监管视角下重庆市委托生产情形的药品上市许可持有人现状分析及对策建议

Current Situation and Countermeasures for Drug Marketing Authorization Holders Selecting Commissioned Production in Chongqing from a Regulatory Perspective

李　青，叶　静，徐茂婷，白小琼，邓　婷*
（重庆市药品技术审评查验中心，重庆 401120）

LI Qing, YE Jing, XU Maoting, BAI Xiaoqiong, DENG Ting*
(*Drug Technology Evaluation and Inspection Center, Chongqing 401120*)

摘要：随着药品上市许可持有人制度的深入，一定程度上促进了医药行业的研发，但同时也出现了监管难题。文章通过对重庆市委托生产情形的药品上市许可持有人现场检查报告的梳理，并通过问卷调研进行数据收集，进一步采用可视化分析手段直观反映重庆药品上市许可持有人现状和委托生产管理过程中存在的具体问题，归纳纯 B 证核发检查的缺陷分析和品种转让流程，期望为完善持有人管理制度、提升国家和省级两级部门的科学监管工作提供一定的参考。

关键词：药品上市许可持有人；MAH 制度；问卷调研；可视化分析

中图分类号：R95　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2025)02-0264-06

引用：李　青 , 叶　静 , 徐茂婷 , 等. 监管视角下重庆市委托生产情形的药品上市许可持有人现状分析及对策建议 [J]. 中国医药工业杂志 , 56(2): 264-269. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.02.017

1965 年 1 月 26 日，由欧洲经济共同体（European Economic Community，EEC）理事会颁布的 65/65/EEC 指令，首次提出药品上市许可持有人（Marketing Authorization Holder，MAH）[1] 一词。2004 年，欧盟药品注册法规（EC）No 726/2004 和指令 2004/27/EC 中明确，MAH 承担药品全生命周期管理的法律责任，完善了欧盟的 MAH 制度。美国《联邦食品药品化妆品法》（FD&CA）中虽无 MAH 一词，仅有申请人和申请持有人，但其承担的义务和责任与欧盟类似。2005 年 4 月，日本《药事法（修订版）》开始实施，改变了生产许可与上市许可的捆绑模式，首次引入 MAH 制度，实现了从“生产许可（或进口许可）”到“上市许可”的转变，体现了 MAH 在药品安全性、有效性和质量管控方面的重要职责。综上所述，国外 MAH 制度实施较早，相对成熟。

收稿日期：2024-04-19

作者简介：李　青（1982—），女，工程师，从事药品科学监管研究。

通信作者：邓　婷（1982—），女，副主任药师，从事药品审评、药品检查、医药产业发展政策的研究。

E-mail：89341655@qq.com

2023 年 10 月，NMPA 发布《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》，引起了广泛关注。文件严格规定了委托生产类型的 MAH（以下简称“纯 B 证企业”）的申办条件，且详细规定了特殊药品（无菌制剂、生化药品等）委托生产管理的人员资质、现场监督、风险控制等具体要求，旨在进一步落实纯 B 证企业委托生产药品质量安全的主体责任，保障药品全生命周期质量安全。由此可见，我国药品研发机构、纯 B 证药品生产企业以及受托生产企业等主体在 MAH 制度上的探索任重道远 [2—4]。

1　我国 MAH 实施概况

2020 年 1 月，国家药品监督管理局发布《药品生产监督管理办法（修订）》，细分了 MAH 在生产领域的职责，强化了主体责任 [5]。该文件结合 10 个试点城市经验，基于药品全生命周期进行风险评估，尤其是研发和委托生产关键环节，体现了近年来我国药品监管理念的更新 [6]。

2023 年 9 月，我国申请加入国际药品认证合作组织（Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme，

PIC/S），这对纯 B 证企业的监管无疑是新的挑战。截至 2023 年 12 月，全国纯 B 证持有人已达 978 家，其中，拥有数量位列前 3 的省份分别为江苏（108 家）、广东（109 家）和浙江（68 家），可见持证数量与政策利用活跃度与当地产业发展水平有关。

此外，MAH 制度实施后导致了药品批文大量转让。据报道[7]，2021 年 MAH 制度实施后至 2022 年上半年，全国共计有 2 426 个药品批文转让申请，2021 年 1 440 个，2022 年上半年 986 个。

