

药品上市许可持有人制度下药品上市后监管风险分析及监管对策研究

施绿燕, 柳涛, 朱佳娴* (上海药品审评核查中心, 上海 201203)

摘要 目的: 为提升药品上市许可持有人制度下药品上市后监管的效能, 本文提出了药品上市后各环节的监管对策, 为完善我国药品上市许可持有人制度提供参考。方法: 结合上海市试点情况, 对药品上市许可持有人制度下药品上市后生产、流通、不良反应监测与评价各环节进行风险识别和风险分析, 提出相应的监管策略。结果与结论: 在药品上市许可持有人制度下, 建议通过制定药品上市许可持有人信息上报制度, 建立持有人基础数据库和药品信息追溯体系, 在对持有人日常监管中从优化监管资源配置、明确日常监管检查重点、建立跨省监管合作的沟通和协调机制等方面, 提升对药品上市后的监管效能。

关键词: 药品上市许可持有人制度; 监管风险; 监管对策

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2019)08-0851-06

doi:10.16153/j.1002-7777.2019.08.002

Regulatory Risk Analysis and Countermeasures Study of Post-Marketing Drugs Under Marketing Authorization Holder System

Shi Lyvan, Liu Tao, Zhu Jiexian* (Shanghai Center for Drug Evaluation and Inspection, Shanghai 201203, China)

Abstract Objective: To put forward regulatory countermeasures for post-marketing drugs in order to improve the regulatory effectiveness of post-marketing drugs under marketing authorization holder system and provide references for improving the marketing authorization holder system in China. **Methods:** Based on the pilot situation in Shanghai, the risk identification and risk analysis of the production, circulation, adverse reaction monitoring and evaluation of the post-marketing drugs under the marketing authorization holder system were carried out, and corresponding regulatory countermeasures were proposed. **Results and Conclusion:** In order to improve the effectiveness of regulation of post-marketing drugs under the marketing authorization holder system, it was proposed to establish an information reporting system, a basic database of marketing authorization holders, a drug information traceability system as well as an optimization of the regulatory resources allocation, a clarification of the routine inspection key point, and an establishment of a communication and coordination mechanism of cross-provincial regulatory cooperation were also suggested.

Keywords: marketing authorization holder system; regulatory risk; regulatory countermeasure

2015年11月经全国人大常委会授权, 国务院在北京、上海、广东等10个省、直辖市率先开展

药品上市许可持有人制度 (Marketing Authorization Holder) 试点。药品上市许可持有人制度, 即药品

作者简介: 施绿燕, 学士, 药品GMP检查员、药品GSP检查员

通信作者: 朱佳娴, 硕士, 药品GMP检查员; E-mail: zhujiexian@smda.sh.cn

上市许可和生产许可相互独立,允许药物研发机构、科研人员、药品生产企业和集团公司提出药品上市许可申请,在获得药品上市许可批件后成为上市许可持有人,上市许可持有人可以将产品委托给具有相应生产许可范围的药品生产企业进行生产,可以将产品委托给具有相应经营许可范围的药品经营企业销售,但药品生命周期内的安全和质量均由药品上市许可持有人负责。

药品上市许可持有人制度在目前制药行业持续创新、研发投入不断加大的背景下能刺激研发创新,在政策层面推动产业化进程,加快创新药的上市。同时,在目前行业发展基础上,药品上市许可持有人制度有利于制药企业专业化分工,避免重复建设,降低药品生产成本,提升行业竞争能力^[1]。

目前,药品上市许可持有人试点工作已取得阶段性成果,随着药品上市许可持有人注册品种的陆续获批和上市销售,以及仿制药质量和疗效一致性评价、“4+7”城市带量采购试点的不断推进,新形势下药品上市后生产、销售、不良反应监测与评价环节的监管压力也将持续上升,但监管部门在不同环节所面临的挑战和风险还需要进一步分析,现行的药品监管体系和模式是否能契合药品上市后监管工作的要求还需要进一步探索。

