



中国药科大学
CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY

RDPAC

中国MAH制度实践中 相关问题与对策研究

中国药科大学国家药物政策与医药产业经济研究中心
中国外商投资企业协会药品研制和开发工作委员会 (RDPAC)

2022年12月

中国 MAH 制度实践中 相关问题与对策研究

中国药科大学国家药物政策与医药产业经济研究中心
中国外商投资企业协会药品研制和开发工作委员会 (RDPAC)

2022 年 12 月

目录

课题报告摘要 ·····	01
(一) 研究背景及目的·····	01
(二) 研究内容概述·····	01
中国 MAH 制度实践中相关问题与对策研究 ·····	06
1. 集团化管理模式的问题 ·····	06
1.1 集团化管理的概念、内涵及特征 ·····	06
1.1.1 集团公司的相关规定·····	06
1.1.2 集团化管理的特征及作用·····	07
1.1.3 我国制药企业集团化管理现状·····	08
1.2 MAH 制度下集团化管理模式的现状及困境分析 ·····	09
1.2.1 集团化管理相关规定·····	09
1.2.2 集团化管理困境分析·····	10
1.3 MAH 制度下集团化管理模式的建议 ·····	12
1.3.1 集团化管理模式的重要性·····	12
1.3.2 集团化管理需要明晰的关键问题·····	12
1.3.3 关于集团化管理的建议·····	12
2. 跨境持有与生产管理问题 ·····	14
2.1 我国跨境持有与生产管理的现状 ·····	14
2.1.1 相关法律规定·····	14
2.1.2 管理现状·····	14
2.2 欧美日国家跨境持有与生产管理的现状 ·····	18
2.2.1 美国·····	18
2.2.2 欧盟·····	22
2.2.3 日本·····	25
2.3 我国跨境持有与生产通道未打通带来的问题 ·····	27
2.3.1 许可引进型企业面临的问题·····	27
2.3.2 布局海外研发中心企业面临的问题·····	29
2.3.3 全球化运作的跨国制药企业面临的问题·····	29
2.4 我国跨境持有与生产通道打通面临的挑战 ·····	30
2.4.1 我国境外检查资源无法与境外检查任务相匹配·····	30
2.4.2 MAH 属地监管与 CFDI 境外检查监管需要密切协同配合·····	31
2.5 我国跨境持有与生产通道打通的路径建议 ·····	32
2.5.1 理论分析·····	32
2.5.2 路径建议·····	32

3. 生物制品分段生产问题研究	36
3.1 我国关于药品委托生产的法规变化情况	36
3.1.1 MAH 制度实施前相关规定	36
3.1.2 MAH 制度实施后相关规定	37
3.2 欧美国家分段生产相关法规要求	38
3.2.1 美国分段生产相关法规	38
(1) 总体情况	38
(2) 具体情况	40
3.2.2 欧盟分段生产相关法规	43
3.3 我国目前分段生产实施现状	44
3.3.1 胰岛素类产品	44
3.3.2 新冠预防及治疗药物	46
3.3.3 国内其他品种分段生产的探索与实践	46
3.4 我国生物制品分段生产的分析	48
3.4.1 生物制品原液与制剂概念及定位	48
3.4.2 生物制品分段生产的需求分析	50
3.4.3 生物制品原液与制剂分段生产的可行性分析	51
3.4.4 生物制品原液与制剂分段生产可能产生的风险	53
3.4.5 生物制品原液与制剂分段生产的实施路径设计	55
4. 跨省协同监管的问题	56
4.1 药品跨省协同监管相关规定	56
4.1.1 MAH 制度试点中关于跨省监管的规定	56
4.1.2 MAH 制度实施后关于跨省监管的规定	58
4.2 MAH 制度下跨省监管面临的主要问题	59
4.2.1 企业许可事项方面	59
4.2.2 上市后变更管理方面	60
4.2.3 委托销售、储存运输方面	60
4.2.4 品种转让方面	61
4.3 医疗器械跨省协同监管经验	61
4.4 MAH 跨省监管的优化路径	64
4.4.1 明确监管原则，细化监管职责划分	64
4.4.2 强化跨省协同监管的层级监督	66
4.4.3 依托智慧监管，加强持有人数据库建设	66

课题报告 摘要

（一）研究背景及目的

2019年新修订《药品管理法》(后文简称《药品管理法》)全面实施药品上市许可持有人制度,《药品管理法》增设专章—第三章药品上市许可持有人(Marketing Authorization Holder, MAH),对持有人的资格、权利、义务与责任进行了集中式的概括,体现出药品上市许可持有人制度的重要性。区别于过去药品上市许可与生产许可“捆绑”的管理制度,药品上市许可持有人制度下科研机构、药品生产企业均可持有品种,同时持有人可自行生产、销售、储存或运输药品,也可委托生产、销售、储存或运输药品。药品上市许可可以自由转让。同时,《药品管理法》中规定明确了持有人的责任,要求持有人对药品的安全性、有效性、质量可控性负责,同时需要承担药品全生命周期的管理责任。

现阶段我国 MAH 制度正处于执行的初级阶段,实施中存在一些具有中国“特色”变通的做法。譬如委托生产的持有人需要取得《药品生产许可证》,实行生产放行和上市放行双放行管理,要求监管部门加强行政指导、持有人内部公司间制定质量协议和委托协议,以国界划分持有人的类型、目前探索有条件的分段生产等。随着 MAH 制度的有序推行、医药产业的持续发展,实践中部分问题也逐步显现,譬如集团化管理问题,跨境持有与生产问题,分段生产问题,跨省协同监管问题等。

为此,本课题立足于《药品管理法》《药品注册管理办法》《药品生产监督管理办法》等法律法规,梳理国家与地方相关政策文件,对集团化管理、跨境持有与生产管理、生物制品分段生产及跨省协同监管的现状、面临的困难、挑战等进行深入的研究。在结合我国医药产业及监管实际情况、国际经验的基础上,提出针对性完善建议及试点实施路径,以期进一步推动 MAH 制度的推行,发挥 MAH 制度在优化资源配置、提升药品质量、落实主体责任等方面的作用。

（二）研究内容概述

1. 集团化管理模式的问题。集团化管理是集团成员企业在研发、采购、制造、销售、管理等环节紧密联系在一起,协同运作的方式。企业通过集团化管理,可以实现资源共享,节约成本与费用,提升专业化运作能力、综合竞争实力。我国国内制药企业大多处于集团化运作发展过程中,目前正逐步建立统一的质量管理体系,对下属子公司进行统一管理。相对国内制药企业,跨国制药企业集团化管理模式更为成熟。其核心特点为:集团各子公司依托全球统一的质量管

理体系、依据统一的产品工艺流程和标准进行生产运作；集团内各子公司依托集团公司的共享职能部门，如药物警戒部门、质量审计部门、供应链管理等部门等，从事质量管理活动，进而提升质量管理水平，保障全球产品和质量的一致性。

作为企业集团化管理的典型代表，跨国公司大都由多个关联公司组成，生产场地位于全球多个国家（地区），MAH 也根据各个国家要求由集团内关联公司担任。在委托生产方式上，可能采用集团内委托生产，也可能采用集团外委托生产。在 MAH 活动管理中，比如放行方面，往往执行企业内部质量管理规程，由工厂质量授权人直接放行，或者由第三方质量审计部门进行放行，责任仍然由 MAH 承担。这些实践操作与我国 MAH 制度下，要求 MAH 进行上市放行、生产企业进行生产放行；要求委托方与受托方签订质量协议、委托协议的做法存在一定的不同，但其实质上能够确保 MAH 履行三大责任。

目前，我国并没有针对集团化管理模式进行专门规定，仅《药物警戒质量管理规范》提及集团化管理内容。集团化管理模式本质上是企业发展到一定阶段实现专业化、规范化、集约化发展的体现，是企业良性发展的必然趋势，有利于优化资源配置，提升管理效率。跨国集团及国内成熟集团对各关联公司一体化的管理模式，确保持有人履行《药品管理法》中规定的主体责任。该模式本着契约精神，通过质量协议、SOP，授权等相应文件约定角色和相应责任。为此建议短期内，我国通过发布规范性文件或指南，明确集团公司活动事项管理的相关规定，包括集团公司可以通过授权书等法律文件将持有人的全部或部分活动指派给集团内其他关联公司，但应当在集团层面以文件形式确定各方职责分工与工作机制，并由持有人承担相关责任。在集团公司统一质量管理体系下，在放行管理方面，探索允许 MAH 在集团内指定质量授权人员进行产品审核及上市放行，责任仍然由 MAH 承担。同时，对于尚无统一质量管理体系的松散型集团公司，应当强调落实持有人的责任，也可以探索由集团公司对子公司承担民事上的连带赔偿责任。长期而言，应当将集团化管理上升至规章、法规层面，如在《药品管理法实施条例》或者《药品生产质量管理规范》中明确集团管理相关内容，允许集团公司通过法律文件将持有人的全部或部分活动在集团内进行授权，同时强调持有人担责，鼓励企业走集团化发展道路，通过规范化、自律化发展，不断提高企业竞争实力。

2. 跨境持有和生产问题。依据《药品管理法》《药品生产监督管理办法》《药品上市后变更管理办法（试行）》的相关规定，目前法律法规没有禁止跨境持有和生产，但实践中没有相应的申报路径。在全球制药产业链一体化的推动下，国内外企业对跨境持有和生产通道的打通需求日益凸显。企业希望充分利用全球资源优势，布局研发、生产活动，增强企业的核心竞争力。

目前跨境持有和生产通道没有打通在实践中也带来了一系列问题。譬如，首先，对于许可引进型的本土企业，由于产品生产场地在境外，尽管其获得品种在中国地区的上市和销售的权益，其也无法成为企业的持有人。而在许可协议约束下，被许可方需承担药品全生命周期的管理责任，由此造成责任义务不对等的情况；其次，对于布局海外研发中心本土企业，由于生产场地在境外，虽然是产品研发数据和专利的实际所有人，却难以在国内成为自己研发产品的持有人；对于全球化运作的跨国制药企业，境内的子公司无法作为中国境内持有人，只能做代理人，负责药品上市后管理，但代理人（当无《药品经营许可证》）能否销售代理的品种尚无明确规定，也可能存在责权不匹配情况。

欧美日国家均结合自身实际情况，实行了具有本国特点的药品上市许可持有人制度。欧盟、日本要求持有人必须在欧盟、日本境内，生产场地可以在境内或者境外。美国持有人可以在美国境内或者境外，生产场地也可以在境内或者境外。即欧美日国家均允许跨境持有与生产。同时，欧美日国家均与多个国家或者地区形成了互认协议。目前，从我国国情出发，打通跨境生产和持有仍然面临挑战。其一，我国境外检查资源可能无法与境外检查任务相匹配，由于我国与其他国家尚未达成国际监管互认，打通跨境持有和生产的通道，必将加大中国国家药品监督管理局食品药品审核查验中心（Center for Food and Drug Inspection, CFDI）的检查负担，特别是位于欧美日以外的生产场地；其二，跨境通道的打通，需要省级药监部门和国家药监局CFDI之间在对持有人的监管和境外检查工作上进行密切协调，监管工作量增加。

结合粤港澳大湾区关于“境外持有，境内生产”的探索、欧美日国家的实践，研究中以问题为导向，提出了关于“境内持有、境外生产”的探索路径：建议可以选择生产场地在境外，已在欧美日国家上市，且全球范围内采用同一生产线、同一工艺生产的品种开展试点，以借力欧美日及生产场地所在国的监管力量，减轻境外检查压力。同时，将持有人的试点范围限制在满足持有人能力要求的同一集团的境内企业法人，其所在地为长三角、京津、大湾区等监管较为发达的地区及个别具有足够监管能力和资源的省或直辖市。在监管模式上，对境内持有人，由所属省级药监部门落实对境内持有人的属地监管，按照《药品上市许可持有人检查要点》开展周期性或者必要的监管核查，督促其持续合规；针对境外生产场地监管，可以通过境内持有人审计、生产厂所在地的监管部门监管检查、其他进口国监督检查、CFDI的境外检查等共同实现形成合力，实现完整的监管闭环，保证跨境持有和生产品种的质量安全。

3. 生物制品分段生产问题。我国GMP中规定化学药品的原料是原料药，生物制品的原料是原材料。同时《中国药典》中规定了生物制品原材料、原液、半成品、成品的概念，但是并未明确原液的监管定位和监管措施。目前实践中生物制品原液被视为一种中间产品，原液和制剂也被认为是连续的生产工艺。即不允许生物制品原液和制剂分段生产。

欧美国家普遍默认生物制品分段生产。美国结合自身国情制定了《许可生物制品合作生产安排》，规定了多种生物制品合作生产方式。在国内，随着生物制药产业日益发展，越来越多的生物制品获得批准。基于供应链灵活安排、部分工艺的特殊性等原因，业内对生物制品的原液和制剂分段生产提出了相应需求。

由于生产工艺的特殊性、突发疫情等原因，国内目前在化学药品、生物制品（包括胰岛素）中均进行了少许分段生产的探索。结合国外实践、国情，课题从法规、实践、技术与全球供应链合作四个层面分析了分段生产的可行性。（1）法规层面，目前《药品管理法》《疫苗管理法》及其他规范性文件中并未禁止分段生产，同时《药品管理法实施条例（征求意见稿）》中提及对于生产工艺、设施设备有特殊要求的创新药、临床急需药品等分段生产的相关规定。同时，我国已加入ICH，ICH Q9与Q10系列指导原则对委托活动、产品技术转移、制药质量体系要素作出了明确的要求。整体而言，目前相关法规、指导原则对实践中探索分段生产创造了适宜的法规环境。（2）实践层面，首先跨国药企已在分段生产上积累了成熟的可供国内分段生产试点复制的经验，同时目前我国也在分段生产上进行了一些探索。此外部分国内制药企业承接了大量分段生产业务，其质量管理体系与能力也得到了欧美日等药监局和跨境制药企业的认可，实践层面也具备实施分段生产的条件。（3）技术层面，生物制品原液与制剂是两个明确的、

可分割的生产环节，合格放行的抗体及重组蛋白药物的原液，可以在适当条件下长期存放，同时跨国、跨省运输均已实现长期冷链运输，因此技术层面也可实现生物制品原液的长期存放与转运。（4）从全球化资源运作角度考虑，分段生产有利于国内外药企充分利用国际资源，参与国际分工，优化产业资源配置，利于产业发展，也利于建立全球供应链。

同时，研究中也对分段生产过程可能产生的风险进行分析。分段生产过程风险主要在原液转运、多生产场地管理及跨省、跨境监管协调上。原液转运过程需要对原液的储存条件、有效期、转运条件进行控制，同时持有人也需建立原液出厂放行、入厂前检验等系统，确保原液质量；多生产场地管理上，各个场地生产质量的一致性与各场地间的沟通交流是最主要的风险，持有人需要保证各个场地生产质量的一致性、在多个场地间有效沟通，确保变更传递、变更评估的有效性；跨省及跨境监管协调上，可能会涉及到 CFDI 和省级药监部门的监管沟通协调以及职责划分，对监管要求更高。

在前文分析的基础上，课题组结合国情提出了分段生产可能的试点路径：（1）境外持有，原液在境内生产，制剂在境外生产；（2）境内持有，原液在境外生产，制剂在境内生产；（3）境内持有，原液、制剂生产都在境内，三条试点路径。在试点品种上，从安全性角度建议具有较成熟的生产工艺，原液、制剂的生产是两个明确的、可分割的生产环节，厂房设施设备的应用存在分段合理性的品种；从临床需求角度，建议选择罕见病用药、儿童用药及其他重大疾病领域用药，疗效确切；同时针对跨境品种可选择海内外产品的工艺相同、生产线相同的品种。试点地域与企业上，可选择我国的长三角、珠三角、京津等医药产业发展较好、基础设施条件支持、监管水平较高的省份或地区展开试点；对于试点企业，持有人和受托企业都应该具备持续合规的能力，在此基础上，可选择持有人和受托企业为同一集团公司、或多个受托分段生产企业为同一集团公司、或持有人和受托企业均为长期具备分段生产经验的企业，以减少试点过程风险。在监管方面，针对境内分段生产应落实属地监管原则，由持有人所在地省级药品监督管理部门负责对持有人进行监督检查，受托分段生产企业由受托方所在地省级药品监督管理部门对其生产活动进行日常监督检查，监管方式上委托检查为主，联合检查、延伸检查为辅；针对跨境分段生产监管，对于境内持有、境外生产原液、境内生产制剂的跨境分段生产品种，境外原液监管为重点，可通过境内持有人审计管理、原液所在国的监督管理部门监督检查、其他进口国的监督检查以及 CFDI 的境外延伸检查多方共同监管实现；对于境外持有、境内生产原液、境外生产制剂的跨境生产品种，境外持有人往往具有集团内和、或第三方多场地分段生产的管理经验，监管重点应为对境内原液的质量管理，试点期间探索将境内原液纳入省级药监部门的监管范畴，当发现风险时与 CFDI 进行信息互通，适时启动境外检查工作。

4. 跨省监管问题。药品跨省协同监管是 MAH 制度实施以来，一直面临的难题。MAH 制度试点期间，跨省委托生产采用的是以持有人所在地省局为主的延伸监管和以受托企业所在地省局为主的日常监管相结合的方式，同时也强调持有人和受托企业所在地药监局要相互配合、查处违法行为。但是由于跨省事项的增多，以持有人为主线的跨省延伸监管，无疑将极大的增加持有人所在地的工作量。

MAH 制度正式实施后，《药品生产监督管理办法》明确属地监管原则，并且强调各省之间监管信息的互联互通，必要时开展联合检查。《药品检查管理办法（试行）》则细化了委托双方所在地药监部门的监管职责，在属地监管的原则下，委托方所在地省级药监部门主要负责委托方跨区域委托事项的质量管理责任落实情况；受托方所在地省级药品监督管理部门主要负责受托方遵守相关法律法规、规章，执行质量管理规范、技术标准情况。在跨省监管方式方面，委托方所在省级药监部门可对委托方开展联合检查或者延伸检查，受托方所在地省级药监部门需配合委托方开展联合检查。

药品跨省协同监管是我国一直以来的难题。特别当给 MAH 发《药品生产许可证》，按照“谁发证谁监管”的原则，MAH 所在地省级药监部门对 MAH 具有属地监管职责。当 MAH 涉及跨省委托事项时，MAH 所在地省级药监部门理应享有延伸监管权，也可以委托受托方省级药监部门检查或者联合检查。此时，若 MAH 所在地省级药监部门和受托方所在地省级药监部门之间没有互认机制，MAH 所在地省局对受托方省局检查结果不信任等原因，希望自行延伸监管的情况。同时，受托方所在地省级药监部门基于属地监管原则，对受托企业享有监管权，由此可能造成受托企业可能会接受重复检查的情况。

结合全国统一大市场精神，针对 MAH 制度下跨省监管问题，研究中从明确监管原则，细化监管职责划分；强化跨省协同监管的层级监督及加强药品上市许可持有人数据库建设等方面提出了完善建议。在监管方式方面，可以以属地监管下持有人所在地省局委托受托方省局检查为主，联合检查、延伸检查为辅，并明确“谁检查谁负责”的监管理念。同时明确委托方省局和受托方省局的监管职责划分。在此基础上，强化对跨省协同监管的层级监督，杜绝跨省协同监管中地方保护主义或者有关部门不予主动配合沟通合作等情况。再者，应当不断推进全国药品监管数据平台的建设，同时以省级数据中心为核心节点进行数据的开放和共享，并积极对接国家数据中心，实现对国家层面监管数据的汇集和共享，最终打造一个药品智慧监管平台。

中国 MAH 制度实践中 相关问题与对策研究

1. 集团化管理模式的问题

集团化管理模式是企业良性发展的必然趋势，高度成熟的质量管理体系下的集团化管理，更是集团公司发展到一定阶段，实现专业化、规范化、集约化发展的体现。本部分将总结分析集团化管理的概念、内涵及特征，梳理我国 MAH 制度实施前后对集团化管理的相关要求，分析集团化管理企业，尤其是跨国制药企业在执行《药品管理法》相关规定中面临的潜在障碍，提出针对集团化管理的短期、长期政策建议。

1.1 集团化管理的概念、内涵及特征

1.1.1 集团公司的相关规定

1998年4月6日，原工商总局企业注册局发布了《企业集团登记管理暂行规定》，第三条规定企业集团是指以资本为主要联结纽带的母子公司为主体，以集团章程为共同行为规范的母公司、子公司、参股公司及其他成员企业或机构共同组成的具有一定规模的企业法人联合体。企业集团不具有企业法人资格。并在第五条中明确了企业集团的注册条件为“（一）企业集团的母公司注册资本在5000万元人民币以上，并至少拥有5家子公司；（二）母公司和其子公司的注册资本总和在1亿元人民币以上；（三）集团成员单位均具有法人资格”。并且企业集团须到工商部门办理企业集团的核准登记并申请《企业集团登记证》，工商部门也将依据注册条件和相关规定，对企业的注册资本及数量进行审查。

2018年7月18日，国务院发布《关于取消一批行政许可等事项的决定》（国发〔2018〕28号，以下简称《决定》）。为全面贯彻落实《决定》精神，2018年8月17日，市场监管总局印发了《关于做好取消企业集团核准登记等4项行政许可等事项衔接工作的通知》（国市监企注〔2018〕139号，以下简称《通知》）。《通知》规定取消企业集团核准登记，企业不需要再办理企业集团核准登记和申请《企业集团登记证》。即企业集团不再需要专门审批核准，改由集团企业的母公司在申请企业名称登记时一并提出、并在章程中记载。取消核准之后，工商和市场监管部门对企业集团成员企业的注册资本和数量不做审查。当然，在取消企业集团核准登记后，市场监管总局明确集团母公司除了在章程中记载和名称登记外，集团母公司应当将企业集团名称及集团成员信息通过国家企业信用信息公示系统的“集团母公司公示”栏目向社会公示，接受社会监督。对于《通知》下发前已经取得《企业集团登记证》的集团公司，可以不再公示

企业集团信息。在监管要求上，取消企业集团核准登记，各地工商和市场监管部门将通过强化集团母公司的信息公示，加强对企业集团的后续监管。同时，工商和市场监督管理部门通过国家企业信用信息公示系统，依法公示集团企业有关信息，方便社会公众查询判断有关企业集团的基本情况。工商和市场监督管理部门综合运用各种监管手段，依法对辖区内企业集团及其成员企业进行动态监测和核查，形成长效监管机制。发现有违反市场监督管理法律法规行为的，依据相关规定进行处理。

企业集团本身是一个由各参与的集团成员企业组成的经济联合体，作为一个联合体，自然需要有一个代表其合法的经济身份。一般认为，承担这一身份的为企业集团的母公司。因此，在登记名称的要求上，企业法人在申请企业名称登记时，可以在企业名称中使用“集团”或者“（集团）”字样。依规定登记成含企业集团的企业，就成为该企业集团的母公司。企业集团名称应与母公司名称的行政区划、字号、行业或者经营特点保持一致。组建企业集团，需要使用企业集团名称和简称的，母公司应当在章程中进行记载，在申请企业名称登记时一并提出。母公司全资或者控股的子公司、经母公司授权的参股公司可以在名称中冠以企业集团名称或者简称。

在涉税问题上，企业集团若在统借统还业务中不赚取利息差的可以免征增值税，作资金生意的应征收增值税。此外，在符合其他纳税诚信度的前提条件下，经集团公司总部所在地的地级以上国家税务局认定的集团公司，其控股的生产企业之间收购的自产货物以及集团公司与其控股的生产企业之间收购的自产货物，出口企业按照规定出口的前述外购货物，可视同自产货物申报适用增值税退（免）税政策。在编制财务报表时，集团公司要对母公司和子公司的财务报表进行合并，来反映母公司拥有或控制的全部资产和承担的全部负债，以及在此基础上的财务状况和经营业绩。由此有利于整体评估上市公司的财务状况、经营成果及现金流量受其控股、合营、联营企业的影响，便于集团企业及时调整战略，优化管理。

1.1.2 集团化管理的特征及作用

随着企业发展到一定规模，为了获得目标、规模、协同效应，将从单体企业向企业集团发展，通过控股、兼并及其他方式，使核心企业控制一系列从属企业，从而形成企业联合体、企业集团，共同规范化管理、运作。而集团化管理就是集团成员企业之间在研发、采购、制造、销售、管理等环节紧密联系在一起，协同运作的方式。

企业进行集团化管理主要有三大突出特点及优势。首先，集团化管理可以实现资源共享，节省成本和费用。统一采购可以降低采购成本、集团制造可以利用制造资源、统一技术和研发平台以研发高难度的课题、统一销售可以节约营销费用、统一结算可以节省财务费用和解决融资的难题等。其次，集团化管理有助于提升企业专业化运作能力。譬如集团公司能够为子公司提供产品生产、销售和市场开发过程中的技术支持、员工培训、企业内部人事管理等服务，子公司能够依托集团公司的质量管理体系及集团公司设立的共享职能部门管理相关关键活动，提升管理水平。最后，集团化管理可以提高企业创新能力和综合竞争实力。技术创新、营销创新以及成本和费用的降低等，使企业及集团综合竞争能力得到提升。此外，在规模化、品牌化效应之下，企业吸引人才的能力将进一步加大。

1.1.3 我国制药企业集团化管理现状

我国制药企业大多正处于集团化运作发展过程中，即逐步建立统一的质量管理体系，对下属子公司进行统一管理。国内集团公司目前主要通过两种方式进行资源整合，扩大公司规模，提高实力和影响力。其一，是集团母公司通过收购、并购的方式，吸纳一些符合集团发展战略需要的医药公司作为子公司。在这种模式下，被收购公司可能已经具备自身的质量管理体系和药物警戒系统，需要与集团公司相应的管理体系进行整合、磨合，融入到统一的体系当中。其二，是集团母公司根据公司战略发展自建子公司，如自建生产场地等。这种模式下，集团可以在自建早期就贯彻统一的质量管理体系，将原先的职能和战略规划直接融入到子公司当中，整合的效率会相对较高。