2 研究方法

自 2020 年《药品管理法（修订版）》实施以来，重庆市共计 35 家企业获得纯 B 证企业资质。按企业规模（人数）分类：2 ～ 5 人，共计 6 家，占比 17.1%；6 ～ 10 人，共计 13 家，占比 37.14%；11 ～ 50 人，共计 13 家，占比 37.1%；50 ～ 200 人，共计 2 家，占比 5.7%。

各企业概况如下。①除 1 家企业外，均以本企业名义购买社保，且人数和企业人数基本吻合。②大多数为小微企业（≤ 10 人）。③普遍存在关键人员兼任情况。④企业中均设置药物警戒部门，其中有 2 家企业除药物警戒负责人外无药物警戒专员，多数企业配备 1 名药物警戒专员，药物警戒负责人多由质量负责人或质量保障（Quality Assurance，QA）人员兼任。⑤14 家企业无质量控制（Quality Control，QC）人员。35 家企业均未设置自己的 QC 实验室。⑥截至调研发起时，已有 15 家企业的关键人员或注册地址发生变更。

本研究于 2023 年 9 月 15 日至 9 月 23 日向重庆市纯 B 证企业发放《重庆市药品 MAH 委托生产情形调研问卷》35 份，通过定性、定量指标进行问卷调研，内容涵盖企业基本信息、机构与人员设置、质量保证体系、责任赔偿、意见与建议等内容，回收有效问卷 35 份。随后对重庆市 B 证 MAH 生产许可检查缺陷进行了汇总、分析，总结了目前 B 证 MAH 质量体系上存在的问题，以期为国家相关药品监管部门提供一定的参考。

3 研究结果

3.1 纯 B 证企业类型

纯 B 证企业一般有隶属于同一集团（公司）、互为关联企业、投资入股、商业合作等关联。重庆纯 B 证企业的类型如图 1 所示。其中，由具备生产经验的医药集团建立的纯 B 证企业数量最多，占比 37.1%；由药品经营企业成立的纯 B 证企业次之，占比 31.4%；其余为由药品研发企业申报成立的纯 B 证企业和新建的纯 B 证企业。

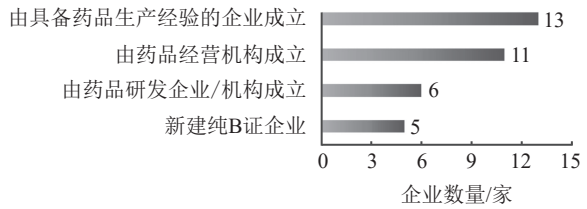


图 1 纯 B 证企业的类型

Fig.1 Enterprise Types of the B Certificate Holders

3.2 委托生产品种概况

MAH 制度的实施使得药品委托生产迅速成为行业新常态。本次调研中，委托生产包括拟委托生产、已委托生产等情形，涉及品种达 176 个，如图 2 所示。

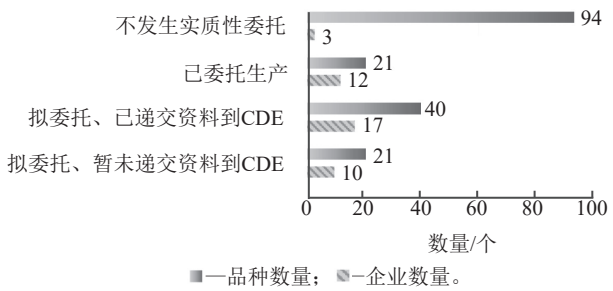


图 2 纯 B 证企业委托生产的品种

Fig.2 Commissioned Production Varieties of the B Certificate Holders

由图 2 可知，明确表示不发生实质性委托，仅用于持有人转让的企业有 3 家，涉及品种 94 个，用于保住“僵尸文号”，但这并不是政策支持的本意。有 12 家企业已进行委托生产，生产品种达 21 个，其中 19 个品种已经完成了多批生产和销售。值得注意的是，有 4 家企业已委托（拟委托）生产国家带

量采购药品，共涉及品种 9 个。

另外，对于已委托生产的品种，12 家企业因受托方产能不足、产品供货不稳定、委托加工费用高、产能逐步向本地转移等原因，有意向增加或变更受托生产企业。

3.3 委托生产过程的质量监督和控制

MAH 制度强调持有人应建立药品全生命周期质量保证体系，尤其强调对受托企业的监督和管理，切实保证药品质量[8]。调研结果显示，委托生产过程中持有人通过现场监督、文件审查、观看监控、定期审计或相结合的方式对受托方的生产进行监管。其中，向受托生产企业派驻人员长期进行现场监督的纯 B 证企业有 10 家；每半年监督 1 次的有 6 家；每季度 1 次以上或每年监督 1 次的各 3 家；无定期监督和核查的有 7 家。