本文通过对药品上市许可持有人在药品上市后的生产环节、流通环节、监测与评价环节等的监管风险进行分析,提出对持有人日常监管的对策,为建立健全药品上市许可持有人监管制度提供参考。

1 我国药品上市许可持有人制度试点省市的进展情况

根据各药品上市许可持有人制度试点省市发布的信息,上海市、广东省^[2]、江苏省^[3]、浙江省^[4]、四川省、福建省等均已有药品上市许可持有人的品种获批,已公布的获批品种涵盖了化学药品1类新药、生物制品1类新药、中药6类新药、化学药品3类和4类仿制药等注册类型,从制剂类型方面也涉及了生物制品、注射液等高风险类型。目前,获批的药品研发机构类持有人的品种多为优先审评的创新药,生产和销售模式以委托为主。此外,还有整体搬迁类、集团持有类等药品上市许可持有人形式获批,新的监管模式与目前的监管制度、监管体系和监管资源是否匹配,是药品上市许可持有人制度

下品种上市后监管环节所面临的新挑战。

2 药品上市许可持有人制度下的药品上市后监管风险分析

药品上市许可持有人品种的上市后监管环节主要包括药品生产、流通、不良反应监测与评价等,下面将结合上海市的试点情况,对不同监管环节存在的风险进行分析。

2.1 上市后药品生产环节监管风险分析

药品上市后生产环节的监管主要是对药品生产过程执行有关法律、法规及实施《药品生产质量管理规范》的情况进行监管,药品上市许可持有人选择不同的生产模式,则带来不同的监管风险。根据上海市的申报情况,药品上市许可持有人自行生产与委托生产的比例约为4:6,其中省内委托生产与跨省委托生产的比例约为2:1。

若品种由药品上市许可持有人自行生产,日常监管由持有人所在地省级药品监督管理部门负责,主要检查形式包括药品GMP跟踪检查、日常监督检查等,与现行药品生产企业监管模式基本没有差异,上市后生产环节的监管风险主要在于生产厂房设施设备生产条件的重大变更情况,试点品种处方工艺、上市批量与批准工艺的一致性情况,生产过程污染与交叉污染控制情况,生产过程中系统性偏差发生情况,生产过程质量管理体系的有效运行情况等方面。

若药品上市许可持有人进行省内委托生产,对持有人的监督检查由持有人所在地省级药品监督管理部门负责,对持有人监管的同时,也需要对药品受托生产企业开展延伸监管检查;如持有人进行多点委托生产,也需要对多个受托生产企业开展延伸监管检查。上市后生产环节的监管风险主要在于需要配备足够的监管资源保证对持有人和受托生产企业的监管效能,持有人是否有足够的能力和完善的质量保证体系来管理受托生产企业并对委托生产过程的合规性进行监督和审计,受托生产企业的质量管理体系及相应人员配备是否具备受托生产品种的工艺控制和质量控制能力等方面。

若进行跨省委托生产,对持有人监督检查由持有人所在地省级药品监督管理部门负责,也需要跨省对受托生产企业开展延伸监管检查,药品上市许可持有人进行多点委托生产的,甚至需要跨省对多个受托生产企业开展延伸监管检查,也需要不同

省(市)间的监管配合、资源共享和监管标准的统一,监管部门面临的压力大增。

由于上市后药品生产环节监管对象和监管范围的变化,监管部门面临的监管风险日益凸显。一方面,监管对象从原来的药品生产企业扩大到研发机构类、集团公司类等多种类型的持有人,且目前对于研发机构和集团类型的药品上市许可持有人,配套管理制度和监管体系还需要尽快完善。同时,监管对象从原来直接监管药品生产企业转变为监管持有人以及受托生产企业,所需的监管资源也需要尽快匹配。另一方面,监管深度从生产过程合规性扩展到委托生产或多点委托生产的管理、从药品生产企业质量体系运行情况扩展到持有人和受托生产企业两套质量体系运行情况及体系间的衔接情况。此外,由跨省委托生产带来的异地延伸监管模式还存在问题^[5]:1)监管检查资源是否能支撑延伸检查的开展;2)属地化监管模式下如何保证异地延伸监管的效能;3)目前,不同省(市)监管部门之间信息共享和联合沟通机制还不成熟,存在无法全面掌握监管对象质量信息等方面的风险。

