

中图分类号: R95 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)11-0017-07
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.11.004



药品委托生产现场检查高频缺陷分析与对策建议*

叶六平, 芮雪, 朱倩倩, 张然, 胡士高[△]

(安徽省药品审评查验中心, 安徽 合肥 230051)

摘要:目的 为委托生产药品上市许可持有人(MAH)提升质量体系及全过程监督体系提供参考。方法 对2022年至2025年的263家次药品委托生产现场检查发现的缺陷项进行总结, 针对高频缺陷查找原因, 并提出有针对性的对策。结果 药品委托生产现场检查发现缺陷1997项, 主要分布于MAH质量管理体系398项(19.93%)、对受托方的管理390项(19.53%)、体系衔接364项(18.23%)、机构与人员269项(13.47%)、质量协议232项(11.62%)、现场审核103项(5.16%)、责任赔偿70项(3.51%)、自检60项(3.00%)、产品发运与召回56项(2.80%)、其他55项(2.75%)。结论 出现上述高频缺陷, 主要是由于委托生产质量体系搭建和衔接缺乏成熟经验借鉴, 对受托生产全过程指导和监督的质量管理意识薄弱, 未从选择受托生产企业开始考虑双方体系衔接, 关键岗位人员选聘不合理, 未充分认识质量协议的法律地位和重要性。建议委托生产MAH持续提升关键岗位人员履职能力, 强化受托生产企业资质审核与现场审核双机制, 持续提升质量协议、质量体系及其实际执行的融合度和契合度, 制订委托生产全过程监督控制策略。

关键词: 委托生产; 现场检查; 药品上市许可持有人; 药品监管

Analysis and Countermeasures of High - Frequency Defects in On - Site Inspections for Pharmaceutical Commissioned Production

YE Liuping, RUI Xue, ZHU Qianqian, ZHANG Ran, HU Shigao[△]

(Anhui Center for Drug Evaluation and Inspection, Hefei, Anhui 230051, China)

Abstract: Objective To provide a reference for marketing authorization holders (MAHs) of pharmaceutical commissioned production to improve their quality system and whole - process supervision systems. **Methods** The defects identified during 263 rounds of on - site inspections for pharmaceutical commissioned production from 2022 to 2025 were summarized to identify the causes of high - frequency defects, and targeted countermeasures were put forward. **Results** A total of 1 997 defects were found during the on - site inspections for pharmaceutical commissioned production, mainly distributed in 398 items (19.93%) of the quality management system of MAHs, 390 items (19.53%) of the management of contract manufacturers, 364 items (18.23%) of system alignment, 269 items (13.47%) of organization and personnel, 232 items (11.62%) of quality agreements, 103 items (5.16%) of on - site audits, 70 items (3.51%) of liability compensation, 60 items (3.00%) of self - inspection, 56 items (2.80%) of product shipments and recall, and 55 items (2.75%) of others. **Conclusion** The high - frequency defects mentioned above were mainly due to lack of proven experience and reference in the design and integration of quality systems for commissioned production, weak quality management awareness in guiding and supervising the whole - process of commissioned production, failure to consider systemic integration between both parties from the selection of commissioned manufacturers,

* 基金项目: 安徽省教育厅高校科学研究项目(自然科学类)[2025AHGXZK30600]。

第一作者: 叶六平, 女, 大学本科, 副主任药师, 研究方向为药品审评检查, (电子信箱)1668863657@qq.com。

[△]通信作者: 胡士高, 男, 博士研究生, 主任药师, 研究方向为药品审评检查, (电子信箱)334176152@qq.com。

- [25] 郑婷婷, 邵晓楠, 吴奇非, 等. 我国医院药学门诊现状调查及对策研究[J]. 中国医院, 2020, 24(2): 5-7.
- [26] 邓健浩, 林素珍, 谢丽珊, 等. 妊娠期线上线下门诊的建立与实践[J]. 海峡药学, 2020, 32(12): 122-125.
- [27] 谭涵梦, 蒙晓, 刘亮辉, 等. 广州医科大学附属第一医院药学门诊实践成效及分析[J]. 药学服务与研究, 2020, 20(4): 314-317.
- [28] 王诗惠, 马丽山, 宋燕青, 等. 妊娠期妇女用药安全与风险的调查研究[J]. 中国药学杂志, 2023, 58(9): 843-848.
- [29] 邓健浩, 林素珍, 谢丽珊, 等. 妊娠期线上线下门诊的建立与实践[J]. 海峡药学, 2020, 32(12): 122-125.
- [30] 杨勇, 黄晓英. 妊娠期用药咨询专科门诊的设立与运行[J]. 中国医药, 2013, 8(11): 1656-1657.
- [31] 魁学梅, 李澎灏, 周志衡, 等. 广东省社区医务人员对临床药师及药学服务的认知及需求调查分析[J]. 中国药事, 2023, 37(3): 359-366.
- [32] 王然, 冯欣, 杜博冉. 围孕期妊娠用药暴露风险评价与药学实践进展[J]. 中国药物警戒, 2023, 20(7): 836-840.
- [33] 陶晶, 李小洪, 谭曦, 等. 妊娠期药物致畸风险咨询技术规范[J]. 中华妇幼临床医学杂志: 电子版, 2021, 17(4): 393-401.
- [34] 李雨晴, 陈瑞, 罗宇华, 等. 某院患者药学门诊认知现状与药学服务需求横断面分析[J]. 中国药业, 2025, 34(11): 5-9.

(收稿日期: 2025-04-09; 修回日期: 2025-12-28)

inappropriate selection of personnel in key posts, and insufficient recognition of the legal status and importance of quality agreements. It is recommended that MAHs engaged in commissioned production continuously enhance the competency of personnel in key posts, strengthen the dual mechanism of qualification and on-site audits of contract manufacturers, continuously improve the integration and fit of quality agreements, quality systems, and their actual implementation, and formulate a supervision and control strategy for the whole-process of commissioned production.

Key words: commissioned production; on-site inspection; marketing authorization holder; drug administration

2015年8月,国务院印发《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》(国发[2015]44号),提出开展药品上市许可持有人(MAH)制度试点。2019年12月1日,新修订的《中华人民共和国药品管理法》(以下简称《药品管理法》)开始在全国施行。MAH制度是新修订《药品管理法》的核心制度之一,将药品上市许可与生产许可分离管理,有利于药品研发机构和科研人员积极创制新药,有利于产业结构调整和资源配置,促进专业分工,提高产业集中度,避免重复投资和建设,其全面实施充分释放了药品监管改革的红利^[1]。随着MAH制度的全面实施,实践中出现了偏离制度初衷的情形,如无药品研发背景的纯销售公司涌入B证(代表委托生产的MAH^[2])队伍,受让一些临床价值低、同质化严重的药品批准文号;部分B证企业存在质量体系不健全,人员履职能力不足,缺乏药品生产质量管理实践经验,对受托生产企业全过程监督不到位,主体责任悬空等问题^[3-5]。上述背离初衷的药品委托生产情形,放大了药品合规和质量安全风险,引起了国家相关部门对药品委托生产风险的关注和重视。鉴于MAH制度实施的双面性,国家药品监督管理局(NMPA)从法规规范、市场准入、日常监管等方面相继发布了《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》(2022年第126号)、《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)、《药品上市许可持有人委托生产现场检查指南》(药监综药管[2023]81号)、《关于加强药品受托生产监督管理工作的公告》(2025年第134号)等文件,部分省级药品监督管理部门根据相应文件要求发布了实施细则^[6-7],结合监管实践从检查委托生产的MAH、检查受托生产企业等角度发布了各种检查指南^[8-9],旨在通过MAH、受托生产企业、药品监督管理部门等多方努力,共同有效控制委托生产领域的相关风险。本研究中结合自身参与检查工作实践,对安徽省近年来委托生产现场检查发现的缺陷项进行总结,分析问题产生的原因,从药品生产检查员的视角提出对策与建议,以期委托生产MAH全面提升人员履职和质量管理体系构建能力,有效监督委托生产检验全过程,全面有效履行药品质量安全主体责任,实现MAH制度实施的初衷。现报道如下。

1 检查缺陷分析

2022年至2025年的263家次药品委托生产现场检查的缺陷共1997项,将缺陷按机构与人员、MAH质量管理体系、对受托方的管理、体系衔接、质量协议、现场审核、责任赔偿、产品发运与召回、自检、其他等进行归类分析,发现缺陷主要聚焦于MAH质量管理体系(19.93%)、对受托方的管理(19.53%)、体系衔接(18.23%)、机构与人员(13.47%)、质量协议(11.62%)等。

机构与人员:发现缺陷269项(13.47%)。主要存在组织架构与职责不清晰;关键人员跨企业重复任职;人员资质不符合要求;关键人员履职能力不足;培训体系不完善;人员配备数量不足;关键人员变更频繁等问题。如无药物警戒部门,出现2个生产技术部;未明确药品研发管理、储运管理的职责;生产部、质量保证部有放行职责,生产负责人无批准并监督委托生产、无审核和批准产品工艺规程等文件的职责;生产、质量等部门关键人员与企业负责人存在职责交叉;企业负责人非企业全职人员;技术部负责人、技术专员、体系质量保证(QA)人员等均非企业全职人员;委托生产无菌制剂的质量负责人、生产负责人等关键人员无从事无菌制剂生产和质量管理的经验;工作经历中有个别经历与实际不符,且不符合《药品生产质量管理规范》(GMP)的相关要求,未接受与所生产产品相关的专业知识培训;唯一的QA无药学专业背景、无药品生产从业经历;配备的质量控制(QC)人员为会计电算化专业,且未从事过药品检测工作,不具备相应的履职能力;质量负责人只有生产中药制剂的经验,对委托生产的化学药品相关知识不熟悉;企业负责人对药品相关法规不熟悉,生产负责人对产品生产处方工艺不熟悉,质量授权人对岗位职责、放行要求理解不足,驻厂监督员等对岗位职责和产品不熟悉,药物警戒负责人和专员对药物警戒知识不熟悉;QA人员对生产工艺关键控制点和现场监控相关内容不熟悉;质量管理部目前有2人(含质量负责人),检查现场仅质量负责人在岗;多品种涉及多省份委托生产,质量管理部仅配备QA和QC各1人;1年内企业负责人变更3次,质量负责人/质量授权人变更2次,生产负责人变更1次,QA主管变更1次,QC主管变更1次。

MAH质量管理体系:发现缺陷398项(19.93%)。主要存在委托生产相关制度缺失;文件内容不完整或机

械套用A证(代表自行生产的MAH)模板;文件的审核未经相关部门确认;对物料供应商管理不规范;对委托生产品种的质量风险管理执行不到位等问题。如未制订委托生产过程指导和监督相关制度;未制订委托生产的物料采购、验收、取样、检验和放行管理规程;未制订印字包装材料及说明书的印刷、验收、使用和处理流程;未对委托生产的产品返工、重新加工或回收、重新包装等活动进行规定;未制订委托生产的药品留样、持续稳定性考察、变更控制、偏差管理、自检、产品质量回顾分析等管理制度;未制订双方质量信息沟通及处置管理规程;未制订委托生产的药品追溯、销售、储存、发运、召回等相关管理规程;未制订药品上市后风险管理计划、药品安全事件处置方案、药品变更研究、药品注册及再注册管理制度;未将委托生产协议、质量协议纳入文件体系管理;未建立季度风险分析机制;未制订受托生产企业年度审核计划;变更控制、偏差管理、纠正预防措施、留样、产品稳定性考察、年度报告、发运与召回、不合格品销毁等管理文件未包括委托生产相关内容;未建立对委托生产药品生产过程指导和监督的相关文件和相应记录;放行管理规程未根据质量协议约定进行修订;《物料供应商管理规程》未经物料部、生产技术部审核确认;部分物料未纳入供应商管理,合格供应商名单未按文件规定明确物料分级;未与供应商签订质量保证协议;未按要求对供应商实施现场审计;委托生产产品未进行中等变更备案即已上市放行,无具体的风险控制措施;季度风险分析、自检、对受托方发起的委托产品偏差、结果检验超标(OOS)调查的审核等流于形式,未有效识别、分析委托生产过程中可能的风险,也未制订相应控制措施。

对受托方的管理:发现缺陷390项(19.53%)。主要存在未规定驻厂人员资质、职责和监控内容,生产过程监控缺失;未将驻厂人员生产过程监控记录纳入批记录管理;对受托方相关文件、确认与验证材料审核不严;双方对物料相关约定不明确,对物料的相关约定与实际执行不相符;对受托方物料管理监督不严及检验过程监督不足等问题。如质量协议中规定在委托生产产品生产期间,委托方派驻QA和QC人员,对生产活动和检验活动进行指导和监督,但未建立驻厂QC工作职责管理文件;《生产过程质量监控记录表》中未记录监督的关键数据,只对是否监督进行打钩;批生产记录中未附印刷包装材料的实样、《成品、出厂上市放行审核表》;受托方《留样管理规定》规定的留样范围和数量与双方约定不一致,《变更控制管理规程》未规定委托生产过程中变更的处理程序,《验证管理规程》未对委托生产相关的验证情况进行规定;受托方受托生产品种繁多,设备确认参数未涵盖该受托生产品种,MAH未识

别;未明确需委托第三方检验机构检验的物料和检验项目;规定由MAH采购的物料,实际为受托方采购;超过复验期的物料未进行检验;受托方未按MAH的要求进行物料全项检验,但MAH授权的驻厂人员仍签字放行;受托方个别物料含量测定的平行样检验结果,1个在限度内、1个在限度外,但报告结果为符合要求,MAH未识别;委托生产产品稳定性考察多次出现OOS,MAH未参与调查、跟踪处理等。

体系衔接:发现缺陷364项(18.23%)。主要存在技术文件未有效对接;MAH未对分析方法验证方案和报告、工艺验证方案及报告、清洁验证方案及报告、共线生产风险评估报告等应双签的文件进行审核或审核流于形式;双方制订的物料合格供应商名单部分内容不一致,MAH未对受托方制订的受托品种物料合格供应商清单进行审核;质量信息沟通不畅,双方变更、偏差管理脱节,未按约定进行变更、偏差、OOS调查等沟通衔接等问题。如受托方制订的原料质量标准限度与MAH转移的质量标准限度不一致;受托生产企业提供的某工艺规程无起草人、审核人及批准人签名;未规定与委托生产企业间的文件、记录的传递方式;双方已传递的注册批件、工艺规程、质量标准等文件无传递记录,受托方发送给MAH审核的批生产、批检验记录未建立交接台账;MAH与受托方质量信息沟通未建立记录台账;受托方提供的共线生产风险评估报告明确受托产品与其他药品存在药物禁忌,但未明确风险控制措施,MAH未识别;质量协议约定受托方发起变更,应提前通知MAH,相关变更风险程度由MAH评估确定,变更实施前应经MAH审核批准,实际未通知也未经MAH审批;质量协议约定对于可能影响产品安全性、有效性和质量可控性的偏差和OOS,受托方应在规定日期内书面通知MAH,并自偏差或OOS发生之日起规定日期内完成调查,报MAH审核批准,但实际只在发起调查时告知,调查结果未报MAH,MAH也未跟踪关注。

质量协议:发现缺陷232项(11.62%)。主要存在未基于委托生产药品的特点和企业实际情况签订质量协议;未细化质量管理措施、机械套用质量协议模板等问题。如质量协议中出现“产品生产使用的物料采购由MAH/受托方负责”“质量协议约定的责任方负责物料放行”等内容;MAH文件规定“受托方将成品审核放行单及产品检验报告单原件寄至MAH质保部主管”,但质量协议无上述约定;质量协议未规定产品退货、不合格品销毁的责任方,未明确产品运输的责任方,未明确拟委托品种是否允许返工、重新加工和回收,未明确双方共线生产相关责任义务,未明确稳定性考察方案和报告须经MAH审核批准,未明确物料检验报告书、物料放行审核单等文件原件或复印件的移交或共享的时机与

方式,未明确MAH上市放行前需受托方提供的材料清单,未明确对受托方检验进行定期抽查的具体方式、频次等;质量协议对变更、偏差、质量回顾等就委托双方职责参照质量协议模板进行了规定,但双方的体系文件中对变更、偏差的分级、分类及对质量回顾的范围和要求均不同,与质量协议约定无法匹配。

现场审核:发现缺陷103项(5.16%)。主要存在未按《药品委托生产质量协议》规定频次对受托方进行现场审计;现场审计报告简单罗列受托方基本信息,疑似受托方撰写;连续几年的现场审计报告内容高度相似;审计报告未涵盖共线生产、物料管理等关键信息,无工艺验证、清洁验证、共线生产风险控制等内容,甚至审计组员未签字;未对审计后受托方缺陷的整改情况进行审核确认;现场审计无相关审核记录;现场审计报告中过多描述受托生产企业人员、厂房与设施、设备、检验设备仪器等基本情况,未突出受托方生产、检验等条件是否与委托生产产品相适应,未关注受托生产企业生产过程中照度、相对湿度等产品质量密切相关的控制要素;受托生产企业因中药、化学药共线生产导致产品交叉污染,且在依职责进行的GMP符合性检查中因存在检验图谱造假被综合判定为不符合要求,但MAH在对受托生产企业的定期审核合并有因审核报告中对上述问题一笔带过,未重点描述受托生产企业具体采取的防止交叉污染措施,未重点关注受托生产企业依职责GMP符合性检查不符合要求的具体整改等问题。

责任赔偿:发现缺陷70项(3.51%)。主要存在未制订委托生产责任赔偿制度;未明确赔偿程序;保险协议未约定有效期;未评估责任赔偿能力是否与产品风险、市场规模、人身损害赔偿标准等相匹配等问题。

产品发运与召回:发现缺陷56项(2.80%)。主要存在MAH流通环节质量管理要求不具体;未评估第三方运输机构运输药品的能力,未审核委托运输公司能否实现药品的运输条件,未确认运输条件与产品运输要求的适应性;委托生产的品种全过程追溯规定不明确,MAH文件中未明确MAH与受托方在药品追溯码从申请、下载、传递、建立关联性、上传等过程中的职责和具体流程;未验证召回系统有效性;模拟召回中未按规定将召回情况通报给质量授权人等问题。

自检:发现缺陷60项(3.00%)。主要存在未制订自检计划;自检结果未报告至企业高层管理人员;MAH自检未涵盖受托生产过程;MAH自检发现的缺陷在《自检记录》中未体现,同时自检内容缺少对药物警戒、质量协议等的检查;对于自检发现的问题,未根据文件规定填写《纠正措施处理单》《纠正和预防措施报告单》;受托方自检发现的有关受托品种缺陷未通报MAH;MAH未对受托方自检发现的涉及受托产品相关问题的报告进行

审核,未跟踪自检发现问题的整改等问题。

其他:发现缺陷55项(2.75%)。主要存在数据可靠性保证措施规定不明确,未明确不具有审计追踪功能的计算机化系统保证数据可靠性的具体措施,对保存红外光谱仪采集电子数据的系统D盘和E盘未采取有效保护措施,其中的数据可被重命名和删除;药物警戒工作存在不足,未收集完整的药物警戒记录和数据;退货管理不规范,退货产品处理未按约定或规定在MAH监督下执行;委托检验管理存在不足,未对第三方检验机构进行质量审计,未对委托检验记录或报告进行审核确认,未关注委托检验样品取样、送样等问题。

2 问题产生原因分析

2.1 委托生产质量体系搭建和衔接缺乏成熟经验借鉴^[10]

MAH制度在我国全面实施的时间尚短,委托生产的药品质量管理体系与自行生产的药品质量管理体系明显不同,完全参照A证企业搭建B证企业的质量管理体系,难以深入委托生产的药品质量管理体系的核心,不能满足监督受托方的要求。

2.2 对受托生产全过程指导和监督的质量管理意识薄弱^[11]

目前,申请B证或持有B证的MAH主体主要分为以下3种情况:1)无药品生产经验的研发机构;2)具有药品经营或其他销售背景的经营公司;3)药品生产企业。前2种MAH企业,存在对药品生产相关法规不熟悉、过度依赖受托生产企业、重销售轻质量、质量管理的认识及投入不足等问题;第3种MAH企业,可能在不了解委托品种或剂型关键质量属性和特点、未更新委托生产和自行生产不同模式的管理理念、难以实现有效质量管理等问题。如该企业主要生产中药制剂,委托生产的为化学药品;或主要生产口服制剂,委托生产的为无菌制剂等。

2.3 未从选择委托生产企业开始考虑双方体系衔接

部分委托生产MAH对受托生产企业的选择没有明确规定,可能只是正好获得了这家药品生产企业的信息,未进行详细的背景调查和现场审计,双方即开始合作^[12],后续又未梳理双方的质量体系异同点,并将变更控制、偏差处理等关键点细化于质量协议约定中,导致双方无法形成对委托产品的管理合力。

2.4 关键岗位人员选聘不合理

部分B证企业聘用的质量管理负责人、生产管理负责人、药物警戒负责人等关键岗位人员,在任职前无上述岗位经历,仅是药品生产企业的QA人员、工艺员等;有些关键人员可能是几十年前曾有过药品生产企业工作经历,对现行药品生产相关法规不熟悉,对委托生产产品的理解不够,质量管理能力薄弱。委托生产MAH培训体系不健全,且部分企业为降低人员成本,取得B证或通过MAH GMP符合性检查后即减员,导致人员变动较

频繁,部分岗位人员数量不足,增加了药品质量风险。

2.5 未充分认识质量协议的法律地位和重要性^[13]

NMPA发布了《药品委托生产质量协议模板(2020年版)》,旨在为MAH与受托生产企业签订药品委托生产质量协议提供蓝本,双方应结合实际情况进行调整。但部分委托生产双方对质量协议的认知不足,认为只是法规要求签订,照搬照抄质量协议模板。部分B证企业对委托生产过程中可能出现的实际问题、风险识别等预估不足,对委托产品相关法规要求和特点不熟悉,难以将质量保证的具体要求细化在质量协议中。实践过程中,受托生产企业往往处于相对强势地位,部分细化的质量协议约定内容形同虚设。

3 对策与建议

3.1 持续提升关键岗位人员履职能力

规范关键岗位人员配备:必须按相关规范要求配备企业负责人、质量管理负责人、生产管理负责人、质量授权人、药物警戒负责人等关键人员,重点评估聘用人员的法规认知更新度、持续履职精力、职业规划适配性,综合考察责任心、决策执行力、监督效能等胜任力要素,优先选聘具备长期发展潜力的中坚力量。应配备足够数量并具有适当资质的管理和操作人员,对于多产品涉及多家受托生产企业的,应重点评估每个人是否承担职责过多。可按品种设置质量授权人,明确各质量授权人的放行职责。

建立涵盖人员聘用、培训与考核的全周期管理制度,持续提升关键岗位人员履职能力:建议培训体系设计遵循分级分层原则,聚焦产品生命周期管理及委托生产监督等核心领域,重点关注技术转移、工艺验证及生产、检验过程中逐渐积累的生产经验和注意事项等产品知识的有效传递,通过法规模块化课程、实操演练、决策推演等形式,配套量化考核指标与年度能力评估机制,以持续提升关键人员在产品全生命周期中的决策和执行能力。对于驻厂监督员的培训、考核,应专项强化变更控制、偏差处理、质量协议约定事项的具体执行情况等过程监控能力。所有培训活动应形成符合ALCOA+原则[可归因性(attributable)、易读性(legible)、同步性(contemporaneous)、原始性(original)、准确性(accurate)、完整性(complete)、一致性(consistent)、持久性(enduring)、可用性(available)]的闭环档案,规避因人员能力滞后导致的委托生产质量风险,提升对委托生产和检验全过程监督的有效性,确保质量管理体系持续、稳健运行。B证企业建立高效的人员管理制度不仅关乎企业的合规运营,更是维护行业人才供应链韧性的关键举措。

3.2 强化受托生产企业资质审核与现场审核双机制^[14]

