

# 君合专题研究报告



2023年2月7日

## 新规解读：《药品上市许可持有人落实药品质量安全主体责任监督管理规定》

### 一、前言

我国药品上市许可持有人（“MAH”）制度自2015年开始实施试点，并在2019年被纳入《药品管理法》，现已成为我国药品监管体系中的一项核心制度，对我国医药行业产生了深远的影响。

MAH制度改变了药品管理和责任承担机制，将药品研发、注册、生产、商业化等阶段责任，从原多个主体分段管理转变为由MAH全面承担药品全生命周期的管理职责。因此，在实践中落实MAH对药品的质量安全主体责任，成为保障MAH制度良好运行的基础。

目前，MAH的药品质量安全主体责任相关规定散见于《药品管理法》、《疫苗管理法》、《药品注册管理办法》、《药品生产监督管理办法》以及《药物警戒质量管理规范》等多项法律法规中，尚无系统性的梳理和归集，这也导致实践中存在部分MAH因对法规文件理解不到位或对自身需要落实的主体责任认识不清晰的情况。

为优化MAH主体责任制度，并系统性的梳理MAH在现行药品监管法律法规项下的责任和义务，国家药品监督管理局（“国家药监局”）于2022年11月29日组织起草了《药品上市许可持有人落实药品质量主体责任监督管理规定（征求意见稿）》，并于2022年12月29日正式发布了《药品上市许可持有人落实药品质量安全主体责任监督管理规定》（“《规定》”），《规定》将于2023年3月1日起实施。

### 二、《规定》要点解读

《规定》要求MAH在遵守《药品管理法》等现行药品监管法律法规的基础上，应在药品全生命周期内建立工作机制并履行具体管理职责，以落实MAH的药品质量安全主体责任，包括按照《药物非临床研究质量管理规范》（GLP）、《药物临床试验质量管理规范》（GCP）、《药品生产质量管理规范》（GMP）、《药品经营质量管理规范》（GSP）以及《药物警戒质量管理规范》（GVP）等要求，建立健全药品质量管理体系，依法对药品研制、生产、经营、使用全过程中药品的安全性、有效性、质量可控性负责。

就MAH对药品全生命周期内落实药品质量安全主体责任的具体要求，《规定》内容如下：

#### 1. MAH的岗位及关键人员设置

##### (1) 机构设置

根据《规定》，MAH应当设立职责清晰的管理部门，明确药物非临床研究、临床试验、药品生产及销售、上市后研究、不良反应监测及报告等职责，并符合相关质量管理规范的要求。其中，质量管理部门应当独立设置，履行全过程质量管理职责，包括参与所有与质量有关的活动，负责审核所有与质量管理有关的文件。

##### (2) 关键人员设置

根据《规定》，MAH应配备与药品生产经营规模相适应的管理人员，该等管理人员应至少包括企业负责人（同时为主要负责人）、生产管理负责人（“生产负责人”，适用于生产企业）、质量管理负责人（“质量负责人”）、质量授权人、药物警

戒负责人等关键岗位人员（“关键人员”）。同时，关键人员应为全职人员，且质量管理负责人和生产管理负责人不得互相兼任。

## 2.关键人员的资质及职责

《规定》对关键人员的资质和经验提出了具体的要求。

### (1)企业负责人

法定代表人、企业负责人（主要负责人）全面负责药品质量以及企业日常管理，应当具备医药相关领域工作经验，熟悉药品监督管理相关法律法规和规章制度。

### (2)生产负责人

生产负责人主要负责药品生产管理，确保药品按照批准的工艺规程组织生产及贮存，确保厂房和设施良好运行，完成必要的验证工作，保证药品生产质量等。

生产负责人应当具有药学或相关专业背景，本科及以上学历或中级以上专业技术职称或执业药师资格，三年以上从事药品生产和质量管理的实践经验，其中至少有一年的药品生产管理经历，熟悉药品生产管理相关的法律法规和规章制度。

### (3)质量负责人

质量负责人负责药品质量管理，建立质量控制和质量保证体系，监督相关质量管理规范执行，确保质量管理体系有效运行；确保生产过程控制和药品质量控制符合相关法规要求、标准要求；确保药品生产、检验等数据和记录真实、准确、完整和可追溯等。

质量负责人应当具有药学或相关专业背景，本科及以上学历或中级以上专业技术职称或执业药师资格，五年以上从事药品生产和质量管理的实践经验，其中至少一年的药品质量管理经验，

熟悉药品质量管理相关的专业知识培训法律法规和规章制度。

### (4)质量受权人

质量受权人独立履行药品放行职责，确保每批已放行药品的生产、检验均符合相关法规和药品注册管理要求和质量标准。未经质量受权人签字同意，产品不得放行。

质量受权人应当具有药学或相关专业背景，本科及以上学历或中级以上专业技术职称或执业药师资格，五年以上从事药品生产和质量管理的实践经验，从事过药品生产过程控制和质量检验工作，熟悉药品监督管理相关法律法规和规章制度。

