

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

朱嘉¹, 翁志洁¹, 阮秀芳², 张清^{2*} (1. 上海市药品审评核查中心, 上海 201203; 2. 上海市药品监督管理局, 上海 200233)

摘要 目的: 新修订的《药品管理法》引入了国际通行的药品监管理念并吸纳了近几年来药品审评审批制度改革的成果, 这些新变化给药品监管工作带来了新的挑战。本文旨在通过对新变化中出现的典型问题进行分析, 提出可行的应对举措和建议, 推动药品监管模式创新。方法: 针对目前药品监管中的实际问题和预期风险, 将新修订的《药品管理法》中的新变化、新要求与 ICH 相应指导原则中的相关理念、技术要求进行对照分析, 并结合上海市药品审评审批改革中积累的相关试点经验进行探讨。结果与结论: 药品监管部门以药品上市许可持有人制度为切入点, 探索建立以品种为主线的全链条监管新模式, 落实新修订《药品管理法》中的监管要求, 实现对药品的全生命周期监管。

关键词: 药品管理法; ICH 指导原则; 药品上市许可持有人制度; 药品全生命周期监管

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2019)12-1335-06

doi:10.16153/j.1002-7777.2019.12.001

Discussion on Challenges and Countermeasures of Newly Revised *Drug Administration Law* to Drug Regulation

Zhu Jia¹, Weng Zhijie¹, Ruan Xiufang², Zhang Qing^{2*} (1. Shanghai Center for Drug Evaluation and Inspection, Shanghai 201203, China; 2. Shanghai Medical Product Administration, Shanghai 200233, China)

Abstract Objective: The newly revised *Drug Administration Law* has introduced the internationally accepted concept of drug regulation and incorporated the results of the reform of the drug review and approval system in recent years, which have brought new problems and challenges to drug regulation. The purpose of this paper is to analyze the typical problems emerging from the new changes, put forward feasible measures and suggestions, and provide practical countermeasures for the mechanism innovation of drug regulation. **Methods:** In view of the actual problems and expected risks in the current drug regulation, the new changes and new requirements in the newly revised *Drug Administration Law* are compared with the relevant concepts and technical requirements in the corresponding ICH guidelines, and the relevant pilot experience accumulated in the reform of drug review and approval in Shanghai is discussed. **Results and Conclusion:** The drug regulatory department takes Market Authorization Holder (MAH) as the starting point, explores the establishment of a new mechanism of whole-chain supervision with drug product, implements the regulatory requirements in the newly revised *Drug Administration Law*, and realizes the overall supervision of drug products.

Keywords: *the Drug Administration Law*; ICH guidelines; Market Authorization Holder (MAH); drug lifecycle regulation

《中华人民共和国药品管理法》(以下简称《药品管理法》)于1984年制定,2001年进行了第一次全面修订。2015年以来,我国药品产业快速发展,创新创业方兴未艾,药品审评审批制度改革持续深化,药品安全监管持续加强,药品监管国际化步伐持续加快,2001年版《药品管理法》中部分条款与当前新形势的要求存在一定的差距。在社会各界的热切期盼下,2019年8月26日,经十三届全国人大常委会第十二次会议表决通过了新修订的《药品管理法》。此次修订有很多突破和亮点。第一,认真贯彻落实习近平总书记有关药品安全“四个最严”的要求,以最严谨的标准、最严格的监管、最严厉的处罚、最严肃的问责,全面完善药品监管各项制度。第二,将近年来我国药品审批制度改革、药品监管创新的经验,通过法律形式固定化。第三,充分借鉴了国际社会在药品监管方面的先进经验,特别是ICH相关指导原则的理念和做法,加强药品全生命周期的监管,强化药品监管方式方法的创新。

