

· 监督管理 ·

上市许可持有人制度实施以来我国药品监管现状探究

徐大丽, 章文霞* (甘肃省药品监督管理局审核查验中心, 兰州 730000)

摘要 目的: 促进药品上市许可持有人(MAH)制度在我国持续发展, 为医药行业高质量发展提供借鉴。方法: 系统梳理药品MAH制度实施以来, 2020-2022年全国药品申请及抽样的相关数据, 并随机抽取150家药品生产企业现场检查相关数据, 汇总药品MAH质量管理现状及存在问题, 分析总结药品MAH制度对我国药品创新、审评审批及质量监管等重点环节带来的影响, 提出参考性建议。结果与结论: 药品MAH制度在激发药品创新积极性、优化行业资源配置方面已初见成效, 建议持续强化药品MAH主体责任, 全面提高药品监管能力, 提升检查员整体素质, 持续深化药品审评审批制度改革, 构筑符合中国国情的药品MAH制度。

关键词: 药品上市许可持有人制度; 审评审批; 药品监管; 高质量发展; 建议

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2023)08-0857-07

doi:10.16153/j.1002-7777.2023.08.001

Exploration on the Current Situation of Drug Regulation in China Since the Implementation of Marketing Authorization Holder System

Xu Dali, Zhang Wenxia* (Center for Drug Inspection of Gansu Medical Products Administration, Lanzhou 730000, China)

Abstract Objective: To promote the sustainable development of the drug marketing authorization holder (MAH) system in China, and provide references for the high-quality development of the pharmaceutical industry.

Methods: Relevant data on national drug applications and sampling from 2020 to 2022 since the implementation of the drug MAH system was systematically sorted out, and relevant data of on-site inspection from 150 drug manufacturing enterprises were randomly selected. Current situation and existing problems of drug MAH quality management were analyzed and the impact of the drug MAH system on key links such as drug innovation, review and approval, and quality supervision in China was summarized. Finally, the reference suggestions were proposed.

Results and Conclusion: The drug MAH system has achieved initial results in stimulating the enthusiasm for drug innovation and optimizing the allocation of industry resources. It is recommended to continuously strengthen the main responsibility of the drug MAH, comprehensively improve drug regulatory capacity, improve the overall quality of inspectors, continue to deepen the reform of the drug review and approval system, and build a drug MAH system that conforms to China's national conditions.

基金项目: 甘肃省药品科研项目资助(编号 2022GSMPA0054)

作者简介: 徐大丽 Tel: 13919321546; E-mail: 44616537@qq.com

通信作者: 章文霞 Tel: 15025820776; E-mail: 371197851@qq.com

Keywords: drug marketing authorization holder system; review and approval; drug regulation; high quality development; propose

药品上市许可持有人 (Marketing Authorization Holder, MAH) 制度是指取得药品注册证书的企业或者药品研制机构等主体对药品质量承担全生命周期主要责任的制度^[1]。药品MAH制度对于促进药品创新、提高药品质量、整合资源配置以及推动行业发展等方面具有重要意义,能够促进落实药品全生命周期主体责任,推进对药品的科学监管^[2]。自20世纪60年代起,欧盟、美国、日本等发达国家和地区开始实行药品MAH制度并对其进行优化完善^[3]。自2015年起,我国正式将药品MAH制度作为药品法律法规改革的核心内容之一,随着新修订《中华人民共和国药品管理法》(以下简称《药品管理法》)^[4-5]和《中华人民共和国疫苗管理法》(以下简称《疫苗管理法》)于2019年12月1日的实施,药品MAH制度在我国正式落地生根。2020年,国家药品监督管理局(以下简称国家药监局)发布新修订《药品注册管理办法》《药品生产监督管理办法》等文件^[6],对药品MAH制度具体细化,构建起了符合我国国情的药品MAH制度。

本文系统梳理了药品MAH制度实施以来,2020-2022年全国药品申请及抽样的相关数据,并随机抽取150家药品生产企业现场检查相关数据,汇总药品MAH质量管理现状及存在问题,分析总结药品MAH制度对我国药品创新、审评审批以及质量监管等重点环节带来的影响,提出参考性建议,以期促进药品MAH制度在我国持续发展,同时为医药行业高质量发展提供借鉴。

