

药品上市许可持有人制度下中药饮片委托生产的可行性分析及建议

钱利武, 金斌* (安徽省药品审评查验中心, 合肥 230051)

摘要 目的: 分析在实施药品上市许可持有人制度下开展中药饮片委托生产的可行性。方法: 结合我国现有的药品委托生产相关法律法规, 对推行中药饮片委托生产的益处和存在的风险进行分析评估。结果与结论: 在风险管控的前提下, 中药饮片委托生产有助于优化生产资源配置, 降低企业生产和管理成本, 改进企业现有的质量管理工作, 促进饮片行业的健康有序发展。

关键词: 药品上市许可持有人; 中药饮片; 委托生产

中图分类号: R954 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2020)11-1314-06

doi:10.16153/j.1002-7777.2020.11.010

Feasibility Analysis and Suggestions on the Contract Manufacturing of Chinese Herbal Decoction Pieces Under the System of Marketing Authorization Holder

Qian Liwu, Jin Bin* (Anhui Center for Drug Evaluation & Inspection, Hefei 230051, China)

Abstract Objective: To analyze the feasibility of contract manufacturing of Chinese herbal decoction pieces under the system of marketing authorization holder. **Methods:** Based on the existing laws and regulations related to contract manufacturing in China, the advantages and risks of implementing contract manufacturing of Chinese herbal decoction pieces were analyzed and evaluated. **Results and Conclusion:** Under the premise of risk management and control, the contract manufacturing of Chinese herbal decoction pieces is helpful for enterprises to optimize the allocation of production resources, reduce the production and management costs, improve the quality management, and promote the healthy and orderly development of Chinese herbal decoction pieces industry as well.

Keywords: marketing authorization holder; Chinese herbal decoction pieces; contract manufacturing

2019年12月1日起施行的新版《药品管理法》明确规定, 国家对药品管理实行药品上市许可持有人(MAH)制度, 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^[1]。表明在经过10个省3年多时间的试点, MAH制度正式以法律的形式确立下来。MAH制度既有助于落实药品全生命周期的主体责任, 又有利于激发市场活力, 优化制药行业资源配置。

MAH可以自行生产药品, 也可以委托药品生产企业生产, 但血液制品、麻醉药品、精神药品、医疗毒性药品、药品类易制毒化学品不得委托生产, 另有规定的除外。中药饮片是药材经过炮制后可直接用于中医临床或制剂生产使用的处方药品^[2], 在中药行业甚至整个药品行业都占有重要的位置。从委托生产的角度可以将中药饮片分成三类: 一是按照医疗用毒性药品管理的28种中药材(中药饮

作者简介: 钱利武, 副研究员; 研究方向: 药品质量检查; E-mail: qianlw@163.com

通信作者: 金斌, 主任药师; 研究方向: 药品质量检查; E-mail: jinbinacec@163.com

片)；二是实施批准文号管理的中药饮片；三是大量的未实施批准文号管理的中药饮片。根据《药品管理法》第三十二条规定，第一类按照医疗用毒性药品管理不得委托生产，第二类实施文号管理的中药饮片经批准后按照相关要求开展委托生产。本文讨论的委托生产是针对未实施审批管理的中药饮片，这类中药饮片种类最多，与现行的药品委托生产相关规定存在冲突，限制了此类饮片委托生产的开展。本文通过对我国药品委托生产相关法律法规的梳理，对推行中药饮片委托生产存在的可行性进行分析，旨在为创新中药饮片监管方式，促进饮片行业健康发展提供参考。