新修订的《药品管理法》带来的诸多变革给相应领域的药品监管工作,包括省级药品监督管理部门的工作带来了新的挑战。本文将结合ICH指导原则相关理念和上海市在药品审评审批改革探索中积累的实践经验,从药品上市许可持有人制度的确立、药品全生命周期监管模式的实施、药品上市后不良反应监测的强化三个方面,对本次《药品管理法》修订后药品监管领域的模式创新进行探讨。

1 药品上市许可持有人制度的确立

修订前的《药品管理法》规定,药品生产企业在取得药品批准文号后,方可生产该药品,药品批准文号的持有主体被限定为药品生产企业。修订后,药品上市许可持有人(以下简称持有人)作为药品注册证书的持有者,可以自行生产药品,也可以委托其他药品生产企业生产。持有人制度的确立,一方面充分吸纳了ICH Q10中相关理念,以品种为主线将药品生命周期的各个环节纳入持有人建立的统一的药品质量保证体系中。另一方面,持有人的法律定义与美国联邦食品药品化妆品法(FDC & A)中的“Applicant”和欧盟法规EC/726/2004

和指令2004/27/EC中的“Marketing Authorization Holder, MAH”实现了概念上和内涵上的统一^[1-2]。因此,持有人制度是新修订的《药品管理法》中一大亮点,也是我国的药品管理法律与国际接轨的重要标志^[3]。

上海的药品监管部门自2012年7月起就启动了药品上市许可持有人制度相关课题研究。2015年11月,上海市作为首批十个省市之一,经全国人大常委会授权开展药品上市许可持有人制度试点。上海市在试点工作中形成了一整套可复制、可推广的制度,并涌现出了一批成功的典型案例,相关制度和案例均已上报国家药品监管部门,这些实践经验为新修订的《药品管理法》中持有人制度的正式落地提供了有力的支持,具体分述如下。

1.1 药品上市许可持有人制度带来的监管新挑战

药品上市许可持有人制度主要的突破点有两个:第一,允许药物研发机构提出药品上市许可申请并获得药品上市许可批件;第二,允许持有人委托其他有资质企业进行生产、销售及药物警戒。由此可能引发的风险主要有几个方面:第一,由药物研发机构作为持有人时,其对药品生产、销售质量管控及药物警戒等缺乏相应的理念和经验,缺乏质量管理能力;同时,研发型持有人通常企业规模较小,缺乏责任承担能力。第二,在委托生产、销售过程中,可能因甲乙双方相互职责不明,措施不力,造成质量管理脱节^[4]。第三,对药物研发机构开展全生命周期监管,缺乏现成的配套监管制度;成为药品持有人与开办药品生产企业相比门槛较低,持有人制度实施之后监管对象及监管任务必将大幅增加;现有以场所为主的监管模式需要调整为以品种为主线的监管,对跨省委托的延伸监管将成为常态,以上这些新要求都给监管部门带来很大压力。此外,修订后的《药品管理法》依然保留了无《药品生产许可证》不得生产药品的条款,《药品生产监督管理办法》(修订草案征求意见稿)中也明确:持有人不具备实际生产场地的,应当与符合条件的药品生产企业签订委托协议和质量协议,申请《药品生产许可证》;对不具备生产条件的,在《药品生产许可证》开办条件中予以限制。不具

备生产条件的持有人通常是指研发机构或研发型企业作为药品上市许可持有人（以下简称研发持有人），这一《药品生产许可证》适用范围的突破和适用对象的外延也给省级药品监督管理部门的药品监管带来了挑战^[5]。

