

药品生产质量管理规范符合性检查政策研究与探讨

孙强¹, 柏建学¹, 赵杰¹, 刘宏明¹, 王宝峰^{2*} (1. 山东省食品药品审评查验中心, 济南 250014; 2. 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心, 北京 100076)

摘要 **目的:** 梳理药品生产质量管理规范 (简称 GMP) 符合性检查过程中存在的问题, 进一步提高检查质量, 为检查政策制定提供建议与参考。**方法:** 对国家和各省级药品监督管理部门制定的关于药品 GMP 符合性检查政策开展研究, 结合日常检查工作, 提出合理化建议。**结果与结论:** 目前, 药品 GMP 符合性检查存在监管力量与任务数量不匹配、部分生产线存在长期检查覆盖不到位以及委托生产的药品 GMP 符合性检查要求不明晰等问题。本文从规范统一检查标准、完善检查相关政策、整合检查资源做好检查协同、开展风险评估优化检查范围等 4 个方面提出对应的建议, 从而提高药品 GMP 符合性检查质量。

关键词: GMP 符合性检查; 政策研究; 法规依据; 存在问题; 优化建议

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2025)02-0155-005

doi: 10.16153/j.1002-7777.2024-09-0065

Policy Research and Discussion on GMP Compliance Inspection

Sun Qiang¹, Bai Jianxue¹, Zhao Jie¹, Liu Hongming¹, Wang Baofeng^{2*} (1. Shandong Center for Food and Drug Evaluation & Inspection, Jinan 250014, China; 2. Center for Food and Drug Inspection of NMPA, Beijing 100076, China)

Abstract **Objective:** To identify issues in the process of Good Manufacturing Practice (GMP) compliance inspections for pharmaceuticals and to further improve inspection quality by providing suggestions and references for formulating inspection policies. **Methods:** Research is conducted on GMP compliance inspection policies formulated by national and provincial drug regulatory authorities, and rationalized suggestions were proposed based on routine inspection work. **Results and Conclusion:** Currently, there are problems with GMP compliance inspections, such as a mismatch between regulatory strength and the number of tasks, inadequate coverage of long-term inspections in some production lines, and unclear requirements for GMP compliance inspections of entrusted production. This article proposes corresponding suggestions in four aspects: standardizing and unifying inspection standards, improving relevant inspection policies, integrating inspection resources for better coordination, and conducting risk assessments to optimize the scope of inspections, so as to enhance the quality of GMP compliance inspections.

Keywords: GMP compliance inspection; policy research; regulatory basis; existing problems; optimization suggestions

实施药品生产质量管理规范（简称 GMP）符合性检查是 2019 年新修订《中华人民共和国药品管理法》^[1]取消 5 年 1 次 GMP 认证后，为完善药品上市许可持有人（简称持有人）制度，保障药品持续合规生产的一种检查形式，该检查形式实现了从强制认证到与国际接轨的转变。这对药品生产监管检查工作提出了更高要求，强化药品上市后的动态监管^[2]，督促企业持续符合药品 GMP 要求，切实保障药品全生命周期质量安全。

为指导药品 GMP 符合性检查的顺利实施，国家药品监督管理部门陆续配套出台的《药品注册管理办法》《药品生产监督管理办法》等一系列规章和规范性文件中对检查提出了明确要求^[3-5]。各省级药品监督管理部门（简称省局）结合辖区内监管实际工作，陆续发布文件细化完善检查的工作程序和要求。本文对涉及符合性检查的相关政策文件进行了详细梳理，从三个不同角度对其进行分类，归纳总结目前政策存在的问题，并提出意见和建议。

1 基本情况

1.1 定义

药品 GMP 符合性检查是指药品监管部门依据药品监管法律法规及有关规定，对持有人、药品生产企业（车间、生产线）和药品品种实施药品生产质量管理规范情况开展的监督检查活动^[6]。药品 GMP 符合性检查应当为全面的、动态的现场检查。药品 GMP 符合性检查作为一种检查形式，在药品生产环节的许可检查、常规检查、有因检查、其他检查中均可以开展。

1.2 法规依据

药品 GMP 符合性检查作为能全面反映药品生产质量管理的检查形式，相关法规、规章、规范性文件中均有着明确的要求^[7]，例如《药品注册管理办法》规定了仿制药、创新药、改良型新药以及生物制品等上市前药品 GMP 符合性检查相应的原则；《药品生产监督管理办法》规定了药品生产企业上市后药品 GMP 符合性检查，新、改、扩车间或者生产线开展的符合性检查相应的原则；2023 年发布的《药品生产质量管理规范符合性检查工作程序（试行）》（简称《符合性检查工作程序》）专门细化了药品 GMP 符合性检查的范围、实施机构、工作程序等。

