

我国药品上市许可持有人制度下的区域协作监管机制的完善[△]

马韶青*, 司怡君, 霍增辉[#](北京中医药大学人文学院, 北京 102488)

中图分类号 R951 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)15-1799-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.15.02

摘要 目的:为完善我国药品上市许可持有人制度下的区域协作监管机制提供参考。方法:分析药品上市许可持有人制度下区域协作监管的对象及其法律责任,探讨区域协作监管存在的问题,并提出完善区域协作监管机制的建议。结果与结论:委托生产是药品监管部门跨区域协作监管的主要对象。药品上市许可持有人在药品的整个生命周期承担主体责任,受托生产企业承担补充责任。目前区域协作监管存在的问题主要包括缺乏有针对性的执法依据、监管力量不足、取证困难以及监管不及时、部门协作监管机制不健全等。建议从完善区域协作监管的执法依据、构建职业检查员制度、健全区域协作监管的联动机制、加强数据库建设等方面,完善我国药品委托生产的区域协作监管机制。

关键词 药品上市许可持有人制度;区域协作;监管机制;完善

Perfection of Regional Cooperation Supervision Mechanism under Marketing Authorization Holder System

MA Shaoqing, SI Yijun, HUO Zenghui (School of Humanities, Beijing University of TCM, Beijing 102488, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for perfecting regional cooperation supervision mechanism under the marketing authorization holder (MAH) system in China. METHODS: Based on the analysis of legal responsibilities of the MAH and entrusted manufacturing enterprise, the problems were studied and suggestions for improving the regional cooperative supervision mechanism were put forward. RESULTS & CONCLUSIONS: Sub-contract production is the main target of cross-regional collaborative supervision of drug regulatory agencies. The MAH is responsible for the entire life cycle of the drug, and the entrusted manufacturing enterprise assumes supplementary responsibility. At present, the problems of regional cooperation supervision are lacking of targeted legal enforcement basis, insufficient supervision power, difficulty in obtaining evidence, untimely supervision and inadequate department cooperation supervision mechanism. It is necessary to improve the regional cooperative supervision mechanism continuously in perspectives of perfecting legislation, establishing professional inspector system, improving departmental linkage mechanism, and strenghtening the database construction.

KEYWORDS MAH system; Regional cooperation; Supervision mechanism; Perfection

2019年修订的《药品管理法》第三章重点规定了药品上市许可持有人制度,明确了药品上市许可持有人在药品的整个生命周期承担主体责任。2020年,国家市场监督管理总局通过了新修订的《药品生产监督管理办法》(以下简称“新《办法》”),进一步细化了药品上市许可持有人的责任和药品监管部门的职责。从全国的实践来看,该项制度前期的试点工作取得了一定的成效,但也给药品监管带来了新的挑战^[1]。异地监管则是实施药品上市许可持有人制度的主要障碍之一^[2],其突出的问题体现在执法标准不统一、取证困难、部门协调机制不健全等方面^[3-4]。因此,加强药品上市许可持有人制度下的

区域协作监管,对提高药品监管效能、落实药品安全责任、推动医药事业的良性发展有着重要的意义。本文对药品委托生产监管的执法依据、监管力量、部门联动机制和数据库建设进行探讨,旨在为完善区域协作监管提供参考。

1 区域协作监管的对象

《药品管理法》第三十二条规定,药品上市许可持有人的生产方式有两种:自行生产和委托生产。委托生产是药品监管部门跨区域协作监管的主要对象。持有人委托生产分为省内委托生产和跨省委托生产两种。省内委托生产指持有人不是生产企业,委托本省内企业进行生产。跨省委托生产指持有人委托非本省内的生产企业生产,受托生产企业可以是一个省份或多个省份的生产企业,也有可能地跨多省。药品监管部门应当依照法律法规的规定,对药品相关活动进行监督检查,必要时可以对为药品相关活动提供产品或者服务的单位和

△ 基金项目:教育部人文社会科学研究青年基金项目(No.18YJC-ZH128);北京市社会科学基金项目(No.19GLB032)

