

《药品管理法》颁布四十年来药品生产监管制度的变迁

杨悦(清华大学药学院, 北京 100084)

摘要: 本文旨在回顾《中华人民共和国药品管理法》(以下简称《药品管理法》)颁布四十年来药品生产监管制度的演进与变化。采用文献研究方法,检索 1985 年以后的法律、法规和配套文件,对药品监管体系、药品生产许可、GMP 认证与检查、检查人员管理、委托生产等关键性制度要素进行回顾。生产监管制度的改革包括药品生产许可简化优化,由药品监督员、GMP 检查员制度升级为职业化专业化检查员,由 GMP 认证转变为动态 GMP 检查,药品委托生产管理逐渐扩大范围。四十年来,药品生产管理制度适应并引领了我国医药产业发展,实现了制度的更新迭代,促进了产业高质量发展。

关键词: 药品管理法;生产监管;检查员;委托生产;药品上市许可持有人

doi:10.11669/cpj.2024.18.002 中图分类号:R951 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2024)18-1674-05

Changes in the Drug Manufacturing Supervision System Since the Promulgation of the Drug Administration Law 40 Years

YANG Yue (School of Pharmaceutical Sciences, Tsinghua University, Beijing 100084, China)

ABSTRACT: To review the evolution and changes of the drug manufacturing supervision system since the promulgation of the “Drug Administration Law of the People’s Republic of China” 40 years ago. The literature research method was used to retrieve laws, regulations, and supporting documents after 1985, and to review key institutional elements such as drug regulatory system, drug manufacturer license, GMP certification and inspection, inspector management, and commissioned production. The reform includes the drug production license simplified and optimized, and the system of drug supervisors and GMP inspectors has been upgraded to professional and specialized inspectors. GMP certification has been transformed into dynamic GMP inspection, and the scope of drug commissioned production management has gradually expanded. Over the past forty years, the drug manufacturing management system has adapted to and led the development of China’s pharmaceutical industry, achieved institutional updates and iterations, and promoted high-quality development of the industry.

KEY WORDS: drug administration law; production supervision; inspector; commissioned production; drug marketing authorization holder

自首部《中华人民共和国药品管理法》(以下简称《药品管理法》)颁布以来,历经 2001 年和 2019 年两次修订,2013 年和 2015 年两次修正。《药品管理法》对规范医药行业及市场秩序,保证药品质量有效和安全,保障公众用药安全和合法权益起到关键作用,取得突出成就。有力地支持和促进了我国医药产业的稳步健康发展,有效地满足了广大人民群众多元化多层次的用药需求。40 年来,我国医药产业走过了不平凡的成长历程,从仿制起步,向创仿结合、以创新为主转型,正在向制药强国目标跨越,已然成为全球第二大药品市场,进入全球生物医药研发第二梯队,实现了前所未有的历史性变革。

《药品管理法》中的药品生产管理制度是引领和规范药品产业发展的关键制度之一。药品生产管理制度建立至今历经升级迭代,本文将对其

其进行系统回顾。

1 构筑药品监管基础阶段

1.1 药政与医药主管部门联合管理

1978 年,国务院批转原卫生部《药政管理条例(试行)》,进入由各级卫生、医药主管部门共同管理药品的时代。1978 年 7 月,原卫生部代管的国家医药管理总局成立,主管医药行业管理。1982 年机构改革,国家医药管理总局更名为国家医药管理局,划归国家经委领导。在此期间,各省、自治区、直辖市相继建立医药管理局或医药公司,一些地县也相应建立医药管理机构,形成药品生产、经营行业管理系统。

1.2 药品生产许可实行双审一照程序

1985 年实施的首部《药品管理法》规定,开办药

基金项目:国家自然科学基金面上项目资助(72374115)

