

B证药品上市许可持有人质量风险调研分析

冯明海¹, 王露^{2▲}

1. 海南和瑞达药业有限公司, 海南海口;
2. 重庆理工大学药学与生物工程学院, 重庆

摘要: 我国药品上市许可持有人(MAH)制度自从2015年开始在中国拉开序幕后, 药监机构和MAH相关方不断探索、不断实践, 在借鉴国外MAH制度实践经验和教训的基础上, 不断开拓创新, 走出了一条适合我国国情、具有中国特色的MAH之路。本文从药品全生命周期的常见问题入手, 通过实践经验分析药品全生命周期各阶段可能出现的质量风险, 并根据问卷调查确定各阶段的关键风险控制点, 最后针对关键风险点提出了风险控制策略, 从而为B证持有人降低质量风险、法规风险、保证药品质量提供参考。

关键词: MAH; 持有人; 质量风险

Investigation and Analysis on the Quality Risk of the Holder of the Marketing License of B-type Drugs

Minghai Feng¹, Lu Wang²

1.Hainan heruida Pharmaceutical Co., Ltd, Haikou, Hainan;

2.School of Pharmacy and Bioengineering, Chongqing University of Technology, Chongqing

Abstract: Since 2015, China's drug marketing authorization holder (MAH) system has been opened in China. Drug regulatory agencies and MAH related parties have continued to explore and practice. On the basis of learning from the practical experience and lessons of foreign MAH system, they have continued to explore and innovate, and found a MAH road suitable for China's national conditions and with Chinese characteristics. This paper starts with the common problems in the whole life cycle of drugs, analyzes the possible quality risks in each stage of the whole life cycle of drugs through practical experience, determines the key risk control points in each stage according to the questionnaire survey, and finally puts forward the risk control strategy for the key risk points, so as to provide reference for B certificate holders to reduce the quality risk, regulatory risk, and ensure the quality of drugs.

Keywords: MAH; Holder; Quality risk

▲[基金项目] 三位一体的药物人才培养体系研究(项目编号2023YB147)。

* [作者简介]/[通讯作者]:

冯明海(1975-), 男, 硕士研究生, 主要研究领域包括医药产业政策研究、药事管理、企业管理等。

王露(1985-), 女, 博士、讲师、硕士生导师, 主要研究领域包括纳米载药系统的构建及其在肿瘤治疗领域的应用, 淋巴结靶向的药物递送系统介导的免疫增强效应的研究。

药品是关乎人类健康与安全的特殊商品，其质量和安全备受关注。然而，近年来，频繁曝出的药品安全事件，引发了人们的高度关切。为保障公众用药安全，国家药监部门提出了一系列改革措施，其中药品上市许可持有人（MAH）制度的实施被视为是药品监管领域的一项重大改革。MAH制度的核心是MAH承担药品全生命周期的质量安全主体责任，包括对药品的研制、生产、经营、使用等环节进行全面管理。

本文认为，药品全生命周期质量安全是国家法律法规赋予MAH的主体责任，它不仅需要MAH加强自身质量管理体系建设和持续改进，更需要B证MAH在日常管理中加强对各类委托方的指导和监督，确保上市产品符合预期标准和注册要求。因此本文从药品全生命周期的常见问题入手，根据文献研究和实践经验对药品全生命周期各阶段可能出现的质量风险进行评估，通过调查研究确定各阶段的关键风险控制点，结合我国国情和MAH的实际情况提出质量风险控制策略，目的是降低MAH的质量风险、法规风险，保证药品质量，保障公众用药安全和合法权益，为B证MAH开展质量管理工作提供参考。

1 研究目的和意义

2016年6月，国务院同意十个省市开展MAH（MAH）制度试点[1]，直到2019年12月1日，MAH制度随着新修订《药品管理法》[2]颁布，正式在全国范围内推广实施。截止到目前为止，我国有超过1000家的药品生产企业（B证）获准上市。为确保上市药品的质量安全，降低MAH的质量风险，保障公众用药安全，国家、社会团体、行业协会和MAH都进行了积极有益的探索，取得了一定的成效。但是，我们必须认识到，MAH质量安全主体责任的真正落实依然任重道远[3]。