2.2 上市后药品流通环节监管风险分析

2018年7月11日,国家药品监督管理局发布了《国家药品监督管理局关于药品上市许可持有人试点工作药品生产流通有关事宜的批复》^[6],批复内容明确了持有人可自行销售所持有的药品或委托合同生产企业或者药品经营企业销售所持有的药品,并对不同模式提出了相关要求。目前,药品上市许可持有人制度下药品流通主要有以下两种模式^[7]:1)总代理商模式,持有人委托药品流通企业或药品生产企业进行销售;2)自行销售模式,委托第三方物流配送。

自药品上市许可持有人制度试点工作开始,对于持有人在两票制中的角色一直存在争议,特别是研发机构类药品上市许可持有人主体的特殊性,持有人在工商登记、药品招标采购、税务开票等活动中都曾面临一些障碍。所以,在上市后流通领域的监管过程中,首先还需要理顺持有人的角色定位和监管要求。持有人、受托销售或配送企业、各地监管部门间仍需加强协调并达成广泛共识,如持有人能否开具药品销售发票,是否能够成为招标采购的合法主体,是否会违反“两票制”规定等等。

药品上市后流通环节涉及了供、销、存多个

过程,但鉴于流通体系涉及主体的复杂性,仓储和配送网络的地域覆盖性,对于药品上市许可持有人在流通环节的监管风险主要在于流通全过程的药品GSP规范的符合性、持有人是否具备对受托销售配送企业的审计能力、持有人是否建立了仓储和运输过程的有效监测手段和追溯体系、委托销售模式下委托协议中职责划分存在盲区导致协议执行情况达不到预期等。

同时,药品上市许可持有人作为药品安全第一责任人,对药品质量和安全性负全责,委托销售模式除了与委托生产相类似的监管风险外,还存在药品不良事件发生时,生产和流通环节的责任常常难以界定,如流通过程中发现药品质量缺陷,难以追溯和调查是哪个环节产生的影响,难免会出现互相推诿的情况,从而存在难以对实际责任人实施行政处罚的风险。

2.3 上市后药品监测与评价环节监管风险分析

上市后药品监测与评价环节主要包括监测上市后药品的不良反应情况、药品质量缺陷等情况,对药品不良事件进行分析、报告、评价与处置。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》^[8],要求省级药品监督管理部门对持有人是否具备药品不良反应监测体系、是否存在不如实上报不良反应监测等情况开展重点检查。

对于目前已获批药品上市许可品种中的创新药,尽管上市前经过了临床前研究和临床研究,但限于上述临床研究的局限性,很多产品的风险和不良反应需要在上市后的临床应用过程中才能被发现。但是,目前对于持有人来说,一方面,自身的药品上市后不良反应监测体系建立处于起步阶段,且目前行业内药物警戒相关专业人员稀缺,尤其是研发机构类持有人、集团公司类持有人总体来说经验较缺乏。另一方面,药品上市许可持有人不论自行开展或是委托开展药品不良反应监测工作,对于收集到的不良反应情况如何做出合理的评价并采取相应的措施也是上市后评价的难点,同样也是监管的重点。

对于上市后药品不良反应监测与评价环节,一方面,监管部门中具有药物警戒相关专业知识和检查能力的监管人员比较缺乏,存在在监管过程中不能对持有人上市后药品监测与评价体系做出适当

评价的风险。另一方面,在监管过程中,若监管人员不能及时获取国家药品不良反应监测系统中的不良反应信息,持有人与监管检查人员存在信息不对称的情况下,如何识别企业不如实上报的情况并进行有效的监管也是监管的风险。