1 药品MAH制度概述

药品MAH制度是国际上普遍实行的药品管理制度,即药品上市许可与生产许可分离,上市药品的所有权和生产权可分离^[7]。在该制度下,药品生产企业和MAH可以是相同主体,也可以是单独的主体。欧盟等发达国家在医药领域普遍采取MAH制度^[8],例如,欧盟药品上市许可有3种审批程序,即互认审批、单独分散审批与集中审批^[9];美国MAH制度未对药品类别进行限制,但对于生物制品许可采用特殊的MAH制度设计;日本MAH制度采用资格准入型,给MAH颁发行政许可,并采取生产/销售3人管理的模式^[10]。

十一届三中全会以来,随着我国制药行业风发泉涌,在原药品与医疗器械审评审批制度下,审评审批周期长、药物研发动力不足等问题日益凸显,药品监管不断改革。为解决问题、促进发展,我国逐步开始建立药品MAH制度。2015年11月4日,随着《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》的通过,MAH试点工作授权在全国10个省(市)开展,期限为3年^[11-12],关于药品MAH制度改革试点的大幕在我国正式拉开。在试点工作的基础上,2019年新修订《药品管理法》《疫苗管理法》的正式实施,标志着我国药品MAH制度的正式实行。其中设立专章确定了MAH制度,使MAH制度在全国范围内正式“上市”,该项法律的实施,将有利于提升创新创优、整合资源配置,促进行业升级^[13]。后续国家药监局陆续发布《药品注册管理办法》《药品生产监督管理办法》等文件,并于2020年2月再次发布《药品MAH检查程序》(征求意见稿)及《药品MAH检查要点》(征求意见稿),就药品MAH的检查基本程序及要点进行了说明并征求意见。2021年5月,国家药监局正式发布《药品检查管理办法》(试行),2022年3月再次发布了《药品上市许可持有人检查要点》(征求意见稿),部分省级药品监督管理部门按照现有法律法规,进一步细化编制了各自辖区内的检查文件,符合我国国情的药品MAH制度已基本构建。

2 MAH制度实施以来我国药品申请情况分析

2.1 总体情况

根据国家药品监督管理局药品审评中心的官方网站数据,2023年2月,我国国产药品批准文号数量已达154933件,较2021年年底增长3912家,增长率为2.59%。持有《药品生产许可证》企业已达8116家,较2021年年底增长639家,增长率为8.55%。自行生产和委托生产持有人已达7116家。药品MAH制度在激发药品创新积极性、优化行业资源配置方面已初见成效。

2.2 申请情况分析

MAH制度的实施,充分激发了医药产业创

新活力,大幅调动了药品生产企业内生动力。2020-2022年品种受理件数同比均有增长,2021、2022年分别同比增长14.00%、6.63%。尤其是在新药品种申请方面,2021年和2022年分别较2020年同比增长67.42%、56.36%,其中,中药品种

分别增长129.63%、140.74%;化学药品品种分别增长58.39%、42.72%;生物制品品种分别增长79.50%、75.25%。仿制药品种申请主要集中在化学药品,2021年和2022年分别较2020年同比增长74.20%、131.53%。具体情况详见表1。

表1 2020-2022年受理品种情况一览表

单位:件

年度	项目	新药	进口	进口再注册	仿制药	补充申请	合计
2020年	中药	27	1	11	1	415	455
	化学药品	721	618	294	995	4893	2628
	生物制品	400	298	22	0	1065	1785
	合计	1148	917	327	996	6373	9761
2021年	中药	62	1	10	0	1297	1370
	化学药品	1142	674	333	1735	3948	7832
	生物制品	718	264	44	0	900	1926
	合计	1922	939	387	1735	6145	11128
2022年	中药	65	0	4	3	1472	1544
	化学药品	1029	582	350	2303	4285	8549
	生物制品	701	255	62	0	755	1773
	合计	1795	837	416	2306	6512	11866

