药品上市许可持有人视角下欧盟质量受权人制度研究及对我国的启示

Research on Qualified Person System of European Union and Its Enlightenment to Our Country from MAH Perspective

杨伊凡，谢金平，邵　蓉*

（中国药科大学药品监管科学研究院，国家药品监督管理局药品监管创新与重点实验室，江苏南京 211198）

YANG Yifan, XIE Jinping, SHAO Rong*

(*NMPA Key Lab. for Drug Regulatory Innovation and Evaluation, Institute of Regulatory Science, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198*)

摘要：在药品上市许可持有人制度推行的背景下，质量受权人在保障药品质量安全方面发挥的作用越来越明显。文章通过研究欧盟质量受权人制度，重点剖析欧盟质量受权人声明文件的主要作用、质量受权人的转委托管理要求等关键问题，并阐述了我国上市许可持有人制度下质量受权人的管理现状及面临的挑战，以期通过细化资质要求、引入质量受权人声明、完善转授权规定和管理协议、构建质量受权人之间的联动沟通机制这 4 个方面，提高质量受权人的管理水平。

关键词：药品上市许可持有人；质量受权人；放行；转授权；委托生产

中图分类号：R95　　**文献标志码：**C　　**文章编号：**1001-8255(2024)02-0297-06

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.02.019

《中华人民共和国药品管理法》（2019 年修订）明确要全面实施药品上市许可持有人（Marketing Authorization Holder，MAH）制度，并将质量受权人（Qualified Person, QP）正式写入其中，规定药品上市许可持有人的质量受权人承担上市放行责任、药品生产企业的质量受权人承担出厂放行责任[1]。与此同时，《药品生产监督管理办法》规定质量受权人作为 MAH 和药品生产企业的关键人员，需在药品生产许可证正本上载明，作为登记事项进行管理。可见，随着相关法律法规的完善，质量受权人在把关产品放行、保障产品质量安全方面的重要性进一步凸显，对辅助 MAH 落实主体责任具有关键意义。

2022 年 12 月，国家药品监督管理局发布《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》，其中明确“质量受权人因故不在岗时，经企业法定代表人或者企业负责人批准后，可以将其职责临时转授其他质量受权人或者具有相关资质的人员”。但目前，我国质量受权人的管理要求和准入条件有待进一步细化，有关质量受权人转授权的实践经验和详细规定尚有不足，质量受权人的履职仍然存在挑战[2—3]。

欧盟作为最早实施质量受权人制度的地区，已形成了相对完备的针对委托生产、转授权的制度框架和管理细则[4]。本文分析了欧盟委托生产下放行管理要求、转授权管理等规定，为完善我国质量受权人管理制度提供一定的参考。

1　欧盟质量受权人的相关管理要求

1.1　质量受权人的资质及培训要求

欧盟 2001/83/EC 指令[5] 第四十九条，明确了质量受权人的专业背景及实践工作经验等资质要求，并在欧盟《人用与兽用药品生产质量管理规范》（Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use，GMP）指南附录 16 中指出，所有参与认证或批次确认的质量受权人必须详细了解其负责的步骤，并能够证明其在产品类型、生产工艺、技术进步和 GMP 变更方面接受了持续的培训。

各成员国则根据欧盟的统一指令进行了单独立法，针对质量受权人的资质要求和持续培训形成了差异化的规定。以德国为例，《德国药品法》第 14 节中按产品特点、风险程度细化了对质量受权人资

质的不同要求，并按照化学药品、血液制品、体内诊断试剂等进行了分类[6]。例如：对于负责血液制品和体内诊断试剂放行的质量受权人，区别于负责化学药品的质量受权人，要求需具有更长的实践时间和临床医学经验。另外，在持续培训方面，德国要求质量受权人在初次进行注册时提交后续培训计划；并要求质量受权人在入职后继续接受补充培训，每年至少参加 1 次关于 GMP 的课程、研讨会、会议或类似活动。

1.2 质量受权人的转授权管理要求

欧盟 GMP 附件 16 中明确，质量受权人的职责可以转委托给其他符合条件的质量受权人。生产企业可以授权 1 个或多个质量受权人，但需在生产许可证中注明“授权质量受权人”。若授权质量受权人委托其他质量受权人承担放行、批次认证等工作，这个过程就被称为转授权，被授权的质量受权人就被称为“委托质量受权人”。整个转授权的关键点在于所有的放行责任仍然由授权质量受权人承担，委托质量受权人仅替其完成委托范围内的工作，即授权不授责[7]。欧盟要求委托质量受权人必须与授权质量受权人具有相同的资质和经验，且授权质量受权人有义务确保委托质量受权人具有作为质量受权人所需的资质和能力，并进行了相应的培训。