持有人可以依据企业规模设置多个质量受权人，覆盖企业所有产品的放行职责。

### (5)药物警戒负责人

药物警戒负责人负责药物警戒体系的建立、运行和持续改进，确保药物警戒体系符合相关法律法规和药物警戒质量管理规范的要求。

药物警戒负责人应当是具备一定职务的管理人员，应当具有医学、药学、流行病学或相关专业背景，本科及以上学历或中级及以上专业技术职称，三年以上从事药物警戒相关工作经历，熟悉我国药物警戒相关法律法规和技术指导原则，具备药物警戒管理工作的知识和技能。

## 3.MAH 质量管理要求

《规定》要求 MAH 应建立健全药品全生命周期质量管理体系，涵盖非临床研究、临床试验、生产（包括生产全过程）、经营、上市后研究、不良反应监测及报告等环节，更详细的要求展开如下：

### (1)“原辅包”管理

《规定》强调 MAH 应当对“原辅包”的供

应商进行审核，保证购进和使用的“原辅包”等符合药用要求，符合国家药监局的质量管理规范以及相应关联审评审批制度等相关要求。

## (2)变更管理

MAH 应建立药品上市后变更控制体系，制定实施内部变更分类原则、变更事项清单、工作程序和风险管理要求。委托生产的，应当联合受托生产企业开展相关研究、评估和必要的验证。

## (3)上市放行管理

MAH 应制定药品上市放行规程，或在委托生产的模式下审核受托生产企业制定的出厂放行规程及标准，并审核出厂放行的药品检验结果和放行文件（包括生产记录、检验记录、偏差调查等），且经 MAH 质量授权人签字后方可放行上市。

## (4)委托生产管理

在现行药品监管法律法规对于委托生产管理要求的基础上，《规定》重述了 MAH 委托生产药品的，应当：(i) 对受托方的质量保证能力和风险管理能力进行评估，按规定与受托方签订质量协议及委托生产协议；(ii) 履行物料供应商审核、变更管理审核、产品上市放行以及年度报告等义务；(iii) 监督受托方履行协议约定的义务，对受托方的质量管理体系进行定期现场审核，并确保双方质量管理体系有效衔接，生产过程持续符合法定要求。《规定》特别明确 MAH 不得通过质量协议转移依法应由 MAH 履行的义务和责任。

值得注意的是，根据《国家药监局关于发布药品委托生产质量协议指南(2020年版)的公告》，其规定“MAH 不得将产品的上市放行工作授权给受托方完成”。因此，目前《规定》的就委托生

产的原则性要求亦与前述《公告》一致。

## (5)储运管理

根据《规定》，委托储存、运输、销售药品的，MAH 应当对受托方质量保证能力和风险管理能力进行评估，按照有关规定与受托方签订委托协议和质量协议，并定期审核受托企业的储存、运输管理情况，确保储存、运输过程符合药品经营质量管理规范和药品的贮藏条件要求。该等规定亦与《药品管理法》的相关要求<sup>1</sup>一致。

## (6)追溯及召回管理

《规定》要求 MAH 自行或委托第三方建立、并实施药品的电子化、信息化追溯制度，在药品各级销售包装单元赋予药品追溯标示，向下游药品经营企业、使用单位提供追溯信息，以记录并保存药品的全过程信息，并向药品监管部门提供追溯数据。

同时，《规定》要求 MAH 依照适用法律法规建立及实施药品召回制度。国家药监局于 2022 年 10 月发布了现行《药品召回管理办法》，就该办法的详细介绍，请见我们的相关法评文章[《新规落地-简析<药品召回管理办法>》](#)。

## (7)药物警戒体系

《规定》强调 MAH 应当设立专门的药物警戒部门，建立药物警戒体系，按照药物警戒质量管理规范等要求开展药物警戒工作，进行药品不良反应及其他与用药有关的有害反应监测、识别、评估和控制等活动，最大限度地降低药品安全风险。

## (8)上市后研究

根据《规定》，MAH 应当制定上市后风险管理计划，主动开展上市后研究，并基于对药品安

量责任、操作规程等内容，并对受托方进行监督。

<sup>1</sup> 《药品管理法》第三十五条：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

全性、有效性、质量可控性的上市后研究情况等，定期开展上市后评价。根据评价结果，MAH 应采取修订药品说明书、提高质量标准、完善工艺处方、暂停生产销售、召回药品、申请注销药品批准证明文件等质量提升或者风险防控措施。

### **(9)安全事件及停产报告**

《规定》要求 MAH 制定药品安全事件处置方案，并组织开展培训和应急演练。如发生与药品质量有关的重大安全事件，MAH 应立即对药品及其“原辅包”、相关生产线等采取措施，防止危害扩大。