3 药品上市许可持有人制度下药品上市后监管对策的建议

3.1 建立药品上市许可持有人信息上报制度

在批准品种上市之初,可要求持有人向省级药品监督管理部门上报其组织机构、质量管理体系、与受托药品生产或经营企业签订的质量协议、上市后药品监测与评价以及药品召回的管理制度等信息,以便药品监管部门了解持有人履行法律责任的能力情况,也便于在日常监管中予以核实并监督执行。对于持有人变更情况的上报机制,建议进一步明确持有人进行前置审批的变更范围,如变更持有人、变更或新增受托生产企业、变更生产工艺和处方等需要通过补充申请形式进行的变更类型。对于不需补充申请的变更类型,建议监管部门明确持有人变更备案受理范围和流程,并要求持有人在发生变更的一定期限内上报变更情况。建议参照目前药品生产企业变更备案的资料要求,持有人上报变更情况时需涵盖以下内容:1)变更总体情况说明;2)变更影响及相应的风险评估;3)如变更关键人员,须附上拟变更人员的资质证明文件;4)如变更生产环节生产和检验条件的,需说明相应的风险评估、厂房布局、验证等情况。

对于持有人定期上报机制,建议基于《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》^[9]规定,要求持有人每年度向国家药品监管部门和省级药品监管机构报告上年度持有品种的生产、销售、处方、工艺、药物警戒、质量控制措施等情况,并明确年度报告上报的时限要求。年度报告内容应对上一个年度各类变更信息、偏差管理、退货与召回、产品质量回顾、生产销售情况,生产和流通环节委托质量协议执行情况,以及上市后安全性信息等进行总结和评估分析,并说明持有品种的担保或保险购买情况。

3.2 建立药品上市许可持有人基础数据库

对于药品上市许可持有人制度下的委托生产,现行属地化监管模式的局限性在于不能有效履行对上市药品的全面监管责任,以及监管检查资源

不足且缺乏信息沟通机制可能导致监管效能不足。因此,建议建立国家层面的药品上市许可持有人基础数据库,使省级药品监管机构能查询持有人主动上报的基础信息、变更信息和年度报告,并能共享持有人所在地监管部门、受托方所在地监管部门的监管检查及处罚信息,达到信息共享、把握风险、针对性监管的目的。

建立的药品上市许可持有人基础数据库至少应包括以下内容:1)持有人和受托生产企业、销售企业的相关基础信息,如药品上市许可持有人委托生产、销售品种信息,企业主要人员信息,历史检查记录和行政处罚信息等;2)参考欧洲药品管理局(European Medicines Agency)建立监管信息数据库的形式,由各相关省级药品监管机构在该数据库中输入持有人和受托企业的相关检查信息;3)持有人信息上报系统中的相关信息,包括持有人定期上报履行有关药品生产、流通、监测与评价、药品召回等方面义务的情况;4)国家药品不良反应监测系统新的、严重的药品不良反应信息。

3.3 建立药品上市许可持有人药品信息追溯体系

2015年,国务院办公厅发布了《关于加快推进重要产品追溯体系建设的意见》(国办发[2015]95号)^[10],2016年2月国家食品药品监督管理总局《关于暂停执行2015年1号公告药品电子监管有关规定的公告》(2016年第40号)^[11]发布,我国药品电子监管码暂停执行。但鉴于我国药品流通体系的复杂性,以及流通环节的监管风险,建议参考美国FDA的处方药追溯体系,通过制定处方药标准化数码表述体系(Standardized Numerical Identification)对处方药进行识别、跟踪以及追溯^[12]。一方面,落实持有人主体责任,通过建立药品信息追溯体系确保整个活动中各个环节的可追溯性,实现药品从生产环节至流通和使用环节的闭环;另一方面,药品监管部门可利用追溯体系信息和数据,落实属地管理责任,提升监管效能。

3.4 药品上市许可持有人日常监管制度

3.4.1 优化监管资源配置

2017年10月8日,中共中央办公厅、国务院办公厅印发了《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》^[13],明确提出要建设职业化检查员队伍,形成以专职检查员为主体、兼职检查员为补充的职业化检查员队伍。在药品上市许可持