1 药品委托生产相关规定

1.1 法律法规

委托生产药品，是指持有药品证明文件的委托方委托其他药品生产企业进行药品生产的行为。委托生产起源于20世纪70年代的美国，由电子和轻工业等逐渐应用到医药行业^[3]。为适应对外开放和产业发展需要，我国的药品委托生产起步于1999年，原国家药品监督管理局出台了《关于药品异地生产和委托加工有关规定的通知》(以下简称《通知》)，《通知》对药品委托加工做出了十六条暂行规定，其中所指的“药品委托加工”即是药品委托生产，药品异地生产和委托加工必须经国家药品监督管理局审批。2001年，委托生产药品首次被写进新修订的《药品管理法》。为配合《药品管理法》的实施，2002年出台的《药品管理法实施条例》明确药品委托生产的受托方条件，必须是持有与其受托生产的药品相适应的GMP认证证书的药品生产企业。2004年《药品生产监督管理办法》(以下简称《办法》)以单独的章节对药品委托生产的管理做出了具体的规定。2014年《药品委托生产监督管理规定》(以下简称《规定》)是国家药品监督管理部门出台的首个针对药品委托生产的规范性文件，该《规定》强调了药品委托生产的原则，是对现有药品生产的补充，是解决市场供应不足，满足临床用药需求的暂时性措施，只有在因技术改造暂不具备生产条件和能力或产能不足暂不能保障市场供应的情况下，药品生产企业方可申请委托生产。同时，对委托方的条件、责任、委托生产合同、质量协议、产品包装等内容进行了详细规定。

1.2 地方性文件

2019年7月，河北省药品监督管理局出台了《关于支持医药产业高质量发展的若干政策措施》，鼓励中药饮片生产企业发展优势饮片生产品种，提高工艺成熟度和产品质量，对部分煅制类、制炭类、发酵类等生产量和销售量小，生产工艺复杂，生产过程技术水平要求高，生产成本高的中药饮片品种，允许委托生产^[4]。2020年3月安徽省药品监督管理局出台了关于印发《服务安徽省药品医疗器械产业高质量发展的若干措施》的通知，要求创新中药材和中药饮片管理，开展净制、切制中药饮片委托生产试点工作^[5]。

1.3 委托生产药品种类限制

《通知》中规定原料药、血液制品、菌疫苗制品不允许异地生产和委托加工；特殊药品的异地生产和委托加工按国家有关规定办理。《办法》中明确疫苗制品、血液制品以及原国家食品药品监督管理局规定的其他药品不得委托生产。麻醉药品、精神药品、医疗用毒性药品、放射性药品、药品类易制毒化学品的委托生产按照有关法律法规规定办理。《规定》中强调麻醉药品、精神药品、药品类易制毒化学品及其复方制剂、医疗用毒性药品、生物制品、多组分生化药品、中药注射剂和原料药不得委托生产。与《通知》和《办法》相比，《规定》加大了禁止委托生产药品的类别，但上述三个文件中，均未明确将中药饮片列入不得委托生产的药品范畴。

2 推行中药饮片委托生产的可行性分析

中药饮片产业在我国有数千年的历史，但实施规范化生产的时间很短，依据国家药品监督管理局《关于推进中药饮片等类别药品监督实施GMP工作的通知》要求，中药饮片企业在2008年1月起必须在符合GMP的条件下生产，至今仅有十余年的时间。目前，我国的中药饮片生产企业约有2000余家，大多以家庭小作坊、小企业为主，资料显示，中药饮片在医药行业中主营业务收入占比近年来虽呈增长趋势，但所占整体收入比例和利润率均很低，在10%以下^[6]。目前，中药饮片生产企业面临的是生产的品种多、批次多、每批次产量小、检验任务重、人手少等问题。通过推行中药饮片委托生产，可以在一定程度上解决饮片生产企业长期面临的难题，是创新中药饮片监管、提升中药饮片质量的一种有

