

以创新激励为导向的药品注册改革——基于上海市药品上市许可持有人制度的试点经验分析

董阳（中国科协创新战略研究院，北京 100863）

摘要 目的：以上海市药品上市许可持有人制度试点为视角，分析该制度的机制设计和实施路径，为试点的推广和复制提供参考。方法：基于制度分析和案例分析，聚焦上市许可持有人制度出台背景、设计思路及实施进展，立足上海市的试点经验，分析该制度的优势、成效和潜在风险。结果与结论：药品上市许可持有人制度能够通过合理的制度设计和实施路径安排，从而很好地实现其激励创新的目标，并有效地防范质量安全风险。

关键词：药品注册改革；创新；药品上市许可持有人；政策试点；政策分析；绩效评估

中图分类号：R95 文献标识码：A 文章编号：1002-7777(2019)08-0857-07

doi:10.16153/j.1002-7777.2019.08.003

Drug Registration Reform Guided by Innovation Incentives——Analysis of Pilot Experience Based on Shanghai Marketing Authorization Holder System

Dong Yang (National Academy of Innovation Strategy in CAST, Beijing 100863, China)

Abstract Objective: To analyze its mechanism designation and implementation method to provide references for policy diffusion from the perspective of Shanghai's pilot on Marketing Authorization Holder (MAH) system.

Methods: The background, designation and progress of the MAH system were focused on based on institutional analysis and case study. The advantages, effects and risks of the MAH system were analyzed according to Shanghai's pilot experience on the MAH system. **Results and Conclusion:** The MAH system can achieve its goal to motivate innovation and effectively prevent quality and safety risks by means of reasonable institution design and implementation methods.

Keywords: drug registration reform; innovation; marketing authorization holder; policy pilot; policy analysis; performance evaluation

1 药品注册管理的现状及问题

我国现行的《药品管理法》规定对国产药品实行上市许可与生产许可合一的管理模式，要求药品注册申请人应当为药品生产企业，只有药品生产企业才能够取得药品批准文号。这样的管理模式体现了30余年前“重身份、重资格、重地位

的时代特征”，从目前来看，该种药品注册与生产许可“捆绑”模式的弊端也正日益凸显，着重体现在以下方面。

1.1 导致药品研发创新动力不足

在既有的药品管理体制之下，上市许可证和生产许可证二者相互绑定，缺一不可，为此，研发

者若要实现研究成果的成功转化,则不得不面临一种“两难困境”:或是通过自行筹资建厂,为自己加载一重身份——药品生产者,抑或是忍痛割爱“卖青苗”,通过成果转让的方式,将其出售给药品生产者。前者无疑会大幅增加研发者的经济负担,同时,由于其必须参与到药品研发和生产的全过程,因此,也会大大占用研发者的精力,使之无法进行更深层次的研究;后者则是一种典型的短期利益为导向的行为,使得研发者既无法深度参与并获得成果转化的红利,也不再关心药品的进一步改进和完善。甚至还有研发者存在“批准文号隐性持有”的问题,容易导致产权纠纷和安全责任不清^[1]。

1.2 导致行业资源配置效率低下

一些生产企业为了追求利益最大化,甚至将“批准文号”作为资本,在无视药品安全的前提下,不断扩大药剂生产的品种或建设新的生产线,导致低层次重复、低水平发展的表面“繁荣”,而实际上设备重复或空置浪费的混乱状况^[2]。更有少数企业以剂型、包装、规格等不同为由重复申报批准文号,造成上市许可泛滥和空置,影响我国制药行业的良性有序发展和创新^[3]。

1.3 导致相关主体法律权责不清

当前的药品生产许可制度难以落实药品全生命周期中的法律责任,药品研发主体、生产主体、经营主体以及医疗机构之间的权责并不清晰,责任界定出现“碎片化”现象,任一主体都无法对药品质量风险进行全过程监控并承担全部责任。尤其是现行制度没有明确规定研发者的法律责任,导致研发者以技术转让为由将质量责任转移至生产企业,从而使药品质量无法自始至终地得到一致性保障,更无法有效地形成上市后药品的不良反应监测和改进^[2],从而难以真正地保护消费者。

