利益相关者视角下我国生物制品分段生产政策实施难点探究

Exploration of Difficulties in the Implementation of Segmented Production Policy of Biological Products in China from the Perspective of Stakeholders

元 潇，梁 毅*

（中国药科大学国际医药商学院，江苏南京 211198）

YUAN Xiao, LIANG Yi*

(*School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198*)

摘要：文章梳理了《生物制品分段式生产试点工作方案》和《生物制品分段生产现场检查指南》2 份政策文件，解读其关注重点，从利益相关者视角探究分段式生产的实施难点。结合生物制品分段式生产在实施中可能存在的问题，提出了相关建议，以期解决药品上市许可持有人和委托生产企业之间的质量管理、责任划分、沟通机制等问题，促进生物医药产业发展，提高生物制品生产效率，实现产研分离。

关键词：生物制品分段式生产；委托生产；政策研究

中图分类号：R95 **文献标志码：**A **文章编号：**1001-8255(2025)11-1475-05

引用：元 潇，梁 毅. 利益相关者视角下我国生物制品分段生产政策实施难点探究 [J]. 中国医药工业杂志, 2025, **56**(11): 1475-1479. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.11.016

随着药品上市许可持有人制度的实施，药品上市许可和生产许可逐渐解绑，我国药品委托生产也逐步放开，分段生产受到越来越多的关注。目前，生物制品分段生产已在国际实践中得到运用，可促进分工专业化以及资源合理利用，避免对生产设施的重复投入，有利于企业灵活布局供应链，加速国外创新产品的境内上市等。

我国药品监督管理部门为提高生物制品生产效率，促进生物制品行业的发展，发布了生物制品分段生产相关的政策文件，促进生物制品分段式生产。顾瑶华等[1]介绍了美国、欧盟、日本、巴西对药品上市许可持有人关于委托生产和生物制品生产的法规要求，深入探究了生物制品分段生产的实践案例，并探讨了我国实施生物制品分段生产存在的困境，对我国实施生物制品分段式生产提出了一定的建议。

本文通过分析解读关于生物制品分段式生产的政策文件，总结当前分段式生产质量管理的风险，基于利益相关者理论，从药品上市许可持有人、委托生产企业、药品监督管理部门 3 个维度，对分段式生产过程中可能出现的问题进行原因分析，提出适合我国国情的解决办法，以期为进一步推行生物制品分段式生产提供参考。

1 生物制品分段式生产试点工作政策解读

2024 年，NMPA 出台了《生物制品分段式生产试点工作方案》[2]（以下简称“《方案》”）和《生物制品分段生产现场检查指南》[3]（以下简称“《指南》”）。

1.1 《方案》解读

1.1.1 试点企业要求

《方案》对药品上市许可持有人和相关委托生产企业均提出了一定要求。具有特定生物制品品种的试点企业的药品上市许可持有人，应当具备试点品种的自主研发、质量管理、风险防控和责任赔偿能力。参加试点工作的委托生产企业则应当具备完善的药品质量保证体系，具有 3 年以上生物制品商业化生产经验。药品上市许可持有人及分段生产相关委托生产企业，应当执行统一的质量管理体系。

1.1.2 试点企业应尽的责任和义务

《方案》主要从质量管理要求、驻厂监督、责任

收稿日期：2025-05-14

作者简介：元 潇，硕士研究生，专业方向：医药政策与法规。

通信作者：梁 毅，教授，从事药品国内外注册、药品质量管理(GMP、GSP、GLP) 与监督的研究。

赔偿制度 3 个方面进行了相关规定。本研究根据合作分段生产的时间线进行总结。

①在合作分段生产前，参加试点工作的药品上市许可持有人及委托生产企业，应当建立健全的质量管理体系，覆盖从研发、生产、检验到上市后监测的全过程，确保试点品种的质量安全，并配备与生产规模相匹配的质量管理和生产管理人员。

②在合作分段生产过程中，药品上市许可持有人应派遣至少 2 名熟悉产品生产工艺及药品生产质量管理规范要求的技术人员驻厂，指导并监督委托生产企业，确保双方质量管理体系的标准统一、有效衔接。

③在合作分段生产后，为保证合作的顺利进行，药品上市许可持有人应建立完善的责任赔偿管理制度，并确保其赔偿能力与试点品种的风险程度、市场规模及潜在的消费者损害赔偿标准相适应。另外，疫苗类产品还应符合相关的法规要求。

1.1.3 试点的监管和保障措施

《方案》要求：试点品种申请人按照《药品注册管理办法》等关于申报上市许可、上市后变更申请的相关要求提交证明性文件；省级药监部门应当严格落实试点品种上市后监管的属地监管责任。各相关单位应协调促进生物制品分段式生产的顺利进行。

