



将于2020年7月1日实施的《药品生产监督管理办法》变化浅析

2020年3月30日, 国家市场监管总局以总局28号令公布《药品生产监督管理办法》¹, 该规章将于2020年7月1日起正式施行。

鉴于新修订的《药品管理法》(以下称“新《药品管理法》”)已由中华人民共和国第十三届全国人民代表大会常务委员会第十二次会议于2019年8月26日修订通过, 并自2019年12月1日起已施行。为适应新《药品管理法》全面实行药品上市许可持有人制度、取消药品GMP认证工作、切实加大监管处罚力度的新要求, 国家药品监督管理局先后组织起草了三个《药品生产监督管理办法(征求意见稿)》, 并分别于2019年9月30日、10月15日、12月10日, 三次通过国家药品监督管理局网站向社会公开征求意见。而新《药品生产监督管理办法》(以下简称“新《办法》”)虽然已于2020年1月15日经国家市场监督管理总局2020年第1次局务会议审议通过, 但是由于受到新冠肺炎疫情的影响, 该办法于3月30日才终被公布, 并自2020年7月1日起施行²。

对比2019年12月10日版的征求意见稿(以下称“第三版征求意见稿”), 新《办法》在内容上有些微变化, 并做了精简(特别是第五章“法律责任”的内容), 但总体上并无太大变化。以下, 主要结合第二版(2019年10月15日版)、第三版征求意见稿, 就新《办法》相对于现行《药品生产监督管理办法》(以下称“现行办法”)的重要变化进行进行简要分析。

一、明确事权划分和持有人生产要求

1. 明确事权划分

新《办法》在第5条“事权划分”中, 明确: 1) 国家药品监督管理局(以下简称“**国家局**”)主管全国药品生产监督管理工作, 对省级药监部门的药品生产监督管理工作进行监督和指导; 2) 省、自治区、直辖市药品监督管理部门(以下简称“**省级药监部门**”)负责本行政区域内的药品生产监督管理工作, 承担药品生产环节的许可、检查和处罚等工作; 3) 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心(以下简称“**核查中心**”)负责制定药品检查制度规范和技术文件, 负责推进省级药品检查机构质量体系一致性, 承担药品生产环节的有因检查、境外检查以及组织疫苗巡查等; 4) **国家药品监督管理局信息中心**负责药品追溯协同服务平台、药品安全信用档案建设和管理, 对药品生产场地进行统一编码; 5) **药品监督管理部门依法设立或指定的药品审评、检验、核查、监测与评价等专业技术机构**, 应当依职责承担相关技术工作并出具技术结论, 为药品生产监督管理提供技术支撑。

¹ http://gkml.samr.gov.cn/nsjg/fgs/202003/t20200330_313672.html

² http://www.samr.gov.cn/xw/zj/202003/t20200330_313677.html

与事权划分相关的内容还见于第四章(监督检查)中,明确了“属地监管原则”,即对于跨省市的药品上市持有人、生产企业,分别由其所在地省级药监部门负责监督检查。但是,对于药品上市许可持有人的生产场地在境外的,与第二版征求意见稿明确规定“由国家局负责组织对进口药品的境外生产企业进行监督检查”不同,新《办法》仅规定“应当按照《药品管理法》与本办法规定组织生产,配合境外检查工作”,删除了具体由哪个部门组织实施以及境外检查的具体要求,还有待今后的细则加以明确。

2. 持有人生产要求

新《药品管理法》第30条规定,药品上市许可持有人是指取得药品注册证书的企业或者药品研制机构等;第32条规定,“药品上市许可持有人自行生产药品的,应当依照本法规定取得药品生产许可证;委托生产的,应当委托符合条件的药品生产企业”;上述条文并没有明确规定委托生产的持有人也要取得药品生产许可证。

但是,新《办法》第7条第2款规定,“委托他人生产制剂的药品上市许可持有人,应当具备本办法第六条第一款第一项、第三项、第五项规定的条件,并与符合条件的药品生产企业签订委托协议和质量协议,将相关协议和实际生产场地申请资料合并提交至药品上市许可持有人所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门,按照本办法规定申请办理药品生产许可证。”

与第二版征求意见稿规定的“非自行生产的药品上市许可持有人”不同,而新《办法》使用“委托他人生产制剂的药品上市许可持有人”的概念;前者可以包含除了能自行生产的持有人以外的任何持有人,后者所指则更加明确。

按照上述条文的字面理解,只要药品上市许可持有人进行生产药品,不管是自行生产还是委托生产,都必须取得《药品生产许可证》。

另外,参考新颁布的《药品注册管理办法》第50条的规定,“申请药品上市许可时,申请人和生产企业应当已取得相应的药品生产许可证”。

综合上述条文,我们理解,非自行生产的拟申请药品上市许可的机构或企业,应当与药品生产企业签订委托协议和质量协议,并按照上述规定先行申请办理药品生产许可证后,才能申请药品注册,并成为药品上市许可持有人。

但是,对于境外MAH,如果该企业同样委托境外其他企业生产,是否需要其具有境外的与中国药品生产许可证类似的资质,以及此种情况下“药品上市许可持有人所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门”是应该如何确定?是否根据境外MAH指定履行其义务的中国法人所在地确定?又如,如果是境内MAH委托境外企业生产,申办药品生产许可证时是否提交实际生产场地申请资料?如果是的话,对该申请资料有无特别要求?相应程序如何?对此,新《办法》未作说明。