1.4 导致政府行政监管资源浪费

“捆绑”监管虽然曾经起到了严格监管的作用,但由于该制度内在的不足,导致监管部门把大量资源浪费在低水平重复申报的审评审批上,无法形成有效的药品全生命周期监管,无力推动药品产业创新,也难以建立科学、有效的药品监管体制^[4]。

2 药品上市许可持有人制度的建立过程

为了解决药品领域创新不足等问题,进一步

完善药品市场创新机制,提升国药整体研发水平,2015年8月,《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》(国发〔2015〕44号)中首次提出开展药品上市许可持有人制度(Marketing Authorization Holder, MAH)试点。药品上市许可持有人制度是采用药品上市许可与生产许可分离的管理模式,允许药品上市许可持有人自行生产药品,或者委托其他生产企业生产药品。

由于国家的重视,药品上市许可持有人制度得以自上而下地建立起来。2015年11月,全国人大常委会发布《全国人大常委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》,明确授权北京、天津、河北、上海、江苏、浙江、福建、山东、广东、四川10省(市)进行试点。2016年6月,《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)印发,标志着药品上市许可持有人制度的正式落地,各试点地区也积极出台药品上市许可持有人制度试点方案。

紧接着,一系列文件的出台,推动改革探索不断深入、不断完善:2017年8月,原国家食品药品监督管理总局印发了《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》(食药监药化管〔2017〕68号),再次对10个试点省(市)的工作做出落实MAH法律责任、整合技术资源,促进专业化规模化生产、允许MAH多点委托生产、允许MAH自行或委托销售药品、加快试点企业有关申报注册品种的审评审批、MAH应开展药物警戒和年度报告、试点区域内药品生产企业可参照试点内容管理、完善两地药品监管责任、积极探索试点模式、及时总结试点经验等10项具体要求;2017年10月,中共中央办公厅和国务院办公厅联合印发《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》(厅字〔2017〕42号),提出“推动药品上市许可持有人制度全面实施”;2018年9月,国家药品监督管理局发布《关于药品上市许可持有人直接报告不良反应事宜的公告》(2018年第66号),建立了上市许可持有人直接报告不良反应和不良事件制度。

2018年10月,十三届全国人大常委会六次会议审议并发布了《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》,

提出将原本三年的药品上市许可持有人制度试点期限再延长一年。

3 药品上市许可持有人制度的内涵和意义

3.1 政策内涵

与原先的药品注册与生产许可“捆绑”模式相比,药品上市许可持有人制度的内涵主要体现在三个维度上:一是“扩围”,将药品注册申请人的外延拓展到研究机构以及研究人员,不再局限于原先的药品生产企业,研究机构和人员只要提交药品上市申请并获得相应的上市许可及批准文号之后,便能够以药品上市许可持有人身份参与到药品生产、经营环节之中;二是“代工”,由于药品上市许可和生产许可实现了“解绑”,因而药品上市许可持有人能够委托其他具有相应资质和能力的药品生产企业(仅限于试点区域内)为其代工生产药品,避免了MAH的负担;三是“更替”,申请人或持有人具有更加灵活的自主权,可以在药品上市许可相关申请已受理、尚未审批阶段或获得批准后等各环节各阶段,提出变更申请人、MAH及受托生产企业的补充申请^[5]。

该制度旨在为药品研发的供给端和需求端搭建桥梁,鼓励和调动社会各方力量参与药品研发,由专业的药品研发企业、科研机构和科研人员开展研发活动,而具有药品生产资质和能力的企业则承担具体的生产功能,推动其存量生产资源供给侧改革,二者分工协同,实现强强联合,使有能力开展药品研发的科研机构和人员的活力尤其是创新力得到进一步释放^[6],也能够充分提升制药企业的生产产能利用率,并在一定程度上突破土地资源和环境资源的约束。同时,可以通过从源头强化研发者责任,以期更好地提升生产质量。

3.2 政策意义:促进负责的创新

药品上市许可持有人制度的意义,就在于以激励创新为导向,围绕药品研发者的权利和责任两个维度,形成了系统化的制度设计。

从权利而言,药品上市许可持有人制度的意义在于赋予MAH一定的财产权。通过认可和尊重药品批准文号作为无形资产的财产权属性^[7],药品上市许可持有人可以独立持有药品文号并依法享有药品上市后的市场回报,远远高于技术转让获益^[8],提升了药品批准文号自身所蕴含的知识产权价值,从而明确了药品上市许可持有人所享有的所有权、

