

中图分类号: R95 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)02-0015-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.02.004



福建省药品上市许可持有人委托生产检查现状分析*

姚炜凯, 陈航, 吴声杨, 吴春敏, 林红[△]

(福建省药品审核查验中心, 福建 福州 350003)

摘要:目的 为完善药品上市许可持有人(MAH)质量体系监督管理提供决策参考。方法 总结福建省 MAH 委托生产的检查现状, 包括基本情况, MAH 地市分布情况, 以及检查中发现的缺陷情况, 分析检查过程中发现的常见问题, 探讨 MAH 委托生产检查面临的挑战, 并展望其优化方向。结果 2021 年和 2022 年, 福建省药品审核查验中心共受理各类药品生产许可申请事项 145 个, 其中委托生产 62 个(42.76%); 共对省内 9 个地市 24 家委托生产企业开展了 32 次现场检查和 24 次文审检查, 涉及药品品种 74 个; 发现缺陷 204 项(主要缺陷 19 项, 一般缺陷 185 项), 集中在质量控制与质量保证和文件管理这两个方面; 检查过程中发现的常见问题包括, MAH 建立的文件体系不能与委托生产有效衔接, 药物警戒体系不健全, 质量控制与质量保证体系不完善, 以及纯 B 证 MAH 资质与能力不足等方面; 面临的挑战包括, 跨省延伸检查的开展, MAH 实施药品上市后变更的风险识别, 以及新检查技术的合理应用等。结论 建议 MAH 注重质量意识的培养, 积极承担起药品全生命周期第一责任人的职责。检查机构也应优化检查方式, 加快监管信息互联互通, 统一检查标准, 提升检查效率。

关键词: 药品上市许可持有人; 委托生产; 福建省; 检查; 质量体系; 监督管理

Current Status of Inspection for Commission Production of Marketing Authorization Holders in Fujian

YAO Weikai, CHEN Hang, WU Shengyang, WU Chunmin, LIN Hong

(Fujian Drug Inspection Center, Fuzhou, Fujian, China 350003)

Abstract: Objective To provide a reference for improving the supervision and management of marketing authorization holders (MAHs) quality system. **Methods** The results of inspection for commission production of MAHs in Fujian were summarized, including the basic information, distribution of MAHs and defects found in the inspection. The common problems found in the inspection were analyzed, the challenges of inspection for commission production of MAHs were explored, and its optimization direction was look forward to. **Results** A total of 145 applications for various drug production licenses were accepted by the Fujian Drug Inspection Center in 2021 and 2022, of which 62 involved commission production (42.76%). A total of 32 on-site inspections and 24 document reviews were conducted on 24 MAHs commissioning production in nine cities in Fujian, involving 74 varieties of drugs. A total of 204 defective items were found, including 19 main defective items and 185 general defective items, mainly involving quality control, quality assurance and document management. The common problems found the inspection included the inability of the document system established by MAHs to effectively connect with commission production, incomplete pharmacovigilance system, imperfect quality control and quality assurance system, and insufficient qualifications and capabilities of MAHs with pure B-certificate. The challenges of inspection included the implementation of cross-provincial inspections, risk identification of changes after drug launched and rational application of new inspection technologies. **Conclusion** It is suggested that MAHs should strengthen quality awareness, and actively play the role of the person in charge for the whole lifecycle of drugs. Inspection agencies should optimize the inspection methods, accelerate the interconnection of regulatory information, unify the inspection standards, and improve the inspection efficiency.

Key words: marketing authorization holder; commission production; Fujian; inspection; quality system; supervision and management

*基金项目: 福建省药品监督管理局科技项目[2022002]。

第一作者: 姚炜凯, 男, 硕士, 研究方向为药品检查, (电子邮箱)474226949@qq.com。

[△]通信作者: 林红, 女, 硕士, 主任药师, 研究方向为药品检查及药物分析, (电子邮箱)1021630738@qq.com。

[15] 山东省食品药品监督管理局. 东省食品药品监督管理局关于进一步促进药品流通行业转型升级创新发展的意见[A/OL]. (2017-09-22) [2023-04-12]. http://www.shandong.gov.cn/art/2017/9/22/art_2259_25178.html.

[16] 赵玥. 大数据时代物流管理信息化探讨[J]. 中文科技期刊数据库(全文版)经济管理, 2023(5):67-70.