本文通过科学的风险管理工具和调查研究，对药品全生命周期（如研发注册、委托生产、委托储运、委托销售和上市后管理等阶段）的各种风险进行研究，剖析质量风险的类型和成因，识别其关键风险点，从而提出有效的质量控制策略框架。为B

证MAH建立科学、完善的风险管理体系和质量管理体系提供理论依据，有利于提高MAH的风险管理意识，促进企业规范管理，保证产品质量。

2 B证MAH质量风险的类型和成因

2.1 药品研发阶段的质量风险类型与成因

新药研发阶段面临很多风险，比如法规风险、技术风险、管理风险等[4]。而对于MAH而言，如何筛选研发品种、如何选择合适的CRO公司、如何组建优秀的团队成员、何时介入研发中、申报阶段又如何加强与CDE的沟通交流，以及何时提前进行新品的市场策划，这些问题对MAH，尤其是对于委托研发的MAH而言更加重要。

2.2 药品委托生产的质量风险类型与成因

尽管药品委托生产方式在提高生产效率、降低成本、整合利用资源等方面具有明显的优势，然而MAH在与委托生产企业合作过程中也会面临各种各样的质量风险[5]，比如在选择CMO/CDMO公司、技术转移、物料管理、委托生产监督、定期审计和委托生产质量协议签订等方面都可能存在这样或那样的风险。这些风险的成因是多方面的。

2.3 药品委托储运的质量风险类型与成因

药品委托储运中存在的质量风险多种多样，主要涉及药品的物理、化学和生物学性质的变化。这些风险的成因主要涉及外部环境因素，如温度、湿度、光照、空气成分等，以及药品自身的稳定性[6]。另外，储运过程中的操作不当，如不合理的包装、错误的堆放方式，也会引发质量风险[7]。

2.4 药品委托销售的质量风险类型与成因

MAH在药品委托销售决策过程中主要面临的质量风险有：外部环境风险、内部管理风险和销售环节风险。具体来说就是如何选择CSO的合作伙伴、如何选择委托品种的经营方式、如何定期对合作伙伴开展审核、如何签订委托销售质量协议等多方面。这些关键活动对委托销售药品的质量都会产生至关重要的作用和影响。

2.5 药品上市后的质量风险类型与成因

药品上市后的质量风险可以分为两大类：已知风险和未知风险。已知风险是指那些已经通过临床前研究和临床试验确认的风险，这些风险在药品上市前就已经被充分评估。而未知风险则是那些在药品上市后才显现出来的风险，这些风险在上市前可能没有被充分识别或评估。

3 问卷调查概况

本文针对我国MAH上市药品全生命周期中可能存在的质量问题，通过前期的理论研究，设计有针对性的调查问卷，调查问卷上的每个问题都采用了五级Likert Scale表（从1-5分进行答题打分）。通过对收集到的调查问卷进行统计分析，确定了上市药品全生命周期在各个阶段的关键风险控制点，从而为控制质量风险提供可靠的分析依据。

本文收集了大量MAH在药品研发注册、委托生产、委托储存运输、委托销售和上市后风险评估等风险管理过程可能存在的相关问题，结合多年工作实践，针对前面提出的MAH质量风险类型，分别设计了调查问卷。

调查问卷中每一个问题都分五级选择，见下表1。

表1 五级对应量表

等级	分值 (R)	表示含义	风险等级	采取措施的必要性
1	1	非常不重要	无风险	非常不必要
2	2	不重要	较低风险	不必要
3	3	一般	低风险	一般
4	4	重要	中风险	第二必要性
5	5	非常重要	高风险	第一必要性

3.1 评价标准

高风险值 (R=5)：表示该项风险点对产品的质量影响最大，风险等级最高，必须采取风险控制措施降低风险。

中风险值 (R=4)：表示该项风险点对产品的质量影响较大，风险等级较高，有必要采取风险控制措施降低风险。

低风险值 (R≤3)：表示该项风险点不会对产品的质量产生影响，风险很小，暂无必要采取风险控制措施降低风险。

本文根据专家对潜在风险点打分的情况进行评价，对于分值在1-3分的项目则忽略，而对于分值在4分和5分的项目则是我们必须重点关注的。

具体判定标准如下：

*每个风险点的风险均值≥4，表示风险较高，须采取风险控制措施；

*每个风险点的风险均值<4，表示风险较低，不需采取风险控制措施。

3.2 问卷发放与回收

根据上述的问卷设计，采用问卷星提供技术支持，分别向国内新药研发机构（CRO）的质量管理人员、药品生产企业的质量负责人、药品批发企业的质量负责人、医疗机构的临床药学人员分别发放了调查问卷二维码各30份，收回有效问卷数和有效问卷回收率见下表2。