使用权、收益权和处置权。除此之外,药品上市许可持有人制度解决了品种的流通性问题^[9],通过药品注册和生产分离,打破药品技术转让的壁垒,有利于引导药品研发企业在药物研究过程中综合考虑项目产业化的可行性及市场需求,提高新药成果利用率^[10],实现生产环节的优化外包,从而有效提升了创新品种的价值。

从责任而言,将药品上市许可持有人定位为全生命周期的责任主体,对药品生命周期中的研发、生产、上市销售、不良反应监测、召回等各重要环节负责,实现三方面的责任合而为一:一是行政责任,明确药品上市许可持有人禁止生产假劣药品^[11];二是民事责任,MAH与生产者等主体之间的权利、义务、责任分配将可能更多地由民事法律关系来实现,换言之,药品上市许可持有人与交易主体间的契约合同将成为影响该制度实施效果的重要客体^[7];三是刑事责任,MAH不能生产假劣药或者进行数据造假。

基于上述两个维度的制度设计,药品上市许可持有人制度能够从正向激励和负向激励两个方向上,强化药品研发主体“负责任的创新”,从而提升新药创制的能力和药品质量安全。

4 药品上市许可持有人制度实施的风险与挑战

药品上市许可持有人制度实施,可能面临的最大风险就是药品质量安全问题。目前,药品上市许可持有人制度的试点尚处于起步阶段,委托方往往都是中小型研发企业、科研机构甚至科研人员,规模体量较小,资金实力较为薄弱,质量管理体系也不健全,缺乏足够的风险承担能力,无法与制度规定的责任要求相匹配^[3]。通常而言,成熟的制药企业拥有成型的生产规模、成熟的管理模式以及丰富的资金与经验^[12],能够有效地保障药品质量安全。而药品上市许可持有人制度实施以后,一旦遭遇药品质量风险,作为药品上市许可持有人的科研机构和科研人员,其是否有能力管控药品质量风险,是否有能力履行因上市缺陷对消费者造成损害的赔偿责任,是否有能力保障患者用药安全和社会公共安全,这是一个亟待解决的问题。但是,国家层面所出台的试点方案对此尚缺乏明确的规定,其对药品上市许可持有人的设定标准过于宽泛^[9]。

除此之外,由于药品上市许可持有人制度规

定了持有人负责药品的一系列相关责任,因此,对于受委托的药品生产企业而言,其在药品质量安全方面的责任则会相应地降低。同时,出于成本控制的动机,生产企业严格执行GMP相关标准的动力也会相应地减弱,从而在一定程度上增加其违规风险。特别是涉及到跨省技术转让、跨省合作委托生产等问题,必然会导致MAH对于生产企业的约束能力大幅降低,从而无法真正保障药品安全。在这样的情况之下,如何界定MAH的法律责任,如何实现MAH与生产企业、销售企业之间的责任有效分担,都是亟待解决的问题。

如果上述问题不能得到有效解决,那么,最具创新活力和创新能力的研发主体就难以真正全面参与到药品上市许可持有人制度的实施中来,从而无法真正实现创新药物的有效转化和涌现。因此,试点地区在具体的实施过程中,必须抓住这个“牛鼻子”,通过提升药品上市许可持有人的风险承担能力,从而为药品上市许可持有人制度试点扣好第一粒“纽扣”^[6]。

5 药品上市许可持有人制度的实施路径： 以上海市为例

国家层面的药品上市许可持有人制度政策设计旨在运用“扩围”“代工”“更替”等手段,有效地释放药品研发主体的积极性,但同时也会由于新引入的主体不具备足够的承受能力,从而导致新的社会风险。由于药品上市许可持有人制度实施过程中面临药品质量安全等一系列风险,因此,其实施路径的规划必须着眼于提升MAH的风险承担能力,最大限度地降低“试错率”以及因此可能引发的药品安全等问题。从动态的视角看,药品上市许可持有人的风险承担能力体现在以下几个方面:一是在申请药物临床试验阶段,药品上市许可的申请人应当具备较强的研发创新能力,这是其成为药品上市许可持有人的基础和前提;二是在申请药品上市阶段,药品上市许可持有人应当具备较强的质量管理能力,这是其成为MAH的核心要件;三是在申请药品生产阶段,药品上市许可持有人应当具备责任赔偿能力,这是其成为MAH的底线保障^[13]。上海市通过主体资格遴选、委托责任契约、质量安全监管和社会风险救济等一系列实施机制的设计,保障并提升了创新主体的风险应对能力,从而有效激发其参与药品创新和应用的积

