

· 质量管理 ·

上市许可持有人制度下非生产企业的药品委托生产质量管理探析

阿蓉娜, 梁毅* (中国药科大学国际医药商学院, 南京 211198)

摘要 目的: 探究上市许可持有人制度下非生产企业的药品委托生产质量管理之有效举措, 以供研发机构及科研人员借鉴。方法: 阐述上市许可持有人制度出台背景及进展情况, 比较现行药品委托生产与上市许可持有人制度下的药品委托生产, 通过分析前者的现状及其不足之处, 提出上市许可持有人制度下的委托生产中保证药品质量的一系列措施。结果与结论: 除详细考察、加强沟通、在委托生产企业配备专职人员外, 上市许可持有人还可通过质量源于设计、风险管理等多种手段结合, 对委托生产过程进行一体化全面质量管理; 设计全面质量体系模型来帮助双方订立详细质量协议。应充分发挥全面质量管理在上市许可持有人制度中的作用。

关键词: 上市许可; 委托生产; 质量管理; 质量源于设计; 风险管理

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2019)02-0177-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2019.02.010

Analysis of Quality Management of Drug Contract Manufacturing in Marketing Authorization Holder System

A Rongna, Liang Yi* (School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

Abstract Objective: To explore the effective measures for quality management of drug contract manufacturing of non-production enterprises in the marketing authorization holder (MAH) system and to provide references for R&D institutions and researchers. **Methods:** The background and progress of the MAH system were elaborated, and the differences between the current drug contract manufacturing and that under MAH system were compared. Through the analysis of current situation and shortcomings of the former, a series of measures that can ensure the quality of drugs in contract manufacturing of the MAH system were proposed. **Results and Conclusion:** In addition to careful inspection, more communications and employing full-time personnel in contract manufacturing companies, MAH could carry out overall quality management of the contract manufacturing process by using the Total Quality Management integrated with multiple methods such as quality by design, risk management and so on. A comprehensive quality system model was designed to help both parties establish detailed quality agreements. The role of Total Quality Management in MAH system should be fully utilized.

Keywords: marketing authorization; contract manufacturing; quality management; quality by design; risk management

作者简介: 阿蓉娜, 硕士研究生; 研究方向: 药品注册、药品质量管理

通信作者: 梁毅, 教授, 研究生导师; 研究方向: 药品注册、药品质量管理; E-mail: ly606@sohu.com

药品上市许可持有人 (Marketing Authorization Holder, MAH) 制度扩大了药品持有人主体范围, 基于此制度下的委托生产也将更为普遍。一些不具备商业化生产管理经验的药品研发机构及人员在开展药品委托生产时, 监督责任意识淡薄, 对受托制药企业缺乏指导经验, 规范药品生产质量能力不足。为提高MAH制度下委托生产质量, 本文主要针对MAH为非生产企业的情况, 对比我国现行药品生产委托与MAH制度下的新型生产委托方式, 探讨MAH应如何与受托生产企业协作完善质量管理体系, 将MAH与受托生产企业紧密联系起来, 做好药品从研发阶段到GMP生产的两个过程之间的衔接, 充分发挥全面质量管理在其中的高效作用。

1 药品上市许可持有人制度出台背景及进展

近年来我国医药事业逐步发展, 生产技术水平提高, 药品生产质量管控更为严格。先前对于药品批准文号的限制管理出于安全保障考虑, 出发点在于人民能用到安全、有效的药品, 而如今已成为制药行业发展道路上的种种阻碍^[1]。

2015年8月, 国务院发布《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》, 提出开展MAH制度试点^[2]。2015年11月, 全国人大常委会审议通过《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》, 授权国务院开展试点工作^[3]。2016年5月26日, 国务院办公厅印发《药品上市许可持有人制度试点方案的通知》, 在10个省(市)开展MAH制度试点, 实施至2018年11月4日^[4]。自此, 在试点范围内, 我国允许有相应资质的药品研发机构及科研人员取得药品批准文号, 并对药品整个生命周期中的质量承担相应责任。

自试点工作开展以来, 非药品生产企业的研发机构表现积极。据统计, 截至2018年9月底, 试点省(市)药品注册申请人共提出持有人申请1118件。其中, 药品生产企业786件, 占70.3%; 药品研发机构331件, 占29.6%; 科研人员仅有1件, 占0.1%, 最终撤回。申报方面, 临床试验申报388件, 其中研发机构申请269件, 占69.3%, 已批准192件; 药品上市申报480件, 其中研发机构申请62件, 占12.9%, 已有1件申请获得批准, 其余处于已受理或审评审批状态。由于药品研发涉及多个专业领域, 过程复杂, 研发资本投