数据来源:国家药品监督管理局药品审评中心网站。

3 MAH制度实施以来我国药品监管现状分析

近年来,药品监管机构全面贯彻落实习近平总书记“四个最严”要求,统筹发展和安全、监管与服务,尤其是在新修订的《药品管理法》实施以来,不断完善法律法规,提升药品监管能力,建立职业化专业化药品检查员队伍,持之以恒强体系、促创新,切实提高了药品质量和药品生产管理水平。

3.1 抽检情况分析

2020-2022年国家 and 地方药品抽检批次不合格率总体有所降低,例如,国家药品抽检批次不合格率在2021年同比下降24.56%,2022年同比上升46.51%,地方药品抽检批次不合格率在2021年、2022年分别同比下降16.07%、17.02%,具体详见表2、表3。

表2 2020-2022年国家药品抽检情况一览表

类别	2020年	2021年	2022年
抽检批次	18237	18020	17060
不合格批次	104	77	107
批次不合格率1%	0.57	0.43	0.63

数据来源:中国食品药品检定研究院网站。

表3 2020-2022年地方药品抽检情况一览表

类别	2020年	2021年	2022年
抽检批次	193801	203198	148078
不合格批次	1079	948	573
批次不合格率/%	0.56	0.47	0.39

数据来源：中国食品药品检定研究院网站。

3.2 现场检查情况分析

随机抽取某省2020-2022年150家次（50家次/年）药品生产企业现场检查数据，对照2010年版《药品生产质量管理规范》进行统计分析，2020年现场检查发现严重缺陷1条，主要缺陷9条，一般缺陷630条；2021年发现严重缺陷9条，主要缺陷1条，一般缺陷576条；2022年发现严重缺陷2条，主要缺陷20条，一般缺陷554条；缺陷项目主要集中在

质量控制与质量保证、设备、文件管理、机构与人员。由此可见，一方面随着职业化专业化药品检查员整体素质的不断提高，现场检查发现严重缺陷项目和主要缺陷项目的能力在逐年提升；另一方面企业主体责任还有待进一步落实，企业自查自律还有待进一步强化。现场检查发现缺陷项目具体分布情况详见表4。

表4 2020-2021年药品生产企业GMP符合性检查情况一览表

单位：条

项目	2020年缺陷分布数	2021年缺陷分布数	2022年缺陷分布数
质量管理	1	13	2
机构与人员	63	76	66
厂房与设施	41	39	54
设备	115	124	115
物料与产品	44	53	57
确认与验证	25	25	21
文件管理	102	61	101
生产管理	28	20	26
质量控制与质量保证	144	112	109
委托生产与委托检验	0	0	0
产品发运与召回	3	0	0
自检	28	28	9
附录原料药	1	0	2
附录中药制剂	8	1	1
附录医用氧	13	0	1

续表 4

项目	2020年缺陷分布数	2021年缺陷分布数	2022年缺陷分布数
附录取样	8	15	6
附录计算机化系统	8	14	2
附录确认与验证	8	5	4
合计	640	586	576

4 MAH制度实施过程中存在的问题

4.1 非生产企业型MAH方面

4.1.1 承担药品安全的管理能力不足

此类主体大多为药品研制机构，面对新《药品管理法》中MAH“依法对药品研制、生产、经营、使用全过程中药品的安全性、有效性和质量可控性负责”等要求，其优势体现在研发阶段，但在生产管理、销售管理、药品不良反应监测及报告与处理等其他环节则相对薄弱，在相应的质量管理能力、风险识别、风险预警、风险消除及偏差处理能力等方面明显存在短板和不足。

4.1.2 缺乏自行承担赔偿责任能力

MAH作为药品质量安全第一责任人，责任赔偿能力是新《药品管理法》明确要求其具备的能力之一，这就要求MAH需具备一定的资产规模。非生产企业型MAH一般不具备成熟的生产规模，资金基础不足，风险管理能力也较为欠缺，一旦发生药品安全问题，面临巨额赔偿时，大多只能通过购买保险或其他担保形式保证药品对人体造成损害时有相应的赔偿能力。

