

中美两国GMP认证体制比较研究

李成平^{1,2*}, 张 媚¹, 孙国君¹, 单伟光¹(1.浙江工业大学药学院, 杭州 310014; 2.浙江树人大学生物与环境工程学院, 杭州 310015)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)09-0772-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.09.02

摘要 目的:为我国《药品生产质量管理规范》(GMP)认证体制的完善提供借鉴。方法:采用比较法,在系统介绍中、美两国GMP认证体制的基础上,从机构性质、管理体系和机构职能等方面进行比较分析。结果与结论:通过比较发现,在2010年新版GMP实施背景下,我国GMP认证体制可适当借鉴美国的做法。通过与美国动态药品生产质量管理规范(cGMP)认证体制进行比较可以看出,我国GMP认证体制首先应该在认证理念方面进行转变,进一步明确GMP认证检查的目的;注重在GMP认证标准方面的一致性和独立性;注意GMP认证和制定规范的不同,确保认证的可靠性;遴选非政府部门的专职GMP认证检查员,保证GMP认证的质量和可信性。

关键词 药品生产质量管理规范;认证体制;比较研究;美国;中国

Comparative Research on GMP Certification System between United States and China

LI Cheng-ping^{1,2}, ZHANG Mei¹, SUN Guo-jun¹, SHAN Wei-guang¹(1.College of Pharmaceutical Science, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China; 2.College of Biology Environmental Engineering, Zhejiang Shuren University, Hangzhou 310015, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for the improvement of *Good Manufacturing Practice for drugs* (GMP) certification system in China. METHODS: GMP certification systems of the United States and China were introduced systematically and compared in respects of the nature and function of organizations and management systems. RESULTS & CONCLUSIONS: Through the comparison, it could improve GMP certification system in China to adopt the experience of the United States, under the condition of 2010 edition of GMP. Compared with cGMP certification systems of the United States, GMP certification system in China should change the idea of the certification firstly, further specify the purpose of the examination, and focus on the independence and consistency of GMP certification standard; pay attention to the difference in the practice and the establishment of GMP so as to guarantee the credibility of it; select the GMP inspectors who don't work for the government and ensure the quality and credibility of GMP certification.

KEYWORDS Good Manufacturing Practice for drugs; Certification system; Comparative study; United States; China

《药品生产质量管理规范》(Good Manufacture Practice of Drugs, GMP)是一套适用于制药行业的强制性质量管理规范。GMP认证是对制药企业药品生产质量管理体系进行监督检查的一种手段,在确保我国药品质量、保障人民用药安全方面发挥着积极作用^[1]。美国是世界上第一个实施动态药品生产质量管理规范(Current Good Manufacture Practices of Drugs, cGMP)认证的国家,其cGMP认证是公认的确保药品质量最为规范的科学管理制度^[2]。虽然我国制药企业也都通过了国内1998年版GMP认证,2010年新版GMP认证工作也在紧锣密鼓地进行中,但是与国际GMP认证要求仍然存在不小的差距。因此,学习和借鉴美国cGMP认证的先进经验将有助于完善我国的GMP认证体制。

1 美国药品生产质量监管机构设置

药品生产质量是美国FDA保证药品质量和公众健康的重要一环。美国FDA隶属于美国健康和人类服务部(HHS),致力于保护和提高公众健康,确保国民用药安全^[3]。美国FDA部门设置细致、复杂,其中针对药品生产质量监管的部门设置可归纳为3组机构,具体见图1。

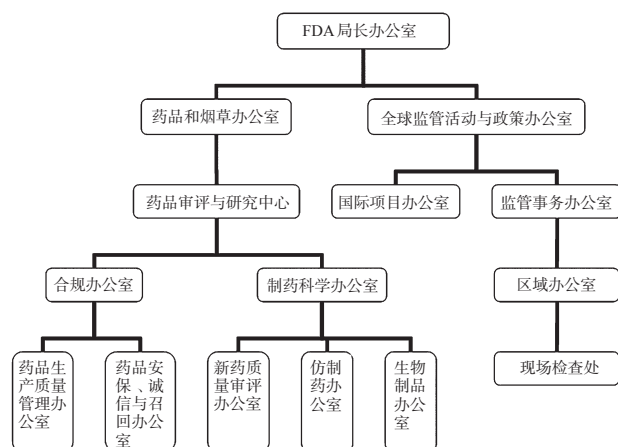


图1 美国FDA中与药品生产质量监管相关的机构设置
Fig 1 Related organization of FDA manufacturing quality and regulatory