譬如复星医药主要采用收并购的方式发展、壮大企业集团。作为一家全球化的医药健康产业集团，复星医药包括有覆盖药品研发，药品制造、分销与销售等多家成员公司，例如复星凯特生物、万邦医药、亚能生物等等，并对其下子公司采取直线管理的模式。2003年，复星以5亿元出资获得了国药控股有限公司49%的股权，发展医药分销和零售业务，为药品、医疗保健产品分销商及提供领先供应链服务。2018年，复星医药收购印度仿制药企业 Gland Pharma，迅速将 Gland Pharma 在肝素行业的能力嫁接入中国，扩大了企业在全球的销售渠道和份额，优化了全球布局。从组织架构上看，复星医药旗下的各个子公司都具有完整的组织架构，在被收购后，企业将向子公司提供人力资源支持、管理经验支持，并将子公司的管理体系融入到集团公司的体系中，对质量管理体系、药物警戒体系进行统一管理。以药物警戒管理体系为例，拥有单独的药物警戒质量管理部门和负责人，而集团公司主要负责赋能和支持子公司药物警戒质量管理体系的构建，通过培训会、讨论会等沟通交流方式来保证质量管理体系的统一。此外，复星集团在境外布局有研发单位和生产场地，在进行收购后，集团公司会根据当地的管理要求和战略需要整合资源，可能由集团公司持有产品，也可能由子公司持有产品。但是由于各个子公司自身发展目标等原因，子公司之间仍然存在品种重复、品种竞争等情况。在持有人制度委托管理事项方面，复星集团和非集团公司一样，成员之间的委托生产需要签订委托合同，约定委托事项和责任。

此外，我国还有一些跨国制药企业的国内子公司，集团化管理的发展较为成熟。跨国公司作为企业集团化管理的典型代表，大都是由多个关联公司组成企业集团，其具备位于全球多个不同国家（地区）的上市许可持有人及生产场地。其产品可能由集团内部不同的生产企业进行生产，也可能通过委托集团外的生产企业进行生产，同时指定集团内某个关联公司作为相应产品的境外上市许可持有人。在活动事项上，跨国集团公司有多种履行质量管理责任的方式，除签订委托协议和质量协议之外，还可能通过执行集团内统一的质量管理规程、签订授权书等方式明确各方职责。这是基于集团化管理相对成熟的跨国企业，往往建立有统一的质量管理制度，并通过进行周期性的集团质量审计，增强对子公司的管控能力，确保各个子公司执行统一的质量管理规程。在质量管理方面，在资本的纽带下，各子公司更易于统一管理，依据统一的产品工艺流程和标准，在同一的质量体系下进行运作（如图 1-1 所示）。在组织结构方面，通过专业化的共享职能部门集约化管理，如药物警戒部门、质量审计部门、供应链管理部门、质量投诉管理部门等，各子公司可以依托集团公司的共享职能部门提升总体质量管理水平，从而保障全球产品和质量的一致性（如图 1-2 所示），更好地落实 MAH 主体责任。



图 1-1 集团公司产品全生命周期的质量管理体系

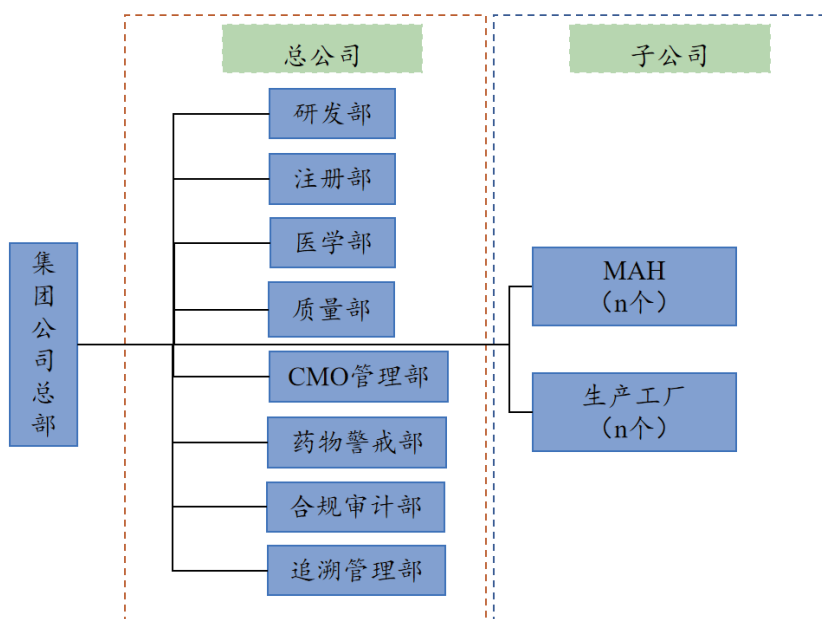


图 1-2 集团公司共享职能部门的管理模式

1.2 MAH 制度下集团化管理模式的现状及困境分析

1.2.1 集团化管理相关规定

药品上市许可持有人制度（Marketing Authorization Holder, MAH）是指拥有药品技术的药品研发机构、药品生产企业等主体，通过提出药品上市许可申请并获得药品注册证书，以自己的名义将产品投放市场，对药品全生命周期质量管理承担主体责任的一种现代药品管理制度。MAH 制度最核心的特点即优化行业及监管资源配置，集团化管理也是提高持有人合规能力及资源优化的重要方式。

在 MAH 制度试点以前，只有少部分规定涉及集团化管理的相关要求，对制药企业集团化管理的管理还较为空白。2002 年 3 月，原国家药品监督管理局发布《关于加强中药前处理和提取监督管理工作的通知（国药监安〔2002〕84 号）》，指出“集团内部中药生产企业可共用一个前处理和提取车间，该车间应归属于集团公司内部一个生产企业”。2014 年 7 月，原国家食品药品监督管理总局（以下简称原总局）发布《食品药品监管总局关于加强中药生产中提取和提取物监督管理的通知（食药监药化监〔2014〕135 号）》，明确对于中药提取，药品生产企业可以异地设立前处理和提取车间，也可与集团内部具有控股关系的药品生产企业共用前处理和提取车间，并要求共用前处理和提取车间的集团，应当加强统一管理，明确双方责任，制定切实可行的生产和质量管理措施，建立严格的质量控制标准。但对集团公司的概念仍然没有明确的界定。

2016 年 6 月，国务院办公厅印发《药品上市许可持有人制度试点方案》，提出在全国 10 个省、直辖市开展药品 MAH 制度试点，允许试点行政区内的药品研发机构或人员成为 MAH，并明确试点行政区内的生产企业可作为受托单位，接受 MAH 的生产委托，而后有关集团公司的管理规定开始逐步细化。2017 年 8 月，原国家食品药品监管总局发布《关于推进药品上市许可持有人制度试点工作有关事项的通知（食药监药化管〔2017〕68 号）》，提出整合技术资源，促进专业化规模化生产的基本目标，并明确药品生产企业集团公司可以将各控股子公司的药品批准文号集中到集团公司持有，成为持有人。集团公司按各控股子公司生产加工能力将产品进行调配整合，使各子公司成为有特点、有优势、有规模的生产基地，集团公司对各子公司实行统一的质量管理体系，集团公司对持有的品种质量负责。集中到集团公司持有的药品批准文号，由转入方所在地的省级食品药品监管部门审核，报原国家食品药品监管总局批准，产品转出方所在地的食品药品监管部门要给予支持。2021 年 5 月，我国《药物警戒质量管理规范》（GVP）出台，明确集团内各持有人之间以及总部和各持有人之间可签订药物警戒委托协议，也可书面约定相应职责与工作机制，相应法律责任由持有人承担。这也是首次从规章层面，明确集团化管理的相关内容，为集团公司开展药物警戒工作提供依据。

1.2.2 集团化管理困境分析

《药品管理法》第六条规定，“国家对药品管理实行药品上市许可持有人制度。药品上市许可持有人依法对药品研制、生产、经营、使用全过程中的药品的安全性、有效性和质量可控性负责”。MAH 制度扩大了持有人范围，同时药品委托生产等事项进一步放开。《药品管理法》第三十二条、第三十三条等规定，持有人可以自行生产或销售等，也可以将以上事项进行委托，在委托事项中，双方应签订协议，履行各自责任；同时持有人应当建立药品上市放行规程，对药品实行双放行管理等。MAH 制度下，强调持有人履行全生命周期的主体责任，对药品的安全性、有效性、质量可控性负责，承担全生命周期管理责任。

针对集团公司管理，首先，国内集团公司正处于集团化管理、运作发展中。在活动事项中，以委托生产为例，无论集团内还是集团外委托，都会签订质量协议与委托协议，并执行双放行管理，即生产企业放行由生产企业质量授权人（Qualified Person, QP）执行，上市放行由 MAH 的质量授权人进行远程放行。虽然 MAH 的质量授权人进行远程放行，需要对批生产、批检验、批包装记录，偏差及变更管理文件等进行重新审查，但是在我国 MAH 制度执行的初级阶段，双重保障，有利于保证药品的质量安全，同时再次审查也有利于提升 MAH 自身的管理能力。然而，

目前跨国制药企业在履行《药品管理法》关于质量授权人放行和质量协议管理中面临一些潜在的障碍。

跨国制药企业从事全球性生产经营活动，除总部外，通常在全球各地设有多个生产企业，同时也根据不同国家的要求，遴选相应的持有人公司。跨国制药企业通常具备高度统一的质量管理体系，并设有集团子公司共享的第三方管理部门、质量审计部门等，持有人、生产企业等子公司需要严格执行统一的质量管理体系并建立相应程序，由集团统一的审计部门进行监管。在实践中，跨国制药公司形成了多种活动管理模式。以药品生产事项为例，某跨国集团公司在中国上市的产品 A 和 B 的 MAH 及生产企业情况如下表所示。

表 1-1 跨国集团公司产品 MAH 及生产厂情况举例

上市产品	情形	MAH (境外)	生产企业
A	集团内指派生产	内部关联公司 X	内部工厂 M
B	集团外委托生产	内部关联公司 Y	外部工厂 W

在跨国集团公司内，对于集团公司内生产的产品 A，内部工厂 M 按照集团内统一质量管理体系建立了完善的产品放行流程，产品由内部工厂 M 的 QP 进行放行。MAH 公司 X 与内部工厂 M 按照内部文件规定，由 M 同时完成上市放行。对于集团外委托生产的产品 B，集团第三方管理部门会通过审计检查，确保外部工厂的质量体系符合集团公司要求，由外部工厂 W 的 QP 按照质量协议要求完成出厂放行，MAH 公司 Y 与第三方质量管理部门按照集团内部文件规定，第三方管理部门的指定人员对产品进行审核及上市放行。对于两种情形，集团子公司 X 和 Y 作为产品的境外上市许可持有人，与内部工厂及集团第三方管理部门通过授权、内部管理文件等方式约定各方职责与工作机制，确保产品全面符合《药品管理法》的要求，产品相关责任仍由 MAH 承担。

《药品管理法》本质上要求 MAH 承担药品全生命周期中的责任，并通过严格管理，确保持有人及受托方将责任落实到位，但目前没有针对集团化管理进行专门规定。仅《药物警戒质量管理规范（GVP）》在药物警戒委托管理一章中提及了集团化管理内容，明确“集团内各持有人之间以及总部和各持有人之间可签订药物警戒委托协议，也可书面约定相应职责与工作机制，相应法律责任由持有人承担”。因此，上述集团化管理方式在实践中可能会不符合《药品管理法》的规定。

高度成熟的质量管理体系下集团化管理，实际上是集团公司发展到一定阶段，实现专业化、规范化、集约化发展的体现。建立统一的审计部门、质量管理部门、CMO 管理部门等有利于在集团公司内部严格执行统一的规范、事项。譬如由总部审计部门统一对集团外受托生产企业、受托储存运输企业等进行审批管理；由总部第三方管理部门统一签订质量协议，负责集团外委托放行管理等。再如，在放行标准上，集团内部建立统一的产品放行流程，包括生产过程、检验、偏差、变更、相关稳定性等数据的检查复核以及上市要求的确认等。通过专业化部门、专业化的分工，优化集团公司下属子公司的管理，子公司成为持有人或者生产场地都是基于公司战略、特定国家的要求。随着我国药品上市许可持有人制度的发展、社会环境的变化，对于成熟的、具有统一质量管理体系的集团公司管理模式应当成为未来的发展趋势，并予以提倡和鼓励，以更好地落实持有人的主体责任、落实企业的责任。

1.3 MAH 制度下集团化管理模式的建议

1.3.1 集团化管理模式的重要性

长期来看，集团化管理是企业良性发展的一种必然趋势，在很大程度上能够优化资源配置，提升管理能力和效率。集团化管理模式之下，集团的中心职能部门能够统一调配企业的各项资源，充分发挥各个职能部门的作用，实现资源共享，优势互补，提升企业运作和管理效率。对于制药企业来说，在集团化管理的模式之下，整个企业执行统一的质量管理制度，在总部、各个持有人、生产场地之间落实实施，有利于实现企业的规范化管理。

集团化管理还要求总部对其下的子公司进行周期性的审计、评价公司的质量表现，确保执行统一质量管理体系，不断优化内部管理流程，有利于落实药管法对 MAH 的三大责任，提升管理能力和水平。对于一些通过兼并、并购方式并入集团公司的企业，通过执行集团内部统一的管理要求，能够健全自身的质量管理体系，并通过对照集团企业的统一标准，完善内部的管理细则，使其与集团企业相一致，实现专业化和标准化发展。此外，从企业的长远战略规划上来说，本土企业还面临着走出国门，与海外工厂、制药企业合作的需要，执行集团化的管理模式，有利于加速海外企业融入自身的管理体系当中，助推企业国际化发展目标的实现。

1.3.2 集团化管理需要明晰的关键问题

跨国集团公司通常设有第三方管理、质量审计等职能部门，对分布全球的子公司，包括生产场地，贸易公司，经营公司进行统一管理，执行统一的质量管理规程。在我国药品监管体系中，《药品管理法》明确以 MAH 为抓手落实全生命周期管理，要求 MAH 承担主体责任，加强对受托方的管理，承担上市放行责任等。因此，在企业集团化管理中，应当要求提供企业内部管理文件（公司规章制度，授权书或者质量协议等），明确将 MAH 的全部或者部分活动指派给集团内相应关联公司，明确各方职责和工作机制，但是责任仍然由 MAH 承担。此外，因《药品管理法》明确规定由 MAH 进行上市放行，建立药品上市放行规程，因此应当明确 MAH 和集团内相应关联公司执行持有人上市放行的管理要求，并提供质量协议或授权文件等。

1.3.3 关于集团化管理的建议

集团化管理是企业良性发展、做大做强的必然趋势，有利于企业及行业的规范化、集约化发展，提升管理效率。跨国集团及国内成熟集团对各关联公司一体化的管理模式，确保持有人履行《药品管理法》中规定的主体责任。该模式本着契约精神，通过质量协议、SOP、授权等相应文件约定角色和相应责任。按照 MAH 建立的药品上市放行规程，MAH 放行活动可为生产工厂质量授权人或 MAH 集团内质量授权人员，MAH 责任不变。随着社会的发展，MAH 制度实施经验的不断积累，MAH 自身能力的不断提升，MAH 和受托企业之间持续合规意识的提升，特别是当 MAH 和受托企业为同一集团公司，并且执行同一套质量管理体系时，生产放行和上市放行双放行管理可以做一些调整和简化。

针对企业集团化管理，目前《药品管理法》与《药品管理法实施条例（征求意见稿）》（以下简称“《条例》”）都没有明确规定，仅在 GVP 中提及“集团内各持有人之间以及总部和各持有人之间可签订药物警戒委托协议，也可书面约定相应职责与工作机制，相应法律责任由持有人承担”。结合我国实际情况，针对集团化管理提出以下建议：

在短期内，可以通过发布规范性文件或指南，明确集团公司活动事项管理的相关规定。具体内容包括：1) 集团公司可以通过委托书、关联企业间协议等法律文件将 MAH 的全部或者部分活动指派给集团内其他关联公司承担，但应当在集团层面以书面文件的形式，确定各方职责和工作机制，并且责任仍然由 MAH 承担；2) 在放行管理方面，集团公司模式下统一的质量体系下，允许 MAH 在集团内指定质量授权人员进行产品审核及上市放行（可为生产工厂质量授权人，注：工厂质量授权人放行上市为欧盟成熟并认可的实践模式），责任仍然由 MAH 承担。

此举实际上也有利于鼓励企业走集团化发展，通过兼并重组，做大做强。集团公司管理模式基于资本纽带但并不是所有在资本层面是集团公司的都必然采用了集团公司管理模式进行质量管理。当然，由于集团公司注册登记不再设有专门审批核准程序，目前业内担心松散型的集团公司，因仅仅存在经济纽带的关联，并未执行统一的质量管理体系，允许集团公司将 MAH 部分活动进行指派可能带来质量管理风险。针对上述顾虑，一则应当进一步强调由 MAH 承担相关责任，另外也可探索在民事责任方面由集团公司承担连带赔偿责任。譬如，海南海药对其持股的重庆亚德科技股份有限公司（非 MAH 公司，以下简称重庆亚德）自 2018 年起，三年内提供 1.5 亿元担保，在 2021 年重庆亚德未能按期偿还银行贷款时，海南海药履行了连带保证责任。此外，2017 年上海医药集团有限公司华联制药厂“甲氨蝶呤事件”中，上海市府责令上药集团成立赔付小组，对受害者进行赔付。

长期而言，随着持有人制度实施经验的不断积累，持有人管理能力的不断提升，应当将集团化管理上升至规章、法规层面，如在《条例》或药品生产质量管理规范（GMP）中明确集团管理的相关内容，允许集团公司通过委托书、企业间协议等法律文件将 MAH 的全部或者部分职责指派给集团内其他关联公司承担，但是责任仍然由 MAH 承担。由此鼓励企业走集团化发展道路，通过规范化、自律化发展，不断提高企业竞争实力。

从 MAH 制度试点到正式实施，MAH 制度的初衷都是促进资源的整合、优化，提升政策科学性的同时，鼓励药品研发，激发市场活力。给予 MAH 一定的选择空间，对于药品生产等事项允许其自行进行或委托进行，是 MAH 制度的题中应有之义，但由于制度实行初期我国 MAH 自身能力建设的不足，企业契约精神、契约能力有待提升等原因，我国 MAH 制度的政策红利尚未完全发挥。鼓励集团化管理模式，充分发挥集团公司的特色与优势，建立统一、规范的质量管理体系，可以为 MAH 制度建设、进一步促进市场资源的自由流动提供探索经验。目前国内集团公司大多以股权、经济利益作为链接，尚未完成形成统一质量管理体系，集团化运作能力仍然需要提升。相比而言，跨国集团在集团化管理方面经验更加丰富。从实践中到法规层面，逐步明确企业集团化管理要求，有利于更好地引导、规范集团内 MAH 活动事项管理，明晰各方主体责任，也能更好地落实持有人的主体责任。

2. 跨境持有与生产管理的问题

随着 MAH 制度的全面推行，打通跨境持有和生产路径的需求日益凸显。粤港澳大湾区的试点探索实现了我国药品上市许可持有人跨境委托生产从无到有的突破，企业的迫切需求也为跨境持有和生产通道的打通提供了一定的讨论空间。本部分内容在系统梳理我国药品上市许可持有人的相关规定、粤港澳大湾区的试点经验、欧美日境外场地管理要求和检查模式的基础上，分析总结我国跨境持有和生产通道打通的现实基础和潜在风险，并形成可能的实施（试点）路径建议，为我国打通境外持有和生产通道提供参考。

2.1 我国跨境持有与生产管理的现状

2.1.1 相关法律规定

《药品管理法》中规定了境外药品上市许可持有人（以下简称为境外持有人或境外 MAH）须指定境内企业法人作为境内代理人履行 MAH 义务并承担连带责任，第三十八条规定，“药品上市许可持有人为境外企业的，应当由其指定的在中国境内的企业法人履行药品上市许可持有人义务，与药品上市许可持有人承担连带责任”；第一百三十六条规定，“药品上市许可持有人为境外企业的，其指定的在中国境内的企业法人未依照本法规定履行相关义务的，适用本法有关药品上市许可持有人法律责任的规定”。

《药品生产监督管理办法》第四十七条规定，“药品上市许可持有人为境外企业的，应当指定一家在中国境内的企业法人，履行《药品管理法》与本办法规定的药品上市许可持有人的义务，并负责协调配合境外检查工作”；第四十八条规定，“药品上市许可持有人的生产场地在境外的，应当按照《药品管理法》与本办法规定组织生产，配合境外检查工作”。

《药品上市后变更管理办法（试行）》第八条、第九条、第十条分别明确了境内持有人变更、境外持有人之间变更与已在境内上市的境外生产药品转移至境内生产的三种变更情形及要求。

综上所述，目前我国，MAH 可以是境内或境外企业法人，但境外 MAH 应指定中国境内企业法人作为代理人，履行 MAH 义务，承担连带责任；药品生产场地本质上可以在境内或境外，当生产场地在境外的，应当按照《药品管理法》规定组织生产，并配合境外检查工作。

2.1.2 管理现状

（1）整体情况

根据前文相关规定，理论上，我国药品持有与生产存在“境内持有人，境内生产”“境外持有人，境外生产”“境内持有人，境外生产”“境外持有人，境内生产”“境内持有人，境内或者境外生产”与“境外持有人，境内或者境外生产”六种情形。但是目前跨境持有与生产通道目前尚不畅通。仅“境内持有人，境内生产”、“境外持有人，境外生产”两种通道可行，前者对应过去的国产药，后者对应过去的进口药。其他通道暂无相应的申报路径。

此外，《药品上市后变更管理办法（试行）》在持有人变更中仅规定了境内持有人之间、境外持有人之间变更，跨境生产仅涉及境外生产转为境内生产，未提及跨境持有人变更等相关内容。

（2）粤港澳大湾区探索——境外持有药品的境内生产

①政策文件情况

2019年2月，中共中央、国务院印发了《粤港澳大湾区发展规划纲要》，要求培育壮大战略性新兴产业，推动生物技术等发展壮大为新支柱产业。其中，“粤港澳大湾区”指香港特别行政区、澳门特别行政区和广东省广州市、深圳市、珠海市、佛山市、惠州市、东莞市、中山市、江门市、肇庆市（以下粤港澳大湾区内地9市）。为落实《粤港澳大湾区发展规划纲要》，2020年11月，国家市场监督管理总局、国家药监局等部门联合发布《粤港澳大湾区药品医疗器械监管创新发展工作方案》，提出在粤港澳大湾区开展药品上市许可持有人和医疗器械注册人制度改革。

2022年6月，国家药监局发布《支持港澳药品上市许可持有人在大湾区内地9市生产药品实施方案》（下称《实施方案》）和《支持港澳医疗器械注册人在大湾区内地9市生产医疗器械实施方案》的通知，明确了港澳企业跨境委托生产药品、医疗器械的工作程序、申报路径、资料要求、业务办理流程及时限等内容。

表 2-1 我国粤港澳大湾区跨境委托生产相关政策文件及主要内容

发布时间	发布单位	文件名称	相关主要内容
2019年2月	中共中央、国务院	《粤港澳大湾区发展规划纲要》	要求培育壮大战略性新兴产业，推动生物技术等发展壮大为新支柱产业；明确粤港澳大湾区和内地9市范围为香港特别行政区、澳门特别行政区和广东省广州市、深圳市、珠海市、佛山市、惠州市、东莞市、中山市、江门市、肇庆市
2020年11月	市场监管总局、国家药监局、国家发展改革委、商务部、国家卫生健康委、海关总署、国务院港澳事务办公室、国家中医药局	《粤港澳大湾区药品医疗器械监管创新发展工作方案》	在粤港澳大湾区开展药品上市许可持有人和医疗器械注册人制度改革
2022年6月	国家药监局	《支持港澳药品上市许可持有人在大湾区内地9市生产药品实施方案》	港澳企业跨境委托生产药品工作程序、申报路径、资料要求、业务办理流程及时限等内容
2022年6月	国家药监局	《支持港澳医疗器械注册人在大湾区内地9市生产医疗器械实施方案》	港澳企业跨境委托生产医疗器械工作程序、申报路径、资料要求、业务办理流程及时限等内容

②适用范围

《实施方案》支持港澳药品上市许可持有人将持有的药品在粤港澳大湾区内地 9 市符合条件的企业生产，适用于香港、澳门合法登记的企业持有和生产，并已获得《药品注册证书》，在境内注册上市的中成药和化学药品（法律法规规定不得委托生产的品种除外）；受托生产企业应为注册地址和生产场地均在粤港澳大湾区内地 9 市，并已获得《药品生产许可证》、具有相应生产范围或者通过相应 GMP 符合性检查的药品生产企业。

③申请程序

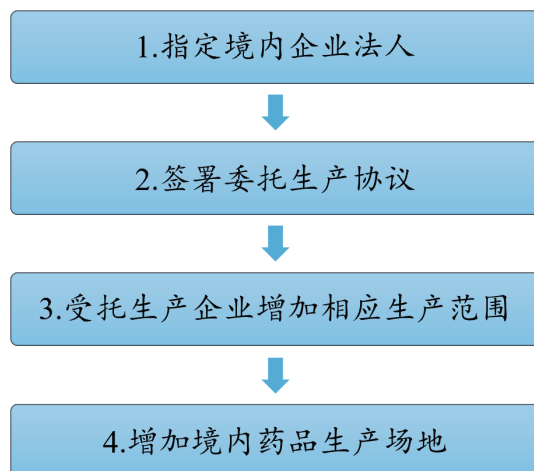


图 2-1 港澳企业跨境委托生产申请程序

粤港澳大湾区药品跨境委托生产申请程序如上图所示。首先，由港澳持有人指定粤港澳大湾区内地企业法人履行持有人义务，与相关港澳持有人承担连带责任。

其次，委托双方签署委托生产协议。港澳药品上市许可持有人在粤港澳大湾区内地 9 市选择符合条件的药品生产企业作为受托生产企业，并参考国家药监局制定的《药品委托生产质量协议指南》要求，与其签订质量协议以及委托协议，监督受托生产企业履行有关协议约定的义务。

再者，受托企业增加相应生产范围。受托生产企业根据与港澳持有人签订的质量协议及委托协议向广东省药品监督管理局（以下简称“广东省药监局”）申请在受托生产企业《药品生产许可证》中增加接受港澳药品上市许可持有人委托生产事项。广东省药监局按照《药品生产监督管理办法》及有关规定开展技术审评和现场检查，符合条件的，在受托生产企业的《药品生产许可证》副本中载明港澳药品上市许可持有人、药品名称、批准文号、生产地址、委托有效期等信息。

最后，港澳药品上市许可持有人增加境内药品生产场地。港澳 MAH 按照《药品上市后变更管理办法》及相关变更技术指导原则要求进行研究、评估和必要的验证，按照生产场地变更的有关规定，向国家药监局药审中心提交药品注册补充申请或备案相关资料。药审中心负责受理、审评审批和备案后审查。

根据《实施方案》，港澳企业跨境委托生产涉及的上市后变更注册管理事项，经申请人研究、评估和验证，药品处方、生产工艺、质量标准与《药品注册证书》及其附件上核准的内容一致，且原料药来源、饮片炮制方法、提取物来源、辅料的种类用量等未发生变更的，属于备案事项，向 CDE 备案，备案部门自备案完成之日起 5 日内公示有关信息，自备案完成之日起 30 日内完成对备案资料的审查，必要时可实施检查与检验。