1.2 省级药品监督管理部门应对挑战的新策略

针对以上药品上市许可持有人制度对药品监管带来的新挑战，上海市的药品监管部门采取了针对性的应对策略。第一，研究制定质量协议签署的相关指南，组织制定了委托生产、销售、药物警戒质量协议撰写指南，明确委托双方职责，确保药品相关法律法规要求得到有效落实；第二，研究推行商业责任险加风险保障资金的综合风险救济模式，组织相关保险公司、制药企业和创新研发机构一同研究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在内的一揽子商业责任险方案，并且由政府出资设立专项风险保障资金，提供先行风险救济保障和保费补贴；第三，研究推进跨省协同监管机制，上海市牵头江苏省、浙江省的药品监管部门共同制定并实施了《江浙沪药品上市许可持有人制度跨省监管规定》，明确了省际合作的合作机制和职责分工，并签订了三省市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，监管能力共同提升^[6]。第四，研究制定了向研发持有人核发《药品生产许可证》的试点方案。鉴于研发持有人的开创性和独特性，省级药品监督管理部门如何向这类持有人发放《药品生产许可证》也是贯彻新《药品管理法》中上市许可持有人制度一个现实问题和重要抓手。针对这一典型问题，上海市的药品监管部门专门研究制定了试点方案，并上报国家药品监管部门。方案除了要求申请人具备与所持有药品研制相适应的设施设备、组织机构、人员、管理制度等基本条件之外，强调申请人需独立设置质量保证部门和药物安全部门并建立相应的管理制度，还需提供与所持有药品相适应的保险合同或购买保险承诺书。对于涉及跨省委托生产的情形，申请人还需经受托生产企业所在地省级药品监管部门审核同意。对《药品生产许可证》申请进行审查的过程中，不仅要持有人进行现场检查，必要时还要对委托生产企业进行延伸检查；发放《药品生产许可证》后，按照国家和上海市的相关要求对研发持有人实施日常监管。

此外，将向研发持有人发放的《药品生产许可证》与一般的许可证进行明确区分，给予单独的分类码标注并分别在正本和副本中注明持有人和受托生产企业的注册地址、生产地址、生产范围等相关信息。

通过以上措施的持续深入推进，有效地应对了持有人制度带来的新挑战。持有人制度试点在上海取得了显著效果，试点实施以来一大批新药好药通过这一制度成功上市，包括全国首个研发机构作为持有人的孟鲁司特钠咀嚼片、我国自主研发的靶向抗肿瘤1类创新药呋喹替尼胶囊、我国首个国产PD-1抗体药物特瑞普利单抗注射液、治疗阿尔茨海默病创新药甘露特钠胶囊等，有效激发了上海药物创新研发要素集聚的优势，挣脱了环境和土地资源限制，推动了生物医药产业的高质量发展。

2 药品全生命周期监管模式的实施

目前药品监管的GXP体系虽已覆盖了药品研发、生产、流通等多个环节，但主要针对的是特定的机构或单位，与产品为主线的理念有所差别，未能体现全链条的理念。以省级药品监督管理部门为例，药品注册和药品监管分为两条线，以药品上市为分界点各司其职。这一监管模式对于药品全生命周期而言存在监管的间隙。新修订的《药品管理法》确立了药品上市许可持有人的概念，持有人作为贯穿药品全生命周期的责任人，将药品研制、生产、经营、使用等环节串联起来，全过程依法承担责任，因此，对药品的全生命周期监管也就提出了新的要求。

2.1 新修订《药品管理法》关于药品全生命周期监管模式的新要求

2.1.1 改变对研究机构的监管方式

《药品管理法》修订前，监管部门通过开展药品注册现场检查对药品的药学研究、临床前研究和临床试验研究等环节进行基于品种注册的研究监管^[7]；此外，通过依照《药物非临床研究质量管理规范》（简称GLP）、《药物临床试验管理规范》（简称GCP）对从事药物非临床研究和药物临床试验的机构进行逐一认证并定期复核，对研究机构的质量体系定期进行评估和监督^[8]。《药品管理法》修订后，药物临床试验机构实行备案管理，对非临床安全性评价研究机构、药物临床试验机构的监管从认证检查等事前许可的方式向日常监管等事中事

