

# 新监管形势下广东省药品委托生产检查发现的问题与建议

许广宁<sup>#</sup>, 邓雯姬<sup>#</sup>, 张庆芬, 庞精聪, 李书聪 (广东省药品监督管理局审评认证中心, 广州 510080)

**摘要** 目的: 探索在新监管要求下药品委托生产许可 (B证) 持有人提高质量管理水平的策略。方法: 通过整理往年药品委托生产B证检查发现的缺陷, 分析B证企业存在缺陷的本质原因, 结合新法规提出可行建议。结果与结论: 对136条缺陷进行梳理, 研究发现围绕在人员与机构、质量保障体系、文件与记录这三方面持有人主要存在责任缺位、沟通失位、执行断位的问题。建议B证持有人明晰双方责任、完善沟通制度、衔接执行规程, 落实药品全生命周期的主体责任。

**关键词:** 药品监管; 药品委托生产; 核心问题; 现场检查; 分析建议

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2024)07-0752-005

doi:10.16153/j.1002-7777.2024.07.004

## Issues and Suggestions of Pharmaceutical Contract Manufacturing Inspection in Guangdong Province under the New Situation of Regulation

Xu Guangning<sup>#</sup>, Deng Wenji<sup>#</sup>, Zhang Qingfen, Pang Jingcong, Li Shucong (Center for Evaluation and Certification, Guangdong Medical Products Administration, Guangzhou 510080, China)

**Abstract Objective:** To explore the strategy in improving the quality management level of holders of pharmaceutical contract manufacturing (B certificate) under the new regulatory requirements. **Methods:** By sorting out the found defects in the inspection of B certificate of pharmaceutical contract manufacturing in the previous year, the essential reasons for the defects in B certificate enterprises were analyzed, and feasible suggestions were put forward in combination with the new regulations. **Results and Conclusion:** After combing 136 defects, it was found that the problems of the holders mainly about three aspects (personnel and institution, quality assurance system, documents and records) were summarized into missing responsibility, communication loss and execution loss. It is suggested that the B-certificate holders should clarify the responsibilities of both parties, improve the communication system, link up the implementation procedures, and implement the main responsibility of the whole life cycle of drug.

**Keywords:** drug regulation; pharmaceutical contract manufacturing; core issues; inspection; analytical suggestions

药品上市许可持有人（Marketing Authorization Holder, MAH）制度是我国药品监管体系中的创新举措，该制度于2016年试点实施，试行3年后被正式纳入《中华人民共和国药品管理法》（以下称《药品管理法》）<sup>[1]</sup>。2020年国家药品监督管理局再次修订《药品生产监督管理办法》，进一步细化MAH制度，并划分了B类药品生产许可证（B证）<sup>[2]</sup>。MAH制度是将多阶段责任重新整合，由多个主体分段承担转变为MAH独揽全局，对药品全生命周期负责。

本文立足新形势，梳理近期广东省对药品上市许可持有人申报B类药品生产许可证开展现场检查的情况，结合广东省药品生产许可证核发B证的检查标准和国家出台新的药品法规，对B证持有人如何履行药品全生命周期的安全主体责任，完善药品质量管理体系提出建议。

## 1 委托药品生产监管制度发展趋势

2001年《药品管理法》再次修订，药品委托生产至此获得了合法存在。2014年《药品委托生产监督管理规定》，将审批权从国家级下放到省级，并完善了技术审评要求。2016年试点实施MAH制度，明确试点区域的上市许可持有人为药品研发机构或者科研人员，且可委托他人生产。2020年《药品生产监督管理办法》再次修订，划分了持有人和生产企业的责任，创新了药品监管模式。2021年我国颁布《药物警戒质量管理规范》，对促进药物安全信息在临床与上市全周期衔接具有重大意义<sup>[3]</sup>。

国家在完善药品监督检查机制过程中，越发强调MAH在药品生命周期中应自觉履行药品质量安全主体责任。目前，国家已出台了相关法律法规对此作出明确的解释，如《药品管理法》《药物警戒质量管理规范》以及《药品生产监督管理办法》等。但上述法规欠缺对MAH主体责任进行系统梳理，这也导致在MAH落实的药品主体责任实践中出现错位、漏位、缺位现象。

为了让B证持有人切实履行药品质量安全主体责任，2022年国家药品监督管理局正式发布了《药品上市许可持有人落实药品质量安全主体责任监督管理规定》（以下称新的《规定》），并于2023年3月1日起颁布实施。该规定进一步明确细化MAH

