

药品上市许可持有人 (MAH) 制度对现行监管制度的影响及衔接建议

谢金平* 孙圆圆 彭楠 邵蓉

中国药科大学国家药物政策与医药产业经济研究中心 江苏南京 211198

【摘要】目的:梳理药品全生命周期管理中与药品上市许可持有人制度(Marketing authorization holder, MAH)密切相关的配套监管制度,理清 MAH 制度推行前后对上述监管制度产生的影响,并提出针对性的衔接建议,为全面推行 MAH 制度提供参考。方法:通过文献研究法、制度比较法,对 MAH 制度实施前后与之密切相关的配套监管制度的变化要点进行详细地梳理比较。结果:MAH 制度的推行将给药品技术转让制度、药品委托生产制度、药品经营许可制度、药品不良反应监测与药物警戒制度、药品损害责任制度等配套监管制度带来较大变化和影响。结论:为推进 MAH 制度的落地,应加快修订《药品管理法》并及时修订与药品上市许可持有人制度相关的配套药品监管制度,以简化持有人产权变更及场地变更程序,落实持有人开展药物警戒的主体责任,全面保障药品的质量和患者合法权益。

【关键词】 MAH 制度; 技术转让; 委托生产; 药物警戒

中图分类号:R197 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1674-2982.2018.12.001

The influence and cohesion suggestions of the MAH system on the current regulatory systems

XIE Jin-ping, SUN Yuan-yuan, PENG Nan, SHAO Rong

The Research Center of National Drug Policy & Ecosystem, Nanjing Jiangsu 211198, China

【Abstract】 Objectives: This research specifically reviews the pharmaceutical product life-cycle management regulatory systems closely related to the Marketing Authorization Holder (MAH) system in the whole cycle management of drugs to identify its impact on these regulatory systems before and after its implementation, to propose targeted cohesion recommendations and provide references on the comprehensive implementation of the system itself. Methods: Through the literature research and system comparison methods, the changes in the supporting regulatory systems closely related to the MAH system introduced before and after its implementation were detailed and compared. Results: The MAH system implementation brought remarkable changes and impacts on the technology transfer system, drug entrusted introduction system, the original equipment manufacturing system, the business license system, the adverse reaction monitoring and evaluation system and the damage liability system of pharmaceutical products as well. Conclusions: In order to promote the MAH system implementation, policy makers should amend the Drug Administration Law and revise relevant regulations to simplify the property rights and site change procedures. This paper also suggests putting in place the main responsibility of the individual to carry out pharmacovigilance concerning MAH to fully guarantee the drug quality and legitimize the patients' rights and interests.

【Key words】 MAH system; Technology transfer; Sub-contract production; Pharmacovigilance

长期以来,我国施行的是药品上市许可与生产许可合并统一的管理制度,又称“捆绑制”管理模式,

药品上市许可(批准文号)持有人和生产许可持有人必须是同一主体,“捆绑制”许可是基于我国当时国

* 基金项目:国家社会科学基金重大项目(15ZDB167)

作者简介:谢金平,女(1990年—),博士研究生,主要研究方向为医药政策与法规。E-mail: 495311106@qq.com

通讯作者:邵蓉。E-mail: shaorong118@163.com

情设立的“持有人”制度。随着我国市场经济体制逐步完善、药品生产质量管理水平不断提高、药品创新能力不断增强,推行国际通行的药品上市许可持有人(Marketing authorization holder, MAH)制度的产业环境日趋成熟,2015年11月第十二届全国人民代表大会常务委员会授权国务院在全国十个省(市)开展持有人制度试点^[1],2016年6月国务院办公厅发布《关于印发药品上市许可持有人制度试点方案的通知》,规定了持有人制度试点内容、试点药品范围、申请人和持有人及受托企业条件、责任义务、申请类型、监督管理等事项^[2]。2017年10月中共中央办公厅、国务院办公厅印发《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》,明确提出推动上市许可持有人制度全面实施,力争早日在全国推开。^[3]

