

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

ZYGZEA

中国医药工业杂志



2018-8
第49卷·第8期

- 全国中文核心期刊
- 中国生物医学核心期刊
- 中国期刊方阵入选期刊
- 中国科技核心期刊
- 中国科学引文数据库来源期刊
- 华东地区优秀期刊



关注患者的顺应性

使用卡乐康包衣的片剂才是完美的

聪明的企业正通过口服固体制剂的外观设计来减少用药差错，并提高患者服药的顺应性。他们相信——片剂产品的外观会影响患者对药物的辨识和感受。监管部门同样深知这一点。

利用卡乐康薄膜包衣技术开发易于吞服的、独特的、品牌化的片剂可以为产品带来额外的价值。卡乐康为您打开了片剂设计的窗口，通过不同颜色、形状和薄膜包衣的组合，打造与众不同的片剂外观。联系我们，使您的片剂更完美。

从片芯到包衣
您可信赖的供应商

www.colorcon.com.cn



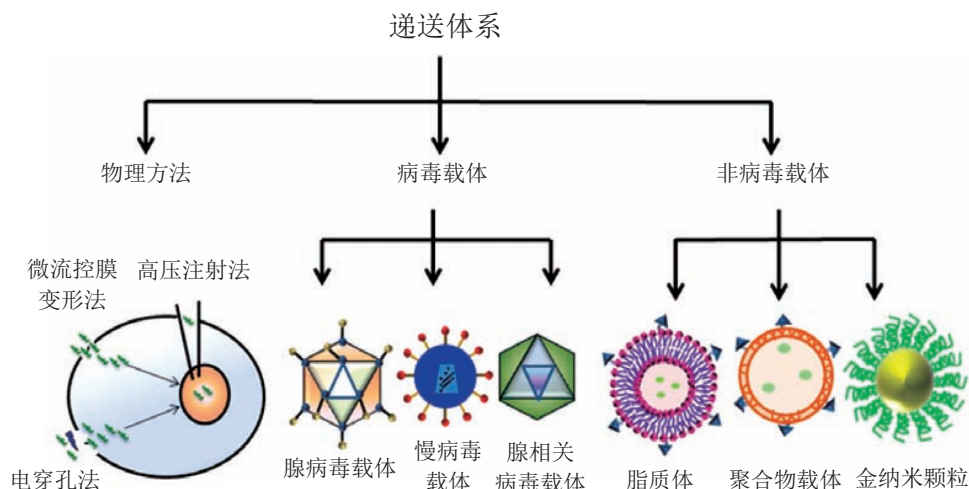
主 办
上海医药工业研究院
中国药学会
中国化学制药工业协会



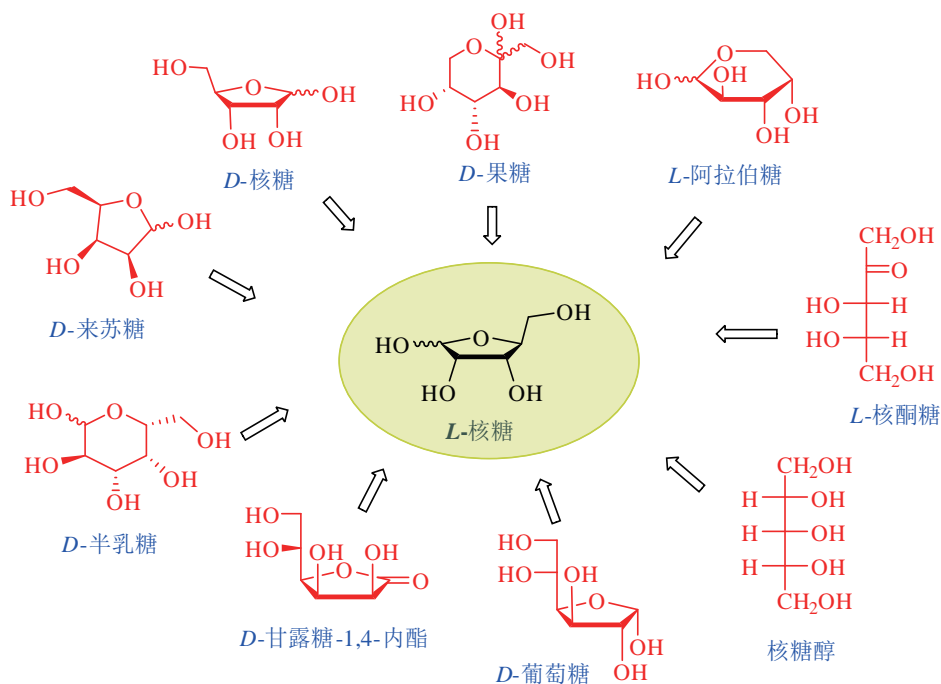
微信号 : cjph-cjph

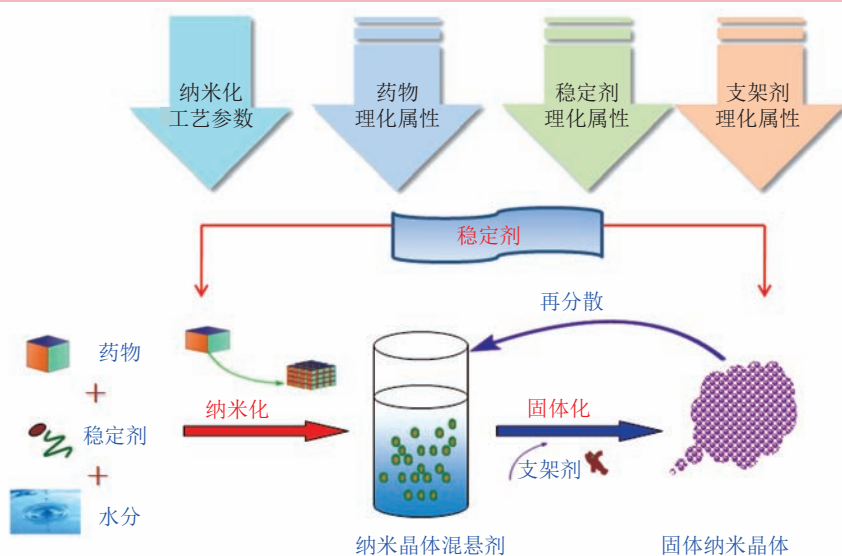
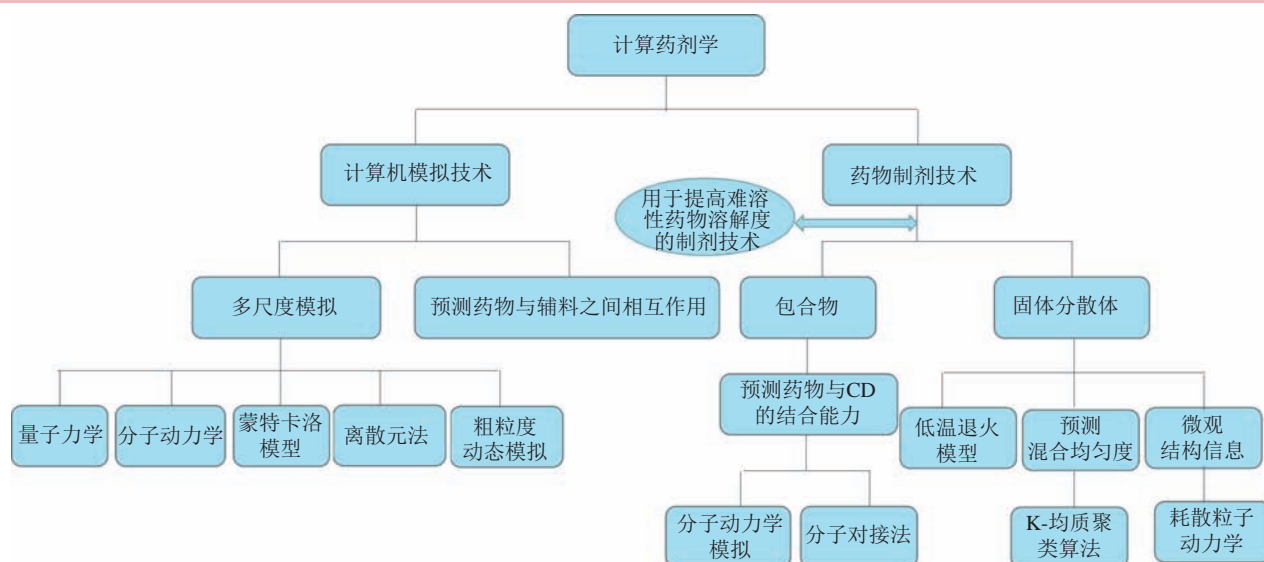
· 专论与综述 ·

- 1041 CRISPR 药物递送系统的研究现状及发展趋势.....沈洁, 李燕, 卢治国, 张田露, 张欣*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.001



- 1053 *L*-核糖的合成研究进展.....邹晔, 苏为科*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.002

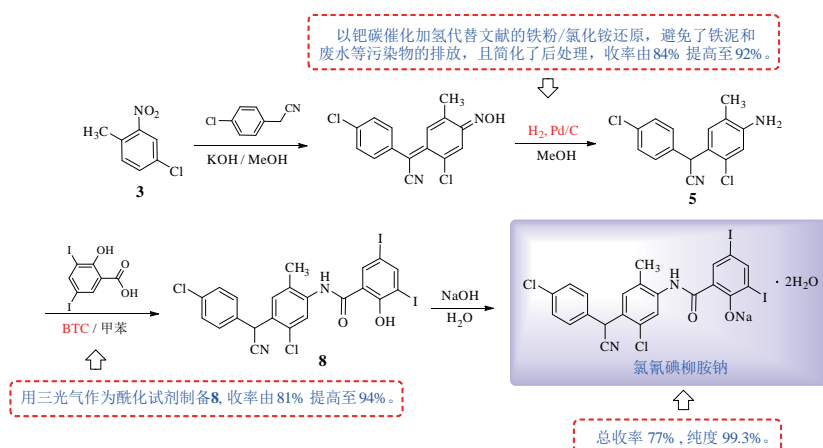




喷雾冷冻干燥(SFD)技术在吸入制剂中的应用

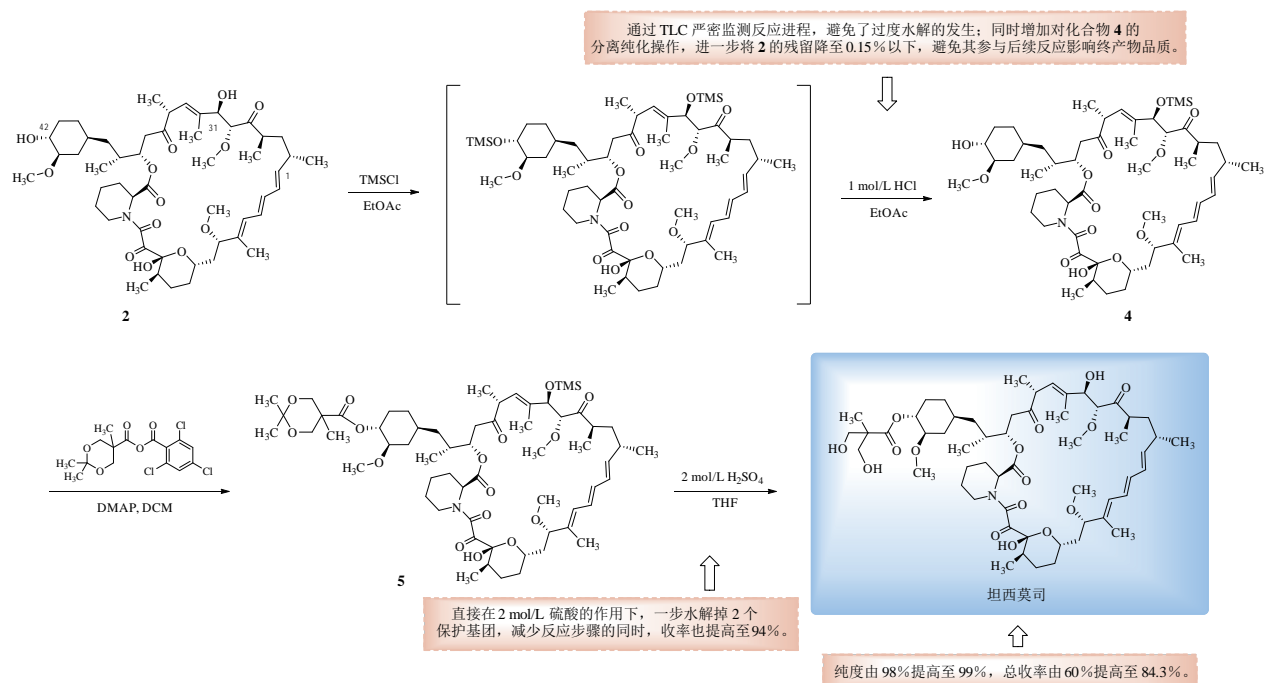
1091 氯氰碘柳胺钠的合成工艺改进.....邹 晔, 李林玲, 陈仁尔, 苏为科*

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.006



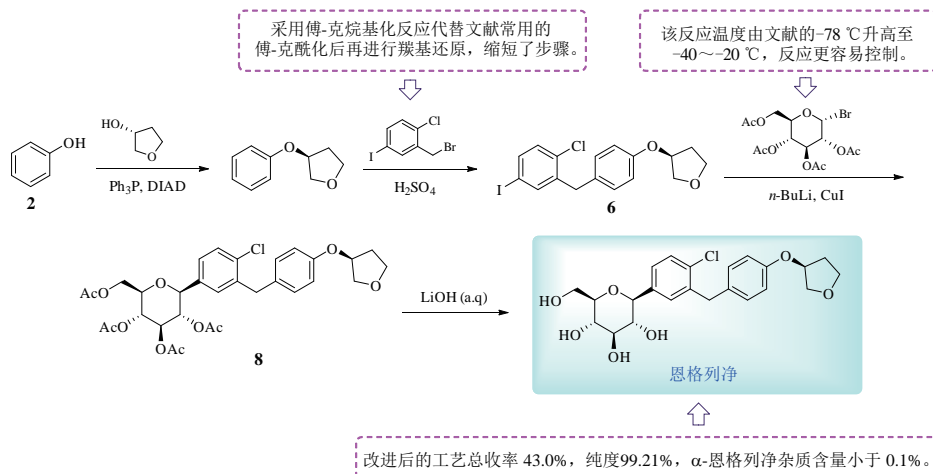
1095 坦西莫司的合成工艺优化.....白文钦, 唐贞波, 宋传玲, 张贵民*