* 副教授,硕士生导师,博士。研究方向:药品监管法律、公共卫生法律。电话:010-53912330。E-mail:msq3113@163.com

通信作者:教授,硕士生导师,博士。研究方向:公共卫生法律、医患纠纷法律。电话:010-53912330。E-mail:thaz@126.com

个人进行延伸检查。因此,无论是委托省内企业生产,还是委托跨省企业生产,持有人所在地的省级药品监管部门在对持有人监管的同时,必要时还需对药品受托生产企业开展延伸监管检查。委托跨省多地点企业进行生产的,还需要各省间监管标准的统一、监管资源的共享和监管部门的配合。监管手段包括对企业采取约谈、出示告诫信、修订说明书等方式,采用限期整改、撤销批准证明文件,以及暂停研制、生产、销售产品等。相较之前的分段式监管,现阶段药品研发、生产、流通、使用等各个环节的联动监管模式正在形成。

以上海市为例,截至2018年10月底,上海市共申报药品上市许可持有人试点品种47个,明确采用委托生产模式进行申报的品种有33个,占比为70.2%,其中有24个品种采用跨省委托生产,占委托生产总数的72.7%^[5]。基于此,上海、江苏与浙江形成了江浙沪跨省域协作监管模式,三地联合出台了《江浙沪药品上市许可持有人跨省委托监管规定(试行)》以及《江浙沪药品检查能力建设合作备忘录》,规定了三省市药监部门协作监管的职责分工、执法原则、信息通报、争议解决等内容;确定了三省市药品监管部门在实施《生产质量管理规范》(GMP)中要求开展的认证检查、现场检查、飞行检查和跨省市延伸检查的合作范围。跨区域协作监管的典型示例还有,以北京、天津以及河北为主的三省市联合签署的医药产业协同发展协议,实现了监管资源互通共享、检查人员互相派遣、检查结果互相认可,提升了监管能力^[6]。

2 区域协作监管的责任分担

2.1 药品上市许可持有人的全面责任

《药品管理法》第三十条明确规定,药品上市许可持有人对药品的非临床研究、临床试验、生产经营、上市后研究、不良反应监测及报告与处理等承担责任,即在整个药品生命周期中承担责任。法律对持有人全面责任的明确规定,意味着之前药品研发机构、生产企业、经营企业以及医疗机构之间互相推诿,使发生了药害事件的受害者迟迟得不到有效赔偿的局面有了突破口。药品上市许可持有人制度下,持有人的类型出现多元化趋势,但无论持有人是研发者还是生产者,其承担主体责任的法律地位不变。药品上市许可持有人的法定代表人、主要负责人对药品质量全面负责。新《办法》第二十八条规定了药品上市许可持有人的具体职责,包括:配备专门质量负责人独立负责药品质量管理;配备专门质量授权人独立履行药品上市放行责任;监督质量管理体系正常运行;对药品生产企业、供应商等相关方与药品生产相关的活动定期开展质量体系审核;按照变更技术要求,履行变更管理责任;对委托经营企业的质量评

估,与使用单位等进行信息沟通;配合药品监督管理部门对持有人及相关方的延伸检查;及时报告与药品质量有关的重大安全事件,并按持有人制定的风险管理计划开展风险处置,确保风险得到及时控制。在行政责任方面,追责时应关注持有人是否在签订的《质量协议》中进行了责任转移,如若未曾约定转移,则只要其中一个环节出现问题,持有人将承担连带责任。涉及到刑事责任的,则应根据《刑法》中“生产、销售假药罪”与“生产、销售劣药罪”等相关条款进行处罚。值得注意的是,持有人的全面责任并不等于持有人不分情形独自一人承担所有的质量风险管理责任。药品管理责任还应包括受托生产企业、经营使用单位的质量管理责任。

2.2 药品生产企业的补充责任

《药品管理法》第三十二条规定,药品上市许可持有人和受托生产企业应当签订委托协议和质量协议。协议应明确委托生产的范围、目的、范围,双方的责任和义务,有效期与终止条款,纠纷的解决方式,委托生产的变更与审批等事项。受托企业应当严格按照协议履行相应的义务,并积极接受监管部门的检查,有效承担起补充责任,例如委托生产中的药品生产商和代理机构,在审查其产品的潜在风险、药品的标准化生产等方面负有重大的监管责任。新《办法》第二十九条规定了该补充责任的具体表现:药品生产企业应配备专门质量负责人独立负责药品质量管理,监督质量管理规范执行;配备专门质量授权人履行药品出厂放行责任;监督质量管理体系正常运行,保证药品生产过程控制、质量控制以及记录和数据的真实性;及时报告与药品质量有关的重大安全事件,并按企业制定的风险管理计划开展风险处置,确保风险得到及时控制。受托生产企业未按照GMP组织药品生产的,依照《药品管理法》第一百二十六条的规定予以处罚。