药品上市许可持有人制度实际上是药品上市许可(批准文号)持有人与生产许可持有人相分离的管理制度。相比于过去药品生产企业持有批准文号的管理模式,“分离制”管理扩大了上市许可持有人的范围,开通了上市药品审评审批时即可合同生产的通道,允诺药品批准文号作为一种技术资源的“自由”转让。全面推行药品上市许可持有制度需要配套药品监管制度予以支撑(图1)。本文将讨论药品上市许可持有人制度的施行会对现行药品全生命周期配套监管制度产生哪些影响,如何更好地促进新旧制度衔接,以尽早推动药品上市许可持有人制度的全面实施。

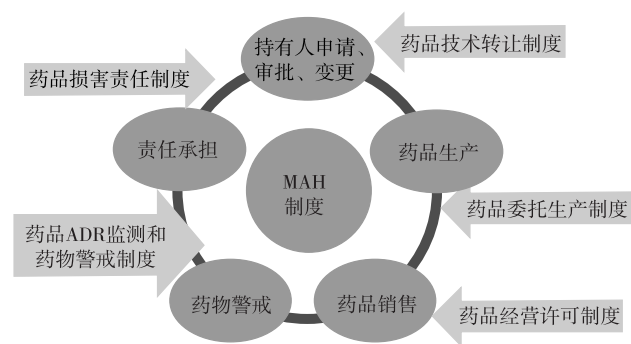


图1 与MAH制度密切相关的配套监管制度

1 与MAH制度密切相关的配套监管制度梳理

1.1 药品研发环节—药品技术转让制度

根据《关于印发药品技术转让注册管理规定的通知》,我国药品技术转让是指新药证书和(或)药品

批准文号及相应的生产技术,由转让方转给受让方并由受让方注册申请的过程,分为新药技术转让和药品生产技术转让。^[4]从转让主体看,转让方可以是研究型主体(科研机构、科研人员、高校)或药品生产企业,受让方必须为相应剂型的生产许可范围内的药品生产企业;从转让内容看,药品技术转让的产权既包括专利权、专利申请权、技术秘密等知识产权,也包括新药证书、批准文号、进口药品注册证等权力性产权^[5];从转让条件看,取得《新药证书》的品种可以在不同企业间转让,未取得《新药证书》的品种只能在同一集团内部不同厂之间或有控股关系的企业间进行转让;从转让要求看,除全部的研究资料和技术转让外,转让方负责指导受让方完成样品试制、规模放大、工艺验证,及试制出连续3批合格样品,受让方需开展药学研究,包括处方和工艺研究、质量比对、稳定性试验等,必要时需进行临床试验;从转让程序看,药品技术转让补充申请由省级药品监督管理部门形式审查(跨省转让需转出省药品监督管理部门提出审核意见),国家食品药品监督管理局开展技术审评和行政审批(表1)。

表1 我国药品技术转让的核心内容

转让类型	新药技术转让和药品生产技术转让
转让主体	转让方:研究型主体或者药品生产企业 受让方:具有相应剂型范围的药品生产企业
转让内容	专利权等知识产权和《新药证书》、批准文号等权力性产权
转让条件	药品生产技术转让只能发生在集团内部或控股企业间
转让要求	开展药学研究,保证转让前后质量的一致性
转让程序	省局形式审查,国家局技术审评和行政审批

1.2 药品生产环节—药品委托生产制度

根据《药品委托生产监督管理规定》,我国药品委托生产是药品生产企业在产能不足的情况下,委托其他药品生产企业全部生产的行为,不包括部分工序的委托。^[5]从委托生产主体看,委托方和受托方均是持有与委托生产药品相适应的《药品生产质量管理规范》认证证书的药品生产企业;从委托生产品种范围看,毒麻精放及原料药、生物制品、中药注射剂等不得委托生产;从委托生产要求看,委托方负责委托生产药品的质量和销售,受托方需严格执行质量协议;从委托生产程序看,省级药品监督管理部门负责委托生产的审批和监管,跨省委托生产需要受托方所在省级药品监督管理部门的同意。委托生产批件有效期不超过3年(表2)。