极性。

5.1 上海市药品上市许可持有人制度的实施情况

作为一个国际化大都市,上海市城市空间有限,土地成本高昂、资源稀缺,其所导致的结果是:虽然上海市辖内的制药企业及其背后所给予支持的科研机构的研究实力十分雄厚,但是其新药技术的产业化能力却极度受限,本地医药产业技术成果外流的趋势难以得到有效遏制。因而,上海市实施药品上市许可持有人制度,将能够有效推动医药研发成果的本地产业化,从供给侧解决创新型中小企业、科研机构的科技成果产业化问题,从需求侧满足国内市场和患者对于高质量创新药的需求,进而吸引更多国内外新药创制项目和研发企业落户上海,进一步推动上海医药产业走向高端化、国际化。

上海市自2012年7月就启动了关于“药品上市许可持有人制度”的课题研究,2015年4月形成了初步试点方案并上报原国家食品药品监督管理总局,同时积极参与国家总局对MAH的制度设计。2015年11月,全国人大明确授权试点后,上海市结合自身实际,迅速在全国率先出台具体实施方案和办事指南。根据上海市的药品生产企业的普遍反映,我国的药品上市许可持有人制度试点主要面临四个核心问题——质量保证、责任分摊、保险机制、异地监管^[14]。上海市人民政府于2016年8月发布《上海市开展药品上市许可持有人制度试点工作方案》,着重体现以下原则:一是对标国际通行规则,加强组织指导,提前介入服务,采取相关配套监管措施,突出药品上市许可人主体责任;二是加强试点品种上市许可与事中事后监管衔接,设立风险救济制度;三是设立试点商业保险的补偿机制,尤其是对于上海市张江园区和浦东的企业,可以受到政府的补贴。

5.2 上海市药品上市许可持有人制度的特点：以 创新激励为导向的监管机制

聚焦上海市的药品上市许可持有人制度试点,其在落实国家层面改革举措的过程中,密切结合自身特点,充分发挥自身在生物医药研发领域的资源优势,牢牢把握“研发主体激励”这一主线,建立了“以创新激励为导向的监管机制”,因循“研发主体进入—合作关系确立—试点实施执行—事后风险应对”的全流程,多措并举以提升研发主

体的风险承担能力,从而有效地增强研发主体的参与度和活跃度。

一是在研发主体进入阶段,强化主体资格遴选机制。针对药品上市许可持有人制度实施可能引发的药品质量安全问题,上海市遴选了10家申报主体作为抓点对象重点推进。从试点主体的典型性和代表性而言,这10家机构涵盖了创新药、仿制药、整体搬迁、委托生产、集团持有等全部的试点类型,能够为试点的推广提供有效的样本参考。在此基础上,上海市对于试点机构做出了明确要求,其应当通过建立“四个一”的标准来落实质量主体责任,即一整套覆盖药品全生命周期的质量管理体系、一整套包括生产、销售、配送等委托质量协议、一支与质量管控组织架构相适应的管理团队,以及一整套切实可行的应急处置措施。只有在创新的技术含金量上切实地把好关,才能让药品质量安全问题“一夫当关,万夫莫开”。

二是在合作关系确立阶段,建立委托责任契约机制。组建了上海市药物创新企业促进联盟,搭建平台,促进企业结对试点。同时,围绕落实企业质量管控责任,上海市组织行业协会,先后研究制定并发布《委托生产质量协议撰写指南》《委托经营质量协议撰写指南》,为企业落实质量管控责任提供指导,明确了MAH在开展委托生产、委托经营活动过程中的委托责任。这一机制有效地落实委托生产经营中MAH和受托方的质量管控责任,对强化风险防控,保障上市药品安全、有效、质量可控至关重要。