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.007

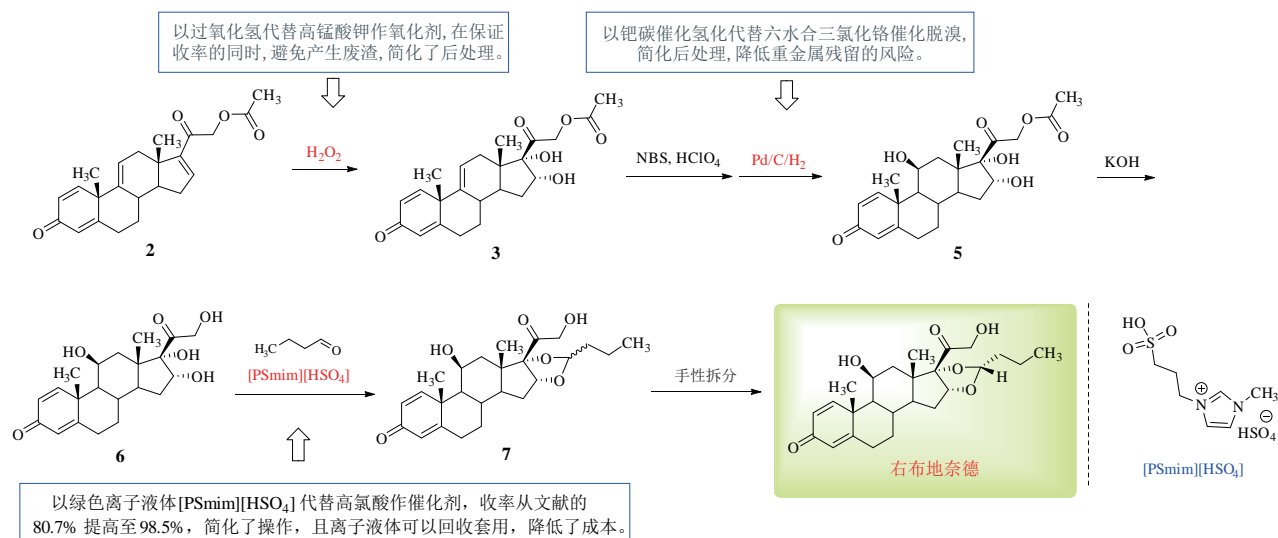


1100 恩格列净合成工艺改进.....石克金, 陈 林*, 李江红, 任凤英, 杨 晨, 苟小军

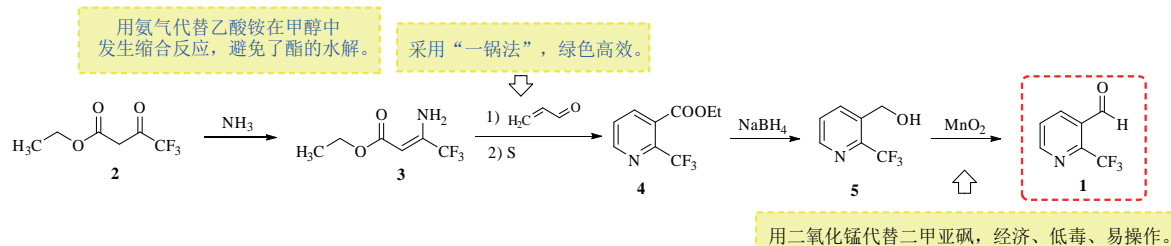
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.008



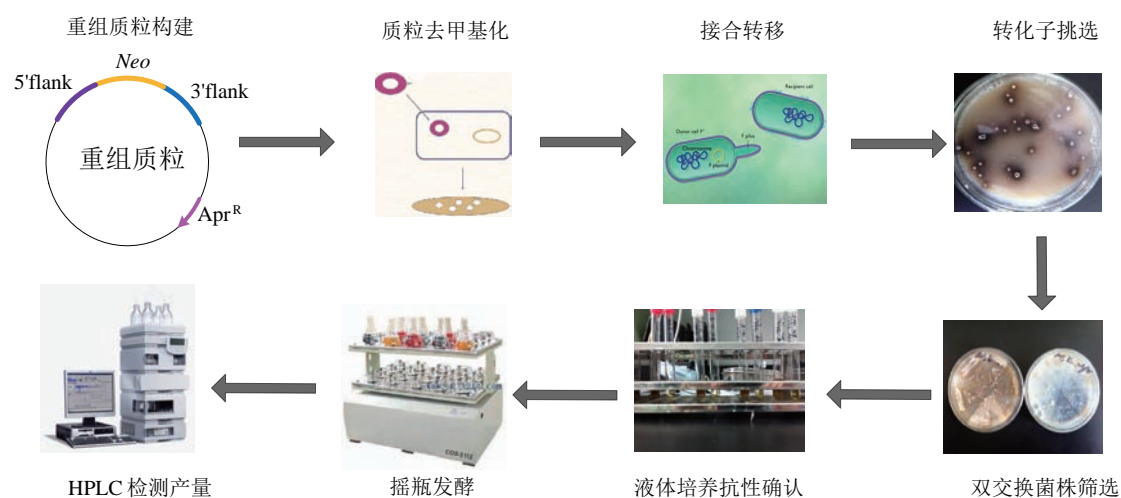
1104 右布地奈德的合成工艺改进.....邢丽华
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.009



1109 2-(三氟甲基)吡啶-3-甲醛的合成.....陆 杨, 王萍萍, 钱 超^{*}
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.010

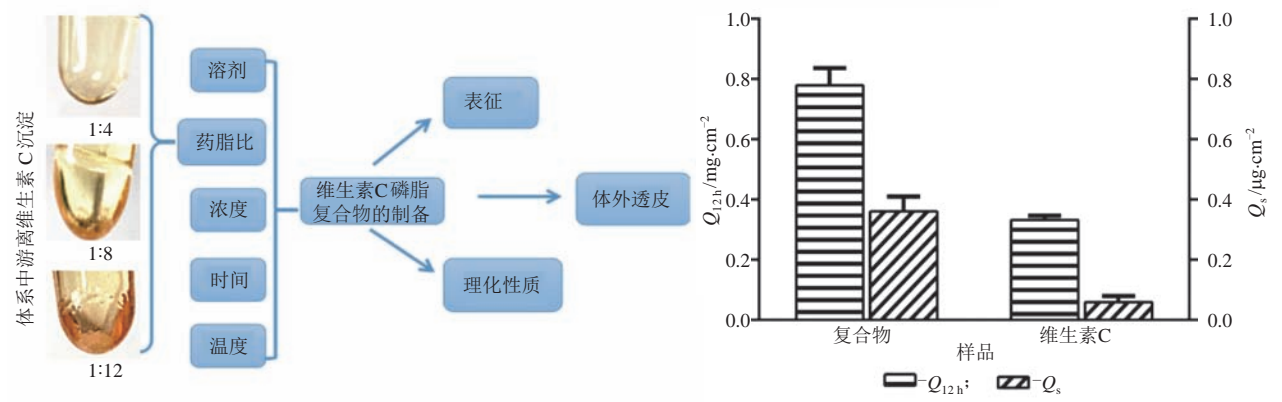


1112 阿维链霉菌转化系统的优化及其不同 PKS 敲除菌株的构建.....孟令卓, 王 勇, 储 炬^{*}
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.011



基因敲除菌构建、发酵以及产量测定流程示意图

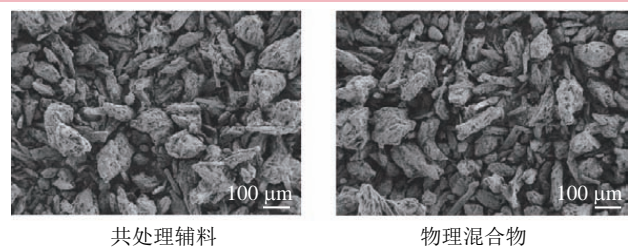
1121 维生素 C 磷脂复合物的制备及其理化性质及透皮性能考察.....黄 蓓, 黄传利, 张彩凤, 陆伴仪, 龙晓英*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.012



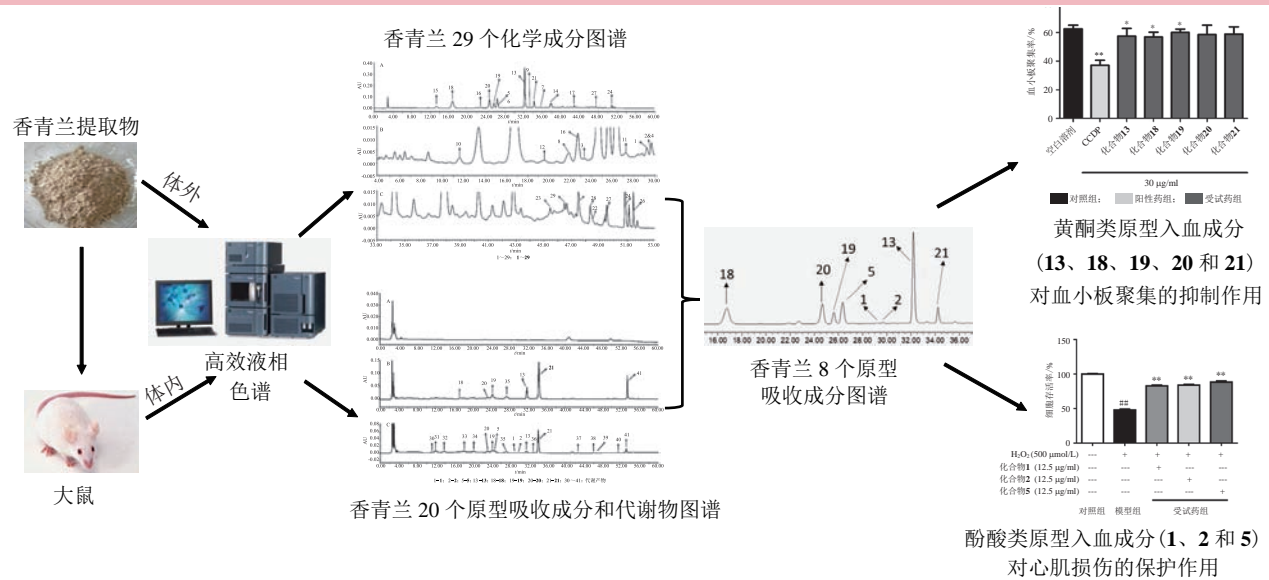
1129 野黄芩苷内水相增稠多囊脂质体的制备及其稳定性的初步考察.....李海刚, 徐佳敏, 徐 康
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.013



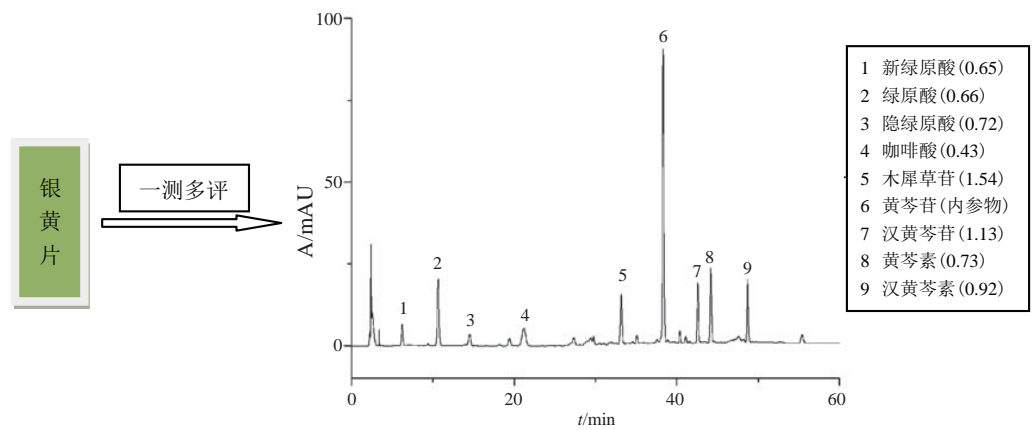
1136 微晶纤维素共处理辅料的粉体学性质及在直接压片工艺中的应用.....蔡 杰, 顾王文, 丁亚萍*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.014



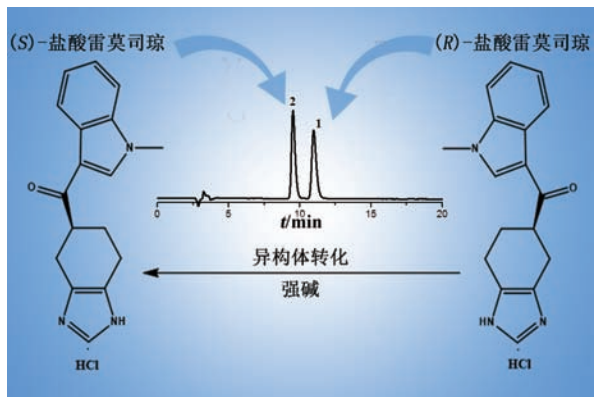
1142 基于血清药物化学研究香青兰抗心肌缺血活性部位的活性成分.....李志红, 颜仁杰, 邢建国, 吴 彤, 刘 莉*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.015



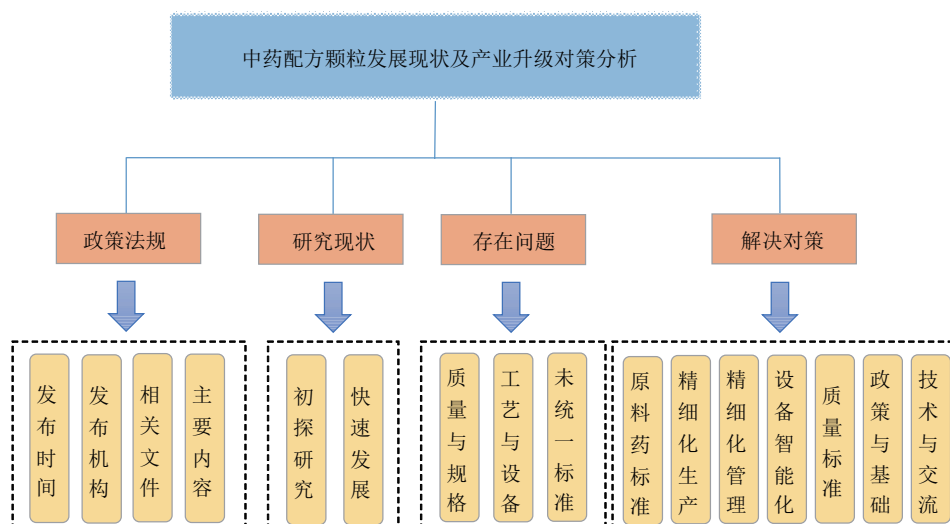
1149 一测多评法测定银黄片中的 9 种有效成分.....宁淑博, 王加锋, 展照双, 周明波, 辛 丹, 滕佳林*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.016