另一方面，MAH 应建立短缺药品停产报告制度。就列入国家实施停产报告的短缺药品清单的药品或者疫苗发生停产的，应当在计划停产实施六个月前报告药监部门；如发生非预期停产，应在三日内报告药监部门。

### **(10)赔偿及保险责任**

《规定》中并未对 MAH 在违反药品质量安全主体责任时应承担的法律后果进行具体罗列或全面总结，但强调了 MAH 应当具备法律要求的责任赔偿能力，建立责任赔偿的相关管理程序和制度，实行赔偿首负责制，这与《药品管理法》的要求相同。

相较于《药品管理法》，《规定》进一步明确 MAH 的责任赔偿能力应当与产品的风险程度、市场规模和人身损害赔偿标准等因素相匹配，MAH 应当具有责任赔偿能力相关证明或者相应的购买商业保险等。

## **4.质量管理机制**

### **(1)审核机制**

《规定》要求 MAH 的质量管理人员监督每批次药品生产、检验过程中落实 GMP 的情况，调查发生的偏差，并对潜在的质量风险采取措施。作为 MAH 履行放行管理责任的体现，质量负责

人还应确保每批次药品放行前完成对生产记录、检验记录的审核，确保与质量有关的变更按规定得到审核和批准，确保所有重大偏差和检验超标已经过调查并得到及时处理。

### **(2)质量分析机制**

《规定》要求 MAH 的质量负责人应当结合产品风险定期组织对生产管理、质量管理等情况进行回顾分析，且原则上每季度至少一次，对重复性风险和新出现风险进行研判，制定纠正预防措施，持续健全质量管理体系。值得注意的是，质量分析机制建设要求系由《规定》首次明确提出。

### **(3)年度报告机制和自检制度**

《规定》强调 MAH 应指定专门机构或者人员负责年度报告工作，报告撰写人员应当汇总上一个自然年度药品的生产销售、上市后研究、风险管理等情况，按照国家药监局制定的年度报告模版形成年度报告，并向药监部门报告。2022 年 4 月 12 日，国家药监局发布了现行有效的《药品年度报告管理规定》。就药品年报制度的详细介绍，请见我们的相关法评文章 [《我国药品年度报告制度正式施行一简析<药品年度报告管理规定>》](#)。

同时，《规定》要求 MAH 定期进行自检或者内审，监控上市后药品 GMP、GSP、GVP 等规范的实施情况，并形成自检报告。

### **(4)人员培训管理要求**

《规定》强调，MAH 应当建立培训管理制度，对从事药品研发管理、生产管理、质量管理、销售管理、药物警戒、上市后研究的所有人员提供上岗前培训和继续培训，并保存培训记录，并定期评估培训效果。

## **三、对企业的相关建议及未来展望**

《规定》对 MAH 的责任和义务进行的系统

性梳理和对 MAH 责任落实审查维度的细化，体现出国家药监局通过制度建设和规则维护的方式进一步提高 MAH 的合规意识，以督促 MAH 在现行药品监管法律法规的框架下完善和落实相应的责任义务，并为 MAH 提供了自查参照。另一方面，《规定》为药品监管部门提供了管理依据，也释放了相关信号，即药品监管部门未来将会在 MAH 落实药品质量安全主体责任方面实行更严格的监督和管控。

在 MAH 立法趋于完善、执法趋于严格的大背景下，我们建议 MAH 结合《规定》及其他药品监管领域现行法律法规的要求落实药品全生

命周期的质量安全主体责任，包括完成内部岗位设置、符合关键人员资质要求，落实质量管理责任，以及建立质量管理机制等。

由于药品全生命周期涉及的环节较多且较为复杂，建议 MAH 在生产经营过程中，仔细梳理、总结现行法律法规中的各项要求，确保药品从研发到上市后管理的各个环节均严格合法合规，以系统性降低药品质量安全的风险。

《规定》的出台，为广大 MAH 提供了一份较为全面的自查指南和指引。我们也将继续观察并跟进 MAH 质量管理责任的法规、政策要求以及执行情况，并及时分享我们的观察和实践经验。

刘宁 合伙人 电话：86-21 2208 6306 邮箱地址：liun@junhe.com

黄璐 顾问 电话：86-21 2208 6281 邮箱地址：huanglu@junhe.com

黄启兴 律师 电话：86-21 2208 6192 邮箱地址：huangqx@junhe.com

杨艳华 律师 电话：86-21 2283 8386 邮箱地址：yangyanhua@junhe.com



本文仅为分享信息之目的提供。本文的任何内容均不构成君合律师事务所的任何法律意见或建议。如您想获得更多讯息，敬请关注君合官方网站“[www.junhe.com](http://www.junhe.com)”或君合微信公众号“君合法律评论”/微信号“JUNHE\_LegalUpdates”。