4.2 委托生产方面

一方面，MAH委托生产时需与受托方就生产责任、质量责任及经济责任等反复沟通，尤其是在出现偏差以及药品质量问题时，因涉及环节多、过程复杂、牵扯人员广，沟通交流难度进一步增大。同时，因自身能力原因或地域限制，对受托生产全程指导和监督不到位。而非生产企业类型的MAH还要面临在外包服务价格越来越敏感、药品质量竞争越来越激烈的形势下，如何选择研究机构（Contract Research Organization, CRO）或生产机构（Contract Manufacturing Organization, CMO）并实现有效管理的挑战。另一方面，异地监管尺度不尽一致。MAH委托生产时，按其自身需求，既可以委托

本省辖区内药品生产企业，也可以委托省外药品生产企业，甚至可以委托国外制药企业生产^[14]。仅就国内来讲，目前国家尚未出台统一的跨省监管标准和规范性文件，检查信息共享存在滞后性，从而影响了药品异地监管的有效性，存在一定的风险。

4.3 监管政策制度影响方面

为全面落实MAH质量安全主体责任，加强委托生产持有人监督管理，2023年5月24日，国家药监局就加强委托生产MAH监管工作面向社会公开征求意见，要求“生物制品（疫苗、血液制品除外）、中药注射剂、多组分生化药委托生产的，持有人要根据生产规模，选派具有相关领域生产质量管理工作经历、熟悉产品生产工艺和质量控制的人员入驻受托生产企业，对产品生产管理、质量管理进行现场指导和监督，确保生产工艺、质量标准等要求落实到位。”该政策一旦落地，委托生产的MAH直接面临的问题便是人员扩招需求以及加重的人力成本，而市场能否及时满足大量企业的人员需求，也会成为影响企业推动产品商业化进程的重要因素。除此之外，原料药目前不得委托他人生产，MAH对于研发原料药尤其是创新度较高的药物的积极性有待提高。

5 讨论与建议

药品MAH制度是新修订《药品管理法》的核心制度之一，其全面推广实施充分释放了药品监管改革的红利，可将药品上市许可与生产许可分离管理^[15]。该制度在促进药品研发和创新、优化行业资源配置方面成效显著^[16]。随着药品MAH制度实施的深入实践，相关法律、法规、办法、标准的不断完善，为使药品MAH制度更加充分地发挥其制度设计的优势，本文基于上述分析，提出相关建议，以期为我国医药行业高质量发展提供

参考。

5.1 持续强化药品MAH主体责任

药品MAH承担药品全生命周期的主体责任，必须持续具备质量保证和质量控制能力。作为最关键的责任主体，要全面加强自身责任感和管理能力，建立现代化数据管理体系，保证药品从研发、生产、销售及使用全过程数据的可靠性和真实性，进一步完善药物追溯制度和召回机制，以确保风险品种可以第一时间实现可控管理。同时，持续完善药物警戒管理体系，主动制定风险管理计划，积极开展风险监测，并将其贯穿药品管理的整个过程。同时，应壮大科研团队，强化人才储备，注重员工培训，激发内在活力，优化资源配置，探索研发与生产创新药，拓宽委托生产范围和条件，促进产业升级，提升企业的核心竞争力。

5.2 立足长远，全面提高药品监管能力

为提升监管效能，保障药品安全，促进行业发展，一要夯实监管能力。推进药品监管能力标准化建设，主动改进监管方法，注重工作实效，坚持规范、严谨、科学监管，全面提高监管的时效性。二要守牢安全底线。创新药品安全监管手段，充分发挥视频监控、网络监测等非接触式监管优势，对风险隐患实时监测预警，从而实现精准防控。三要健全法规体系、标准体系和科技支撑体系。大力发展科学监管和智慧监管，促进药品生产质量管理规范（GMP）的国际合作及检查标准一致化，推动药品获得行政许可的一致性，推动检查的统一性，消除医药产品贸易壁垒。四要加强区域协作。构建跨区域药品监管、稽查协作机制，协调解决相关重大问题，推进药品科学监管与创新一体化建设。五要改革创新。持续深化药品审评审批制度改革，激发医药产业创新活力，助推医药产业高质量发展。