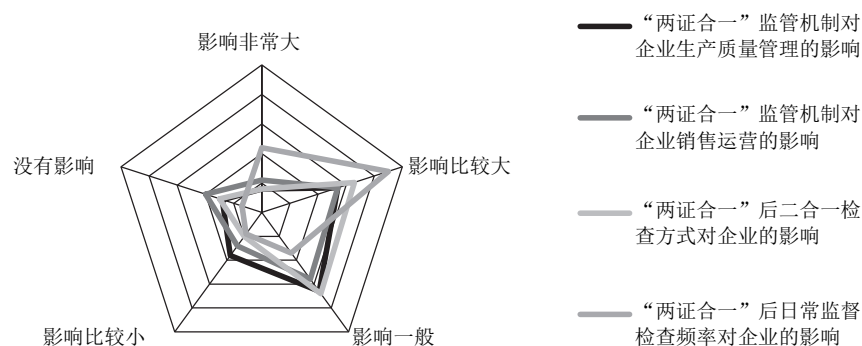
1155 盐酸雷莫司琼的异构体杂质检测及异构体化影响因素.....沈 晨, 夏 旭, 高文彦, 曾珊珊, 叶金翠*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.017



- 1161** 中药配方颗粒发展现状及产业升级对策分析.....林环玉, 伍振峰*, 曾丽华, 王学成, 杨 明*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.018

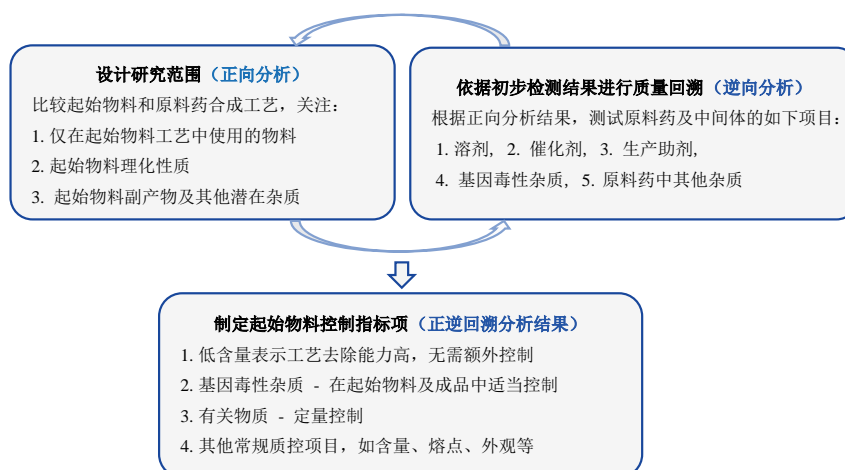


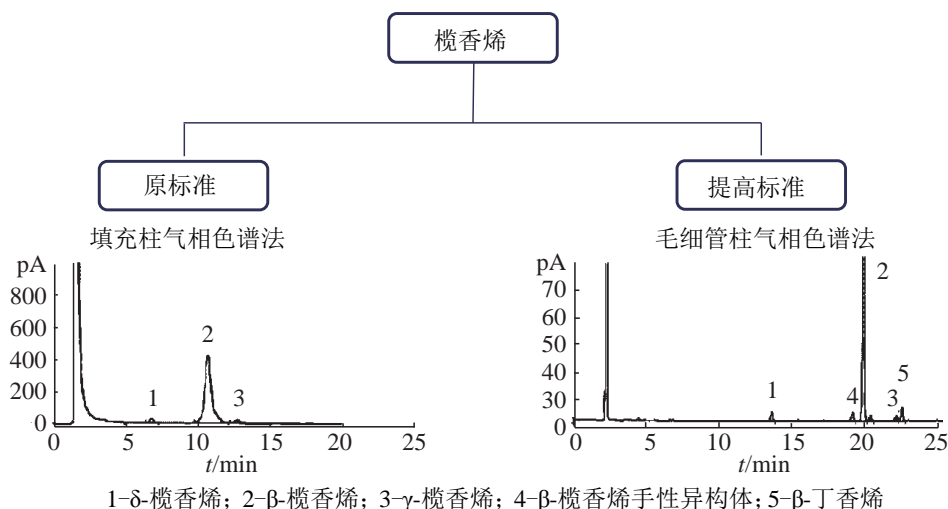
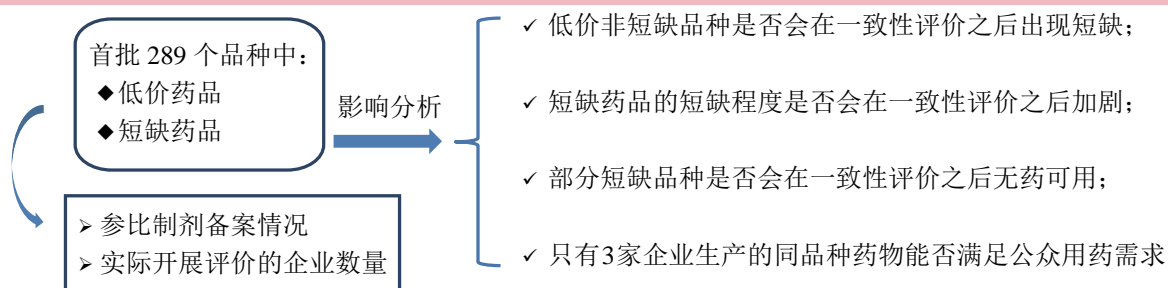
- 1166** 浅析“两证合一”监管机制对药品生产企业的影响.....颢孙燕, 俞佳宁, 朱佳娴*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.019

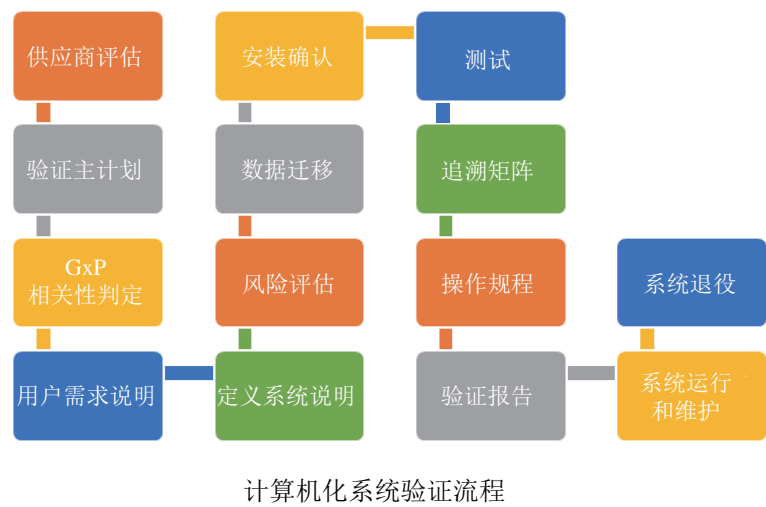
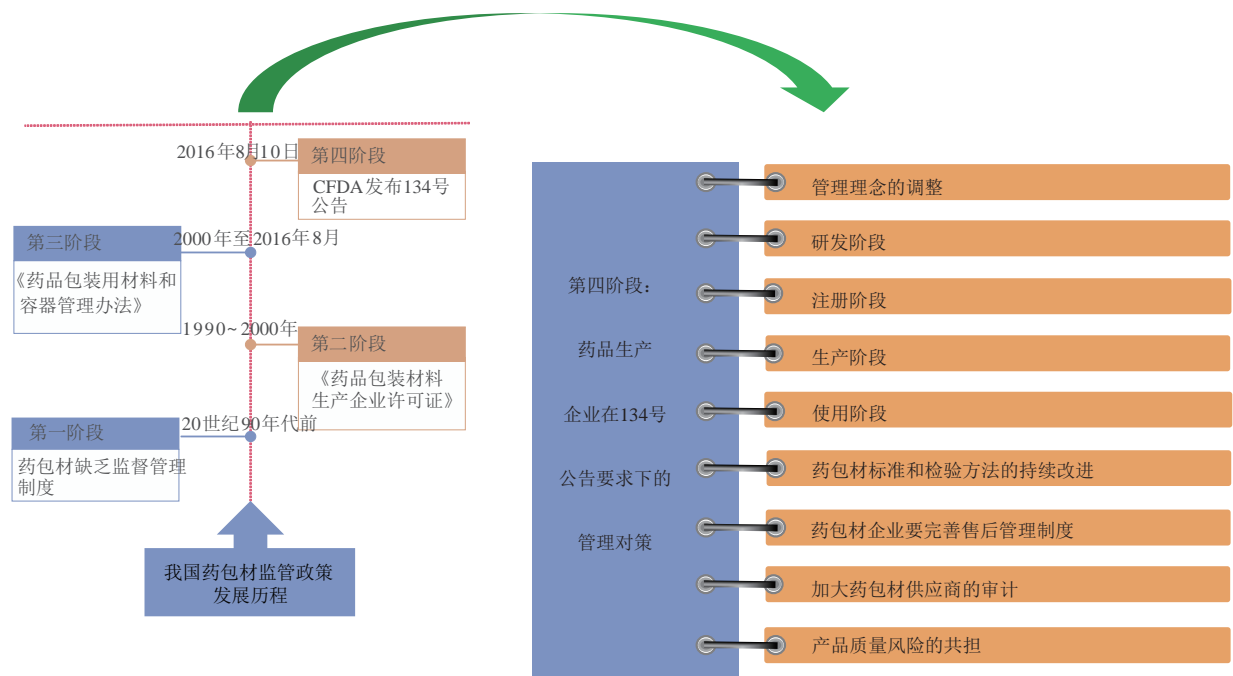


“两证合一”监管机制对药品生产企业的影响

- 1172** 化学合成原料药申报过程中起始物料的选择与控制.....杜 爽, 梁 毅*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.020







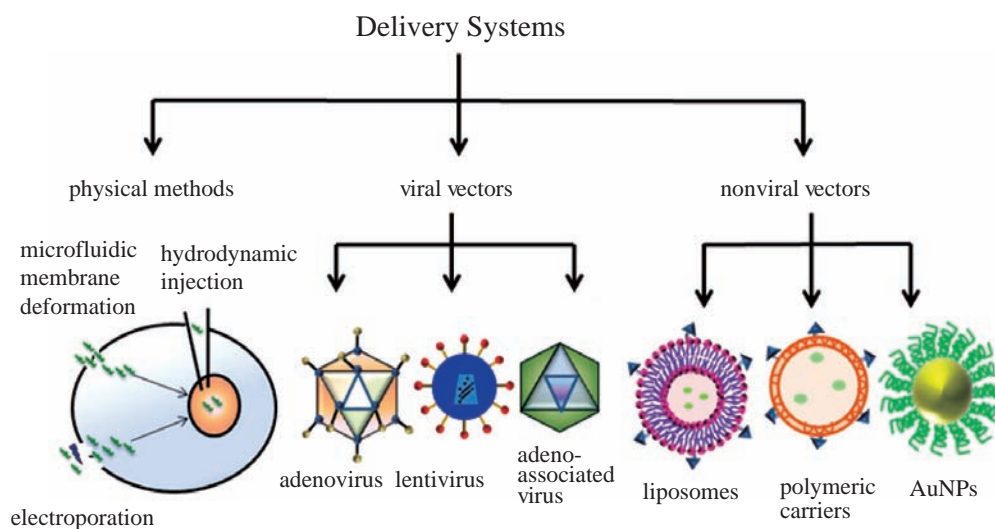
· 其他 ·

广告索引(1071)

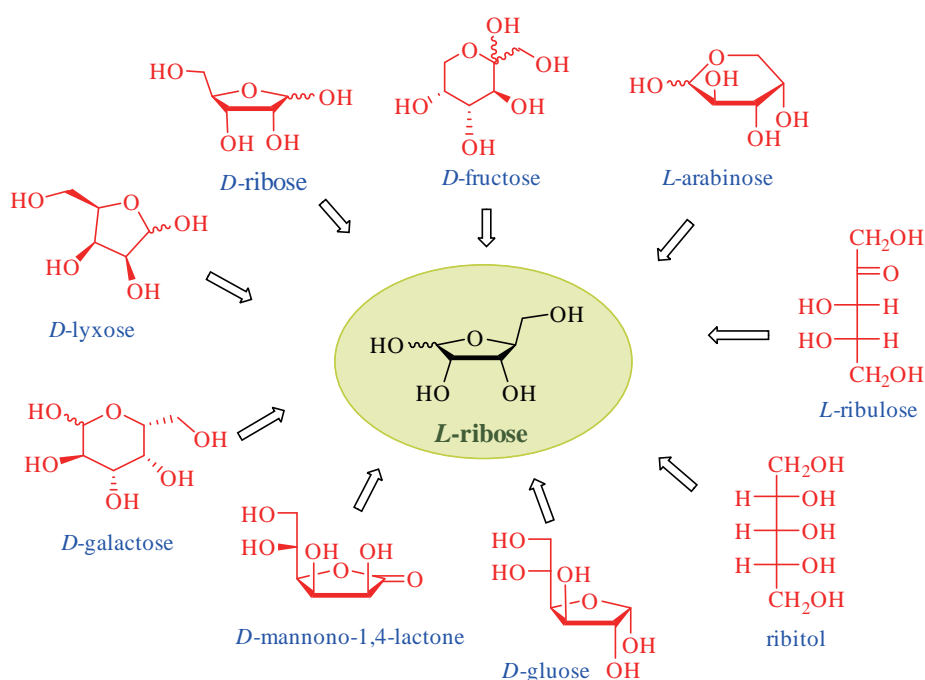
制剂技术文摘 P49-34~35(1107) P49-36~37(1119) P49-38~39(1134) P49-40~41(1194)