1.3 各省的细化要求

各省局在药品 GMP 符合性检查的组织和实施过程中发现其涉及的情形非常复杂，在具体实践执行过程中也存在问题。为了提高监管效能，在符合国家法律、规章等文件的前提下，部分省局结合辖区内监管实际积极探索，出台药品 GMP 符合性检查相关程序文件，细化检查要求。例如安徽省强化了风险管理和沟通交流，明确了基于风险管理原则不用申请检查的情形；湖北省征求意见稿中出台了检查启动原则和管理指南，为检查启动条件和因素提供分级工具，建立不同检查方式风险基本示例；山东省详细梳理出依企业申请药品 GMP 符合性检查的具体情形及办理意见等。各省局细化的措施，进一步明确了相关省符合性检查开展的情形和程序，消除了持有人和检查机构在药品 GMP 符合性检查过程中遇到的困惑。

2 检查情形分类

2.1 按依申请和依职责开展检查的情形

根据《符合性检查工作程序》规定，药品 GMP 符合性检查任务包括依企业申请开展的检查和药品监督管理部门依职责开展的检查。依申请开展的符合性检查是持有人、药品生产企业依据药品法律法规及有关规定，向药品监管部门主动申请的 GMP 符合性检查。主要包括药品生产企业原址或者异地新建、改建、扩建车间或者生产线的；新品种上市前的或持有人变更后的；拟进行受托生产的；长期停产或被暂停生产、责令停产后需要恢复生产的；因药品出口、市场准入等其他情形。

依职责开展的符合性检查是指药品监督管理部门依据法律法规及有关规定，结合监管实际需要，对持有人、药品生产企业定期实施的上市后药品 GMP 符合性检查。例如至少每年对疫苗等高风险药品生产企业开展的情形；至少每 5 年对其他药品生产企业和原料药生产企业开展的情形；重新换发《药品生产许可证》时的情形，经评估认为需要开展的情形等。

2.2 按实施主体开展检查的情形

2.2.1 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心（简称国家药监局核查中心）组织开展检查的情形

与药品注册现场核查同步开展的上市前药品 GMP 符合性检查，由国家药监局核查中心协调相关省局实施；国家药监局核查中心直接开展的有因

检查类药品 GMP 符合性检查。

2.2.2 持有人或药品生产企业所在地省局组织开展检查的情形

依职责开展的常规类药品 GMP 符合性检查；依辖区内持有人或药品生产企业申请开展的许可、其他类药品 GMP 符合性检查；经风险评估，省局自行开展的有因类药品 GMP 符合性检查。

2.2.3 受托生产企业所在地省局组织开展检查的情形

因出具药品 GMP 符合性检查告知书组织开展的检查；接受持有人所在地省局委托对受托品种开展的药品 GMP 符合性检查，或者与持有人所在地省局联合开展的药品 GMP 符合性检查。

2.3 按品种和按企业（车间、生产线）开展的情形

在实施药品 GMP 认证检查制度时，药品 GMP 认证检查多以剂型或生产车间、生产线为主，随着认证制度的取消，持有人委托生产活动日趋活跃，按品种开展药品 GMP 符合性检查更符合监管需要。

2.3.1 按品种开展检查的情形

此类药品 GMP 符合性检查是依据具体品种工艺、标准等内容，综合评估生产该品种符合要求的能力。主要包括根据持有人申请及审评注册工作要求开展的上市前药品 GMP 符合性检查，如申报注册的创新药、改良型新药以及生物制品等上市前药品 GMP 符合性检查，对于仿制药等基于风险进行的上市前药品 GMP 符合性检查；根据品种变更持有人的情况，转让的药品上市销售前需通过药品 GMP 符合性检查；针对长期停产恢复生产的品种、在被采取暂停生产、销售等风险控制措施后拟恢复生产和销售的品种、对按品种管理的药品（如生物制品、原料药）开展的药品 GMP 检查。

2.3.2 按企业（车间、生产线）开展检查的情形

此类药品 GMP 符合性检查，重点通过对车间、生产线上人员、设备等检查，评估其具备持续生产符合要求相关剂型药品的能力。主要包括，新、改、扩车间或生产线的；2020 年 7 月 1 日前，已依法取得《药品生产许可证》，且其车间或者生产线未经过 GMP 符合性检查的；申请对《药品生产许可证》重新发放的，根据审查情况必要时可开展的；根据监管要求，对药品生产企业按频次和比例开展的情形；基于对拟接受委托生产申请材料的审

查情况，开展的药品 GMP 符合性检查等情形。

3 存在的主要问题

3.1 监管检查力量与检查任务数量不匹配

近年来，随着新修订的《药品管理法》的实施，持有人制度全面推行，纯 B 证持有人数量激增，据统计截至 2024 年 10 月纯 B 证持有人数量已达 1200 余家，文号转让、委托生产等业态日趋活跃，按品种开展 GMP 符合性检查的任务数量激增^[8-9]。