1.2 《指南》解读

针对分段式生产生物制品部分生产工艺现场检查，《指南》从质量管理体系和分段生产管理 2 个方面，对可能出现的问题进行了详细指导，具体如图 1 所示。

在质量管理体系检查时，应注重质量风险管理、质量控制、质量协议、信息沟通机制、放行、组织机构和人员 6 个方面；分段式生产管理则应注重生产管理、产品转移管理和技术转移 3 个方面。

1.2.1 质量管理体系检查

质量管理体系检查中的内容，除常规药品质量管理体系的检查内容（“质量风险管理”“质量控制”“产品放行”“组织机构和人员”）之外，还包括因分段式生产的特殊性而额外增加的质量管理体系检查内容，即“质量协议”和“信息沟通机制”。

因此，为保障生物制品分段式生产顺利进行，除了各委托企业应具备一致的质量管理体系以外，即在生产过程中严格按照质量风险和质量控制理论进行产品生产和放行，配备与生产相适应的组织机构和人员，还应当建立生产过程中处理问题的信息沟通机制、明确各委托企业需要承担的责任。其中，

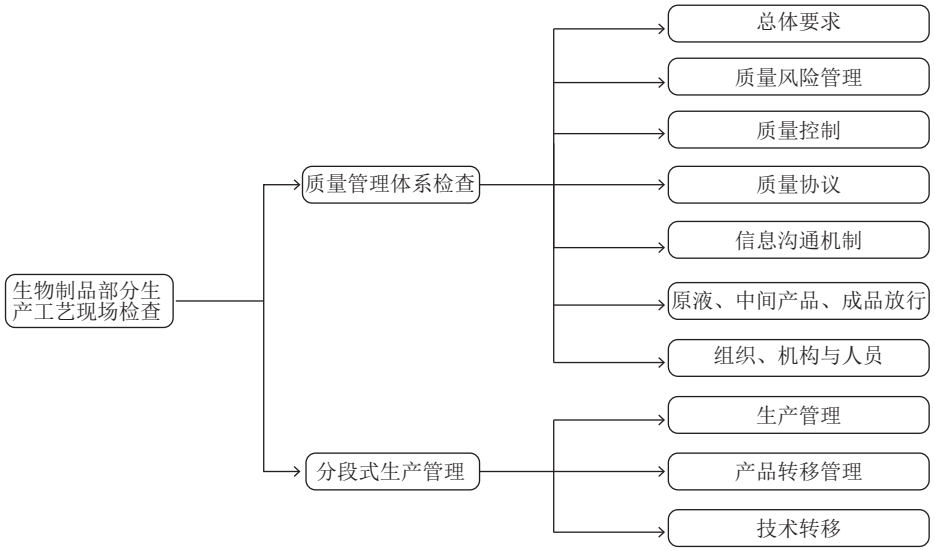


图 1　生物制品分段式生产现场检查指南内容图解

Fig.1　Visual Guide to the Guidelines for On-site Inspection of Segmented Production of Biological Products

信息沟通机制应实现产品生产全过程信息可追溯以及信息共享。

1.2.2 分段式生产管理

分段式生产管理中的内容分为：常规药品生产管理内容（即“生产管理”和“技术转移管理”）和因分段式生产的特殊性而额外增加的药品生产管理的内容（即“产品转移管理”）。

生物制品中所含的活性成分对温度敏感，大多需要低温贮存和运输，因此其贮存和运输管理应符合药品流通和运输的相关技术要求，原液、中间产品和成品等的转移过程也均需对贮存和运输条件进行严格控制。转移过程均需根据产品贮存运输要求，采用经过验证的包装容器和运输设施设备。

2 利益相关者

利益相关者是指受组织决策和行动影响的组织外部环境中所有的相关者。近年来，逐渐有学者把利益相关者理论应用到我国的医药政策分析研究中[4—5]。在药物政策分析过程中，利益相关者是指与药物政策制定及其实施相互影响的群体，因政策不同而存在利益差异。

生物制品的研发、生产、流通、经营和使用涉及诸多环节，本研究主要针对可直接影响药品分段式生产的利益相关者，将其分为内部利益相关者和外部利益相关者 2 大类。内部利益相关者包括委托企业、药品上市许可持有人；外部利益相关者主要是药品监督管理部门、地方政府[6]。

3 生物制品分段式生产实施难点

3.1 委托企业质量控制难度加大

3.1.1 质量管理体系一致性风险

不同生物制品对质量管理体系的要求差距较大。因此，不同生物制品委托企业之间的质量管理体系未必相同。生物制品分段式生产如何保证原料液委托厂家和制剂委托厂家具有一致的质量管理体系，从而使分段式生产过程中的原液和制剂始终在同一质量管理体系的要求下生产，需要在试点中不断探索。