二、加强GMP检查

新《办法》第二章(生产许可)整合了现行办法中的第二章(开办药品生产企业的申请与审批)与第三章(药品生产许可证管理),但条文的内容没有太大变化。虽然因新药品管理法取消了GMP认证,新《办法》将现行办法中关于GMP认证的条文删除了;但是,药品生产质量管理规范符合性检查(以下称“GMP检查”)仍贯穿于生产监督管理的全过程。

关于上市前的GMP检查。参考新颁布的《药品注册管理办法》³第47、48条规定,如果拟注册的药品为创新药、改良型新药以及生物制品,应当进行药品注册生产现场检查,并应当同步进行上市前GMP检查;而对于仿制药等,根据是否已获得相应生产范围的药品生产许可证且已有同剂型品种上市等情况,基于风险进行药品注册生产现场核查、上市前GMP检查。

又,新《办法》第52条规定,省级药监部门根据监管需要,对持有药品生产许可证的药品上市许可申请人及其受托生产企业进行上市前的GMP检查,具体如下:

- (1) 未通过与生产该药品的生产条件相适应的药品生产质量管理规范符合性检查的品种,应当进行上市前的药品生产质量管理规范符合性检查。其中,拟生产药品需要进行药品注册现场核查的,国家药品监督管理局药品审评中心通知核查中心,告知相关省、自治区、直辖市药品监督管理部门和申请人。核查中心协调相关省、自治区、直辖市药品监督管理部门,同步开展药品注册现场核查和上市前的药品生产质量管理规范符合性检查;
- (2) 拟生产药品不需要进行药品注册现场核查的,国家药品监督管理局药品审评中心告知生产场地所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门和申请人,相关省、自治区、直辖市药品监督管理部门自行开展上市前的药品生产质量管理规范符合性检查;
- (3) 已通过与生产该药品的生产条件相适应的药品生产质量管理规范符合性检查的品种,相关省、自治区、直辖市药品监督管理部门根据风险管理原则决定是否开展上市前的药品生产质量管理规范符合性检查。

三、体现“全生命周期管理”理念

对比现行办法第四章(药品委托生产的管理)内容,新《办法》于第三章的“生产管理”中增加了很多新的制度和要求,分别针对参与药品生产活动中各个关键主体,体现了新《药品管理法》“全生命周期管理”的理念。

1. 针对药品上市许可持有人的制度

对于从事药品生产活动的持有人,除了要和药品生产企业一样满足生产基本要求(第24、25条)、质量保证体系要求(第26条)、生产质量风险管理(第31条)等外,因应新药品管理法下各项针对持有人的制度,新《办法》还特别规定持有人必须建立年度报告制度(第39条)、建立并实施追溯制度(第4条)、持续开展药品风险获益评估和控制(第40条)、短缺药报告(第46条)等制度。

³ http://gkml.samr.gov.cn/nsjg/fgs/202003/t20200330_313670.html

对于境外药品上市许可持有人,虽然新药品管理法明确了境外企业也可以成为境外药品上市许可持有人,且要求该企业应当指定在中国境内的企业法人履行药品上市许可持有人义务并承担连带责任(第38条),但是该法没有明确该境外MAH所能指定履行义务的中国企业的数量。对此,新《办法》第47条明确,境外上市许可持有人应当指定一家在中国境内的企业法人,履行《药品管理法》与本办法规定的药品上市许可持有人的义务,并负责协调配合境外检查工作。

2. 监管到人

与新药品管理法新增部分严重违法行为责任到人且处罚加重相对应,新《办法》增加了对从事药品生产活动企业的人员的要求和规范内容。例如,除了规定“企业法定代表人、企业负责人、质量负责人及其他相关人员无《药品管理法》、《疫苗管理法》规定的禁止从事药品生产经营活动的情形”外,还增设第28条、29条分别对药品上市许可持有人和药品生产企业的法定代表人、主要责任人的职责作出了具体规定;而且在上述人员发生变更时,要求药品上市许可持有人或药品生产企业自发生变化之日起30日内,完成登记手续(第45条)。

其次,新《办法》还规定,药品上市许可持有人、药品生产企业应当每年对直接接触药品的工作人员进行健康检查并建立健康档案,应当避免患有传染病或者其他可能污染药品疾病的人员从事直接接触药品的生产活动(第30条)。

3. 加强检查

新《办法》在第四章(监督检查)中也增加了不少与省级药品监督管理部门对药品上市许可持有人、药品生产企业进行监督检查相关的内容,包括:属地监管(第50条)、检查员要求(第51条)、检查内容及形式(第53条)、检查计划(第54条)、检查频次(第55条)等;而针对检查过程及检查后发现的风险,还要求检查组采取相应的措施、及时报告重大问题、做好执法衔接等;进一步规范了检查工作要求。此外,还明确了省级药品监督管理部门建立药品上市许可持有人、药品生产企业的药品安全信用档案,记录许可颁发、日常监督检查结果、违法行为查处等情况,依法向社会公布并及时更新;对有不良信用记录的,可以按照国家规定实施联合惩戒(第66条)。