表2 调查问卷发放回收情况表

单位/指标	发放问卷数量	收回问卷数量	有效问卷回收率
药品研发企业	30	24	80.0%
药品生产企业	30	30	100.0%
药品批发企业	30	26	86.7%
医疗机构	30	25	83.3%

3.3 问卷的统计分析

本次调查问卷的统计分析是在SPSSPRO (Scientific Platform Serving for Statistics Professional) “专业、科学的在线数据分析平台”上进行的。数据分析结果可靠可信。本节根据调查问卷的分类，分别对相关人员进行相关环节的调查结果进行分析。

3.3.1 药品研发机构质量管理人员对药品研发注册的质量风险分析

由图1可以看出，前6项的风险均值≥4，属于必须重点关注的风险点，应采取风险控制措施降低风险，这些风险点按分值从高到低排序分别是：筛选

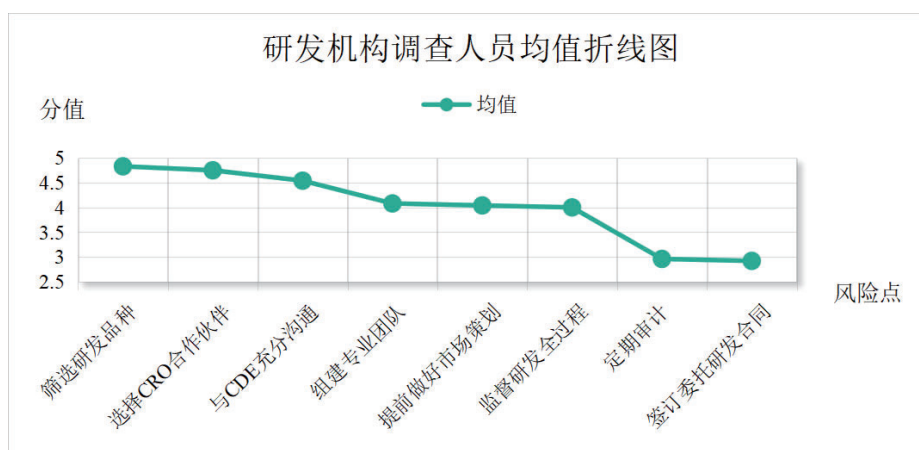


图1 研发机构调查人员均值折线图

研发品种、选择CRO合作伙伴、与CDE充分沟通、组建专业团队、提前做好市场策划和监督研发全过程。

3.3.2 药品生产企业质量负责人对药品委托生产的质量风险分析

由图2可以看出，前6项的风险均值 ≥ 4 ，属于必须重点关注的风险点，应采取风险控制措施降低风险。这些风险点按分值从高到低排序分别是：签订委托生产质量协议、筛选委托生产企业、监督生产全过程、产品技术转移、物料管理和定期审计。

3.3.3 药品批发企业质量负责人对药品委托储运和委托销售的质量风险分析

由图3可以看出，前5项的风险均值 ≥ 4 ，属于必须重点关注的风险点，应采取风险控制措施降低风险。这些风险点按分值从高到低排序分别是：选择药品批发企业、监督储存运输过程、选择医药运输公司、定期审计和签订质量保证协议。

由图4可以看出，批发企业质量负责人从MAH的角度认为，药品委托销售阶段重要的质量风险活动有：选择代理商或经销商、选择合适的经营方式、签订质量保证协议和定期审计等。