3 区域协作监管存在的问题

跨区域协作监管有利于进一步统一政策标准、提高检查效率、减少企业负担、落实监管责任。但在具体的实践中,监管资源是否充足、属地监管与异地延伸监管的冲突^[7],主动检查、飞行检查、跨省检查等区域纵向协调和责任的落实等,是多地监管工作面临的突出问题。

3.1 缺乏有针对性的执法依据

在药品上市许可持有人制度的试点过程中,由于地域资源的有限性,跨省委托生产情况经常出现。《药品管理法》专章(第三章)规定了药品上市许可持有人制度,新《办法》第五十条进一步明确了持有人和受托生产企业的属地管辖,并规定了跨省监管的信息互相通报、更新药品安全信用档案、联合检查等内容。在实践中,由于各省医药行业发展水平和监管资源等方面的差异

性,监管核查部门的检查内容、检查频次和检查模式等都存在差异^[8]。由于目前尚未出台统一的监管标准和配套的规范性文件,各省药品监管部门在具体的执法过程中缺乏操作层面的依据。统一不同省份的检查标准,如何实现各省对场地检查的信息共享和互认,省内委托生产的监管、跨省委托生产的监管等事中或事后的监管措施是否齐全,目前均缺乏统一明确的规定。执法依据的不健全使得各地监管标准不统一、信息共享不及时,从而影响了区域协作监管的有效性和长期性,不仅阻碍了药品上市许可持有人制度的发展,也为药品安全的监管埋下极大的隐患。现行法律仅规定了省级药品监管机构承担药品生产监管职责,没有规定配套的省级以下地方药品监管机构的设置标准和具体职责,降低了日常监管的时效。在发生突发事件时,没有合适的监管人员第一时间到达现场处置,导致药品监管工作出现脱节。目前,广东、福建、山东、浙江等7个省(区、市)以不同形式设置了省级药品监管派出机构,但派出机构在名称、职责、标准、规格和管辖范围等方面的不统一,影响了药品监管的权威性和有效性。

3.2 监管力量不足

随着国务院行政机构的改革,药品监管的工作和职能整合到市场监管部门中。尽管多数地方市场监管部门都设立了药品监管科室,但人员配备、办公设施、工资薪酬等并不到位。基层严重缺乏从事药品监管的工作人员,委托生产中出现的异地监管、多点监管、远程监管等复杂局面,更是大大增加了基层工作人员的压力和工作量,提高了监管的成本与难度^[9]。同时,由于基层监管人员的技术水平有限,监管人员的注意力仍集中在药品的分段检查上,无法对药品的整个过程进行有效监管。跨区域协作监管需要监管人员听从指挥,随时服从调度,具有“背包就走”“雷厉风行”的工作作风,还需要监管人员敢于突破,具备较强的适应能力和学习能力^[9]。这都倒逼监管力量必须向更专业、更精准、更主动的角度持续提升。新《办法》第五十一条规定药品监管部门应当建立健全职业化、专业化检查员制度,但该项制度仍在建设中,目前尚未形成专门化和职业化的国家级和省级检查员队伍。

3.3 取证困难、监管不及时

持有人委托跨省的多地点企业生产的,涉及到多个不同的生产场所,地区的差异极易造成药品监管的混乱。异地监管模式的延伸,导致监管范围大、路程远、成本高等问题,往往在前去临检企业调查取证的途中,就可能发生信息泄露,给取证造成很大的阻力和困难,影响了监管工作的及时完成。目前,飞行检查成为各级监管部门加强认证后企业监管的主要方式,但是由于监管