1.3 质量受权人声明相关的管理要求

欧盟 EMA 在不同的监管程序中，会要求企业提供不同的质量受权人声明，代表质量受权人已按照欧盟 GMP 要求，对企业生产现场进行全面检查并认证通过。

目前，欧盟主要有 2 种质量受权人声明。①针对研究性医药产品（investigational medicinal products，IMP），EMA 要求提交临床研究申请时需要的声明，是确保 IMP 生产场地符合欧盟 GMP 要求；②针对生产场地 GMP 合规性，EMA 要求提交上市申请时出具的声明，是确保所有产品生产场地符合欧盟 GMP 要求。此外，包括初始原料制造商变更、生产企业关于活性物质、成品、进口批次、认证地点变更在内的上市许可申请或变更申请，都需要提交质量受权人声明。值得注意的是，IMP 声明必须由在欧盟境内注册的质量受权人签署并提供，以表明 IMP 的生产标准至少等同于欧盟 GMP 标准[8]。

从主要内容看，质量受权人声明中必须包括所有参与药品生产、包装的公司，以及负责稳定性和放行检测的实验室信息，内容如表 1 所示。

1.4 质量受权人放行的职责要求

按照欧盟 2001/83/EC 指令的管理规定，产品放行是质量受权人的主要职责。按照放行程序，需完成质量受权人认证或质量受权人确认的工作。质量受权人认证是质量受权人对成品进行的认证，质量受权人通过签字认证来表明该批次产品符合放行要求，这是药品上市放行所必须的；质量受权人确认则是用由质量受权人签字的说明文件，表明生产或测试已按照欧盟 GMP 和相关上市许可或临床研究授权、产品规格文件和（或）技术协议完成，主要用来确认药品中间体或某个生产阶段，可由质量受权人自行决定执行程度。具体来看，质量受权人在完成产品放行之前，需要进行生产测试、物料供应链审核、生产场地审核、原料及包装材料审核、

表 1　质量受权人声明模板的主要内容

Tab.1　Key Contents of the Qualified Person Declaration Template

章节	内容
第一部分 药品的生产场所	活性物质的名称；涉及原料药生产的生产场所名称和地址，所有场所地址都应注明，包括中间场所地址
第二部分 质量受权人声明对应的MAH	MAH地点、编号和生产情况
第三部分 声明依据	审核场地、审核员和审核日期，每个场所GMP定期符合性审查的结果；其他检查的补充信息
第四部分 质量受权人声明	签署人确为授权质量受权人，并对生产的GMP符合性负有具体责任；如果要求，应附上审核报告和与质量受权人声明相关的所有其他文件；签署人还须确认，审核均由质量受权人进行
第五部分 质量受权人签名	质量受权人的相关信息[名称、注册信息、制造和进口上市许可持有人(Manufacturing and Importation Authorization Holder，MIAH)名称和编号]；质量受权人签名

生产记录检查等主要任务[9]。

2 欧盟质量受权人制度的关键点剖析

2.1 质量受权人任职的考虑

欧盟的质量受权人往往具有较高的独立地位，欧盟各成员国则根据其主要管理目标，对质量受权人的任职要求和行政地位做细化规定。

法国注重质量受权人的独立履职，赋予了质量受权人较高的行政地位[10]。《公共健康法典》中明确，质量受权人只能在单个公司任职，由公司执行董事会或股东大会提名，并担任总裁、总经理、副首席执行官或联合管理合伙人的职务，但明确其一般不兼任质量控制、质量保证负责人。英国具有较为完备的质量受权人培训体系[11]，更关注发挥质量受权人的质量管理能力；在质量受权人操作规范中指出“质量控制负责人和质量受权人由同一人担任，是有助于提高质量的”，因此英国的质量受权人一般同时担任质量控制、质量保证负责人。