1.1 合规办公室(Office of Compliance, OC)

OC又称合规部门,负责统一并平衡来自不同地区检查部门和检查员的检查结果,是美国FDA药品生产质量监管体系

* 教授,硕士。研究方向:药物分析。电话:0571-88297098。E-mail:cci001@163.com

的承接桥梁,下设药品生产质量管理办公室(Office of Manufacturing and Product Quality, OMPQ)和药品安保、诚信与召回办公室。OMPQ负责GMP和相关指南的制订,向FDA监管事务办公室(Office of Regulatory Affairs, ORA)提出现场检查的要求、审评检查报告并作出决定。

1.2 制药科学办公室(Office of Pharmaceutical Science, OPS)

OPS是FDA的审评部门,下设新药质量审评办公室、仿制药办公室和生物制品办公室,分别负责新药、仿制药、生物制品的处方工艺审评,并针对药品申请向OMPQ提出批准前检查要求。

1.3 ORA

ORA下设检查办公室(Office of Operations, OS),OS又下设多个区域办公室(Regional Field Office, RFO),负责安排对相关企业的审查,包括GMP的现场检查。该办公室在全美设有5个大区RFO,其人员配置约占整个美国FDA人员编制的1/3^[4]。

2 我国现行GMP认证机构设置

我国现行的GMP认证体制有两种模式:一是根据不同药品类别和药品剂型进行由国家食品药品监督管理局(China Food and Drug Administration, CFDA)和各省(市)食品药品监督管理局[简称“省(市)食药监局”]分工实施认证工作;二是由国家认证的品种和剂型实行国家、省级二级认证模式。具体认证检查工作由CFDA药品认证管理中心和各省(市)食药监局药品审评认证中心承担。我国GMP认证体系构成见图2。

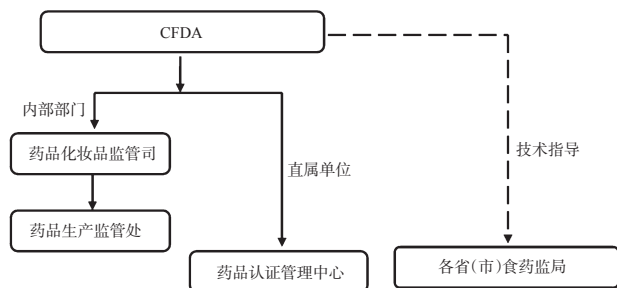


图2 我国GMP认证体系构成

Fig 2 Construction of GMP certification system for drugs in China

2.1 药品化妆品监管司

药品化妆品监管司是CFDA的内设机构,负责拟订GMP并监督实施;组织开展GMP认证工作,主要负责GMP认证材料的形式审查和审核。其内设机构药品生产监管处承担相关工作。

2.2 药品认证管理中心

药品认证管理中心是CFDA的直属单位,参与制订、修订GMP及相应实施办法;对向CFDA申请GMP认证的制药企业实施现场检查;对取得认证证书的制药企业实施跟踪检查和监督抽查;承担对检查员的培训、考核和聘任工作。

2.3 各省(市)食药监局

各省(市)食药监局及其药品审评认证机构,主要负责本辖区内除注射剂、放射性药品、生物制品以外其他药品的GMP认证和跟踪检查工作及CFDA委托开展的GMP检查工作。

3 中美GMP认证体制比较

3.1 GMP认证的机构性质、管理体系、机构职能比较

3.1.1 机构性质比较。美国FDA是由美国联邦政府授权,专

门从事食品和药品管理、保护公众健康和安全的最高执法机构。FDA对药品的监管有法律授权的职责,也有独立的执法系统。并且,FDA自我定位为“消费者权益的保护组织”,强调维护公众权益的理念,致力于保障消费者健康,避免药品灾害性事故发生^[5]。而美国公民作为纳税人拥有获悉政府行为、信息的监管权力。

我国CFDA由国务院设立,属于行政执法机构。CFDA侧重于维护公共利益的理念,监管比较强调审批。我国GMP认证目前被称为“监管方认证”,即作为监管方的药品监督管理部门在进行GMP认证工作,而作为监管对象的企业完全没有发言余地^[6]。