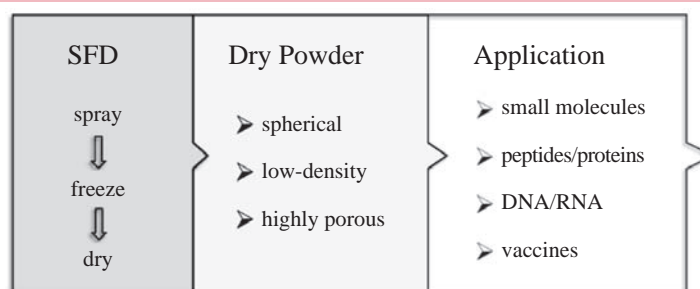
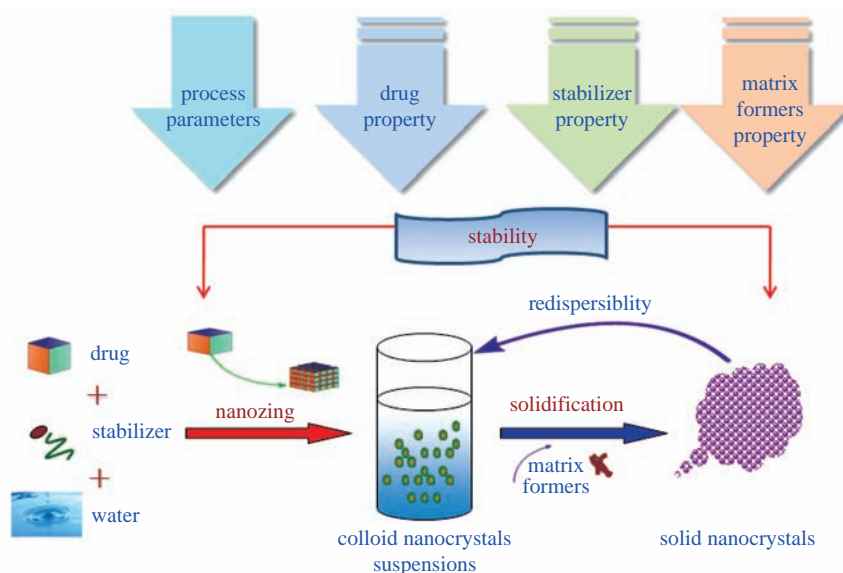
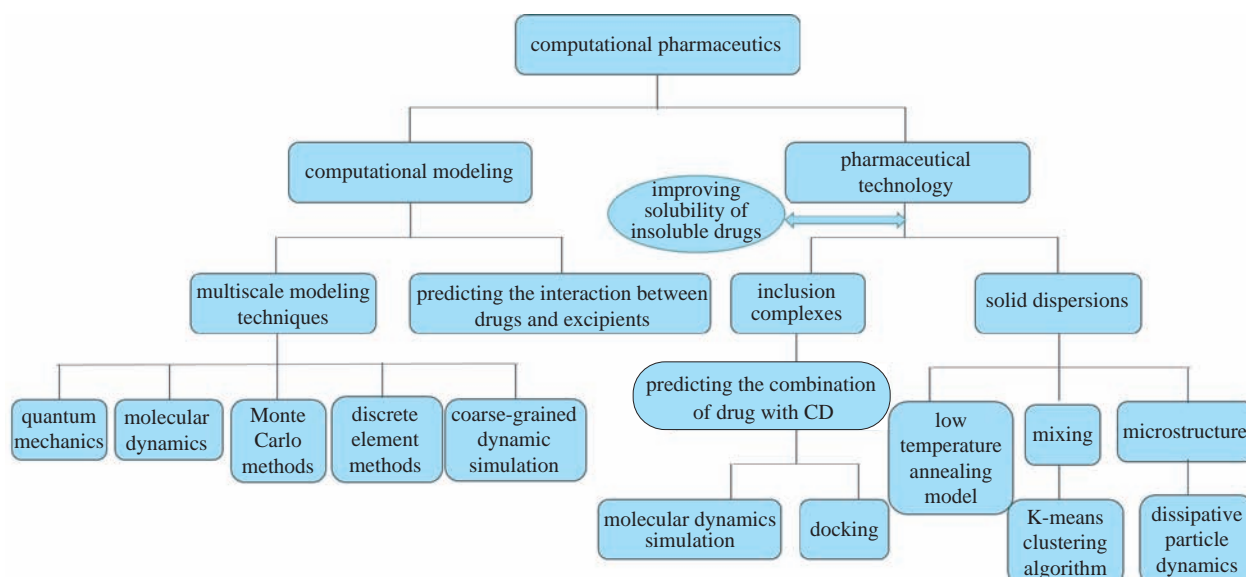
Perspectives & Review

- 1041** Research Status and Trends of CRISPR Delivery Systems.....*SHEN J, LI Y, LU Z G, ZHANG T L, ZHANG X**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.001



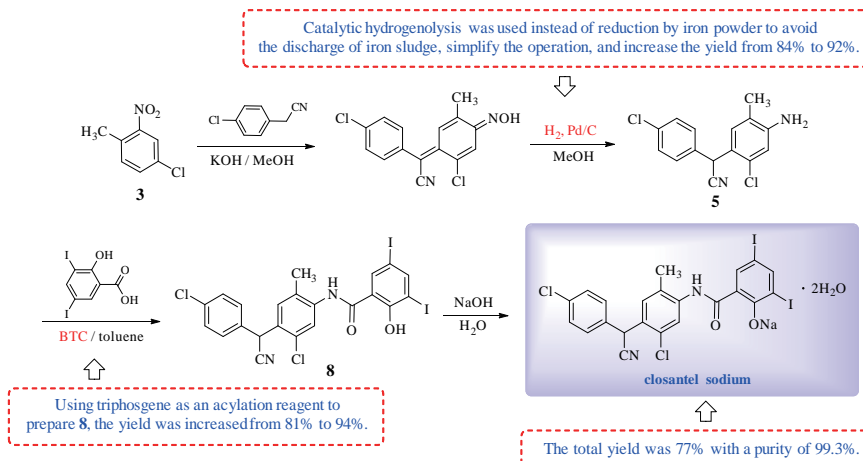
- 1053** Progress in Synthesis of *L*-Ribose.....*ZOU Y, SU W K**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.002



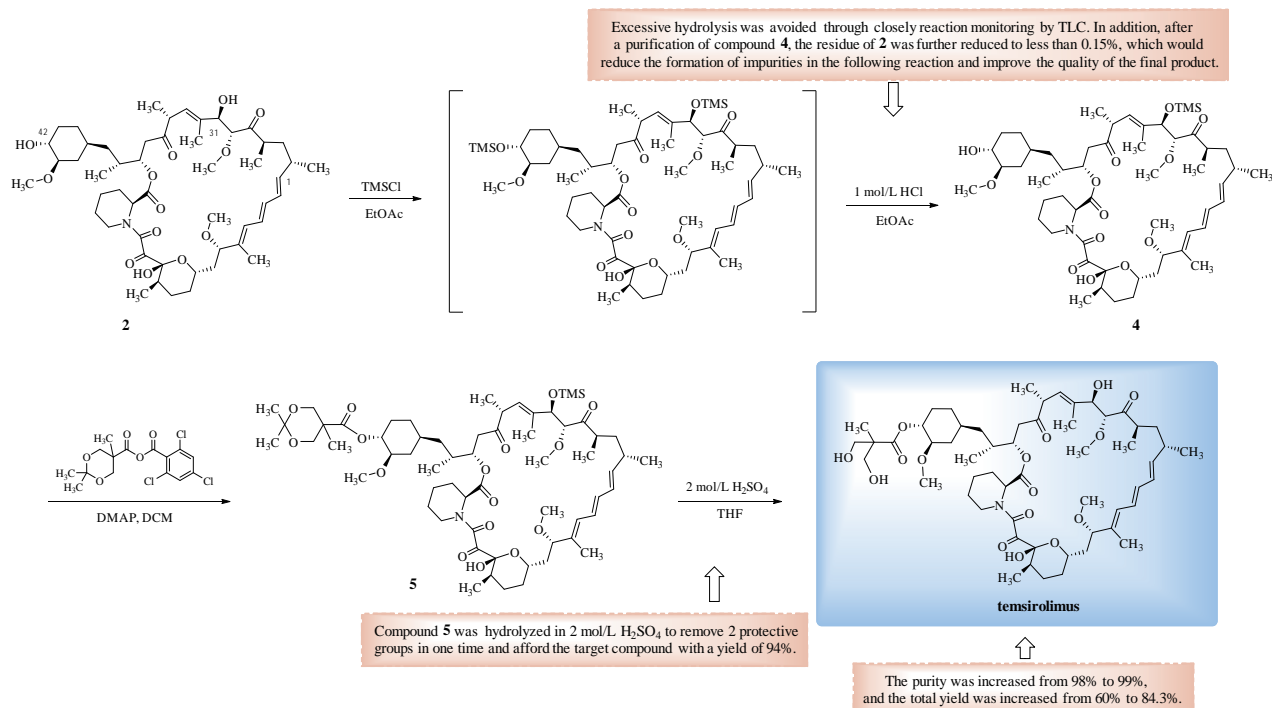


Application of Spray Freeze Drying (SFD) Technology in Inhalation Preparations

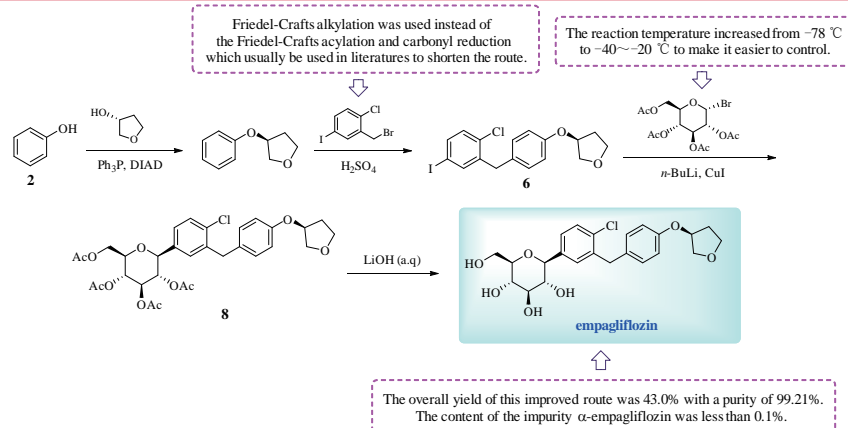
1091 Improved Synthesis of Closantel Sodium.....*ZOU Y, LI L L, CHEN R E, SU W K**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.006



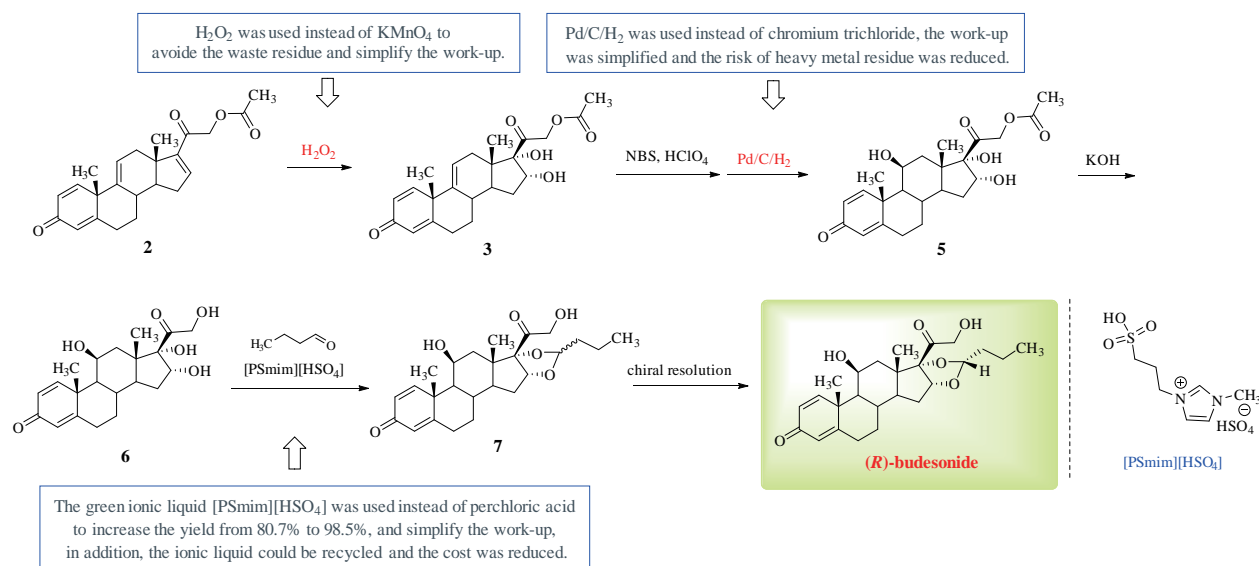
1095 Improved Synthesis of Temsirolimus.....*BAI W Q, TANG Z B, SONG C L, ZHANG G M**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.007



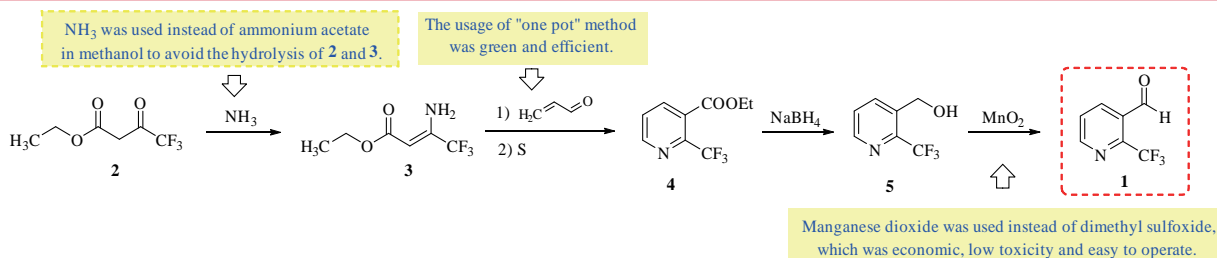
1100 Improved Synthetic Process of Empagliflozin.....*SHI K J, CHEN L*, LI J H, REN F Y, YANG C, GOU X J*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.008