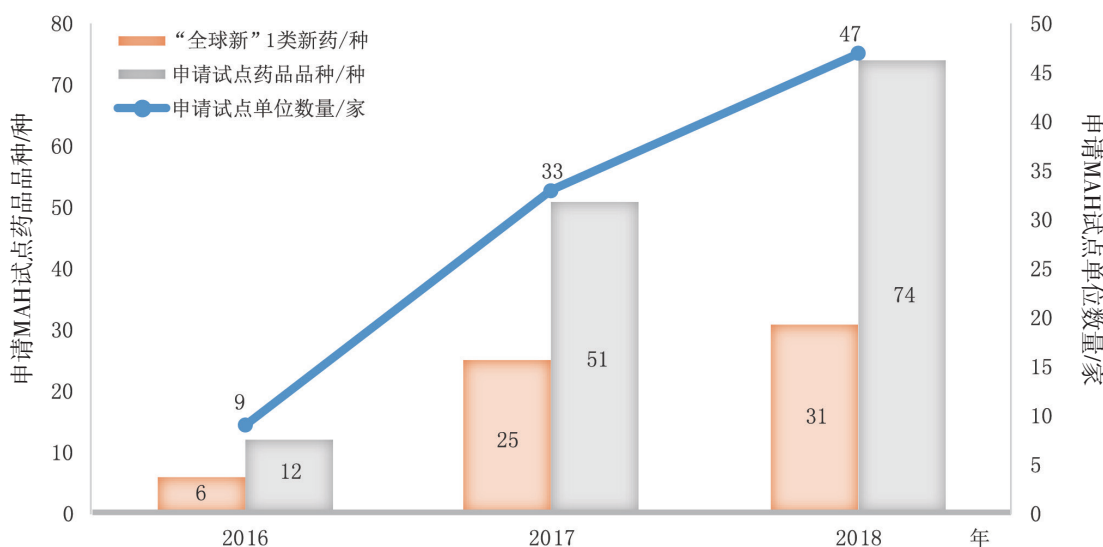
三是在试点实施执行阶段,优化质量安全监管机制。围绕提供高效便捷服务,上海市新组建了上海药品审评核查中心,为创新研发审评审批、加强事中事后监管提供全方位的监管服务,并且,专门成立了药品上市许可持有人工作小组,对试点品种建立“一品一档”,开辟申报审查绿色通道,落

实专人,主动提前介入,实施全程跟踪服务。同时,上海市起草了《江浙沪药品上市许可持有人制度跨省监管规定》,重点对跨省监管职责划分、协调沟通、联合检查以及案件查处等方面提出了细化要求,为事中事后监管提供制度保障,并与江苏、浙江两省签订药品检查机构战略合作备忘录,实现监管资源共享、检查人员互派、检查结果互认,提升监管能力。

四是在事后风险应对阶段,完善社会风险救济机制。围绕落实企业质量安全责任承担能力,打造专项资金+商业保险的风险救济模式。为最大限度保障患者权益,上海试点MAH应当按规定购买商业责任险。由上海市张江高科技园区管理委员会出资设立5000万元额度的专项风险保障资金,对注册在张江核心区内的MAH和受托生产企业提供风险救济保障,对可能出现的风险实行先行理赔,并为企业购买商业责任险提供30%~50%的保费补贴。同时,上海市组织相关保险公司和企业,结合国内实际,制定了包括产品责任险、临床试验责任险以及错误与疏漏责任险、产品召回在内的一揽子商业责任险方案,为强化企业的风险承担能力提供了坚实保障。

5.3 上海市药品上市许可持有人制度的实施成效

上海市药品上市许可持有人制度实施以来,成效显著。截至2018年12月31日,上海市已有47家申请单位提交了123件药品上市许可持有人制度试点申请,涉及具体品种74个,有31个品种用于治疗肿瘤、代谢等重大疑难疾病,是具有自主知识产权、尚未在国内外上市的“全球新”1类新药。值得一提的是,在申请单位中,科研机构为31家,占比66%,这一比例与制度实施以前相比有很大提升,而且逐年增幅明显,说明科研机构等创新主体在药品创新领域的动力大大提升^[15]。见图1。