后监管的方式进行转变。《药品注册管理办法》（征求意见稿）中进一步明确，研究机构的日常监管将由省级药品监督管理部门负责。

2.1.2 建立基于风险的监管新模式

ICH Q9中明确了以风险为基础的质量管理模式，除了对企业内部管理具有指导价值，也对药品监管部门的监管活动，特别是事中事后监管活动提供了很好的思路^[9-10]。ICH Q9中风险评估、风险控制、风险通报和风险回顾等风险管理的理念和措施在新修订的《药品管理法》中都有相应的体现。新修订的《药品管理法》明确了机构药品安全信用档案要记录许可颁发、日常监督检查结果、违法行为查处等情况。对于档案中的相关内容，特别是与药品质量安全风险相关的信息要及时通报，依法向社会公布、更新。对于档案中有不良记录的企业采取必要的风险控制措施，如增加监督检查频次、按照国家规定实施联合惩戒等。此外，新修订的《药品管理法》规定持有人应当建立年度报告制度，持有人每年将药品生产销售、上市后研究、风险管理等情况按照规定向省级药品监督管理部门报告，充分体现了风险回顾的理念。

2.1.3 加强事中事后监管

新修订的《药品管理法》一个引人关注的变化在于取消了药品GMP/GSP认证许可事项，取消认证并不意味着取消GMP/GSP的规范要求，原先认证检查的相关内容将与许可证检查相结合。同时，药品监管工作重点由事前许可向事中事后监管转变，要求省级药品监督管理部门建立新的事中事后监管模式，提升监管强度和效率：第一，加大日常监督力度，按照相关质量规范要求开展现场检查；第二，建立健全机构药品安全信用档案，按照档案进行分类分级监管；并将档案依法向社会公布并实时更新，引入社会共治；第三，公布联系方式接受投诉、举报，根据相关内容开展有因检查；第四，加强药品监督抽检；第五，加强不良反应监测力度，对监测中发现的异常风险信号、聚集性信号及时组织处置。

此外，新修订《药品管理法》中明确要建立药品职业化、专业化检查员队伍，为履行新修订《药品管理法》和配套法规中赋予的监管职责，省级药品监督管理部门建立一支职业化、专业化药品检查员队伍也是药品监管新形势的必然要求^[11]。

2.1.4 逐步建立药品质量追溯体系

为实现药品全生命周期的监管，药品质量追溯体系的建立是重要的基础工作。国家药品监管部门于2018年10月31日出台了《国家药监局关于药品信息化追溯体系建设的指导意见》（国药监药管〔2018〕35号）^[12]，要求药品上市许可持有人、生产企业、经营企业、使用单位通过信息化手段建立药品追溯系统，及时准确记录、保存药品追溯数据，形成互联互通药品追溯数据链，实现药品生产、流通和使用全过程来源可查、去向可追。2019年4月19日，国家药品监管部门已发布了《药品信息化追溯体系建设导则》《药品追溯码编码要求》两项信息化标准^[13]。此外，要求各省级药品监督管理部门制定实施规划，并按药品剂型、类别分步推进药品信息化追溯体系建设。疫苗、麻醉药品、精神药品、药品类易制毒化学品、血液制品等重点产品率先纳入，基本药物、医保报销药物等消费者普遍关注的产品尽快纳入，其他药品逐步纳入。

2.2 省级药品监督管理部门应对新要求的新探索

2.2.1 试行临床试验研究机构日常监管新模式

在研究机构的日常监管方面，上海市药品监管部门进行了新模式探索，研究制定了《上海市药物临床试验机构分类管理指南（试行）》，对临床试验机构和研究者的研究经验、风险管控能力等实施分类评价，并基于风险评估设定日常监管的检查频次。同时，将省级药品监督管理部门的日常监督检查与国家药品监管部门药物临床试验数据核查相结合，及时对国家药品监管部门检查发现的问题进行跟踪检查，在对区域内的药物临床试验机构实现全覆盖监管的同时，使监管更具有针对性。此外，推动建立了上海市药学会药物临床研究专业委员会、上海市药理学学会药物临床试验专业委员会等行业协会和临床试验质量控制平台，并依托本市质控平台开展专题培训，以及学术研讨和第三方稽查，不断提升临床试验水平和能力。