资源有限、监管力量不足,导致飞行检查频次不够,力度也不够大,降低了发现问题的概率,不能有效地防范潜在风险。同时,监管手段保守且未及时更新,无法适应药品创新性的发展,存在对新问题判断力不足的现象。欧盟在药品的跨区域生产问题上,允许一批药品的生产、质量控制以及检验等步骤在不同的场地由不同的企业完成,其成员国之间采取“审批+相互认可”程序^[9]。我国可借鉴欧盟的做法,实现检查标准统一、监管手段互通、检查结果互相认可,就近选取监管人员前往执法,以最大程度节约监管资源。

3.4 部门协作监管机制不健全

药品上市许可持有人制度实施涉及不同地区药品注册部门、药品生产监管部门以及相关政府部门彼此之间的协作配合^[4]。由于目前药品监管部门所实施的属地监管原则,使得不同省(区、市)监管部门之间的职责分工不明确、信息共享和联合沟通机制不健全,导致多部门重复监管现象严重,影响了异地延伸监管的及时性和有效性,无法全面监控持有人跨区域委托生产带来的各种风险。有时还涉及到地方保护的情况,各部门仍然在进行利益博弈,未能“放开拳脚”对新政策下的合作监管有力地执行。因为如果在联合监管中暴露出以前地方药品监管部门尚未发现的安全隐患,将意味着地方药品监管部门的失职,可能会使其受到上级管理部门的问责,这也影响了部门协作监管的主动性。因此,应加强药品监管部门之间的协作,采取就近原则,“一部门检查,多部门结果互认”,并共同算入绩效考核标准,既能调动监管的热情和积极性,也能够保证监管的效率和效果。

4 完善区域协作监管机制的对策建议

4.1 完善区域协作监管的执法依据

根据《药品管理法》和新《办法》的规定,我国应进一步出台规范性文件明确省级以下地方药品监管部门的监管职责,出台相应的实施细则和检验标准,完善跨区域监管的程序,使区域协作执法做到有法可依。药品监管部门应确定以具体品种为起点开展“顺藤摸瓜”式检查的原则,完善《质量协议》中的各项条文,明确规定实施指定GMP活动的主体,并详尽界定各方权利、义务及责任分担,列明生产职责和双方的质量标准,对于各自原因所造成的不合格药品承担相应的责任^[10]。可借鉴欧盟的做法,通过签订合同的形式约定物料的质量及采购,物料的检验及放行,生产实施与质量控制,核心技术转移,供应链条各环节监管等细节内容^[9]。药品监管部门应建立操作性强的跨区域监管规定和延伸监管检查办法等相关规范性文件,建立健全质量管理体系;审查持有人及其委托企业是否如实具备各项资质,统一日常监管、延伸监管或飞行检查的标准;打破地方保护主义,

确保企业掌握技术转让的最佳时机,把握发展机遇^[11];落实药品追溯制度、药品不良反应监测制度、信息公开等制度,规范药品注册分类及注册申报要求,明确属地监管与延伸监管的责任,保证联动监管,以发挥最大效能。

4.2 构建职业检查员制度

《药品管理法》第一百零四条规定,“国家建立职业化、专业化药品检查员队伍”。新《办法》提出,药品监督管理部门应明确检查员的资格标准和检查职责,确立规范的分级管理、能力培训、行为规范、绩效评价和退出程序等,提升检查员的专业素质和工作水平。检查员应当是具备药品专业知识和法律专业知识的复合型人才。国家层面应尽快为职业化检查员队伍的建设提供指导框架和管理模式,扩充队伍资源,提高专家型监管人员的数量;地方层面应尽快建立合理的人才选拔、分级管理和考核、薪酬、晋升等激励约束机制,并形成长效的培训机制。目前,美国已有一些大学通过设置监管科学这门学科培养专业人才,其中乔治敦大学和马里兰大学还获得了美国FDA的专项资金,以资助科研院校与监管部门联合培养监管人才的项目,开设的课程主要包括监管科学基础、监管事务法律、监管统计学等16类监管类课程^[12]。美国FDA提供包括食品与药品法、公共卫生原则以及沟通技巧等在内的超过100门网络课程,根据个人定制化课程以满足不同类型的监管人员的工作需求^[13]。我国可以借鉴美国的经验,设置线上线下等多样化的培训课程。目前国家药品监督管理局高级研修学院已在线上发布了10门美国FDA检查员网络培训课程,后续还将继续充实完善课程内容,从监管干部到广大监管人员不断推进使用^[14]。监管人员可根据个人时间合理规划,保质保量完成课程内容,并需通过考核获得教育合格成绩证明,才能继续从事监管工作。欧盟同样实行专职药品检查员制度,检查员须具备企业工作经验且定期进行级别考核。因此,我国应鼓励研发人员进入课堂教学,建立符合实践标准的实习基地,提高监管人员理论联系实际的水平;吸引具备研发经验和教学水平的人才回国,加快培养职业检查员;完善各项福利制度,使检查员专心从事药品检查工作。

