

中国药品上市许可持有人制度（MAH）和合同研发生产组织（CDMO） 合作流程探索及思考

孙朗¹, 狄媛²

¹丽珠集团丽珠制药厂 广东珠海

²吉林天衡药业有限公司 吉林梅河口

【摘要】通过介绍 MAH 和 CDMO 双方经历了初期、中期和上市三个合作阶段，开始于安全、质量审计，以及 CDMO 的研发能力和产能匹配，达成合作后，双方签订研发协议、生产协议和质量协议，建立各自健全的文件管理系统，并实施产品技术转移，后面产品获批上市后转入日常体系运行，正常生产供货需要安排驻厂监督，实行物料、产品出厂及上市放行。以期为中国 MAH 制度的持续完善，以及 MAH 和 CDMO 长久合作模式的探索提供思路和参考。

【关键词】药品上市许可持有人；合同研发生产组织；MAH；CDMO

Exploration and thinking on the cooperation process between MAH and CDMO in China

Lang Sun¹, Yuan Di²

¹Lizhu Pharmaceutical Factory, Lizhu Group, Zhuhai, Guangdong

²Jilin Tianheng Pharmaceutical Co., LTD., Meihekou, Jilin

【Abstract】 Through the introduction of MAH and CDMO both experienced early, middle and listing three stages of cooperation, and began in safety, quality audit, and research and development capabilities and production capacity matching CDMO reached cooperation, the two sides signed the agreement on research and development, production and quality agreements, establish their improve the file management system, and implementation of product technology transfer, After the subsequent products are approved to be listed, they will be transferred to the daily system operation. The normal production and supply shall be supervised by on-site supervision, and the delivery and release of materials and products shall be carried out. It is expected to provide ideas and reference for the continuous improvement of Chinese MAH system and the exploration of long-term cooperation mode between MAH and CDMO.

【Keywords】 Drug marketing authorization holder; Contract R&D and production organization; MAH; CDMO

2015 年我国药品上市许可持有人（MAH）制度试点以来^[1]，CXO 业务火遍“神州大地”，2019 年 12 月 1 日新实施《药品管理法》明确以 MAH 制度管理为主线^[2]，一夜之间，全国拥有药品批准文号的所有企业全部自动“转正”为 MAH。近年来，我国实施 MAH 制度直接鼓励新药创新，中国生物药创新正如火如荼地“全面开花”，有将近 3000 多家的 Biotech 公司随着研发项目的不断推进，也在逐步

朝着成为“B 证持有人”的道路上行进。MAH 委托 CDMO（研发+生产）成为一种不可阻挡的趋势潮流，MAH 委托生产将有可能成为中国制药业迅猛发展的“下一个风口”^[3]。

下面就 MAH 和 CDMO 合作三个阶段的一些重要环节及长久合作注意事项阐述如下：

1 初步合作阶段

1.1 安全审计

CDMO 称为“合同研发生产组织”，也是药品委托研发生产企业，不管是研发实验室，还是生产厂及生产车间，“安全第一”，安全是企业的生命线。MAH 对 CDMO 企业的审计，始终要把安全放在第一位来考虑。MAH 审计 CDMO 研发实验室有安全隐患时，就会提出让其整改，毕竟没有安全就没有委托的基础，一旦研发数据因为火灾等安全因素丢失，委托研发项目和投入巨额资金也就打了“水漂”；CDMO 企业的生产厂及生产车间，如果也有较大的安全、环保、职业健康 (EHS) 隐患，可能受到国家相关部门的处罚，会导致停产甚至倒闭，MAH 也将稳定供货不了，企业得不偿失。