数据来源：2018年上海市全面创新改革试验第三方评估报告。

图1 上海市药品上市许可持有人制度的实施成效

同时，上海市的相关改革举措得到了原国家食品药品监督管理总局的高度评价，试点工作研究制定了一整套可复制、可推广的制度，并形成了相关案例。目前，经过试点的实施和委托质量协议撰写指南的指导，形成了和记黄埔与合全药业等若干案例，安达保险、太平洋保险等8家公司相继推出了相应的商业责任险，专项风险保障资金已向4家研发机构提供相应的保费补贴。

5.4 进一步推进实施的障碍

未来，药品上市许可持有人作为独立的市场主体开展经营活动，还会面临诸多障碍，例如MAH作为药品招标采购供应商，能否得到招标采购机构的认可？能否开具药品销售发票？MAH如何申请增加药品生产或销售营业范围？这些问题的实质在于如何在法律层面明确MAH视同生产者的主体身份定位^[16]。

6 结语

毫无疑问，药品上市许可持有人制度本身是一次政策创新，其围绕“促进药品领域创新”这一目标，通过解除药品生产许可和药品上市许可二者之间的“捆绑”关系，明确了药品研发主体的权利和责任，从而有效释放其创新活力。上海市执行药品上市许可持有人制度的实践，无疑是对该项政策的重新诠释和“再设计”过程，聚焦政策实施可能

导致药品质量安全等风险，其因循“主体进入——委托合作——生产流通——风险应对”的全周期链条，依次通过遴选机制、契约机制、监管机制、救济机制进行布局，从而有效地提升了MAH的风险应对能力，实现了对创新动力的保障和激励。因此，无论是就其政策设计而言，还是上海市的实施路径安排，都体现了药品上市许可持有人制度作为一种以创新激励为导向的监管机制的重要意义。

参考文献：

- [1] 刘刚. 张江生物医药基地试点药品上市许可人(MAH)制度研究[D]. 复旦大学硕士学位论文, 2013.
- [2] 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, (5): 21-24.
- [3] 张长安, 都晓春. 我国药品上市许可持有人制度发展研究[J]. 中国卫生产业, 2018, (7): 195-196.
- [4] 李旭. MAH试点: 科研人员有了自己养孩子的权利[N]. 医药经济报, 2015-11-16 (F02).
- [5] 周琳. 上海试点药品上市许可持有人制度改革[J]. 经济参考报, 2016-08-05 (7).
- [6] 何伟. 扣好MAH实施的第一粒纽扣[N]. 医药经济报, 2016-07-01 (2).
- [7] 陈学宇. 药品上市许可财产权属性探讨[N]. 医药经济

- 报, 2015-12-21 (2) .
- [8] 陈瑜. 药品上市许可持有人制度激发创新活力[N]. 科技日报, 2018-10-23 (1) .
- [9] 李瑶. MAH试点重构药物创新链[N]. 医药经济报, 2016-06-10 (1) .
- [10] 韦冠. 国内外药品上市许可制度比较及借鉴[J]. 中国药房, 2008, (34): 2650-2653.
- [11] 杨柳. 明确主体地位 厘清法律责任——各方热议药品上市许可持有人制度[N]. 中国医药报, 2018-02-23 (3) .
- [12] 王鑫, 王艳翠. 我国试行药品上市许可持有人制度的对策研究[J]. 医学争鸣, 2018, (4): 69-75.
- [13] 张晓龙. 制度设计应实现三个重要转变——浅谈科学设定药品上市许可持有人的基本条件[N]. 中国医药报, 2018-01-03 (3) .
- [14] 罗雅双, 高苇, 张璐莹. 上海市药品生产企业对上市许可持有人制度认知、意愿以及其实施中面临障碍的调查研究[J]. 中国药房, 2018, (21): 2894-2897.
- [15] 中国科协创新战略研究院. 2018年上海市全面创新改革试验第三方评估报告[R]. 2019.
- [16] 郑莹莹. MAH试点还有哪些未解决[N]. 医药经济报, 2018-12-10 (F03) .

(收稿日期 2019年6月14日 编辑 郑丽娥)