表 2 我国药品委托生产的核心内容

委托生产条件	产能不足的情况下委托其他药品生产企业全部生产的行为
委托主体条件	委托方和受托方均具有相应 GMP 认证范围的生产条件；均为药品生产企业
委托生产品种范围	特殊管理药品、原料药、生物制品、中药注射剂等不得委托
委托生产要求	委托方负责委托生产药品的质量和销售；受托方须严格执行质量协议和 GMP 相关要求
委托生产审批程序	省局负责审批和监管
委托生产批件有效期	3 年
分环节委托	不允许
转委托	不允许

1.3 药品经营环节—药品经营许可制度

我国药品经营环节涉及的主体包括药品生产企业和药品经营企业,经营企业分为批发企业和零售企业。根据现行《药品管理法》规定,开办药品经营企业需经药品监督管理部门批准并获得《药品经营许可证》,经营企业必须按照《药品经营质量管理规范》经营药品。^[7]根据《药品流通监督管理办法》规定,药品生产企业只能销售本企业生产的药品,不得销售本企业受委托生产或者他人生产的药品。^[8]同时,药品生产企业销售药品需要遵循《药品经营质量管理规范》。

1.4 药品使用环节—药品不良反应监测与药物警戒制度

根据《药品管理法》、《药品不良反应报告和监测管理办法》等法律规章的规定,药品生产企业、药品经营企业和医疗机构为药品不良反应报告的法定主体,应该建立药品不良反应报告和监测管理制度。^[9]此外,药品生产企业还需要设立专门机构并配备专职人员、建立和保存不良反应监测档案、提交药品定期安全性更新报告,对监测期内新药开展重点监测。国家药品不良反应监测中心对药品不良反应数据进行审核评价,要求生产企业开展安全性、有效性研究或者采取暂停生产、销售、使用和召回药品等安全性控制措施。

1.5 药品法律责任环节—药品损害责任制度

根据《产品质量法》、《侵权责任法》规定,因产品缺陷致人损害,被侵权人可以向生产者或销售者要求赔偿,生产者或销售者有权向另一方追偿。^[10-11]根据《药品管理法》的规定,药品生产者、经营者及医疗

机构基于生产、经营、使用环节分别对上市后药品的安全性承担责任,导致实践中容易出现各方主体责任不清、互相推诿的情形。同时,现有法律法规尚未规定研究者对于研究阶段设计缺陷方面应该承担的责任。

2 MAH 制度对配套药品监管制度的影响及衔接建议

2.1 MAH 制度对于药品技术转让制度的影响及衔接建议

在“捆绑制”管理模式下,我国药品批准文号不允许转让,只能通过技术转让的方式“变通”转让。药品技术转让同时包含产权、场地变更,且转让条件严格、程序繁琐,故转让审批进程慢、时限长。从国际经验看,美国和欧盟均为长期实行药品上市许可与生产许可分离管理的国家,针对上市许可产权转让并未设置复杂的审批程序,更多将其视为市场行为的确认,关注转让生效的时间、完整技术资料的移交及持有人责任和义务的交接。^[12]如美国仅需新持有人根据联邦法规 21CFR § 314.72 的规定向食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)提交申请表及各项声明资料,并告知 FDA 新产权转让的生效日期即可^[5];欧盟需要原持有人提交转让申请及相关产品信息并由新持有人提交证明自身责任能力的文件,由欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)在收到上市转让申请的 30 天内向转让双方和欧盟委员会给出意见——且仅在转让申请不完整或受让者不在欧盟境内两种情况下给出拒绝转让意见。

随着我国药品上市许可持有人制度试点施行,建议药品监督管理部门将药品技术转让相关规定调整为药品上市许可产权转让/变更相关规定。从产权转让性质看,由药品技术转让这一单独的行政审批事项转为药品上市许可的变更事项;从产权转让主体看,转让方和受让方均可以是研究型主体或药品生产企业,或医药商业公司;从产权转让程序看,单独的产权变更并不涉及生产场地变更,其审批重点为转让前后责任义务的移转、新 MAH 的责任承担能力、质量管理能力审核等,审批程序理应简化,建议根据产权变更的具体情形,比如同类主体间(生产企业之间、研发机构之间、医药商业公司之间)、不同类主体间(生产企业转给科研机构或者医药商业公司、科研机构或者医药商业公司转给生产企业)产权