1.2 质量审计

质量审计是决定 MAH 和 CDMO 是否合作的关键步骤。MAH 和 CDMO 会有三种能力状态，一是 MAH 强、CDMO 强，双方体系都很健全，强强联合，这对药品质量最有保证的；二是 MAH 强、CDMO 弱，如某些 A 证有规模的大企业委托 CRO 研发机构开发新产品；三是 MAH 弱、CDMO 弱，这样委托生产的产品质量是堪忧的。质量审计的水平，也充分体现 MAH 是否能监管好 CDMO 的水平。第一种 MAH 强、CDMO 强，双方可以有商有量、取长补短，但最终还是由 MAH 来决策，毕竟产品出事第一责任人是 MAH；第二种 MAH 强、CDMO 弱，MAH 可以通过审计充分发现问题，要么否了这家 CDMO，要么帮助其提升水平达到委托产品质量可控；第三种 MAH 弱、CDMO 弱，可以聘请有能力的第三方，提高 MAH 监督水平，同时提高 CDMO 的受托质量体系实施水平。

1.3 研发能力和产能匹配

MAH 在和一家 CDMO 合作时，往往是这家 CDMO 拥有开发这类产品的强大研发能力和比别人有优势的差异化地方；还有就是产品产能上的充分匹配和成本优势。CDMO 得有生产该产品的生产车间 (生产线)，经评估是可共线生产的，如果是 OEB 等级较高的活性成分，有可能 CDMO 得有匹配的隔离器，如果制剂不能共线，如无菌注射液或冻干针是否可评估使用一次性配液袋、两套分装器具等。如果将来是产量特别大或是集采品种，还需要评估 CDMO 是否有足够的产能供 MAH 使用。从保险供应角度，MAH 和 CDMO 在签订研发合作协议时，

就应在该协议中规定将来商业化产能 CDMO 将如何保证，如承诺腾出占比多少产能或是新建生产线满足 MAH 产品将来放量需要。当然，在我国由国家医保资金支付的时代，如何做到成本节约化的价格也是 MAH 和 CDMO 将不得不面对的共同问题，扩大批量、节约每一分费用，才有可能在市场上比拼获得最大的竞争优势，也才有可能存活下来、笑到最后。

2 中期合作阶段

2.1 委托协议

研究协议：MAH 新产品委托开发需要签订委托研究协议。MAH 对 CDMO 审计，要么有熟悉研发质量和生产质量的审计团队，要么可以聘请第三方审计，CDMO 研发实验室的研发质量体系、数据完整性是审计最为关注的两方面重点。研发产品质量要遵循 ICHQ10 相关要求，从药物开发、技术转移、商业化生产、产品退市，临床要遵守 GCP 和临床试验用药品管理，后面遵守 GMP，质量管理要素 (PQS) 包括工艺性能和产品质量监控体系、纠正预防体系、变更管理体系、管理评审，质量助推器是质量风险管理和知识管理。研究协议主要包括委托研究范围、双方权利和义务、研究进度里程碑、验收标准、对应支付的研发费用等。研发进度和质量相辅相成，没有质量的进度会导致项目的国家不批准，功亏一溃。

生产协议：新产品开发到了工艺验证批，MAH 和 CDMO 合作就走到了商业化阶段。委托生产协议主要包括委托产品名称规格、双方权利和义务、委托加工单价费用等。最主要考虑点是 CDMO 的产能是否满足 MAH 产品获批上市后预期逐年的增长量，委托加工单价会和年生产量挂钩，双方会在产能和单价上博弈找到双方可接受的平衡点。CDMO 迎接生产现场注册核查还会有动态批生产，这时要不要和 GMP 符合性检查“二合一”也是双方要考量的，毕竟按现有法规经风险评估动态检查批是可能上市销售的。

质量协议：委托研发和委托生产阶段，都会签订对应的质量协议。协议都会有版本号管理，必要时升版。在生产许可 B 证、C 证检查、药品注册研制现场、注册生产现场、GMP 符合性检查时都会要求提供质量协议，只是注意不要同时有两个版本协

议在场。质量协议可参照 2020 年 9 月国家药监局组织制定了《药品委托生产质量协议指南(2020 年版)》草拟修订, 用于指导、监督 MAH 和 CDMO 履行药品质量保证义务。质量协议详细规定持有人和受托方的各项质量责任, MAH 不得通过质量协议将法定只能由 MAH 履行的义务和责任委托给 CDMO 承担。CDMO 也不得再次转委托生产, 但无条件时可以再次委托检验。质量协议关注焦点: CDMO 发生变更、偏差、OOS/OOT 如何管理和谁做最终决定; 委托成品(制剂)检验是否受托生产企业需要具备全项检验条件; 委托生产时, MAH 是否必须派人员驻厂监督; 产品的出厂放行和上市放行流程是否合规顺畅。

