能力,也更容易暴露企业管理薄弱环节。取消周期性认证后,部分企业可能采取不主动安排生产,以静态迎接检查等方式,借以掩盖回避自身生产质量管理方面存在的缺陷。由于现场检查不能看到动态生产中真实的状况,导致检查风险增大。

周期性GMP认证实施节点相对固定,检查要点也比较明确。但根据新修订的《药品生产监督管理办法》第十六条、第五十二条、第五十五条规定,许可环节、注册环节和上市后监管阶段都涉及GMP符合性检查。3个环节的GMP符合性检查依据虽然都是《药品生产质量管理规范》,但因为所处的药品生命周期不同,检查时的侧重点也会有所差异。为保证监管科学性,药品检查机构亟需规范明确不同阶段检查的重点。

2.3 最严厉的处罚实施过程中,如何把握合理判定违规违法行为的尺度

新修订《药品管理法》对违法违规行为的处罚力度大幅提升。以生产、销售假药为例,原《药品管理法》规定:没收违法所得,并处违法生产、销售药品货值金额二倍以上五倍以下的罚款;新修订《药品管理法》中相应的违法行为的处罚:没收违法所得,并处违法生产、销售药品货值金额十五倍以上三十倍以下的罚款,货值金额不足十万元的,按十万元计算。而对于疫苗产品,涉及生产、

销售假药的情形,处罚金额为违法生产、销售药品货值金额十五倍以上五十倍以下的罚款,货值金额不足五十万元的,按五十万元计算^[7]。

即在新修订《药品管理法》颁布实施前,违法生产销售货值金额100元的假药,最高处罚金额可达500元;新法实施后,违法生产销售货值金额100元的假药(非疫苗类),最高处罚金额可达300万元。近期,部分省市已有多个企业因违反药品管理法而被开出百万元甚至千万元级的罚单,社会影响及关注度都较大。

另外,2020年12月26日表决通过的《中华人民共和国刑法修正案(十一)》中明确:生产销售假药的,处三年以下有期徒刑或者拘役,并处罚金;对人体健康造成严重危害或者有其他严重情节的,处三年以上十年以下有期徒刑,并处罚金;致人死亡或者有其他特别严重情节的,处十年以上有期徒刑、无期徒刑或者死刑,并处罚金或者没收财产^[8]。涉及药品监管领域这样的刑事处罚力度是前所未有的,极具威慑力。

在日常监管实践中,判定药品是否按照假药论处需要遵循更严格、科学、审慎的原则。例如:中药饮片因为品种繁多、来源不稳定、产品均一性差等原因,生产企业质量控制的风险与压力更为突出。针对中药饮片,《药品管理法》第一百一十七条规定:生产、销售的中药饮片不符合质量标准,尚不影响安全性、有效性的,责令限期改正,给予警告;可以处十万元以下的罚款。在具体的执法过程中,如何判断某个中药饮片不符合质量标准的情形不影响安全性、有效性则十分复杂,亟需建立科学、公正、统一的标准。

2.4 药品监管人员的岗位风险加大，如何有效提升科学检查与履职尽责的效能

针对药品监管人员履职的要求，新修订《药品管理法》《药品生产监督管理办法》等法律法规都作了明确的要求，对瞒报、谎报、缓报、漏报药品安全事件、未及时消除区域性重大药品安全隐患、未及时查处发现的药品安全违法行为等情形规定了相应的行政处罚。

2020年底通过的《中华人民共和国刑法修正案（十一）》中更将相关行为纳入刑法处罚的范畴，增加药品监管渎职犯罪相关规定^[9]，进一步明确：负有食品药品安全监督管理职责的国家机关工作人员，滥用职权或者玩忽职守，存在瞒报、谎报药品安全事件，对发现的严重药品安全违法行为未按规定查处、对不符合条件的申请准予许可、依法应当移交司法机关追究刑事责任不移交等行为，造成严重后果或者有其他严重情节的，处五年以下有期徒刑或者拘役；造成特别严重后果或者有其他特别严重情节的，处五年以上十年以下有期徒刑。

在最严厉的处罚下，药品基层监管岗位的工作人员面临的岗位压力大幅上升，如何建立最严谨的标准、落实最严格的监管是亟需解决的问题。如果岗位风险与压力的应对处理措施不当有可能造成基层监管人员流失，不利于监管队伍的长期可持续发展。

3 应对策略探讨

3.1 完善MAH现场检查协作机制，并根据不同类型药品生产许可证制定相应的检查标准

建议针对跨区域检查协作出台全国性的检查指导细则和相关技术文件，统一检查尺度。同时完善检查沟通机制。组织更多的跨区域合作座谈，加强全国性的职业化检查员培训，建立健全跨区域检查合作机制。

同时建议针对药品生产许可证的类型制定相应的许可检查标准，例如：（1）自行生产的MAH（A证）从人员、机构、厂房设施、文件等硬件的要求上与MAH制度实施之前的药品生产企业基本相同；（2）委托生产的MAH（B证）因不自行生产药品，生产许可检查的标准应重点关注其质量体系对其所选的委托生产企业的质控能力，考察双方质量管理协议对职责的有效划分和履行情况，关注质量管理体系必须的机构人员履职情况、

文件体系运行情况 and 药品全生命周期管控负责的能力；（3）仅接受委托生产的药品生产企业（C证）虽然不涉及MAH全生命周期管理的职责，但其可能会接受多个MAH多个品种的委托生产，生产许可检查在确认其具备接受拟委托生产品种相应的软硬件条件的基础上，还应关注其对多品种共线过程中防止污染和交叉污染的风险评估和管控能力。