[17] 黄薇薇. 深化药品供应链模式创新可行性研究[J]. 中国药事, 2019, 33(2):126-130.

[18] 孙海健. 食品药品监管信息化项目管理优化措施[J]. 中文科技期刊数据库(全文版)社会科学, 2023(4):9-12.

[19] 贾征. 智慧监管提升药品质量[J]. 河南科技, 2020(8):8-10.

[20] 国务院办公厅. 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[A/OL]. (2019-07-18) [2023-04-12]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/qita/201907180800101391.html>.

(收稿日期: 2023-06-20; 修回日期: 2023-08-25)

药品上市许可持有人(MAH)制度要求,取得药品注册证书的企业或药品研制机构等主体,应通过提出药品上市许可申请并获得药品上市许可批件,并在药品整个生命周期内对其质量承担主要责任^[1]。MAH制度于欧美等发达国家兴起并发展完善,我国引入较晚。作为全国10个MAH制度改革试点省份之一,福建省主动探索MAH制度试点措施,持续激发企业尤其是研发机构参与MAH制度试点的积极性。福建省药品监督管理局于2021年3月1日发布《关于核发〈药品生产许可证〉(B.委托生产的药品上市许可持有人)有关事项的通告》(该证以下简称纯B证),并制定了相应现场检查验收标准^[2]。截至2022年底,福建省共有24家研发机构和医药科技公司的约59个品种开展研发申报。此外,在福建省政府的大力支持下,福州国际医疗综合实验区成为全国第3个由国家支持成立的医疗政策先行先试区,致力于鼓励更多MAH在实验区集聚发展,发挥MAH相关政策的产业带动效应,并打造成生物医药科技创新引领区^[3]。在此,结合2021年和2022年福建省MAH委托生产检查情况,梳理存在的常见问题和面临的挑战,提出针对MAH的改进建议和检查机构的检查优化策略,为完善MAH质量体系监督管理提供决策参考。

1 我国引入MAH以来制度沿革

2016年5月,国务院办公厅印发《MAH制度试点方案》,正式启动MAH制度。2019年12月1日起实施的新修订《药品管理法》^[4],以专门章节对MAH进行了阐释规定,确立了其法律地位。2020年1月,欧洲药品管理局发文强调,MAH的生产活动可委托,但其责任无法委托^[5];同年7月,国家市场监督管理总局颁布实施的新修订《药品生产监督管理办法》^[6]明确要求,委托他人生产制剂的MAH,应按规定申请办理药品生产许可证。为适应新的监管形势,国家药品监督管理局于2022年12月29日发布《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》^[7],用于指导MAH落实质量主体责任。

2 福建省MAH委托生产检查情况

2.1 基本情况

福建省药品审核查验中心2021年和2022年共受理各类型药品生产许可申请事项145个,其中自行生产64个,委托生产62个,受托生产19个。共对24家委托生产企业开展了32次现场检查和24次文审检查。

其中委托生产事项涉及74个药品品种的多种剂型,以片剂、注射剂为主,详见表1[注射剂包括小容量注射剂(16个,21.62%)和大容量注射剂(3个,4.05%)]。涉及多个治疗领域,以心血管类药物最多(19个,25.68%),其次为精神类药物(7个,9.46%)。

表1 2021年至2022年福建省委托生产药品剂型分布(n=74)

Tab.1 Distribution of drug dosage forms involved in commission production in Fujian from 2021 to 2022 (n=74)

剂型	数量(个)	构成比(%)	剂型	数量(个)	构成比(%)
片剂	25	33.78	膏剂	4	5.41
注射剂	19	25.68	散剂	4	5.41
硬胶囊剂	8	10.81	其他	6	8.11
口服溶液剂	8	10.81			

2.2 MAH地市分布

24家MAH分布在福建省9个地市,但近半数集中于福州市(11家,45.83%),分布严重不均衡,这一方面是因为福州的药品商业化速度领跑全省(截至2021年底,福州市共持有国药准字批文721个,为全省最高)^[8],另一方面则是由于省内科创资源和医疗资源集中于福州市,且在全省率先落地MAH制度,并编制出台了支持MAH的配套政策^[9]。

2.3 检查发现缺陷

共发现缺陷204项(见图1),其中主要缺陷19项,以文件管理类为主(52.63%,10/19);一般缺陷185项。缺陷类别主要集中在质量控制与质量保证和文件管理这两方面。与其他生产许可事项不同的是,MAH在责任赔偿方面也常存在问题,如企业未能提供相应材料,证明其具备所持有药品导致侵权伤害时的责任赔偿能力。

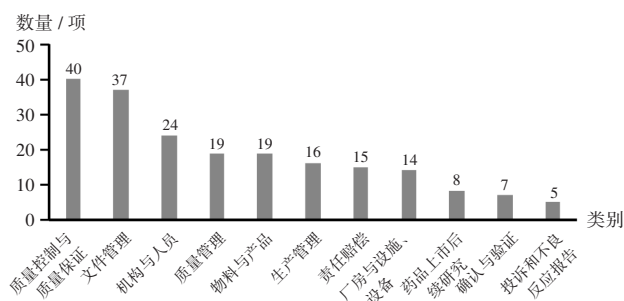


图1 2021年至2022年福建省委托生产企业检查缺陷项目分布

Fig.1 Distribution of defective items found in inspection for commission production of MAHs in Fujian from 2021 to 2022

3 检查过程中发现的常见问题

3.1 文件体系不能与委托生产有效衔接

MAH的组织架构、经营管理模式与受托方存在差异,导致二者在质量管理体系的有效衔接方面易出现问题。福建省企业常见问题:1)MAH建立的保证药品质量的文件体系内容不完整,如,未将质量协议中关于委托生产的偏差处理和变更控制纳入企业已有变更控制和偏差管理规程。2)双方签订的质量协议不完善,质量协议对双方质量管理职责的约定不清晰,如,质量协议中物料采购责任清单显示,原辅料和包材由持有人提供给受托方,实际生产中原辅料为持有人采购配送给

受托方使用,内包材却由受托方自行采购。3)批生产记录与受托方生产现场记录不一致,如,批生产记录显示发生了偏差,但生产现场监控记录中未见驻厂质量保证(QA)人员的相应记录,也未见相关取样记录。

3.2 药物警戒体系不健全

2021年5月13日颁布的《药物警戒质量管理规范》^[10]要求,MAH建立并有效运行和维护药物警戒体系。但对MAH而言,即使建立了药品不良反应报告体系,在此基础上完善药物警戒体系仍是挑战^[11]。检查中发现,福建省大部分MAH在药物警戒体系建设过程中还存在许多不规范现象,主要表现在:1)组织架构不完善。如部分企业出于成本控制,未配备足额的专职人员,许多药物警戒人员由质量部人员兼任,且不具备相关专业背景和实践经验。2)药品安全委员会并未起到实际作用。如其无法提供自身会议记录,且成员未覆盖除药物警戒部门外的相关部门。3)人员培训不到位。相关人员对最新的法律法规不熟悉,导致药物警戒体系中经常存在报告上报不规范、工作流程不清晰等问题。

3.3 质量控制与质量保证体系不完善

国内的MAH质量管理体系搭建尚处于探索阶段,故企业在实践过程中常在质量控制与质量保证建设上存在疏漏,检查中常发现以下问题。1)企业制订的质量风险管理标准操作规程内容不完整,如缺少质量风险管理工具,风险评估、风险沟通、风险控制的方法和程序不明确。2)未能有效审核受托方检验记录,如药品上市放行审核单中批检验记录及检验报告书的审核标准要求检验方法应经过验证,但委托方仅验证了微生物限度检查要求。3)受托方生产主要物料供应商与品种再注册申报资料对应项目不一致,但无相应变更控制记录,MAH未评估供应商变更对产品质量的潜在影响及应开展相应的补充研究等工作。

3.4 纯B证MAH的资质与能力不足

相比药品生产企业类MAH,纯B证MAH(如药品研发类MAH)专业领域与药品生产重合度较低,配备的相关人员不熟悉受托、委托生产的工艺控制点,不能对受托企业进行有效审核评估,特别是对受托生产企业的确认与验证、检验、生产管理等方面的审核大多存在形式化、不全面等问题^[12]。现场检查中发现,委托药品相关的方法和工艺转移工作通过委托第三方公司进行,纯B证MAH未能对转移和工艺验证过程进行有效监督和记录;纯B证MAH对受托方的现场审核报告和记录内容不全,受托生产企业共线生产产品种列表缺失、共线生产风险评估报告内容不全。在此情况下,纯B证MAH对委托生产的质量管理、风险防控能力较弱,其对受托生产企业委托生产的全过程监督指导能力不足。