2.2 文件管理

MAH 是生产许可 A 证或 B 证, A 证就是传统的药品生产企业, 有完整 GMP 体系则可; 而 B 证没有药品生产条件, 可参照《药品上市许可持有人检查要点(征求意见稿)》中逐条建立对应的 B 证质量管理文件; B 证如果是研发机构持有, B 证也得有自己的研发质量管理体系。MAH 需要负责药品全生命周期管理, 药品在临床和商业化上市销售, 还需要建立临床药物警戒 GVP 和上市后不良反应、投诉处理的 GVP。

CDMO 包括委托研发和委托生产两块内容, 委托生产对应是生产许可 C 证(受托生产), 委托研发对应是 CRO 业务。研发创新药一般要经历基础研究、成药性研究、原料或原液, 做成制剂后, 需要进行 CMC 药学研究、药理毒理研究、临床研究和批准上市, 而每个阶段都需要根据研究范围建设相应的质量管理文件, 如动物实验的 GLP 体系, 临床试验的 GCP 体系, 工艺验证到商业化生产则是 GMP 体系。

2.3 技术转移

药品技术转移是指药品的知识、技术及相关联的产品和工艺过程从研发方或持有方转移到接收方的过程。ICH Q10 质量管理体系中, 技术转移是将产品和工艺在研发和生产中已获得的知识在生产厂区内、厂区间进行的转移, 已达到可实现产品生产的目^[4]。这一知识奠定了生产工艺、控制策略, 工艺验证方法和持续性改进的基础。

技术转移一般有如下转移流程: 先是 MAH 和

CDMO 双方签订技术保密协议; 双方成立项目团队, 制订项目计划; 就双方生产条件进行差距对比评估, 并实施风险分析及控制; 由转出方进行技术资料(包括技术工艺、分析方法)的输出, 由接收方起草工艺规程、质量标准等文件、记录、方案, 双方共同审核批准; 接下来可以进行转移所需物料确认, 包括供应商审计、采购、下订单, 最终物料到货; 工艺转移前要完成分析方法转移(包括比对、部分验证/确认, 重验证、豁免等); 然后进入工艺“再”开发, 比如小试、中试、放大批、工程批等; 产品工艺验证前, 需要确认厂房设施设备, 灭菌、过滤, 无菌工艺(模拟灌装, 密封性等), 计算机化系统等是否通过验证, 具备工艺验证条件; 对共线产品进行风险评估, 必要时开展清洁验证; 最后重头戏是工艺验证, 进行稳定性考察等; MAH 和 CDMO 双方共同完成、审核批准所有评估和报告; 完成技术转移总结报告, 结束技术转移项目。

3 上市合作阶段

3.1 体系日常运行

MAH 和 CDMO 双方技术转移成功后, 新产品就可以接受国家局研制现场、生产现场注册核查, 也可“二合一”联动省局通过 GMP 符合性检查, MAH 获得 A 或 B 生产许可证, CDMO 获得 C 生产许可证, 双方就进入日常的生产委托运行中。要保证双方质量管理体系的正常良好运行, 就得管理好双方的变更、偏差、OOS/OOT 和 CAPA 等, 并持续改进和提升双方的质量管理水平。一是变更管理: MAH 是变更的责任主体, 应当按照国家局相关规定, 全面评估变更事项对药品安全性、有效性和质量可控性的影响。MAH 和 CDMO 双方均需要建立变更控制程序。MAH 应按照已上市化药、中药、生物制品药学变更研究技术指导原则等相关法律法规指南进行充分变更研究。二是偏差、OOS/OOT、CAPA 管理: 委受托双方均要建立偏差、OOS/OOT、CAPA 的管理程序, 区别是 CDMO 要建立同药品生产企业 GMP 要求的完整质量管理体系, 而 MAH 的 B 证企业, 则只要建立如何监管 CDMO 处理偏差、OOS/OOT、CAPA 处理的程序, 并最终决策。