申报补充申请的，受理后单独排队。视审评需要启动注册检验和现场核查，注册检验和现场核查由广东省药监局组织开展；审评时限按照《药品注册管理办法》《药品上市后变更管理办法》有关要求办理（60 日或 80 日或 200 日）。

④持有人主体责任要求

根据《实施方案》，港澳药品上市许可持有人应当严格落实药品全生命周期质量管理主体责任，按照《药品管理法》《药品生产监督管理办法》等要求，建立健全质量管理体系并保证有效运行，切实履行全过程质量管理、药品追溯、药物警戒及年度报告等义务，请广东省药监局重点督促跨境委托生产的药品实现全过程可溯源。

⑤监管职责分工

对于港澳企业跨境委托生产，国家药监局组织对港澳药品上市许可持有人跨境委托生产涉及的上市后变更注册管理事项实施审批、备案。广东省药监局负责对港澳药品上市许可持有人跨境委托生产涉及的生产监管事项实施许可和登记，并落实属地监管责任，加强对辖区内相关企业的监督检查。

《实施方案》强调了广东省药监局的属地监管责任，要求广东省药监局监督受托生产企业严格按照注册批准（合同规定）的生产工艺、质量标准以及药品 GMP 要求组织生产，按照规定保存所有文件与记录。加工药品所需来自境外的原料药、裸包装制剂、辅料和包装材料等物料，不得以任何形式转让使用或者用于生产其他药品。同时，广东省药监局应当加强对港澳企业跨境委托生产监管，及时将港澳企业跨境委托生产药品纳入市场抽检；加强与港澳药监部门的信息通报，及时分享监督检查、产品抽检等信息，必要时可以开展联合检查。

⑥小结

《实施方案》明确了粤港澳大湾区跨境委托生产、注册事项全部由国家药监局负责，监管事项则由广东省药监局负责，同时要求广东省药监局落实属地监管职责，实现跨境委托生产的药品实现全过程可溯源。《实施方案》的出台，实现了我国药品上市许可持有人跨境委托生产从无到有的突破，有利于充分发挥大湾区内地创新转化及产品制造的优势，进一步加速推动粤港澳大湾区生物医药产业深度融合，实现粤港澳大湾区医药产业的共同发展。

2.2 欧美日国家跨境持有与生产管理的现状

2.2.1 美国

(1) 美国对境内外场地的监管要求

美国 FDA 对药品的监管主要通过对生产场地的登记和检查进行，无论生产场地在境内或境外，均采取统一的监管模式。美国 FDA 明确凡是生产，制备，或加工在美国分销或提供进口到美国的药品生产场地都需要通过注册网址进行登记验证，并获得 FDA 发布的登记号。这是对在美国生产、加工或测试药品（包括成品剂型、原料药（API）和用于商业分销目的的 OTC 药品）的企业的强制性要求。对于境外生产场地，即在美国经营的外国企业（其产品进口或提供进口）必须在注册过程中明确美国代理人。该代理人并且必须实际位于美国境内，并应作为企业与 FDA 之间的联系点。对于境外的生产场地，FDA 可以通过注册号第一时间查到相关企业的详细信息，并可及时联系相关企业在美国的代理人，有效掌握相关企业产品在美信息。

FDA 对药品生产场地的日常监管主要是通过现场检查，来保证生产场地符合美国监管要求，确保制药企业的生产过程持续符合当前良好生产规范（Current Good Manufacturing Practice, cGMP），在监管模式上，境内境外场地并无差异。FDA 于 2005 年开始在 cGMP 常规监督检查中推行基于风险的生产场地选择模型（Site Selection Model, SSM），来对生产企业进行监督检查优先排序，并制定检查计划，即场地监督检查清单（Site Surveillance Inspection, SSIL）。2012 年，FDA 签署的《食品药品管理安全与创新法案》（The Food and Drug Administration Safety and Innovation Act, FDASIA）修订了《联邦食品、药品和化妆品法案》第 510 (h) 节。具体规定如下：根据本条要求向 FDA 注册的任何机构，均须根据第 704 条接受检查，基于风险因素制定检查计划和策略。法案要求 FDA “根据基于风险的时间表”检查国内外药品企业，考虑场地的已知安全风险，无论场地位于何处，检查频次均基于风险确定。主要根据的风险因子包括：1) 场地类型（例如生产商、包装商或质量控制实验室）；2) 距上次监督检查的时间（或以前从未检查过该场地）；3) FDA 检查合规历史；4) 国外监管机构检查历史（根据 FD & C 法案第 809 节认可的监管机构，包括位于奥地利，克罗地亚，法国，意大利，马耳他，西班牙，瑞典和英国的八个监管机构）；5) 产品受众；6) 危害信号：例如现场警示报告（Field Alert Reports, FARs）、生物制品偏差报告（Biological Product Defect Reports, BPDR）、药品不良事件报告、召回等；7) 固有的产品风险（例如剂型、给药途径、无菌产品、API 负荷（剂型或单位剂量的 API 浓度）、生物制品原料或制剂、治疗分类、窄治疗指数（NTI）药物、紧急使用药品）等。目前 FDA 基于风险制定药物检查计划，优先考虑风险更高的品种。并且 2015 年以后，FDA 的药物检查计划提出要更为关注对境外生产场地的检查。

在国内和国外生产场地中进行的检查类型包括批准前检查、监督检查（飞行检查）和有因检查（见表 2-2）。第一种是批准前检查，其是作为对创新药或仿制药上市申请审查的一部分进行的。第二种是监督检查，主要用于监督药物的生产过程和质量，FDA 通过调查结果来评估制造商是否符合 cGMP。一般而言，FDA 不会提前向公司宣布境内生产检查，但通常会提前宣布境外生产场地的监督检查，部分原因是为了安排检查员和境外差旅、获得签证等后勤工作，

也是由于进行境外检查的成本很高。是否进行检查通常取决于特定案例和特定生产场地的监管历史；第三种是有因检查，当 FDA 有理由相信工厂存在严重的制造质量问题或 FDA 想要评估并解决先前违规行为时，会发起检查。有因检查可以宣布或不宣布，无论是国内还是国际，取决于具体情况。最后一种是飞行检查，当 ORA 确定需要进行飞行检查时，FDA 就将采取相应的行动。在过去几年中，FDA 调查人员对包括印度和中国在内的制造工厂进行了飞行检查。当在境外制造工厂发现重大问题时，FDA 将使用其他工具来保护患者，包括将生产场地归为进口警报状态，以防止潜在的违规产品进入美国市场。

表 2-2 FDA 的主要检查类型

序号	检查类型	被许可方
1	批准前检查	作为对新产品或仿制药上市申请的审查的一部分进行
2	监督检查	日常监督检查，主要通过调查结果评估制造商是否符合 cGMP
3	有因检查	当 FDA 有理由相信工厂存在严重的生产质量问题或 FDA 想要评估解决先前违规行为发起
4	飞行检查	当 ORA 确定需要进行飞行检查时，FDA 就将采取相应的行动

FDCA 法案第 704 部分要求 FDA 在合理的时间、合理的范围内以合理的方式检查工厂、仓库、设施或车辆和所有相关设备、已完成和未完成的材料、容器和标签。明确 FDA 可根据法案内容查阅拥有或经营从事药物制造、制备、配制或加工的机构的人的任何记录或其他资料。并要求工厂提供的数据应当真实、可靠，包括机构的所有者或运营商响应第 (ii) (I) 条下的要求提交的合规数据，描述该机构的质量控制是否足以确保符合第 501 (h) 条所指的现行良好生产规范以及本法的其他适用规定。这些数据应包括有关良好生产规范的完整报告或在过去的两年期间，以及部长认为必要的任何其他合规数据。

(2) 境外检查管理模式

美国对于境外场地的检查，一般由境外办公室的工作人员（临时工作人员或专职工作人员）进行。美国 FDA 下设的法规事务办公室（ORA）发布了对境外生产场地的检查指南。指南中，对境外检查的管理要求、检查程序、检查方式、检查结果的审查等内容作出了说明。境外检查计划由紧急和调查行动司（Division of Emergency and Investigational Operations）的国际和技术业务处（International and Technical Operations Branch, ITOB）总部工作人员管理和指导。检查组的职责是评估境外生产场地遵守 cGMP 的情况及其对申请承诺和 DMF 信息（如适用）的遵守情况。在检查前，检查组将尽可能审查背景文件和记录，并在出国前为检查作好准备，初步确定在现场检查期间需要注意的那些问题，检查组可要求境外生产场地在境内的代理人提供材料。

在对检查结果的处理上，对美国境内企业与境外企业的处理是基本一致的。所有受 FDA 监管药品的制造商都被要求确保产品是安全的和高质量的，并需要采用 cGMP 来确保他们的产品安全、并适合美国消费者。如果发现问题，FDA 则会使用各种监督和执法工具来确保纠偏。根据 FDA 的检查结果，若企业符合 cGMP 要求，则可以继续上市销售。若存在风险或质量不可控的情况，FDA 则会行使与风险相称的监管权力，包括发布进口警报、警告信。进一步的，

FDA 还将与制药企业合作召回药品，扣押药品或向生产商发布禁令以防止进一步的违规行为。特殊的是，在对境外生产企业的检查中，FDA 有权在不证明产品掺假的情况下对该产品的进口进行行政限制，举证责任由进口方承担，例如存在重大违法行为，FDA 将限制商品的进口和/或不批准其相关的申请。但是，检查报告应包含足够的资料 and 文件以支持审查办公室的结论。

此外，为了提高境外检查和监管的效率，加强合规标准的国际协调，减少对境外场地的重复检查，美国 FDA 与欧洲也达成了互认协议（MRA），用于承认彼此的监管评估、检查或审查，信赖彼此的 GMP 检查系统，共享有关检查与质量缺陷的信息，豁免对方进口到本国的产品的批检验。1998 年，美国和欧洲联盟签署了《欧洲共同体和美利坚合众国相互承认协定》（美国 - 欧盟 MRA），其中包括一份药品附件，规定承认彼此的 GMP 检查。但是该附件从未得到充分执行。2017 年，美国和欧盟修订了 1998 年美国 - 欧盟 MRA 的附件，允许 FDA 和欧盟监管机构互相承认 FDA 或欧盟监管机构的 GMP 检查报告和其他相关信息，以帮助确定某个场地是否在生产符合质量的药物。也就意味着，美国和欧盟的互认协议（Mutual Recognition Agreement, MRA）正式达成，表明双方相互信任彼此的检查框架，互相承认检查结果。

由于欧盟各个成员国在 EMA 的总体法律要求和指导方针下仍然有自主决定权，其可自行决定是否在本国执行这些法律。所以 FDA 从 2017 年 3 月开始对欧盟成员国进行能力评估。直至 2019 年 7 月 11 日，FDA 完成了对欧盟 28 个成员国的能力评估，检查互认工作全面开展。美国对有能力开展检查的评估包含（见表 2-3）：是否有法律和监管机构对 GMP 标准进行检查；以合乎道德的方式管理利益冲突；评估风险并减轻风险；对其领土内的制造设施保持适当的监督；有足够的监管资源并使用；雇佣训练有素、具有技能和知识的合格检查员；拥有能保护公众免受药品质量差的伤害的必要措施。此外，根据 2012 年颁布的《食品药品监督管理局安全与创新法案》，如果 FDA 确定外国监管机构有能力进行符合美国要求的检查，则 FDA 有权签署协议，承认这些机构进行的药物检查。

表 2-3 FDA 达成互认协议的关键

序号	评估关键
1	是否有法律和监管机构对 GMP 标准进行检查
2	是否以合乎道德的方式管理利益冲突
3	是否可以做到评估风险并减轻风险
4	是否对其领土内的制造设施保持适当的监督
5	是否有足够的监管资源并使用
6	是否雇佣训练有素、具有技能和知识的合格检查员
7	是否拥有能保护公众免受药品质量差的伤害的必要措施

(3) 美国对出口药品的管理要求

从美国出口产品的公司经常被外国客户或外国政府要求提供与联邦食品、药品和化妆品法案（FD&C act）和 FDA 管理的其他法规有关的产品相关的证书。应外部利益相关者的要求，FDA 可能会发布出口证书，以促进受 FDA 监管的产品从美国的出口。证书是由 FDA 起草的文件，其中包含有关产品监管性信息或上市状态信息，可由制造商主动申请。在许多情况下，外国政

府需要寻求官方保证，即出口到其国家的产品必须可以在美国本土上市或符合美国的特定法规，例如 cGMP 法规。因此，许多进口美国药品的国家将审查 FDA 出口证书可能是将产品注册或进口到另一个国家的必要过程。

在 FDA 颁发的几种不同类型的出口证书中（见表 2-4），与药品相关的主要是药品证书（Certificate of a Pharmaceutical Product）、仅非临床研究使用证书（Non-clinical Research Use Only Certificate）、可出口证书（Certificate of Exportability）和外国政府证书（Certificate to Foreign Government）。其中药品证书符合世界卫生组织（WHO）制定的格式，供进口国在考虑是否许可该产品在该国销售时使用，一般由生物制品评价和研究中心（CBER）、药品评价和研究中心（CDER）、兽用药品中心（CVM）负责签发。自 2021 年 12 月 3 日起，CDER 开始签发药品电子证书（eCPPs），不再签发或邮寄纸质证书，旨在供进口国考虑是否许可可在该国销售的产品；“仅非临床研究使用证书”代表出口产品属于非人用产品、原料或组分，且仅供非临床研究使用，并可在美国上市和合法出口；“可出口证书”适用于出口不能在美国合法销售但符合《联邦食品、药品和化妆品法案》第 801 (e) 或 802 条要求，并可合法出口的人用药品和生物制品、动物药品和医疗器械；“外国政府证书”用于出口可在美国合法销售的人用药品和生物制品、动物药品和医疗器械。这些证书都由相应的管理机构根据 FD&CA 第 801 (e) (4) 条颁发。

表 2-4 FDA 颁布的出口证书类型

序号	出口证书	主要内容
1	药品证书 (Certificate of a Pharmaceutical Product)	供进口国在考虑是否许可该产品在该国销售时使用，一般由生物制品评价和研究中心 (CBER)、药品评价和研究中心 (CDER)、兽用药品中心 (CVM) 负责签发；
2	仅非临床研究使用证书 (Non-clinical Research Use Only Certificate)	仅用于出口非临床研究使用的产品、材料或组件，且根据 FD&C 法案可在美国销售并合法出口。这些证书是由 CBER 和 CDRH 根据《FD&C 法案》第 801 (e) (4) 条颁发的。
3	可出口证书 (Certificate of Exportability)	适用于出口不能在美国合法销售但符合《联邦食品、药品和化妆品法案》第 801 (e) 或 802 条要求，并可合法出口的人用药品和生物制品、动物药品和医疗器械。这些证书由 CBER、CDRH、CFSAN 和 CVM 根据第 801 (e) (4) 条颁发。
4	外国政府证书 (Certificate to Foreign Government)	用于出口可在美国合法销售的人用药品和生物制品、动物药品和医疗器械。这些证书由 CBER、CDRH、CFSAN 和 CVM 根据《FD&C 法案》第 801 (e) (4) 条颁发。

在决定是否颁发出口认证时，FDA 会审查相关机构和产品的记录，并考虑要求颁发出口认证的人提供的信息和证明。如果 FDA 确定这些机构或产品不符合所要求的认证条件，或者该机构没有足够的信息来做出所需的决定，则不打算发布出口认证。可能包括：FDA 已确定该制造机构和 / 或产品不符合适用的 cGMP 法规或其他适用的要求；FDA 已确定，制造机构和 / 或产品缺乏必要的 FDA 注册和 / 或上市；FDA 已启动与设立和 / 或产品相关的执法行动（如扣押或禁令）。FDA 表示，在证书请求中提交虚假或误导性信息、替换认证产品、伪造或更改证书，或欺诈性地使用证书可能违反联邦法律，并使责任人承担民事和 / 或刑事责任。

在签发出出口证书的同时，若进口国的监管机构有要求，FDA 将提供 cGMP 声明。比如，部分国家的监管机构并不认可药品证书（certificates of pharmaceutical product, CPP），则要求 FDA 提供单独的 cGMP 声明。若须出具 cGMP 声明，FDA 将对在美国注册上市的药品、生物制品、医疗器械、人用食品和动物饲料制造商是否遵守 cGMP 法规进行检查，并根据制造商最近的 FDA 检查和其他可用信息来证明其遵守 cGMP 法规。而后 FDA 将向外国监管机构发出被称为 cGMP 声明的信函，以传达位于美国的生产厂商的 cGMP 合规状况，这些信件有助于简化其他监管当局对美国设施检查的必要性。此外，FDA 还指出外国监管机构也可以通过在 FDA 官网上的检查分类数据库来找到一个生产厂的 cGMP 状态，以确定生产厂商是否合规。若满足以下条件，制造商则可以使用 FDA 的在线申请程序 CDEReCATS 申请 cGMP 声明：该生产工厂实际上位于美国；制造商先前已获得 CPP 或可以提供的文件中包含 CPP 编号（CPP 必须有效且未过期）；制造商最近的 FDA 检查是符合要求的。FDA 在收到该请求后 30 天内会将有关 cGMP 声明的信函寄给外国监管机构。

当然，对于不符合《联邦食品、药品和化妆品法案》适用要求的产品，FDA 不会向外国政府颁发药品出口证书。具体情形包括：FDA 已启动强制执行行动（例如，扣押或禁令）；生产设施未能按照 cGMP 规定运行（除非特定出口产品不受特定 cGMP 缺陷的影响）；生产设施未在 FDA 注册。

2.2.2 欧盟

(1) 欧盟对境内外场地的监管要求

根据欧盟指令 2001/83 EC，成员国应采取一切适当措施，确保在其领土内生产药品须经授权，即便所生产的药品用于出口，也应当要求此类生产许可，包括全部、部分生产，以及包装等过程（仅用于零售供应，药剂师等进行此类过程时除外）。该生产许可由成员国的药品监管机构颁布，并录入 EMA 运营的 EudraGMDP 数据库。以欧盟成员国丹麦为例，依据丹麦《医药产品及中间体生产及进口条例》，申请人在满足第四条第一款要求的对其制造或进口的医药产品等进行具体说明、具备相关场所设备及控制方案、具备 QP（Qualified Person）的基础上，使用丹麦药品管理局的申请表，并提供相关证明后，向丹麦药品管理局提出申请，后者可以要求申请人对资料进行补充。在提交完整的申请书后 90 日内，丹麦药品管理局将对其进行审查。只有通过其代表进行的检查，验证申请中包含的信息符合事实后，才会为其颁发生产许可证。同时，丹麦药品管理局将授权信息输入到 EudraGMDP 数据库中。公众可以在数据库中查询欧盟国家的生产许可、GMP、原料药注册与生产场地等信息。在监督与制裁方面，2001/83 EC 第一百一十八条指出，成员国主管当局除常规的撤销上市许可等手段，对于来自第三国的医药产品，可以采取中止进口手段，或中止 / 撤销未遵守相关规定的药品的生产许可。

在 GMP 方面，2001/83 EC 规定，生产许可证的持有人有义务遵守欧盟 GMP 的原则与准则，包括生产仅用于出口产品的生产商。由成员国药品监管机构负责检查位于本国境内的生产场地。

对于境外场地，其监管主体通常是产品进口商所在成员国的药品监管机构；当第三国生产的产品由多个成员国进口时，则可能有多个监管机构共同监督该生产场地，EMA 将促进各监管机构的合作。在生产许可方面，欧盟不对境外生产场地颁发生产许可，而是将生产进口许可颁

发给进口商，要求第三国生产商至少采用了与欧盟 GMP 相当的生产质量管理规范，并在向欧盟成员国出口过程中实施了所有必要的批检验，以保证药品质量符合上市许可要求。在 GMP 检查方面，欧盟境外生产场地的检查主体仍然是进口商所在成员国的药品监管机构。

《欧盟检查与信息交流程序汇编》（以下简称“《汇编》”）是协调 GMP 检查程序、检查频率与后续程序的指导性文件，为成员国的检查程序提供了基础，构成了其检查机构质量体系的一部分。根据《汇编》，GMP 证书反映了检查时生产场地的状况，有效期为 3 年，无论是境内还是境外场地，都可以延长至 5 年。但若 GMP 证书的颁发基于监管伙伴提供的合规信息或远距离评估程序，则不应进行延长，而是要进行新的全面评估或检查。

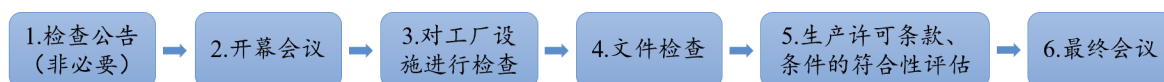


图 2-2 欧盟 GMP 检查步骤

在新冠全球大流行的背景下，远程评估在 GMP 检查中扮演了重要角色。当国家或国际公共卫生紧急情况或其他危机期间，出于旅行限制、健康风险或当地发布的其他限制 / 指导意见等原因，可能无法进行 GMP 现场检查。在此情况下，成员国主管部门可以依照《GMP/GDP 远程评估指南》(GMP/GDP Distant Assessment Guidance) 对生产场地进行远程评估。根据《GMP 与 GDP 检查工作组 2021 年年报》，在 COVID-19 造成的公共卫生紧急情况下，工作组便采取临时措施，通过远程评估促进合规检查，并同意自动延长欧盟 GMP 证书的有效期。

(2) 欧盟对境外场地的检查情况

总体上，欧盟国家对境外生产场地进行 GMP 检查时，①首先考虑本国、其他欧盟成员国、MRA 国家协议内等现有信息，对第三国生产场地 GMP 符合状况进行核查；②当存在如表 2-5 所示的触发现场检查的风险因素时，欧盟监管机构应考虑现有信息和本国检查程序，参考上文模型与其他指导文件，决定是否对该场地进行现场检查；③若第三国生产场地的欧盟监管主体无法在前两种基础上确定其 GMP 状况，也可在得到其他欧盟国家监管机构的书面同意后，要求后者对该场地进行检查，并提供合规状况的确认；④特殊情况下，MRA 伙伴机构、PIC/S 参与机构或其他监管机构提供的其他信息能为第三国场地提供的支持性证据，或通过远程评估，也可以被接受，甚至作为主要核查手段。其常规检查频率与检查范围遵照下文中的“基于风险的药品生产企业检查计划模型”。

表 2-5 欧盟 GMP 现场检查触发因素举例（部分）

序号	现场检查触发因素
1	该生产场地没有检查历史
2	欧盟监管机构 MRA 伙伴没有对该场地进行检查
3	GMP 证书或其他可获得的报告中不包括该产品或生产工艺
4	进行了监管机构关注的活动
5	有证据表明该场地未被另一监管机构批准，甚至是未批准某个方面（如无菌区与非无菌区）

由于第三国生产场地生产的药品可能同时向多个欧盟成员国出口，即在欧盟同时属于多个监管主体的监管范围，针对该场地的信息交流，不同成员国的监管机构间可能会存在分歧。成员国之间进行第三国生产场地的信息交流时，报告当局应说明自己结论的来源。另一成员国若提出合理要求，第三国生产场地的监管成员国应提供其某一产品或产品类别的 GMP 状况最新检查报告，否则，提出要求的成员国可以自行对该场地进行 GMP 检查，并向共同监督的其他成员国的监管机构提供检查报告副本或 GMP 符合性声明。

当监督成员国和另一成员国的主管当局就第三国生产商检验报告存在分歧时，应遵循欧盟条例 (EC) 726/2004 第十九条第二款，“若欧盟委员会获悉成员国间对人用药品 MAH 或欧盟境内的生产商 / 进口商是否满足欧盟 GMP 要求存在严重意见分歧，委员会可以在与相关成员国协商之后，要求监管机构的检查员对 MAH、生产商或进口商进行新的检查，相关检查员应由非争端当事方成员国的两名检查员或委员会提名的两名专家陪同”。适当情况下，也可以进行仲裁。

(3) 基于风险的药品生产企业检查计划

欧盟对于生产场地的常规 GMP 检查主要基于风险，并制定了基于风险的药品生产企业检查计划模型 (A model for risk based planning for inspections of pharmaceutical manufacturers)。该模型是一个简单灵活的质量风险管理工具，通过对场地可能对患者造成的预估风险进行评级，供 GMP 检查机构计划其常规检查。

欧盟基于风险的药品生产企业检查基于一个简单的质量风险管理工作表，旨在让检查员在检查现场后立即完成。其中工作表的 C-D 三部分组成了模型中的风险框架，应用该框架，可以对生产场地可能对患者造成的预估风险进行评级，其框架结构与构成因素举例如下图所示。

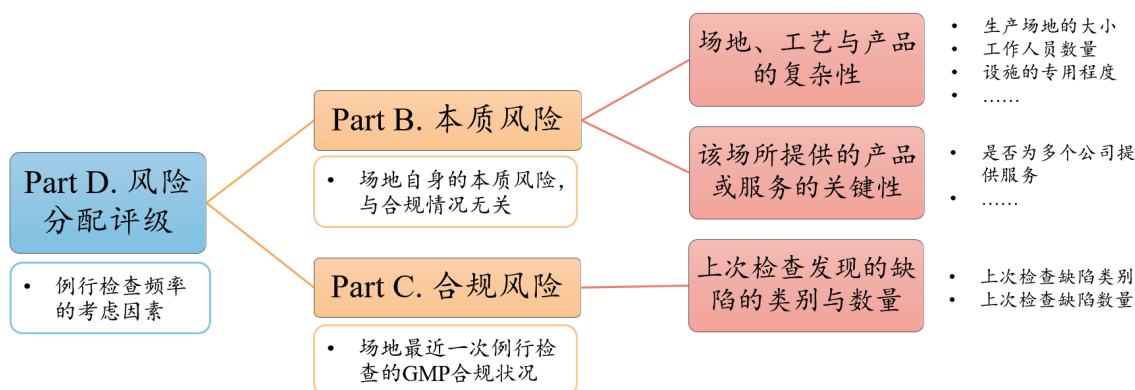


图 2-3 欧盟“模型”风险框架及构成因素举例

如图所示，对生产场地的 Part D 风险分配评级基于 Part B 本质风险 (Intrinsic risk) 与 Part C 合规风险 (Compliance risk)。其中，Part B 生产场地的本质风险反映了该场地、其工艺与产品的复杂性以及该场所提供的产品或服务的关键性两部分。无论企业的合规状况如何，构成场地自身本质风险的复杂性与关键性通常保持恒定，因此不能根据检查缺陷或场地的合规历史来预估这种风险。从两方面分别赋分，加和总分为场地的本质风险。