3.2 建议建立药品生产企业质量风险和信用评级管理制度，并根据科学监管的需求明确不同阶段GMP符合性检查的重点

GMP周期性强制认证取消后，为更科学高效地实施GMP符合性检查，提出以下建议。

一是通过信用评级制度约束企业的行为，对不配合检查的降低相应的信用评级。

二是加强对动态生产检查的科学统筹，例如：完善企业年度信息的申报，采取在线填报、及时更新等多种形式加强信息沟通，通过企业提前报送季度或月度生产计划，综合研判制定检查计划与日程，尽量选取工艺控制难度大、管理风险高的代表品种的动态生产阶段实施检查，以风险为导向，提升检查的针对性和科学性。

三是根据药品不同生命周期监管的需求，制定不同阶段的GMP符合性检查重点。例如：（1）注册环节：重点关注新品种工艺、生产质量管理要求与现有生产质量管理体系的符合性；（2）许可环节：在全面体系检查的前提下，重点关注企业完成各项确认与验证的基础上，动态运行的真实状况；（3）上市后监管环节：以风险为导向，更集中于日常监管中的隐患问题，聚焦到某一体系进行深入的风险排查。

3.3 建议完善相关行政处罚裁量权基准和科学评判的依据

为落实《药品管理法》最严谨的标准最严厉的处罚，目前国内已有部分省份起草了相应的行政处罚裁量权基准，例如北京、四川、山东等省、区、市^[10-12]。另外，安徽、山东目前已针对中药饮片不符合药品标准，尚不影响安全性、有效性判定出台了指导意见^[13-14]，部分省市也在推进判定指导原则的建立，例如广西^[15]。但国家尚未出台全国性的指导意见，建议尽快出台配套的行政处罚裁量权基准和相关的技术指导原则，明确减轻处罚和从重

处罚的情形与标准,统一指导《药品管理法》全国范围内的实施。

3.4 建议加强监管人员能力体系建设和协同监管体系建设

为应对监管岗位风险加剧的情形,一是应该持续提升药品监管人员综合业务素养,在提升沟通协调能力、现场检查技巧和风险研判能力等综合业务素养的同时,也应着力培养各专业的领军人才,例如厂房设施专家、设备专家、工艺专家、检验专家等,保障监管人员真正具备适应最严格监管的履职能力。二是构建科学的监管协同体系。配备必要的检查设备,用完善的检查清单和检查工具作为检查的武器,对检查报告的审核建立相应的专家团队与体系机制,保障药品监管人员履职标准明确,监管运行机制畅通。

参考文献:

- [1] 全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国药品管理法[S]. 2019.
- [2] 国家市场监督管理总局. 药品生产监督管理办法[S]. 2020.
- [3] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于印发《药品检查管理办法(试行)》的通知[EB/OL]. (2020-05-28) [2021-11-25]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20210528171603115.html>.
- [4] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《药品上市后变更管理办法(试行)》的公告(2021年第8号)[EB/OL]. (2021-01-13) [2021-11-25]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20210113142301136.html>.
- [5] 国家市场监督管理总局. 药品注册管理办法[S]. 2020.
- [6] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于实施新修订《药品生产监督管理办法》有关事项的公告(2020年第47号)[EB/OL]. (2020-03-31) [2021-11-25]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200331154601722.html>.
- [7] 全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国疫苗管理法[S]. 2019.
- [8] 全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国刑法修正案(十一)[EB/OL]. (2020-12-27)

[2021-11-25]. http://www.gov.cn/xinwen/2020-12/27/content_5573660.htm.

- [9] 中国人大网. 关于《中华人民共和国刑法修正案(十一)(草案)》的说明[EB/OL]. (2020-12-28) [2021-11-25]. <http://www.npc.gov.cn/npc/c30834/202012/f16fedb673644b35936580d25287a564.shtml>.
- [10] 北京市药品监督管理局. 北京市药品监督管理局关于印发《北京市药品监管行政处罚裁量基准(试行)》的通知[EB/OL]. (2020-06-30) [2021-11-25]. <http://yj.j.beijing.gov.cn/yjj/zfxxgkzl17/fdzdgnr80/zqyj/gfxwj92/10823255/index.html>.
- [11] 四川省药品监督管理局. 四川省药品监督管理局关于发布《四川省药品医疗器械化妆品行政处罚裁量权适用规则》《四川省药品行政处罚裁量基准》的公告[EB/OL]. (2020-12-07) [2021-11-25]. <http://yjj.sc.gov.cn/scyjj/zfxxgkfxwj/2020/12/7/ad0881234999439586cb194b6a7eefcb.shtml>.
- [12] 山东省药品监督管理局. 山东省药品监督管理局关于印发山东省药品行政处罚裁量基准(试行)的通知[EB/OL]. (2019-11-22) [2021-11-25]. http://mpa.shandong.gov.cn/art/2019/11/22/art_108868_7824709.html.
- [13] 安徽省药品监督管理局. 安徽省药品监督管理局关于印发中药饮片不符合药品标准,尚不影响安全性、有效性判定的指导意见的通知[EB/OL]. (2020-12-24) [2021-11-25]. <http://mpa.ah.gov.cn/public/4140867/119935051.html>.
- [14] 山东省药品监督管理局. 山东省药品监督管理局关于印发中药饮片不符合药品标准,尚不影响安全性、有效性认定指导意见的通知[EB/OL]. (2021-04-30) [2021-11-25]. http://mpa.shandong.gov.cn/art/2021/4/30/art_108868_10295833.html.
- [15] 广西壮族自治区药品监督管理局. 中国质量新闻网:广西药监局推进《中药饮片不符合药品标准尚不影响安全性有效性判定指导意见》制定工作[EB/OL]. (2021-01-26) [2021-11-25]. <http://yjj.gxzf.gov.cn/xwdt/mtbd/t7763473.shtml>.

(收稿日期 2021年9月24日 编辑 肖妍)