入高, 现阶段我国科研人员个人无法承担药品全生命周期安全性和有效性的责任, 像美国、英国、日本、德国这样的制药业处于领先地位的国家也尚无个人作为上市持有人的情况。因此, 由科研人员组成的研发机构是申报主体中的重要组成部分, 以江苏、浙江、上海三地为例, 在分别受理的49件、22件、66件研发机构申请中, 科研人员牵头组建的药品研发机构分别占69.4%、54.6%、45.5%^[5]。可见在MAH制度下, 非生产企业在我国药品委托生产中的规模已不可小觑。

MAH制度下的药品委托生产与现行药品委托生产相比较, 变化之处如表1所示。

2 现阶段我国药品委托生产质量不足之处

2.1 委托生产主体范围狭隘, 阻断药物研发与生产活动间的联系

我国相关法律规定药品批准文号的持有者才可以进行生产委托^[6], 而只有经过GMP认证取得生产许可证的药品生产企业才有资格申请新药批准文号, 这就使得委托生产中两个主体都必须为经GMP认证的具有药品生产能力的企业。熟知药品情况, 掌握尖端知识和技术的研发机构及人员却因没有投资建厂资格而被拒之门外, 只能选择技术转让等其它方式, 一旦产生纠纷, 就目前来说我国法律法规无法保护其知识产权利益。早在2006年, 美国FDA就提出“质量源于设计”(Quality by Design, QbD)这一理念, 将其纳入为CGMP (Current Good Manufacture Practices, 动态药品生产管理规范)的基本组成部分^[7], 提倡加强药物研发与生产活动之间的联系, 从最初研发阶段进行产品处方设计、工艺优化、包材选择等, 全面保证药品按规范生产, 严格控制药品质量。而委托生产中关键科研人员的缺位, 在一定程度上给药品生产质量带来风险。

2.2 信息随传递逐渐流失、失真, 委托生产质量大打折扣

在我国, 生产委托主要可分为两类: 一) 生产企业间的药品生产委托; 二) 境外厂商委托我国制药企业加工药品, 但加工后的药品不能在国内销售, 又可称为加工贸易^[8]。两类药品委托生产都不可避免地存在“信息漏斗”现象, 委托方所提供的工艺过于简单, 或工艺规程、关键控制点、质量标准等信息不完整, 存在一定程度的疏漏, 造成受托方生产出来的药品质量均一性、稳定性不能保证。

且委托方未对生产中设备的选型及工作原理等造成的差异进行确认，甚至对生产工艺中微小改变不做验证，这样一来即便传递过程中信息没有流失，也

造成了一定程度的失真。委托生产药品与原产药品的一致性不得而知。

表1 MAH制度下药品委托生产与现行药品委托生产对比

项目	现行委托生产	MAH制度委托生产	改进之处
主体范围	具有营业执照、生产许可证，且经GMP认证的药品生产企业	药品研发机构、科研人员、药品生产企业等	加强创新动力
流程	<pre> graph TD A[具备营业执照、生产许可证] --> B[申请新药证书/药品注册批件] B --> C[取得药品GMP证书] C --> D[寻找受托生产企业] D --> E[委托生产申请] </pre>	<pre> graph TD A[具备营业执照, GMP生产等各项资质] --- B[准备申报的相关文件、合同等] B --> C[提交药品上市申请] D[受托生产企业] --- A </pre>	简化流程，避免资源浪费及重复建设，优化资源配置
变更灵活性	变更过程较为繁琐	变更过程相对简单合理	避免审评资源浪费
质量职责	委托方负责委托生产药品的质量；其它环节无具体责任分配机制	MAH对药品整个生命周期的质量负主要责任	对各方责任界定更加清晰
现场检查重点	受托方的生产条件、技术水平和质量管理情况以及受托生产的药品处方、生产工艺、质量标准与委托方的一致性	申请人及生产企业的药品质量安全保证体系，对体系是否健全、配合运行是否顺畅等予以重点检查	更加注重委托双方保证生产质量的协调运行机制

2.3 受托方生产水平、条件及质量管理体系无保障

在大多数情况下，委托方仅提供委托药品的技术及质量指导文件，而不参与受托方的生产控制过程^[9]，虽然在合作之初委托方应详细考察受托方的生产条件、技术水平和质量管理情况，但这并非动态考察过程，委托方对受托方所进行的一系列生产活动无从知晓。药品生产企业的生产质量、规模及水平参差不齐，一些企业的运行仍旧是风险大于效益。加之药品法规及政策还有待进一步完善，委托生产各方责任体系划分不够明晰，使得受托方在

履行义务时责任意识淡薄。人员是GMP生产的要素之一，受托方生产员工未接受委托方相应的技术培训，不合规操作或关键点的忽略致使所生产的药品存在较大质量风险。

2.4 缺乏沟通导致产品存在质量隐患

在药品生产过程中，委托生产双方的协调尤为重要。我国《药品委托生产监督管理规定》中指出：“生产现场检查的重点是考核受托方的生产条件、技术水平和质量管理情况以及受托生产的药品处方、生产工艺、质量标准与委托方的一致

性”^[10]。并未对委托方与受托方之间应如何沟通协调保证产品质量及每批药品的一致和稳定进行重点考核或提出明确规定。日常委托生产中的变更控制、偏差处理、纠正与预防措施等都需要委托双方及时沟通协调解决。许多缺陷都是由于人员对变更、偏差的意识不强,控制管理不到位,忽略偏差或随意变更,忽视相应的记录跟踪,使实际情况与文件记录描述不一致,导致其潜在风险长期存在。

3 MAH制度下药品委托生产质量管理之有效举措

3.1 设置独立的药品质量管理部门,配备专职人员

对于非生产企业的MAH来说,商业化生产也许是一个陌生的领域,需要引进一批生产质量管理经验丰富的人员。虽然药品生产质量管理一直以来规定质量部门应独立于其他部门,不受制约,但实际生产中,质量管理部门仍属于企业内部部门,不可能完全不受影响。MAH制度下,委托方可以自行组建一支小团队,作为独立的质管部门安插于受托制药企业,配备有资质的专职人员,与受托方共同制定委托生产质量管理规章制度,形成完善的药品质量保证体系,对生产全过程进行指导、检查、督促,负责受托生产厂批记录等的审核,成品上市放行及药品上市后年度质量回顾报告的提交等。落实质量部门真正独立于生产企业。

3.2 详细考察受托生产企业资质及今后合作的长远性

MAH在寻找委托生产的合作企业之初,就应对受托企业的生产条件、技术水平、员工素质、质量管理情况等做详细的考察,确定受托企业具有相应药品的生产条件和能力。对生产企业的考察可包括设施设备、培训、人员管理、质量控制与质量保证、风险管理计划、文件系统、投诉、产品召回等一整套体系。对受托生产企业应进行审计、持续评估、风险评估、关键控制点考察等全方位动态管理方式来监测和审核其表现,识别生产企业存在的不足之处并实施所需的改进措施,以便为将来长远合作打下坚实基础。

3.3 多种手段结合,对委托生产过程进行一体化全面质量管理

设立有效的质量管理体系是一种综合方法,需要各种质量管理方法相辅相成,用于药品生产各个阶段。

3.3.1 运用“质量源于设计”理念,在药品初期研发阶段制定全方位计划

“质量是设计出来的,而不是检查出来的”^[11]。质量源于设计(Quality by Design, QbD)的核心目标就是要建立一个能够持续生产出符合预期质量要求的产品的制造工艺,能够稳定、可控地产出安全、有效的原料药或制剂^[12]。QbD是一种系统、全面的研发方法。MAH与受托生产的企业共同开发药品生产工艺,在设计之初就预先设定产品目标,形成目标产品质量概况,辨别物料属性和工艺参数,开发生产工艺的设计空间,制定控制策略。MAH与受托生产企业通过QbD,合力确保药品在今后商业化生产过程中质量均一、稳定。对工艺和产品理解透彻,提前对各种可能状况及风险进行判断、评估,未雨绸缪制定解决机制和措施,全方位保障药品生产质量。

3.3.2 在各个环节科学使用风险管理工具,建立完善的质量风险管理体系

《药品生产质量管理规范》(2010年版)对质量风险管理的条款共有3条,鼓励制药企业在整个产品生命周期中采用风险管理方法来评估生产中潜在的质量风险^[13]。风险管理应贯穿药品整个生命周期。MAH可从研发设计开始,将QbD结合质量风险管理,基于科学的风险分析工具来选择更优的控制策略,利用风险分析确定关键质量属性、关键物料属性、关键工艺参数、关键工艺步骤等^[14]。MAH与受托制药企业可使用前瞻和回溯的方式,通过对生产中各个阶段存在的药品质量风险进行评估、控制、沟通、审核回顾来最小化风险,达到风险—收益平衡。将质量风险管理真正运用到日常GMP管理中。

3.4 MAH与受托生产企业加强交流沟通,及时商议潜在风险及问题

在药品委托生产质量管理的全过程中,MAH与受托企业彼此之间应保持紧密沟通。受托生产企业日常生产中涉及物料或产品验收标准及检验方法、设施设备或工艺等的变更控制、偏差的纠正及预防等一系列问题时有发生。受托企业应主动发现质量缺陷,及时将变更和偏差等质量问题上报MAH,调查质量事故,发现潜在风险并分析、沟通和评估,开展有效的生产质量控制。同时,MAH需在相关注册申报的信息发生变更时告知受

托生产企业, 向生产企业反馈药品上市后质量信息, 对药品生产全过程进行指导。MAH与受托生产企业密切沟通合作, 可持续改进产品工艺性能、质量状况及整个生产环节的质量体系。

3.5 设计全面质量体系模型帮助双方订立详细质量协议, 对生产全过程进行无漏点GMP管理

现行委托生产双方之间签订的协议中大部分都没有清晰界定GMP相关生产操作活动及义务。MAH应确保有关药品委托生产的所有活动符合药品GMP要求, 与受托制药企业在制定委托协议时就各方GMP生产活动及义务做清晰、详细的规定。质量协议中应清楚说明哪一方(MAH/受托方/双方)需实施指定的GMP活动, 并严格、详细地界定各方权利、义务及责任分担, 定义生产职责和各方的质量措施, 对于各自原因所造成的药品质量不合格负责^[15]。

MAH可利用全面质量体系模型来帮助设计一份确保生产全过程符合GMP的质量协议。“全面质量体系模型”涵盖对药品生产中所用原料或原材料的风险和安全性的管理, 药品生产实施监管和控制的全过程, 以及MAH和受托制药企业之间的沟通机制等。这样一来, 双方均清楚了解其与GMP生产相关的责任与义务, 逐步提高专业化生产的质量和效率。

4 结语

通过MAH制度, 我国可逐步建立起一个科学、完善、有效的药品监管体制, 利用市场淘汰低质量低水平的药品生产企业, 这无疑对GMP的全面实施产生巨大的推动作用。应充分发挥药品生产全面质量管理在MAH制度下委托生产中的作用, 不断提高我国药品生产质量。

参考文献:

- [1] 王梦骁, 邵蓉. 药品批准文号申请与转让的管理创新研究[J]. 广东药学院学报, 2016, 32(2): 231-234.
- [2] 国务院. 国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见[EB/OL]. (2015-08-18) [2018-03-08]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2015-08/18/content_10101.htm.
- [3] 全国人大常委会. 全国人民代表大会常务委员会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[EB/OL]. (2015-11-04) [2018-03-08]. <http://www.gov.cn/xinwen/2015-11/04/>

content_5004817.htm.

- [4] 国务院办公厅. 国务院办公厅关于印发药品上市许可持有人制度试点方案的通知[EB/OL]. (2016-06-06) [2018-03-08]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2016-06/06/content_5079954.htm.
- [5] 国务院. 国务院关于《全国人民代表大会常务委员会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》实施情况的报告[EB/OL]. (2018-10-26) [2018-12-04]. http://www.npc.gov.cn/npc/xinwen/2018-10/31/content_2064135.htm.
- [6] 全国人大常委会. 中华人民共和国药品管理法[EB/OL]. [2018-03-08]. http://www.npc.gov.cn/npc/lfzt/rlyw/2018-10/19/content_2062728.htm.
- [7] 陈彬华, 文彬. QbD理念在药品研发、生产、质量控制过程中的应用[J]. 上海医药, 2008, (10): 446-447.
- [8] 陈燕. 关于药品委托生产的几点建议[J]. 中国中医药信息杂志, 2004, (12): 1075-1076.
- [9] 赵红菊, 刘知音. 从我国药品委托生产现状探讨加强其技术审查的必要性[J]. 机电信息, 2010, (11): 9-11, 17.
- [10] 国家食品药品监督管理总局. 2014年第36号 国家食品药品监督管理总局关于发布药品委托生产监督管理规定的公告[EB/OL]. (2014-08-14) [2018-03-08]. www.sda.gov.cn/WS01/CL0087/104895.html.
- [11] 徐昕玥, 梁毅. 基于质量源于设计理念的仿制药一致性评价[J]. 中国药事, 2017, 31(11): 1233-1236.
- [12] ICH. Q8 Pharmaceutical Development[EB/OL]. [2018-03-08]. https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf.
- [13] 国家食品药品监督管理局. 卫生部令第79号 药品生产质量管理规范(2010年修订)[EB/OL]. (2011-01-17) [2018-03-08]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0053/58500.html>.
- [14] ICH. Q9 Quality Risk Management[EB/OL]. [2018-03-08]. https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf.
- [15] FDA. Contract Manufacturing Arrangements for Drugs: Quality Agreements[EB/OL]. [2018-03-08]. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidanceregulatoryinformation/guidances/ucm353925.pdf>.

(收稿日期 2018年10月10日 编辑 王雅雯)