Part C 生产场地预估的合规风险反映该场地最近一次例行检查后的 GMP 合规状况，要考虑上次检查发现的缺陷的类别与数量。在 Part D，使用矩阵将前两部分的本质风险与合规风险结合，生成 A/B/C 三个相对风险等级，风险大小依次上升，作为决定后续对该生产场地的例行检查频率的考虑因素。

模型根据风险分配评级生成建议常规检查频率，不同风险等级的建议例行检查频率如下表所示。同时，当一生产场地被赋予较高的合规风险分数时，可能需要进行非例行的、有原因的检查；在相同风险分配等级的生产场所中，也可考虑进行细分，如本质风险高而合规风险低的生产场地，相较合规风险高的场地，检查频率可以更低；为了确定下一次检查的范围和日期，主管部门还应该考虑本机构对企业的了解（整体合规状况和历史情况）、质量缺陷的数量与重要性（如召回）、相关变更信息、欧盟以外的可信任机构的合规信息等因素。

表 2-6 欧盟不同风险等级建议例行检查频率

风险等级	建议例行检查频率
风险等级 A	减少频率，2~3 年 / 次
风险等级 B	中等频率，1~2 年 / 次
风险等级 C	频率增加，< 1 年

(4) 欧盟与其他国家达成的互认协议

目前，欧盟与澳大利亚、加拿大、以色列、日本、新西兰、瑞士与美国共 7 个国家签订了 MRA，分别与七国互相承认 GMP 检查与人用 / 兽用药品批认证。EMA 在 MRA 中的职能为：①促进核查合作，包括联合视察和视察信息交流；②促进信息交流，并成为欧盟 GMP 检查机构与合作伙伴当局之间的相关联络点；③运营 EudraGMDP 数据库并将合作伙伴国家与该数据库联系起来；④回应有关 MRA 实施情况的问题；⑤让伙伴国家参与相关 EMA 工作组，如 GMP 检察员工作组；⑥协调 MRA 维护活动。

对于欧盟，与每个伙伴签订的 MRA 的地位、适用产品等有所不同，并且随着双方合作的深入，MRA 可能会发生变化，其变化可以在 EMA 官方网站或每年的 GMDP 检查工作组年报查询。以欧盟与日本的 MRA 为例，具体 MRA 概览显示，双方的互认协议始于 2004 年，仅限于人用药品，2018 年扩展范围，增加了无菌和生物制品及活性成分。该 MRA 适用于欧盟与日本境内制造的化学药物、顺势疗法药品、生物药等，不适用于兽药、先进疗法医药产品、药用气体、临床试验产品等。

2.2.3 日本

(1) 日本对境内外场地的监管要求

在日本，生产药品、医药部外品或医疗器械的国内企业需要获得制造业许可，而生产药品、医药部外品或医疗器械进口至日本的外国制造商需要获得制造厂的认定。独立行政法人医药品医疗器械综合机构（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency，简称 PMDA）将对生产企业是否具备许可或认定所需的厂房结构及设施设备进行调查，调查分为实地检查或书面检查两种。

对于生产出口至其他国家的生产企业，PMDA 官网发布的出口证明通知 中明确指出：医药品等制造商等向外国出口医药品等时，如果对方国家要求制造商出具出口产品是否符合日本的医药品或医疗器械等法的放行证明书时，PMDA 将对相关内容进行确认调查。PMDA 确认调查事项包括：①医药品或者医药部外品的制造销售业许可或者制造业许可或者登记相关情况；②医药品及医药部外品的制造销售认可（申报）相关情况；③新药（仅限于再审查期间的药品）制造销售认可申请书及附件的相关情况；④药品是否符合《关于药品安全性非临床试验实施标准的省令》（平成 9 年厚生省令第 21 号）的要求；⑤医药品或医药部外品相关的制造商（外国制造商除外）是否符合医药品及医药部外品 GMP 省令的要求；⑥临床试验药品的临床试验方案申报情况；⑦临床试验药品的制造及设备是否符合《关于临床试验药品的制造管理及质量管理等的标准》（平成 20 年 7 月 9 日药食发 0709002 号厚生劳动省医药食品局长通知）的要求；⑧医药品制剂证书的相关情况；⑨医药品制剂认可、许可状况陈述书的相关情况。

（2）日本对境外场地的检查要求

日本对外国企业的认定有效期为 5 年，每 5 年需要进行更新申请，认定更新申请需在有效期到期前 5 个月内进行申请。此外，外国制造商在获得认证后，若想要变更或增加认证的分类时，必须提交认定变更申请或认定增加申请。

关于外国制造商的认定申请，可以由该外国制造商生产药品的日本持有人代为办理，但申请人必须是外国制造商。此外，若由日本持有人之外的第三人代为办理时，需申明日本持有人不能进行代理的理由。外国制造商申请认定时所需提交的文件包括认定申请书、认定检查申请、相关附件、翻译证明、相关手续费及回信信封。其中，PMDA 对于外国制造商的认定检查包括实地检查和书面检查两种，PMDA 会基于产品的风险程度及申请资料的提交情况决定采取何种认定检查方式，但原则上，PMDA 并不会只为了确认外国制造商结构、设备而进行实地调查。

表 2-7 外国制造商申请认定时所需提交文件

文件名称	份数	备注
认定申请书	2	/
认定检查申请书	1	/
附件 日本持有人不能代理的理由书 与第三人的合同与委托书 外国制造商人员业务区分表 制造所负责人的履历（附有日译） 制造品种列表 制造厂结构设备的文件 处理放射性药品所需设备简介 外国制造商所在国的许可证明文件	各 2	若由日本持有人外的第三人申请时需提交识别外国制造企业代表董事及负责无代表权业务的董事 需有制造工序相关的文件，并且明确显示处于制造产品的哪种制造工序 提交与生产许可申请要求一致的资料，以及制造企业的平面图和药品生产设备图 若所在国家具有生产许可、上市许可或与其类似制度，提交许可文件的复印件及注明有效期等
翻译证明	2	附件非英文或日语时提交
国家手续费	/	/
PMDA 手续费	/	/
回信用信封	1	寄送受理单及认定证时需使用

此外，在申请药品制造销售许可时，需对外国制造商的进行 GMP 符合性检查，并且取得制造销售许可之后，PMDA 每 5 年都会对外国制造商进行 GMP 符合性检查。而 GMP 符合性调查一般是实地调查，但 PMDA 会根据产品的风险、外国制造商所在国的 GMP 标准及其提交资料情况选择是否进行书面调查。在对外国制造商进行调查时，对于与日本签订了相互承认协议的国家的生产企业，应提供对方国家基于相互承认协议的 GMP 调查报告的合格证书或副本；对于与之交换了谅解备忘录的国家的生产企业，应提供对方国家的证书或基于谅解备忘录的 GMP 调查报告的副本。

目前，日本已与瑞典、荷兰、英国、瑞士等国已签订 GLP 检查互认协议，与欧盟已签订 GMP 检查互认协议。此外，根据 PMDA 官网公布的与各国的合作信息来看，日本与中国、印度、泰国及巴西等七个国家及 EDQM、USP 和中国药典委员会三个国际机构签署了谅解备忘录（Memorandum of Understanding/Memorandum of Cooperation）。谅解备忘录主要指处理较小事项方面的条约。双方经过协商、谈判达成共识后，用文本的方式记录下来，旨在表明“协议双方要互相体谅，妥善处理彼此的分歧和争议”。在谅解备忘录中，除保密、终止、法律适用、费用分摊、排他性谈判、争议解决条款之外，其余的条款对双方都不具备法律约束力。

2.3 我国跨境持有与生产通道未打通带来的问题

2.3.1 许可引进型企业面临的问题

MAH 制度实施以后，药品研发企业在不具备生产能力的情况下，可以持有药品上市许可并自由转让，极大地提高了研发活力。加之全球化进一步发展深化，License in 成为一种新兴的、开放的研发模式。目前，我国企业已达成了多起 license in 交易，重点集中于肿瘤、罕见病领域，且多是由美国生物制药公司转让（表 2-8 中列举部分典型品种）。根据医药魔方数据库，我国 2022 年上半年共发生了 57 起创新药 License in 交易，其中 28 起交易的转让方是中国企业，15 起是美国，还有 13 起是瑞典、韩国、英国等地的企业。

表 2-8 近年我国本土企业 License in 的典型品种

年度	许可方	被许可方	许可标的
2022	美国 Propella Therapeutics	江苏奥赛康药业	骨关节炎疼痛治疗产品 CGS-200-5 在大中华区域的独家开发、注册、生产和商业化权利
2022	美国 LENZ Therapeutics	箕星药业	在大中华区开发和商业化其针对老视治疗的 LN2100（乙酰克里定）和 LN2101（乙酰克里定 + 溴莫尼定）的独家权利
2022	Kiniksa	华东医药	心血管疾病药物 Arcalyst 及 Mavrilimumab 在 24 个亚太国家和地区的包括开发、注册及商业化权益
2022	瑞士 Santhera 制药	曙方医药	曙方医药获得在大中华区（包括中国大陆、香港、澳门和中国台湾）开发和商业化 Vamorolone 用于杜氏肌营养不良（DMD）及其他罕见病适应证的独家权益。
2021	MacroGenics	再鼎医药	四个免疫肿瘤分子达成独家合作和许可协议
2021	Argenx	再鼎医药	Efgartigimod 的大中华区权益

2021	LogicBio Therapeutics	北海康成	获得使用首个产于 LogicBio sAAV _v 技术平台的腺相关病毒 (AAV) sL65 衣壳, 进行法布雷病 (Fabry) 和庞贝氏病 (Pompe) 基因疗法候选药物的研发、生产及商业化的全球授权, 以及额外两个适应证的选择权。
2021	美国生物技术公司 Cend Therapeutics	齐鲁制药	获得在大中华区开发和商业化新型抗癌药物 CEND-1 的独家权利

License in, 又称许可引进, 是通过向产品许可方支付一定首付款, 并约定一定金额的里程碑付款及未来的销售提成, 从而获得产品在某些国家地区的开发、生产和销售等商业化权益。其本质是资产交易和分工合作。许可方与被许可方通过协议约定的形式, 达成标的产品的后续研发、生产及商业化进行合作。即不同企业布局不同的研发阶段, 在资金、技术等方面通力合作, 实现风险共担、收益共享。这类研发模式也具有其研发特点: 首先, License in 模式基于国外先进企业的研究成果, 对引进方企业自身研发能力的要求大幅降低, 其完全可以同时开展多种不同产品的引进; 产品方向不必受限于现有团队的能力, 更可以通过 License in 新技术, 以补足自有团队的能力缺陷, 能够迅速丰富产品管线。其次, 通过 License in 的方式, 能够加快产品的上市周期。合作研发产品可以做到与国外先进产品几乎同步的产品周期, 这就意味着能够第一时间进入中国市场, 建立先发优势; 同时, 相较于以进口模式进入中国的国外其它竞争对手, 引进方企业可以充分利用本土优势, 享受政策红利, 申请优先审评以较快地取得上市许可。最后, License in 的产品能获得完整的知识产权。引进方企业通过 License in 获得产品在中国的全部知识产权, 能够形成完整的专利丛林布局, 新药上市时还将获得数据独占期; 并且随着我国新修改的《专利法》和《药品专利纠纷早期解决机制实施办法 (试行)》的实施, 新药将在专利链接制度享受专利补偿机制, 将享受更为完善的知识产权保护。通过对引进技术和 know-how 的消化吸收, 快速增强自有团队的技术实力, 取得二次开发专利的权利, 并构建自有知识产权研发的基础。可见, License in 模式具有研发周期短、前期投入少、技术积累快速等优势, 在一定程度上可以规避新药研发成本高、风险大、周期长带来的问题, 也能迅速扩充企业的产品管线、提高竞争力。

在合作模式上, License in 引进的产品可能是处于不同研发阶段的品种或者在国外已上市的品种做进一步研发。从中国药企引进项目所处的阶段来看, 项目集中在早期, 二期临床之前的项目占 80%。引进项目一般是处于一期、二期临床试验乃至临床前阶段的新药, 在协议引进后, 被许可方会负责在中国的开发、上市注册以及商业化活动。也就相当于被许可方将获得了药品在中国用于某一适应症的所有相关技术及中国专利权, 可使用品种所有药学、非临床和临床研究的数据在中国境内进一步开展研究和 / 或进行上市注册、生产和销售。当然, 被许可方也可能获得多个国家和地区的知识产权和商业化权利, 在这种情况下, 被许可方一般将在全球布局临床, 开展国际多中心临床试验, 并同步申报上市注册。

具体来看, 在现行 MAH 制度之下, 我国的 License in 可能出现两种交易模式。一种模式是标的产品都处于临床试验甚至是临床前研究阶段, 或者因某些原因处于研发或临床试验中止

状态，即产品在境外尚未投产。此类项目许可引进的交易安排相对比较简单，主要涉及的许可标的就是许可方掌握的知识产权、技术秘密、已有的临床前研究和临床试验数据以及境外申请临床试验相关的文档资料。在此类许可引进后，境内上市许可持有人的安排也有较大的灵活性，理论上许可方和引进方都可以作为境内上市许可的申请人申请持证。但一般而言，我国的跨境 License in 都是由境内引进方做上市许可持有人，凭借许可方提供的知识产权、研发数据和文档资料，在境内申请继续开展相关临床试验，并在临床试验结束后直接以自己的名义进行注册申报，而后在中国境内投产。

另一种模式是产品在境外开展研发、生产，授权给国内企业品种在中国地区的上市和销售权益，但是由于生产场地在境外，国内企业只能作为代理人，而不是持有人。在这种情况下，因为已经签订了许可协议，境内企业需承担所有的上市后管理责任、药品全生命周期的管理责任，却难以获得持有人相对应的商业权益，容易造成权益义务不对等的情况。同时，从许可方的角度看，部分境外的研发机构整体规模较小，且品种的研发成熟度较低，更希望将投产品种完全授权出去，而不愿意做境外持有人，承担产品后期的风险和责任。但由于产品生产场地仍在境外，迫使境外企业只能成为产品的持有人，也成为了境外企业授权或合作研发过程中担忧的因素之一。

可见，跨境持有的通道限制，一定程度上限制了企业成为 MAH 的自主选择权，以至于其在很多具体事务的管理上并不顺畅，难以真正发挥 license in 的优势。

2.3.2 布局海外研发中心企业面临的问题

随着经济全球化的发展，创新药物研发全球化程度不断加深，越来越多的制药企业通过授权或设立海外研发公司等方式在国内外同步开展研究以加快创新药物研发，实现新药同步全球临床上市。我国部分本土企业也已在全球范围内布局研发中心和生产线，并在海外设立研发公司。而在现行 MAH 制度的规定下，海外研发品种的产业化却遇到了一些障碍。在海外工厂进行研发和生产的本土企业，虽然是产品研发数据和专利的实际所有人，却难以在国内成为自己研发产品的持有人。这类企业如果想自身成为实际持有人，则需要将生产场地转移到中国境内。根据《药品上市后变更管理办法》要求，已在境内上市的境外生产药品转移至境内生产的，境内持有人应按照仿制药类别进行注册申报、审批，按此规定，产品获批后无法享受创新药相关的政策红利，如：市场优先准入、专利期补偿以及相关的数据保护等。

2.3.3 全球化运作的跨国制药企业面临的问题

许多大型跨国企业在全全球范围内进行生产布局，设置有多个工厂和多个子公司（比如强生，诺和诺德、葛兰素史克、阿斯利康等等企业），且不同生产场地在制造过程中具有不同的优势和特点，并供应全球市场在药品上市许可持有人方面，将根据各国的政策要求进行调整，由子公司作为持有人或由集团总部持有。此类跨国公司尽管已在我国境内设置有独立的子公司，具备做中国持有人的能力，负责产品在中国市场持续合规。但是对于境外生产的产品，其中国境内子公司不能持有而只能做代理人。

《药品管理法》要求代理人承担连带责任，但是代理人并不能享受持有人同等权利。比如持有人可以自行销售持有的品种，但是当代理人不持有《药品经营许可证》时，其能否销售其代理的品种尚不明确。针对跨国制药企业，部分企业对国内市场的了解程度较低，从公司战略的角度更期望由境内子公司直接作为持有人，负责药品上市后管理，以提高公司内部的运作效率。由于当前我国跨境持有的通道尚未打通，大型跨国公司通过专业化分工和协作来实现资源的优化配置也受到了一定的限制。

综上，在跨境持有和生产仍未打通的情况下，由于要求持有人和生产场地同在境内/境外，限制了双方的选择权利，资源难以达到最优配置，无法适应行业发展和社会化分工的需要。而在全球制药产业链一体化的推动下，各类企业都希望充分利用全球资源优势，自由布局研发、生产活动，增强企业的核心竞争力。

2.4 我国跨境持有与生产通道打通面临的挑战

2.4.1 我国境外检查资源无法与境外检查任务相匹配

(1) 我国境外检查模式

2012年8月，原总局药品安全监管司发布关于《境外药品生产企业检查管理办法（试行）》征求意见的通知，该办法第4条规定“国家食品药品监督管理局根据注册审评、日常监督管理、口岸检验以及群众举报等各方面信息，确定需要实施现场检查的境外药品生产企业和品种名单，并将检查时间等相关信息提前告知境外药品生产企业驻中国境内的办事机构或者其委托的中国境内代理机构”。此外，该办法规定现场检查主要包括药品注册申报资料、现场资料与实际生产过程的一致性；药品生产过程与《药品生产质量管理规范（2010年修订）》符合性等内容。

随后，2017年8月原总局公开征求《药品境外检查规定（征求意见稿）》意见，相较于2012年《境外药品生产企业检查管理办法（试行）》中根据注册审评、日常监督管理、口岸检验以及群众举报等各方面信息确定需要实施现场检查的境外药品生产企业和品种名单，现该征求意见稿提出由原总局及相关直属单位根据各自职能提出拟检查品种及进口厂商，明确通过风险评估和随机抽查方式，制定年度检查计划并公开检查计划的基本信息。

2018年12月，国家药品监督管理局（以下简称“国家药监局”）进一步落实了境外检查工作细则，发布《药品医疗器械境外检查管理规定》（2018年第101号）（以下简称《规定》），《规定》明确国家药监局根据各相关部门提出的拟检查品种及相关研制、生产场地的建议，通过风险评估和随机抽查方式，确定检查任务。检查任务的确定应当考虑药品医疗器械的注册审评审批、监督检查、检验、投诉举报、不良反应监测等多渠道风险因素，并列明了相关情形。

表 2-9 需要开展境外检查的情形

序号	情形
1	审评审批中发现潜在风险的
2	检验或者批签发不符合规定，提示质量管理体系存在风险的
3	不良反应或者不良事件监测提示可能存在产品安全风险的
4	投诉举报或者其他线索提示存在违法违规行为的
5	药品上市许可持有人、医疗器械注册人或者备案人（以下简称持有人）有不良记录的
6	境外监管机构现场检查结果提示持有人质量管理体系存在较大问题的
7	整改后需要再次开展检查的
8	其他需要开展境外检查的情形

(2) 我国境外检查现状

国家药监局实践上，一般会对药品境外检查工作进行部署，遴选相关品种纳入年度进口药品境外生产现场检查名单，并且为保证检查工作的顺利进行，由 CFDI 在每年年初开展药品境外检查工作企业通气会，就境外检查任务及检查要求进行通报。但自 2019 年 12 月疫情爆发以来，2020 年度进口药品境外生产现场检查工作受阻，CFDI 开始采取境外远程非现场方式完成境外检查工作。而在目前境外检查工作现状下，由于我国与其他任何国家未实现国际监管互认，如果打通跨境持有和生产的通道，必将加大 CFDI 的检查负担。譬如，若境内持有人将生产场地设在非欧美日等国家，该国监管标准可能低于我国，此时需要 CFDI 投入更多检查人员开展检查工作。我国境外检查资源目前尚无法匹配境外检查任务量，这也是打通跨境持有与生产通道面前的一道障碍。

2.4.2 MAH 属地监管与 CFDI 境外检查监管需要密切协同配合

目前我国在 MAH 制度下，对于 MAH 采取属地监管模式，MAH 所在地省级药监部门通过发放药品生产许可证落实 MAH 的责任。若打通跨境持有与生产通道之后，针对“MAH 在境内，生产在境外”的情况，因生产场地在境外，境内 MAH 无法在现行法规的要求下获取 B 类药品生产许可证，那么如何落实对境内 MAH 的属地监管成为了无可避免的难题。其次，对境内 MAH 的监管工作由省级药监部门负责，境外检查工作是由 CFDI 组织的，这也就意味着该情况下，省级药监部门和国家药监局 CFDI 之间需对持有人的监管和境外检查工作进行密切协调，增加了监管的工作量。而针对“MAH 在境外，生产在境内”的情况，属地监管模式下，理论上，对受托企业的监管工作应当由持有人所在地省级药监部门负责，对 MAH 的监管工作由药品审评中心、CFDI 负责，该情况下同样涉及到了省级药监部门和 CFDI 的沟通协调。由此看来，若要打通跨境持有与生产通道，需要做好监管事权划分，创新现有监督检查机制。

2.5 我国跨境持有与生产通道打通的路径建议

2.5.1 理论分析

MAH制度的实施,基于持有人、生产场地的地域区分,药品注册申报理论上会出现如下图(图2-4)所示的四种情形,其中“境内持证、境内生产”和“境外持证、境外生产”分别延续了原来的国产药和进口药的注册情形,在监管上已然相对成熟。但限于以往的实践和监管理念尚未转变到位,“境内持有,境外生产”“境外持有,境内生产”两种情形在实施层面路径还未打通。

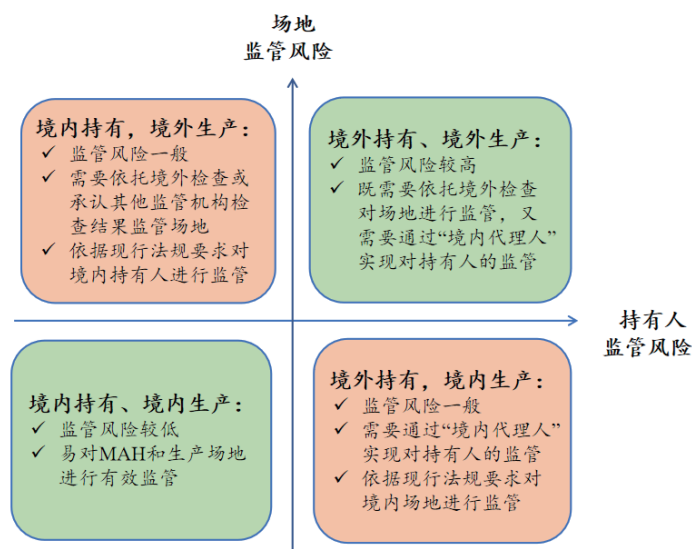


图 2-4 我国注册申报四种路径监管风险分析

对于“境外持有, 境内生产”的情况, 由于药品生产活动发生在境内, 理论上监管部门能够更好地对生产场地和活动进行监管, 对于持有人的管理则主要在落实其代理人的职责上。当时, 由境外转为境内生产, 还需要确保境内生产品种的工艺、质量等与境外生产品种质量、管理和标准体系相一致。对于“境内持有, 境外生产”, 因其持有人在境内, 可对持有人“本人”实施有效监管, 此时最大的挑战是我国境外检查力量能否与境外检查任务相匹配。原则上这种情况面临的风险都小于境外持有、境外生产的风险。这也说明这两种路径的打通本身具有一定的可行性。

2.5.2 路径建议

2022年6月29日, 国家药监局综合司发布《支持港澳药品上市许可持有人在大湾区内地9市生产药品实施方案》, 允许港澳药品上市许可持有人在大湾区内地跨境委托生产, 是对“境外持有、境内生产”模式的一种有益探索。目前而言, 该模式将推行范围限制在持有人在港澳、生产场地在大湾区9市, 品种也只限于中药和化药。但基于目前粤港澳大湾区已经开展了跨境委托的试点, 且实践中企业关于境外持有、境内委托尚无直接需求, 故“境外持有, 境内生产”路径可以待粤港澳大湾区试点积累经验后, 再逐步推向全国。本研究下文重点讨论“境内持有, 境外生产”的情形。

(1) “境内持有、境外生产”路径的可行性分析

在全球经济一体化的大环境下，跨国制药企业和本土制药企业对“境内持有，境外生产”路径存在着迫切需求。针对跨国制药企业，其在全球范围内进行生产布局，设置有多个工厂和子公司。当前，对于境外生产的产品，在药品上市申请时需要提交国外的 CPP，药监部门将依据 CPP 上的 MAH 信息进行注册审批。产品获批后，一般认定 CPP 上的 MAH 直接成为药品的持有人。也就造成境内子公司不能持有品种，只能通过做境内代理人的方式参与产品的管理和商业化。基于对中国市场和法律法规的了解程度，允许跨国公司子公司选择本地子公司或有能力的境内进口商持有品种将更有利于其进行专业化分工和协作。针对本土制药企业，其在全球范围内都逐步进行研发和生产布局，也期望能够成为境外研发和生产产品的实际持有人，而避免因境外场地的转移而损失创新药品的政策红利；还有部分本土企业，希望通过在全球范围内生产场地布局，优化资源配置。因此，打通此条路径可以解决当前跨国制药企业和本土制药企业面临的主要问题，亦符合以问题为导向的基本思路。通过允许企业在全中国范围内进行生产选址，能够满足企业优化资源配置的需要，便于一些 biotech 公司在全中国范围内考虑生产成本、人力成本等，寻找合适的生产厂址。此外，中国境内设立的企业法人或科研机构作为 MAH 更有助于责任的承担及落实，可以牢固监管抓手，将风险限制于可控范围之内。

但是，“境内持有，境外生产”的路径也面临着一些挑战。譬如跨境通道的打通，必然会增加我国对境外场地的核查、检查任务。国家药监局于 2021 年 9 月提出正式致函药品检查合作计划 (PIC/S)，申请启动预加入程序，但距离正式加入 PIC/S 仍然需要较长时间。目前我们暂未与其他国家达成国际监管互认协议，无法互认检查结果。所以对于境外场地的监管，我国只能通过自行跨境检查或者直接依赖场地所在国监管机构的检查。众所周知，除了美国、欧盟、日本等一些对境内场地监管要求较为严格，监管能力普遍得到认可以外，对于部分欠发达的国家（地区），其药品监管部门对药品生产管理的要求可能难以到达我国 GMP 的标准，造成潜在的产品质量安全风险。此外，我国本土企业之间的发展程度和质量管理能力参差不齐，主体之间的契约精神和契约能力有待提升，也可能带来一定的管理风险。目前我国部分获得 B 类许可证的企业，是经营企业或 CRO 公司，对境外生产企业的质量管理能力不足，跨境委托仍然存在管理不到位的风险。加之主体之间的契约能力差异较大，相同的管理协议之下，不同主体遵守和履行契约的原则有所差异，影响最终产品的质量。

