doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2021.17.001

药品上市许可持有人委托生产受托方选择质量风险管理研究*

张 冉[1],宋明月[1],武志昂[1,2,3△],齐文渊[4]

(1. 沈阳药科大学工商管理学院,辽宁 沈阳 110016; 2. 北京亦度正康健康科技有限公司,北京 100055; 3. 深圳市生物医药发展研究院,广东 深圳 518000; 4. 北京医院临床试验研究中心·国家老年医学中心·中国医学科学院老年医学研究所·药物临床风险与个体化应用评价北京市重点实验室,北京 100730)

摘要:目的 建立药品上市许可持有人(MAH)委托生产受托方选择质量风险管理的一般方法。**方法** 运用质量风险管理理论,采用失效模式、影响及危害性分析(FMECA)法,结合文献研究法、问卷调查法和专家意见法对 MAH 委托生产受托方选择质量进行风险评估。**结果** 失效模式中,风险优先数(RPN)<15 分的低风险失效模式 0 个;15 分≤RPN<26 分的中风险失效模式 26 个,包括设施与设备管理环节 10 个、物料管理环节 5 个、文件与记录管理环节 6 个、环境管理环节 3 个、MAH 受托方选择自身建设环节 2 个;RPN≥26 分的高风险失效模式 37 个,包括人员管理环节 3 个、MAH 受托方选择自身建设环节 7 个、物料管理环节 10 个、文件与记录管理环节 10 个、设施与设备管理环节 4 个、环境管理环节 3 个。**结论** 所建立的 MAH 委托生产受托方选择 FMECA 模型有助于明确委托生产受托方选择的改进重点,提升风险管理效果。

关键词:药品上市许可持有人;委托生产受托方;质量风险;药品监管

中图分类号:R95 **文献标志码:A** **文章编号:1006－4931(2021)17－0001－06**

Quality Risk Management of the Selection of Entrusted Production Enterprise by Marketing Authorization Holder

ZHANG Ran[1], SONG Mingyue[1], WU Zhi'ang[1,2,3], QI Wenyuan[4]

(1. College of Business Administration, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang, Liaoning, China 110016; 2. Beijing Yeedozencom Healthcare Science & Technology Co., Ltd., Beijing, China 100055; 3. Shenzhen Yeehong Institute of Biomedical Development, Shenzhen, Guangdong, China 518000; 4. Clinical Trial Center, Beijing Hospital· National Center of Gerontology· Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Science· Beijing Key Laboratory of Drug Clinical Risk and Personalized Medication Evaluation, Beijing, China 100730)

Abstract: Objective To establish a general method for quality risk management of the selection of entrusted production enterprise by marketing authorization holder(MAH). **Methods** Based on theory of quality risk management, the failure mode, the effects and criticality analysis(FMECA) combined with literature research, questionnaire survey and expert opinion was used to conduct the risk assessment on the quality of selection of entrusted production enterprise by MAH. **Results** In the failure modes, there was no low－risk failure mode with risk priority number(RPN) < 15 points, there were 26 medium risk failure modes with 15 points ≤ RPN < 26 points, including 10 facilities and equipment management links, five material management links, six document and record management links, three environmental management links, two entrusted production enterprise's self－construction links selected by MAH, and there were 37 high－risk failure modes with RPN ≥ 26 points, including three personnel management links, seven entrusted production enterprise's self－construction links selected by MAH, 10 material management links, 10 document and record management links, four facility and equipment management links and three environmental management links. **Conclusion** The established FMECA model for the selection of entrusted production enterprise by MAH is helpful to clarify the improvement focus of the selection of entrusted production enterprise and improve the effectiveness of risk management.

Key words: marketing authorization holder; entrusted production enterprise; quality risk; drug administration

药品委托生产是指拥有药品批准文号的药品上市许可持有人(MAH)委托拥有对应药品生产资质的企业,根据委托合同进行药品生产的行为[1],即按药品持有人提供的生产工艺、质量标准、规格等,在不属于药品持有人的药品生产企业生产出某一药品[2]。MAH 制度于 2016 年在我国 10 省市开展试点工作,经过"2＋1"年试点,2019 年 12 月伴随新《药品管理法》的颁布,MAH 制度正式在全国范围内推行,该制度扩大了药品持有人的主体范围,基于此制度下的委托生产也更普遍[3]。然而,在 MAH 制度下,随着国家药品监督管理局动态监管频次的增多,每次飞行检查后仍有数十种不合格批次的药品被通报,直接反映出药品委托生产质量管理存在诸多问题和潜在风险,如:受托方未满足动态《药品生产质量管理规范》(GMP)的要求;受托生产企业产能不足,

*基金项目:国家科技重大专项课题[2017zx09101001]。

第一作者:张冉,女,在读硕士研究生,研究方向为药事管理学,(电子信箱)zhangran19961@163.com。

△通信作者:武志昂,男,博士,教授,研究方向为药事管理学,(电子信箱)wuzhiang1603@139.com。

以次充好；受托生产企业风险意识薄弱，忽视对产品的生产质量管控；持有人对药品全生命周期责任的认识不足，对委托生产企业的质量管理意识薄弱，严重影响了委托生产药品的质量，不利于医药行业的健康发展[4-5]。受托方的选择是委托生产质量控制的重要内容，受托方选择不当会导致委托生产面临诸多风险。本研究中以质量风险管理理论为指导，运用文献研究法和专家意见法确立了MAH委托生产受托方选择的风险因素，构建了MAH委托生产受托方选择风险评估模型，运用风险优先数（RPN）法对风险的严重性、发生频率和可检测性进行定量分析，确定了主要风险因素，并有针对性地提出了风险防控建议。现报道如下。

1 研究方法

以风险管理理论为指导，运用文献研究法、李克特量表法建立MAH委托生产受托方选择质量风险评估模型（FMEA），确定所有可能的失效模式、失效原因及失效影响。采用专家问卷法，以严重程度、发生概率、可检测性3个指标对每个失效模式进行打分，运用RPN法，通过统计学分析，对MAH委托生产受托方选择质量风险进行风险严重性排序，并有针对性地提出风险控制的具体建议。采用SPSS 22.0统计学软件进行数据分析，主要包括描述性分析、信度分析及效度分析。

2 影响及危害性分析（FMECA）

2.1 失效模式提取

失效模式即风险管理中的风险点（风险事件），是指在MAH委托生产受托方选择过程中，所有可能影响受托方选择质量的因素。通过中国知网、万方、维普等中文数据库，以“药品上市许可持有人/MAH”“药品委托生产”“受托方选择”“风险管理”“质量管理”“质量风险管理”为中文关键词和主题词分别进行单独和交叉配对检索，对检索结果进行筛选，共得到有效文献14篇；在Google学术、PubMed英文数据库中，以“Marketing Authorization Holder/MAH”“Contract manufacturing”“Risk management”“Quality management”“Quality risk management”为英文关键词分别进行单独和交叉配对检索，对检索结果进行筛选，共得到有效文献2篇。运用风险识别分析法中的流程图分析法，通过研读文献，梳理委托生产受托方选择流程及相关工作，提取失效模式并建立模型评估。本研究中确定了3个约定层次，以“MAH委托生产受托方选择”为初始约定层次，以“MAH选择受托方的自身建设”“人员管理”“文件与记录管理”“设施与设备管理”“物料管理”“环境管理”6个环节为第二约定层次，共确定28个子环节作为最低约定层次，各约定层次编码见表1。

MAH选择受托方的自身建设环节提取“优秀受托方选择难度大”等12个失效模式；人员管理环节提取“管理人员管理能力不足”等7个失效模式；文件与记录管理环节提取“起草缺乏系统性”等18个失效模式；设施与设备管理环节提取“设备产能低”等14个失效模式；物料管理环节提取“物料供给不及时”等21个失效模式；环境管理环节提取“跨地区委托生产管理难度大”等9个失效模式，由此确定了81个失效模式草案。

表1 MAH委托生产受托方选择FMECA第二和最低约定层次及编码

Tab. 1 The second and lowest agreed levels and codes of FMECA of the selection of entrusted production enterprise by MAH

编码	第二约定层次	编码	最低约定层次	编码	第二约定层次	编码	最低约定层次
1	MAH选择受托方的自身建设	M1	建立组织与标准	4	设施与设备管理	M15	设计、安装
		M2	识别与筛选			M16	使用
		M3	审计与评估			M17	清洁
		M4	签订协议			M18	校准
		M5	纳入合格受托方档案			M19	维护、维修
2	人员管理	M6	受托方管理人员	5	物料管理	M20	采购、验收
		M7	受托方技术人员			M21	取样、留样
		M8	受托方操作人员			M22	检验
		M9	项目沟通人员			M23	发放、回收
3	文件与记录管理	M10	起草/修改			M24	储存
		M11	审核、批准	6	环境管理	M25	地理位置
		M12	分发、培训			M26	行业环境
		M13	执行			M27	政策法规环境
		M14	存档			M28	生产环境

2.2 失效模式确立

2.2.1 调查对象及样本量

本研究中主要选取药品生产企业、研发机构、合同生产组织（CMO）、药品监管等部门的专家或委托生产相关人员。根据样本容量（N）计算公式[6]：$N = Z^2P(1-P)/E^2$（N为样本容量，Z为统计量，P为概率值，E为误差值），令 $P = 0.50$，样本的置信区间（CI）为90%，查表得 $Z = 1.65$，带入公式可得 $N = 30.25$，即发放问卷数量需多于31份。应用李克特量表法对MAH委托生产受托方选择FMEA的失效模式草案进行评估，量值为“非常重要”“比较重要”“一般重要”“不太重要”“不重要”。第一轮共发放调查问卷87份，回收有效问卷82份，有效回收率为94.25%。

2.2.2 失效模式修正

描述性分析：所有风险指标的评分均值均大于4，变异系数均小于0.25，说明各风险指标均是影响受托方选择质量的重要风险因素，且各专家对风险指标重要性评价的分歧较小[7]。

信度分析：问卷的Cronbach's α系数为0.99，α>0.90，说明问卷信度良好，具有较高的稳定性和一致性[8]。

效度分析：最初KMO值小于0.70，考虑剔除共同

度值较低的风险因素，经过多轮共排除“M2－E. 受托方未按要求填写受托方资料调查表”“M5－L. 受托方选择记录保存过程中丢失或损坏”“M9－F. MAH 与受托生产企业信息沟通不畅”“M9－G. 沟通人员联合解决问题能力不足”等 16 个不合理研究项后，KMO 为 0.72，$P<0.05$，数据具有良好效度。同时，基于专家意见，对失效模式草案进行相应修正，删除“受托方筛选不当”失效模式，作为失效原因补充至“优秀受托方选择难度大”失效模式下；M9 项目沟通人员属于管理人员，为避免误解或不恰当，不应单独设立环节，故删除此环节两项风险因素等。最终共确定 63 个失效模式、215 个失效原因、63 个失效影响。

2.3 质量风险评估

应用危害性分析（CA）中的 RPN 法对委托生产受托方选择质量风险失效模式进行定量分析与评价。RPN 值由严重性（S）、发生频率（O）、可检测性（D）三项的乘积而得，即 RPN＝S×O×D，并采用 5 分制。详见表 2。

问卷发放与回收：第二轮问卷通过问卷星软件发放，共回收有效问卷 34 份。调查对象包括药品生产企业 9 人（26.47%）、药品研发机构 10 人（29.41%）、CMO 7 人（20.59%）、药品监管部门 3 人（8.82%）、医疗机构 4 人（10.26%）、其他 1 人（2.94%）。

数据剔除与分析：第二轮问卷仍以 Cronbach′α 系数法分析，采用 SPSS 20.0 统计学软件对 34 份问卷中第二约定层次下包含所有因素的 3 个指标进行可信度分析，问卷整体各项指标的 $\alpha>0.9$，表明问卷的内部一致性与稳定性均良好[9]。选用国际推荐的格拉布斯（Grubbs）法对数据进行致性检验剔除可疑值[10]，对样本量为 34 的关于失效模式严重程度的 63 组数据、关于失效原因发生概率的 215 组数据和关于失效原因检测难度的 215 组数据，共计 493 组数据，经过 Grubbs 检验，共剔除 30 组数据。采用 Excel 软件计算各个环节的失效模式严重性、失效原因发生概率与可检测性的算术平均值，以此计算 RPN 值。详见表 3。分析数据，失效模式的 RPN 介于 15～35 分。根据 RPN 值决策表，当 RPN＜15 分时为非关键性可接受风险，可不采取措施[11]。当 RPN 值影响的某项指标达到极高危险数值时，其他两项数值处于极低或低安全区间，RPN 值不会超过 15 分。另外，根据专家意见，当严重程度、发生概率、可检测性三项指标分值均≥3 分即 RPN≥27 分时，说明该失效模式、失效原因在一般情况下会发生且需通过一定检测方法才能被发现，对委托生产受托方选择质量会造成一定影响，使委托生产结果产生一定偏差，需实施改进措施。为保证研究结果的全面性与完整性，结合专家意见考虑 RPN≥26 分的失效模式、失效原因为主要风险点和主要风险因素，并给予改进建议。因此，将风险分为高、中、低 3 个等级。RPN＜15 分为可接受的低风险，无需采取措施；15 分≤RPN＜26 分为应警惕的中度风险；RPN≥26 分为不可接受的高风险，应立即采取风险措施严格控制。

表 2 MAH 委托生产受托方选择质量风险评估指标及赋值说明

Tab. 2 Quality risk assessment indicators and assignment instructions of the selection of entrusted production enterprise by MAH

分值	严重程度（S）	发生频率（O）	可检测性（D）
5 分	出现法规风险或受托方选择质量不能被认可接受或委托生产无法继续开展	频繁发生，几乎不能避免	极难发现
4 分	对委托生产受托方选择影响较重，致使委托生产出现严重偏差	经常发生	较难发现
3 分	对委托生产受托方选择质量造成一定影响，出现一定偏差	偶尔发生	通过一定方法可以发现
2 分	对委托生产质量影响程度较小，出现轻微偏差	极少发生	较易发现
1 分	对委托生产受托方选择质量几乎没有影响	几乎不可能发生	容易发现

3 低、中、高风险失效模式分析

在各二级约定层次中，风险集中于人员管理，依次为 MAH 选择受托方的自身建设、物料管理、文件与记录管理、环境管理，风险最小的是设施与设备管理。

低风险失效模式：本研究中所有失效模式无 RPN＜15 分的风险点，即无可接受风险。

中风险失效模式：设施与设备管理环节，“设备产能低”“使用前未经状态确认或确认未经一过性”“未按期维护保养”“故障停机维修过长”“ 校准未使用计量标准器具”“ 产生物料/中间产品/产品、与设备污染、交叉污染”“ 清洁记录缺少或未填写”等 10 个失效模式；物料管理环节，“物料储存缺少相关记录或未记录”“物料运输中受损丢失”“物料发放和回收过程缺少相关记录或未记录”“回收物料未及时归位或退错货位”等 5 个失效模式；文件与记录管理环节，“记录填写不及时、不准确、不完整”“培训效果不佳”“起草缺乏完整性”“文件权限管理松散、保密性弱”等 6 个失效模式；环境管理环节，“跨地区委托生产管理难度大”“受托方委托生产合作意愿程度低”等 3 个失效模式；MAH 受托方选择自身建设环节，“受托方归档不及时、档案不完整”“选择与评估标准缺乏全面性、科学性”2 个失效模式。

高风险失效模式：人员管理环节，“管理人员管理能力不足”“操作人员操作不符合 SOP”“操作人员卫生要求不达标”3 个失效模式；MAH 受托方选择自身建设环节，“受托方审计方式不恰当”“委托生产合同协议不完善”“评估项目遗漏”“优秀受托方选择难度大”等 7 个失效模式；物料管理环节，“储存条件不符合要求”“执行操作不规范”“QC 人员未按标准规程检验”“物料过期”“物料供给不及时”“取样量不符合样品检验要求或无足够留样量”等 10 个失效模式；文件与记录管理环节，“文

表3 MAH委托生产受托方选择各风险点(失效模式)风险排序

Tab. 3 The risk ranking of each risk point(failure mode) of the selection of entrusted production enterprise by MAH

优先顺序	失效模式	最低约定层次	编码	RPN(分)	优先顺序	失效模式	最低约定层次	编码	RPN(分)
1	操作人员操作不符合标准操作程序(SOP)	M7	B	33.54	33	接收物料与发放物料不一致	M18	C	26.49
2	文件未经批准就投入使用	M1	D	32.83	34	检验物料受损	M20	I	26.44
3	受托方审计方式不恰当	M3	E	31.99	35	内部环境应急预案与应急处置管理体系等安全管理措施不健全	M25	E	26.31
4	操作人员卫生要求不达标	M7	C	31.72					
5	管理人员管理能力不足	M6	A	31.66	36	取样量不符合样品检验要求或无足够留样量	M19	F	26.27
6	储存条件不符合要求	M22	O	31.34	37	未按批准文件标准执行	M11	I	26.03
7	委托生产合同协议不完善	M4	H	31.30	38	设备产能低	M14	D	25.87
8	评估项目遗漏	M3	F	31.20	39	使用前未经状态确认或确认未经一过性	M14	B	25.78
9	执行操作不规范	M11	H	30.69	40	未按期维护保养	M17	L	25.73
10	生产环境引起物料或产品污染、交叉污染	M26	F	30.63	41	记录填写不及时、不准确、不完整	M11	J	25.72
11	优秀受托方选择难度大	M2	C	30.39	42	故障停机维修过长	M17	M	25.60
12	质量控制(QC)人员未按标准规程检验	M20	H	29.38	43	培训效果不佳	M10	G	25.49
13	未进行受托方有效审计	M3	G	29.35	44	检验和(或)放行过程未有相关记录	M20	J	25.39
14	MAH受托方选择与评估成员能力(专业、知识、技能)不足	M1	A	29.13	45	留样和(或)取样记录缺少或未填写	M19	G	25.27
					46	大型维修后未上报重新进行相关验证	M17	N	25.27
15	设备设计安装不符合委托生产要求	M13	A	28.82	47	起草缺乏完整性	M8	B	25.19
16	文件发放错误	M10	F	28.73	48	文件权限管理松散、保密性弱	M12	K	25.07
17	起草缺乏系统性	M8	A	28.35	49	跨地区委托生产管理难度大	M23	A	24.95
18	未按操作规程使用设备	M14	C	28.31	50	回收物料未及时归位或退错货位	M21	M	24.66
19	物料质量不合格率	M20	K	28.23	51	受托方归档不及时、档案不完整	M5	I	24.23
20	物料过期	M22	S	28.21	52	选择与评估标准缺乏全面性、科学性	M1	B	24.12
21	物料验收记录缺少或未填写	M18	D	28.19	53	校准未使用计量标准器具	M16	J	23.94
22	质量保证(QA)取样人员操作缺乏规范性	M19	E	28.19	54	产生物料/中间产品/产品、与设备污染、交叉污染	M14	E	23.74
23	物料混淆、污染或交叉污染	M22	P	28.15	55	物料发放和回收过程缺少相关记录或未记录	M21	N	23.60
24	外部政策法规不稳定	M25	D	27.86	56	物料运输中受损丢失	M18	B	23.27
25	物料供给不及时	M18	A	27.82	57	审核、批准记录填写不及时、不真实、不完整	M9	E	22.81
26	设备清洁不彻底或未及时清洁	M15	G	27.66	58	清洁记录缺少或未填写	M15	H	22.62
27	受托方筛选记录缺少或未填写	M2	D	27.63	59	受托方委托生产合作意愿程度低	M24	B	22.35
28	质量技术文件泄露	M12	M	27.10	60	校准未标明校准有效期	M16	K	21.93
29	未定期校准和检查设备	M16	I	27.10	61	存档文件储存期内缺失或损坏	M12	L	21.64
30	文件内容缺乏合法性	M9	C	26.97	62	受托生产品牌影响力低	M24	C	21.19
31	发放的物料与物料申请单上的数量、质量不一致	M21	L	26.88	63	物料储存缺少相关记录或未记录	M22	Q	18.65
32	仓储区物料未贴明确标识	M22	R	26.69					

件未经批准就投入使用”“文件发放错误”“质量技术文件泄露”等10个失效模式;设施与设备管理环节,“设备设计安装不符合委托生产要求”“设备清洁不彻底或未及时清洁”等4个失效模式;环境管理环节,“生产环境引起物料或产品污染、交叉污染”“外部政策法规不稳定”“内部环境应急预案与应急处置管理体系等安全管理措施不健全”3个失效模式。

4 风险防控建议

4.1 对“人”的风险控制

1)重视专业技能与文化背景。受托方选择与评估成员的专业知识、技能与文化背景直接影响受托方选择结果;受托生产企业管理人员和操作人员的技能与素质,更关系着委托生产产品的质量能否得到保障。委托双方关键人员如质量管理负责人、生产管理负责人应至少具有药学或相关专业大学本科学历(或中级专业技术职称或执业药师资格),生产管理负责人/质量管理负责人分别具有从事3年药品生产和5年质量管理的实践经验,1年药品质量管理经验。

2)加强培训,提高职业素养与能力。委托生产中最主要的风险源于基层人员的生产操作,通常操作人员的文化素质偏低,且流动性大,需要完善生产管理的相关制度和培训来规范员工操作。MAH和受托生产企业要严把员工录用关口,提高员工素质,定期对员工开展不同阶段、不同时期、不同熟练程度的有针对性的培训,为员

工的理论知识与实践操作培训提供学习机会和平台[12]。同时，应做好培训的相关记录，鼓励受托方管理、技术、操作人员在培训后上交培训记录或总结。

3）加强受托生产企业质量管理意识教育。受托生产企业在建立和维护质量管理体系时，应充分参考各国 GMP 的要求，维持较高水准的质量管理体系，以应对不同市场的监管需求。生产企业将受托品种和自有品种生产的质量管理以同等责任的心态对待[13]，摆正质量观念，树立责任意识，确保操作流程的规范性。

4）加强人员卫生控制。受托方人员上岗前进行体检；按规定标准穿戴服装；进入生产车间前，按规定程序进行个人清洁，注意个人卫生，做好消毒工作，确保生产环境的无菌性，尽量避免人员对生产造成污染，最大程度地保障药品质量[14]。

4.2 对“机”的风险控制

4.2.1 软件“文件与数据”

1）完善 GMP 文件体系。文件作为药品生产、质量管理的指导性资料，是产品质量保证的技术指导，是指导生产、质量管理的有力保障。文件体系设计要涵盖药品生产整个质量周期。为保证文件的可操作性，建议采用“谁使用谁起草”的原则、“自下而上”的编写方式，受托方使用部门的工作人员负责文件起草或修订，文字表达准确规范、简明易懂、标准量化。起草人需有实践经验、熟悉 GMP 各项要求，且具备较强文件撰写能力。明确文件审核批准人，各部门间加强沟通，保证执行文件已经过批准；后续还应根据验证和实际生产要求不断对文件进行修订、完善。

2）规范文件管理制度。标准化的文件管理是文件标准化的前提，良好的纪录和文件管理系统，能保证原始记录的真实性、可靠性、完整性，委托生产责任的可追溯性。因此，健全文件和记录管理制度，设立专用资料室，由专职人员负责管理并采取保密措施。建立文件管理制度和文件资料出入档案室记录，统一规范文件的起草、审核、批准、分发、储存、销毁等步骤，确保文件安全完整，符合规范，减少文件错误导致员工失误操作的可能。文件存档期限需与受托方确认资料保存年限一致，并按 GMP 要求进行长期保存，文件销毁前提前告知 MAH 并取得销毁确认文件。

4.2.2 硬件“设施与设备”

1）实施有效的设施设备全周期管理。设施设备的生命周期从设备安装、使用、清洁、校准、维护保养直至报废。首先，受托方应依据委托品种实际状况、工艺需求和法规的合规性做好设备的选型，在设备安装、调试、验证过程中，机修、基层操作人员与质量管理人员要做好设备运行原理、维护保养要点、关键工艺参数的确认等各个环节的记录，为企业内部再培训做准备[12]；制订合理的生产作业任务，避免设备超负荷运行，贯彻人机固定操作原则；规范制药设备清洁润滑管理，加强制药设备巡检和点检工作，定期监测制药设备的状态，保证制药设备的使用性能[15]。

2）规范设备的维护保养，做好备品备件管理。本研究中设备管理存在“故障停机维修过长”的主要风险点，影响受托方选择。设备投入使用后，受托方除按计划进行设备检修、维护、保养、缩短停机时间、减少修理支出外，还可按备件类型进行管理，如易损备件、事故备件、常用备件、大修备件等，在保证备件质量和数量、供应及时、经济合理的原则指导下，对备件进行计划、采购、储备等。将设备突发故障所造成的停产损失降到最低，使备件库存保证在合理状态，保证委托生产进度[16]。事后，受托生产企业可组织人员对设备运行状况和维护保养情况进行摸底，了解生产设备的实际使用状况，并汇总摸底情况，建立设备档案，杜绝设备失修、带病运转。

4.3 对“料”的风险控制

1）重视物料计划工作，加强对物料采购的计划管理。本研究中采购、验收环节存在“物料供给不及时”“接收物料与发放物料不一致”的风险点。持有人委托生产，可自行采购物料或委托受托方代为采购。采购负责方需制订采购计划，明确采购对象、采购数量、采购预算和采购时间。采购人员只能从 MAH 确认合格的供应商中采购物料，必须符合质量标准要求（国家药品标准/企业内控标准）。订单发出后，采购人员应实时检查、跟踪物料计划的执行情况，做好时间规划，发现问题及时解决，发现偏差及时调整。

2）完善现场物料留样、取样、发放、储存操作规程。生产现场物料管理的优化，通过完善物料管理相关制度及规程实现，如完善物料发放操作规程，进一步规范物料的发放、领用等相应流程。要求 QA 在物料传递关键环节进行把控和复核，以此降低物料传递过程中偏差的发生。在取样环节可增加单独取样间来规范操作，降低发生交叉污染的概率。针对进入仓库的物料，应按其物理化学性质、生物学特性等进行存储与养护，并合理规划仓库区域，避免物料混淆与污染；物料在进入仓库前需经过严格的质量检验，合格、不合格或待检物料应分批次存放，且不同状态的物料应使用不同颜色进行标记，避免发生交叉污染[17]。

4.4 对“法”的风险控制

1）健全受托方选择与评价指标体系。不同委托品种对受托生产企业考察的重难点各异，持有人应在已确立的一般性指标体系基础上结合委托品种实际情况，遵循系统全面性、科学严谨性、简单易操作、主客观结合、定量定性结合的原则，综合考虑质量管理（人员、设备、物料、工艺、环境）、生产能力、技术水平因素，健全受托方

选择和评价指标。MAH选择与评估成员应秉承公平、公正的态度，廉洁自律，客观地给受托方提出审计评估建议。

2）完善委托生产质量协议。持有人选择委托生产，就不得不将其部分或全部生产工艺、质量标准等质量技术文件转交给受托方，持有人的信息安全和知识产权权益受到侵犯的风险就会增大。因此，在签订质量协议时，各方应预先明确相关知识产权权属分配，合理规避合作中可能的知识产权纠纷风险。首先，在协议中明确知识产权的内容，对泄露或侵占行为采取严厉的惩罚措施。其次，对转移给受托方的生产工艺等内容进行处理，将工艺中原料、产品名称以代号代替，使其无法了解该产品的用途、市场等信息。目前，我国已出台《药品委托生产协议指南（2020年版）》，能为委托双方签署《质量协议》提供有效指导，有利于明确双方应当承担的产品质量安全责任与义务，落实风险防控，保证上市药品安全有效、质量可控。

3）建立电子信用档案。从实践角度看，除了国家药品监督管理局公示合格的生产企业名单外，还可建立电子信用档案制度。通过记录受托生产企业的基本信息、违规历史将企业信用分为守信、警示、失信和严重失信4个级别，并明确各级别的划分标准，公示到信息系统上，为持有人委托生产选择受托生产企业提供参考[18]。

4）完善沟通交流机制。委托双方可各选一名具有生产和质量管理经验的人作为技术质量直接联系人，相应的沟通计划须体现在与受托方签订的合同中。在出现问题时，双方对不同的信息进行分类，遵循及时、真实、适用等原则[19]，及时告知对方，确立完善的调查与反馈措施，开展有效的质量控制。保证各群体间的信息对称、完整，避免技术信息的碎片化，真正做到及时、有效沟通，交换彼此意见，最大限度地确保受托方选择顺利进行及后续委托产品的有效性和安全性。另外，从一线的操作人员到企业内部质量控制部门、管理层、持有人、政府监管机构等，都应定期参与企业内部、持有人与受托方、企业与政府之间开展的质量交流，讨论在委托生产中常见的风险隐患和解决办法，有利于维护自身良好的诚信及双方的友好合作关系，确保药品委托生产合作的稳定和持久[18]。

4.5 对“环”的风险控制

我国MAH制度正式推行不足2年，尤其是研发型MAH，委托生产经验尚少，更应加大相关法规制度的学习与培训，增强委托生产承担责任的能力；此外，MAH需密切关注我国MAH委托生产配套制度的变化和完善，根据政策法规环境，综合考虑受托方选择和委托生产具体行为；跨地区委托生产，给MAH监督和药品监管部门的监管都增加了难度，故MAH与受托方应建立有效的沟通机制，确保信息互通共享。

5 结语

本研究中运用文献研究法和专家意见法确立了MAH委托生产受托方选择的风险因素，构建了MAH委托生产受托方选择风险评估模型，运用RPN法对风险的严重性、发生频率和可检测性进行了定量分析，确定了主要风险因素，并针对性地提出了风险防控建议。所建立的MAH委托生产受托方选择FMECA模型有助于明确委托生产受托方选择的改进重点，提升风险管理效果。

参考文献

[1] 曾锦秀，廖耀辉，邓倩雯，等. 浅述药品委托生产管理体系的建立[J]. 中国中医药现代远程教育，2014，12(14)：144－146.
[2] 李晓红，袁志江. 浅谈我国药品生产企业委托生产的管理[J]. 中国药事，2012，26(10)：1091－1093.
[3] 阿蓉娜，梁 毅. 上市许可持有人制度下非生产企业的药品委托生产质量管理探析[J]. 中国药事，2019，33(2)：177－181.
[4] 王 静. MAH制度下我国药品委托生产的发展趋势及建议[D]. 上海：上海交通大学，2017.
[5] 张雨萱. 药品生产外包质量风险管理研究[D]. 南昌：南昌航空大学，2019.
[6] 刘晶晶，武志昂. 建立我国药品专利链接制度的专家调查研究[J]. 中国新药杂志，2016，25(11)：1206－1211.
[7] 张丁丁. 描述性统计分析及SPSS实现[J]. 协和医学杂志，2018，9(5)：447.
[8] 杨再运. 信度分析在环境问卷中的应用研究[J]. 现代工业经济和信息化，2015，5(21)：101－103.
[9] 卢纹岱，朱红兵. SPSS统计分析（第5版）[M]. 北京：电子工业出版社，2015：13.
[10] 于振凡. 数据的统计处理和解释[M]. 北京：中国标准出版社，2008：14.
[11] 刘 锦，HY药业质量风险管理体系构建研究[D]. 济南：山东大学，2013.
[12] 胡 震. 湖南迪诺制药有限公司内部质量管理改进研究[D]. 长沙：湖南大学，2018.
[13] 李 瑸，王宝艺. 药品上市许可持有人制度下生产企业的管理对策探讨[J]. 中国医药工业杂志，2020，51(8)：1085－1090.
[14] 马玉梅. 药品生产企业质量管理现状浅析及改进策略[J]. 人人健康，2020(12)：262.
[15] 高 嵘. 制药设备管理中的问题与对策探索[J]. 产业与科技论坛，2017，16(3)：244－245.
[16] 辛福林. 天津ZSHT有限公司设备管理的研究[D]. 天津：天津大学，2014.
[17] 王 琦，宣黎波，夏 巍，等. 风险管理在生物疫苗生产过程中的应用[J]. 低碳世界，2017(29)：277－278.
[18] 潘枭颖，茅宁莹. 药品上市许可持有人委托生产的质量风险辨析及对策研究——基于利益相关者视角[J]. 中国新药杂志，2019，28(24)：2926－2932.
[19] 聂利芳，王永智. 项目管理在药品研发注册中的实践与应用探讨[J]. 健康必读，2018(26)：282.

（收稿日期：2021－03－30）