持有人必须与受托生产企业签订质量协议，并详细规定双方的质量责任[9—11]。本此问卷中设置了质量协议中重点关注问题，包括双方质量协议的签订时间、双方质量责任的约定、质量责任的履行等。

调研发现，多数（30 家）企业委受托双方质量协议签订时间均在受托产品商业批次工艺验证前。双方质量协议中均明确了委托方对受托方生产条件和生产能力的评估，明确了受托方应完成共线风险分析并采取相应的共线控制措施，并按 GMP 要求开展受托产品的生产。半数以上（24 家）企业通过质量协议，明确约定由受托方承担物料采购、验收、取样、留样、检验、放行等责任，且已发生委托生产的企业基本由受托方保存文件原件，定期移交电子版或复印件到委托生产企业。有 9 家企业在质量协议中约定由委托方负责物料采购，其余事项由受托方负责。

其中，有 1 家企业的委托生产品种发生过质量问题，在 GMP 符合性检查过程中发现硬度超出控制范围和成品溶出度不合格，受托企业和持有人后续进行了偏差调查，相应批次产品作报废处理，并针对原因制定了预防控制措施。

受托产品的清洁方法验证、残留限度的检测和分析等，均由受托方进行设计和确认，委托方仅进行审核。大部分产品的共线风险分析均由受托方进行分析评估，委托方仅对相应文件进行审核批准，仅有 1 家纯 B 证企业自行开展了共线生产风险评估。受托产品变更，可由委托方或受托方发起，但审批人均为委托方。受托产品的偏差，均由受托方进行调查，委托方对受托方调查结果进行审批。

关于委托生产药品的储存和运输，10 家纯 B 证企业自行负责，18 家纯 B 证企业约定由受托生产企业负责，2 家纯 B 证企业委托经营企业负责，另外还有委托第三方等情形。上述情形均通过质量协议明确约定应由双方承担的责任和义务，明确能随时调阅或检查由受托生产企业保存的的生产、检验和发运记录及样品，确保出现质量投诉、怀疑质量缺陷或召回时能够方便地查阅和追溯所有与评价产品质量相关的记录。

3.4 MAH 责任赔偿能力

MAH 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，实行赔偿首负责任制。MAH 制度下主要存在 3 种体现 MAH 责任承担能力的模式，即公司资本（资产）、担保和保险。调研发现，重庆纯 B 证企业中仅有 2 家分品种购买了商业保险，有 4 家企业有意愿为风险较高的品种购买保险，82.3%的企业均选择不购买保险，具体如图 3 所示。

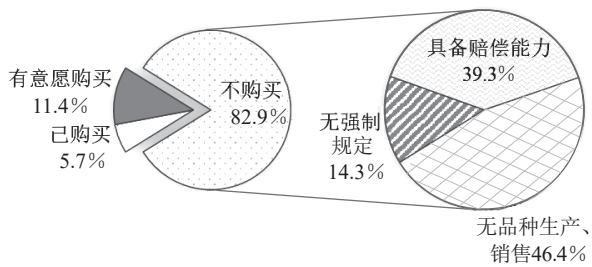


图 3　纯 B 证企业保险购买情况

Fig.3　Insurance Purchase Status of the B Certificate Holders

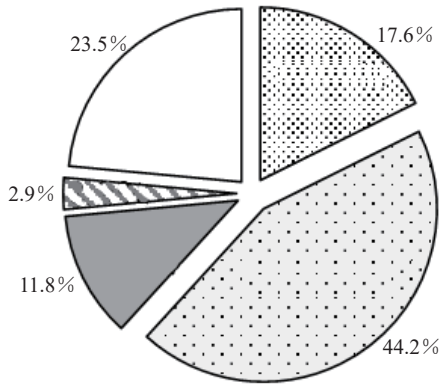
持有人作为服务购买方希望能结合具体 MAH 情况以及产品注册分类、治疗领域、不良反应严重程度和发生概率、使用风险情况等精细化设计保险条款，但往往事与愿违。另外，在认为自身具备赔偿能力的企业中，净资产低于 1 000 万的企业数量占比 9.1%，净资产 1 000 万～3 000 万企业占比 45.5%；