变更,针对性设置不同的变更程序;基于产权转让为市场经济行为,建议对于跨省产权转让、产权转让次数等均不再设限,以鼓励生产技术的合理流动,激发市场活力(表3)。

表3 MAH 制度实施前后药品技术转让/上市许可产权转让的变化要点

转让性质	由单独的行政审批事项转为上市许可的变更事项
转让类型	不再区分新药技术转让和药品生产技术转让
转让主体	转让方和受让方均可以是研究型主体或者药品生产企业,或医药商业公司
转让内容	专利权等知识产权和《新药证书》、批准文号等权力性产权的变更
转让条件	不再受限
转让要求和程序	审批程序简化,重点审查转让前后 MAH 责任义务的移转

2.2 MAH 制度对于药品委托生产制度的影响及衔接建议

在药品上市许可持有人制度实施前,我国尚无“场地”概念。涉及药品生产场地变更的行为包括药品技术转让(执行国食药监注[2009]518号文)、药品委托生产(执行2014年第36号文)、《药品注册管理办法》中国内药品生产企业内部改变药品生产场地(执行食药监药化管[2015]122号文)等,以上各类行为在管理规定、审评审批主体、技术要求上不尽相同。

欧美实行上市许可与生产许可相分离的制度,允许申请人或 MAH 与生产商是两个独立的个体,上市许可提交时,申请人需向药品监管机构提交药品生产场地的基本信息并获得批准。通过“生产场地变更”的形式进行委托生产的管理,极大简化了药品委托生产的审批流程和监管。随着药品上市许可持有人制度试点施行,建议借鉴欧美经验,药品监督管理部门将各类场地变更情形统一化管理,并重点调整现行药品委托生产管理方式以适应持有人制度的实施。从委托生产性质看,委托生产由单独的行政审批事项转为在上市审批申请时一并提交或上市许可变更的补充申请;从委托生产主体和条件看,委托方可以是研究型主体或药品生产企业,或医药商业公司,当委托方为药品生产企业时,其可以具备或不具备相应品种的生产条件,委托生产也由产能不足时委托转为全面放开,委托方可以按照市场需求及时调整受托生产企业,实现多点委托生产,破除监管制度的障碍,切实发挥市场在资源配置中的决定性

作用;从委托生产品种范围看,试点期间原料药、生物制品均可以委托,对于全面施行药品上市许可持有人制度后毒麻精放等特殊管理药品的委托需针对性设置管理规定;从委托生产品种销售看,受托生产企业可以代为销售药品;从委托生产审批程序看,其作为上市许可申请的一部分,或根据上市后场地变更不同情形(重大变更、中度变更、微小变更),由国家药品监督管理部门根据不同风险级别采取年度报告、审核式备案或者审批制管理;委托生产批件有效期也应与药品上市许可批件有效期相一致(表4)。

表4 MAH 制度实施前后药品委托生产的变化要点

委托生产条件	全面放开
委托生产性质	由单独的行政审批事项转为上市许可的变更事项
委托主体条件	委托方可以是研究型主体或药品生产企业,或是医药商业公司,当委托方为生产企业时,可以不具备相应生产条件,可以多点委托生产
委托生产品种范围	基于 MAH 制度的实施范围确定可委托生产的品种范围
委托生产要求	受托方可以代为销售受托生产的药品
委托生产审批程序	国家药品监督管理部门基于风险级别设置审批程序
委托生产批件有效期	同上市许可批件有效期一致

2.3 MAH 制度对药品经营许可制度的影响及衔接建议

随着药品上市许可持有人制度试点施行,我国药品经营环节涉及的主体扩展至药品科研机构和科研人员。根据《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》的规定,作为持有人的科研机构和科研人员,在具备药品管理法规定的药品经营能力和条件的情形下,可以自行销售药品;也可以委托代其生产的药品生产企业或具有药品经营许可证的药品经营企业销售药品。^[13]