3.1.2 产品运输质量风险

生物制品所含活性成分对温度敏感，除另有规定外，一般需要冷链运输，且在运输全过程中，制品温度要始终保持 2 ～ 8 ℃。因此，运输路径和冷链运输设备、设施均需经过验证。

生物制品分段式生产，除了终端的制剂运输之外，还增加了原液和中间产品的包装和运输，引入了更多风险。因此，分段式生产企业之间应有稳定的生物制品运输程序。

3.2 药品上市许可持有人监管力量不足

3.2.1 药品上市许可持有人不具备完整的监管体系

我国药品上市许可持有人的总体风险意识和管理水平与国外经验丰富的药品上市许可持有人相比，还存在一定的差距。我国药品上市许可持有人的管理团队，多为研发或销售人员，对生产环节质量的控制能力和意识有待加强[7]。其监管能力不足主要体现在质量管理能力和意识薄弱、质量管理体系不完善、委托方质量管理主体地位弱势、委托双方质量管理衔接困难等方面。

分段式生产极其考验药品上市许可持有人对药品生产各个环节的人力、物力的整体把控和药品放行的能力。只有提高药品上市许可持有人的监管能力，使其充分发挥药品质量监管作用，才能够保证药品全生命周期的安全、稳定[8]。

3.2.2 上市许可持有人和委托生产企业责任划分不清晰

生物制品常规检测项目包括无菌试验 / 微生物限度、内毒素测定、容器容积、含量均匀度和颗粒物检查等[9]。自 2015 年以来，我国生物制品无菌检测一般是采用通过薄膜过滤法或直接接种法，操作过程需要在万级洁净环境下结合流体硫乙醇酸盐培养基（Fluid Thioglycollate Medium，FTM）与胰酪大豆胨液体培养基（Tryptic Soy Broth，TSB）进行微生物培养。在无菌检测过程中，无菌检测的结果可能会因为过度的污染控制、培养基质量问题、未能完全消除抗菌药等抑菌物质的残留、人员操作错误等原因导致假阴性[10]。

当产品无菌属性出现异常（如原液出厂时无菌试验检测结果为阴性，但在制剂出厂时为阳性），以及出现不合格产品时，是原液生产委托生产企业

还是制剂委托生产企业承担责任？此类责任均需在大规模放开分段式生产之前做出清晰界定。

3.2.3 药品上市许可持有人和委托生产企业缺乏有效沟通

药品上市许可持有人和各个分段委托生产企业之间便捷、高效、实时的沟通，是分段式生产成功的必要条件。目前，我国还未建立二者之间成熟、可参考的沟通机制。因此，在此次试点过程中探寻适合分段式生产的沟通机制或工具，十分有必要。

3.3 跨区域监管困难

国内的药品监管实行属地监管，监管工作往往会涉及不同省份多个监管部门，跨省监管的不确定因素较多，导致监管难度和成本较高。生物制品分段式生产的过程若涉及不同省份的委托生产企业时，往往有以下 3 个问题：①对于该品类生产企业的监管，是由分段生产企业所在地的药品监督管理部门进行监管，还是由药品上市许可持有人所在地的药品监督管理部门进行监管；②各省级药品监督管理部门之间如何进行协同配合，如何确认主要负责的监管部门；③各省级药品监督管理部门之间在监管上存在差异的内容，如何进行统一。

3.4 对地方政府财政产生影响

药品上市许可持有人在选择委托生产企业时，往往会优先选择政策上有优势的生产企业。因此，跨地域生物制品分段生产必然会影响到原生产所在地政府的经济效益及人员就业。如何让原生产所在地政府支持分段式生产这一政策，需要一定的激励政策促使分段式生产政策稳步推进。

4 建议

4.1 委托生产企业

4.1.1 具备一致的质量管理体系

药品上市许可持有人在选择委托生产企业时，应建立统一的标准，并进行严格筛选。在美国的分段式生产实践经验中，多由大型集团企业担任药品上市许可持有人，子公司进行委托生产，这样能保证多个委托生产企业之间具有一致的药品质量管理体系和统一的信息管理系统，从而确保产品生产全过程以及成品质量均符合要求。

因此，建议政府部门优先批准大型集团进行分段式生产，降低分段式生产的风险程度。积累经验后，由药品监督管理部门对有能力进行生物制品分段式生产的药品上市许可持有人进行统一培训。

4.1.2 运输过程中应进行产品质量控制

如果生物制品的原液和制剂由不同厂家生产，那么各委托生产企业应有统一的运输管理标准，以及成熟的原液 / 中间产品交接流程。

因此，运输质量管理方案需经过事先验证，并建立运输过程质量管理文件。在运输过程中，委托生产企业可通过使用冷链运输车、加贴温控标签、温控分析、警报设备等监控生物制品状态，从而保证生物制品质量[11—12]。