2.2 质量受权人声明的主要作用

从监管的角度来看，欧盟将质量受权人声明作为申请新药临床试验（Investigational New Drug，IND）和新药注册上市（New Drug Application，NDA）时需要提供的必要材料，实则是通过质量受权人声明加强了对境内外生产场地的监管。EMA要求质量受权人说明产品生产相关的合规信息，包括所有原料药生产场地的情况、生产记录等，相当于通过材料提交的方式，要求质量受权人对各个生产场地负责。涉及境外工厂的，质量受权人需对境内外所有场地均进行检查和确认，以控制生产风险。

从质量受权人履职的角度来看，声明模板中要求的审核报告、检验报告、技术协议等文件以及各场地的信息也能够为质量受权人提供履职的指导和依据。质量受权人可依照模板要求整理生产过程中各工厂、实验室的基本材料，对各个环节、场地进行监督和确认。

2.3 质量受权人转授权

在质量受权人转授权的实践中，委托质量受权人和授权质量受权人主要通过委托文件明确授权范围，通过共签放行文件来保障药品放行质量。

转授权期间，委托质量受权人可以代表授权质量受权人执行批认证和放行工作，但授权质量受权人需要确保委托质量受权人具有相应的资质和能力，并通过文件明确所有责任和风险均由授权质量受权人承担。将认证和放行转委托给委托质量受权人时，授权质量受权人必须共同签署所有放行文件、认证文件，并随机审查委托质量受权人执行的放行是否符合要求。除认证和放行外的其他工作，质量受权人可以委托给质量控制部门的相关人员，只需要保证不影响质量体系的有效运行，且接受委托的人员有经验、有能力完成被委托的工作即可，委托程度可由质量受权人自行决定。

2.4 委托生产下质量受权人之间的协作方式

欧盟GMP附录16中指出，产品在获得质量受权人认证之前，若其生产、进口、测试和贮存等阶段涉及的多个地点，执行成品认证的质量受权人必须确保所有必要步骤均在规定的药品质量体系下完成。而在委托生产或分段生产的情况下，可能涉及多个质量受权人。成品的质量受权人将会依据供应商的质量受权人确认文件来执行成品的放行[12]，并通过统一文件来明确履责方式。

具体而言，各个质量受权人之间应签订正式文件，文件中应包含以下几个要点。①详细说明任何偏差对该批次产品GMP和上市许可（Marketing Authorization，MA）要求的影响；②详细说明各质量受权人在进行质量审查时的责任；③详细说明各供应商的认证安排；④涉及活性物质和药品的所有供应链活动必须存有完整的文档；⑤要求各质量受权人均需进行质量受权人确认。

3 我国质量受权人管理制度的基本情况

3.1 我国质量受权人的管理规定

《中华人民共和国药品管理法（2019新修订）》首次在法律中明确质量受权人的职责要求，同时在罚则部分确立了处罚的基本原则，提高了对关键人员的管理要求。《药品生产监督管理办法（2020版）》则在《药品管理法》的基础上，细化了质量受权人在出厂放行和上市放行环节中的职责，明确了“双放行”的程序要求。《药品生产质量管理规范（2010

年版）》则对质量受权人的资质条件做了明确规定，指出“质量受权人应当至少具有药学或相关专业本科学历（或中级专业技术职称或执业药师资格），具有至少5年从事药品生产和质量管理的实践经验，从事过药品生产过程控制和质量检验工作。质量受权人应当具有必要的专业理论知识，并经过与产品放行有关的培训，方能独立履行其职责。”

此外，山东、湖北等省依据《药品管理法》《药品生产监督管理办法》的相关要求，出台了地方的质量受权人管理规定，为规范质量受权人权责做出了有益探索。以山东省为例，2020年11月，山东省药品监督管理局印发了《山东省药品质量受权人管理办法》，细化了质量受权人的管理责任，明确了质量受权人应具备的基本条件、权力及奖惩条款，并按照疫苗、血液制品、生物制品和生化药品、中药饮片、医用氧5类生产企业细化了质量受权人的管理要求。

3.2 我国质量受权人的管理现状

在资质及培训要求方面，我国对质量受权人的资质仅作了简单的原则性说明，对其应达到的实际操作水平、独立履行职责的能力等缺乏详细的评价标准；针对不同风险等级的产品，未形成差异化的资质要求，因此导致实践中各质量受权人工作的质量良莠不齐[13]。

此外，随着产业技术的发展、工艺的更新，部分质量受权人的能力已不能满足当前质量保障工作的需要。不少制药企业的质量受权人在满足资质要求进入岗位之后，并未接受继续教育，自身素质和工作水平停滞不前，已成为影响药品质量安全的重要因素之一。加之企业对质量受权人继续教育的重视程度不足，也制约了其履职能力的提高。