建议药品监督管理部门及时修订《药品流通监督管理办法》,将具备经营能力和条件的药品上市许可持有人纳入经营主体范围,并允许药品生产企业销售本企业受委托生产的药品。

2.4 MAH 制度对药品不良反应监测与药物警戒制度的影响及衔接建议

目前我国药品不良反应监测与评价制度已建成并逐步完善,但仍存在药品生产企业不良反应上报率偏低、不良反应监测意识不强的问题。^[14]此外,药

品生产企业以“被动监测”药品上市后不良反应/事件为主,尚未建立贯穿药物研究、药品审批、药品上市全过程的监测体系——药物警戒体系。

美国 MAH 必须设置专门的药物警戒部门,及时收集、审阅所有收到的不良反应信息,包括来自国内或国外的报告、从上市后用经验、上市后临床试验、上市后流行病学/监测试验获得的信息、科学文献报告等,并在规定时间内上报 FDA。建议我国药品上市许可持有人制度试点施行后,药品监督管理部门完善药物警戒制度,建立药物警戒质量管理规范(Good pharmacovigilance practice, GVP)并强化药品上市许可持有人落实药物警戒的主体责任,要求持有人设立专门部门并配备专职人员,建立健全药物警戒体系,监测并直接报告药品不良反应,持续考察上市后药品的安全性和有效性。当持有人为科研机构、科研人员或医药商业公司时,其可以与第三方合作,委托其开展药物警戒活动,但不免除持有人应当履行的义务和责任。对于受托生产企业和经营企业,应该直接向药品上市许可持有人报告药品不良反应,积极配合持有人做好上市后药品的监测、评价。

2.5 MAH 制度对药品损害责任制度的影响及衔接建议

药品上市许可持有人制度试点施行后,持有人负责药品全生命周期管理,对药品临床前研究、临床试验、生产制造、经销配送、不良反应监测等承担全部法律责任。从责任承担模式看,由以往的分段式承担责任转为闭合式管理,药品上市许可持有人对上市销售的药品质量负全部责任,受托生产企业、销售企业承担法律法规规定的责任和协议约定的责任。从责任承担方式看,持有人制度实施前,药品生产企业拥有厂房、资金、土地等,有能力对被侵权人的损害予以赔偿;持有人制度实施后,基于其“轻资产化”的特点,为进一步保障科研机构、科研人员作为持有人时的风险责任承担能力,试点期间要求持有人应当提供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。同时,部分省市也开始探索药品伤害救济等相关配套制度的建立与完善。譬如上海张江率先设立了 5 000 万元的风险救济资金,对注册在张江高科技园核心区内的上市许可持有人和受托生产企业,提供风险救济保障,并为企业购买商业责任险提供保费补贴(图 2)。

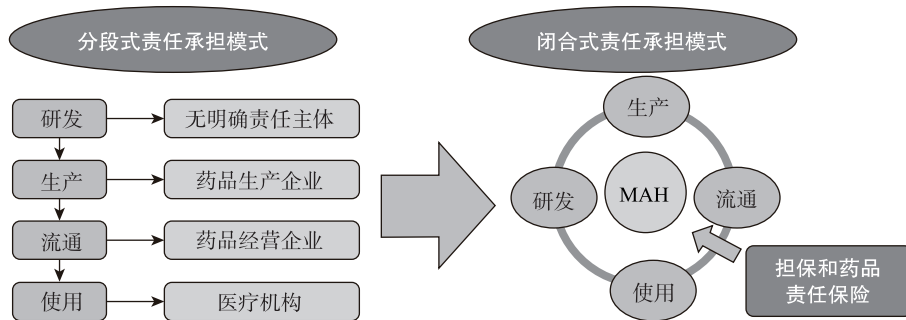


图 2 MAH 制度实施前后损害责任承担模式的变化要点

欧美地区规定 MAH 对产品损害赔偿负总责,可对患者有限赔偿后对生产企业、经营企业等追责,并且欧美地区产品责任险发展较为完善,MAH 一般通过购买保险形式分担风险,也保障了 MAH 的偿付能力和消费者的权益。结合国外经验,为此,建议在《药品管理法》修订过程中,要求持有人强制性购买药品责任保险,同时由政府探索建立不良反应救济基金制度。强制性责任保险主要针对上市后药品存在设计缺陷、制造缺陷、说明书警示缺陷等造成的药品损害事件,由保险公司在责任限额内对患者的人身伤亡、财产损失予以赔偿;药害救济基金主要针对药品不良反应,现阶段我国药品不良反应虽可适用