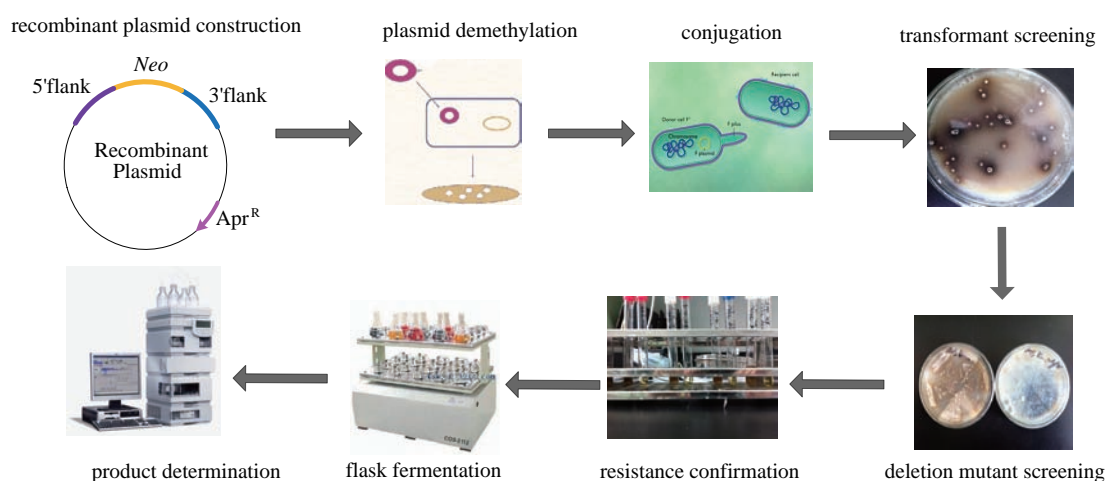
1104 Improved Synthesis of (*R*)-Budesonide.....XING L H
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.009



1109 Improved Synthesis of 2-Trifluoromethylpyridine-3-carboxaldehyde....LU Y, WANG P P, QIAN C*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.010

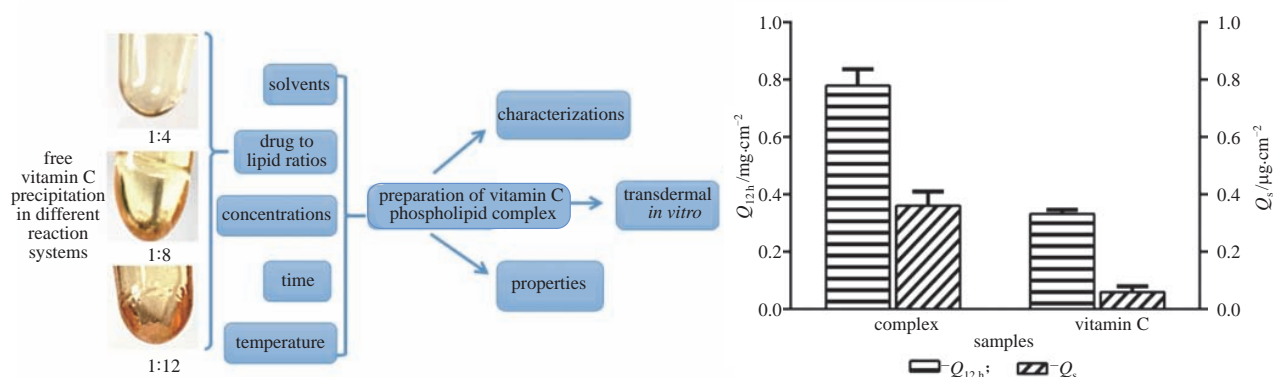


1112 Construction of 7 PKS-deleted Mutants for *Streptomyces avermitilis* and Improvement of Conjugal Transformation System.....MENG L Z, WANG Y, CHU J*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.011

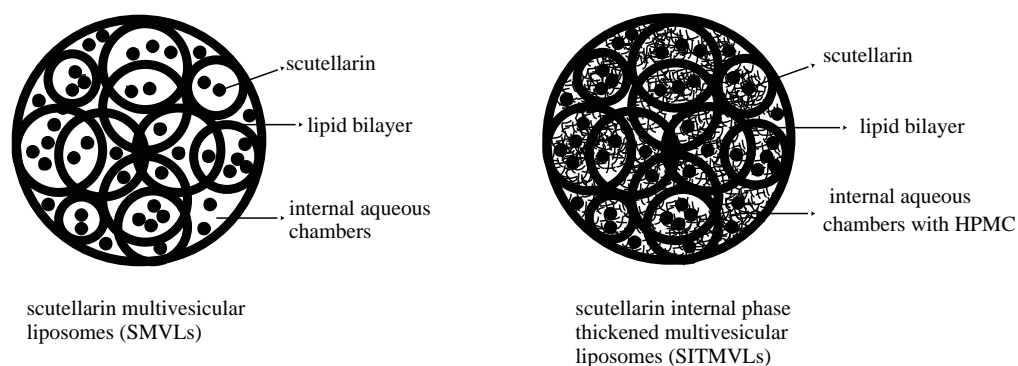


The Flow Diagram of the Deletion Mutants Construction, Fermentation and Product Determination

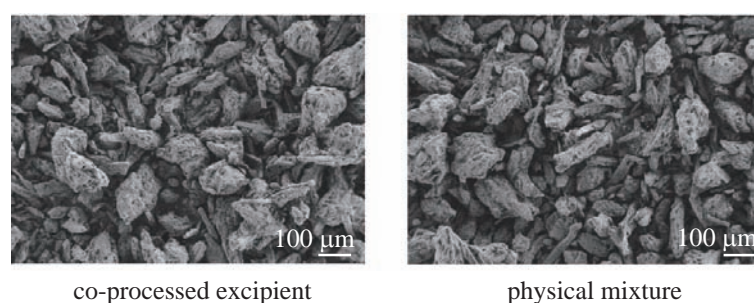
- 1121** Preparation, Physicochemical Properties and Transdermal Performance of Vitamin C Phospholipid Complex.....*HUANG B, HUANG C L, ZHANG C F, LU B Y, LONG X Y**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.012



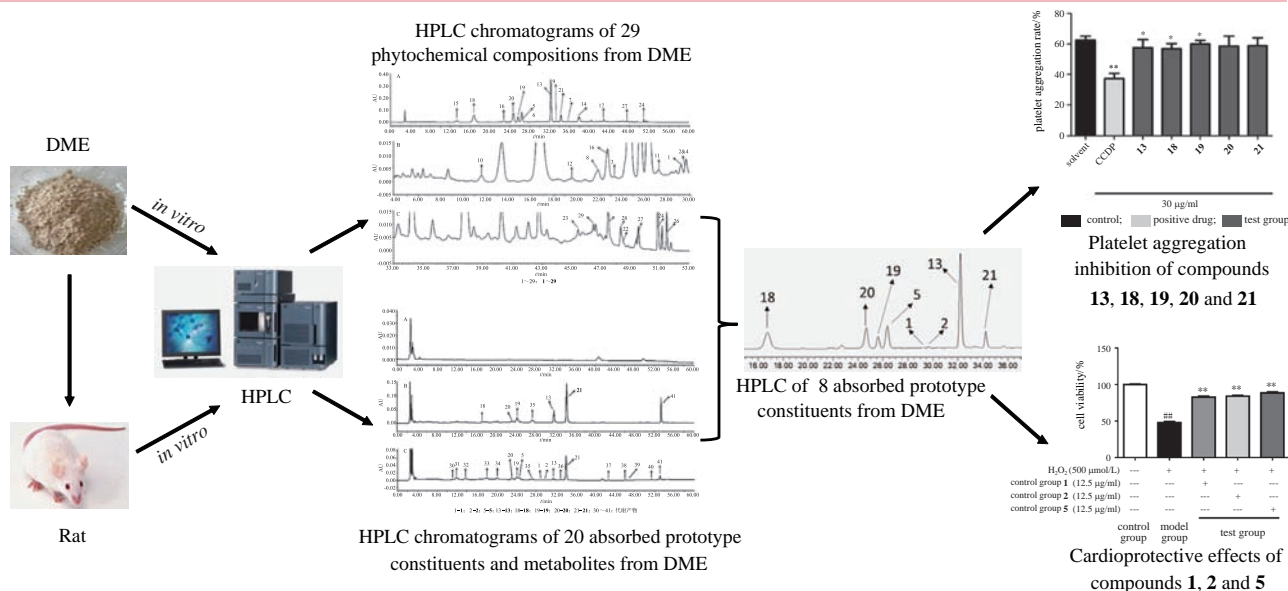
- 1129** Preparation and Preliminary Stability of Scutellarin Internal Phase Thickened Multivesicular Liposomes.....*LI H G, XU J M, XU K*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.013



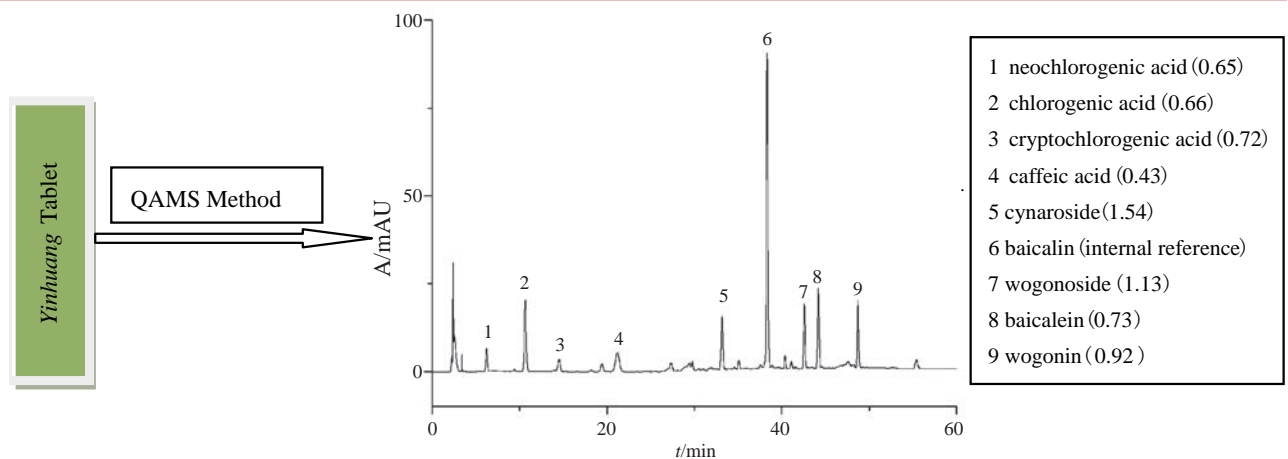
- 1136** Properties of the Co-processed Excipient Including Microcellulose and Application in Direct Compression.....*CAI J, GU W W, DING Y P**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.014



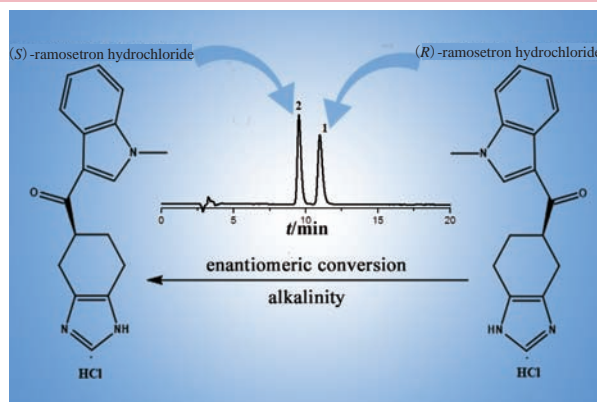
1142 Anti-myocardial Ischemia Components from *Dracocephalum moldavica* Extraction Based on Serum Pharmacochrometry Analysis.....*LI Z H, YAN R J, XING J G, WU T, LIU L**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.015



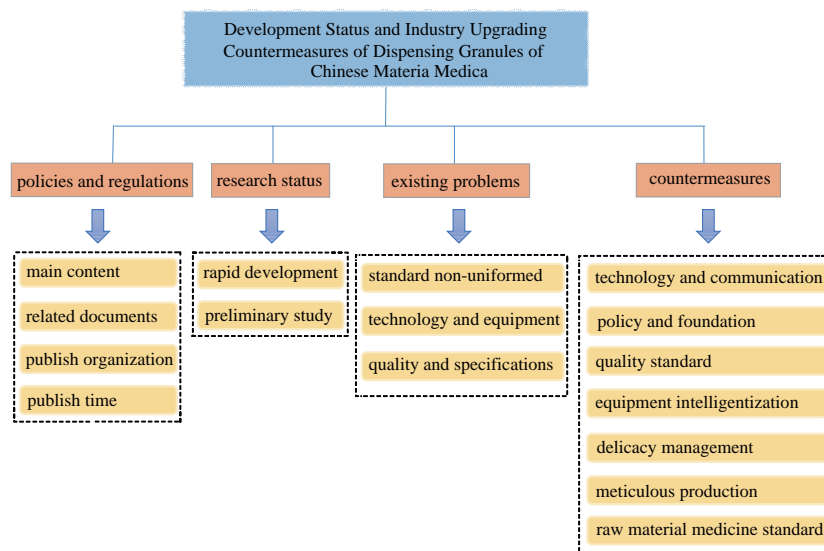
1149 Determination of Nine Active Components in *Yinhuang* Tablets by QAMS Method.....*NING S B, WANG J F, ZHAN Z S, ZHOU M B, XIN D, TENG J L**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.016



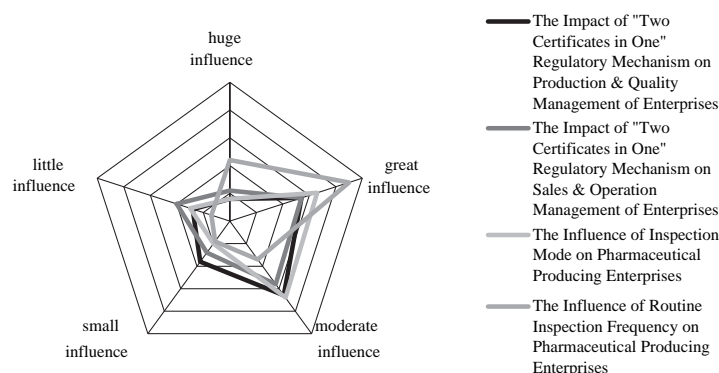
1155 Determination of (*S*)-Enantiomer of Ramosetron Hydrochloride by HPLC and Influencing Factors of the Enantiomeric Conversion.....*SHEN C, XIA X, GAO W Y, ZENG S S, YE J C**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.017



- 1161** Development Status and Industry Upgrading Countermeasures of Dispensing Granules of Chinese Materia Medica.....LIN H Y, WU Z F*, ZENG L H, WANG X C, YANG M*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.018

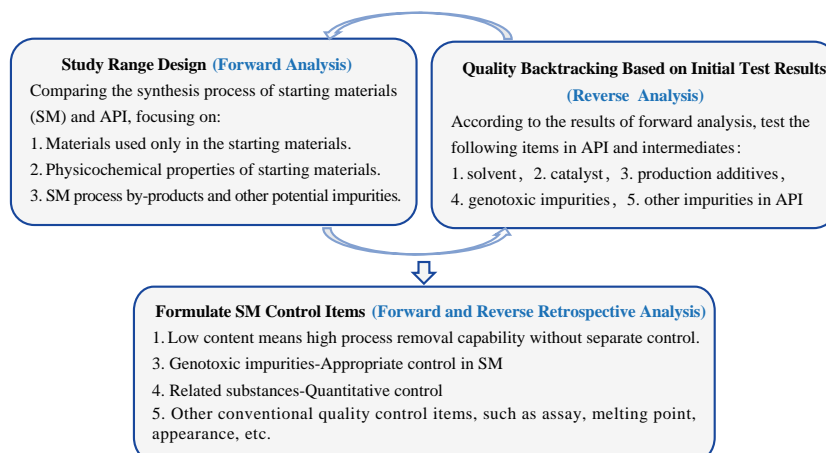


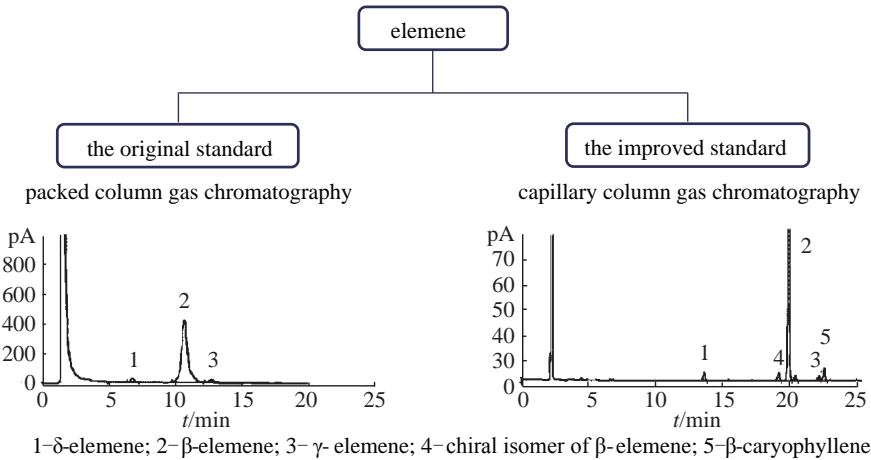
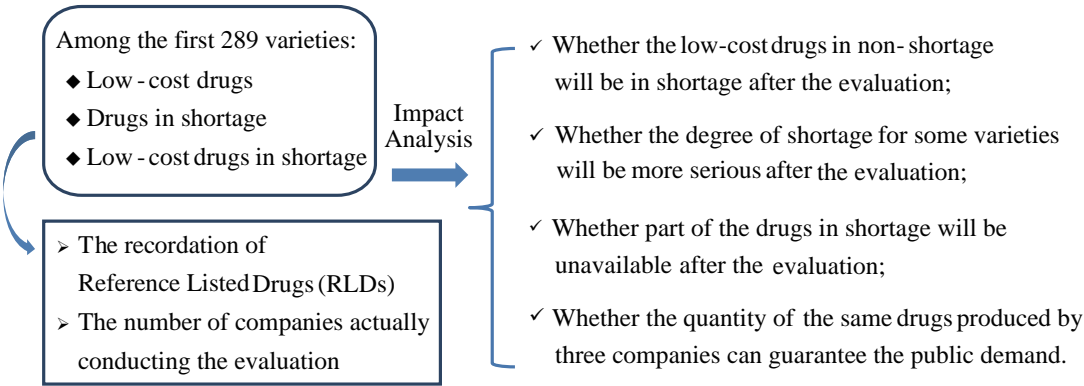
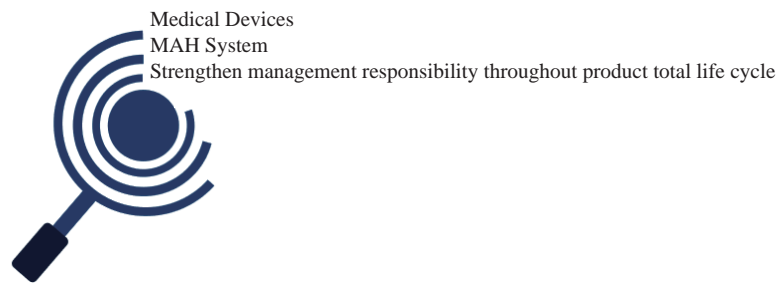
- 1166** Impact Analysis of Regulatory Strategy of Combining Manufacturing Authorization Certificate and the GMP Certificate on Pharmaceutical Producing Enterprises...ZHUANSUN Y, YU J N, ZHU J X*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.019



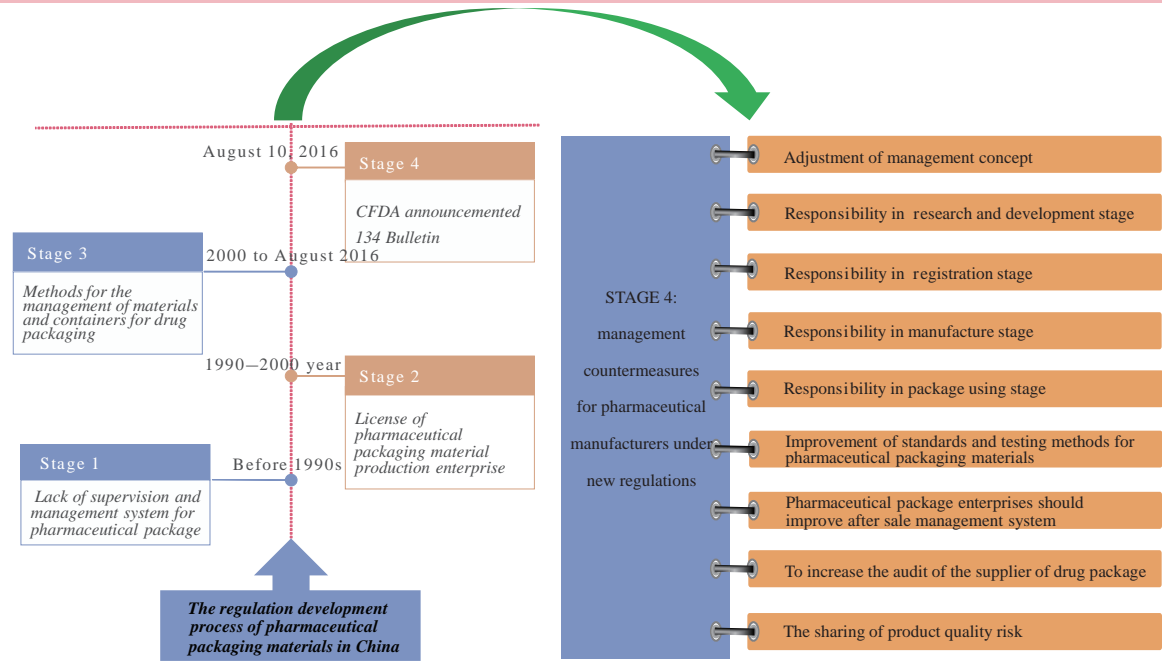
The Impact of "Two Certificates in One" Regulatory Mechanism on Pharmaceutical Producing Enterprises

- 1172** Selection and Control of Starting Materials in the Process of Chemical Synthetic APIs SubmissionDU S, LIANG Y*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.020

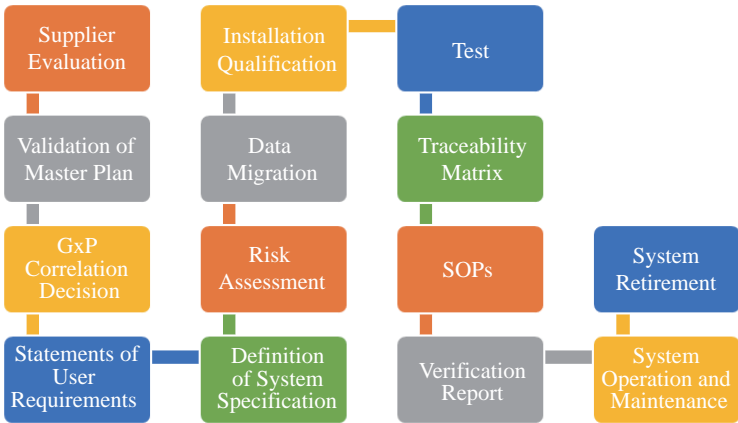




1191
Quality Control Improvement of Pharmaceutical Packaging Materials in Drug Products Enterprise under the Associated Evaluation and Approval Policy Combining Drug Products and Pharmaceutical Packaging Materials and Pharmaceutical Excipients.....LIU S
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.024



1195
Application of Computerized System Validation Based on GAMP5.....SHEN C, LU Z Y, XU X H, XU R, LAI C C
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.025



Computerized System Validation Process

中国医药工业杂志

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

(月刊, 1970年11月创刊)

2018年第49卷 第8期 8月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.49 No.8 August 10, 2018

©All Rights Reserved

主 管	上海医药工业研究院	Director	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry
主 办	上海医药工业研究院 中国药学会 中国化学制药工业协会	Sponsor	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Chinese Pharmaceutical Association China Pharmaceutical Industry Association
协 办	浙江海正集团有限公司 上海数图健康医药科技有限公司 山东罗欣药业集团股份有限公司 楚天科技股份有限公司 鲁南制药集团股份有限公司 广东东阳光药业有限公司	Assist Sponsor	Zhejiang Hisun Group Co., Ltd. China Pharmadl (Shanghai) Co., Ltd. Shandong Luoxin Pharmaceutical Group Stock Co., Ltd. Truiking Technology Limited Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd. Sunshine Lake Pharma Co., Ltd., HEC Pharma Group
总 编 辑	周伟澄	Managing Editor	ZHOU Weicheng
副 总 编 辑	黄志红, 刘玲玲	Associate Managing Editor	HUANG Zhihong, LIU Lingling
责 任 编 辑	吴霖萍	Executive Editor	WU Linping
编 辑 出 版	《中国医药工业杂志》编辑部	Editor by	Editorial Board of Chinese Journal of Pharmaceuticals
编 辑 部 地 址	上海市北京西路1320号(200040)	Address for Foreign Subscriber	1320 Beijing Road (W), Shanghai 200040, China
电 话	021-62793151	Tel	0 086-21-62793151
传 真	021-62473200	Fax	0 086-21-62473200
电 子 邮 件	cjph@pharmadl.com	E-mail	cjph@pharmadl.com
网 址	www.cjph.com.cn www.pharmadl.com	Web Site	http://www.cjph.com.cn http://www.pharmadl.com
广告发行联系			
电 话	021-62474272	Tel	021-62474272
传 真	021-62473200	Fax	021-62473200
电 子 邮 件	taoxh@pharmadl.com ouyy@pharmadl.com	E-mail	taoxh@pharmadl.com ouyy@pharmadl.com
印 刷	上海欧阳印刷厂有限公司	Printed by	Shanghai Ouyang Printing Co., Ltd.
发 行 范 围	公开发行		
国 内 发 行	上海市报刊发行局	Domestic Distributed by	Local Post Office
国 外 发 行	中国国际图书贸易集团有限公司 (北京399信箱, 100044)	Abroad Distributed by	China International Book Trading Corporation (P.O.Box 399, Beijing 100044, China)
国 内 订 阅	全国各地邮政局		

* 通信联系人; 如为第一作者则不加“*”号。征稿简则刊登于当年第1期 *To whom correspondence should be addressed

[期刊基本参数] CN 31-1243/R *1970*m*A4*162*zh*P*20.00* *25*2018-08

2018年版权归《中国医药工业杂志》编辑部所有, 除非特别声明, 本刊刊出的所有文章不代表本刊编委会的观点。

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

国内邮发代号 4-205

国外邮发代号 M6070

CODEN: ZYGZEA

国内定价: 每册 20.00 元



公众微信
微信号: cjph-cjph



公众微博
weibo.com/cjph

《中国医药工业杂志》第十四届编辑委员会
EDITORIAL BOARD OF 《CHINESE JOURNAL OF PHARMACEUTICALS》
(以姓名拼音为序)

名誉主编 (HONORARY EDITOR-IN-CHIEF)

桑国卫* (SANG Guowei)

顾问 (CONSULTANT)

陈凯先* (CHEN Kaixian)

蒋建东 (JIANG Jiandong)

沈竞康 (SHEN Jingkang)

杨胜利* (YANG Shengli)

丁 健* (DING Jian)

孔德云 (KONG Deyun)

王广基* (WANG Guangji)

朱宝泉 (ZHU Baoquan)

侯惠民* (HOU Huimin)

李绍顺 (LI Shaoshun)

吴晓明 (WU Xiaoming)

主任编委 (EDITOR-IN-CHIEF)

陈芬儿* (CHEN Fener)

副主任编委 (ASSOCIATE EDITOR-IN-CHIEF) (△常务副主任编委)

白 骅 (BAI Hua)

陈桂良 (CHEN Guiliang)

唐 岳 (TANG Yue)

魏宝康 (WEI Baokang)

张 霁 (ZHANG Ji)

周 斌 (ZHOU Bin)

朱建伟 (ZHU Jianwei)

陈 兵 (CHEN Bing)