因此，目前境外生产可能存在几种不同的情形，其风险程度也有所差异。以欧美日国家为例，其一，针对全球供应生产基地的品种，具体指同时供应欧美日国家和中国，这种情况下供海内外产品的工艺相同，生产线相同，可以依赖于场地所在地国家的监管标准和检查结果，相对风险较小；其二，针对非全球供应生产基地品种，可能存在供欧美日地区和供中国工艺、质量控制标准不一样的情况；其三，针对仅出口中国的品种，理论上欧美国家会对其境内场地进行监管、要求符合所在国 GMP 的要求，但是为了确保仅出口产品的质量，可以要求生产场地所在国出具相应的出口证明，以在一定程度上降低场地风险。

(2) “境内持有、境外生产”路径的实施建议

针对“境内持有、境外生产”情况，在具体实施路径方面，建议可以先选择生产场地在境外，已在欧美日国家上市，且全球范围内采用同一生产线、同一工艺生产的品种开展试点。同时，试点持有人应当是满足持有人能力要求的同一集团的境内企业法人，其所在地为长三角、京津、大湾区等监管较为发达的地区及个别具有足够监管能力和资源的省或直辖市。具体来看，可以从对境内持有人、境外生产场地的监管两个方面，形成完整的监管闭环（如表 2-10 所示）。

其一，针对境外委托生产的境内持有人的监管，理论上可参照我国对委托生产的持有人发放 B 类许可证进行的方式。所以，本研究建议在试点初期，选取具备《药品管理法》中要求的三大能力（质量管理能力、风险防控能力和责任赔偿能力）的持有人，并将持有人范围限制在长三角、京津、大湾区及个别具有足够监管能力和资源的省和直辖市的企业。从具体实施上看，参照 B 证持有人（场地在境外），由所属省级药监部门落实对境内持有人的属地监管，按照《药品上市许可持有人检查要点》开展周期性或者必要的监管核查，督促其持续合规。重点检查持有人机构和人员的设置情况、生产管理情况、物料管理情况、质量控制与质量保证的基本情况。在对境内持有人的监督检查中，如果发现境内持有人没有履行对受托企业质量管理义务，或者存在安全性风险，应当有省级药监部门发函告知 CFDI，由 CFDI 开展境外检查。

其二，针对境外生产场地的监管，可以通过境内持有人管理、生产厂所在地的监管部门监管检查、其他进口国监督检查、中国 CFDI 的境外检查等共同实现。研究建议在探索阶段，将试点品种限制在已在欧美日国家上市，且全球范围内采用同一生产线、同一生产工艺的品种。首先，持有人基于质量协议严格履行质量管理义务，对海外工厂进行周期性审计，对于审计中发现的与相应国家 GMP 不符合的情况，要根据相应的风险类别和等级，及时采取有效的纠正预防措施。其次，对于全球共线的品种，境外场地还受到工厂所在地药监部门的监管、其他进口国海外核查或者基于风险的检查、欧美日等上市国的现场检查等等。最后，CFDI 可以根据《药品医疗器械境外检查管理规定》和《药品生产质量管理规范》实施对境外场地的现场检查，制定基于风险的检查计划，强化对境外场地的监管。此外，为促进整个监管体系的协调、高效运作，建议我国将境外生产场地核查以及境内持有人的监管数据上报至国家药监局的信息中心，及时进行信息更新和互联，作为对境内 MAH 和海外工厂协同监管的执法依据。

表 2-10 境内持有，境外生产可能的监管路径

主体	监管方	监管方式
境内持有人	所在地省局	<ul style="list-style-type: none"> • 省级药监参照《药品上市许可持有人检查要点》对境内持有人开展周期性或者必要的监管核查，督促其持续合规 • 省级监管部门对于生产质量管理的监督检查可以关注境内持有人（子公司）的质量管理体系的文件、记录和流程检查 • 省级药监在监管核查中，如发现境内 MAH 对海外工厂的监管存在风险时，可以向 CFDI 发出申请对海外工厂进行延伸检查
海外工厂 (符合各上市国法规要求)	境内持有人	<ul style="list-style-type: none"> • 依据《药品委托生产质量协议指南》和集团公司的质量管理体系，建立与海外工厂之间的药品委托生产质量协议，并定期加强对海外场地的管理 • 对于发现的与相应国家 GMP 不符合的情况，根据相应的风险类别和等级，及时采取有效的纠正预防措施
	所在地药品监管部门	<ul style="list-style-type: none"> • 当地监管方依据当地法律法规，对在其本国注册生产药品的生产企业颁布生产许可和/或 GMP 证，进行当地 GMP 符合性核查
	其他相关进口国（欧美日上市国）	<ul style="list-style-type: none"> • 海外核查或者基于风险的检查
	中国 CFDI	<ul style="list-style-type: none"> • 根据《药品医疗器械境外检查管理规定》和《药品生产质量管理规范》实施海外工厂的现场检查，确认生产企业的 GMP 符合性，或与其他国家/地区药监或国际组织资质（如 PIC/S）互认对海外生产场地进行资质认证 • 相关的海外工厂核查以及境内 MAH 的监管数据，都可以在国家药监局信息中心协同平台上进行关联和追溯，且作为对境内 MAH 和海外工厂协同监管的执法依据 • 制定基于风险的境外场地检查计划

3. 生物制品分段生产的问题

生物制药产业日益发展，越来越多的生物制品获得批准。生物制品生产在不同阶段有其相应技术要求与特点，主要分为原液生产和制剂生产两部分，其中原液的生产侧重于培养和纯化工艺，而制剂的生产侧重于无菌灌装工艺。基于这些生产特点，境外生产常常分阶段在不同场地或不同厂房进行生产。本部分内容通过回溯我国药品委托生产相关法规、介绍欧美国家分段生产法规要求及我国分段生产实施现状，分析我国生物制品分段生产实施的可行性、可能面临的风险及当前的实施（试点）路径，为探索生物制品分段生产提供参考。

3.1 我国关于药品委托生产的法规变化情况

3.1.1 MAH 制度实施前相关规定

1999年，原国家药品监督管理局发布《关于药品异地生产和委托加工有关规定的通知》，将异地生产界定为“药品生产企业集团内部为调整产品结构、增加产品产量，而在本集团内其它药品生产企业异地生产，并使用同一药品批准文号”；将药品委托加工界定为“指拥有药品批准文号的企业委托其它药品生产企业进行药品代加工，药品批准文号不变”。针对药品异地生产和委托加工必须经原国家药品监督管理局审批。同时，异地生产和委托加工的药品应是生产工艺成熟、质量稳定、疗效可靠、市场需要的，由中国药典或局颁正式标准及中国生物制品规程收录的制剂品种。原料药、血液制品、菌疫苗制品不允许异地生产和委托加工。

2001年版《药品管理法》第十三条明确，“经国务院药品监督管理部门或者国务院药品监督管理部门授权的省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门批准，药品生产企业可以接受委托生产药品”，首次从立法层面对委托生产进行明确规定。

2002年版《药品管理法实施条例》对药品委托生产进行进一步细化。其中，第十条规定，“接受委托生产药品的，受托方必须是持有与其受托生产的药品相适应的《药品生产质量管理规范》认证证书的药品生产企业。疫苗、血液制品和国务院药品监督管理部门规定的其他药品，不得委托生产。”

2004年版《药品生产监督管理办法》设专章共十五个条款就药品委托生产管理进行了详细规定。涉及内容包括委托方、受托方的要求，委托生产的审批、申请材料要求等。其中，注射剂、生物制品（不含疫苗制品、血液制品）和跨省、自治区、直辖市的药品委托生产申请，由国家食品药品监督管理局负责受理和审批。疫苗制品、血液制品以及国家食品药品监督管理局规定的其他药品不得委托生产。麻醉药品、精神药品、医疗用毒性药品、放射性药品、药品类易制毒化学品的委托生产按照有关法律法规规定办理。另外，药品生产企业接受境外制药厂商的委托在中国境内加工药品的，应当向省级药监部门备案，所加工的药品不得以任何形式在中国境内销售、使用。

2005年，原总局发布《接受境外制药厂商委托加工药品备案管理规定》，进一步细化了接受境外厂商委托加工药品的备案管理。其中，针对疫苗制品、血液制品以及国家食品药品监督管理局规定的其他药品不得接受境外制药厂商的委托加工。麻醉药品、精神药品、医疗用毒性药品、放射性药品、药品类易制毒化学品的委托加工应符合国家有关规定。

2010年《药品生产质量管理规范》第十一章委托生产和委托检验，就委托生产基本原则、委托方、受托方、合同等进行了详细规定。

2013年《药品管理法》（修正），其中第十三条规定，经省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门批准，药品生产企业可以接受委托生产药品。将委托生产的审批权限下放至省级药品监督管理部门。

2014年8月，原总局发布《药品委托生产监督管理规定》，其中明确规定，药品委托生产是指药品生产企业在因技术改造暂不具备生产条件和能力或产能不足暂不能保障市场供应的情况下，将其持有药品批准文号的药品委托其他药品生产企业全部生产的行为，不包括部分工序的委托加工行为。即明确不允许部分工序委托加工。同时规定，麻醉药品、精神药品、药品类易制毒化学品及其复方制剂，医疗用毒性药品，生物制品，多组分生化药品，中药注射剂和原料药不得委托生产。国家食品药品监督管理总局可以根据监督管理工作需要调整不得委托生产的药品。放射性药品的委托生产按照有关法律法规规定办理。相比于2004年版《药品生产监督管理办法》，2014年《药品委托生产监督管理规定》明确禁止生物制品委托生产。

综上，一直以来，我国药品委托生产的范围、审批权限都经历了较多变化。

3.1.2 MAH 制度实施后相关规定

2019年《药品管理法》全面实施药品上市持有人制度。药品上市许可持有人可以自行生产药品，也可以委托生产。其中，血液制品、麻醉药品、精神药品、医疗用毒性药品、药品类易制毒化学品不得委托生产。2019年《疫苗管理法》规定超出疫苗生产能力确需委托生产的，应当经国务院药品监督管理部门批准。

2020年《药品生产监督管理办法》进一步细化了委托生产的管理要求，同时规定“受托方不得将接受委托生产的药品再次委托第三方生产；经批准或者通过关联审评审批的原料药应当自行生产，不得再行委托他人生产”，即明确禁止转委托。

2021年1月，国家药监局发布《药品上市后变更管理办法（试行）》，其中就药品生产场地变更进行明确规定，药品生产场地包括持有人自有的生产场地或其委托生产企业相应的生产场地。药品生产场地变更是指生产地址的改变或新增，或同一生产地址内的生产场地的新建、改建、扩建。同时，持有人可以内部变更生产场地、变更生产企业（包括变更受托生产企业、增加受托生产企业、持有人自行生产变更为委托生产、委托生产变更为自行生产）等，由此可知多点委托，多点生产也被允许。

2022年7月，国家药监局发布《疫苗生产流通管理规定》，其中第十二条细化了持有人提出疫苗委托生产申请的情形，具体包括“国务院工业和信息化管理部门提出储备需要，且认为持有人现有生产能力无法满足需求的；国务院卫生健康管理部门提出疾病预防、控制急需，且认为持有人现有生产能力无法满足需求的；生产多联多价疫苗的”。此外，该条第二款明确规定，委托生产的范围应当是疫苗生产的全部工序。必要时，委托生产多联多价疫苗的，经国家药监局组织论证同意后可以是疫苗原液生产阶段或者制剂生产阶段。即明确必要时可以分段委托原液生产或者制剂生产。

同时，2022年5月，国家药监局关于《条例》也提出对部分创新药以及临床急需的药品，允许分段生产。

由此可知，药品上市许可持有人制度实施后，市场资源进一步被盘活。对于委托生产而言，不再限制在产能不足的情形下委托，也不再禁止部分工序的委托。另外，多点委托被允许、生物制品委托生产也得以放开。同时，伴随着经济全球化、国际分工的不断推进，越来越多企业希望转变传统的供应链运营模式，寻求分工合作，实现优化资源配置，分段生产也受到越来越多关注。

3.2 欧美国家分段生产相关法规要求

药品分段生产在国外是普遍实践，欧美国家关于分段生产也制定了相关法规、指南。但欧美国家与我国国情不同，另外美国《关于许可生物制品合作生产安排的政策声明》中提及的共享生产、分段生产方式，与我国目前讨论的分段生产也存在本质的差异。

3.2.1 美国分段生产相关法规

(1) 总体情况

美国早在1992年就发布了《关于许可生物制品合作生产安排的政策声明》，批准获得上市许可的生物制品采取合作生产的方式。之后于2008年，FDA再次发布更新的行业指南《许可生物制品合作生产安排》(Cooperative Manufacturing Arrangements for Licensed Biologics)。之后2016年，《药品委托生产质量协议指南》(Contract Manufacturing Arrangements for Drugs: Quality Agreements Guidance for Industry)也明确生产包括配料、灌装、分析测试和其他实验室服务、标签、包装、灭菌或终端灭菌等多个操作活动，生产商可执行所有生产活动，也可聘请一个或多个外部方来执行合同下的部分或全部经营和活动。

在生物制品合作生产安排上，美国允许1) 委托生产：持有人申请通过委托生产的方式将生物制品生产的不同工序委托给不同的制造商，该种模式下由持有人递交一个BLA申请，描述包括委托制造商设施在内的所有相关设施，并对整个生产过程负责；2) 共享生产(Shared Manufacturing)：各制造商递交自己的BLA来描述自己的那部分生产过程，并获得自己那部分的BLA上市许可，获得许可后各持有人对自己获得许可部分的生产过程负责；3) 分段生产(Divided Manufacturing，与我国分段生产存在本质区别，为了区分，文中界定为分别生产)的方式由两个或多个制造商分别递交完整的BLA上市许可，同时每个持有人都获得特定生物制品的完整制造许可，各个制造商共同完成产品的生产。

委托生产是指持有人与另一实体签订合同，受托方完成部分或所有产品生产过程作为服务提供给委托方。(Contract manufacturing refers to a situation in which a license manufacturer establishes a contract with another entity (ies) to perform some or all of the manufacture of a product as a service to the license manufacturer.)

共享生产 (Shared Manufacturing) 是指有两个或多个持有人获得许可并负责产品特定方面的制造, 但没有一个持有人获得产品所有方面的制造许可。一种常见的共享生产安排是一个持有人负责中间产品, 另一个负责最终产品。(Shared manufacturing is an arrangement in which two or more manufacturers are licensed and responsible for specific aspects of the manufacture of a product but none is licensed for all aspects of the manufacture of the product. A common shared manufacturing arrangement is one in which one manufacturer is responsible for an intermediate product and another for the final product.) 在美国共享生产的定义中, 持有人并未获得特定生物制品的完整制造许可。

分别生产 (Divided Manufacturing) 是指两个或多个根据 21 CFR 第 207、607 或 807 部分在 FDA 注册的持有人, 分别获得制造特定生物制品完整许可, 共同参与该生物制品的制造 (Divided manufacturing is an arrangement in which two or more manufacturers, each registered with FDA in accordance with 21 CFR Parts 207, 607, or 807 as applicable, and licensed to manufacture a specific biological product in its entirety, participate jointly in the manufacture of that product)。即在美国分别生产中, 每个持有人都获得了特定生物制品的完整制造许可。

在监管模式上, 由于共享生产或分别生产是各个持有人分别获得生物制品部分或全部许可, 因此各持有人直接向 FDA 负责; 而在委托生产模式下, 是由持有人获得生物制品完整许可, 委托给各受托方制造, 因此各受托制造商向持有人负责, 持有人向 FDA 负责。

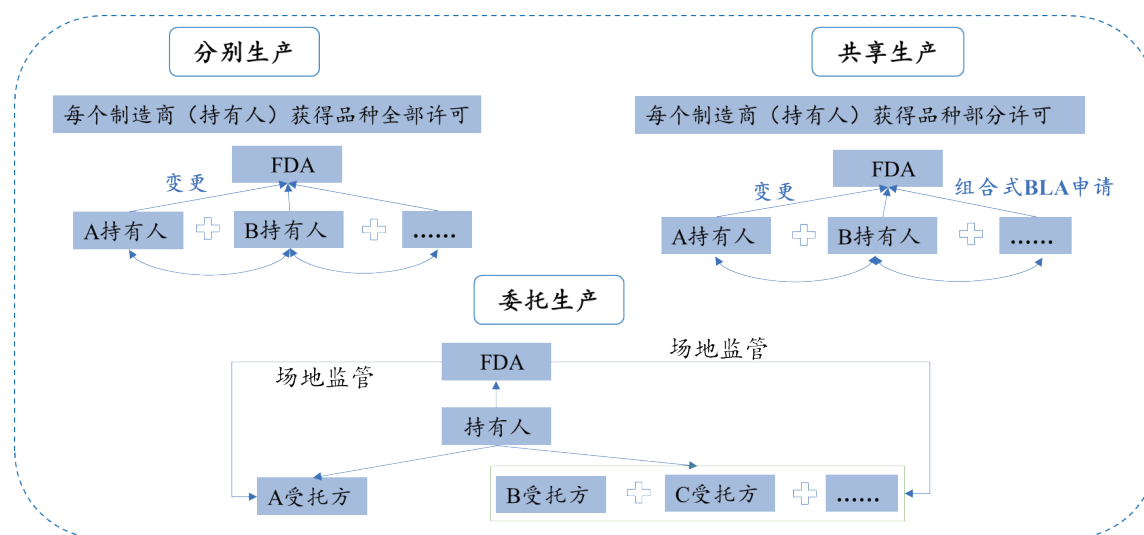


图 3-1 分段生产三种模式区别

(2) 具体情况

①委托生产 (Contract Manufacturing) 法规

关于委托生产, 指南从受托方资质要求、上市申请提交内容、委托方职责、产品标签等方面给出相关建议。

受托方资质要求方面: 指南明确受托方须按照 21 CFR 第 207、607 或 807 部分中相关规定在 FDA 注册。第 207、607 和 807 部分分别对人类药品、人体血液和血液产品以及医疗器械的国内外企业注册要求与程序作出相关规定。

上市申请提交内容方面: 对每个委托生产, 持有人的 BLA 申请或补充申请应描述产品的如下内容: 1) 产品的稳定性和进出受托工厂的运输方式; 2) 每个参与实体的责任; 3) 受托方的名称、地址、许可证号、注册号; 4) 用于委托生产的所有标准操作程序的清单。

同时, 指南建议委托方仅在涉及受托方某些专有信息的情况下交叉引用受托方的主文件, 如受托方的所有产品列表、非药典测试程序等。指南中同时建议不希望向委托方提供所有必要信息的受托方应考虑共享生产协议。

委托生产各方责任方面: 《药品委托生产质量协议指南》中要求委托生产过程中, 每一方都有责任确保其生产活动符合 cGMP 内相关要求, 并且委托方的质量部门对批准或拒绝放行生产厂商生产的药品负有法律责任, 并且法规要求质量部门最终放行过程的职责与程序必须以书面形式记录下来并遵守。

指南《许可生物制品合作生产安排》要求委托生产的持有人需对以下内容负责: 1) 产品的安全性、纯度和效价; 2) 确保产品的制造符合 BLA 的规定和相应的法规; 3) 符合产品和生产标准。并且, 若持有人与受托方签订协议, 则持有人须确保该设施符合使用的标准。持有人与受托方的协议一般应包括定期评估受托方合规性的程序, 程序包括但不限于审查记录和制造的偏差及缺陷, 定期审核等内容。

同时指南要求受托方应与委托方持有人分享所有对生产和设施的重要变更, 委托方持有人负责根据 21 CFR 第 601.12 部分规定向 FDA 报告上述变更。第 601.12 部分对生物制品上市后变更作出规定。

此外, 指南中要求委托方持有人须根据 21 CFR 第 600.14 (a)、606.171 (a) 和 803.10 部分规定建立适当的程序从合同工厂接受有关所有偏差、投诉和不良事件的信息。第 600.14 (a) 与 606.171 (a) 部分分别对生物制品和血液、血液成分制品持有人作出规定, 若持有人安排他人执行制造、储存或分销步骤, 则持有人须建立、维护并遵循从受托方处接收有关受影响产品的所有偏差、投诉和不良事件信息的程序。第 803.10 部分对医疗器械的年度报告、不良反应报告等的报告时限等报告要求作出规定。

标签方面: 指南指出由于委托生产被认为是在持有人的控制之下, 因此不需要在产品标签中专门标识出受托方。委托生产的产品标签须符合 21 CFR 第 610.60 至 610.65 部分和 21 CFR 第 201 和 809 部分的相关规定。第 610.60 至 610.65 部分对生物制品的标签标准作出了规定; 第 201 部分对药品标签的一般性规定、处方药和 (或) 胰岛素、非处方药等标签要求作出规定; 第 809 部分对医疗器械的产品的标签作出相关规定。

对于中间体，FDA 建议将“用于进一步制造用途”这一短语作为中间体的专有名称的一部分。同时专有名称应满足 21 CFR 第 610.61 部分与第 610.60 部分相关规定，第 610.61 部分规定专有名称应在所有包含产品包装的标签上，第 610.60 部分规定，对容器标签可贴上完整标签的情况，专有名称须包含在容器标签上。

②共享生产 (Shared Manufacturing) 法规

针对共享生产，指南从持有人资质要求、上市申请提交内容、各方责任以及标签等方面给出相关建议。

共享生产持有人资质要求方面：指南《许可生物制品合作生产安排》里明确每个持有人需根据适用的 21 CFR 第 207、607 或 807 部分在 FDA 注册，并获得许可并负责产品制造的特定方面，但没有一个持有人获得产品制造的所有方面的许可。第 207、607 和 807 部分分别对人类药品、人体血液和血液产品以及医疗器械的国内外企业注册要求与程序作出相关规定。

上市申请时提交内容方面：指南《许可生物制品合作生产安排》明确共享生产中每个持有人必须单独提交一份 BLA，描述用于制造该持有人的生物制品的制造设施与操作，每个 BLA 须满足 21 CFR 第 601.2 部分的要求并全面描述如下内容：1) 该参与持有人执行的制造和测试范围；2) 具体标准；3) 储存和运输条件；4) 制造方法；5) 稳定性数据；6) 可供检验的产品批次；7) 该持有人产品随附的标签。21 CFR 第 601.2 部分是对 BLA 申请的一般性规定，规定了生物制品均需满足的部分要求。

指南中 FDA 明确对执行（或负责执行）重要产品制造的参与企业被认为有资格根据此安排获得单独的许可成为持有人，或企业在产品开发中发挥了重要作用，并执行（或负责执行）了多个最终制造步骤，如配方、无菌灌装、冻干、标签、包装与最终放行测试等，FDA 也将考虑给予该企业单独的许可。FDA 认为可能影响产品安全性、纯度或效价且足以获得单独许可的重要制造步骤包括但不限于：1) 为生产而进行容器或动物培育；2) 细胞培养生产和表征；3) 发酵与收获；4) 分离；5) 纯化；6) 物理和化学修饰；7) 对血液和血液成分进行传染病检测；8) 献血者的招募和献血者延期登记的维护。

同时 FDA 也明确了部分制造步骤虽对最终产品的纯度与完整性很重要，但通常不需要单独许可的制造步骤：1) 血液传染病检测以外的化学和生物检测；2) 配方；3) 无菌灌装；4) 冻干；5) 标签。对于无需单独许可的步骤，若其中任意一个由其他制造商执行时，FDA 通常将其视为委托生产程序。

由于常见的共享生产协议是由一个持有人制造中间产品，另一个持有人负责最终产品。因此，在指南《许可生物制品合作生产安排》中中间产品与成品上市申请的相关要求是分开描述的。对于“用于进一步制造用途”的中间产品，指南除要求符合 21 CFR 601.2 部分规定外，还着重强调申请或补充申请应符合 21 CFR 第 601.2 部分中确定产品逐批可接受性标准的要求，包括：1) 无菌（或微生物含量）；2) 稳定性；3) 产品特性；4) 效价；5) 纯度标准。

对于最终产品，FDA 表明他们只接受在共享生产协议中具体表明使用了中间产品来源的最终产品的 BLAs 或增补文件，并且最终产品的批准取决于接受到的中间体标准。同时指南中 FDA 表明他们希望制备成品的持有人承担提供证明最终产品安全、纯度和效价的首要责任，同时也希望获得许可的成品持有人承担任何上市后义务的主要责任。

共享生产中各方责任方面：指南《许可生物制品合作生产安排》中要求参与的持有人需满足 21 CFR 第 210、211、600.14 与 601.12 部分。第 210 与 211 部分为 cGMP 总则与成品药 cGMP 规定，指南中 FDA 要求共享生产协议中所有企业须遵守第 210 与 211 部分的记录保存及其他适用的 cGMP 法规，同时 FDA 也希望获得许可的持有人拥有识别制造问题或偏差所需的技术知识和专业知识，并负责采取预防和（或）纠正措施以确保产品的安全性和有效性。

第 601.14 部分对生物制品持有人报告偏差作出了规定，指南中要求持有生物制品许可证的每个持有人都有责任报告产品在受其控制时发生的生物制品偏差。

第 601.12 部分对生物制品上市后变更作出规定，指南中明确要求共享生产协议中的每个持有人必须将其产品制造、测试或规格的拟以变更通知 FDA。

标签要求方面：指南《许可生物制品合作生产安排》中明确共享生产中产品标签必须符合 21 CFR 第 610.60 至 610.67 部分的适用规定。第 610.60 至 610.67 部分对生物制品的标签标准作出了规定。同时指南也明确第 610.63 部分对多场地生产协议的标签规定适用超过一个许可持有人的产品，包括共享生产协议。21 CFR 第 610.63 部分规定，如由两个及两个以上的许可持有人参与生物制品的制造，则每个持有人的名称、地址和许可证号都必须出现在包装标签上，如容器标签能够带上完整标签，则必须出现在容器标签上。同时 FDA 建议将制造成品的持有人和负责报告生物制品不良反应事件的持有人名称、地址和许可证号贴在包装外部标签上；将参与共享生产的所有持有人的名称、地址与许可证号放在产品包装插页中。

同时由于许可的中间体是用于进一步制造用途。因此，FDA 建议将“用于进一步制造用途”这一短语作为专有名称的一部分。同时专有名称应满足 21 CFR 第 610.61 部分与第 610.60 部分相关规定，第 610.61 部分规定专有名称应在所有包含产品包装的标签上，第 610.60 部分规定，对容器标签可贴上完整标签的情况，专有名称须包含在容器标签上。