3.1.2 管理体系比较。FDA在美国中部、东北部、东南部、西南部及太平洋地区设立了5个大区RFO,每个大区办公室管理若干个辖区办公室(District Offices),每个辖区办公室又分别管理许多个监督检查站(Resident Posts and Border Stations),形成了“总部-大区所-辖区站-监督站”的垂直系统。FDA主要通过五个大区对药品进行日常监督管理^[7]。

我国GMP认证工作由CFDA及各省(市)食药监部门分工实施,CFDA对省(市)食药监部门不实行垂直领导。省(市)食药监部门是省(市)人民政府的部门管理机构,财政权、人事权受当地政府管理,CFDA只对其进行技术指导。因此,难以做到像美国FDA那样,cGMP认证时的标准、把握尺度等都比较一致,检察员具有非常大的自主性,可以独立完成cGMP认证。我国的GMP认证工作常常会受到地方食药监部门的影响和干预。

3.1.3 机构职能比较。美国是一个典型的“三权分立”国家,其立法权、行政权、司法权的行使有着严格的界限。“三权分立”思想也体现在美国FDA药品质量监管部门职能设置中:药品审评与研究中心(CDER)与ORA是平行机构,CDER其下的OMPQ负责药品cGMP法规和相关指南的制订,而ORA其下分布在全国各地的现场检查处负责cGMP现场检查工作。OMPQ向ORA提出现场检查要求,由ORA实施具体检查,检查报告交至OMPQ审评,由OMPQ作出合规决定^[8]。

反观我国,以GMP国家认证为例,从参与制订GMP及其实施办法,到对开展GMP认证工作的检查员进行资质认可和管理,到具体实施GMP检查工作,都是由CFDA药品认证管理中心承担。

3.2 GMP认证的法律地位、配套技术性文件、认证检查员、行业协会的作用比较

3.2.1 GMP的法律地位比较。美国cGMP通过立法程序制定,属于联邦法规,主要体现在《美国联邦法典》标题第21项下的210和211部分^[9],具有明确的法律地位^[10]。细致、完备的法律体系使得美国FDA对法律行动的界定较为容易。

我国GMP的法律依据主要体现在《药品管理法》。我国2010年版GMP第一章第一条规定:为规范药品生产质量管理,根据《药品管理法》《药品管理实施条例》,制定本规范。我国涉及GMP的相关法律除《药品管理法》外,都是由国务院、各部委发布的行政法规,法律地位远不及全国人民代表大会通过的法律。

3.2.2 GMP配套技术性文件比较。美国cGMP为了更好地体现其联邦法规的性质,使条款相对稳定而不会随着工艺技术的进步而需频繁修改,其主条款中不列入过细的技术性内容和操作要求,而是配以附录和指南文件,包括明确行业要求的

行业指南、针对药品生产过程中各项操作的技术指南以及培训和指导FDA监管人员的检查指南等,形成完整的cGMP体系^[1]。这些大量而又具体的指南文件虽不具有法律性质,但却是制药企业实际执行必不可少的参考标准。

我国也有一些与GMP配套的技术性文件,如《GMP认证检查评定标准》《GMP检查指南》等,但都是一些比较笼统的检查手册。相比于美国不断更新以及细致的行业指南和文件,我国GMP相对还没有形成完整的体系,配套的技术支持性指南文件也并不完善。

3.2.3 GMP认证检查员比较。美国FDA的cGMP检查员是专职检查员,明确设立了检查员资格标准及相应的资格认证和培训程序。ORA下属机构人力资源开发处创办了专门为FDA监管人员提供专门培训的部门——美国监管事务办公室大学(Office of Regulatory Affairs University, ORAU),以面授培训和远程教育培训的方式开展培训工作,整个培训是系统、连续、有计划的^[2]。

我国没有设立专门从事GMP认证的检查员岗位,GMP检查员主要来自药品行政管理和技术支撑单位,在完成本职工作的基础上,兼职从事GMP认证检查工作。此外,在遴选机制上,还没有设立科学、严格的程序和方法,GMP认证检查员的资格取得不是经过法律化、规范化的资格标准,而是采用推荐、培训、考核的程序确定^[3]。对于GMP检查员的培训也是相对零散、短期和临时性的。