净资产高于 3 000 万的企业占比 36.4%，其中有 2 家净资产超过 9 亿，另外 1 家企业认为有集团兜底，未提供该集团资产情况。

4 新政实施落地情况

本次针对部分新政的执行情况一并进行了调研，例如风险研判的频率、受托企业是否会主动或定期与持有人沟通变更评估及偏差等质量风险内容、纯 B 证企业负责人是否定期听取质量工作和风险情况汇报、委托生产产品的追溯管理方式等。

18 家企业认为应当每季度进行 1 次风险研判，并为风险制定纠正和预防性措施。35 家企业均表示受托生产企业会主动与持有人沟通变更评估等质量风险内容。质量管理负责人工作汇报的频率如图 4 所示。多数企业开展相应工作的频率为每季度 1 次。



▨—每月不少于 1 次；▨—每季度 1 次；■—半年 1 次；▧—每年 1 次或更少；□—不定期。

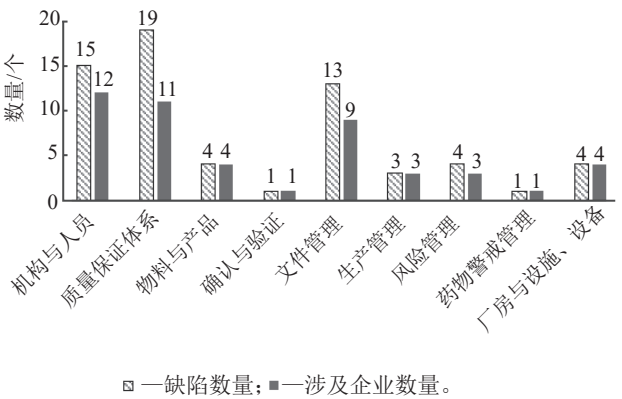
图 4 质量管理负责人工作汇报频率

Fig.4 Work Reporting Frequencies of the Quality Directors

在药品追溯管理方面，7 家企业配备了信息化系统，主要为追溯码管理平台；18 家企业未配备信息化系统；9 家企业拟建设信息化系统，但需要考虑投入成本。新政提及的信息化追溯平台不仅对成品流通进行管理，更希望在物料、检验、生产等环节实现信息化控制，目前尚无持有人对产品生产全过程建立追溯系统。

4.1 纯 B 证核发检查的缺陷分析

2021 年 6 月，重庆市药品监督管理局印发了《重庆市药品上市许可持有人（委托生产情形）检查要点（试行）》。截至 2023 年 9 月，核发 35 家纯 B 证企业许可证时，发现缺陷共计 64 条，具体如图 5 所示。



▨—缺陷数量；■—涉及企业数量。

图 5 纯 B 证核发检查的缺陷分析

Fig.5 Defect Analysis of the B Certificate Holders during Inspection

缺陷数量居前 3 的情况如下。①质量保证体系方面的缺陷共计 19 项，涉及企业有 11 家；②机构与人员方面的缺陷共计 15 项，涉及企业 12 家；③文件管理方面的缺陷共计 13 项，涉及企业 9 家。从监管的角度分析缺陷内容，主要存在质量保证体系文件缺失、质量协议内容有缺失、持有人监督管理力度不够、受托方对持有人质量管理体系的遵从性不足、责任赔偿能力证明不足，药物警戒人员未按要求配备、共线生产风险评估不充分、供应商管理未按要求执行、持有人关键人员履历证明不清晰等问题。2023 年 10 月，NMPA 印发《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》，进一步加强对上市许可持有人的管理工作。

4.2 品种转让

MAH 制度带来的最大影响是药品批准文号的转让[12—13]，尤其是常年未生产品种的批文。在持有人制度下，原有生产企业不能找到市场机会的老文号品种被盘活；这些老文号品种似乎找到了更为合适的市场发展空间，开始活跃地向纯 B 证企业转让或向其他同类型发展较好的生产企业转让。具体转让审批路径如图 6 所示。