建立健全受托生产企业选择管理制度:应制订科

学、合理的受托生产企业选择流程,建立清晰、明确、可操作性强的执行规程,充分重视合作前的受托生产企业资质审核。建议明确评估委员会资质及组成、禁止合作情形(如重大失信记录)等,并通过多维度背景调查(涵盖受托生产企业资质、合规性、生产能力、技术水平、质量管理体系、信誉、口碑、不良信用记录、有效沟通、配合度、成本等方面)形成决策报告,具体实施可参考山东省、北京市等地出台的受托生产企业遴选指南和检查指南。

完善受托生产企业现场审核管理制度:审核管理应区分首次/定期/有因/专项审计类型。首次审计应是全面的审计,全面评估受托生产企业质量保证能力和风险管理能力,同时对双方质量体系进行差别分析,作为质量协议和体系衔接内容设计的重要依据。定期审计可结合季度风险分析、质量信息沟通交流等情况,在对受托生产企业执行质量协议约定情况全面审核的基础上,重点审核已识别风险点的防控措施,持续关注受托生产企业质量保证能力和风险管理能力。有因/专项审计的靶向和目标明确,应对这个“因”或“项”涉及的内容审核透彻,有效防控相关风险。现场审计应有审计计划、审计方案、审计记录、审计报告,应结合自身实际,对受托生产企业根据不同审核目的制订有针对性的审计方案。审计过程应聚焦产品专属风险(如光敏物料的照度控制、共线生产污染防控),严格核查厂房设施设备适配性、验证状态(如工艺验证、清洁验证)、质量协议执行一致性[如物料管理、偏差/纠正和预防措施(CAPA)追溯]、数据可靠性(ALCOA+原则)等重点内容。审计报告须揭示实质风险,并追踪缺陷整改,杜绝模板化描述。所有审核活动需形成闭环证据链,以便作为质量风险管理、定期风险评估及持续监督管理的核心依据。

3.3 持续提升质量协议、质量体系及其实际执行的融合度和契合度

建立健全质量协议管理制度:建立涵盖协议起草、跨部门审核(关键人员+专业岗参与)、协商审批的标准化规程,建议除规定企业负责人、质量管理负责人、生产管理负责人、质量授权人等关键人员应参与质量协议签订外,驻厂监督、QA、QC、物料、生产、确认与验证、合规审查等相关人员应参与质量协议相应内容的讨论和确认。

充分融合质量协议与质量体系:在设计质量协议具体的权责约定时,应充分考虑双方质量体系的差别,尽可能实现质量协议和质量体系的有机融合,可建立“主体标准操作规程+质量协议附件”的弹性文件架构,在通用管理规程中设置兜底条款(如“具体委托品种要求以质量协议为准”),将品种专属条款纳入协议附件管理,实现体系文件变更最小化。建议构建以质量

协议为核心的电子化品种档案系统,集成该品种全生命周期的数据链(涵盖工艺规程、批生产检验记录、验证/变更/偏差文档、稳定性考察、质量回顾分析、供应商档案、受托方审计报告等),通过结构化索引实现责任人员精准追溯与数据穿透管理。

不断优化质量协议具体内容,持续提升协议约定与实际执行的契合度:委托生产质量协议是委托生产MAH和受托生产企业的纲领性法律文件,其内容对双方具有法律约束力,除法规明确不能转移的义务和责任外,原则上双方均可自由协商。NMPA发布的质量协议模板未明确技术转移的内容,实际上技术转移是否充分可能直接影响产品质量。应基于产品特性及双方质量体系现状定制化设计及动态化更新质量协议,就委托生产的关键环节,如在技术转移、物料管理、变更控制、偏差处理、共线生产、委托监督机制、产品放行等核心条款上进一步作出具体约定,全方位精准研判可能存在的风险,将权责明确原则发散在每项具体约定中。可通过质量协议条款与内部标准操作规程的强制性映射实现体系自检,重点解决协议约定与执行文件的断层问题,不断提升质量协议约定内容与实际执行的契合度。