3.3.4 医疗机构临床药学人员对药品使用的质量风险分析

由图5可以看出，前4项的风险均值 ≥ 4 ，属于必须重点关注的风险点，应采取风险控制措施降低风

险。这些风险点按分值从高到低排序分别是：开展上市后研究、建立药物警戒体系、开展上市后评价和质量安全信息沟通与共享。

通过对上述调查问卷数据的统计分析，可以得到在药品全生命周期中，对药品质量影响较大的各个环节的关键风险因素，该结果对药品生命周期质量风险的控制具有很好的指导意义。

4 意见和建议

《持有人落实药品质量安全主体责任监管规定》[8]规定，MAH应负责处置与药品质量有关的重大安全事件，确保风险得到及时控制。这就从法规上规定了控制药品质量风险是MAH必须履行的责任义务。国家药监局2023年第132号公告要求MAH应对受托生产企业的质量保证能力和风险管理能力进行评估[9-10]，按规定与受托生产企业签订质量协议和委托生产协议。同月国家药监局发布的《药品上市许可持有人委托生产现场检查指南》[11]也规定，MAH委托储存、运输、销售等活动的，应对受托方的质量保证能力和风险管理能力进行评估；并制定上市后风险管理计划，主动开展上市后研究和上市后评价，依法采取质量提升或者风险防控措施。

在上述法规背景下，我们作为B证MAH应该建立并持续完善质量风险管理体系，把质量风险的意识贯穿于整个药品的生命周期中，通过风险评估、风险识别、风险分析和风险控制等过程降低各环节的质量风险[12]。本节依据前面的问卷调查结果，经