当产品生产场地发生实质改变时，企业有 2 种路径可完成持有人变更；但实际操作中，企业更愿意采用“CDE+ 省局”的方式来完成相关审批，具体流程如下。企业先向 CDE 承诺产品持有人转让后原生产场地不发生变更，当 CDE 完成持有人变更审批后，企业再向省局申请增加产品生产场地，由省局按照产品生产场地变更进行审评和审批。从企业的申报策略来考虑，在省级部门完成场地变更是较省时的流程。

5　讨论

5.1　持有人质量管理体系方面仍有不足

纯 B 证企业在质量管理体系方面存在以下问题。①关键人员的履职能力不足。关键人员履历更多是形式上的满足，不一定具备药品生产质量体系管理的能力。②未从产品本身可能面临的风险出发进行管理，与法规实际要求的管理思维存在较大差距。产品偏差管理、变更管理、产品各种风险评估和验证等，一般通过质量协议要求受托方进行相关工作，委托方进行审批，但现实中由于纯 B 证企业的履职能力、对产品的了解程度有限，仅在意是否满足法规要求的形式审批。③委托方和受托方在偏差、变更、放行等事项中的资料传递可追溯性不强，且多以纸质复印件邮寄或邮件等方式传输，导致审批单与相应审批资料内容的相关性无法确定等问题。④部分持有人承担责任赔偿能力较弱。

5.2　委托生产事项行政审批中的监管衔接和执行标准差异

在药品批准文号持有人变更或生产场地变更中，涉及国家级部门的持有人转让审批，省级部门的生产许可核发、生产场地变更注册审评和符合性检查等事项，存在执行标准有差异、跨区域委托生产监管事项衔接不清晰等问题[14—16]。例如，“同意受托生产意见”以及产品场地变更后上市前 GMP 符合性检查，某些省市以受托企业相关生产线是否通过 GMP 符合性检查为主要依据，某些省市则以该受托产品是否通过 GMP 符合性检查为主要依据，因缺乏审评和检查沟通协调机制，导致：①涉及品种本身的中等或重大变更可能会被忽略；②对于久未生产、待恢复生产品种，上市许可持有人转移批件标注上市前完成符合性检查，忽略了产品为“待恢复生产”身份；③发生持有人跨省转移后，恢复生产实施主体未明确等问题。

5.3　药品研发企业未成为 MAH 制度的真正主力军

各省市均发现药品研发单位并未做纯 B 证企业。受让方除 MAH 制度前的药品生产企业（A 证外），多数是申请纯 B 证的药品经营企业。研发公司将研发资料、注册资料和受托生产相关资料转让给持有人，产品技术直接转移至持有人指定的受托生产企

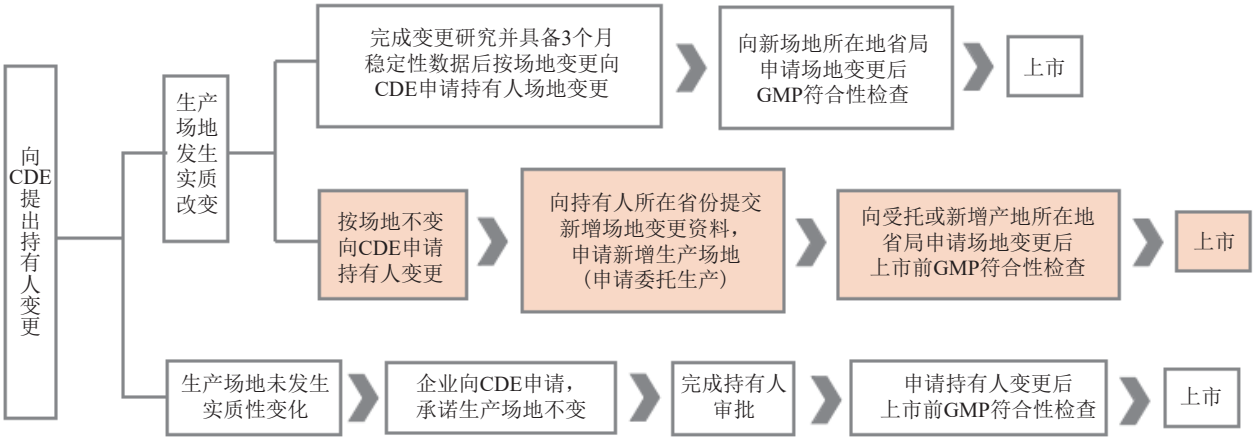


图 6　药品批准文号转让示意图

Fig.6　Schematic Diagram of Transfer of Drug Approval Number

业，或数据稍微改动后转让给不同持有人。

6 建议

MAH 应强化履行药品质量安全主体责任的内生动力，建设资质合格的团队，持续提升质量管理能力，对药品生命周期中的风险点进行有效识别，积极主动地与药品监管部门保持良好沟通，切实落实好主体责任。同时，应加强与受托方的质量审批、沟通，并应将沟通纳入质量管理体系文件，保障质量管理体系涉及的文件、记录均可有效追溯。