胡文浩 (HU Wenhao)

王 浩△ (WANG Hao)

杨 超 (YANG Chao)

张万斌 (ZHANG Wanbin)

周伟澄△ (ZHOU Weicheng)

陈代杰△ (CHEN Daijie)

李明华 (LI Minghua)

王军志 (WANG Junzhi)

张贵民 (ZHANG Guimin)

张绪穆 (ZHANG Xumu)

周 燕 (ZHOU Yan)

编委 (MEMBER OF THE EDITORIAL BOARD)

蔡正艳 (CAI Zhengyan)

邓卫平 (DENG Weiping)

董树沛 (DONG Shupe)

冯 军 (FENG Jun)

干荣富 (GAN Rongfu)

何严萍 (HE Yanping)

黄志红 (HUANG Zhihong)

刘玲玲 (LIU Lingling)

龙亚秋 (LONG Yaqiu)

罗国强 (LUO Guoqiang)

马 璟 (MA Jing)

邵 蓉 (SHAO Rong)

孙飘扬 (SUN Piaoyang)

孙 逊 (四川大学) (SUN Xun)

屠永锐 (TU Yongrui)

王 旻 (WANG Min)

王 彦 (WANG Yan)

吴 伟 (WU Wei)

杨立荣 (YANG Lirong)

杨玉社 (YANG Yushe)

张福利 (ZHANG Fuli)

张卫东 (ZHANG Weidong)

赵临襄 (ZHAO Linxiang)

钟大放 (ZHONG Dafang)

周建平 (ZHOU Jianping)

陈少欣 (CHEN Shaoxin)

丁锦希 (DING Jinxi)

范代娣 (FAN Daidi)

傅 磊 (FU Lei)

郭 文 (GUO Wen)

胡海峰 (HU Haifeng)

李范珠 (LI Fanzhu)

刘新泳 (LIU Xinyong)

陆伟根 (LU Weigen)

罗一斌 (LUO Yibin)

潘卫三 (PAN Weisan)

宋秋玲 (SONG Qiuling)

孙小强 (SUN Xiaoqiang)

陶 涛 (TAO Tao)

王建新 (WANG Jianxin)

王全瑞 (WANG Quanrui)

王玉成 (WANG Yucheng)

吴 勇 (WU Yong)

杨 明 (YANG Ming)

殷 明 (YIN Ming)

张启明 (ZHANG Qiming)

张英俊 (ZHANG Yingjun)

赵文杰 (ZHAO Wenjie)

钟为慧 (ZHONG Weihui)

程卯生 (CHENG Maosheng)

董江萍 (DONG Jiangping)

方 浩 (FANG Hao)

甘 勇 (GAN Yong)

何 菱 (HE Ling)

胡又佳 (HU Youjia)

李建其 (LI Jianqi)

刘 忠 (LIU Zhong)

陆伟跃 (LU Weiyue)

吕 扬 (Lǚ Yang)

朴虎日 (PIAO Huri)

苏为科 (SU Weike)

孙 逊 (复旦大学) (SUN Xun)

涂 涛 (TU Tao)

王 健 (WANG Jian)

王善春 (WANG Shanchun)

吴 彤 (WU Tong)

吴勇琪 (WU Yongqi)

杨苏蓓 (YANG Subei)

尤启冬 (YOU Qidong)

张庆文 (ZHANG Qingwen)

张志荣 (ZHANG Zhirong)

郑起平 (ZHENG Qiping)

周虎臣 (ZHOU Huchen)

*院士

《中国医药工业杂志》编辑部成员 (EDITORIAL STAFF)

总编辑 (Managing Editor): 周伟澄 (ZHOU Weicheng)

副总编辑 (Associate Managing Editor): 黄志红 (HUANG Zhihong), 刘玲玲 (LIU Lingling)

责任编辑 (Editor): 刘玲玲 (LIU Lingling) (兼), 王 盈 (WANG Ying), 吴霖萍 (WU Linping), 郭琳琳 (GUO Linlin)

美术编辑 (Art Editor): 沈建成 (SHEN Jiancheng), 陆燕玲 (LU Yanling), 钱苗苗 (QIAN Miaomiao)

编辑助理 (Editorial Assistant): 韦旭华 (WEI Xuhua)

广告、发行负责 (Advertisement Manager): 陶旭辉 (TAO Xuhui), 欧阳怡 (OUYANG Yi)

浅析“两证合一”监管机制对药品生产企业的影响

Impact Analysis of Regulatory Strategy of Combining Manufacturing Authorization Certificate and the GMP Certificate on Pharmaceutical Producing Enterprises

颀孙燕, 俞佳宁, 朱佳娴*
(上海药品审评核查中心, 上海 201203)

ZHUANSUN Yan, YU Jianing, ZHU Jiaxian*
(Shanghai Center for Drug Evaluation and Inspection, Shanghai 201203)

摘要: 介绍“两证合一”监管机制背景及基本情况, 结合药品生产企业的问卷调查研究, 分析“两证合一”监管机制的实施对药品生产企业生产、质量、运营的影响, 汇总业界对“两证合一”监管机制落地及顺利过渡的思考及建议。

关键词: 两证合一; 药品生产企业; 药品监管

中图分类号: R95 **文献标志码:** C **文章编号:** 1001-8255(2018)08-1166-06

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.019

面对医药产业的不断升级发展及药品监管改革各项措施的不断深入, 现行的药品监管方式将向事中事后监管倾斜, 药品监管机制以及监管效能即将发生重要转变。2017年起, 原CFDA多次提出“取消GMP、GSP认证”及“两证合一”的监管理念, 将事前认证的监管方式转变为上市后的持续动态合规的监督检查, 同时检查方式由检查企业为主转变为检查品种为主, 检查质量体系运行情况。为了顺利对接“两证合一”监管机制的落地, 本文将结合上海市近100家药品生产企业的问卷调查研究, 分析“两证合一”监管机制的实施对药品生产企业生产、质量、运营的影响, 讨论“两证合一”监管机制落地还须进一步明确实施细则, 以切实提升药品监管效能。

1 “两证合一”监管机制浅析

1.1 “两证合一”定义

原CFDA早在2013年设立为国务院直属机构之时, 在其《国家食品药品监督管理总局主要职责

内设机构和人员编制规定》(国办发〔2013〕24号)的职能转变内容中即提出“两证合一”的监管概念^[1], 即“将药品生产行政许可与药品生产质量管理规范(GMP)认证两项行政许可逐步整合为一项行政许可, 将药品经营行政许可与药品经营质量管理规范(GSP)认证两项行政许可逐步整合为一项行政许可”。本文仅讨论针对药品生产企业的药品GMP证书与药品生产许可证的“两证合一”概念。

1.2 “两证合一”提出背景及目的

我国目前对药品生产企业实行“两证一照”的管理制度, 根据现行《中华人民共和国药品管理法》规定^[2], 企业在依法取得药品生产许可证、营业执照和药品生产GMP证书后, 才具备药品生产及上市资质。在药品审评审批方面, 新药经审评符合规定的发给新药证书, 具备药品生产许可证和该药品相应生产条件的, 发给药品批准文号, 药品生产企业在取得药品批准文号后, 方可生产该药品。目前我国药品生产企业的生产许可与药品的上市许可紧密结合。

随着我国药品上市许可持有人制度试点工作的不断推进, 药品的上市许可将逐步与生产许可分离。而目前“两证一照”的监管模式, 对药品生产准入设置了门槛, 在某种程度上将不利于深化药品审评

收稿日期: 2018-06-10

作者简介: 颀孙燕(1970—), 女, 硕士, 从事药品GMP检查工作。

通信联系人: 朱佳娴(1987—), 女, 硕士, 从事药品GMP检查工作。

Tel: 18917601710

Email: zhujiaxian@smda.gov.cn

审批制度改革及鼓励创新、促进新药研发成果转化。

纵观国外药品生产许可及药品 GMP 认证的监管机制,多采取生产许可与上市许可分离的模式,将药品 GMP 认证融入到药品批准前检查和上市后监管中^[3]。如美国《联邦食品、药品和化妆品法案》规定^[4],药品生产企业实行登记注册制,无需行政审批,美国药品法主要通过新药审评和仿制药审评来实现对药品生产准入的控制,药品审评程序均包括对企业生产现场进行 cGMP 检查的内容,同时 FDA 会对药品生产企业和向美国出口药品的外国药品生产企业进行定期 GMP 检查,确保上市药品的质量受到监管。而欧盟实行药品生产许可人和上市许可人分离的制度,将上市许可证发给药品上市申请人,获得药品上市许可的单位或个人可以将产品委托给任何一家达到 GMP 标准的生产企业进行生产,对受托生产企业按照欧盟 GMP 规范进行监管,其监管模式与我国目前试点的药品上市许可持有人(MAH)制度类似。

“两证合一”监管机制的提出,一是简化行政审批环节,进一步落实“放管服”要求。二是根据目前我国药品生产企业的 GMP 认证情况,取消 GMP 认证制度,优化药品生产及新药创新研发的准入机制,有利于行业的创新发展。三是进一步与国际药品监管机制接轨,加强上市后监管,提高对药品生产企业的监管效能。

1.3 “两证合一”推进展展

2017 年 9 月,国务院发布《国务院关于取消一批行政许可事项的决定》(国发〔2017〕46 号)^[5],其中 GMP 认证、GSP 认证属于 23 项依据有关法律设定的行政许可事项,国务院将依照法定程序提请全国人民代表大会常务委员会修订相关法律规定。

原 CFDA 于 2017 年 10 月公开征求《〈中华人民共和国药品管理法〉修正案(草案征求意见稿)》意见^[6],同时于 2017 年 11 月发布《国家食品药品

监督管理总局关于修改部分规章的决定》^[7],在《药品管理法修正案》(草案送审稿)中取消了 GMP 认证、GSP 认证行政审批事项。目前,草案送审稿已按程序提请国务院报请全国人大常委会审议。按照依法行政的要求,待《药品管理法》修改后,药品监管规章中涉及 GMP 认证、GSP 认证的相关规定将取消,取消事前认证认可形式的监管,将 GMP、GSP 认证检查和生产、经营许可相融合,实现“两证合一”的监管机制。

2 “两证合一”监管机制调查研究

为了顺利对接“两证合一”监管机制的落地,上海药品审评核查中心开展了“两证合一”监管机制问卷调研,遴选上海市 100 家各种不同类型的药品生产企业开展调研,收回有效调研问卷 91 份。本次调研企业占本市药品生产企业总数的近 50%,企业类型包括集团公司、化学药品企业、生物制品企业、中药企业、中药饮片企业、药用辅料等(表 1),生产范围覆盖了化学药+化学原料药(55%)、中成药(17%)、中药饮片(5%)、生物制品(疫苗、血液制品)(13%)、药用辅料(3%)、体外诊断试剂(1%)、特殊药品(3%)、医用氧(1%)、进口药品分包装(2%)等,基本涵盖了本市药品生产企业的全部生产类型。针对上述企业进行的调研基本可以达到本次调研的要求与目的。

2.1 调研企业对现行监管机制及“两证合一”监管机制的认可程度

根据调研结果,参加调研企业均至少通过了 1 次药品 GMP 认证,68%的企业通过了 2 次以上,调研企业对目前“生产许可验收+药品 GMP 认证”的监管模式已经熟悉并认可(图 1)。同时,根据对调研企业的初步统计,各企业目前对“两证合一”监管机制的接受程度较高,约 99%的企业认可“两证合一”监管机制的改革(图 2)。

表 1 调研企业类型分布情况

Tab.1 The Distribution of Enterprise Type

	集团公司	中药企业	化学药品企业	中药+化学药品企业	生物制品企业	化学药品+生物制品企业	中药饮片企业	药用辅料
厂家数(占比)	7(8%)	11(12%)	49(54%)	4(4%)	13(14%)	1(1%)	5(6%)	1(1%)

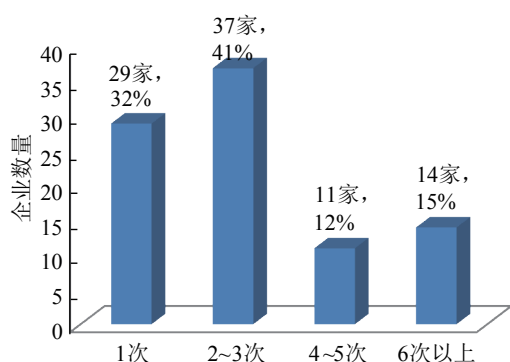


图1 调研企业近5年来通过GMP认证的情况

Fig.1 The Situation of GMP Certificate in the Past Five Years

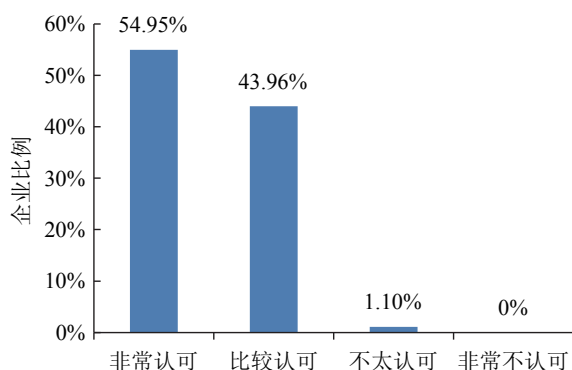


图2 对“两证合一”监管机制的接受程度

Fig.2 The Acceptance Level of "Two Certificates in One" Regulatory Mechanism

2.2 “两证合一”监管机制出台后对药品生产企业的影响

调研结果显示, 30%以上的企业认为“两证合一”会对企业生产质量管理产生比较大甚至非常大的影响, 但企业认为带来的影响以积极正面为主, 两证合一后将督促企业的生产质量管理向持续合规转变, 和原来的GMP认证相比, 需要建立更完善的质量管理体系。而选择影响一般、较小或没有影响的企业, 主要认为虽然取消GMP认证制, 但并不意味着不需要执行GMP规范, 企业仍将按照GMP规范组织生产质量管理, 因此虽然监管机制改变了, 但企业自身的生产质量管理意识不会松懈。

但同时, 约45%的企业担心取消GMP认证后, 因过渡时期的实施细则还未制定, 如果期间行业内存在一部分企业尚具有有效期内的GMP证书, 而一部分企业已不具有GMP证书, 企业担心在国内市场招标和销售时因地方政策或客户要求, 不具有GMP认证的企业会处于不利位置。约30%的企业(多数为有出口业务的原料药生产企业)担心取消GMP认证后, 因监管部门不再出具相关的出口药品检查证明文件, 在出口时会面临国外客户的挑战(图3)。