有人制度下,持有人多样性和委托形式的复杂性,对于检查员专业能力的深度和广度都提出了挑战。建议从以下几方面优化监管资源配置,保证上市后监管效能:1)尽快明确职业化检查员队伍建设框架和管理模式;2)统筹监管检查队伍资源,建议补充一批精通特定技术领域的专家学者作为专家型监管人员;3)完善监管人员培训以及能力评价体系,适应药品上市许可持有人制度下的监管要求,提升监管检查水平^[14-15]。

3.4.2 明确药品上市许可持有人日常监管检查重点

在上市后环节的日常监管过程中,建议明确监管检查的重点,重点审核持有人是否能有效履行责任和义务,如检查持有人质量管理、风险控制、持续研究、责任赔偿的能力,建议检查要点包括:

1)持有人是否具备有资质的人员及管理团队:持有人是否配备足够数量和有能力的质量、生产、药物警戒等专业人员,以满足持有人履行药品上市后质量管理及风险监测的要求,并对受托方进行有效的监督和管理;关键人员(如药品上市许可持有人、质量管理负责人/质量负责人、药物安全负责人)是否符合相应的资质要求,持有人是否对人员进行持续的法律法规培训;关键的质量管理部门和药物安全部门职责是否清晰,是否能有效独立运行,是否存在落实持有人主体责任的真空地带以及执行全生命周期质量管理的盲区。

2)持有人是否已建立与品种相适应的完整生命周期质量保证体系,该体系的建立应至少涵盖产品研发、临床、上市后生产、流通、监测与评价等方面,检查质量保证体系是否能有效对接和管控受托生产和销售企业。建议关注持有人质量管理体系包含内容是否完整,如是否包含对受托生产、销售商的监督机制和人员管理制度;关注持有人对受托生产企业进行多品种共线生产的风险评估及对防止污染制定的控制措施;同时,关注持有人是否按照规定的要求制定了药品上市许可持有人质量协议,质量协议的内容应包含但不仅限于以下基本内容:持有方和受托方的责任与义务,药品上市许可持有人的目的和范围、质量和法规符合性、偏差管理与变更控制、争议的解决。

3)持有人是否已建立药品安全体系,该体系能否有效监测药品上市后安全,如不良反应监测与报告的流程及实施情况、药品全生命周期中各环节

的风险防控文件和制度、药品上市后再评价的规定及实施情况、应急处置制度的建立等。建议关注持有人药物安全体系的可执行性和有效性,以及建立的不良反应监测制度和应急处置制度是否具有可操作性等。同时,关注持有人是否按照《关于药品上市许可持有人直接报告不良反应事宜的公告》《药品上市许可持有人不良反应监测年度报告撰写规范(试行)》,定期上报相关报告。

4)持有人是否建立了侵权赔偿保障措施,如与担保人签订的担保协议或者与保险机构签订的保险合同等,关注持有人与担保人签订的担保协议或者与保险机构签订的保险合同是否与药品上市许可持有人相关品种的药物安全风险相适应,关注产品责任险的保额合理性及担保人的担保能力等。

3.4.3 建议推广属地监管+延伸监管模式

目前,药品监管采用以省级行政辖区为单位进行属地监管的模式,强调省级行政辖区各负其责,但开展药品上市许可持有人制度试点工作后,药品的生产和流通方式变得更为复杂,前文对药品上市许可持有人在上市后药品生产环节、流通环节、不良反应监测与评价环节等的监管风险分析也已阐明,单纯的属地监管模式已不能满足药品上市许可持有人制度下新的监管形势。药品上市许可持有人制度下,制药行业创新驱动和集约化发展的趋势将进一步打破行政区划的限制,从而监管部门也需要通过跨行政区的联络与合作才能实现监管效能的提升。

2018年5月,上海联合江苏省和浙江省共同签署了《长三角药品检查区域协作备忘录》,对药品上市许可持有人制度跨省委托情形下的跨省监管协作进行了探索和尝试。《长三角药品检查区域协作备忘录》确定三方合作的范围为药品GMP认证检查、委托生产现场检查,以及对药品上市许可持有人跨省委托监管开展的延伸检查,并明确派出的检查员应为三方经国家药品监管部门聘任的药品GMP检查员。长三角区域备忘录的实施,构建完善了“信息互通、监管互认、执法互助、人员互派”的药品监管区域协作体系。