5.3 转变观念，提升检查员整体素质

随着药品MAH制度的实施，品种监管的时代已经来临，审评审批工作任务的难度加剧。随着GMP认证取消，以检查为中心的监管模式将成为主流。2021年9月24日，国家药监局正式致函药品检查合作计划（Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, PIC/S），申请启动预加入程序。中国药品的监督检查体系将在制度设计、技术标准及能力建设等方面全面与世界接轨。作为药品的监督管理部门，首先，必须从监管观念的转变开始，推动药

品检查员队伍建设，完善药品检查体系，加强国际检查交流合作，推进药品检查资源开放共享，促进我国药品监管事业高质量发展。其次，药品监管需要依靠专业人员，打造具有职业精神和专业素养的药品检查员队伍是做好药品科学监管的基石。职业化专业化检查员队伍的建立，不仅要注重专业的覆盖性，还要注重合理组合和与实战经验的相结合。最后，多措并举，提升检查员的职业归属感。职业归属感的提升，不仅需要强化全国省级药品检查机构的质量管理体系建设，更需要积极拓展检查员职业发展空间，完善检查员职称薪酬体系建设，努力打造“政治过硬、素质优良、业务精湛、廉洁高效”的职业化专业化检查员队伍，接受公众监督，赢得社会认同，保障公众用药安全。

参考文献：

- [1] 朱佳娴, 施绿燕, 颀孙燕, 等. 欧盟、美国、日本药品上市许可持有人制度分析及启示[J]. 上海医药, 2020, 41(1): 47-51.
- [2] 颜若曦, 曹轶, 俞佳宁, 等. 对药品上市许可持有人检查工作的调研分析[J]. 中国药物评价, 2022, 39(1): 83-86.
- [3] 张杰, 陈倩茹, 李德宝, 等. 山东省药品研制机构MAH制度实施现状研究[J]. 中国食品药品监管, 2021(6): 86-91.
- [4] 李润生. 论药品上市许可持有人的法律规制——以新《药品管理法》为视角[J]. 中国卫生法制, 2022, 30(5): 48-53.
- [5] 孙磊, 蓝翁驰, 范睿. 深化医疗器械审评制度改革, 努力提高审评质量和效率[J]. 中国食品药品监管, 2019(11): 73-76.
- [6] 张瑜华. 从《药品生产监督管理办法》谈MAH的准入与监管[N]. 中国医药报, 2020-12-21(003).
- [7] 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.
- [8] 李阳阳, 刘小勤, 李宗恩. 药品上市许可持有人制度的问题探究及完善建议[J]. 中国卫生法制, 2022, 30(2): 1-4.
- [9] 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.
- [10] 张绚绚, 邵蓉. 日本药品质量规制及对我国的启示[J].

- 中国医药工业杂志, 2014, 45(1): 88-94.
- [11] 中华人民共和国国务院. 关于《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》实施情况的报告——2018年10月22日在第十三届全国人民代表大会常务委员会第六次会议上[J]. 中华人民共和国全国人民代表大会常务委员会公报, 2018(6): 935-940.
- [12] 赵怀全. 我国开展药品上市许可持有人制度试点工作情况及相关政策建议[J]. 中国药房, 2017, 28(4): 433-437.
- [13] 许安标. 《药品管理法》修改的精神要义、创新与发展[J]. 行政法学研究, 2020(1): 3-16.
- [14] 朱嘉, 翁志洁, 阮秀芳, 等. 探讨新修订的《药品管理法》对药品监管工作的挑战和应对策略[J]. 中国药事, 2019, 33(12): 1335-1340.
- [15] 韩恰恰, 张秋. 我国药品上市许可持有人制度的实施情况及对策研究[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(5): 593-597.
- [16] 王德刚, 杨悦. 从《中国制造2025》探讨药品上市许可持有人制度全面实施[J]. 中国医药科学, 2020, 10(8): 291-293.

(收稿日期 2023年4月18日 编辑 李亚徽)