2.2.2 以品种为主线全链条监管的理念调整部门设置

根据持有人制度的新特点，上海市药品监督管理局在监管部门设置上进行新的尝试，在直属单位上海药品审评核查中心单独设立了生物制品部和中药民族药（医院制剂）部，将审评员、GMP检查员和GSP检查员编制在同一个部门中，实现了药品

研发、生产和流通的全链条监管模式^[14]。药品注册相关的具体品种信息与药品监管中的药品生产企业、药品经营企业信息实现了共享共通。在条件具备的情况下,注册生产现场检查 and 监管现场检查可以合并进行,节约了被检查单位的时间,优化了检查员资源的配制和使用,提高行政效率,取得了良好的效果。

3 药品上市后不良反应监测的强化

3.1 现有不良反应监测系统的风险和不足

ICH 指导原则专门为药物警戒 (Pharmacovigilance) 设置了单独的E2章节,对临床安全性数据管理、快速报告的定义和标准、个别安全报告 (ICSR) 数据规范、药物警戒计划和研发期间安全性报告更新等方面进行了规范要求^[15]。目前,我国药品不良反应的信息化系统还不完善,严重不良反应的即时报送还采用信件、传真等比较原始的手段进行,严重不良事件的快速报告离ICH E2的相关标准和要求还有一定差距,缺少安全性报告电子递交的法规要求,尚未建立符合ICH要求的电子递交平台^[16-17]。此外,国家层面和省级层面的数据共享是高效监管的重要基础,目前还未能全面实现相关信息的互通和共享。

3.2 修订后《药品管理法》对不良反应监测的新要求

新修订的《药品管理法》中首次明确了持有人应当开展药品上市后不良反应监测,主动收集、跟踪分析药品不良反应信息,对已识别风险的药品及时采取风险控制措施。药品生产企业、药品经营企业和医疗机构也有经常考察本单位药品的质量、疗效和临床反应的责任,发现可能与用药有关的严重不良反应时,有及时向省级药品监督管理部门和卫生健康主管部门报告的责任。此次修订还首次明确,相关主体未按要求执行药品上市后不良反应监测相关规定的,将追究相应的法律责任。国务院或省级药品监督管理部门对药品不良反应有监管职责,已确认发生严重不良反应的药品,可以采取停止生产、销售、使用的紧急控制措施,并应当在规定期限内组织鉴定并进行行政处理。

3.3 省级药品监督管理部门应对新要求的新措施

新修订的《药品管理法》明确鼓励药物创新,创新药与仿制药相比,临床试验期间和上市后的药品不良反应具有更大的不确定性和风险性,对

药品不良反应的监测和严重不良反应的处置提出了更高的要求。此外,国家药品集中采购试点之后,集采中标品种的集中度和使用量大幅上升,给不良反应监测带来了更大的压力。药品监管工作也要从机制上和模式上进行有针对性的强化和提升,才能有效确保广大人民群众的用药安全,及时阻止药害事件的发生。

针对以上新形势和新问题,上海市药品监管部门在不良反应监测和处置方面采取了一系列措施。第一,加强对创新药和“4+7”带量采购品种的监测,制定创新药、药品集中采购和使用试点期间中标药品不良反应监测方案,对已批准的创新药品种和带量采购品种开展跟踪监测,及时处置带量采购中选品种聚集性信号。第二,与重点医院共同开展课题研究,深入了解创新药和带量采购中标药品的真实世界不良反应情况。第三,积极构建基于医疗大数据的创新药、带量采购等重点品种监测及信息管理系统,通过信息化手段加强监测。第四,开展医疗机构麻醉药品和精神药品使用监测与分析研究,研究相关品种使用的特征和变化规律,更好地服务于普通人群药品合理使用和进行麻精药品监测,为监管工作提供基础数据和决策依据。