作者简介:杨悦,女,博士,研究员,博士生导师 研究方向:药品监管科学,药物政策与法规 Tel:(010)62780224

品生产企业必须由所在省、自治区、直辖市药品生产经营主管部门(医药管理局)审查同意,经所在省、自治区、直辖市卫生行政部门审核批准,并发给《药品生产企业许可证》。无《药品生产企业许可证》的,工商行政管理部门不得发给《营业执照》。

1.3 建立药品监督员制度

在此阶段,药品监督管理职责由县级以上卫生行政部门行使,法律赋予其药品监督职权。县级以上卫生行政部门可以设置药政机构和药品检验机构。

建立药品监督员制度。县级以上卫生行政部门设药品监督员。药品监督员由药学技术人员担任,由同级人民政府审核发给证书。药品监督员有权按照规定对辖区内的药品生产企业、药品经营企业和医疗单位的药品质量进行监督、检查、抽验,必要时可以按照规定抽取样品和索取有关资料,有关单位不得拒绝和隐瞒。药品监督员对药品生产企业和科研单位提供的技术资料,负责保密。

1.4 制定发布《药品生产质量管理规范》

首部《药品管理法》已经规定,药品生产企业必须按照国务院卫生行政部门制定的《药品生产质量管理规范》(GMP)的要求,制定和执行保证药品质量的规章制度和卫生要求。

鼓励开展 GMP 认证。1995 年,原卫生部发布《关于开展药品 GMP 认证工作的通知》(卫药发[1995]第 53 号),药品 GMP 认证的组织机构为“中国药品认证委员会”,卫生部药品认证管理中心为委员会的具体办事机构,负责实施药品 GMP 认证工作。从 1995 年 10 月 1 日起,凡具备条件的药品生产企业(车间)和药品品种,可按《中国药品认证委员会认证管理办法》规定申请药品 GMP 认证。这时的 GMP 认证实际上是一种激励措施,取得药品 GMP 认证证书的企业(车间),在申请生产新药时,卫生行政部门予以优先受理。规定到 1998 年 6 月 30 日,未取得药品 GMP 认证的企业(车间),卫生行政部门将不再受理新药生产的申请。

2 统一药品监管阶段

2.1 持续改革强化药品监管机构

我国政府对药品的现代化监管始于 1998 年,之后经历了多次体制改革^[1]。1998 年,《关于国务院机构改革方案的决定》发布,组建副部级的国家药品监督管理局统一行使药品监管职能。2000 年以后,中央决定药品监督管理机构实行省以下垂直管

理体制。2001 年首次修订《药品管理法》,规定国务院药品监督管理部门主管全国药品监督管理工作。省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门负责本行政区域内的药品监督管理工作。

2003 年 3 月,十届全国人大一次会议审议通过了国务院新的机构改革方案,原国家药品监督管理局重组为原国家食品药品监督管理局,仍为国务院直属机构,负责对食品、保健品、化妆品安全管理的综合监督和组织协调。同时,对省级以下药品监督管理机构实行垂直管理。2007 年,在国务院召开的全国加强食品药品整治监管工作会议上要求建立“地方政府负总责、监管部门各负其责,企业是第一责任人”的责任体系^[2]。

2008 年 3 月,《关于国务院机构改革的说明》发布,原国家食品药品监督管理局改由原卫生部管理。随后,国务院办公厅下发《关于调整省级以下食品药品监督管理体制有关问题的通知》,要求省级以下由垂直管理改为由地方政府分级管理,业务接受上级主管部门和同级卫生部门的组织指导和监督。

2.2 药品生产企业审批实行一证一照

开办药品生产企业,须经企业所在地省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门批准并发给《药品生产许可证》,凭《药品生产许可证》到工商行政管理部门办理登记注册。无《药品生产许可证》的,不得生产药品。