益探索。

2.1 推行中药饮片委托生产的必要性

2.1.1 是市场需求的结果

大多数的饮片生产企业融生产和销售于一体,企业生产的产品一部分销售给经营公司,另一部分直接销售给医疗机构、制剂生产企业,其中医疗机构是重要销售渠道。医疗机构因配伍使用需要,常年使用的饮片品种约在500~600种左右,偏向于从较少的供应商处采购药品。一方面,医疗机构在采购中药饮片时对供应商的资质及生产的品种数设定了一定的条件,如供应商为中药饮片生产企业、不能为生产企业联合体、供应的饮片品种数不能低于计划采购品种数的一定比例(一般为80%)、企业生产的饮片品种数不能低于多少(一般限定为500种左右)等,这就需要饮片生产企业尽可能全地提供品种,否则面临客户流失和无法竞标风险。另一方面,饮片使用单位对不同饮片的需求量差异极大,部分品种(约100余种)的年需求量较少,有的仅为几公斤。需求量小的饮片如果在制法上仅为净制和切制,在生产上问题不大,如果炮制工序较为复杂且数量太少,在生产上质量很难控制,按正常批量生产多余的饮片在短期内又难以销售出去,给储存和养护等带来了一定的压力;另外,还需要购买检验需要的对照品和对照药材,甚至专用的检验仪器设备,对照品的价格通常在几百元甚至上千元,这部分饮片的生产成本很难直接体现到销售价格上去,价格贵了客户不能接受。意味着饮片生产企业不是所有的在产品种都能盈利,在市场面前饮片生产企业没有太多的选择,企业无法做到只生产盈利的品种,不生产成本难以控制的品种。企业在多品种生产的同时,还得具备相应的生产范围及厂房设施等条件,易导致重复建设和产能过剩现象。

未实施审批管理的中药饮片不具有独占权和排他性,对于符合要求的饮片生产企业都能组织生产,通常认为没有委托的必要。但对于需求量少、成本不易控制的饮片,正常情况下企业开展委托生产的成本或直接购买的成本要远远低于自身生产的成本,否则也就不会出现饮片生产企业外购饮片更换包装标签后再销售的问题。委托生产之所以可行,是因为饮片需求量的大小及生产成本的高

低因不同企业而异,对需要开展委托生产的企业来说是量小、生产成本低,但对受托生产企业来说不是量小,生产成本可以控制。事实上,众多的饮片生产企业在市场充分竞争的情况下,已经朝不同方向进行分化,对饮片的生产市场进行了细分,为中药饮片的委托生产创造了条件,如市场上已经出现了专业生产毒性饮片(不等同于医疗用毒性药品)、小品种、冷背饮片的企业。可以预期的是,饮片委托生产放开后将加速饮片行业的分化,有利于部分饮片企业做大做强。

2.1.2 是提升饮片炮制技术的需要

2017年7月1日实施的《中华人民共和国中医药法》第二十七条规定,国家保护中药饮片传统炮制技术和工艺,支持应用传统工艺炮制中药饮片,鼓励运用现代科学技术开展中药饮片炮制技术研究。企业应该是开展中药饮片炮制技术创新的主体,但在现行的生产销售等模式下,多数企业将资源放在饮片的生产、检验及销售等工作上,从事炮制技术升级研究的资源有限。从饮片企业的组织机构上看,基本上都没成立专门的研发部门和配备专门从事炮制研究的人员。饮片生产由于技术门槛(与其他种类的药品相比)相对较低,产品利润率不高,对大企业的吸引力有限。委托生产可以有效减少企业生产饮片的品种数,这样才能将部分技术人员解放出来,开展自产品种的升级研究工作,将这些产品做精做细,在产品质量得到充分保证的情况下,企业也能接受其他企业的委托生产,走上良性发展的道路。

2.1.3 是企业的诉求和监管的需要

在对中药饮片生产企业开展的现场检查中,诸如外购饮片更换包装标签、从非法渠道外购饮片、成品来不及全检即放行销售等现象屡见不鲜,其中的部分问题仅仅依靠企业自身难以得到彻底解决。饮片生产企业在药品监管法规和规范的约束之下,质量和风险管理意识都有了一定程度的提高,也在寻求破解之法。部分饮片生产企业、饮片行业协会就提出中药饮片小品种的委托生产建议和诉求,有些企业提出作为小品种委托生产试点企业的请求,也就是说既有委托生产的需求,也有受托生产的需求。如能响应企业诉求在监管方式上有所突破,允许中药饮片委托生产,切实能解决一些饮片行业存在的顽疾,降低中药饮片质量风险,这是一