建议国家层面全面推广长三角跨省监管模式,建立各省(直辖市)监管合作的沟通和协调机制,明确监管信息分享的途径和时限,明确药品上市许可持有人跨省委托生产品种出现重大风险时相

互通报的途径和时限,明确联合检查或调查的协调机制,切实有效地实现跨省监管合作,达成信息互换、协调统一,充分发挥延伸监管链条的积极作用。在实施时,应注意指定专门处室或专人负责跨省监管合作的具体工作,在组织上保障跨省监管合作的落实。

在此模式下,药品上市许可持有人和跨省受托企业日常监管仍以属地监管为主,建议在以下情形需以品种为主线开展跨省监管合作,突出对“关键少数”的监督管理:1) 批准前现场检查;2) 药品不良反应监测提示可能存在质量安全风险的;3) 投诉举报或者其他来源的线索表明可能存在质量安全风险的;4) 涉嫌违反GxP规范的各类情形;5) 其他提示风险需要开展检查的情形。

参考文献:

- [1] 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, (3): 330-332.
- [2] 广东省药品监督管理局. 广东省局落实“十三五”药品安全规范化任务2018年度工作计划实施情况监测报告[EB/OL]. (2018-12-28) [2019-06-20]. <http://www.gdda.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/gddaxxgk/1.3.1/201902/363173.htm>.
- [3] 江苏省人民政府. 深化药品器械审评审批制度改革鼓励创新工作新闻发布会[EB/OL]. (2018-10-11) [2019-06-20]. http://www.js.gov.cn/art/2018/10/11/art_46548_127.html.
- [4] 浙江省药品监督管理局. 浙江省3家药物研究机构获批药品上市许可持有人[EB/OL]. (2019-02-02) [2019-06-20]. <http://zw.zjfd.gov.cn/info!detail.do?id=62038>.
- [5] 颀孙燕. 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] 国家药品监督管理局. 国家药品监督管理局关于药品上市许可持有人试点工作药品生产流通有关事宜的批复[EB/OL]. (2018-07-11) [2019-05-17]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2196/329612.html>.
- [7] 黄薇薇, 谭云, 华佳. 药品上市许可持有人与流通企业的质量职责[J]. 上海医药, 2017, 38(15): 58-60, 94.
- [8] 国家药品监督管理局. 卫生部令第81号 药品不良反应报告和监测管理办法 [EB/OL]. (2011-05-04) [2019-05-17]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2174/300642.html>.
- [9] 国家药品监督管理局. 2018年第66号 国家药品监督管理局关于药品上市许可持有人直接报告不良反应事宜的公告[EB/OL]. (2018-09-29) [2019-05-30]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/331214.html>.
- [10] 国务院办公厅. 国办发〔2015〕95号 关于加快推进重要产品追溯体系建设的意见[EB/OL]. (2015-12-30) [2019-06-12]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2016-01/12/content_10584.htm.
- [11] 国家食品药品监督管理总局. 2016年第40号 关于暂停执行2015年1号公告药品电子监管有关规定的公告[EB/OL]. (2016-02-20) [2019-06-12]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2168/329364.html>.
- [12] 沈静远, 梁毅. 药品供应链安全框架下的国内外药品追溯体系研究[J]. 中国药事, 2017, 31(11): 1263-1269.
- [13] 中共中央办公厅, 国务院办公厅. 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[EB/OL]. (2017-10-08) [2019-06-12]. http://www.gov.cn/xinwen/2017-10/08/content_5230105.htm.
- [14] 房军, 陈慧, 元延芳, 等. 关于加强药品检查员队伍建设的思考[J]. 中国药学杂志, 2019, 54(4): 338-342.
- [15] 王含贞, 张秋. 国外药品GMP检查员管理体系对我国药品检查员队伍专职化的启示[J]. 中国药事, 2019, 33(4): 375-379.

(收稿日期 2019年5月14日 编辑 王雅雯)