4 MAH委托生产检查面临的挑战

4.1 跨省延伸检查的顺利开展

随着MAH制度的不断完善,异地委托生产的生产模式逐渐普遍,其中部分MAH的受托方为省外药品生产企业。2021年和2022年,我中心对委托生产申请事项共开展了3次跨省延伸检查,涉及2家企业,此类跨省的药品委托生产加大了检查难度。原因为各省在医药行业发展和监管理念等方面存在一定差异,在属地监管模式下,跨省生产的药品即使出现质量问题,MAH或其所在地检查机构也常难以及时发现。此外,可能存在多方多地委托生产同一种药品的现象,检查机构有时可能需要跨省进行延伸监督检查,压力倍增。为优化监管格局,许多省市开始探索跨省监管协作机制,比如近年长江三角洲区域(上海、江苏、浙江、安徽)及毗邻省江西(“四省一市”)省级药品监督管理局共同签署了《长江三角洲区域药品上市许可持有人跨省委托生产药品监管协作备忘录》,以MAH跨省委托生产药品监管为主题,加强区域内药品监管协作^[13]。

4.2 MAH实施药品上市后变更的风险识别

2021年1月13日,国家药品监督管理局发布了《药品上市后变更管理办法(试行)》的公告,鼓励MAH运用新技术、新方法、新设备、新科技成果,不断改进和优化生产工艺,持续提高药品质量,提升药品安全性、有效性和质量可控性^[14]。新时期药品监督管理部门对上市后变更管理方式的转变,也给检查员带来了新的风险和挑战,对MAH的检查中发现,企业长期未生产的药品品种由自行生产变为委托生产,药品生产场地变更的同时,药品处方、生产工艺、质量标准等其他需经批准或备案后实施的注册管理事项有时会发生关联变更,在此情况下,对于MAH的变更风险评估方法是否科学,以及对涉及品种的生产变更是否进行了充分的研究、评估和必要的验证等问题,需具备科学、合理的风险研判能力。发达国家对药品上市后的变更管理高度重视,不断更新监管理念,如美国食品和药物管理局(FDA)等运用质量风险管理(QRM)工具^[15]为检查人员研判分析变更的潜在风险提供指导。

4.3 新检查技术的合理应用

传统的药品生产检查,优点是能直面现场、快速锁定问题,但也存在检查员抽调困难、耗时长等情况。之前由于交通受阻、疫情防控等多种原因,许多国家对新的药品生产检查技术(如远程检查)开展了大量研究^[16]。2022年,福建省通过视频会议、现场提问、文件共享传送等形式,对2家省内MAH申请“增加委托生产范围”事项开展了远程检查。远程检查提高了委托生产检查的效率,为拓展现代药品生产检查模式提供了新的

途径。但远程检查在我国仍处于起步阶段,尚无现成的法规和指南可遵循,检查过程不受控的因素较多。这对检查组及被检查企业均是一个巨大挑战。首先,委托生产事项并非均适合远程检查。其次,企业可能会以部分文件内容涉及技术机密不便远程传输为由,不及时提交部分工艺信息或生产设备清单,给检查工作造成不便,进而影响远程检查的效果。建议国家出台统一的药品生产远程检查指南,明确远程检查适用情形^[17]。

5 建议与展望

5.1 MAH 应履行好药品质量安全主体责任

作为药品委托生产的责任主体,MAH从申请药品生产许可证起就应按药品生产相关法律法规严格要求自己,注重培养和提升质量意识。对于检查中发现的组织架构不完善等问题,MAH应设立职责清晰的管理部门,同时根据不同委托生产药品的特点,明确在人员资质、驻厂监督、药物警戒、原料供应商审计等方面的要求,建立起覆盖药品生产全过程的质量管理体系。对于纯B证MAH(尤其是从销售型药企转型的企业),应积极参与委托生产品种的技术转移、工艺验证、产品检验的全过程,逐步积累生产质量管理经验,在此基础上不断完善质量管理体系,提升全过程质量管理水平。