我国实施药品 GMP 认证时期，药品 GMP 检查范围主要以剂型为主，周期相对固定，各地市级药品生产监督机构健全，基层检查人员数量充足，检查时系统内调配检查员较为顺畅。2018 年药品监管机构改革后，原市级药品监管部门被取消，药品生产监管形成从国家药品监督管理局到省局的两级监管模式，原市级一线药品监管专业人员大量转岗流失。目前单从兼职检查员统计数量上看，各省与机构改革前可能差别不大，但由于涉及不同部门间协调、与检查员本职工作关联性小、时间冲突等因素，实际检查可抽调兼职检查员数量大幅减少。随着药品 GMP 符合性检查任务数量的激增和人员调配的困难，存在检查人员超负荷工作以及检查质量下降的情况。

3.2 部分生产线存在长期检查覆盖不到位的情形

根据《药品生产监督管理办法》《符合性检查工作程序》等监管要求，省局应按频次定期对药品生产企业开展药品 GMP 符合性检查，但此类检查没有对检查范围进行细化，因此基于风险的检查可能存在企业某生产线或者剂型长期未检查未覆盖的情况。对于个别长期检查未覆盖的生产线，企业在新产品申报、销售等环节，需要出具相关车间生产线效期内符合性检查告知书，部分省局在制定检查程序时未考虑到此类情形。

从监管实践来看各省局对此类检查覆盖的范围有着不同的理解。有些省局是沿用原来认证检查的理念，开展符合性检查时覆盖到企业所有的剂型，体现了全面、动态的理念；有些省局则是根据风险的原则选取代表性的车间或者生产线上动态的品种开展检查。从风险防控的角度看，应鼓励对企业的全部剂型覆盖检查，但对于监管对象多、企业规模大的省份来说全剂型检查会占用大量的监管资源，检查的深度也可能不够。

3.3 委托生产情形下的药品 GMP 符合性检查要求不明晰

3.3.1 上市前药品 GMP 符合性检查内容不全面

《药品生产监督管理办法》明确规定对上市许可申请人及其受托生产企业按要求开展上市前药品 GMP 符合性检查,并规定了依风险评估免于检查的条件。该规定中仅将生产条件是否已通过药品 GMP 符合性检查作为可依风险评估免于品种上市前 GMP 符合性检查的前提,未考虑委托生产持有人的管理水平^[10]。从检查实践看,当某品种注册核查与上市前药品 GMP 符合性检查二合一同步开展时,通常仅针对研发和生产现场开展检查,未针对持有人开展质量管理体系的检查,该上市前药品 GMP 符合性检查仅是“符合性检查生产现场部分”,未充分关注持有人质量管理体系可能对产品质量带来的影响。

3.3.2 对持有人上市后药品 GMP 符合性检查的要求不明晰

《药品生产监督管理办法》和《符合性检查工作程序》中对药品生产企业开展的上市后药品 GMP 符合性检查频次有着明确的规定,即“高风险企业至少每年开展 1 次,其他药品生产企业 5 年内全覆盖”,但对于持有人开展检查的频率和要求未明确规定。

3.3.3 持有人检查的依据不明晰

目前药品 GMP 符合性检查的依据主要为 GMP,其制定时,我国药品上市许可持有人(MAH)制度尚未建立,条款针对的是药品生产企业,仅部分条款适用于持有人的检查。实践中发现,大部分省局对持有人的检查依据主要参考国家药品监督管理局综合司关于印发的《药品上市许可持有人委托生产现场检查指南》,但该指南仅能作为参考,无法作为缺陷项引用的法规条款,这给检查机构造成一定的困惑。

3.4 不预先告知的上市后药品 GMP 符合性检查靶向性存在不足

上市后药品 GMP 符合性检查是省局依职责和检查计划开展的符合性检查,该检查计划的制定结合了辖区内药品生产监管、抽检、药物警戒等风险因素。上市后的符合性检查类似认证之前开展的跟踪检查,其目的是在药品常规生产的状态下排查存在的风险隐患。如果此类检查采取了提前告知的形

式,企业通常会提前做好充足的准备,检查时相关问题可能会被掩盖,达不到消除风险的目的。如果采取不预先告知的情况,检查的范围极有可能没有排产计划,只能安排静态检查,与药品 GMP 符合性检查应为全面的、动态的要求不一致,该情形出具符合性检查告知书存在一定的障碍。现场检查组遇到检查范围没有排产计划时,可根据企业实际生产情况调整检查范围,但与制定计划时排查特定风险的初衷不一致,检查的靶向性将大打折扣。