4.2 药品上市许可持有人

4.2.1 建立健全监管体系

药品上市许可持有人应当建立健全监管体系，加强对委托生产企业基础条件的评估，均衡药品委托生产合作双方的资源依赖程度，提高双方合作交流水平，达到促进构建良好合作体系的目的[13]。此外，药品上市许可持有人还需在分段式生产的过程中强化全过程监督，增强主体地位，保证药品生产过程中各委托生产企业能够始终保持一致的质量管理体系。监督过程中一旦发现问题，药品上市许可持有人应立即联系委托生产企业进行沟通解决。

4.2.2 明确责任划分

在分段式生产进行前，药品上市许可持有人应当明确划分与委托生产企业之间的责任。药品上市许可持有人和委托生产企业之间的责任划分可参考欧美分段生产法规的划分方式：①签订书面合同，明确双方的责任细则以及质量检查细则，为后续责任划分明确界定方案；②药品上市许可持有人负责最终产品的上市放行，委托生产企业负责生产阶段的产品放行；③各委托生产企业向药品上市许可持有人负责，药品上市许可持有人向 FDA 负责。此外，药品上市许可持有人除了以本公司资产作为赔偿资金外，也可购买保险来确保公司具备赔偿能力。

4.2.3 构建有效沟通机制

药品上市许可持有人应与分段式生产委托企业

提前建立有效的沟通机制，明确沟通方式、频次及相关细节，细化沟通协议的具体内容，避免由于信息失真或沟通不畅所带来的不利影响。对于委托生产过程中出现的问题，应及时解决并做好备案记录，以便及时识别潜在问题，确保双方在整个合作过程中保持高效沟通，质量管理体系有效运行。

4.3 跨省协同监管

为进一步提升跨省药品监管的效率，建议药品监督管理部门根据《关于加强跨区域跨层级药品监管协同的指导意见》，建立跨省药品监管信息沟通平台。该平台应能支持药品信息的实时更新和变更，确保跨省之间的监管信息无缝对接，具有检查结果互认、企业档案互联、监管信息共享等功能。

4.4 政策引导

政府部门可制定激励政策引导药品生产企业在本地进行投资，例如适当减免委托生产企业的税收，吸引企业来本地区委托企业进行分段生产，促进该地区经济发展。

参考文献：

[1] 顾瑶华, 周 帅, 操桂兰, 等. 国外生物制品分段生产法规及实践研究 [J]. 中国食品药品监管, 2023, (7): 58-65.

[2] 中华人民共和国国家药品监督管理局. 国家药监局关于印发生物制品分段生产试点工作方案的通知 [EB/OL]. (2024-10-21) [2025-05-14]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202410/content_6982062.htm.

[3] 国家药监局核查中心. 生物制品分段生产现场检查指南 [EB/OL] (2024-11-01) [2025-05-14]. https://cfdi.org.cn/cfdi/resource/news/16139.html.

[4] 宋 佳, 范成鑫, 王婉晨, 等. 利益相关者视角下我国药品集中带量采购政策研究——基于政策工具的文本分析 [J]. 中国卫生政策研究, 2022, **15**(2): 11-17.

[5] 丁瑞琳, 颜建周, 欧阳沁, 等. 定点零售药店纳入门诊统筹管理政策对利益相关者的影响分析 [J]. 中国卫生政策研究, 2024, **17**(3): 17-23.

[6] 葛 锐, 尹爱田. 基于制药业视角的药物政策研究: 一个利益相关者的分析框架 [J]. 中国卫生经济, 2010, **29**(10): 8-10.

[7] 左武剑, 李新天. 仅委托生产的药品上市许可持有人质量管理的现状调研分析 [J]. 中国药事, 2024, **38**(7): 745-751.

[8] 杨睿雅, 梁 毅. 上市许可持有人制度下中欧药品委托生产质量管理政策比较研究 [J]. 中国医药工业杂志, 2021, **52**(2): 272-279.

[9] 胡敬峰, 刘 荣, 周 勇, 等. 生物制品无菌保证的特殊性分析与探讨 [J]. 中国医药工业杂志, 2024, **55**(10): 1426-1429.

[10] 刘 荣, 冯巧巧, 董 方, 等. 生物制品稳定性研究考虑因素及常见缺陷分析 [J]. 中国现代应用药学, 2024, **41**(18): 2460-2465.

[11] 李 刚, 王玉兰, 于长友, 等. 生物制品在运输、存储过程中的风险控制分析 [J]. 口岸卫生控制, 2016, **21**(3): 7-8.

[12] 张艺琳, 杨志军, 柯胜海. 智能可视化便携式疫苗运输包装盒 [J]. 包装工程, 2023, **44**(14): 483.

[13] 王雪雅, 潘枭颖, 茅宁莹. 药品上市许可持有人委托生产合作关系影响因素的实证研究 [J]. 中国新药杂志, 2024, **33**(16): 1641-1646.