件利企利民的好事。

2.2 推行中药饮片委托生产的益处

2.2.1 有利于企业聚焦优势品种

2018年,安徽省67家次中药饮片企业药品GMP认证共申报饮片品种15731个,平均每家次申报品种为235个,申报品种多的有700余个^[7]。企业生产的品种数虽然多,但绝大多数品种每年生产批次和生产量很少,甚至无法开展该品种的产品质量年度回顾,需要将几年的数据积累起来。同时,由于生产的批次少,有些厂房设施、生产设备等不能得到有效维护,操作人员对饮片生产的关键工序和参数掌握不够,对产品质量带来一定的风险。如允许中药饮片委托生产,企业可以将生产批次少的品种委托给其他企业生产,这样几百个常见品种的中药饮片在不同的生产企业进行分配和组合。针对不同的品种,每个企业可以既是委托方,也可以是受托方。饮片企业将精力聚焦于几个优势品种的生产 and 研究,将这些品种做精做细。

2.2.2 有利于企业降低生产成本

在中药饮片企业的日常监管中发现,企业为适应市场需求在普通饮片的基础上,通过药品生产许可证的变更增加生产范围,如毒性饮片和直接口服饮片。安徽省现有中药饮片生产企业217家,据统计具备毒性饮片生产范围的企业有165家,占比为76.04%;具备直接口服饮片生产范围的企业有59家,占比为27.19%。尽管不少企业具备毒性饮片和直接口服饮片的生产范围,但生产的品种及批量均较小,甚至个别企业在上一许可周期内从未生产过毒性饮片。直服饮片车间生产的品种相对单一,大多为三七粉。饮片企业低水平重复建设现象严重,已建企业厂房及设备利用率低,维护和保养成本居高不下,营运成本高。通过饮片委托生产,饮片企业可以利用闲置的设备和人力资源,消化过剩的生产能力,增强饮片企业的盈利能力。

在饮片企业的生产成本中,检验成本在企业的总成本中所占比例最大。尽管在药品生产质量管理规范的中药饮片附录中,涉及重金属及有害元素、农药残留、黄曲霉毒素等特殊检验项目和使用频次较少的大型仪器可以委托检验外,企业还需要对所生产的几百个品种,购置检验所用的仪器、对照品、对照药材等,对生产饮片的原药材、辅料、中间产品及带包装产品等按照相关标准进行检验,

除此之外,企业还需要配备足够的能够履行职责的检验人员,对大多数企业来说,都是沉重的压力,在检查中发现部分企业为了节省成本,加快产品的销售,不同批次物料之间套用检验数据或不进行全检的现象时有发生。

2.2.3 有利于企业提高质量意识

中药饮片生产企业的前身多为家族式企业,内部管理人员甚至操作工人大多是企业老板的亲友,企业的管理相对封闭,与同行的沟通交流相对较少,在饮片生产和质量管理方面,人情因素高于规范要求,以致饮片质量问题难以杜绝^[8]。推行中药饮片委托生产后,按照要求委托单位需要对受托单位的质量管理体系进行定期审核,监督其持续具备质量保证和控制能力。同样,受托企业要接受委托生产单位的审核和监督,这样中药饮片生产企业以委托生产为纽带,委托双方不断学习和借鉴同类企业在质量管理方面好的经验和做法,充分发挥各自的优点和长处,促进中药饮片企业质量管理水平的整体提升。

2.2.4 有利于实施以品种为主线的监管

检查是最有效的监管方式,以往针对饮片企业的检查,通常依据企业现有或申报的生产范围,在每个生产范围中选择一个产量较大、批次较多、常年生产的品种开展检查,无法覆盖到企业生产的所有品种。推行中药饮片委托生产后,每个饮片企业生产的品种会大为减少,有助于在监管中基于风险,以品种为主线开展检查,检查范围必要时覆盖到受托方。按照3年一次全覆盖的检查频次计算,企业在产品种有可能全部接受检查。