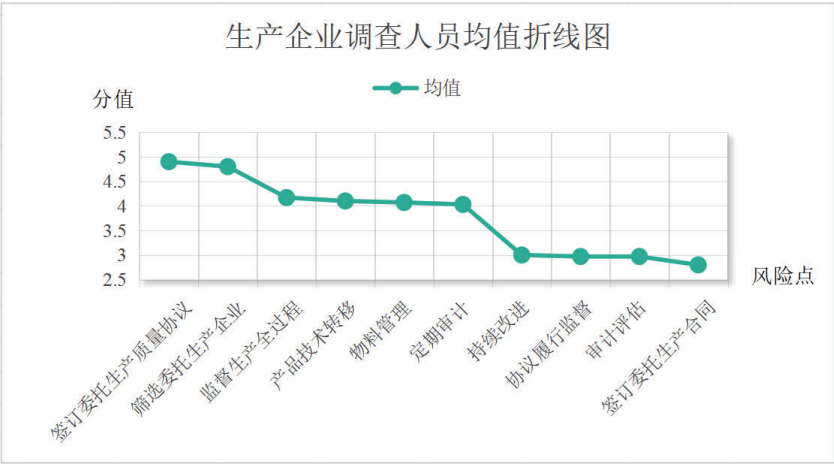


图2 生产企业调查人员均值折线图

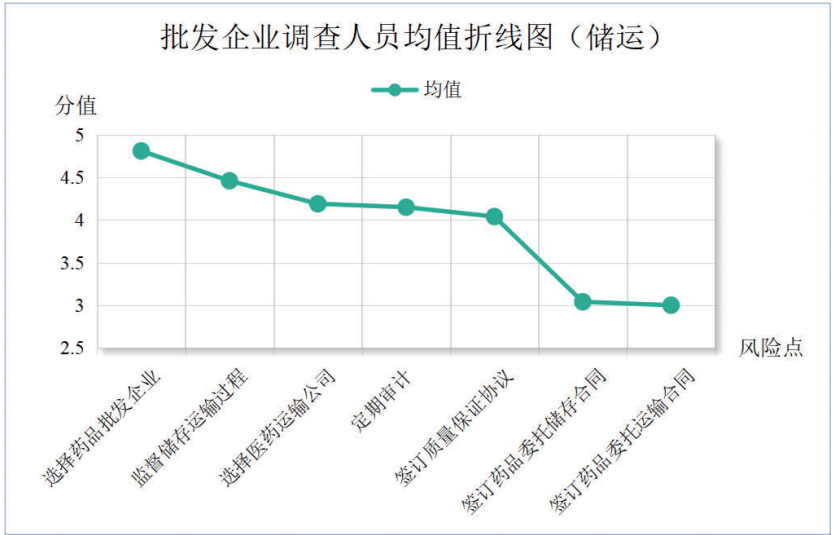


图3 批发企业调查人员均值折线图（储运）

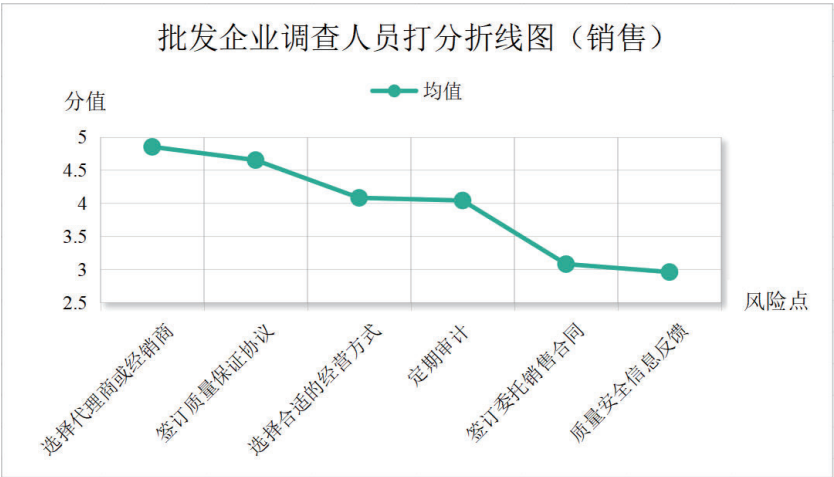


图4 批发企业调查人员均值折线图（销售）

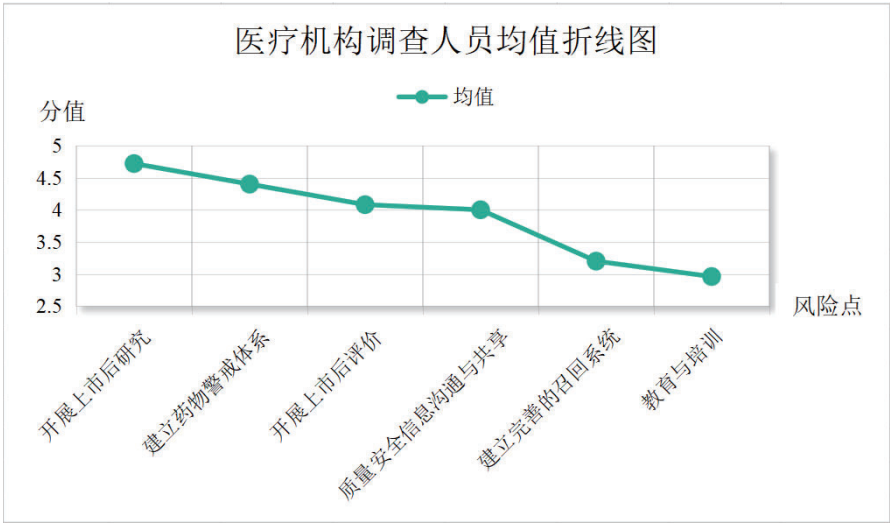


图5 医疗机构调查人员均值折线图

过统计分析并结合工作实践，分别针对药品研发注册、委托生产、委托储存运输、委托销售和药品上市后管理各个环节出现的关键风险点提出具体的风险控制策略。

4.1 药品研发注册的风险控制策略

药品研发注册在满足治疗需求、推动医药产业持续发展、维护公众健康权益等方面具有重要的意义。通过调查分析，我们发现：筛选研发品种、选择CRO合作伙伴、组建专业团队、监督研发全过程、加强与CDE沟通和提前制定市场策划等方面对控制研发注册环节的风险至关重要。因此提出B证MAH应从以下几方面来制定风险控制策略，以提升研发注册的效率和成功率。包括深入考察委托研发机构，达成战略合作关系；慎重筛选研发品种，规避质量安全风险；组建优秀专业团队，确保公司高效运转；提前介入研发管理，提高完善研发资料；加强与CDE的沟通，提高药品注册成功率；提前开展市场策划，缩短药品上市时间。

4.2 药品委托生产的风险控制策略

产品质量是设计和生产出来的。由于药品委托生产是MAH把药品的制造环节委托给其他具有资质和能力的药品生产企业来完成。在这一过程中，风险控制显得更为重要。通过调查分析，我们认为在

筛选委托生产企业、签订委托生产质量协议、产品技术转移、物料管理、监督生产全过程和定期审计等方面对控制委托生产环节的风险非常重要。MAH应该从这几方面来加强风险控制和防范能力。包括审慎考察选择受托生产企业，保证药品质量；加强技术转移管理，确保产品顺利投产；强化起始物料源头管理，保证最终产品质量；加强委托生产全过程监管，确保产出合格药品；持续开展受托生产企业审核，不断提升其质量管理水平；加强委托生产质量协议履行的监管，降低合规风险。