3.2 驻厂监督

MAH 应建立药品生产现场(驻厂)监督检查操作规程, 对 CDMO 的质量体系、物料与产品管理、

生产制造过程(包括包装过程)、质量控制、公用系统(包括工艺用水、空调系统等)的管理与运行实施现场监督检查,确认符合 GMP 要求,规范对药品生产监督的管理工作^[5]。MAH 成立驻厂监督部门或小组,成员包括 QA、QC、生产、技术等部门;建立委托生产现场检查监督记录,可包括生产前工序、生产后工序记录;执行生产现场监督,可扩展到 GMP 的六大系统(包括验证);驻厂形成现场监督报告,纳入到批记录中一并审核和批准;驻厂人员跟进协调生产检验中的变更、偏差、OOS/OOT 及后续 CAPA 等完成情况。

3.3 物料及产品放行

物料放行由 MAH 或是 CDMO 放行均为可行,物料放行后方可用于制剂投产。CDMO 根据企业内部放行管理程序,对成品进行产品出厂放行;MAH 根据 CDMO 出厂放行、企业内部的生产、QC、QA 内部流程审核后,最终由 MAH 质量授权人(或转授权人)作出是否上市放行的决定。MAH 产品上市放行,也是依靠 CDMO 完善的质量体系、持有人内部健全的放行管理系统进行产品放行,而不是授权人个人能力单打独斗。

4 结语

近年来,中国的 CDMO 得到了飞速发展。据统计,2016 年至 2020 年,中国 CDMO 行业的市场规模由 104.6 亿增长到 317.2 亿元,年复合增长率为 32%。预计未来 5 年,到 2025 年中国 CDMO 行业市场规模将达到 937 亿元。CDMO 已然成为中国医药各版块中增长最快的行业业态。综上所述,MAH 和 CDMO 双合经历了初期、中期和上市合作三个发展阶段,主要包括开始的安全、质量审计,了解 CDMO 的研发能力和产能匹配,确定双方合作的意愿;接下来,需要双方签订研发协议、生产协议和质量协议,建立各自健全的文件管理系统,实施产品的技术转移;最后,产品获批上市后转入日常体系运行,正常生产供货时安排驻厂监督,通过合规合法的物料及产品放行,让委托产品上市销售创造利润,促进行业兴旺发达。医药行业做为永远的朝阳产业,随着我国国民经济持续发展和老龄化社会到来,国家医保资金支付和第三方保险资金参与日益增长^[6]。我们有理由相信,中国 MAH 制度下的 CDMO 的明天会更好。

参考文献

- [1] 杨悦,李晓宇,刘靖杰,等. 基于药品管理法修订的药品上市许可制度设计研究[J].中国药学杂志,2015,50(17):1558-1562.
- [2] 杨睿雅,贾国舒,梁毅. 新《药品管理法》背景下我国 MAH 制度实施难点探究[J].中国食品药品监管,2019,10(2):20-27.
- [3] 汤涵,王敏娇,王文,等. 药品研发企业开展 MAH 委托生产的影响因素研究[J].中国医药工业杂志,2020,51(10):1329-33.
- [4] 陈颖,王广平,易八贤. 我国药品审评审批制度改革对创新药技术转移的影响[J]. 中国医药工业杂志,2017,48(7):1083-1091.
- [5] 孙燕. 药品上市许可持有人制度下委托生产的监管策略探讨[J]. 上海医药,2018,39(13):48-51.
- [6] 朱佳娴,施绿燕,俞佳宁,等. 不同类型药品上市许可持有人特点及监管重点分析[J].上海医药,2019,40(15):64-7.

收稿日期: 2022 年 7 月 12 日

出刊日期: 2022 年 8 月 25 日

引用本文: 孙朗, 狄媛, 中国药品上市许可持有人制度 (MAH) 和合同研发生产组织 (CDMO) 合作流程探索及思考[J]. 国际医药研究前沿, 2022, 6(3): 108-111
DOI: 10.12208/j.imrf.20220121

检索信息: RCCSE 权威核心学术期刊数据库、中国知网 (CNKI Scholar)、万方数据 (WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊

版权声明: ©2022 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS