

# 药品上市许可持有人制度对药品监管工作的影响和思考

黄志成<sup>1</sup>, 高敏<sup>1</sup>, 贝雷<sup>2</sup>, 陈旭<sup>2</sup> (1.北京市药品认证管理中心, 北京 100053); 2.北京市药品监督管理局, 北京 100053)

**摘要** 目的: 开展前瞻性研究, 探索药品上市许可持有人风险管控措施。方法: 通过对北京市药品上市许可持有人制度试行工作进展情况进行调研, 分析新政落地给药品监管工作带来的影响, 并结合实际探讨监管策略。结果与结论: 药品上市许可持有人正处于萌芽期。持有人监管面临的挑战主要来自于监管依据不足、监管任务增加、监管难度提升以及监管人员素质要求高等问题。建议采取建立健全检查依据、转变观念创新监管、推进职业化检查员队伍建设、营造良好的持有人生存环境以及践行科学研究精神等措施加强持有人监管。

**关键词:** 药品上市许可持有人; 药品; 监管; 药品上市许可持有人制度; 前瞻性研究; 风险管控; 监管建议

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2019)05-0493-06

doi:10.16153/j.1002-7777.2019.05.001

## Influence and Reflection of Marketing Authorization Holder System on Drug Regulation

Huang Zhicheng<sup>1</sup>, Gao Min<sup>1</sup>, Bei Lei<sup>2</sup>, Chen Xu<sup>2</sup> (1. Beijing Drug Certification Administration Center, Beijing 100053, China; 2. Beijing Drug Administration, Beijing 100053, China)

**Abstract Objective:** To carry out prospective study and explore risk management and control measures for Marketing Authorization Holder. **Methods:** The influence of the Marketing Authorization Holder system on drug regulation was analyzed by investigating the progress of the trial implementation of the system in Beijing. Moreover, the supervision strategy for the system was analyzed based on practice. **Results and Conclusion:** The Marketing Authorization Holder is still in its infancy. The challenges of regulation of the system come from insufficient regulatory basis, increased regulatory tasks, increased regulatory difficulty and the high quality requirements of supervisors. It is suggested that measures should be taken to strengthen the supervision of the holders, such as establishing and improving the inspection basis, changing the concept and innovating the supervision, promoting the construction of professional inspectors, creating a good living environment for the holders, as well as carrying out spirit of scientific research.

**Keywords:** marketing authorization holder; drug; regulation; marketing authorization holder system; prospective study; risk control; regulatory suggestion

药品上市许可持有人 (Marketing Authorization Holder, MAH) 制度是国际上普遍采用的药品管理模式。其本质即药品上市许可与生产许可分离。药品上市许可持有人(以下简称持有人)作为责任主体承担全生命周期的法律责任<sup>[1]</sup>。本文通过对药品上市许可持有人制度(以下简称持有人制度)试行期间,北京市持有人结构组成、委托生产、存在问题等情况进行调研,分析持有人制度给药品监管工作带来的影响,并结合实际探讨监管策略。

## 1 北京市持有人试点工作实施现状

### 1.1 实施背景

2016年6月,国务院办公厅印发了《关于<药品上市许可持有人制度试点方案>的通知》(国办发〔2016〕41号)<sup>[2]</sup>;同年7月,北京市作为全国10个开展持有人制度试点省市之一<sup>[3]</sup>。根据国务院、原国家食品药品监督管理总局的相关规定,结合辖区实际制定了《北京市开展药品上市许可持有人制度试点工作实施方案》(以下简称实施方案),明确了北京市开展持有人制度的试点内容、试点范围、申请人、持有人条件、义务

与责任、监督管理等内容<sup>[4]</sup>。自此,北京市持有人制度的落实有了依据,药品上市许可持有人初露端倪。2018年10月26日,第十三届全国人民代表大会常务委员会第六次会议通过,将药品上市许可持有人制度试点工作的三年期限延长一年,自2018年11月5日起施行<sup>[5]</sup>。持有人制度将继续在实践中验证科学性和可行性,并成为正在酝酿修订的《药品管理法》的核心制度之一,进而在我国药品领域全面推广实施<sup>[6]</sup>。

### 1.2 主体情况

#### 1.2.1 持有人构成

在北京市持有人受理审批过程中,根据收集到的申报资料对申报家数、申报单位类型、申报品种数、品种类型、委托生产情况等信息进行了汇总统计。目前,北京市已经取得持有人身份的单位共有7家(数据统计截至2018年6月30日)。除一家研发机构外,全部为药品生产企业。持有人持有的文号共235个,中药类品种216个,化药类品种19个。其中常年生产并上市销售品种132个,占比为56%,其余品种均处于停产状态。见图1、图2。

药品上市许可持有人构成

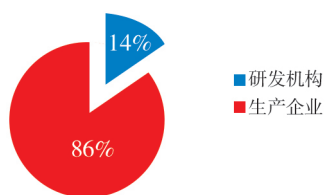


图1 药品上市许可持有人构成图

药品上市许可持有人持有文号情况

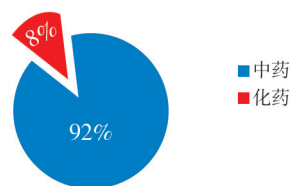


图2 药品上市许可持有人持有文号情况图

从以上数据可知,药品生产企业是持有人的主要组成部分,占比为86%;研发机构成为持有人的占比为14%;暂时还没有科研人员成为持有人。成为持有人的药品生产企业,全部是因为符合药品生产企业整体搬迁或者被兼并后整体搬迁的条件被批准的;成为持有人的研发机构则属于研发机构所属生产企业药品文号转移而成为持有人的。持有人持有的药品文号92%为中药类品种,8%为化药类,还没有生物制品类品种。目前,北京市持有人构成简单,数量较小,且仅是具有持有人身份,还未发生实质行为,生产以及监管格局未受到较大影响。

#### 1.2.2 委托生产情况

被批准的6家药品生产企业类持有人全部是因为整体搬迁而提出申请的。委托生产企业主要集中在北京、河北省唐山、安国以及天津武清等京津冀地区。1家研发机构委托生产单位仍为原单位,位于北京。持有人持有的235个文号品种,委托北京地区生产132个(其中131个品种同时委托河北省生产),委托天津地区生产8个,委托河北省生产品种226个。除委托北京地区生产品种正式生产外,其他地区委托生产情况均未得到批准,没有正式生产,生产监管未受到较大影响。见图3。

上市许可持有人持有品种委托及拟委托单位分布图

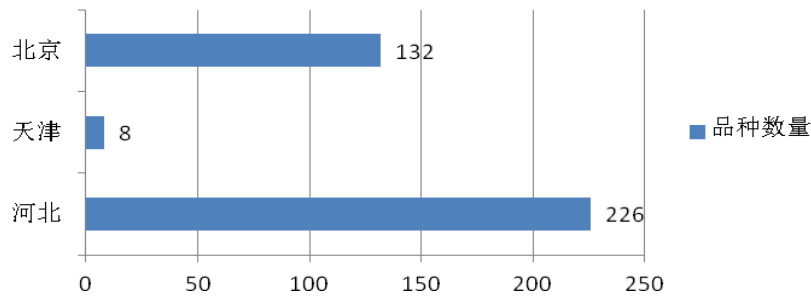


图3 上市许可持有人持有品种委托及拟委托单位分布图

随着委托生产单位审批工作的推进,委托北京地区生产的品种比例将会下降。从待审批持有人的申报资料来看,委托生产企业已经有涉及浙江、江苏等地区的情况,委托生产范围将进一步扩大。

### 1.3 存在的问题

北京市持有药品生产许可证的企业200余家,目前成为持有人的药品生产企业不足3%。北京市持有的药品批准文号6000余个,持有人持有的文号不足4%,占比较低。药品生产企业对于持有人制度持观望态度,积极主动研究新政、发挥新政优势促进企业发展的思路还未形成。研发机构或是个人成为持有人的审批过程较长,数量上没有较大突破。持有人观念认知不到位,对持有人的权利、义务、责任认识不够深入,还未适应身份转换,仍然固守之前生产企业或是研发机构的管理理念和体制。持有人管理体系还未有效建立,即使建立了管理文件也是各项政策法规的照搬照抄,可操作性、指导性较差。持有人对管理方法、程序的研究不够。

## 2 持有人监管存在的挑战<sup>[7-12]</sup>

### 2.1 监管依据不足

持有人制度目前还在试行期间,可以遵照的仅有一些部门规章或是文件,法律法规还不够完善,相关的监管要求还在探讨过程中,仅有框架,缺乏具体操作。例如方案中要求“督促持有人建立严格的质量管理体系,确保责任落实到位”,但是严格的质量管理体系包括哪些内容,并没有明确的指导或是具体要求。这势必会造成持有人监管因理解和认知的不同,监管执行、标准要求存在不一致

或者是推诿扯皮。这些问题有来自于职责划分的,例如药品抽检、送检应该由持有人所在地监管部门负责,还是由委托生产单位监管部门负责的问题;有来自于落实标准的,例如委托资格的行政审批标准,不同省市可能存在不同的要求与标准,导致不同区域监管对接会存在障碍;有来自于实际工作,例如对持有人全链条监管各环节监管力度和尺度问题,传统的监管手段适应性问题;还有来自于沟通协调的,例如联合检查、延伸检查的执行问题。总之,监管依据不足将是持有人监管最为迫切需要解决和面对的挑战。

### 2.2 监管任务艰巨

首先是监管基数的增长。目前的药品监管是以生产企业为单位的监管,而持有人监管将是以品种为单位的监管,品种的基数更庞大。以北京市为例,现有监管对象从200家变成6000个,这将是数量级的增长。其次是监管对象更复杂。持有人构成主体包括生产企业、研发机构还有科研人员,药品质量管理水平参差不齐,尤其是研发机构、科研人员由于对生产管理毫无经验,将成为监管中的难点。再者是监管成本在不断上升,持有人委托生产行为造成异地监管、多点监管、远程监管等复杂局面,提高了监管的成本与难度。

### 2.3 对检查员素质要求更高

持有人负责药品生产销售全链条和药品全生命周期管理,对药品临床前研究、临床试验、生产制造、经销配送、不良反应监测等承担全部法律责任,监管涉及环节较多,对专业水平要求很高。需要监管人员对于专业知识既要全面又要深入,既要

专注又要贯通。此外,异地监管、跨地取证、多点监管造成监管距离和时间成本增加,需要监管人员听从指挥,随时服从调度,要具有背包就走、雷厉风行的工作作风。再者,一项改革的推进同时带动着各项政策法规、管理制度甚至是体制机制、方式方法的改变,需要监管人员不仅要具有魄力,敢于尝试、敢于突破,还要具有很强的适应能力和学习能力,满足岗位需求。

### 3 对持有人监管的意见与建议

#### 3.1 建立健全检查依据

有法可依是监管工作执行的基础,也是落实监管责任、提高检查效率、减少企业负担、确保产品质量的保障。建议国家和北京市在各自的立法权限之内,建立健全持有人监管的法律法规,进一步明晰职责,明确标准,划分监管环节。对于一些不能上升为法律法规层面的探讨性或是试行性要求,应尽量以红头文件、业务指导、试行性制度的方式下发,进一步统一标准尺度,避免各区域之间执行的不同造成监管工作有松有紧,甚至是监管漏洞。加紧对持有人监管问题的收集与讨论,可以开通咨询平台,及时答复基层执法困惑。建议国家药品监督管理局牵头建立联席机制,做好区域协调工作,在信息公开、联合执法方面协调各方达成一致。

#### 3.2 转变观念、创新监管

应对艰巨的持有人监管任务,首先应从改变监管观念开始<sup>[13]</sup>。品种监管的时代即将来临,由生产主体监管模式向品种监管模式的转变,监管工作会更细化、更专业化,全链条监管思路将更清晰。药品的各个环节不是割裂的,任何环节的风险信号收集分析,都需要最终切中要害,找到问题源头。以检查为中心的监管模式将是主流,两证合一,取消GMP认证,未来监管部门执法检查的职能将更加凸显。为了监督并保障药品市场的稳定有序,持有人的高频检查、延伸检查、多样化检查将成为主要途径。其次,传统药品监管手段在新形势下可能存在无法适应或是难以发挥效果的情况,那就需要监管部门进一步优化提升原有监管手段,发挥优势,弥补不足。例如各省市建立药品抽检信息共享机制,提升抽检工作的覆盖性和靶向性。探索新的监管模式,推动现代化监管。例如建立监管数据库,不但能记录庞大的基础信息,又能及时更新,方便检索,助力监管,将会大大提升监管效能。

#### 3.3 推进职业化检查员队伍建设

药品监管内容涉及药学、医学、化学、史学、伦理学等科学领域,也涉及行政、法律、统计等管理领域。药品监管需要依靠专业人才做出专业判断,以实现尊重科学和有效监管的双赢。打造极具专业精神和职业素养的团队才能为药品科学监管保驾护航。近几年,“推进职业化检查员队伍建设”的呼声一直很高,国家药品监督管理局、各省市药品监督管理机构也在不断探索、尝试。推进职业化检查员队伍建设,首先应建立职业化人才选拔、聘任、培训、选派、考核和评价的体系<sup>[14]</sup>。职业化检查员队伍是一个团队,不仅要注重专业的覆盖性,还要注重专业特长的合理组合、专业理论与实战经验相结合。所以针对性培养、科学选派非常重要。其次,提升检查员职业自豪感。这份自豪感的获得,不仅来自对公众健康的捍卫,也来自对职业精神的培育,努力打造专业过硬、政治过硬、作风过硬、责任过硬的检查员队伍。最后,检查员是人民的检查员,要接受公众监督,赢得社会认同,最终实现科学监管和科学决策,保障公众用药安全。

#### 3.4 营造良好的持有人生存环境

持有人对药品全生命周期承担责任,对药品安全、有效和质量可控等所有药品质量属性承担法律责任。持有人制度的优势之一就是责任主体清晰,但是如果把全部责任压力加于持有人显然不够妥当,而且也难承其重。持有人可以委托进行研发、临床试验、生产制造、销售配送、上市后不良反应监测等,这些接受委托的单位对于持有人履行主体责任、保障药品质量至关重要。加强受托单位的监管将为持有人制度落实提供保障基础。需要资格准入的,严格按照相应标准准入并定期资格复核;不需要资格准入的,定期按照相关法律法规标准进行监督检查。规范受托单位市场秩序,提升受托单位专业能力和水平。此外,结合信用、责任落实、日常表现等探索建立受托单位的评级评价体系,及时公开受托单位接受监督检查或是违法违规处理情况,可以为持有人的委托选择提供必要参考。营造良好的持有人生存环境,才能保障持有人健康快速发展。

#### 3.5 践行科学研究的精神

持有人监管工作需要从实践中一点点摸索经验规律,脚踏实地、尊重实践,走出适合北京市发

展的监管路线。没有调研就没有发言权,未来持有人的监管伴随着政策的进一步推广和落实,调研工作将会更加深入、更加细致、更加全面,并将进一步指导监管实践,厘清责任,扫清盲点,畅通渠道,推陈出新。围绕着贯彻落实风险监管的理念,探索出更适合持有人风险收集、风险识别、风险排查、风险处置的方式方法。针对多点监管、跨区域监管,进一步构建多省多部门联席机制,管理评价体系以及远程监管模式。契合时代发展,大力推动智慧监管。依托互联网+的手段,提升监管效能。

#### 4 前景展望

持有人制度对于鼓励药品创新、促进产业升级、优化资源配置、厘清主体责任具有非常重要的意义<sup>[15-16]</sup>。

北京市的持有人队伍潜力很大。成为持有人是一个动态的审批过程,对于在申报过程中还未取得身份的单位(例如药物临床试验或者药品上市申请时申报的单位),以及符合条件但还未申报的单位(例如药品通过一致性评价但还未申报成为持有人的单位),因为具体情况不能全部掌握,未纳入持有人的情况统计中。但这些单位将是北京市持有人的重要组成部分。此外,随着政策层面的日趋明朗,法律法规的不断健全,持有人制度的优势将逐渐显现,很多药品生产企业将会积极申报成为持有人。北京市拥有较多的医药集团总部、医药研发中心、外资企业,将会成为持有人制度推动的最大潜力群体。

北京市持有人的发展优势得天独厚。一是北京市医药产业非常有活力。北京医药产业主营业务收入“十二五”末达到1300亿元左右,年均增速16%。医药工业利润总额保持全国前五,销售利润率始终全国第一。预计“十三五”时期北京市医药产业规模将达到1800亿以上<sup>[17]</sup>。二是北京市初步形成了“一南一北、各具特色”的生物医药产业空间布局,“南”包括以亦庄和大兴生物医药基地为核心的高端产业基地,“北”包括以中关村生命科学园为核心的研发创新中心,这为北京市的医药发展搭建了良好的发展平台<sup>[18]</sup>。三是北京市作为全国政治中心、文化中心、国际交往中心、科技创新中心,特定的功能定位给予持有人制度更好的培植土壤。人才引进、政策扶持为这个产业创新发展带来前所未有的契机,受益于持有人新政的利好,越来

越多的药品科研单位与科研人员将会成为药品创新成果的拥有者。四是随着环保政策的不断收紧、最低工资标准的上调,北京市药品生产企业环保压力、人员成本不断提升,造成很多药品生产企业愿意选择成为持有人,外迁品种进行委托生产。

随着持有人制度的试行以及政策落地,持有人即将迎来蓬勃发展。为了更好地管控持有人产品质量风险,全力保障辖区药品质量安全,监管人员应该未雨绸缪,坚持理论与实践相结合。在理论上研究,在监管中探索,在实践中总结,进一步研究并践行监管策略,推动持有人规范有序地发展。

#### 参考文献:

- [1] 杨悦.《药品上市许可持有人制度试点方案》关键点评析[J].中国食品药品监管,2016,(7):25-26.
- [2] 中华人民共和国中央人民政府.国办发[2016]41号 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[EB/OL].(2016-06-06)[2018-06-31].[http://www.gov.cn/zhengce/content/2016-06/06/content\\_5079954.htm](http://www.gov.cn/zhengce/content/2016-06/06/content_5079954.htm).
- [3] 全国人民代表大会常务委员会.全国人民代表大会常务委员会关于授权国务院在部分地方开展药品上市许可持有人制度试点和有关问题的决定[EB/OL].(2015-11-04)[2018-06-31].[http://www.gov.cn/xinwen/2015-11/04/content\\_2960422.htm](http://www.gov.cn/xinwen/2015-11/04/content_2960422.htm).
- [4] 北京市食品药品监督管理局.北京市食品药品监督管理局关于印发《北京市开展药品上市许可持有人制度试点工作实施方案》的公告[EB/OL].(2016-07-26)[2018-06-31].<http://www.bjda.gov.cn/bjda/gzdt14/tzgg/gg/359853/index.html>.
- [5] 全国人民代表大会常务委员会.全国人民代表大会常务委员会关于延长授权国务院在部分地方开展药品上市许可持有人制度试点期限的决定[EB/OL].(2018-10-27)[2018-11-02].[http://www.gov.cn/xinwen/2018-10/27/content\\_5334906.htm](http://www.gov.cn/xinwen/2018-10/27/content_5334906.htm).
- [6] 王晨光.药品上市许可持有人制度——我国药品注册制度改革的突破口[J].中国食品药品监管,2016(7):10-13.
- [7] 国家食品药品监督管理总局.食药监药化管[2016]86号 国家食品药品监督管理总局关于做好药品上市许可持有人制度试点有关工作的通知[EB/OL].(2016-07-07)[2018-06-31].<http://samr.cfda.gov.cn/WS01/>

- CL0844/158302.html.
- [8] 国家食品药品监督管理总局. 食药监药化管[2017]68号 国家食品药品监督管理总局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[EB/OL]. (2017-08-21) [2018-06-31]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0844/176274.html>.
- [9] 《药品上市许可持有人制度试点方案》政策问答[J]. 中国食品药品监管, 2017, (2): 42-43.
- [10] 国家食品药品监督管理总局. 《药品上市许可持有人制度试点方案》政策解读[EB/OL]. (2016-06-17) [2018-06-31]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL1790/156244.html>.
- [11] 国家食品药品监督管理总局. 《药品上市许可持有人制度试点方案》政策解读(二)[EB/OL]. (2016-09-29) [2018-06-31]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL1790/164916.html>.
- [12] 国家食品药品监督管理总局. 《药品上市许可持有人制度试点方案》政策解读(三)[EB/OL]. (2017-08-08) [2018-06-31]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL1906/175820.html>.
- [13] 赵娜, 胡晓抒. 欧盟药品上市许可持有人制度研析及对我国的启示[J]. 药学与临床研究, 2016, 24(5): 429-432.
- [14] 刘鹏. 多方发力建设职业化检查员队伍-建立全流程人力资源管理体系[N/OL]. 中国医药报, (2019-03-01) [2019-03-02]. [http://epaper.cnpharm.com/zgyyb/html/2019-03/01/content\\_587997.htm?div=-1](http://epaper.cnpharm.com/zgyyb/html/2019-03/01/content_587997.htm?div=-1).
- [15] 黄玉兰. 国内外药品上市许可制度的比较[J]. 华西药学杂志, 2017, 32(3): 330-332.
- [16] 何道慧. 浅析药品上市许可持有人制度试点对我国医药行业的政策影响[J]. 北方药学, 2017, 14(6): 150-151.
- [17] 北京医药产业达“千亿级”“十三五”时期或将达1800亿[N/OL]. 人民网-北京频道, (2016-07-08) [2018-6-31]. <http://bj.people.com.cn/n2/2016/0708/c349239-28635810.html>.
- [18] 王彩娜. 北京深耕生物医药产业到2017年有望成为支柱产业[N/OL]. 中国经济时报, (2016-07-12) [2018-6-31]. [http://jjsb.cet.com.cn/show\\_476177.html](http://jjsb.cet.com.cn/show_476177.html).

(收稿日期 2019年2月18日 编辑 郑丽娥)