主体责任和义务，对保障药品的质量可控有深远的影响。紧跟其后，同年10月相继出台了《关于加强药品上市许可持有人委托生产监督管理工作的公告》（以下称新的《公告》）及《药品上市许可持有人委托生产现场检查指南》（以下称新的《指南》）。公告和指南从“严把入口关、确保质量关、加强监管关”下手，强化委托生产监督管理。

## 2 广东委托生产持有人申报检查情况

经过对2022年7月至2023年7月12家药品生产许可证B证检查发现的136条缺陷进行整理和分类，根据检查标准，从保证药品质量的规章制度、机构与人员、文件管理和记录等三个大的方面对发现问题进行分析；并于2019年-2021年广东省B证检查发现问题进行比较<sup>[4]</sup>。通过比较发现，保证药品质量的规章制度方面的缺陷仍然占主要，达到72%，与2021年相比，增加9个点；机构和人员配备方面，缺陷条款数占比16%，比2021年下降9个点；而文件管理和记录方面条款数占比11%，与2021年基本一致。

值得注意的是，MAH制度于2019年纳入药品管理法至今已实施4年，广东省申请获批的B证企业达到了90余家，全国其他省份的批准数量也在日益增多。持有人申报B证时在人员与机构、质量保障体系、文件与记录这三方面已基本达到了完整性的要求。但在实际检查时，检查员关注的核心是制度的细节性和执行性以及如何解读法规并将之转化落地。比如，持有人在落实主体责任和监督管理中，委托方人员是否对具备相应的工作经验或经过有效培训并能切实按照规定履行职责；文件和实际生产活动的记录，能否体现持有人与受托企业均有明确的职责、双方责任界定清晰明确；能否体现持有人对与受托产品生产、质量（安全、有效、质量可控）有关文件的审核批准、对受托企业活动的监督和管理；双方之间的沟通交流是否有清晰的接口、程序和记录；各种记录能否体现委托方切实履行对受委托方的监督职能；相关文件经双方共同审核确认并能切实执行等方面。

## 3 B证现场检查发现缺陷本质原因分析

对12家药品委托生产B证现场检查发现的136条缺陷进行了梳理和分析，MAH在人员与机构、质量保障体系、文件与记录这三方面主要存在责任

缺口、沟通失位、执行断位的本质问题。

### 3.1 持有人责任缺口

MAH责任缺口常见的缺陷：（1）持有人未制定拟受托生产品种的验证计划，未制定验证计划的审核记录，未明确验证实施过程中出现不符合要求时，持有人是否参与到验证异常情况的调查中。

（2）质量受托人岗位职责只是简单描述为“质量受托人必须按要求出具产品放行审核记录，并纳入批生产记录”，未明确规定持有人负责产品的最终上市放行的相关职责。（3）产品质量回顾分析管理制度规定产品质量回顾分析由受托方负责，持有人未参与产品质量回顾分析。（4）持有人未对受托方进行质量风险管理评估，未对受托方的共线生产风险评估、设备验证、清洁验证等质量相关文件进行书面审核。（5）持有人与受托方约定“在质量争议协商后无法统一意见时，双方应当选择第三方进行评估和判定”，但相关协议或制度中未对第三方的资质要求及最终决定由何方负责进行描述。

上述缺口的根本原因是B证企业在药品质量可控上的责任缺口。《药品管理法》规定“保障持有人对整个产品生产活动的监督和控制”，强调了持有人应对药品质量安全承担主体责任，持有人转移的是生产权而不是责任权。目前，B证企业大多是经营或者研发公司，企业缺乏实际的药品生产和管理经验，也存在将保证产品质量寄希望于受托生产企业的思想。因此导致无法明晰委托产品的安全责任。

### 3.2 持有人沟通失位

MAH沟通失位常见的缺陷：（1）持有人未建立与受托方的质量信息沟通及处置管理规程，未明确持有人与受托方沟通交流的具体流程机制。

（2）持有人质量信息沟通管理制度未设置与受托方进行相关信息的沟通报告具体程序及处理措施。

（3）持有人质量信息沟通及处置的规程未规定对外交流负责部门，未规定接到受托方质量沟通信息后如何处置。（4）持有人未明确规定质量信息沟通的方式，且未规定持有人内部、持有人与药监部门的沟通流程。（5）持有人的变更管理规程未能体现受托药品生产企业对持有人发起的变更的处理意见信息反馈。

上述缺口的根本原因是B证企业在质量信息沟通与处置上的失位。B证企业持有人将药品的所有

权与生产权分割，如何保证与受托方对委托产品实现有效、及时的信息沟通尤为重要。对于委托产品的相关变更，持有人也应该考虑受托方的实际生产情况与生产条件。此外，因方便企业内部沟通员工多选择口头告知方式，内部沟通制度常被持有人忽视；与监管部门沟通时，持有人则认为大多情况是根据监管部门的告知事项要求办事，因此也往往忽略把与监管部门沟通制度制定成文纳入规程。沟通制度的不完善和沟通方式的不明确对产品质量产生的风险是无法预估的。

### 3.3 持有人执行断位

MAH执行断位常见的缺陷：（1）持有人未按具体规定流程对受托生产企业开展审计，例如制定现场审计方案或现场审计表，发送现场审计函等。

（2）持有人未按《员工健康标准管理规程》提供员工入职健康体检报告，及关键人员体检报告缺少规程明确的皮肤病检查内容。（3）持有人未按《质量信息沟通及处置管理规程》对委托产品的“工艺规程、物料、生产工艺验证报告等”进行书面审核批准。（4）持有人未按制订的供应商管理规程对制剂需要的原药材开展资质审计，且未制订现场质量审计计划。（5）持有人制定《药品安全事件应急处置操作规程》，并进行相关培训，但未开展应急演练。

上述缺口的根本原因是B证企业在编制规程与执行规程的断位。很多B证企业，特别是集团内部委托生产的B证企业，直接将接受委托企业的各种规程（如工艺规程、检验规程）、管理制度、表格直接转化，但转化过程中没有进一步审核文件的适用性和文件执行主体。这一方面导致持有人对规程不熟悉不理解，另一方面直接转化的规程也缺乏实施的可行性，因此在审查时常发现持有人未按照编制的规程实施开展具体的活动。

## 4 新形势下的应对策略

### 4.1 明晰权限，明确双方职责

药品委托生产是持有人把药品的生产权转移至具备生产能力的受托方。为确保生产出合格且符合GMP要求的产品，持有人和受托方应各尽其职。一方面要明确放行权。放行权是判断与追究委托双方药品质量责任的依据，应特别明确两者在药品全生命周期的放行权，包括原辅料药、产品、包材等。另一方面还应明晰双方在药品检验和放行的职

责。受托方对经其操作后产品的放行负责；委托方对产品流向市场的放行负责，最终放行责任在持有人<sup>[5]</sup>。

值得注意，新的《规定》也细化了持有人的主体责任。例如<sup>[6]</sup>强调持有人应当建立药品追溯制度（药品出厂放行规程）、药品召回制度、药物警戒制度、停产报告制度（短缺药品停产报告制度）、年度报告制度；持有人应当具备法律要求的责任赔偿能力，建立责任赔偿的相关管理程序和制度；首次提出季度分析工作机制，质量负责人应当结合产品风险定期组织对生产管理、质量管理等情况进行回顾分析，原则上每季度不少于一次对重复性风险和新出现风险进行研判等。新的《公告》明确要强化委托生产的质量管理，对把关原辅料、排查共线产、严核放行权、动态抽检验作了进一步要求。就此，持有人在供应商管理工作中必须要发挥主导作用，合格供应商目录应先由持有人批准后，再提供给受托方；对受托方的风险研判应基于日常工作中发生的案例，例如发生偏差数量增多、近期发生过大的变更、日常监管中发现管理水平下降等；对于委托生产中避免交叉污染需具体开展哪些项目的检测，持有人也可以在质量协议中明确规定出来；基于产品风险，安排人员到受托企业进行现场指导和监督。

#### 4.2 完善制度，畅顺双方沟通

具体、完善的沟通程序是保证委托方全面监督生产和受托方按既定标准生产的基石。委托双方应明确指定岗位人员作为双方日常联络人，对联络人的专业、学历、工作经历设定相关要求。建立日常沟通机制，明确联系方式和紧急问题联系时限。针对生产过程遇到的问题，委托协议还应包含如何开展调查、记录、解决和争议解决的条款<sup>[7]</sup>。

值得注意的是，新的《公告》再次强调持有人应当建立药品上市后变更控制体系。这意味着监管部门在B证核查时就会对B证企业上市后变更控制体系进行核查，评估B证企业是否具有能力控制上市后变更，尤其对来自受托方发起的变更管理进行重点核查。由于受托方按既定操作规程生产遇到问题，或因产品变更、偏差调查、产品召回等，双方拟对协议作出修订，任何一方都有权提出调整要求。为此持有人应根据风险程度对变更情况分类，如受托方自行判断直接实施、通知持有人即可实

施、需经持有人批准方可实施。此外，变更后应开展验证程序，相关的要求也应详细明确。

#### 4.3 落实执行，衔接双方规程

确保规程执行落地见效才能更好地保障产品的质量。持有人首先要注重编制质量体系文件细节化，规程的细节具体化更有利于执行开展。质量体系文件的完整性和细节性缺一不可。新的《公告》和新的《指南》出台后，B证现在核查过程中肯定会重点关注关键人员资质、质量管理体系建设、管理受托方的能力。新的《指南》明确了持有人委托生产现场检查的具体内容，包括机构与人员、质量管理体系、持有人对受托生产的管理、其他四大模块<sup>[8]</sup>。GMP条款则是药品生产许可的法定标准，也是药品生产企业必须遵守的最低要求。在GMP条款中，对很多工作程序、相关情形、人员职责、记录的内容和要求、频次都有明确的规定。B证企业不但要熟悉B证的检查条款，更应该基于对GMP条款的理解开展文件的编制、修订和审核。B证企业在编制具体规程时可以参照GMP条款对应的章节，将B证检查指南内容与GMP条款要求相结合，确保质量体系文件的建立有章可循、依规办事。值得注意的是，新的《公告》<sup>[9]</sup>对委托生产无菌药品的，生产负责人应具有五年从事药品生产和质量管理的实践经验，其配备情况的要求比GMP正文中提到的三年还要严格。对于委托生产中药注射剂，新的《公告》对委托产品及受托生产企业都作了相应的要求。

其次，持有人应转变重认证轻管理的观念，对法律要熟悉、理解、应用，管理上要落实层层责任制，营造严格自律的企业氛围。加强员工的责任意识，通过对岗位人员进行阶段性换岗学习并实施考核制度，不断加深岗位人员对产品生产过程和涉及相应操作规程的理解。考核标准根据岗位差异化管理。全员熟悉理解规程是全员按规程办事的基础和前提。

再者，持有人应注重质量体系文件与受托方的衔接。委托方编制质量体系文件时应与受托方积极沟通，重点考虑规程的实际操作的可行性，衔接委托双方有关联的操作规程，协同管理好产品生产<sup>[10]</sup>。有效信息的及时衔接才能管控潜在的风险。

## 5 结语

药品委托生产的核心是要处理好生产与责任

的关系,新的《规定》进一步明确和细化药品持有人的安全主体责任,要求持有人要建立健全药品全生命周期质量管理体系,涵盖从非临床研究到药品上市后不良反应检测所有环节。在围绕人员与机构、质量保障体系、文件与记录展开检查时,检查员关注的本质是持有人责任是否明确、沟通是否到位、执行是否落实。构建药品质量管理体系持有人关键要做到“编你所做”,编制执行规程;“做你所编”,按照规程办事;“记你所做”,心中有数,追溯可查;“改你所错”,确保质量整改提升。扫除责任、顺畅沟通的堵点、破解执行的难点,持有人才能真正为药品质量安全保驾护航。

#### 参考文献:

- [1] 国务院. 中华人民共和国药品管理法[EB/OL]. (2019-08-27) [2021-07-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/flxzhfg/20190827083801685.html>.
- [2] 国家市场监督管理总局. 药品生产监督管理办法[EB/OL]. (2020-03-30) [2021-07-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/fgwj/bmgzh/20200330182901110.html>.
- [3] 刘丽丽. 国外药品上市许可持有人委托开展药物警戒监管对我国的启示[J]. 中国药物警戒, 2020, 17(11): 773-776.
- [4] 招伟汉, 江映珠, 谢正福, 等. 药品上市许可持有人申报药品生产许可证(B证)检查发现主要问题分析及建议[J]. 广东化工, 2021, 15(48): 98-99.
- [5] 尤晓敏, 宗毛毛, 杨悦. 药品上市许可制度下委托生产双方责任约定研究[J]. 沈阳药科大学学报, 2016, 33(8): 667-672.
- [6] 国家市场监督管理总局. 药品上市许可持有人落实药品质量安全主体责任监督管理规定[EB/OL]. (2022-12-29) [2023-03-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20221229195805180.html>.
- [7] FDA. Guidance for Industry Contract Manufacturing Arrangements for Drugs: Quality Agreements[EB/OL]. (2013-05-20) [2015-08-18]. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm353925>.
- [8] 国家市场监督管理总局. 国家药监局综合司关于印发药品上市许可持有人委托生产现场检查指南的通知(药监综药管〔2023〕81号)[EB/OL]. [2023-10-24]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20231024161543188.html>.
- [9] 国家市场监督管理总局. 关于加强药品上市许可持有人委托生产监督管理工作的公告(2023年第132号)[EB/OL]. [2023-10-23]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtg/20231023160426145.html>.
- [10] 张书卉. B类药品生产许可证核发检查常见问题分析[J]. 上海医药, 2022, 43(3): 63-66.

(收稿日期 2023年10月26日 编辑 王丹)