《产品质量法》中发展抗辩原则不予以赔偿,但实践中各方对不良反应造成的损害关注度较高,故建议国家、企业、社会各方共建出资不良反应救济基金制度,对患者因药品不良反应造成的严重人身损害予以先行赔付,通过强制性药品责任保险和药害救济基金双重机制共同保障患者的权益。

3 小结

随着药品上市许可持有人制度的推行,药品监督管理部门可以以持有人为抓手,有针对性的制定各类监管措施,督促其落实全链条、全生命周期的质量主体责任,进一步提升监管效能;药品生产、经营

企业可充分发挥自身优势,成为专业性的研发型、生产型或销售型企业,促进生产、销售资源的整合与优化;患者在权益受到损害时可直接向持有人或向合同生产企业、销售者请求赔偿,加之上市后责任保险的保驾护航,患者可在第一时间维护自身权益。

因此,为保证药品上市许可持有人制度的顺利推行,建议首先加快修订《药品管理法》,从法律层面明确我国实行药品上市许可与生产许可分离管理制度,并准确界定药品上市许可持有人的资质、职责、义务及法律责任。其次,结合前文分析,应该尽快修订药品全生命周期管理中与药品上市许可持有人制度相关的配套药品监管制度,以简化持有人产权变更和场地变更审批程序,明确持有人经营许可管理,落实持有人开展药物警戒的主体责任,全面保障药品质量和患者的合法权益。

作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 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 [EB/OL]. [2015-11-04]. http://www.gov.cn/xinwen/2015-11/04/content_2960422.htm
- [2] 中华人民共和国中央人民政府. 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 [EB/OL]. [2016-05-26]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2016-06/06/content_5079954.htm
- [3] 中华人民共和国中央人民政府. 中共中央办公厅国务院办公厅印发《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》 [EB/OL]. [2017-10-08]. http://www.gov.cn/xinwen/2017-10/08/content_5230105.htm
- [4] 国家食品药品监督管理局. 关于印发药品技术转让注册

- 管理规定的通知 [EB/OL]. [2009-08-19]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0055/40893.html>
- [5] 曹晓瑞, 毕军, 黄民. 国内外药品技术转让相关制度对比简析 [J]. 中国医药工业杂志, 2014, 45(5): 498-501.
- [6] 国家食品药品监督管理局. 关于发布药品委托生产监督管理规定的公告 [EB/OL]. [2014-08-14]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0087/104895.html>
- [7] 中华人民共和国中央人民政府. 中华人民共和国药品管理法 [EB/OL]. [2015-04-24]. http://www.npc.gov.cn/npc/zfjc/zfjcelys/2017-06/27/content_2024479.html
- [8] 国家食品药品监督管理局. 药品流通监督管理办法 [EB/OL]. [2007-01-31]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/24525.html>
- [9] 中华人民共和国卫生部. 药品不良反应报告和监测管理办法 [EB/OL]. [2011-05-04]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/62621.html>
- [10] 中华人民共和国中央人民政府. 中华人民共和国产品质量法 [EB/OL]. [1993-02-22]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0784/91772.html>
- [11] 中华人民共和国中央人民政府. 中华人民共和国侵权责任法 [EB/OL]. [2009-12-26]. http://www.gov.cn/flfg/2009-12/26/content_1497435.htm
- [12] 尤晓敏, 宋洋, 杨悦. 基于药品审评审批改革的药品上市许可转让程序构建研究 [J]. 中国药学杂志, 2016, 51(3): 248-252.
- [13] 国家食品药品监督管理局. 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 [EB/OL]. [2017-08-21]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0844/176274.html>
- [14] 杨柳. 强化企业主体责任推进药物警戒工作 [N]. 中国医药报, 2018-03-16(003).

[收稿日期:2018-03-09 修回日期:2018-05-18]

(编辑 赵晓娟)