相比于美国的专职检查员制度,我国的兼职检查员制度有许多缺陷。首先,检查员只是凭借公务平台学习和积累专业技术知识,兼职从事GMP认证工作,不能充分满足GMP认证工作中的技术知识需要。其次,兼职的检查员一般为所在单位骨干,本职工作已经非常繁忙,所以无论在检查员的培训方面还是实际执行GMP认证检查工作方面,都不能保证足够的时间和精力,会影响GMP认证的实际效果。此外,我国GMP检查员数量较少、流动性较大和监管经验不足^[4],在管理上也存在着跨地区、跨部门的分散性、失控性等问题^[5]。

3.3 行业协会的作用比较

美国有众多的专业技术协会,致力于维持和推动制药行业科学技术的进步,在其药事监管中发挥着越来越重要的作用。美国FDA很少会对制药企业进行培训,与制药企业的接触一般仅仅是提供原则性的建议,不解决具体技术性问题,法规的解读、技术培训等活动通常是由行业协会组织和承担的^[6]。如,药品检查条例/合作计划组织是一个国际性组织,致力于促进各参与国共同探讨cGMP检查的技术标准问题,编写GMP指南文件并提供对检查员的培训和交流等^[7]。

我国也有如中国制药工业协会等这样的诸多协会,但有些协会的性质接近商会。我国若要加强药品监管质量,应积极培育相对独立的行业协会、消费者组织等第三方组织,并充分发挥这些组织的作用,减少行政干预,更好地利用有限的行政资源。

4 结语

GMP认证体制的完善对于推进整个制药行业有序、健康地发展意义重大。通过与美国cGMP认证体制的比较可以看出,我国GMP认证体制首先应该在认证的理念方面进行转变,

进一步明确GMP认证检查的目的;其次,要注重在GMP认证标准方面的一致性和独立性,确保GMP认证的整体水平;第三,应注意GMP认证和制订GMP规范的分权,确保认证的可靠性;第四,在认证检查员的遴选方面,应注意吸收非政府部门的专职GMP认证检查员,保证GMP认证的质量和可信性;第五,应积极充分地发挥行业协会在政府部门和企业间的桥梁纽带作用,即使学会或协会没有能力发挥作用,也可以通过其他组织和机构,加强政府监管部门与企业的沟通和协调。因此,借鉴先进国家的先进理念,融合我国自主创新理念,审思并完善我国的GMP认证工作,保障我国的药品质量,值得继续探讨。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理局药品认证管理中心.国内外药品GMP对比调研报告[J].中国药事,2008,22(10):843.
- [2] 刘铮.论FDA的cGMP现场检查域外效力[J].中国药事,2012,26(1):84.
- [3] FDA. *FDA organization*[EB/OL].(2013-03-29)[2013-05-10].<http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/default.htm>.
- [4] 孙苓苓,毕开顺.美国FDA药品监督检查与抽验模式分析及启示[J].中国药房,2012,23(41):3 847.
- [5] FDA. *What we do*[EB/OL].(2012-06-19)[2013-05-10].<http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/default.htm>.
- [6] 单国旗.我国GMP与美国cGMP引发的思考[J].安徽医药,2010,13(6):691.
- [7] FDA. *About the office of regulatory affairs*[EB/OL].(2012-07-27)[2013-05-10].<http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofGlobalRegulatoryOperationsandPolicy/OR/default.htm>.
- [8] 韩亮,Buhay N,郑强.美国FDA药品生产质量监管体系[J].中国新药杂志,2012,21(18):2 128.
- [9] 于泳.中美GMP比较研究[J].机电信息,2010,11(32):6.
- [10] 田云,杨世民.美国药品生产科学及对我国药品生产质量管理的启示[J].中国药房,2007,18(16):1 206.
- [11] 于泳.中美GMP法规制度之对比分析:一[N].中国医药报,2011-03-19.
- [12] 宁艳阳,杨悦.美国药品监管人员培训模式分析及其对我国的启示[J].中国药房,2010,21(25):2 329.
- [13] 刘渊.国内外药品GMP检查员制度对比分析[J].中国药师,2011,14(6):870.
- [14] 丁艳,李吉松.新版药品GMP实施过程中发现的问题及监管对策[J].中国药事,2012,26(11):1 267.
- [15] 许吉海,万东根,张军平,等.药品GMP认证的风险及法律责任浅析[J].中国药事,2009,23(4):376.
- [16] 张继辉,邵蓉.新版GMP实施过程中亟需关注的问题与对策[J].中国药事,2012,26(1):88.
- [17] 袁俊.美、日及欧盟的合格评定管窥[J].农业质量标准,2004(3):42.

(收稿日期:2013-05-16 修回日期:2013-12-03)