2001 年 1 月,多部委联合下发《关于整顿和规范药品市场的意见》,坚决打破阻碍公平竞争的部门或地方垄断、所有制限制和行政保护,调整不利于发挥市场机制积极作用的政策规定,建立由国家有关部门组织的药品质量管理监控系统,取消各地对药品企业的重复检测、重复审批、重复发放“准销证”,取消以备案登记等名义对其他地区医药企业进入本地区药品市场的限制。要扭转药品生产低水平重复的状况。地方各级人民政府要下决心对小药厂进行整顿,关停一批污染环境、浪费资源、不符合产业政策和行业发展规划、低水平重复建设、达不到 GMP 或不能正常生产经营的小药厂。药品监管部门要对医院制剂室进行清理整顿,凡市场能正常供应的制剂医院不得重复生产,对不具备制剂条件的医院制剂室不予换证。

2.3 药品监督管理部门行使监督检查权

《药品管理法》(2001 年修订)规定,药品监督管理部门有权按照法律、行政法规的规定对报经其审批的药品研制和药品的生产、经营以及医疗机构

使用药品的事项进行监督检查,有关单位和个人不得拒绝和隐瞒。药品监督管理部门进行监督检查时,必须出示证明文件,对监督检查中知悉的被检查人的技术秘密和业务秘密应当保密。

规定药品抽查检验不收费。药品监督管理部门根据监督检查的需要,可以对药品质量进行抽查检验。抽查检验应当按照规定抽样,并不得收取任何费用。所需费用按照国务院规定列支。

赋予药品监督管理部门行政强制权。药品监督管理部门对有证据证明可能危害人体健康的药品及其有关材料可以采取查封、扣押的行政强制措施,并在七日内作出行政处理决定;药品需要检验的,必须自检验报告书发出之日起十五日内作出行政处理决定。

《中华人民共和国药品管理法实施条例》(2002年颁布实施,以下简称《实施条例》)规定,药监派出机构有权作出行政处罚决定。“药品监督管理部门设置的派出机构,有权作出《药品管理法》和本条例规定的警告、罚款、没收违法生产、销售的药品和违法所得的行政处罚。”《实施条例》对药品监督管理部门设置的派出机构的执法权作出明确规定。按此规定,药品监督管理部门设置的派出机构在《实施条例》授权范围内,进行罚款、没收违法生产、销售的药品和违法所得的行政处罚时,以独立的执法主体身份行使职权;因上述处罚行为引起的行政争议,包括行政复议、行政诉讼,派出机构作为被申请人或被告参加复议或应诉。药品监督管理部门设置的派出机构均不得以自己名义作出《实施条例》授权范围以外的行政处罚行为,如责令停产、停业整顿等。派出机构如以自己名义为之,其行为将因主体不合法而无效。由此造成的法律后果,将由设置它的药品监督管理部门承担。

2.4 强制实施 GMP 认证

1999年,国家药品监督管理局药品认证管理中心成立,国家药品监督管理局发布《药品生产质量管理规范》(1998年版GMP)。《实施条例》规定,省级以上人民政府药品监督管理部门应当按照GMP和国务院药品监督管理部门规定的实施办法和实施步骤,组织对药品生产企业的认证工作;符合GMP的,发给认证证书。其中,生产注射剂、放射性药品和国务院药品监督管理部门规定的生物制品的药品生产企业的认证工作,由国务院药品监督管理部门负责。

分阶段分步骤推行GMP认证。结合国情,国

家按药品剂型类别分步实施药品GMP认证。1998年完成对血液制品生产企业的药品GMP认证;2000年完成对粉针剂、冻干粉针剂、大容量注射剂和基因工程产品生产企业的药品GMP认证;2002年完成对小容量注射剂生产企业的药品GMP认证。2004年实现化学原料药和全部药品制剂在符合药品GMP的条件下组织生产的目标,未通过认证的企业全部强制停产。从2006年1月1日起,分阶段实现了体外生物诊断试剂、医用气体、中药饮片在符合药品GMP条件下组织生产的目标。通过全面实施药品GMP认证,淘汰了不达标企业,促进了企业质量管理水平提升和医药产业结构调整^[3]。