3.3 MAH制度下质量受权人管理面临的新挑战

在MAH制度实施以前，我国对于“放行”的定义都为出厂放行。生产企业的质量受权人执行的工作也都是为出厂放行，这部分管理职责是相对清晰的。但MAH制度实施以后，新增了上市放行的概念，却缺乏执行细则的指导，仅在《药品生产监督管理办法》中指出“药品上市许可持有人应当建立药品上市放行规程，对药品生产企业出厂放行的药品检验结果和放行文件进行审核，经质量受权人签字后方可上市放行。”因此，还需要在此基础上，细化MAH制度下质量受权人的责任要求，明确质量受权人执行上市放行的程序，与生产企业质量受权人之间有效衔接。

其次，随着MAH制度的推进，委托生产进一步放开，有条件的分段生产成为可能。《中华人民共和国药品管理法实施条例（修订草案征求意见稿）》中指出“对于生产工艺、设施设备有特殊要求的创新药，或者临床急需等药品，经国务院药品监督管理部门批准，可以分段生产。”故当药品生产过程涉及多个生产企业或多个生产场地时，各质量受权人如何进行协作，与持有人的质量受权人如何衔接等问题，仍需要进一步明确。

4 欧盟质量受权人制度对我国的启示

4.1 细化质量受权人的资质要求

不同类型的药品，其风险程度及工艺程序都有较大差别，对于工艺复杂、风险较高的产品，应对质量受权人资质进行分类规定和细化。建议在我国现有规定的基础上，通过规范性文件等方式，细化质量受权人的资质要求，并对不同风险级别和产品类别的质量受权人设置不同的资格准入条件。

具体来看，我国可针对3大类产品（化学药品、生物制品、中药制剂），从实践经验和相关学科背景的理论知识这2个角度出发。细化资质要求，针对血液制品、基因治疗等风险较高、质量影响因素较复杂的产品，除要求质量受权人具备相应的制药从业经验以外，还需具备一定的临床经验，并按照产品的风险等级对从业时间要求做出差异化规定。

4.2 引入质量受权人声明的管理方式

欧盟EMA将质量受权人声明作为一种监管工具，借助质量受权人对境内外场地的检查及合规性说明，来加强对境内外生产场地的监管，有利于整合监管资源。因此，建议我国引入质量受权人声明的管理方式，在提交生产许可证申请时，要求持有人提供质量受权人声明，作为资质审核的材料之一。

我国要求持有人具有三大责任能力：质量管理、

风险防控和责任赔偿。其中，质量管理能力要求持有人建立药品上市放行规程，对药品生产企业出厂放行的药品进行审核。在对MAH（B证许可持有人）的资质审核过程中，要求将质量受权人声明纳入申请资料，提升资质审核的规范性。具体来看，持有人在确定质量受权人后，后者应对所有涉及的生产场地进行检查和确认。若生产场地通过验收，则出具质量受权人声明；若存在缺陷，则需按要求对场地进行缺陷整改，直至符合要求后出具质量受权人声明。

4.3 完善转授权的管理要求

转授权管理属于质量受权人管理中的关键环节，完善转授权的管理要求，有利于落实质量管理责任，做好质量放行工作。企业内部人事调整、员工休假、因故不在岗等特殊情况，都可能涉及质量受权人的转授权问题。因此，建议在规范性文件中进一步明确转授权的管理要求。

首先，应明确“授权不授责”的基本原则，确保最终的放行责任由生产许可证上登记的质量受权人承担。进行转授权时，授权双方应建立正式的书面协议，约定授权范围、授权时限、授权事项。此外，质量受权人应审核被授权人的资质、工作经验，确保被授权人具备相应的工作能力，并针对具体生产工艺的要求、岗位职责对其进行培训，完成工作交接。

4.4 构建质量受权人之间的联动沟通机制

当出现委托生产、分段生产的情况时，欧盟主张以签订协议的方式，提前划定质量受权人的责任及承担方式，明确各生产场地质量受权人的职责要求。结合目前我国实施的“双放行”模式以及分段生产的探索现状，多个质量受权人之间应建立良好的联动沟通机制，确保沟通效率。