③ 分别生产（Divided Manufacturing）法规

对于分别生产，指南从持有人资质要求、各方责任、上市申请提交内容、生产相关要求方面给出建议。

分别生产持有人资质要求方面：指南《许可生物制品合作生产安排》里明确每个持有人需根据适用的 21 CFR 第 207、607 或 807 部分在 FDA 注册，并获得整体制造特定生物制品的许可，共同参与该生物制品的制造。

分别生产中各方责任方面：《药品委托生产质量协议指南》中要求分别生产过程中，每一方都有责任确保其生产活动符合 cGMP 内相关要求，并且上市许可持有人的质量部门对批准或拒绝放行生产厂商生产的药品负有法律责任，并且法规要求质量部门最终放行过程的职责与程序必须以书面形式记录下来并遵守。

上市申请时提交内容方面：指南《许可生物制品合作生产安排》指出，对于准备分别生产的产品 FDA 希望申请人在提交产品上市申请时说明每个制造商的作用，并说明在每个设施中执行的程序。FDA 建议申请者提交包括但不限于如下内容：（1）符合上市许可的制造程序与规范；（2）中间体的生物等效性；（3）在运输过程中制造商保证中间体的稳定性的能力；（4）对中间体与成品标记的标签是否恰当。对于分别生产上市后变更，根据 21 CFR 第 601.12 部分

生物制品上市变更相关规定，分别生产中任意一制造商准备变更产品制造、检验或说明书前，应将其拟以变更通知 FDA，并且 FDA 建议进行变更的制造商也在变更前通知其他参与分别生产的制造商。

生产过程相关要求方面：保存记录要求方面，根据 21CFR 法规规定，参与分别生产的所有制造商需遵守 21 CFR 第 210、211、600.12 (e) 部分以及其他使用的 cGMP 法规规定的保存要求。第 210 与 211 部分为 cGMP 总则与成品药 cGMP 规定。第 600.12 (e) 部分规定，若两个或多个企业参与产品的制造，每个企业都需清楚地记录其责任范围。此外，每个参与的制造商向完成成品制备的制造商提供自身所有涉及产品安全性、纯度与效力相关制造操作相关的记录副本，并且完成成品制备的制造商应保留与该产品相关的完整制造操作的记录。

在标签要求方面，根据 21 CFR 第 610.63 部分规定，如由两个及两个以上的许可制造商参与生物制品的制造，则每个制造商的名称、地址和许可证号都必须出现在包装标签上，如容器标签能够带上完整标签，则必须出现在容器标签上。同时 FDA 建议将成品制造商和负责报告生物制品不良反应事件的制造商名称、地址和许可证号贴在包装外部标签上；将参与分别生产的所有制造商的名称、地址与许可证号放在产品包装插页中。

同时由于许可的中间体是用于进一步制造用途。因此，FDA 建议将“用于进一步制造用途”这一短语作为专有名称的一部分。同时专有名称应满足 21 CFR 第 610.61 部分与第 610.60 部分相关规定，第 610.61 部分规定专有名称应在所有包含产品包装的标签上，第 610.60 部分规定，对容器标签可贴上完整标签的情况，专有名称须包含在容器标签上。

3.2.2 欧盟分段生产相关法规

根据欧盟指令 2001/83/EC (Directive 2001/83/EC) 第四十条第一款规定，成员国应采取一切适当措施，确保在其领土内的药品生产受到授权，即使所生产的药品是用于出口的，也应得到授权。第四十条第二款同时规定全部制造和部分制造，以及分装、包装或展示的各种工序，均须取得第一款的授权。即根据欧盟指令规定，持有人在满足相关法规的情况下可进行分段生产。欧盟并未出台专门的指南指导厂商进行分段生产，但对于涉及委托的分段生产，可参考欧盟 GMP 指南，指南中有对委托生产行为各方责任、审评审批程序、合同内容以及生产过程相关要求等多个方面作出规定。

3.3 我国目前分段生产实施现状

目前关于分段生产，我国尚无明确的界定。实践中基于各类原因，存在一些分段生产探索的实例。

3.3.1 胰岛素类产品

2001年版《药品管理法》药品包括化学原料药及其制剂、生化药品、血清、疫苗、血液制品等。根据《药品注册管理办法》，药品注册类别包括中药、化药、生物制品，从注册分类中并无生化药品。根据我国 GMP 生化药品附录，生化药品是指从动物的器官、组织、体液、分泌物中经前处理、提取、分离、纯化等制得的安全、有效、质量可控的药品。主要包括：蛋白质、多肽、氨基酸及其衍生物、多糖、核苷酸及其衍生物、脂、酶及辅酶等（不包括生物制品附录所列产品）。根据《中国药典》中对生物制品的定义，生物制品指以微生物、细胞、动物或人源组织和体液等为起始原材料，用生物学技术制成，用于预防、治疗和诊断人类疾病的制剂，如疫苗、血液制品等。

由于早期胰岛素主要是从牛等动物身上提取，因此过去部分胰岛素属于生化药品的范畴，按照化药进行管理，后来逐步过渡到按照生物制品管理。实践中在 2017 年 12 月以前，原料药实施注册制度期间，存在给生物制品的胰岛素发放原料药批准文号的情况。以前获得批准文号的胰岛素原料药都已在原辅包平台上完成了备案号的转化。

具体而言，在国家药监局（NMPA）药品查询网站上以“胰岛素”为关键词进行检索，其中国产药品方面检索到 126 条信息，经初筛为胰岛素原料药或注射液的国产药品共 121 条，其中 3 条为胰岛素化学药品原料药批准文号，6 条为胰岛素生物制品原料药批准文号，76 条为胰岛素生物制品批准文号，36 条为胰岛素化学药品批准文号；进口药品方面检索到 110 条信息，其中有 103 个胰岛素生物制品，2 个胰岛素化学药品，2 个胰岛素生物制品原料药，3 个未说明产品类别。此外，通过在药品审评中心（CDE）的原辅包登记信息平台查询，发现目前有 24 个胰岛素原料药已通过关联审评批准在上市制剂中使用。这些胰岛素原料药均已在原辅包平台上完成了备案号的转化。

以珠海联邦制药的甘精胰岛素原料药为例，其产品类别为生物制品，同时珠海联邦制药的甘精胰岛素注射液产品类别也为生物制品。

表 3-4 珠海联邦制药甘精胰岛素相关信息

产品名称	批准文号	原辅包登记号	生产单位	生产地址
甘精胰岛素	国药准字 S20160010	Y20209990009	珠海联邦制药 股份有限公司	珠海市金湾区三灶镇安 基路 2428 号
甘精胰岛素注射液	国药准字 S20160009	—	珠海联邦制药 股份有限公司	珠海市金湾区三灶镇安 基路 2428 号

同时，部分胰岛素原液与制剂也存在跨境分段（这也与胰岛素过去发原料药批准文号的历史相关），例如诺和诺德的人胰岛素注射液与门冬胰岛素注射液、赛诺菲的甘精胰岛素注射液以及礼来的赖脯胰岛素注射液等。上述胰岛素原液在境外完成生产，制剂工序在境内完成。主流胰岛素原液生产工艺是利用大肠杆菌或酵母菌发酵生产，之后将发酵好的原液经干燥制成干粉，经原液生产厂全检后放行。后续原液干粉运至境内制剂生产场地后，干粉经溶解、过滤、灌装、灯检、包装等工序后制成小容量注射剂。品种相关信息见下表。

即：基于胰岛素特殊管理的历史，即使是持有生物制品文号的胰岛素，过去仍然是采用类似于化学的管理模式，对其原料药发文号，其原料药和制剂可以分开管理。

表 3-5 跨境分段胰岛素相关信息示例

药品批准文号 / 原料药登记号	品种名称	企业名称	产品类别	产品来源
Y20209990014	人胰岛素	Novo Nordisk A/S; Novo Nordisk A/S; 诺和诺德（中国）制药有限公司	原料药	进口
国药准字 S20191007	人胰岛素注射液	诺和诺德（中国）制药有限公司	生物制品	国产药品
Y20209990013	门冬胰岛素	Novo Nordisk A/S; Novo Nordisk A/S; 诺和诺德（中国）制药有限公司	原料药	进口
国药准字 S20153001	门冬胰岛素注射液	诺和诺德（中国）制药有限公司	生物制品	国产药品
Y20190021579	甘精胰岛素	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Frankfurt Biotechnik, Industriepark Hoechst; 赛诺菲（中国）投资有限公司	原料药	进口
国药准字 S20201001	甘精胰岛素注射液	赛诺菲（北京）制药有限公司	生物制品	国产药品
Y20190021642	赖脯胰岛素	Eli Lilly and Company; 礼来苏州制药有限公司	原料药	境外生产
国药准字 S20217009	赖脯胰岛素注射液	礼来苏州制药有限公司	生物制品	国产药品

3.3.2 新冠预防及治疗药物

在新冠肺炎疫情背景下，为保证疫苗供应，我国也允许疫苗的分段生产以扩大产能，即原液和制剂分段。譬如北京生物制品研究所有限责任公司的新型冠状病毒灭活疫苗（Vero 细胞），该疫苗除在北京生产外，也在长春、成都和上海三地进行分包装，以扩大疫苗产能。

表 3-8 新型冠状病毒灭活疫苗（Vero 细胞）分段信息

公司名称	生产范围
北京生物制品研究所有限责任公司	疫苗生产全过程
长春生物制品研究所有限责任公司	疫苗分包装
长春祈健生物制品有限公司	疫苗分包装
兰州生物制品研究所有限责任公司	疫苗分包装
成都生物制品研究所有限责任公司	疫苗分包装
上海生物制品研究所有限责任公司	疫苗分包装

另外，在新冠治疗药物方面，以腾盛华创医药技术（北京）有限公司的罗米司韦单抗注射液为例，该药品是由清华大学、深圳市第三人民医院以及腾盛华创医药技术（北京）有限公司合作研发的。2021 年 12 月国家药监局应急批准新冠病毒中和抗体联合治疗药物安巴韦单抗注射液（BR11-196）及罗米司韦单抗注射液（BR11-198）注册申请，获批适应症为轻型和普通型且伴有进展为重型（包括住院或死亡）高风险因素的成人和青少年（12—17 岁，体重 $\geq 40\text{kg}$ ）新型冠状病毒感染（COVID-19）患者。其中，青少年（12—17 岁，体重 $\geq 40\text{kg}$ ）适应症人群为附条件批准。

药品生产方面，罗米司韦单抗注射液的生产工艺由上海药明生物技术股份有限公司研发，为尽快满足抗疫和防疫需求，原液的生产（从种子到原液收获）由上海药明生物技术股份有限公司负责。但是由于上海缺少灌装车间，药物制剂的分装生产（从配液到成品储存）由无锡药明生物技术股份有限公司承担。因此，罗米司韦单抗注射液生产实行分段生产，其原液由上海药明生物技术股份有限公司生产，制剂由无锡药明生物技术股份有限公司生产。但是目前根据药监局网站查询结果显示，罗米司韦单抗原液与制剂均由无锡药明生物技术股份有限公司生产。

3.3.3 国内其他品种分段生产的探索与实践

(1) 中药前提取

前文提及国家药监局药品生产企业可以异地设立前处理和提取车间，也可与集团内部具有控股关系的药品生产企业共用前处理和提取车间，属于中药领域的分段生产。以扬子江集团有限公司为例，扬子江药业集团的江苏龙凤堂中药有限公司与扬子江江苏制药股份有限公司拥有中药前处理及提取车间，其中龙凤堂公司车间位于，泰州市高港区永安洲镇龙凤堂西路 9 号，江苏制药车间位于泰州市高港区通江东路 128 号。此外，扬子江药业子公司南京海陵与江苏制药股份有限公司共用中药前处理及提取车间，母公司扬子江药业集团有限公司与江苏龙凤堂中药有限公司共用中药前处理及提取车间。

表 3-2 扬子江药业中药前处理及提取车间信息

公司名称	地址	中药前处理品种	共用车间涉及企业名称与地点
扬子江药业集团有限公司	泰州市扬子江南路 1 号	蓝芩口服液、柏艾胶囊、青乳消颗粒	与扬子江药业集团江苏龙凤堂中药有限公司共用车间（泰州市高港区永安洲镇龙凤堂西路 9 号）
扬子江药业集团南京海陵药业有限公司	南京市栖霞区仙林大道 9 号		与扬子江药业集团江苏制药股份有限公司共用车间（泰州市高港区通江东路 128 号）

(2) 进口分包装

在进口药品管理上，我国一直允许在境内进行分包装。以法国 MERCK SANTE s.a.s. 公司的左甲状腺素钠片（H20140052）为例，该片剂进口大包装规格为 49 公斤 / 桶，之后在国内进行分包装，分包装后规格为 100 片 / 盒。

表 3-3 左甲状腺素钠片相关信息

品种名称	大包装规格	生产厂商	分包装规格
左甲状腺素钠片（Levothyroxine Sodium Tablets）	49 公斤 / 桶	Merck KGaA	100 片 / 盒

(3) 特殊工艺品种

针对部分特殊工艺的化学药品存在分段生产的情况。包括诺诚健华公司生产的奥布替尼片，华领医药的多格列艾汀片。奥布替尼于 2020 年 12 月作为 1 类新药附条件批准上市，获批适应症为：①既往至少接受过一种治疗的成人套细胞淋巴瘤（MCL）患者；②既往至少接受过一种治疗的成人慢性淋巴细胞白血病（CLL）/ 小淋巴细胞淋巴瘤（SLL）患者。该品种持有人为 B 证企业北京诺诚健华医药科技有限公司，奥布替尼原料药由上海合全药业生产，奥布替尼固体分散体由常州合全药业生产，奥布替尼制剂由无锡合全药业生产。

该品种分段生产主要原因在于奥布替尼为难溶性物质，在水中溶解度低，为促使该药品在体内的溶解吸收，诺诚健华通过喷雾干燥技术将奥布替尼制成固体分散体以增加其溶解度。但由于喷雾干燥制成固体分散体技术一方面需要专门的设备设施；另一方面在喷雾干燥过程中需要将大量的甲醇溶液升温、喷雾、干燥以及最后回收甲醇废液，整个流程风险较大，安全要求相对较高，需要生产厂有专业的人员、设备以及流程保障生产过程风险可控。因此，由具有专门喷雾干燥设备以及具备安全保障能力的原料药生产厂常州合全药业进行奥布替尼固体分散体的制备，但由于常州合全药业并不具备后续制剂工序生产能力，因此后续制剂工序由无锡合全药业完成。

华领医药的多格列艾汀片也采用分段生产方式。该药物于 2022 年 10 月作为 1 类新药批准上市，可用于未经药物治疗的成人 II 型糖尿病新发病人或者与二甲双胍联合用药，治疗已单独使用二甲双胍但血糖控制效果不佳的成人 II 型糖尿病患者。多格列艾汀原料药、固体分散体由常州合全药业生产，制剂由上海迪赛诺生物医药有限公司。多格列艾汀采用固体分散体技术的原因在于药物难以结晶，故采用固体分散体技术将乙醇溶解的原料药转变为固体，以便后续加工。

3.4 我国生物制品分段生产的分析

3.4.1 生物制品原液与制剂概念及定位

我国 2010 年版《药品生产质量管理规范》（以下简称《GMP（2010）》）附录中规定，化学药品制剂的原料是指原料药；生物制品的原料是指原材料；中药制剂的原料是指中药材、中药饮片和外购中药提取物；原料药的原料是指用于原料药生产的除包装材料以外的其他物料。即化学药品生产从原料药开始，生物制品生产从原材料开始。另外，GMP 中并无生物制品原材料的界定。

《中国药典》四部制剂通则中规定，原料药物系指用于制剂制备的活性物质，包括中药、化学药、生物制品原料药物。中药原料药物系指饮片、植物油脂、提取物、有效成分或有效部位；化学药原料药物系指化学合成、或来源于天然物质或采用生物技术获得的有效成分（即原料药）；生物制品原料药物系指生物制品原液或将生物制品原液干燥后制成的原粉。《中国药典》三部生物制品术语中规定原材料（Raw Materials, Source Materials）指生物制品生产过程中使用的所有生物材料和化学材料，不包括辅料。辅料（Excipients）指生物制品在配制过程中所使用的辅助材料，如佐剂、稳定剂、赋形剂等。原液（Bulk）指用于制造最终配制物（Final Formulation）或半成品（Final Bulk）的均一物质。半成品（Final Bulk）指由原液经稀释和（或）配制成均一的用于分装至终容器的中间产物。成品（Final Products）指半成品分装（或经冻干）、以适宜方式封闭于最终容器后，再经目检、贴签、包装后的制品。

国际人用药品注册技术协调会（The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）发布的《ICH Q7: 原料药 GMP 指南 Q7》以及《PIC/S GMP 指南（第二部分）》对原料药、药物活性成分、原材料等概念进行了规定。两部指南均将原料药（Drug substance, DS）与药物活性成分（Active Pharmaceutical Ingredient, API）等同，定义为拟用于药品生产时成为药品有效成分的任何物质或物质的混合物，这些物质旨在治疗、诊断、预防方面提供药理活性或其他直接作用，或影响身体的结构与功能。同时指南中规定，生产（Manufacturing）指的是与原料药的接收、生产、包装、再包装、贴标、再贴标、质量控制、释放、储存和分发有关的所有操作及相关控制。因此，从两部指南对生产的定义来看，药品的生产起始于原料药（药物活性成分）。

此外上述原料药 GMP 指南中也对原材料（Raw Material）、中间体（Intermediate）和成品（Drug（Medicinal）Product）的相关概念作出了界定。原材料定义为用于中间体或原料药生产的起始物料、试剂与溶剂的总称；中间体定义为原料药在加工过程中产生的物质，需经过进一步的加工或纯化；成品定义为用于销售的完成最终直接包装的剂型。

表 3-10 国内外指南中对相关概念的定义

指南名称	概念名称	定义
《GMP (2010)》	化学药品制剂原料	原料药
	生物制品原料	原材料
	中间产品	完成部分加工步骤的产品，尚需进一步加工方可成为待包装产品
	成品	已完成所有生产操作步骤和最终包装的产品
	生物制品原材料	生物制品生产过程中使用的所有生物材料和化学材料
	生物制品原液	用于制造最终配制物或半成品的均一物质
	生物制品原料药	生物制品原液或将生物制品原液干燥后制成的原粉
	半成品	原液经稀释和（或）配制成均一的用于分装至终容器的中间产物
	成品	半成品分装（或经冻干）、以适宜方式封闭于最终容器后，再经目检、贴、签、包装后的制品
《原料药 GMP 指南 ICH Q7》与《PIC/S GMP 指南（第二部分）》	原料药 (Drug substance, DS)	拟用于药品生产时成为药品有效成分的任何物质或物质的混合物，这些物质旨在治疗、诊断、预防方面提供药理活性或其他直接作用，或影响身体的结构与功能
	活性药物成分 (Active Pharmaceutical Ingredient, API)	定义与原料药相同
	生产 (Manufacturing)	与原料药的接收、生产、包装、再包装、贴标、再贴标、质量控制、释放、储存和分发有关的所有操作及相关控制。
	原材料 (Raw Material)	用于中间体或原料药生产的起始物料、试剂与溶剂的总称
	中间体 (Intermediate)	中间体定义为原料药在加工过程中产生的物质，需经过进一步的加工或纯化
	成品 (Drug product)	用于销售的完成最终直接包装的剂型

从上述研究可以发现，我国 GMP 中将生物制品原料定义为生物制品原材料。同时，《中国药典》三部生物制品术语从生产工序的角度，对生物制品原液进行了定义，但目前并没有明确生物制品原液的监管定位和监管措施。

区别于国外生物制品的生产起始于原料药（原液），我国生物制品生产始于原材料，原液事实上也被看作一种中间产品。同时，根据《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》，其中提到“原则上，原液及中间产物应按照连续生产过程进入后续的加工处理步骤”，即从原液到制剂通常被认为是连续的生产工艺。因此，实践中生物制品生产也不允许将原液生产和制剂生产在空间上分段开展。

但事实上，生物制品原液和制剂工艺不同，其中原液的生产侧重于培养和纯化工艺，而制剂的生产侧重于无菌灌装工艺。基于这些生产特点，境外生产常常分阶段在不同场地或不同厂房进行生产。因此，目前我国法规中亟需明确对生物制品原液的定位、管理要求。

3.4.2 生物制品分段生产的需求分析

在国外，ICH 发布的《GMP 指南 Q7》与《PIC/S GMP 指南》中对生物制品原液与化学药品原料药的定义相同，对于生物制品原液也普遍允许分段生产。1992 年美国就发布了《许可生物制品合作生产安排》，2008 年 FDA 对上述指南进行了更新。《许可生物制品合作生产安排》中明确了分段生产相关概念。同时欧盟法规也允许分段生产。但欧盟并未出台专门的指南指导厂商进行分段生产，委托生产（包括分段生产）可参考欧盟 GMP 指南。指南中就委托生产行为各方责任、审评审批程序、合同内容以及生产过程相关要求等多个方面作出规定。

从前文研究可知，目前我国将生物制品原液视为生物制品的中间产品，因此实践中不允许生物制品分段生产。基于供应链灵活安排、部分工艺的特殊性、以及在突发公共卫生事件下迅速扩大产能等的需要，目前业内对于生物制品原液与制剂跨省、跨境分段生产提出了强烈的需求。

在当前经济全球化、国际分工不断推进的背景下，通过分段生产可革新传统的供应链运营模式，促进分工合作，优化资源配置，提高供应链的灵活性，实现企业的可持续发展。以某企业品种的现实困境为例，目前该品种已在美国上市，产品的原液是在我国境内生产，后续制剂工序则在国外完成。但当该产品申请在国内上市时，由于跨境分段生产的通道尚未打通，按现有生产模式，该产品无法在国内申报上市。而无论是在国内新建制剂厂或者在海外新建原液生产厂，均可能增加企业成本或者延长上市时间。另外，对于罕见病用药、儿科用药以及其他重大疾病用药等临床急需的产品，基于供应链的灵活安排，也存在原液或者制剂跨境分段生产的需求。

再者，对于部分特殊工艺品种，一家生产企业难以完成全部的生产工序，通过分段生产可有效利用现有设施设备，避免企业重复建设，增加运营压力。譬如，抗体偶联药物由抗体、连接子与小分子药物组合制成，生产过程较为复杂。以荣昌生物的维迪西妥单抗为例，其生产工艺包括抗体制备、小分子工序、偶联以及制剂共四个工序，抗体偶联药物由于各组分性质不同，如小分子为化学药品，抗体为生物制品，因此其生产过程也需要多种不同的生产车间，各车间所需的技术能力也不相同，一家生产企业往往难以满足全部的生产要求。此种情形下，采用分段生产，企业可将部分生产工序委托给专业的制造商进行，以满足药品的制造要求，避免重复建设，并减轻企业成本压力。

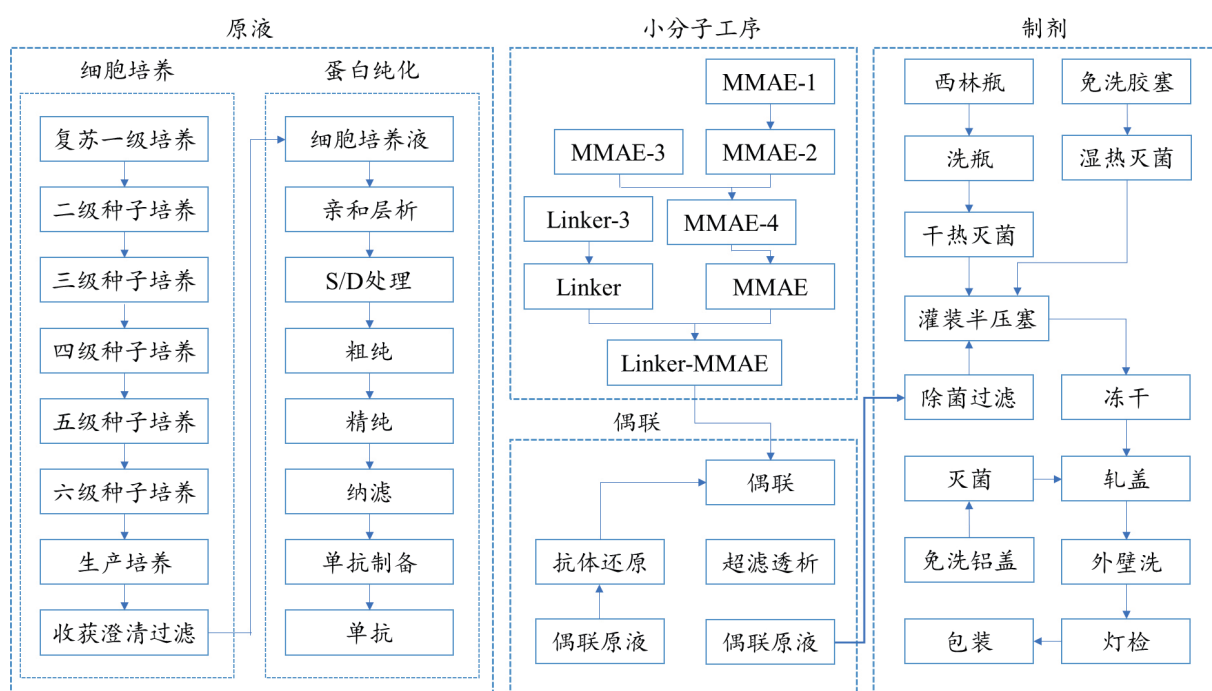


图 3-2 荣昌生物维迪西妥单抗生产工艺

3.4.3 生物制品原液与制剂分段生产的可行性分析

(1) 法规层面

2019年《药品管理法》全面实施药品上市许可持有人制度，委托生产也得以放开。《药品管理法》第三十二条规定，药品上市许可持有人可以自行生产药品，也可以委托药品生产企业生产；《疫苗管理法》第二十二条规定，疫苗上市许可持有人应当具备疫苗生产能力；超出疫苗生产能力确需委托生产的，应当经国务院药品监督管理部门批准。区别于2014年《药品委托生产监督管理规定》明确规定药品委托生产不包括部分工序的委托，《药品管理法》及相关规定中并未禁止分段生产。

同时国家药监局于2022年5月9日发布《条例》，其中第69条规定“对于生产工艺、设施设备有特殊要求的创新药、临床急需药品等，经国务院药品监督管理部门批准后可以分段生产”。《条例》首次从法规层面提及了分段生产的相关内容。此外，《疫苗生产流通管理规定》中第12条明确满足以下情形之一的疫苗品种，持有人可提出疫苗委托生产的申请：1) 国务院工业和信息化管理部门提出储备需要，且认为持有人现有生产能力无法满足需求的；2) 国务院卫生健康管理部门提出疾病预防、控制急需，且认为持有人现有生产能力无法满足需求的；3) 生产多联多价疫苗的。