4 结语

新修订的《药品管理法》要求充分引入国际先进理念,积极转变、逐步完善现有药品监管模式。上海市药品监管部门以推行药品上市许可持有人制度为切入点,开展药品检查的跨省协作,探索以品种为主线的全链条监管新模式,为贯彻新修订的《药品管理法》,加强药品全生命周期的监管,创新药品监管方式提供了值得借鉴的可行性方案和实践案例。新修订《药品管理法》正式实施以后,药品管理的新理念、新模式将在实践中逐步认识、不断检验、臻于完善。药品监管部门将直面挑战,勇于探索,科学监管,为人民群众用上好药新药不懈努力,守护公众生命安全和健康。

参考文献:

- [1] Nuala C, Kevin O D, Anne G. Enabling ICH Q10 Implementation--Part 1. Striving for Excellence by Embracing ICH Q8 and ICH Q9[J]. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, 2013;doi 10.5731/pdajpst.2013.00940.

- [2] 王明娟, 胡晓茹, 戴忠, 等. 新型的药品质量管理理念“质量源于设计”[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(8): 948-954.
- [3] 杨悦, 李晓宇, 刘靖杰, 等. 基于药品管理法修订的药品上市许可制度设计研究[J]. 中国药学杂志, 2015, 50(17): 1558-1562.
- [4] 翟铁伟. 药品上市许可持有人制度下的供应商质量审计探讨[J]. 中国药业, 2019, 28(19): 10-13.
- [5] 朱佳娴, 施绿燕, 俞佳宁, 等. 不同类型药品上市许可持有人特点及监管重点分析[J]. 上海医药, 2019, 40(15): 64-67.
- [6] 施绿燕, 柳涛, 朱佳娴. 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[J]. 中国药事, 2019, 33(8): 851-856.
- [7] 高荣, 宁靖, 王安娜, 等. 从药物临床试验数据核查看药物临床试验机构的职责履行情况[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(20): 2518-2523.
- [8] 余珊珊, 李正奇. GLP认证现场检查常见问题简析[J]. 药物评价研究, 2014, 37(4): 295-299.
- [9] Stocker E, Becker K, Hate S, et al. Application of ICH Q9 Quality Risk Management Tools for Advanced Development of Hot Melt Coated Multiparticulate Systems [J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2016: doi 10.1016/j.xphs.2016.09.025.
- [10] 陈震, 杨建红, 韩鹏, 等. 我国实施ICH Q系列技术指导原则的策略研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(4): 981-988.
- [11] 俞佳宁, 柳涛, 韦欣. 药品GMP检查员分级管理制度下培训方式的探索与实践[J]. 上海医药, 2018, 39(11): 75-78.
- [12] 国家药品监督管理局. 国药监药管〔2018〕35号 国家药监局关于药品信息化追溯体系建设的指导意见[S]. 2018.
- [13] 国家药品监督管理局. 2019年第32号 关于发布《药品信息化追溯体系建设导则》《药品追溯码编码要求》两项信息化标准的公告[S]. 2019.
- [14] 曹萌, 李建平. 基于品种的监管信息管理系统探索[J]. 中国新药与临床杂志, 2019, 38(4): 210-214.
- [15] 陈震, 胡蓓, 杨建红, 等. 我国实施ICH E系列技术指导原则的策略研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(9): 2455-2460.
- [16] 侯永芳, 董铎, 熊玮仪, 等. 个例安全性报告E2B规范的发展[J]. 中国药物警戒, 2018, 15(3): 144-146.
- [17] 袁丽, 杨悦. ICH E2C(R2)定期风险-效益评估报告指导原则简介及启示[J]. 中国药物警戒, 2013, 10(11): 650-654.

(收稿日期 2019年11月19日 编辑 王雅雯)