2011年3月1日,我国《药品生产质量管理规范(2010年修订)》正式实施。新修订GMP与世界卫生组织(WHO)和国际药品检查合作组织(PIC/S)标准接轨,以欧盟为蓝本,吸纳美国、日本GMP精华,这一系列原则奠定了我国2010年新修订GMP与国际先进标准接轨的基调。新修订GMP与国际标准接轨,企业质量管理水平逐步提升,部分优势企业及品种通过发达国家及世界卫生组织的认证和认可,淘汰了20%以上的生产线或企业。

2.5 设立 GMP 认证检查员库

国务院药品监督管理部门应当设立GMP认证检查员库。GMP认证检查员必须符合国务院药品监督管理部门规定的条件。进行GMP认证,必须按照国务院药品监督管理部门的规定,从GMP认证检查员库中随机抽取认证检查员组成认证检查组进行认证检查。

2.6 明确委托生产药品审批程序

《药品管理法》(2001年修订)规定,经国务院药品监督管理部门或者国务院药品监督管理部门授权的省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门批准,药品生产企业可以接受委托生产药品。

明确委托生产审批程序。《药品生产监督管理办法》(试行)于2002年2月1日起正式施行,对药品委托生产的管理、监督、检查作出了明确规定,药品委托生产的受托方应持有与生产该药品相符的《药品生产许可证》和《药品GMP证书》,且具有与生产该药品相适应的生产与质量保证条件。

实施GMP以后,当时已经通过GMP认证的1400多家企业,几乎每一个企业都由于考虑到将来扩大生产而加大申报了生产规模,进一步加剧了生产能力的过剩。委托生产的政策在此时出台十分及

时,闲置的生产设备可望通过委托生产的途径得到“上岗”,业内十分期盼^[4]。

3 大幅改革提升阶段

3.1 大市场监管改革逐步铺开

2013年3月,第十二届全国人民代表大会第一次会议批准的《国务院机构改革和职能转变方案》和《国务院关于机构设置的通知》(国发〔2013〕14号),设立国家食品药品监督管理总局,为国务院直属机构。此外,将药品、医疗器械质量管理规范认证、药品再注册以及部分补充申请行政许可、药品委托生产行政许可职责等下放至省级食品药品监督管理部门。同年,《国务院关于地方改革完善食品药品监督管理体制的指导意见》发布,省、市、县级政府整合监管机构,对食品药品实行集中统一监管。自2013年开始,各地省级药监部门也开展不同模式的机构改革,纷纷建立工商、质监、食药监三合一,工商、质监、食药监、物价(或者知识产权)四合一,甚至五合一、六合一模式,各地药品监管改革以横向市场一体化为特征,纵向上食药监局单列,但各省模式并未统一。

2018年3月,党的十八届三中全会通过的《深化党和国家机构改革方案》,要求改革市场监管体系,实行统一的市场监管,组建国家市场监督管理总局,作为国务院直属机构^[5]。考虑到药品监管的特殊性,单独组建国家药品监督管理局,由国家市场监督管理总局管理。市场监管实行分级管理,药品监管机构只设到省一级,药品经营销售等行为的监管,由市县市场监管部门统一承担^[6],药品生产日常监管职责由市县级药品监督管理部门转移至省级药品监督管理部门^[7]。

40年来,药品监管机构由专业性监管机构转向综合性监管机构,同时,省级以下也由垂直管理转向分级管理,市县(区)级药品监管机构设置也发生分化,部分采取食品药品监管机构单列模式,部分采用大市场综合监管模式。

3.2 省局设立派出机构加强检查力量

从2016年1月1日起,所有药品GMP认证检查工作下放至省级药品监管部门。省级药品认证检查中心承担GMP认证检查工作,市、县基层药监部门承担日常监督检查工作,而国家药品监督管理局负责全国范围的飞行检查。