5.2 检查机构应优化检查方式以提升效率

对于跨省延伸检查存在检查不及时、协作检查机制不健全等问题,各省药品检查机构可依据药品生产风险等级明确跨省延伸检查的适用情形和检查流程,运用新的药品生产检查技术(如远程检查)开展延伸检查,同时探索建立延伸检查的药品检查员数据库^[18],加快不同省份检查、抽检、处罚等监管信息互联互通,统一检查标准。检查员要基于风险管理理念,针对不同MAH和受托生产企业及相关品种特点,科学制订检查计划,提升检查针对性;同时加强与其他单位如审评中心、药品检定研究院的沟通协调,提升药品上市后变更检查的质量和效率。

5.3 靠前服务企业应引导委托双方强化质量责任意识

一是完善沟通交流机制。针对MAH委托生产涉及的许可申请、注册检验和现场核查等方面的疑惑,搭建常态化的沟通交流平台。如我中心曾通过举办企业帮扶周等活动,面对面与企业沟通,积极聆听企业的意见和建议,并开放公共邮箱定期收集整理企业在搭建质量管理体系方面遇到的问题,及时给予反馈。二是建立电子信息公示制度^[19]。完善信用评价体系,结合制药企业日常监督检查、抽检、符合性检查等方面的信息,充分结合药品风险等级,进一步优化调整信用体系日常检查量化评分规则,并在信息系统中公示企业信用等级,为MAH选择合适的受托生产企业提供参考。

5.4 展望

本研究中在回顾我国引入MAH以来制度沿革的同时,从委托生产检查基本情况、检查过程中发现的问题及检查面临的挑战三方面对福建省MAH委托生产检查现状进行了分析,可为MAH进一步完善质量管理体系、检查机构创新检查方式提供参考。由于福建省MAH地域分布较集中,故本研究的分析有一定局限。此外,国家已陆续出台多项MAH委托生产相关的法律法规,对于一些新成立的MAH,其质量管理体系的实施效果仍待进一步研究。完善MAH质量体系监督管理有利于吸引更多MAH在区域内集聚发展,将为福建省打造“两核多区”生物医药产业特色布局提供有力支撑。

参考文献

- [1] 朱佳娴,施绿燕,颀孙燕,等. 欧盟、美国、日本药品上市许可持有人制度分析及启示[J]. 上海医药,2020,41(1):47-51.
- [2] 福建省药品监督管理局. 福建省药品监督管理局关于核发《药品生产许可证》(B. 委托生产的药品上市许可持有人)有关事项的通告(2021第1号)[A/OL]. (2021-03-16)[2023-04-24]. http://yj.j.sejgi.fujian.gov.cn/zwgk/gstg/tzgg/202103/t20210324_5555174.htm.
- [3] 福建省人民政府办公厅. 福建省人民政府办公厅关于支持福州实施强省会战略的若干意见(闽政办[2021]56号)[A/OL]. (2021-10-11)[2023-04-24]. <https://zfgb.fujian.gov.cn/9550>.
- [4] 全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国药品管理法[A/OL]. (2019-08-27)[2023-04-24]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/flxzhfg/20190827083801685.html>.
- [5] European Medicines Agency. Reflection paper on good manufacturing practice and marketing authorisation holders[EB/OL]. (2022-01-10)[2023-04-24]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-good-manufacturing-practice-marketing-authorisation-holders_en.pdf.
- [6] 国家市场监督管理总局. 药品生产监督管理办法[A/OL]. (2020-01-22)[2023-04-24]. https://www.samr.gov.cn/zw/zfxgk/fdzdgnr/fgs/art/2023/art_65070d0ee03a4109ac831ee7b3cee51c.html.
- [7] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《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》的公告(2022年第126号)[A/OL]. (2022-12-29)[2023-04-24]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypgggt/20221229195805180.html>.
- [8] 福州市人民政府办公厅. 福州市人民政府办公厅关于印发福州市生物医药产业发展规划的通知(榕政办[2023]6号)[A/OL]. (2023-02-04)[2023-04-24]. http://www.fuzhou.gov.cn/zfxgkzl/szfbmjxsqxxgk/szfbmxxgk/fzsrmlzfbgt/zfxgkml/whjyylshbzcjydfmdzccsjqssqk_2577/202302/t20230213_4536090.htm.