再者，2017年6月我国正式加入ICH。ICH Q9系列指导原则中对风险管理的原则、启动流程、风险评估、风险控制等多方面内容作出规定，ICH Q10系列指导原则对药品质量管理体系的管理作出规定，包括委托活动、产品技术转移、制药质量体系要素等。ICH以上指南均强调对产品和工艺的深刻理解，对多个场地从变更到偏差等有效管理，能够为分段生产提供体系和技术支撑。

综上，相比于 2014 年的《药品委托生产监督管理规定》（36 号文）中相关规定，目前我国法律层面并未禁止实施药品分段生产。同时，随着 MAH 制度的落地实施、ICH 的国际协调、《条例》中相关规定，也给实践中探索分段生产创造了适宜的法规环境。

（2）实践层面

目前国外生物制药企业在分段生产上已经有充分的实践经验。美国早在 1992 年就发布了《关于许可生物制品合作生产安排的政策声明》，批准获得上市许可的生物制品采取合作生产的方式；欧盟也规定持有人在满足相关法规的情况下可进行分段生产。以默沙东公司 2014 年获批上市的帕博利珠单抗注射液为例，它的原液是在美国马里兰州的公司生产，制剂则由先灵葆雅公司位于爱尔兰的一个工厂进行了生产和罐装，包装则由默沙东公司位于美国北卡罗来纳州威尔逊的一个工厂来负责，整个过程对药品的安全性、有效性都有了充分的验证。跨国制药企业在实施分段生产方面积累了丰富的经验，包括加强各生产场地间的沟通交流，定期自检确保各生产场地的生产和质量管理能力能够承担该分段生产，制剂生产场地对中间体进行相应接收、检验和放行使用，将中间体的放行、运输纳入持有人的统一质量管理体系等多方面内容，能够为国内分段生产试点提供可复制的经验。

我国在生物制品分段生产方面也进行了一些探索。但同时需指出的是目前的探索非常有限，特别是关于新冠肺炎疫苗的分段生产，属于突发公共卫生事件下的特殊时期特事特办的情形，不能简单的复制到日后分段生产中。但另一方面，我国关于奥布替尼等特殊工艺品种分段生产的探索，也在某种程度上表明，我国部分药品上市许可持有人具有保证分段生产产品质量的能力。再者，近年来药明生物等药品委托生产企业（Contract Manufacture Organization, CMO）兴起，如药明生物下的药明合联子公司承接了大量的 ADC 药物的分段生产业务（小分子药物与连接子生产场地常州，偶联、成品制剂生产场地位于无锡），截止 2021 年 12 月底，有 60 个处于 CMC 阶段的 ADC 及其他偶联药物在药明合联平台上开发，其中包括 22 个已提交 IND 的项目，6 个项目进入后期临床试验阶段。上述实例也表明部分国内制药企业其质量管理体系、质量管理能力得到欧美日等药监局和跨境制药企业的认可，可保证分段生产过程中品种的质量。

（3）技术层面

从生物制品的生产工艺来看，原液和制剂的生产是两个明确的、可分割的生产环节。生物大分子药物生产的常规布局是原液生产工艺中的细胞培养与分离纯化在同一个车间完成，制剂生产则在独立的车间进行。合格放行的抗体及重组蛋白药物的原液，可以在适当条件下长期存放，以满足不同批次的制剂生产需求。

生物制品原液和制剂进行分段生产，在技术上主要涉及运输过程中的原液质量控制及产品稳定性的控制。随着物流技术的日益发展，跨国、跨省运输均已实现长期冷链运输，并对运输温、湿度进行实时监控和记录。持有人也可基于药品生产、运输全链条质量保证体系，每一个步骤中预设质量监控点和监控标准，通过在线监控、在线检查、取样测试等手段对产品质量进行实时监控。另外，药品 GMP 中要求物料与产品运输应当满足其保证质量的要求，对运输条件特殊的，应当对其运输条件予以确认。同时我国《药品经营质量管理规范》（以下简称药品 GSP）中也有对运输过程控制的相关要求，能够为分段生产原液运输提供技术参考。因此，委

托给其他有资质且具备生产能力的厂家进行制剂分段生产在技术操作上可行，并且原液质量可以通过检验、稳定性考察及储运过程的温度监测等方式进行确认和有效控制。

(4) 全球供应链合作层面

生物制品研发日益繁荣，生物制品在原液与制剂的不同阶段有其相应的技术要求与特点，在境外产品常常分阶段在不同场地生产。从全球化资源运作的角度，企业希望中国同样允许跨境原液和制剂的分段生产，更好地配置资源。另一方面，近年来在我国生物医药企业创新活力不断提升的背景下，药企“出海”势头也在不断提升，2022年毕马威联合 GBI 发布《中国药企出海白皮书》中指出 2020 年后我国创新药“出海”已进入爆发期，“出海”创新药若能利用现有国内外现有生产场地进行跨境分段生产，也更有利于利用国际资源，提高供应链的灵活性。

同时在 MAH 制度下，我国委托生产得以放开，本土药企也希望通过分段生产进一步优化产业资源配置，将部分生产工序委托给国内有经验的研发生产外包企业（Contract development and manufacturing organization, CDMO），降低新兴生物技术开发公司的生产运营成本的同时也可增加供应链灵活性，加速产品上市速度。综上，在当前产业链国际分工的背景下无论是跨国还是本土制药企业都有分段生产的需求，分段生产可通过提高供应链灵活性，有利于中国制药企业更好的融入全球产业链，更好地满足市场需求。

从国际监管协调的角度，除 ICH 主要国家广泛接受生物制品分段生产外，和我国制药工业发展水平相当的印度、巴西也已接受生物制品分段生产。充分国际协调可有利于我国参与到国际分工中，将有利于产业发展，也有利于建立全球供应链，提供患者的可及性。

3.4.4 生物制品原液与制剂分段生产可能产生的风险

相比于完整工序的生产，生物制品分段生产最大的差异即增加了原液转运过程。过去完整工序下，原液生产完成后，可能会放置一段时间，但不会涉及运输过程，而分段生产涉及的运输过程原液质量保证，是分段生产质量控制的关键。此外，分段生产中也会面临多场地管理风险、跨省甚至跨境监管协调风险。

(1) 技术风险——原液转运风险

生物制品生产过程中，原则上凡涉及到不连续操作的步骤，其需要储存的中间产品（包括原液）都需要进行稳定性研究，保证中间产品（包括原液）的稳定性，因此实践中时间上的“分段”早已存在。生物制品原液和制剂分段生产中，除了涉及时间上“分段”外，还涉及空间上的“分段”，即原液在不同生产场地之间的运输，因此需要建立相关的标准、管理制度，控制原液运输过程中的风险。

因此，生物制品原液和制剂分段生产中，为控制原液转运过程中的风险，需要前期审评审批过程中，明确原液的质量标准、有效期以及在转运过程中的储存运输条件。同时持有人以及制造商需建立相应的原液出厂放行与入厂前检验制度，以保证出厂与入厂的原液为合格产品。此外，持有人需要建立产品储存运输包装系统，确保运输过程质量；需要完善的产品稳定性研究数据系统，全面支持产品的生产、储存与运输全流程等。

(2) 持有人对原液和制剂不同生产场地管理风险

在 MAH 制度下，由于持有人需要对药品全生命周期负责，在涉及多场地生产时，需要保证各个场地生产质量的一致性，控制生产风险。即原本 MAH 制度实施中就涉及多场地委托生产的管理问题。推衍到分段生产的情况中，涉及到原液、制剂在多个不同生产场地进行生产，由多个场地序贯生产出最终成品，因此分段生产中也涉及到多场地管理风险，需要持有人在多个场地间有效沟通，确保变更传递、变更评估的有效性。

同时，生物制品具有复杂、多样、易变等特点，其生产工艺复杂且易受多种因素影响；生产过程中使用的各种材料来源复杂，可能引入外源因子或毒性化学材料，制品组成成分复杂且一般不能进行终端灭菌，且生物制品难以仅通过对成品的检验进行质量控制，需对所有生产环节进行全面的過程控制。所以在分段生产过程中，MAH 与上下游企业之间应保证有效的沟通，充分掌握物料信息、生产变更信息、偏差信息等关键性的生产信息，来保障药品质量的一致性。

由于在分段生产过程中，承担不同环节生产工作的几家企业之间没有业务关系，没有直接的沟通交流，需要持有人在中间发挥重要的沟通交流作用，保证沟通过程的有效性。持有人需要确保供应链上游发生的生产变更准确、高效地传递到供应链下游，方便下游的生产企业及时地对变更进行评估和偏差分析，实现良好的质量控制。因此，持有人对多场地的管理能力是保证分段生产成品质量的关键，对于降低分段生产过程中产品面临的风险，保证最终成品的质量具有重要作用。MAH 通过建立联合质量管理模式，当上游或下游受托生产企业出现问题或对生产工艺进行变更时，召集相关受托生产企业联合沟通、讨论，分析对其他相关受托生产企业的影响程度。

(3) 跨省及跨境监管协调风险

自 MAH 制度实施以来，跨省协同监管协调一直以来都是其面临的主要问题，主要争议点在于监管到底是以持有人所在地省级药监部门延伸监管为主还是以受托企业所在地省局属地监管为主，双方省级药监部门监管职责如何划分、责任如何划分都是实践中各方关注的问题。

而在分段生产模式下，持有人以及各分段生产企业可能均位于不同省份，当其中一个分段生产企业出现生产质量问题时，其下游企业可能会面临衍生出的生产质量问题，这就可能造成持有人、该分段生产企业及其下游企业所在地省级药监部门均需进行相应的调查及调查信息共享，增加了监管的复杂程度。其次，在分段生产模式下实践中的监管要求尚不明晰，对于分段生产涉及的药监部门跨省协同监管可能存在责任划分不明的风险，这种风险来源于各个监管部门执行标准的不统一，导致各个监管部门对于监管工作的态度有松有紧，甚至可能出现监管缺位的现象。

此外，当前监管模式下，MAH 和境内生产场地对应管辖区域的省局负责管理，境外生产场地由 CFDI 负责管理。因此，对于跨境分段生产，将会涉及到 CFDI 和省级药监部门的监管沟通协调以及职责划分。而多部门监管可能存在执法冲突、缺位等问题，增加监管的工作量及复杂性。

3.4.5 生物制品原液与制剂分段生产的实施路径设计

在新冠肺炎疫情背景下，出于扩大新冠疫苗产能的现实需求，北京生物制品研究所有限责任公司除在北京生产新冠疫苗外，也在长春、成都和上海三地进行分包装，以扩大疫苗产能。但此类分段生产实践是在新冠背景下的特例，并非常态。目前我国关于生物制品原液监管的定位尚不清晰，从分段生产的实施路径上，分段生产包括跨境分段生产和境内分段生产两种情形。目前行业内企业对于境外持有，原液在境内生产，制剂在境外生产；境内持有，原液在境外生产，制剂在境内生产；境外持有，境外原液，境内制剂；境内持有人，境内分场地生产原液和制剂等均有相应的诉求。

从最低程度影响现有监管格局的角度，可从境内分段生产和如下两条跨境分段生产路径展开探索：1) 境外持有，原液在境内生产，制剂在境外生产；2) 境内持有，原液在境外生产，制剂在境内生产。随着前期试点经验的积累，可进一步探索境外持有，境外生产原液，境内生产制剂；境内持有，境内生产原液，境外生产制剂等情形。

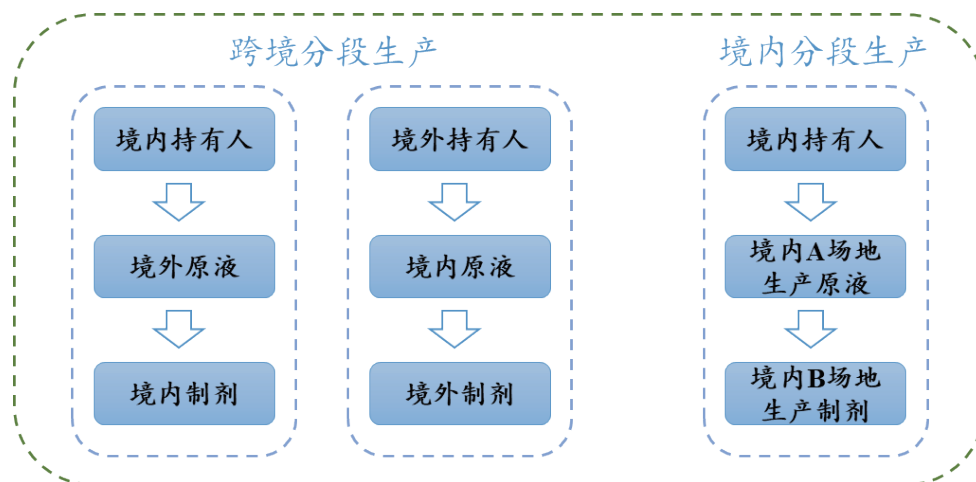


图 3-3 分段生产探索路径设计

在试点品种方面，目前可从安全性和临床需求角度考量。从安全性角度，建议选择具有较成熟的生产工艺，原液理化与生物学性质稳定的，同时原液、制剂的生产是两个明确的、可分割的生产环节，厂房设施设备的应用存在分段合理性的品种；从临床需求的角度，选择罕见病用药、儿童用药及其他重大疾病领域用药，疗效确切的品种。同时，针对跨境分段生产的品种，选择全球供应生产基地的品种，具体指同时供应欧美日国家和中国，这种情况下供海内外产品的工艺相同，生产线相同，可以依赖于场地所在地国家的监管标准和检查结果，降低分段生产风险。随着经验的积累，可以进一步扩大分段生产试点品种的范围。

在试点地域方面，可选择我国的长三角、珠三角、京津等医药产业发展较好、基础设施条件支持、监管水平较高的省份或地区展开试点。例如苏州生物医药产业园有着较为成熟的生物医药产品生产、管理经验，能够在保证生物制品安全、有效和质量可控的前提下，探索生物分段生产安排，积累足够的经验后再推向全国范围。对于试点企业，持有人和受托企业都应该具备持续合规的能力，在此基础上，可选择持有人和受托企业为同一集团公司、或多个受托分段生产企业为同一集团公司、或持有人和受托企业均为长期具备分段生产经验的企业，以减少试点过程风险。

在监管方面，针对境内分段生产应落实属地监管原则，由持有人所在地省级药品监督管理部门负责对持有人进行监督检查，受托分段生产企业由受托方所在地省级药品监督管理部门对其生产活动进行日常监督检查。在检查方式上可以以委托检查为主，联合检查、延伸检查为辅，并明确“谁检查谁负责”的监管理念，通过“谁检查谁负责”的监管理念，确保分段生产受托方所在地省级药品监督管理部门更严肃的对待职责范围内的检查工作，同时也可确保 MAH 所在地省级药品监督管理部门可信任委托检查的结果。

在跨境分段生产监管方面。对于境内持有、境外生产原液、境内生产制剂的跨境分段生产品种，在此种情况下，关键是对境外原液的质量管理、运输过程的质量控制，多个场地之间变更偏差等信息沟通。针对境外原液的质量主要是依靠原液所在国的管理，可通过境内持有人审计管理、原液所在地的监督管理部门监督检查、其他进口国的监督检查以及 CFDI 的境外延伸检查多方共同监管实现。例如，对境内持有人（可以依托集团公司）对集团内外的生产厂进行管理，如定期审计、日常监管机制。同时境内持有人应当加强对产品质量和工艺的理解，确保多场地间的产品质量和工艺稳定性；同时依托质量管理体系对变更、偏差进行管理，确保各个生产场地的变更都能有效沟通，正确分级，并完成相应的监管活动。境外原液运输过程的质量控制，持有人应当建立运输全链条质量保证体系，时时监控运输过程品种质量，同时通过品种入境检验、持有人确立的入厂检验要求进行原液质量的控制。同时，持有人所在地省级药监部门对持有人检查中发现存在质量风险，也应与 CFDI 进行信息互通，适时启动境外原液厂延伸检查工作。对于境外持有、境内生产原液、境外生产制剂的跨境生产品种，同时关键是对境内原液的质量管理、运输过程质量控制、多个场地之间变更偏差等信息沟通。鉴于境外持有人往往具有多场地分段生产的经验，此时重点则是对境内原液的质量管理，试点期间探索将境内原液纳入省级药监部门的监管范畴，当发现风险时与 CFDI 进行信息互通，适时启动境外检查工作。

随着分段生产经验的不断积累，适时对有条件放开政策作出调整，更好地顺应市场发展。

4. 跨省协同监管的问题

药品跨省协同监管自 MAH 制度实施以来，一直是其面临的主要难题。目前我国药品跨省协同监管采用属地监管原则，并且强调各省之间监管信息的互联互通，必要时可开展联合检查。但在具体实践过程中，药品跨省协同监管面临着诸多阻碍。本部分通过梳理药品跨省协同监管相关管理规定、分析药品跨省监管中的主要问题、总结医疗器械协同监管经验，提出了 MAH 制度下跨省协同监管优化路径，为完善我国药品跨省协同监管制度提供参考。

4.1 药品跨省协同监管相关规定

4.1.1 MAH 制度试点中关于跨省监管的规定

根据国务院办公厅《关于印发药品上市许可持有人制度试点方案的通知》（国办发〔2016〕41号），其中规定“持有人所在地省级药品监督管理部门负责对持有人及批准上市药品的监督管理，对不在本行政区域内的受托生产企业，应联合受托生产企业所在地省级药品监

督管理部门进行延伸监管。加强对持有人履行保证药品质量、上市销售与服务、药品监测与评价、药品召回等义务情况的监督管理，督促持有人建立严格的质量管理体系，确保责任落实到位；生产企业所在地省级药品监督管理部门应当加强对药品生产者在药品 GMP 条件下实施生产的监督检查，发现生产、经营环节存在风险的，及时采取控制措施”。

随后 2017 年 8 月，原总局发布《关于推进药品上市许可持有人制度试点工作有关事项的通知》（食药监药化管〔2017〕68 号）规定“跨区域委托生产的两地食品药品监管机构要做好监管衔接。上市许可持有人所在地的省级食品药品监管部门要对受托生产的行为、持有人对上市后产品的管理等进行监管。受托生产所在地食品药品监管机构对生产过程和产品质量进行监管，在发生产品质量问题或严重不良反应时，两地监管机构协调一致，合力查处”。

可见，在持有人试点过程中，跨省委托生产采用的是以持有人所在地省局为主的延伸监管和以受托企业所在地省局为主的日常监管相结合的方式，同时也强调持有人和受托企业所在地药监局要相互配合、查处违法行为。

表 4-1 试点时期药品跨省委托生产协同监管省局监管职责划分

文件	持有人所在地省局	受托企业所在地省局
41 号文	<ul style="list-style-type: none"> 对持有人及批准上市药品监督管理 联合受托企业所在地省局进行延伸检查 	<ul style="list-style-type: none"> 加强对受托企业的监督检查 对生产或经营环节的风险采取控制措施
68 号文	<ul style="list-style-type: none"> 对受托生产的行为进行监管 对持有人对上市后产品的管理进行监管 负责查处产品质量问题或严重不良反应事件 	<ul style="list-style-type: none"> 对生产过程进行监管 对产品质量进行监管 负责查处产品质量问题或严重不良反应事件

此外，在持有人制度试点过程中，为加强药品跨省监管协作，携手共建江浙沪药品监管区域协作体系，助推长三角生物医药产业高质量集群发展，江浙沪三省于 2018 年 5 月在上海召开的“江浙沪药品上市许可持有人制度跨省委托延伸监管协作专题研讨会”上签订了《江浙沪药品检查能力建设合作备忘录》，确定三方合作的范围为药品 GMP 认证检查、委托生产现场检查，并且明确药品上市许可持有人跨省委托监管开展的延伸检查，派出的检查员应为三方经国家药监局聘任的药品 GMP 检查员，以实现优质检查资源共享，统一药品检查标准，提升检查能力。同时在会议上也审议通过《江浙沪药品上市许可持有人跨省委托监管规定（试行）》，监管原则是以品种为主线开展监管，落实属地监管（持有人所在地省级食品药品监管部门对持有人跨省委托产品质量管理责任落实情况开展延伸监管；跨省受托企业所在地省级食品药品监管部门配合持有人所在地省级食品药品监管部门对受托企业开展延伸检查，并对其执行药品相关质量管理规范情况进行监督管理），实施检查结果互联互通，加强监管无缝衔接。

跨省监管是 MAH 制度试点中的难点问题。过去在《药品委托生产监督管理规定》（2014 年第 36 号）的规定下，跨省委托生产从审批上首先需要受托方审查同意，随后才能向委托方所在地省局提出申请。首次申请现场检查方面，生产现场检查由委托方所在地省局联合受托方所在地省局组织开展。日常监管中，由委托方省局联合受托方省局组织对受托方受托生产情况

进行延伸检查。由此可见，过去跨省监管中审批阶段现场检查由委托方联合受托方开展，日常监管由委托方省局联合受托方省局进行延伸检查。然而，MAH 制度下放开药品委托生产，跨省监管事项呈数量级增多。以持有人为主线的跨省延伸监管，无疑将极大的增加持有人所在地的工作量。因此，实行以持有人为主线的跨省延伸监管，还是针对受托方的属地监管成为 MAH 制度下跨省监管面临的难点。

4.1.2 MAH 制度实施后关于跨省监管的规定

(1) 监管原则

国家市场监督管理总局（简称国家市监局）于 2020 年 1 月审议通过的《药品生产监督管理办法》第四章监督检查中第五十条明确规定“药品上市许可持有人和受托生产企业不在同一省、自治区、直辖市的，由药品上市许可持有人所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门负责对药品上市许可持有人的监督管理，受托生产企业所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门负责对受托生产企业的监督管理。省、自治区、直辖市药品监督管理部门应当加强监督检查信息互相通报，及时将监督检查信息更新到药品安全信用档案中，可以根据通报情况和药品安全信用档案中监管信息更新情况开展调查，对药品上市许可持有人或者受托生产企业依法作出行政处理，必要时可以开展联合检查”。该办法明确了药品上市许可持有人制度下，跨省事项中主要采用属地监管原则，并且强调各省之间监管信息的互联互通，必要时开展联合检查。

2021 年 5 月，国家药监局颁布的《药品检查管理办法（试行）》（国药监药管[2021]31 号）则在《药品生产监督管理办法》的基础上进一步强调了跨省监管中的属地监管原则，其第五十四条规定“跨区域受托企业所在地省级药品监督管理部门应当履行属地监管责任，对受托方遵守相关法律法规、规章，执行质量管理规范、技术标准情况开展检查，配合委托方所在地省级药品监督管理部门开展联合检查”。

(2) 主要监管内容

根据《药品生产监督管理办法》相关规定，省级药品监督管理部门主要监管内容包括药品生产许可、日常监督检查结果、违法行为查处、药品质量抽查检验、不良行为记录和投诉举报等。《药品检查管理办法（试行）》则细化了委托双方所在地药监部门的监管职责，在属地监管的原则下，药品上市许可持有人、批发企业、零售连锁总部所在地省级药监部门主要负责委托方跨区域委托生产、委托销售、委托储存、委托运输、药物警戒等质量管理责任落实情况；受托企业所在地省级药品监督管理部门主要负责受托方遵守相关法律法规、规章，执行质量管理规范、技术标准情况。

(3) 跨省监管方式

《药品检查管理办法（试行）》明确委托方所在省级药监部门可对委托方开展联合检查或者延伸检查，受托方所在地省级药监部门需配合委托方开展联合检查。其中，延伸检查是指针对被检查单位之外的与药品质量相关单位所进行的检查，与常规检查、飞行检查、跟踪检查、有因检查及专项检查等共同组成了当前药品监督检查的常用方式。而联合检查是相比于单独检查而言的，委托方所在地省级药监部门可根据跨区域委托事项质量责任落实情况决定是否开展

联合检查，一经决定开展联合检查，委托方所在地省级药品监督管理部门应当向受托方所在地省级药品监督管理部门发出书面联系函，成立联合检查组，组长需由委托方所在地省级药监部门选派。若在检查过程中，发现存在管辖权争议的问题时，可报请国家药监局指定管辖，并且在跨省检查中发现具有系统性、区域性风险等重大问题时，也应及时报国家药监局。

此外，省级药监部门在依法查处委托方或者受托方的违法违规行为时，需要赴外省市进行调查、取证的，也可以会同相关同级药监部门开展联合检查，或者也可出具协助调查函请相关同级药监部门协助调查、取证。

4.2 MAH 制度下跨省监管面临的主要问题

4.2.1 企业许可事项方面

按照目前《药品管理法》《药品生产监督管理办法》《药品检查管理办法（试行）》及各省发布的 B 类药品生产许可证办理程序，在申请 B 类药品生产许可证时，主要可分为三个环节：资料提交与受理环节、审查环节和决定环节。

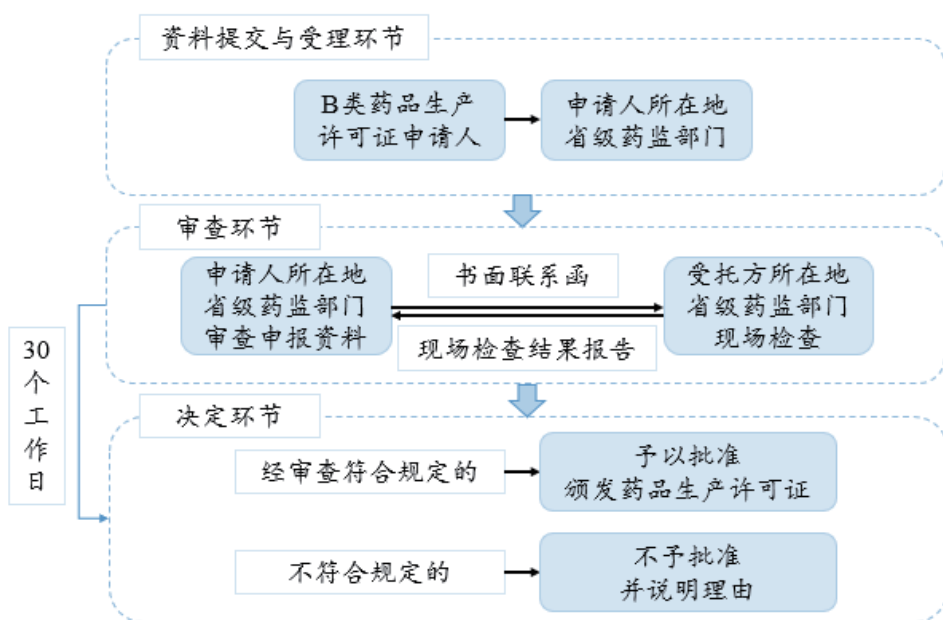


图 4-1 B 类药品生产许可申请流程

而在实践中，企业在申请 B 类药品生产许可证时主要存在两方面问题。第一，受托方企业可能会接受委托双方所在地省级药监部门的重复检查，主要是由于各省医药产业发展水平、监管力度、检查内容等方面的差异，导致持有人所在地省级药监部门不认可受托方所在地药监部门的检查结果，因此受托企业可能会接受两地药监部门的现场检查。第二，省局之间沟通交流不畅，主要是因为跨省委托事项中，不仅涉及药品监管问题，还涉及了跨区域中多部门之间的招标、税收和土地政策等横向协调和责任落实的问题，受托方所在地省级药监部门会基于上述问题，延迟对委托方所在地省级药监部门现场检查要求的回应或者不出具现场检查报告，需要持有人或受托企业作为中介人，负责两地药监部门的沟通交流工作，影响相关事项办理进程。