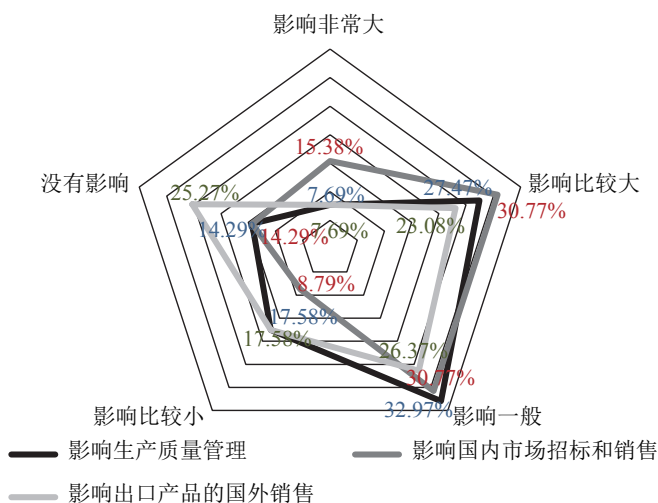


图3 取消GMP认证制度对药品生产企业的影响

Fig.3 The Influence of Revoking GMP Certification on Pharmaceutical Producing Enterprises

2.3 “两证合一”监管机制下监管方式对药品生产企业的的影响

在“两证合一”监管机制下，GMP、GSP 认证检查将和生产、经营许可相融合，形成“二合一”检查方式。对于将来二合一检查的检查范围及标准与 GMP 认证检查的差别，调研结果呈现出了近似正态分布的情况。同时，二合一检查的检查方式与 GMP 认证检查的差别基本反映了企业认为的检查方式不同带来的影响程度高低（图 4）。这也提示我们，推行“两证合一”监管机制后，需要明确二合一检查的实施细则，包括生产许可的前置条件和申办要求，许可证的有效期和换证流程等内容。

在“两证合一”监管机制下，原来 5 年 / 次的

GMP 认证将改为事中事后日常监督检查，根据总局办公厅公开 2018 年 1 月发布《药品检查办法（征求意见稿）》内容，食品药品监督管理局根据风险确定检查频次，对每家生产企业的常规检查每 3 年至少 1 次，根据监管实际情况可以调整检查频次。同时，常规检查可能转变为按品种进行检查，检查方式可能以非事先通知的飞行检查为主。根据调研结果，93% 的企业认为飞行检查能达到增强监管效能的目的，且约 67% 的企业认为改为日常监督检查后的监管力度增强了，也将对企业增强自我主动完善并持续提高质量管理水平产生较大甚至非常大的影响（图 5）。

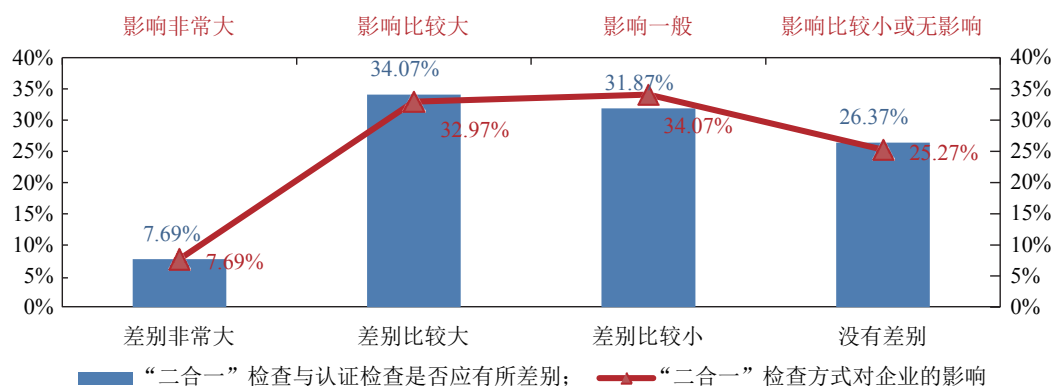


图 4 “两证合一”下检查方式对企业的影响

Fig.4 The Influence of New Inspection Mode on Pharmaceutical Producing Enterprises

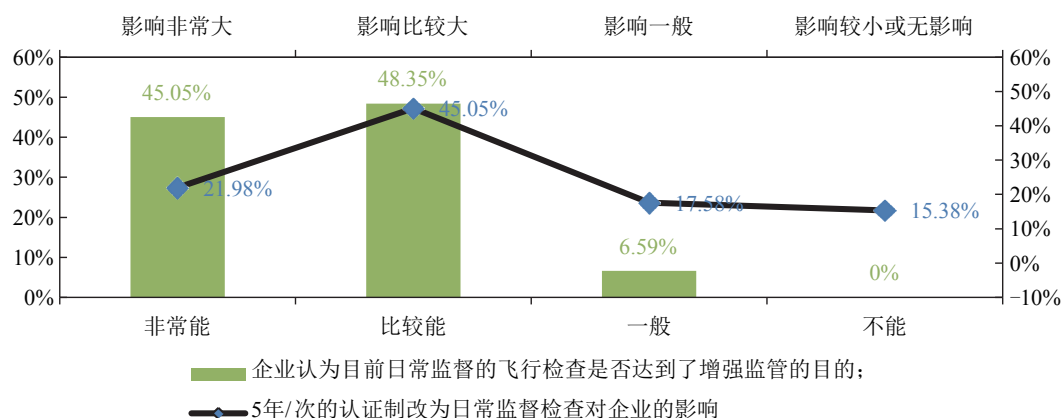


图 5 “两证合一”下日常监督检查及飞行检查对企业的影响

Fig.5 The Influence of Routine Inspection & Urgent Inspection on Pharmaceutical Producing Enterprises

根据调研结果,约45%的企业建议按照企业及产品的风险分级制定检查频次,约23%的企业建议结合企业信用等级评价结果制定检查频次,约23%的企业能接受1~3年/次的常规检查频次,其中多数企业接受1年/次的常规检查频次(图6)。

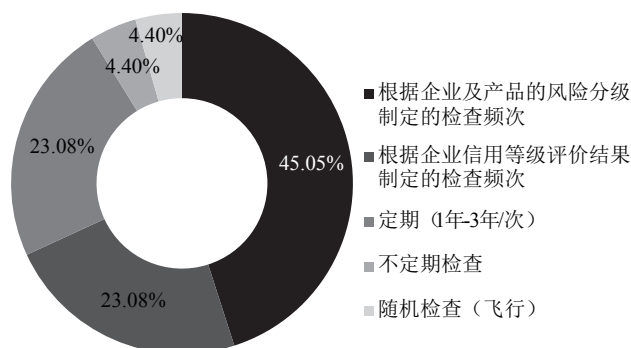


图6 企业建议的日常监督检查频次制定原则

Fig.6 The Recommended Principle of Routine Inspection Frequency

总局在《药品检查办法(征求意见稿)》(总局办公厅公开2018年1月发布)中提出了“检查不合格处理”:检查结果综合评定不符合要求的,食品药品监督管理部门应当作出不予行政许可的决定,或者依法采取约谈、发警告信、责令整改、责令召回、暂停临床试验、生产、销售和使用等风险控制措施^[8]。根据调研结果,企业目前对于不合格

处理方式基本持认可态度,其中约43%企业持非常认可的态度,55%的企业持比较认可的态度,另有2%的企业选择“不太认可”。

2.4 “两证合一”监管机制推行前还需明确的实施细则

根据调研结果,企业普遍认为政策出台后需要明确配套的监管流程及实施细则,尤其是“两证合一”监管机制在落地和过渡阶段的应对机制,统计了其中企业认为非常有必要明确的方面如下(图7)。

2.4.1 配套的监管流程及实施细则

如:“两证合一”后,药品生产许可检查的形式和要求,《药品生产许可证》的有效期及换证要求,常规检查的标准和时长,“二合一”检查与GMP认证检查在检查频率和范围上的区别等。

2.4.2 监管处罚的方式及处罚的量裁标准

如:“两证合一”后的检查不合格处理办法,目前认证制下检查结果不符合则收回《药品GMP证书》,将来是否按照《药品检查办法(征求意见稿)》中提出的检查不合格处理办法,如:不予行政许可、依法采取约谈、发警告信、责令整改、暂停销售,已取得《药品生产许可证》的企业是否会收回《药品生产许可证》等。

2.4.3 监管信息公开的程度

如:“两证合一”后,建议监管机构公开日常监管检查结果信息,便于企业查询(尤其是供应商)

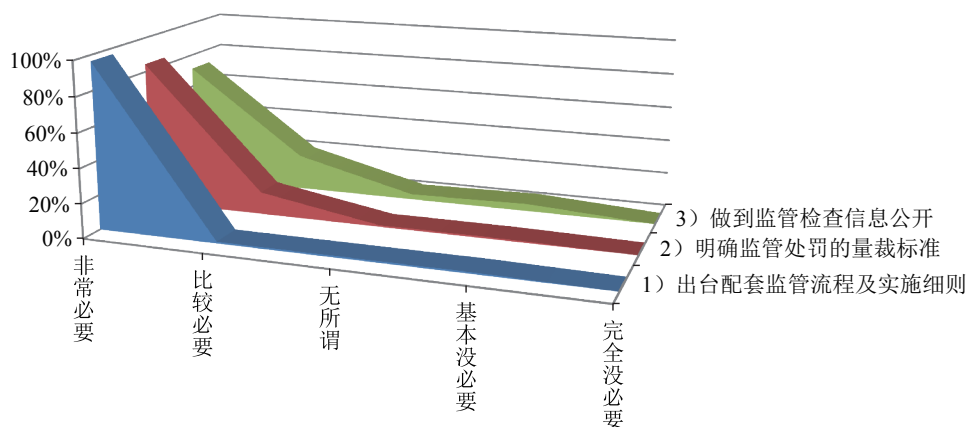


图7 “两证合一”监管机制下还需明确的实施细则

Fig.7 The Rules for the Implementation of "Two Certificates in One" Regulatory Mechanism Remains Indefinitely

的合规性情况。

3 “两证合一”后监管检查讨论

为了顺利对接“两证合一”监管机制的落地,除了药品生产企业,各级药品监管部门也将面对监管方式的转变和改革。根据文献调研^[9],在前期进行的新版药品GMP实施效果调查中,约60%的监管人员认为2010版GMP在过去几年中对促进我国药品生产企业提升质量管理水平、提高产品质量起到了决定性作用,在GMP认证制度取消后,仅加强日常检查的频次将无法代替认证制度。这也提示我们,“两证合一”后的监管策略必须从监管职责、监管流程、监管效能等方面整体考虑,从而避免取消认证制度带来的弊端,顺利实现监管方式的转变。

对取得《药品生产许可证》企业的证后监管,有以下建议:

1) 建议建立全国统一的监督检查信息系统,包括:日常监管检查周期预警功能,实现企业风险分级及信用等级评价,并用于指定日常监管检查频次;利用大数据进行风险分析和研判,对高风险企业和品种,加大检查力度,提高检查的针对性,进一步优化监管资源配置;

2) 建议完善全国统一的药品监管信息公开平台,明确信息公开范围,实现日常监管检查结果的公示及查询,实现监管处罚的信息公开;执行黑名单制度,将监管处罚结果与市场准入及招标采购制度挂钩,促进企业主动提升和完善质量管理体系,从而保障人民用药安全;

3) 日常监管检查以品种为主线,结合品种检查整体质量体系的有效运行情况,对企业定期滚动检查持续合规情况,并根据监管要求结合飞行检查方式,统一全国药品检查标准,不断提高监管效能;

4) 探讨取消GMP认证制度后,针对政策落地过渡阶段,创新监管机构服务企业的方式,为企业出具相应的公告、文书或证明性文件,如美国FDA会出具现场检查报告(Establishment Inspection Report)^[10],欧盟会出具GMP符合证书(certification of GMP letter)^[11],WHO会出具WHO-PQ通过通知等^[12]。监管机构应帮助企业顺利对接“两证合一”监管机制的平稳落地,及时为企业解决实际运营中

遇到的问题,尽早让企业享受药品监管改革的红利。

参考文献:

- [1] CFDA. 国家食品药品监督管理总局主要职责内设机构和人员编制规定[EB/OL]. [2013-05-15]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0050/80623.html>.
- [2] 中华人民共和国中央人民政府. 中华人民共和国药品管理法(国务院公报2001年第13号). [EB/OL]. [2001-02-28]. http://www.gov.cn/gongbao/content/2001/content_60707.htm.
- [3] 朱伯科,邵蓉. 国内外药品生产准入制度比较[J]. 上海医药, 2008, 29(11): 488-491.
- [4] FDA. FD&C Act Chapter V: Drugs and Devices[EB/OL]. [2018-03-28]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/lawsenforcedbyfda/federalfooddrugandcosmeticactfdacact/chaptervdrugsanddevices/default.htm>.
- [5] 中华人民共和国中央人民政府. 国务院关于取消一批行政许可事项的决定[EB/OL]. [2017-09-29]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2017-09/29/content_5228556.htm.
- [6] CFDA. 总局办公厅公开征求《〈中华人民共和国药品管理法〉修正案(草案征求意见稿)》意见[EB/OL]. [2017-10-23]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0778/178902.html>.
- [7] CFDA. 国家食品药品监督管理总局关于修改部分规章的决定(国家食品药品监督管理总局令第37号). [EB/OL]. [2017-11-17]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0053/217157.html>.
- [8] CFDA. 总局办公厅公开征求《药品检查办法(征求意见稿)》意见[EB/OL]. [2018-01-05]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0778/221729.html>.
- [9] 沈黎新,钟元华,沈莉. 新版药品GMP实施效果调查与分析[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(3): 436-439.
- [10] FDA. 2018 Investigations Operations Manual (IOM) [EB/OL]. [2018-05-15]. <https://www.fda.gov/ICECI/Inspections/IOM/default.htm>.
- [11] EMA. Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information [EB/OL]. [2014-10-03]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004706.pdf.
- [12] WHO. Annex 7 Guidelines on pre-approval inspections [EB/OL]. http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/inspections/en.