4.3 药品委托储运的风险控制策略

药品委托储存运输是MAH将药品的储存和运输活动委托给具备相应资质和能力的第三方企业进行的行为。这种委托行为通常基于双方签订的委托协议，它有助于降低企业成本、提高效率。通过调查分析，我们认为MAH在选择药品批发企业、监督储存运输过程、选择医药运输公司、定期审计和签订质量保证协议等方面对于控制委托储运环节的风险非常重要。MAH通过制定有针对性的控制策略，可以有效降低药品储存运输过程中的质量风险，保证药品的安全性和有效性。包括仔细挑选委托储存运输方，保证药品质量；加强储运全过程的监管，确保储运过程质量；定期开展审核工作，提高其质量管理水平；认真履行委托储运质量协议，保证药品质量。

4.4 药品委托销售的风险控制策略

药品委托销售的模式需要MAH与经销商在委托销售前签订委托销售合作协议和质量保证协议，明确双方的质量责任和义务，以确保药品在销售过程中的质量安全。为了减少药品在销售过程中出现质量风险的可能性，避免给患者带来潜在的健康风险。通过调查分析，我们认为选择代理商或经销商、选择合适的经营方式、签订质量保证协议和定期审计等方面对控制委托销售环节的风险非常重要。包括认真筛选委托销售单位，降低经营环节风险；选择适合品种的经营方式，缩短市场流转时间；定期审核委托销售单位，持续改进其GSP管理水平；重视委托销售质量协议的履行，降低产品经营风险。

4.5 药品上市后的风险控制策略

药品上市后风险控制是药品监管的重要环节，也是MAH为确保药品在市场上的安全有效，维护公众的健康利益，防控药品不良反应，提升药品质量水平，实现药品价值的重要阶段。通过调查分析，我们认为积极建立药物警戒体系、开展上市后评价、上市后研究和质量安全信息沟通与共享等方面对控制上市后药品的风险非常重要。包括积极开展上市后评价，明确上市产品的安全风险；稳步推进上市后研究，提升产品的安全性和有效性；重视开展药物警戒工作，管控上市产品的安全风险；加强信息沟通和共享，保证临床用药准确安全。

参考文献

[1]新华社. 国务院办公厅印发《药品上市许可持有人制度试

点方案》. 国务院办公厅, 2016年6月6日电.

[2]新华社. 北京: 中华人民共和国药品管理法, 2019年8月26日电.

[3]刘超, 罗英, 付莉娜, 等. 药品上市许可持有人制度下的偏差处理和变更控制探讨. 中国食品药品监管, 2022-09-15: 36-43.

[4]冯茹. 浅谈药品研发中的风险控制. 生物技术世界, 2016, 5: 209.

[5]万山, 连桂玉. MAH对拟委托药品生产企业审核内容探讨. 《中文科技期刊数据库(全文版)医药卫生》, 2022, 10: 161-164.

[6]黄炳生, 吴生齐, 张征, 等. 广东省药品批发企业委托储运药品的质量风险及对策研究. 今日药学, 2021, 8;31(8). DOI: 10.12048/j.issn.1674-229X.2021.08.018.

[7]王芳, 王群. 药品批发企业运输环节风险分析及防控措施. 中国食品药品监管, DOI: 10.3969/j.issn.1673-5390.2020.09.009.

[8]刘超, 罗英, 付莉娜, 等. 药品上市许可持有人制度下的偏差处理和变更控制探讨. 中国食品药品监管, 2022-09-15: 36-43.

[9]袁林. 以《药品生产监督管理办法》为桥梁, 构建科学严谨的药品生产监管制度体系. 中国医药报, 2020-06-24.

[10]夏金根. 《药品上市许可持有人委托销售管理规范》. 上海医药, 2024, (45)S1: 80-89.

[11]张然, 陶群山, 罗京京. 安徽省药品上市许可持有人质量管理体系调研分析. 中国医药导刊, 2023, 25(12): 1213-1218.

[12]赵培培, 毛振宾. 监管科学背景下的药品管理战略研究. 药学研究, 2024, 43(08): 764-768+774.