4.2.2 上市后变更管理方面

《药品管理法》第七十九条规定，药品上市许可持有人应当按照国务院药品监督管理部门的规定，全面评估、验证变更事项对药品安全性、有效性和质量可控性的影响。2021年1月，国家药监局出台《药品上市后变更管理办法（试行）》（2021年第8号），进一步明确了药品上市后变更的原则和常见情形，规定了持有人义务和监管部门职责，为药品上市后变更管理提供了依据。并且根据《药品上市后变更管理办法（试行）》，目前变更情形主要可分为持有人变更管理、药品生产场地变更管理和其他药品注册管理事项变更三种。

此外，2021年2月以来，国家药监局药品审评中心相继发布了《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》（2021年第15号）《已上市中药品药学变更研究技术指导原则（试行）》（2021年第26号）《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》（2021年第31号），为指导我国已上市药品药学的变更研究，提供了可参考的技术标准。

但在实操层面上，存在两地药监部门监管职责分工不明的情况，并且由于各省对上述变更政策文件解读不一，持有人跨省委托生产，且需要申请变更时，两地药监部门可能对同一变更认为有不同的分级，使得监管沟通协调时间延长，降低了跨省协同监管的工作效率。

4.2.3 委托销售、储存运输方面

目前，自《药品管理法》新修订之后，《药品生产监督管理办法》《药品注册管理办法》等相继出台，但是在药品经营环节目前仅有《药品经营和使用质量监督管理办法（征求意见稿）》，正式文件尚未出台，导致目前针对委托销售、委托储存、运输等各地监管差异较大。

在委托销售方面，目前业界对其定义存在分歧。部分研究将“委托销售”理解为 MAH 直接将药品的销售权委托给药品经营企业（下称“委托对象”），委托对象支付 MAH 相应的货款，MAH 开具销售发票给委托对象，委托对象再将药品销售给相关用药单位。也有研究认为 MAH 让委托对象把药品配送给指定下一级经销商或者用药单位，由 MAH 直接给下一级经销商或者用药单位开票。由此可见，委托销售缺乏明确的界定。

而在委托储存运输方面，根据定义来看，委托储运指药品生产、经营企业按照国家有关规定，委托第三方医药物流企业（含具有药品现代物流条件的药品批发企业）开展药品储存、配送活动。同时，《药品管理法》第三十五条也规定“药品上市许可持有人、药品生产企业、药品经营企业委托储存、运输药品的，应当对受托方的质量保证能力和风险管理能力进行评估，与其签订委托协议，约定药品质量责任、操作规程等内容，并对受托方进行监督”，可见我国允许药品上市许可持有人、药品生产企业以及药品经营企业委托储运。但目前我国未出台与第三方医药物流企业监管相关的法律法规，各省从省级层面制订了各自的现代化医药物流企业标准，但各省的标准不太一致，在一定程度上影响现代物流的发展。其次，目前部分省份允许药品经营企业按照变更药品经营企业仓库地址办理委托储存事项，但仅允许其委托一家物流企业进行储存，不能同时委托多家物流企业。同时，现行法规未明确药品经营企业是否可以异地设库，仅有《药品经营和使用质量监督管理办法（征求意见稿）》第四十九条规定，“药品经营企业跨管辖区域设置仓库的，药品经营企业应当向注册地药品监管部门提出申请，经仓

库所在地药品监管部门同意后，由注册地药品监管部门按照变更仓库许可事项办理”，但正式文件尚未出台，使得药品经营企业异地设库无法实现。由此，目前仓储资源无法得到最优配置，企业无法实现多地多仓联运，在一定程度上影响了药品配送的及时性，极大影响全国一盘棋和患者可及性。

4.2.4 品种转让方面

我国在实施持有人制度之后明确可以进行品种转让，转让途径主要是通过《药品上市后变更管理办法（试行）》中持有人变更管理来实现。品种转让具体程序可参照《药品上市后变更管理办法（试行）》中规定的“申请变更药品持有人的，药品的生产场地、处方、生产工艺、质量标准等应当与原药品一致；发生变更的，可在持有人变更获得批准后，由变更后的持有人进行充分研究、评估和必要的验证，并按规定经批准、备案后实施或报告”“申请变更境内生产药品的持有人，受让方应当在取得相应生产范围的药品生产许可证后，向国家药监局药品审评中心提出补充申请”实施。但是，品种转让过程中，往往需要受托企业所在地省局出具受托企业 GMP 符合性证明或者对受托企业进行《药品生产许可证》变更，转让方所在地省局可能会出于地方经济利益的考虑，出现拒绝品种转让或是延长变更信息更新时间的情况。

4.3 医疗器械跨省协同监管经验

2019 年 8 月，为全面实施医疗器械注册人制度进一步积累经验，国家药监局印发《关于扩大医疗器械注册人制度试点工作的通知》，将试点扩展至包括现有试点在内的 21 个省份与直辖市。同年 10 月，上海市药品监督管理局、江苏省药品监督管理局、浙江省药品监督管理局和安徽省药品监督管理局四地共同发布《长江三角洲区域医疗器械注册人制度试点工作实施方案（试行）》，展开了跨省际的医疗器械注册人制度试点工作。而国家市场监督管理总局于 2022 年 5 月发布了新修订的《医疗器械生产监督管理办法》（国家市场监督管理总局令第 53 号）《医疗器械经营监督管理办法》（国家市场监督管理总局令第 54 号），从法规层面进一步全面落实医疗器械注册人制度，强化了对医疗器械注册人的监督管理，明确注册人和受托生产企业双方责任，并将委托生产管理有关要求纳入质量管理体系。

(1) 监管原则

在长江三角洲区域医疗器械注册人制度试点时期，根据《长江三角洲区域医疗器械注册人制度试点工作实施方案（试行）》，其明确注册人所在地的药品监督管理部门负责辖区内注册人的监督管理工作，受托生产企业所在地的药品监督管理部门负责辖区内受托生产企业的监督管理工作，强调了属地监管原则。并且，为加强区域监管衔接，明确四项机制：一是建立信息共享机制；二是建立会商机制；三是建立协同监管机制；四是建立检查结果互认机制。

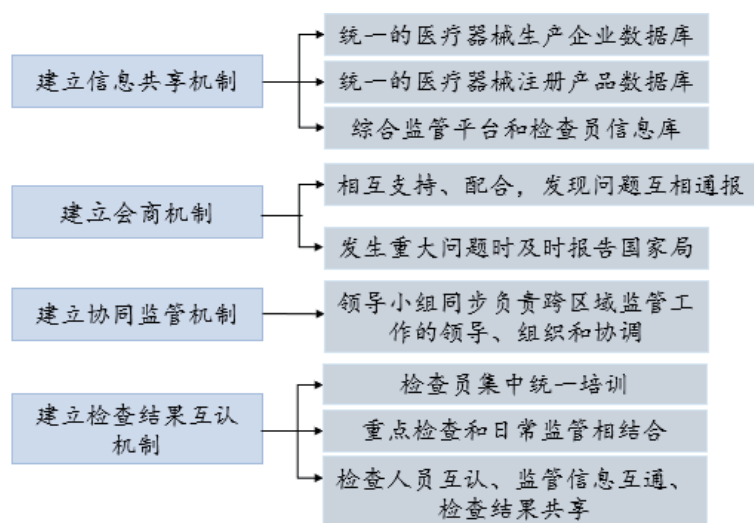


图 4-2 长江三角洲区域医疗器械注册人制度试点跨区域监管四项机制

在现行法规层面，《医疗器械生产监督管理办法》第五十六条“医疗器械注册人、受托生产企业所在地省级药品监督管理部门应当分别落实属地监管责任，建立协同监管机制，加强监管信息沟通，实现监管有效衔接”及《医疗器械经营监督管理办法》第五十五条“医疗器械经营企业跨设区的市设置的库房，由库房所在地药品监督管理部门负责监督检查。医疗器械经营企业所在地药品监督管理部门和库房所在地药品监督管理部门应当加强监管信息共享，必要时可以开展联合检查”等条款，都进一步明确了医疗器械跨区域协同监管的属地监管原则，并且同样强调加强监管信息共享，必要时可开展联合检查。

(2) 主要监管内容

根据国家药监局综合司于 2022 年 4 月发布的《关于加强医疗器械跨区域委托生产协同监管工作的意见》，为切实加强医疗器械注册人跨区域委托生产监管，夯实注册人医疗器械全生命周期质量管理责任，加强监管部门协同配合，保障医疗器械质量安全，提出了四点要求。并且，该意见明确了医疗器械跨区域委托生产协同监管省局监管职责划分。

表 4-2 《关于加强医疗器械跨区域委托生产协同监管工作的意见》提出的四点要求

要求	具体内容
总体要求	<ul style="list-style-type: none"> 各级药品监督管理部门要全面贯彻实施《医疗器械监督管理条例》及其配套规章制度，充分认识实施医疗器械注册人制度的重大意义，监督注册人对研制、生产、经营、使用全过程中医疗器械的安全性、有效性依法承担责任 省级药品监督管理部门应当切实履行监管责任，强化跨区域协同监管，形成职责清晰、信息通畅、衔接有序、协作有力的监管工作机制，推动医疗器械产业高质量发展，保障人民群众用械安全有效
落实监管职责，加强监督检查	<ul style="list-style-type: none"> 加强注册申请人质量体系核查 加强生产环节监督检查 加强检查结果处置
明确责任义务，强化抽检监测	<ul style="list-style-type: none"> 加强医疗器械质量抽检工作 加强注册人不良事件监测工作

完善协同监管体系，形成监管合力	<ul style="list-style-type: none"> • 加强监管协同配合 • 加强监管信息互联互通 • 严肃查处违法违规行为
-----------------	--

事项	省局	
	注册（申请）人所在地省局	受托生产企业所在地省局
注册质量体系核查	负责	支持配合
医疗器械生产活动监督检查	对注册人进行检查	负责（检查内容参照《医疗器械生产监督管理办法》第五十一条或第五十二条规定）
	对受托生产企业受托生产活动进行检查	负责
	受托生产企业生产活动日常监督检查	负责（检查内容参照《医疗器械生产监督管理办法》第五十三条规定）
生产环节质量抽检	抽样	受委托进行抽样
	发现不符合规定要求	负责处置
不良事件监测	注册人监测主体责任落实	负责
	对涉嫌重大质量安全风险不良事件的核实、调查、评估	1. 调查、评估。 2. 监督注册人采取风险控制措施并依法处置。 3. 通报受托企业所在地省局评估结论和风险控制措施
违法违规行 为处置	注册人违法违规行为处置	负责
	受托生产企业违法违规行 为处置	负责

图 4-3 医疗器械跨区域委托生产协同监管省局监管职责划分

(3) 跨省监管方式

《医疗器械生产监督管理办法》第五十七条规定，医疗器械注册人和受托生产企业不在同一省、自治区、直辖市，医疗器械注册人、受托生产企业所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门需要跨区域开展检查的，可以采取联合检查、委托检查等方式进行。同时，《关于加强医疗器械跨区域委托生产协同监管工作的意见》在新修订的《医疗器械生产监督管理办法》相关规定的基础上，详细说明了跨区域监督检查的实施方式，并规定自行检查、联合检查、委托检查的适用情况。

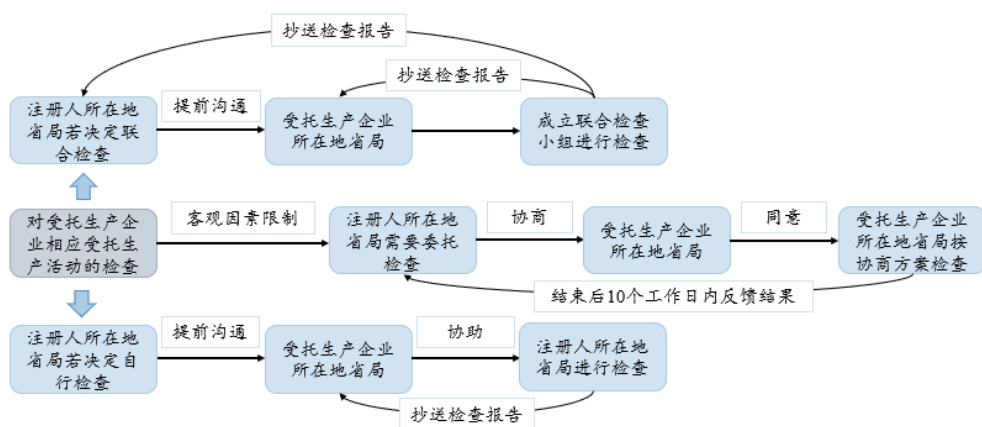


图 4-4 跨区域监督检查实施方式

此外，跨区域检查中若现可能存在违法行为的，医疗器械注册人、受托生产企业所在地省级药监部门应当依据各自职责进行调查处理。违法行为处理情况应当及时通报相关药品监督管理部门。若需要跨区域进行调查、取证的，可以会同相关同级药品监督管理部门开展联合调查，也可以出具协助调查函商请相关同级药品监督管理部门协助调查、取证。

4.4 MAH 跨省监管的优化路径

药品跨省协同监管是我国一直以来的难题。特别当给 MAH 发《药品生产许可证》，按照“谁发证谁监管”的原则，MAH 所在地省级药监部门对 MAH 具有属地监管职责。当 MAH 涉及跨省委托事项时，MAH 所在地省级药监部门理应享有延伸监管权，也可以委托受托方省级药监部门检查或者联合检查。此时，若国家层面没有统一的检查标准和统一的检查质量评估体系，MAH 所在地省局可能基于当前产业及监管环境，希望自行延伸监管。同时，受托企业所在地省级药监部门基于属地监管原则，对受托企业享有监管权，由此可能造成受托企业可能会接受重复检查的情况。造成这种情形与我国目前的国情包括持有人契约能力不足，不能有效实施对受托企业监管；当出现药害事件时，无论监管部门是否存在主观过错，均会对监管部门进行问责等情况相关。

近年来，党中央高度强调要“构建以国内大循环为主体、国内国际双循环相互促进的新发展格局”。因此，加快产业链强链补链扩链的发展，并在此基础上打通产业链与创新链，是畅通国内循环实现产业布局优化最迫切的问题，而建立全国统一大市场则成为解决这一问题的主要抓手。从优化市场资源配置的角度出发，全国统一大市场的建设能够推动国内与国际市场更好联通，促进内外市场规则标准融通，有利于以国内统一大市场为“内核”强力吸引海外中高端要素资源向内汇聚。同时，中共中央国务院也于 2022 年 4 月发布了《关于加快建设全国统一大市场的意见》（以下简称《意见》）。《意见》在第六点“推进市场监管公平统一”中提出三点意见：一是健全统一市场监管规则；二是强化统一市场监管执法；三是全面提升市场监管能力。因此，结合全国统一大市场精神，针对 MAH 制度下跨省监管问题，研究认为可从明确监管原则，细化监管职责划分；强化跨省协同监管的层级监督及加强药品上市许可持有人数据库建设等方面予以优化。

4.4.1 明确监管原则，细化监管职责划分

在全国统一大市场的背景下，核心还是应当从法规层面落实属地监管原则，由省级药监部门负责对本行政区域内生产活动负责。而在监管方式方面，可以以属地监管下持有人所在地省局委托受托方省局检查为主，联合检查、延伸检查为辅，并明确“谁检查谁负责”的监管理念。正如上述所说，由于持有人契约能力或者对监管部门问责机制等因素，企业可能出现接受重复检查的情况，而一旦明确“谁检查谁负责”的监管理念，受托方所在地省级药监部门会更严肃对待职责范围内的检查工作，MAH 所在地省级药监部门也能够信任受托方所在地药监部门的检查结果。其次，国家药监局应严格落实国务院 2021 年发布的《关于全面加强药品监管能力建设的实施意见》中提出的要求，全面加强药品监管能力建设，完善省级市场监管与药品监管工作机制，推动落实市县药品监管能力标准化建设要求。因此，可参照医疗器械跨区域委托生产协同监管省局监管职责划分表，细化药品跨区域委托生产协同监管省局监管职责划分。在具体监管职责方面，由 CFDI 主要负责药品注册生产现场核查，委托双方所在地省局的职责可参考《药品检查管理办法（试行）》相关内容进行细分。具体如下表所示：

表 4-3 药品跨区域委托生产协同监管省局监管职责划分

事项	部门		持有人所在地省局	受托生产企业所在地省局
	职责	国家药监局相关部门		
药品注册生产现场核查		CFDI 负责	负责配合 CFDI 进行核查（可以委托受托方所在地省局）	/
药品 GMP 符合性检查		/	负责持有人	负责受托企业
MAH 药品生产许可		/	给 MAH 发 B 证或者在 A 证基础上增加持有品种范围	负责受托方 GMP 符合性检查，提供检查报告给 MAH 所在地省局
受托方生产许可		/	/	给受托企业发 C 证或者在 A 证基础上增加受托品种范围
药品生产活动监督检查	对持有人进行检查	/	负责	/
	受托生产企业生产活动日常监督检查（包括受托活动监管）	/	/	负责
生产环节质量抽检	抽样	/	负责，委托受托方省局开展	/
	发现不符合规定要求	/	负责	/
药物上市后变更监管	对上市后变更的分级和相应审批或备案	CDE 按要求对上市后变更予以批准或备案	负责审核持有人的上市后变更及其分级	负责监管受托生产企业是否按照变更批准或备案要求生产
药物警戒监测	持有人监测主体责任落实	/	负责	/
违法违规行为处置	持有人违法违规行为处置	/	负责	/
	受托生产企业违法违规行为处置	/	/	负责

4.4.2 强化跨省协同监管的层级监督

行政执法层级监督是指行政系统内部基于层级隶属关系而产生的上级行政机关对下级行政机关、政府对所属部门的行政执法活动进行的检查、监督和处理。并且，层级监督能够在行政决定作出之前制止违法或不当行为，起到事前预防的效果，对杜绝跨省协同监管中地方保护主义或者有关部门不予主动配合沟通合作等情况有着重要意义。同时，层级监督能够联系、协调各个监督主体，形成监督合力，从而以最少的成本实现最大程度的监督。但在药品跨省监管中，由于没有统一的跨省监管标准，导致各地药监部门处于“各自为政”的状态。因此，建议可从国家层面制定跨省协同监管标准，并根据标准制定相应的考核机制，可包括委托检查或联合检查情况、检查结果处置情况及监管信息互联互通情况等方面，对各级药监部门进行层级监督，提高跨省协同监管质量。

4.4.3 依托智慧监管，加强持有人数据库建设

欧盟建立了监管信息数据库，各成员国药品监管部门在该数据库中输入检查所需的信息，即可实现信息一键共享，其中包括 GMP 标准、最新的药物警戒信息、《药品经营质量管理规范》（GSP）的标准、相关法律法规、各类政府制定的申请表格等。而目前我国监管信息缺乏互通，并且监管大数据缺失，虽然《药品生产监督管理办法》第六十二条规定“省、自治区、直辖市药品监督管理部门应当依法将本行政区域内药品上市许可持有人和药品生产企业的监管信息归入到药品安全信用档案管理，并保持相关数据的动态更新”及《药品注册管理办法》第一百零六条规定“信息中心负责建立药品品种档案，对药品实行编码管理，汇集药品注册申报、临床试验期间安全性相关报告、审评、核查、检验、审批以及药品上市后变更的审批、备案、报告等信息，并持续更新”，但从调研结果来看，目前具体建设进程尚未公布。MAH 制度下，跨省协同监管涉及国家药监局以及多个省级药监局，信息共享平台是必不可少的。因此，建议我国应当不断推进全国药品监管数据平台的建设，同时以省级数据中心为核心节点进行数据的开放和共享，并积极对接国家数据中心，实现对国家层面监管数据的汇集和共享，最终打造一个药品智慧监管平台。并且，从药品监管信息流的角度出发，首先，在委托双方申办生产许可证时，委托双方所在地省级药品监管部门就应在平台做好信息互通；其次，在药品注册时，信息中心应当在建立药品品种档案的同阶段将相关信息传递至委托双方所在地省级药品监管部门；最后，在上市后监管中，委托双方所在地省级药监局也应当做好监管信息共享，依托药品智慧监管平台，保证做好药品全环节监管。

参考文献:

1. 国家市场监督管理总局. 市场监管总局关于做好取消企业集团核准登记等 4 项行政许可等事项衔接工作的通知 [EB/OL] (2018-08-21) [2022-07-14]. https://gkml.samr.gov.cn/nsjg/bgt/201901/t20190102_279589.html.
2. 国家市场监督管理总局. 工商总局关于全面推进企业简易注销登记改革的指导意见 [EB/OL] (2016-12-27) [2022-07-04]. https://www.samr.gov.cn/djzcyj/zyfb/zjfb/201808/t20180829_282241.html.
3. 董西谦. 企业集团化管理问题研究 [J]. 财经界, 2012 (02) :93.
4. <http://static.cninfo.com.cn/finalpage/2021-06-05/1210169511.PDF>
5. <https://business.sohu.com/20071213/n254069593.shtml>
6. FDA. Drug Establishments Current Registration Site [EB/OL]. (2020-12-18) [2022-08-20]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-establishments-current-registration-site>
7. Food and Drug Administration Requirements for Foreign and Domestic Establishment Registration and Listing for Human Drugs, Including Drugs that Are Regulated Under a Biologics License Application, and Animal Drugs [EB/OL]. (2016-08-06) [2022-08-20]. <https://www.fda.gov/media/100022/download>
8. The Food and Drug Administration Safety and Innovation Act [EB/OL]. (2012-07-09) [2022-08-20]. <https://www.govinfo.gov/content/pkg/PLAW-112publ144/pdf/PLAW-112publ144.pdf>.
9. FDA to recognize some foreign drug inspections [EB/OL]. (2017-10-03) [2022-08-20]. <https://www.iadvanceseniorcare.com/fda-to-recognize-some-foreign-drug-inspections/>
10. 匡岩巍, 温晶, 曹轶. 国外药品生产企业分类分级监管的思考 [J]. 中国药事, 2020, 34 (12) :1431-1439. DOI:10.16153/j.1002-7777.2020.12.012.
11. FDA .COVID-19 and Beyond: Oversight of the FDA's Foreign Drug Manufacturing Inspection Process [EB/OL]. (2020-01-01) [2022-08-20]. <https://www.fda.gov/news-events/congressional-testimony/covid-19-and-beyond-oversight-fdas-foreign-drug-manufacturing-inspection-process-06022020>
12. FDA. Electronic Certificates of Pharmaceutical Product: General Information [EB/OL]. (2022-08-19) [2022-08-20] <https://www.fda.gov/drugs/human-drug-exports/electronic-certificates-pharmaceutical-product-general-information>
13. FDA. Inspection Classification Database [EB/OL]. (2021-12-16) [2022-08-20] <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/inspection-classification-database>
14. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32001L0083&qid=1648469129153>
15. https://www.aleonpharma.net/InformationCentre/info_itemid_119.html
16. <https://www.elov.dk/bekendtgorelse-om-fremstilling-og-indforsel-af-laegemidler-og-mellemprodukter/>

17. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/compilation-union-procedures-inspections-exchange-information_en.pdf
18. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guidance-related-gmp/gdp-pmf-distant-assessments_en.pdf
19. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/annual-report-good-manufacturing-distribution-practice-inspectors-working-group-2021_en.pdf
20. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32004R0726&qid=1657616165879>
21. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:22018D1104&from=EN>
22. PMDA. 製造業許可関連調査業務 [EB/OL]. [2022-10-28]. <https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/research-for-ml/0003.html>
23. PMDA. 輸出証明 [EB/OL]. [2022-10-28]. <https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/cert-exp/0002.html>
24. PMDA. 医薬品等外国製造業者の認定申請について [EB/OL]. [2022-10-28]. <https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/foreign-mfr/0009.html>
25. 闫志刚, 韩芳. 日本药品检查员制度及其启示 [J]. 国家行政学院学报, 2018, (01) :127-131+152.
26. PMDA. 各国との協力関係の強化 [EB/OL]. [2022-10-28]. <https://www.pmda.go.jp/int-activities/overseas-partners/0001.html>
27. FDA. Cooperative Manufacturing Arrangements for Licensed Biologics [EB/OL]. (2020-10-20) [2022-06-29]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/cooperative-manufacturing-arrangements-licensed-biologics>
28. 荣昌生物. 荣昌生物制药招股说明书 [EB/OL]. (2022-03-28) [2022-08-31]. http://www.sse.com.cn/disclosure/listedinfo/announcement/c/new/2022-03-28/688331_20220328_1_97wmKoJO.pdf
29. https://www.sohu.com/a/365872535_744500
30. 黄炳生, 吴生齐, 张征, 王焕. 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 [J]. 今日药学, 2021, 31 (08) :635-640.
31. 中国经营网. 学者: 建设全国统一大市场仍需出台相关配套措施 [EB/OL]. (2022-4-19) [2022-10-28]. <http://www.cb.com.cn/index/show/special/cv/cv13445256995>
32. 熊华. 关于我国行政执法层级监督问题的几点思考 [J]. 法制博览, 2017, (26) :46-47.
33. 杜雅宁. 浅议行政执法层级监督的机构建设 [J]. 共产党员 (河北), 2017, (06) :24-25.
34. 马韶青, 司怡君, 霍增辉. 我国药品上市许可持有人制度下的区域协作监管机制的完善 [J]. 中国药房, 2020, 31 (15) :1799-1803.
35. 张书卉, 曹嘉成, 王金伟, 焦灵利. 信息化系统推进药品生产智慧监管的实践与思考 [J]. 药品评价, 2021, 18 (17) :1028-1031.