首先，涉及多生产场地的质量受权人，应通过正式文件明确各质量受权人的责任及权限，避免职责不清。如持有人质量受权人，应具有调阅和审计各场地生产、检验记录和质量控制文件的权限。其次，应具备相应的工作指导手册，明确工作流程。例如，持有人质量受权人在审核生产场地和评估质量体系时，应详细说明各方之间的协作方式和提交材料的基本流程、时限等。最后，质量受权人之间应建立有效的沟通渠道；通过定期汇报、偏差和风险研讨会议等方式进行工作衔接，加强质量受权人之间的日常沟通。持有人质量受权人则依据每个质量受权人提供的放行确认文件，进行最终审核和上市放行。

5 结语

MAH制度下落实质量管理责任，一方面离不开合理的组织架构，另一方面在委托生产、分段生产等情况下，离不开质量受权人在药品生产的质量管理与控制中发挥的重要作用。

因此，本文基于对欧洲质量受权人制度的分析，建议通过细化资质要求、引入质量受权人声明、完善转授权规定和管理协议、构建质量受权人之间的联动沟通机制4个方面，优化质量受权人管理，以期为我国质量受权人提升工作效率、协作水平和生产管理地位提供一定的参考，为我国健康卫生事业的发展做出贡献。

参考文献：

[1] 邵 蓉, 谢金平. 再谈我国国情下药品上市许可持有人制度[J]. 中国医药导刊, 2022, **24**(8): 735-739.

[2] 任笑红, 王晓艳, 隋雪峰, 等. 质量受权人群体工作现状调查研究[J]. 中国农村卫生事业管理, 2019, **39**(12): 879-882.

[3] 胡士高, 窦颖辉, 王 浩. 安徽省药品生产企业质量受权人结构现状调研分析[J]. 安徽卫生职业技术学院学报, 2020, **19**(1): 1-3.

[4] 褚淑贞, 何 平. 关于质量受权人注册制度的研究——基于我国MAH制度实施成效角度分析[J]. 经济研究导刊, 2017, (30): 192-193.

[5] European Parliament and Council. Directive 2001/83/EC of the European parliament and of the council of 6 November 2001 on the community code relating to medicinal products for human use [EB/OL]. (2004-11-28)[2022-03-24]. https://www. ema. europa. eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/directive-200183ec-european-parliament-and-council-6-november-2001-community-code-relating-medicinal-products-human-use_en. pdf.

[6] Paul-ehrlich-institut. English translation of the medicinal products act [EB/OL]. [2023-04-11]. https://www.pei.de/EN/service/legal-aspects/drug-law/drug-law-content.html.

[7] Danish Medicines Agency. Guidelines on requirements and expectations for the qualified person in a pharmaceutical company [EB/OL]. [2023-04-11]. https://laegemiddelstyrelsen.dk/en/licensing/company-authorisations-and-registrations/~/media/A524C592C7F64F41BF556D2F0664EC37.ashx.

[8] European Compliance Academy. New EU template for QP declaration (IMPs) [EB/OL]. [2023-04-27]. https://www.gmp-compliance.org/gmp-news/new-eu-template-for-qp-declaration-imps.

[9] EMA. EU GMP annex 16: certification by a qualified person and batch release [EB/OL]. [2022-09-28]. https://www.gmp-compliance.org/guidelines/gmp-guideline/eu-gmp-annex-16-certification-by-a-qualified-person-and-batch-release.

[10] AXEREGEL. Role and duties of the qualified person (QP) in France [EB/OL]. (2018-11-05) [2023-04-27]. https://www.axeregel.com/blog/8/role-and-duties-of-the-qualified-person-qp-in-france.

[11] Royal Pharmaceutical Society. Qualified persons involved in the manufacture of pharmaceuticals [EB/OL]. [2022-09-28]. https://www.rpharms.com/Portals/0/RPS%20document%20library/Qualified%20Person%20Documents/QP%20Study%20Guide%20Januray%202022.pdf?ver=DMWKW3EHFThfSoXIjXzvxA%3d%3d.

[12] SCHMITT W. The European qualified person - What's it all about? [EB/OL]. (2021-07-28) [2022-09-28]. https://www.mastercontrol.com/gxp-lifeline/the-european-qualified-person---what's-it-all-about.

[13] 梁玉清. 我国药品质量受权人准入制度的分析与完善 [J]. 中国食品药品监管, 2020, (8): 34-41.