受托生产企业应提升生产管理水平，履行质量保障责任，切实做好向持有人的汇报与审批，持续关注持有人所在省市的药品监管动态，并开展与品种相关的内审。

监管机构应构建全国药监统一格局，从国家层面建立沟通机制和流程，进一步明确持有人和受托生产监管的责任归属。从审批层面控制产品工艺跨省委托（场地跨省转移）等重大变更风险，以产品为主线统一不同行政审批事项的职能方，统一行政审批查验的标准。

企业对相关政策法规和管理文件的解读需求较多，建议药监部门定期组织培训和交流，加快建设政企交流渠道。收集企业面临的现实问题，组织相应政策解读和法规理解培训，对特殊情形进行充分沟通、解决。涉及跨区域委托的情形，企业多数仅变更持有人而受托生产企业不变，且生产线均通过 GMP 符合性检查等，建议可免除现场符合性检查。

参考文献：

[1] 王小明 , 谭跃浪 , 蒋珍奇 . 我国药品上市许可持有人制度变迁及建议 [J]. 应用技术学报 , 2021, **21**(3): 220-224.

[2] 朱佳娴 , 施绿燕 , 颛孙燕 , 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.

[3] 邵蓉谢 , 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.

[4] 董 阳 . 药品上市许可持有人制度改革的政策分析——以上海市试点经验为例 [J]. 中国食品药品监管 , 2019, (1): 32-36.

[5] 中华人民共和国国务院 . 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——2018 年 10 月 22 日在第十三届全国人民代表大会常务委员会第六次会议上 [J]. 中华人民共和国全国人民代表大会常务委员会公报 , 2018, (6): 935-940.

[6] 李润生 . 论药品上市许可持有人的法律规制—以新《药品管理法》为视角 [J]. 中国卫生法制 , 2022, **30**(5): 48-53.

[7] 经济观察报 . MAH 制度试行至今已六年对于行业带来哪些影响 . (2022-7-26) [2023-12-25]. https://baijiahao.baidu.com/s?id=1739423713799798058&wfr=spider&for=pc.

[8] 何道慧 . 浅析药品上市许可持有人制度试点对我国医药行业的政策影响 [J]. 北方药学 , 2017, **14**(6): 150-151.

[9] 徐大丽 , 章文霞 . 上市许可持有人制度实施以来我国药品监管现状探究 [J]. 中国药事 , 2023, **37**(8): 857-863.

[10] 赵华婷 , 颜建周 , 邵 蓉 . 药品上市许可持有人制度与现行制度的衔接问题探讨 [J]. 中国医药工业杂志 , 2018, **49**(11): 1615-1623.

[11] 张 蕴 , 陈霄宇 , 金 鑫 . 探究我国药品上市许可持有人制度实施风险及完善建议 [J]. 中国处方药 , 2021, **19**(3): 27-29.

[12] 赵 静 . 基于药品缺陷的药品上市许可持有人风险控制和转移机制研究 [J]. 中国药房 , 2021, **32**(3): 261-267.

[13] 王广平 , 魏晓菲 , 徐菊萍 . 药物警戒制度中个例安全性报告 (ICSR) 递交质量保证要点分析 [J]. 中国医药导刊 , 2021, **23**(10): 795-800.

[14] 颛孙燕 . 药品上市许可持有人制度下委托生产的监管策略探讨 [J]. 上海医药 , 2018, **39**(13): 48-51.

[15] 潘枭颖 , 茅宁莹 . 药品上市许可持有人委托生产的质量风险辨析及对策研究—基于利益相关者视角 [J]. 中国新药杂志 , 2019, **28**(24): 2926-2932.

[16] 赵丽君 . MAH 制度下药品委托生产的质量风险隐患和对策研究 [J]. 中文科技期刊数据库（引文版）医药卫生 , 2022, (2): 166-169.