2018年,国务院机构改革后,市县级药品监督管理机构并入市场监督管理局,职能撤并,省内生产企业的检查任务全部回归到省局,面对复杂的监管

对象和形势,省级药品监督管理部门纷纷探索增加监管力量的新路径。

2019年7月,国务院办公厅发布《关于建立职业化专业化检查员队伍的意见》,提出“省级药品监管部门根据监管工作需要,在药品生产聚集的地区加强药品检查工作力量,有条件的地方可分区域设置检查分支机构,实施就近检查和常态化检查。”在省级药监机构改革中,各省局通过设置派出机构或者检查分支机构来加强省局监管力量,延伸药品监管触角。截至2022年10月,全国超半数省级药品监督管理局设置了派出机构,然而,各省级派出机构之间在机构名称、机构级别、设置方式和职能方面呈现多样化局面。

从派出机构监管职责看,北京市等省级行政区(含直辖市)药监局的派出机构负责辖区内药品、医疗器械、化妆品生产企业和药品批发企业、零售连锁总部、互联网第三方交易平台的日常检查工作,吉林省等省级药监局除承担上述职责外,还承担诸如一般性投诉举报的调查处理和一般案件查办的行政执法工作。

3.3 剥离药品上市许可与生产许可的捆绑

以往,我国实行药品批准文号与生产企业捆绑模式,药品研发机构无法获得药品批准文号,药品上市前后全生命周期安全性有效性保证责任主体不明^[8]。

2015年,药品审评审批制度改革启动。国务院《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》(国发〔2015〕44号)提出,鼓励研究和创制新药。开展药品上市许可持有人制度试点。全国人大常委会随即发布《关于授权国务院在部分地方开展药品上市许可持有人制度试点和有关问题的决定》,2016年5月,国务院办公厅发布《药品上市许可持有人制度试点方案》,在北京、天津、河北、上海、江苏、浙江、福建、山东、广东、四川等10个省(市)开展药品上市许可持有人制度试点。2017年8月21日,《国家食品药品监管总局关于推进药品上市许可持有人制度试点工作有关事项的通知》(食药监药化管〔2017〕68号),对前期试点过程中发现的问题和障碍予以排除,在鼓励创新、优化资源配置方面释放重要利好,主要集中在:批准文号允许转移、委托生产进一步放开、有条件允许上市许可持有人销售药品^[9]。试点结束后,2019年新修订《药品管理法》将药品上市许可持有人制度作为一项基本制度和核心制度,贯穿始终。

3.4 取消 GMP 认证改为动态 GMP 检查

《药品管理法》(2019 年修订)规定,从事药品生产活动,应当遵守 GMP,建立健全药品生产质量管理体系,保证药品生产全过程持续符合法定要求。《药品生产监督管理办法》于 2020 年 7 月 1 日起施行,上市许可持有人和受托生产企业也纳入生产许可证管理范围,明确了取消 GMP 认证发证的审批事项后,全面加强药品生产活动监管,践行“四个最严”监管理念的全新监管思路。

3.5 药品委托生产政策逐渐优化

《药品生产监督管理办法》取消委托生产单独审批。委托生产不再实行单独审批,按照生产地址变更程序办理,属于生产许可证生产地址和生产范围许可事项变更范围。涉及注册变更的委托生产,则需要与《药品注册管理办法》的注册变更关联办理。明确委托生产责任链。药品上市许可持有人应当建立药品质量保证体系,配备专门人员独立负责药品质量管理,承担对受托药品生产企业、药品经营企业的质量管理体系的定期审核和监督其持续具备质量保证和控制能力的义务。明确原料药不得委托他人生产。经批准或者通过关联审评审批的原料药应当自行生产,不得再行委托他人生产。