2.3 推行中药饮片委托生产的风险

2.3.1 制度方面的风险

新修订的《药品管理法》明确了MAH的资格,是取得药品注册证书的企业或者药品研制机构等,而绝大多数中药饮片生产企业由于不具有药品注册证书,因此,从定义上分析中药饮片生产企业不属于MAH。《药品管理法》同时规定,中药饮片生产企业履行MAH相关义务,对中药饮片生产、销售实行全过程管理,建立中药饮片追溯体系,保证中药饮片安全、有效、可追溯。在法律层面上,权利和义务通常联系紧密,在MAH制度下,要求中药饮片生产企业履行必要的义务,那么在MAH制度的配套法规中,也应明确中药饮片生

产企业能够享有相应的权利,通过完善相关监管制度,可以降低中药饮片委托生产存在的风险。

2.3.2 责任落实方面的风险

目前,我国取得药品生产许可证的中药饮片生产企业超过2000家,但企业规模通常较小,盈利能力较弱。中药饮片生产企业大多由家庭式作坊转变而来,或由药材经销人员转变为饮片企业负责人,其质量管理和风险意识有所欠缺。中药饮片由于其特殊性,其质量与种养殖、采收加工、炮制、运输、储存等环节均有密切关系。新修订《药品管理法》加大了对假劣药等违法违规行为的处罚力度。生产、销售的中药饮片不符合药品标准,尚不影响安全性、有效性的,责令限期改正,给予警告;可以处十万元以上五十万元以下的罚款。近年来,中药饮片抽检不合格率一直居高不下,据《国家药品抽检年报(2018)》,2018年国家药品抽检总合格率为97.1%,中药饮片专项合格率为87.8%,合格率明显低于化学药品、中成药和生物制品^[9]。大多数的中药饮片生产企业盈利能力较弱,委托生产的饮片在出现质量问题后,委托方能否承担相应责任值得关注。

2.3.3 监管方面的风险

目前的监管方式是针对某一个企业,从原辅料采购、验收入库、检验、生产、放行、销售等都由该企业完成。但在实施饮片委托生产后,监管的对象将不局限于某一企业,同一个企业根据不同品种会选择不同的受托方,监管的对象也随之发生变化,根据监管需要可能要延伸至另外一个或多个生产企业,受托方可能在辖区内,也可能在辖区外,对中药饮片生产企业的监管模式提出了新的要求。

3 意见与建议

3.1 加快药品委托生产配套法规的修订与完善

依据新修订《药品管理法》的相关条款,在MAH制度下药品委托生产将是一项常态化的工作。目前尚未修订的《规定》及《办法》等,与药品委托生产相关的内容亟需修订和完善:一是放宽药品委托生产的政策,委托生产的行为将不再是解决因技术改造暂不具备生产条件和能力或产能不足暂不能保障市场供应的暂时性措施,而是一项常态化的工作。二是改进药品委托生产的条件和要求,不应以是否取得药品批准文号作为委托生产的限定条件,中药饮片尽管大多数品种无批准文号,但每

一种中药饮片都有质量标准。药品委托生产监管应更多地关注生产过程是否合法合规,产品是否符合质量标准要求。实践已经证明委托生产是一项行之有效的措施,当前和今后需要做的是针对不同种类的药品,开展有针对性的委托生产管理。三是鼓励先行先试,可以借鉴MAH制度的实施模式,允许若干中药饮片企业较多的省份或地区开展委托生产试点,也可以选取部分品种或生产范围进行试点,规定好试点生产时限,及时总结经验。

3.2 创新中药饮片监管方式

近年来,中药饮片一直是药品中风险隐患最高的领域,诸如中药饮片抽检不合格率居高不下、掺杂掺假、染色增重、非法渠道购置中药饮片等问题,不同部门针对中药饮片领域的专项整治、专项检查等持续开展,但问题始终没有得到圆满解决。建议有关部门组织力量,建立研究课题或项目,将中药饮片领域存在的问题分门别类,弄清是标准制定问题、企业自身问题,还是监管方式问题,针对不同问题施以不同的对策。多调查研究饮片生产企业、使用单位和监管部门(尤其是基层监管部门)的合理诉求,好的监管策略需要从群众中来,再应用到群众中去。MAH制度的实施,为中药饮片委托生产研究提供了良好的条件,相关部门应顺应新形势推动中药饮片委托生产的早日落地。

3.3 把握好中药饮片委托生产的关键环节

药品委托生产行为目前在国际上已被普遍认可和采纳,而且也已经被医药行业以外的各种生产行业所普遍认可和采纳^[10-11],但针对中药饮片的委托生产,仍然需要做好风险管控,尤其要把握住以下几个关键环节:一是资格确认,不是任何组织或个人都能开展委托中药饮片生产,建议委托方为持有药品生产许可证的中药饮片生产企业;受托方应为中药饮片生产企业,且持有与委托生产饮片范围相一致的药品生产许可证,受托方在接受委托生产的品种后不得再次委托给其他饮片生产企业。二是签订质量协议及委托协议或合同,参照监管部门制定的相关模板,明确各自的生产和控制职责,落实好委托方和受托方相关权利与义务。三是落实责任追究,当委托生产的中药饮片出现质量问题后,相关的单位或个人应得到应有的处罚和处理。

4 结语

药品委托生产在我国实施已有20年时间,积

累了一定的经验,但总的来说,推进的广度和深度还有限。新修订的《药品管理法》及MAH制度的实施,为药品委托生产提供了坚实的法律和制度支持。中药饮片领域尽管风险隐患较多,但饮片不属于高风险产品,通过推行中药饮片委托生产,既能实现激发市场活力,优化资源配置,也能强化中药饮片生产企业主体责任,降低饮片生产成本和质量风险,可为促进中药饮片行业的健康有序发展,提供一条新的思路。

参考文献:

- [1] 全国人大常委会.中华人民共和国药品管理法(2019年修订)[EB/OL].(2019-08-26)[2020-02-26].<http://www.npc.gov.cn/npc/c30834/201908/26a6b28dd83546d79d17f90c62e59461.shtml>.
- [2] 国家药典委员会.中华人民共和国药典[M].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015.
- [3] 吴红雁,陈玉能.浅谈我国药品委托生产的可行性及相关建议[J].上海医药,2006,27(7):301-303.
- [4] 河北省药品监督管理局.关于支持医药产业高质量发展的若干政策措施[EB/OL].(2019-08-06)[2020-02-26].<http://yj.hebei.gov.cn/CL0216/73198.html>.
- [5] 安徽省药品监督管理局.关于印发《服务安徽省药品医疗器械产业高质量发展的若干措施》的通知[EB/OL].(2020-03-10)[2020-03-19].<http://mpa.ah.gov.cn/zwgz/wjtz/111085941.html>.
- [6] 张雪,孙婷,孙婉萍,等.我国中药饮片行业发展现状及存在的问题研究[J].中国药房,2018,29(13):1734-1737.
- [7] 钱利武,金斌.安徽省2018年中药饮片GMP认证检查缺陷分析及建议[J].药学研究,2019,38(12):741-744.
- [8] 李静.中药饮片生产企业现状及发展浅析[J].中国食品药品监管,2016,(3):63-66.
- [9] 中国食品药品检定研究院.国家药品抽检年报(2018)[EB/OL].(2019-08-07)[2020-02-26].<https://www.nifdc.org.cn/nifdc/fwzn/ypchysxyj/20190807101035.html>.
- [10] 卞耀武.中华人民共和国药品管理法释义[M].北京:法律出版社,2001.
- [11] 姚琴,杨悦.中国与欧盟药品委托生产制度的比较研究[J].卫生监督,2019,(3):158-160.

(收稿日期 2020年2月27日 编辑 邹宇玲)