3.5 对临床试验用药品的监管检查规定不明确

为保障临床试验用药品质量,2022 年出台了 GMP《临床试验用药品(试行)》附录,对临床试验用药的生产管理提出了具体要求,但对其监督检查的职责分工及程序,尚无配套的规范性文件进行明确。在实践中,通常仅在药品注册核查阶段通过记录查阅等方式回顾性确认临床试验用药品生产管理的 GMP 符合性,此时相关药品已被受试者使用完毕,无法通过监管检查避免临床试验用药品质量风险可能对受试者安全和药物临床试验结果产生的影响。

4 监管建议

4.1 以申请加入药品检查合作计划(PIC/S)工作为契机规范统一检查标准

2023 年,PIC/S 致函,国家药品监督管理局确认成为合作计划的正式申请者。针对目前 GMP 符合性检查存在的不完善不统一问题进行深入调研,对照 PIC/S 评估指标,梳理完善相关检查制度,指导省局建立相对统一规范的检查程序及检查标准,做到 GMP 符合性检查无盲区。

4.2 进一步规范持有人及临床试验用药品 GMP 符合性检查

分别研究制定持有人和临床试验用药品 GMP 符合性检查程序细则,明确持有人药品 GMP 符合性检查开展的情形、检查依据、缺陷判定原则等;明确开展临床试验用药品 GMP 符合性监管检查的职责分工和程序。

4.3 整合检查资源做好检查协同

药品生产检查包括 GMP 符合性检查、许可检查、注册核查等多种形式的检查,各级药品监管部门和检查机构应提前谋划相互配合,将多种形式的检查进行整合优化,不仅可以大幅提高检查的效率,还可以减少对企业正常生产活动的干扰。

4.4 开展风险评估优化检查范围

随着企业的快速发展,委托受托业态的活跃,部分企业生产线存在短期内接受多次检查的情况,迎检人员经常疲于应付,同时占用大量的检查资源。建议国家下发指导性文件,实现对一定时间内开展过的检查实施互认,允许各省检查机构按模块进行评估并免于检查,防止重复检查提高监管效能。

4.5 加强检查员能力建设

为提高检查质量,各级药品监管部门应建立检查员的分级分类管理制度,充分利用各级专业人员技术培训网络平台,持续开展培训工作,提高培训效能^[11]。建议国家出台指导性文件,鼓励各省参照国家药监局核查中心抽调检查员的模式,对兼职检查员发放专家劳务费,提高兼职检查员参与的积极性。

药品 GMP 符合性检查是持续全面评估持有人和药品生产企业质量管理体系的重要检查形式,有力地保障了药品生产的安全、有效、质量可控。随着中国加入 PIC/S 工作的持续推动,在完善各级药监部门质量管理体系、统一检查标准、强化检查员能力建设的基础上,药品 GMP 符合性检查将更加高效和精准。

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 [EB/OL]. (2019-08-26)[2024-08-11].https://www.gov.cn/xinwen/2019-08/26/content_5424780.htm.
- [2] 孙京林, 余伯阳. 药品生产质量管理规范检查的历史与展望 [J]. 中国新药杂志, 2022, 31 (3): 201-201.
- [3] 国家药品监督管理局. 药品生产监督管理办法 [EB/

OL]. (2020-01-22)[2024-08-11].https://www.samr.gov.cn/zw/zfxgk/fdzdgknr/fgs/art/2023/art_65070d0ee03a4109ac831ee7b3cee51c.html.

- [4] 国家药品监督管理局. 药品注册管理办法 [EB/OL]. (2020-01-22)[2024-08-11].https://www.samr.gov.cn/zw/zfxgk/fdzdgknr/fgs/art/2023/art_3275cb2a929d4c34ac8c0421b2a9c257.html.
- [5] 国家药品监督管理局. 2020 年第 47 号 [EB/OL]. (2020-03-31)[2024-08-11].<https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/20200331154601722.html>.
- [6] 江西省药品监督管理局. 关于规范药品生产质量管理规范符合性检查工作的通知 [EB/OL]. (2021-10-15)[2024-08-11].https://mpa.jiangxi.gov.cn/art/2024/5/17/art_35135_4882562.html.
- [7] 温雯, 朱晓东, 熊磊, 等. 关于药品 GMP 符合性检查实施的综述 [J]. 药品评价, 2022, 19 (9): 574-576.
- [8] 李磊, 党明安, 郭海波. 河南省药品生产企业《药品生产质量管理规范》符合性检查情况分析 [J]. 中国药业, 2023, 32 (11): 21-25.
- [9] 曹鸿雁, 赵杰, 柴发永, 等. 山东省依企业申请药品生产质量管理规范符合性检查质量风险分析 [J]. 药学研究, 2023, 42 (10): 844-846.
- [10] 颜若曦, 曹轶, 俞佳宁, 等. 对药品上市许可持有人检查工作的调研分析 [J]. 中国药物评价, 2022, 39 (1): 83-86.
- [11] 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.

(收稿日期 2024 年 9 月 30 日 编辑 王丹)