2022 年《疫苗生产流通管理规定》明确,持有人自身应当具备疫苗生产能力。超出持有人疫苗生产能力确需委托生产的,受托方应当为取得疫苗生产范围的药品生产企业。疫苗的包装、贴标签、分包装应当在取得疫苗生产范围的药品生产企业开展。满足以下情形之一的疫苗品种,持有人可提出疫苗委托生产申请:①国务院工业和信息化管理部门提出储备需要,且认为持有人现有生产能力无法满足需求的;②国务院卫生健康管理部门提出疾病预防、控制急需,且认为持有人现有生产能力无法满足需求的;③生产多联多价疫苗的。委托生产的范围应当是疫苗生产的全部工序。必要时,委托生产多联多价疫苗的,经国家药品监督管理局组织论证同意后可以是在疫苗原液生产阶段或者制剂生产阶段。国家药品监督管理局经审查符合规定予以批准的。委托方取得《疫苗委托生产批件》后,按照《药品上市后变更管理办法(试行)》相关规定办理生产场地变更涉及的注册管理事项变更。

3.6 建立职业化专业化检查员队伍

新修订《药品管理法》规定,国家建立职业化、专业化药品检查员队伍。检查员应当熟悉药品法律法规,具备药品专业知识。《疫苗管理法》规定,国

家建设中央和省级两级职业化、专业化药品检查员队伍,加强对疫苗的监督检查。2019 年,《国务院办公厅关于建立职业化专业化药品检查员队伍的意见》(以下简称《意见》)发布,提出构建国家和省两级职业化专业化药品检查员队伍,并进一步加强疫苗等高风险药品检查。《意见》明确了建设检查员队伍的总体目标:到 2020 年底,国务院药品监管部门和省级药品监管部门基本完成职业化专业化药品检查员队伍制度体系建设。在此基础上,再用三到五年时间,构建起基本满足药品监管要求的职业化专业化药品检查员队伍体系,进一步完善以专职检查员为主体、兼职检查员为补充,政治过硬、素质优良、业务精湛、廉洁高效的职业化专业化药品检查员队伍。

4 结语

《药品管理法》颁布实施 40 年来,药品生产许可制度逐渐成熟,药品上市许可持有人制度赋予企业主体地位,药品 GMP 动态检查制度确保药品生产质量管理持续合规,药品 GMP 职业化专业化检查员制度提升药品监管能力,药品委托生产制度优化资源配置,助力企业提质增效、高质量发展。《实施条例》正在修订过程中,药品生产管理制度有望进一步提升,为制药强国梦提供坚实的制度基石。

REFERENCES

- [1] HU Y L. Retrospection of drug regulatory system reform in China through 1998-2023 [J]. *China Food Drug Adm* (中国食品药品监管), 2023, (3): 4-15.
- [2] WU Y. The local government is responsible for food and drug safety, and the enterprise is the first person in charge [EB/OL]. [2007-02-08]. <http://news.cctv.com/china/20070208/107882.shtml>.
- [3] THE STATE COUNCIL INFORMATION OFFICE OF THE PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA. White Paper on the Status of China's Drug Safety Supervision [R]. 2008.
- [4] LI X M, HOU J, CHEN G D. What is the operational space for commissioned production? [N]. *Medicine Economic News* (医药经济报), 2003-01-27(1).
- [5] XU H L. Research on the reform of regulatory system in the process of improving modern market system [J]. *Stud Social Chin Charact* (中国特色社会主义研究), 2018, (4): 27-32.
- [6] HU Y L. The evolution of China's food safety regulatory system and institutions in the 40 years of reform and opening up [J]. *China Food Drug Adm* (中国食品药品监管), 2018, (10): 4-24.
- [7] JIAN J W. Exploration of regulatory ideas for drug production under the background of institutional reform [J]. *Chin Pharm Aff* (中国药事), 2021, 35(3): 250-256.
- [8] YANG Y. Key points analysis of the pilot scheme for the drug marketing authorization holder system [J]. *China Food Drug Adm* (中国食品药品监管), 2016, (7): 25-26.
- [9] YANG Y. Focusing on the drug marketing authorization holder system: clarifying basic concepts and clarifying development trends [N]. *China Medical News* (中国医药报), 2018-11-07(3). (收稿日期:2024-07-31)