3.4 制订委托生产全过程监督控制策略

优化现有委托生产监督手段,实现各种手段效能最大化:1)文件和记录审核是最基本的监督手段,应建立覆盖物料-生产-检验-放行全链条的记录穿透审核制度。设计全面、系统的记录审核流程,建议采用计算机化系统实现变更、偏差、OOS等的实时审核,以及审核过程可追溯。2)驻厂监督是目前对委托生产和检验全过程监督的核心手段,须在质量协议中明确监督员权责。建议就每个委托生产品种制订分级监督计划(年度、季度、月度、周维度),构建模块化监督矩阵,覆盖物料、生产、储存、QA、QC五大模块,明确各模块具体执行人、责任人和监督人三重角色,并将污染控制核查、物料抽样等要求嵌入周期节点。驻厂监督需形成定期监督报告,提交管理层审核,作为季度风险分析的重要支撑材料,同步实施基于关键绩效指标(KPI)达成的绩效激励机制,驱动监督效能持续提升。3)持续加强信息沟通,发挥质量信息沟通机制的最大效能。质量协议中应明确质量信息沟通的范围、沟通人员名单和职责、沟通方式、沟通时限,由约定的联系人通过约定的联系方式传递信息,防止“多头管理”导致记录不全。信息沟通台账和关键记录应经委托生产产品直接负责的主管人员和其他责任人员审批,结合季度风险分析、定期质量交流等制度上传至企业高层、下达至一线员工,保证各群体间的信息对称、完整,避免技术信息的碎片化,真正做到及时、有效沟通^[15]。4)优化季度风险分析流程,防止流于形式。建议考虑风险分析的基础、变更情

况、风险大小等,评估、确定季度风险分析应涵盖的内容。可采用双轨化设计进行季度风险分析,即划分为固有部分、可变部分,固有部分为强制项,每次均需涵盖,如受托方生产管理、变更、偏差、检验、放行、质量投诉、不良反应监测等情况;可变部分则为动态扩展项,可根据实际情况进行增减,如质量回顾、自检等一般定期开展的内容只需纳入实际发生季度的风险分析。

充分整合现有委托生产监督手段,实现全过程监督合力:整合现场审计(含污染控制核查)、记录穿透审核、驻厂关键节点监控、质量信息沟通、定期风险分析等核心手段,建立基于风险的全生命周期委托监督体系,确保委托生产过程持续符合法规要求和质量协议约定。

不断创新和丰富监督方式,探索委托生产全过程信息化、可视化管理:构建风险导向型数字化模型,基于物料溯源、生产监控、放行追溯建立全周期数据链,从物料采购、验收、入库、检验、放行、储存到生产、检验、产品储存、放行、发运等的管理,从变更、偏差、OOS/超出趋势(OOT)、CAPA到产品质量回顾分析、自检、批生产检验记录等各种记录的审核,分析各环节可能存在的风险点,考虑信息化流程中委托双方应沟通的内容及B证企业应重点监测的环节,为有效实施信息化管理做好信息收集工作。信息化管理需分阶段验证迭代,建议在法规强制要求前完成基础架构部署与历史数据迁移,以规避合规转换期的风险。积极建立生产过程可视化管理,实现远程的全过程监督^[16]。

通过人、机、料、法、环、测等多维度分析,制订委托生产全过程监督控制策略:应基于产品特点和风险,自主识别和设计、动态管理对受托生产企业生产和检验全过程监督的形式和方法,不断创新和丰富监督手段,持续增强对委托生产和检验全过程监督的有效性。

4 结语

当前,我国对药品委托生产的监管进入了科学监管的新时代,在新形势下,国家对药品委托生产的监管必然会进一步从严,委托生产MAH应以高度的责任感、强烈的使命感、清醒的危机感,聚焦关键人员能力、质量保证体系、对受托生产全过程监督管理,牢固树立药品质量安全意识,确保关键人员的数量和资质与生产规模匹配,开展全方位精准化风险研判,积极探索委托生产全过程的监督策略,保障公众的用药安全和权益,促进医药行业健康发展,以更充分地发挥MAH制度设计的优势。

参考文献

- [1] 千长姣,程立,元延芳,等.我国药品上市许可持有人制度的实施现状及对策分析[J].药学研究,2024,43(5):449-454.
- [2] 谢金平,邵蓉.新修订《药品生产监督管理办法》解读:明晰各方主体责任,创新监督检查机制[J].中国医药工业杂志,2020,51(5):641-645.