4.3 健全区域协作监管的联动机制

监管部门不仅要建立健全对上市许可持有人的监管机制,而且还要延伸到对跨区域受托生产和经营的企业进行协作监管^[15]。跨区域委托生产的各地药品监管部门应做好监管衔接,以国家药品监管部门确立的原则为纲,在实践中重视监管部门之间的协作和执法效率的提高;对委托生产、销售、药品不良反应监测等监管工作中的监管原则、职责分工、协作机制、信息通报、争议解

决等内容进行明确规定^[16]。在发生药品质量问题或严重不良反应时,各区域的监管机构应相互配合、协同执法。地方政府应将执法协作活动纳入当地政府绩效考核,与单位效能和执法人员的个人奖惩直接挂钩,激发监管人员的工作动力。以瑞典为例,截至2015年底,瑞典药品管理局负责药品质量管理规范实施的专职检查员对药品制造工厂每2年检查1次,对药品经营企业每3年检查1次,检查结果可得到欧盟各个成员国以及与欧盟达成互认协定(Mutual Recognition Agreement, MRA)的国家药品监督管理部门的认可。

区域协作监管涉及到药品生命周期的每一个环节,仅仅依靠政府部门是不够的,还需要企业和社会的多方主体积极参与,形成联动监管模式。以澳大利亚为例,其医药行业协会通过行业自律机制,规范和促进医药行业行为;通过协会会员的共同磋商,向政府提出意见和建议;推动和实施会员企业的培训和再教育,为会员企业提供专业性技术咨询^[17]。因此,我国也应积极倡导“全民参与,社会共治”的治理理念,实现跨区域协作监管的共赢,从而推动药品上市许可持有人制度的有效实施。

4.4 加强药品上市许可持有人数据库建设

欧盟建立了监管信息数据库,各成员国药品监管部门在该数据库中输入检查所需的信息,即可实现信息一键共享^[18],其中包括GMP标准、最新的药物警戒信息、《药品经营质量管理规范》(GSP)的标准、相关法律法规、各类政府制定的申请表格等。该数据库成为欧盟药品监管机构与企业的信息枢纽,所有成员国都可以参考数据库的信息。美国FDA橙皮书可以查询经FDA批准上市的全部药品,通过监管科学与创新中心(Centers for Regulatory Science and Innovation, CRSI)将收集的世界范围内临床数据资料,与其现有理论试验数据、基因组和生物学数据相结合,为监管决策提供依据,这有助于提高FDA的分析能力和确保以患者为中心的监管决策服务水平和质量^[19]。在借鉴国外经验的基础上,我国不断推进上市许可持有人数据库建设,截至2019年7月底,该数据库共纳入上市许可持有人主体156个、按药品批准文号计的品种共3 239个^[20]。药品监管部门应继续通过监管工作的开展,不断更新数据、提高时效性,扩展相关药品属性数据资源,加强数据挖掘分析,保证信息准确性;及时更新手机应用软件,使消费者能更加便捷地进行信息查询和反馈;扩大信息来源,充分调动大数据资源,以期为药品区域协作监管机制提供更好的数据支持和服务。

5 结语

在药品上市许可持有人制度的实践中,协作监管存

在缺乏有针对性的执法依据,监管力量不足,取证困难、监管不及时,部门协作监管机制不健全等问题。针对这些问题,我国应从完善执法依据、构建职业检查员制度、健全联动机制、加强数据库建设等方面,不断完善药品上市许可持有人制度下委托生产的区域协作监管机制。

参考文献

- [1] 颢孙燕.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.
- [2] 罗雅双,高苇,张璐莹.上海市药品生产企业对上市许可持有人制度认知、意愿以及其实施中面临障碍的调查研究[J].中国药房,2018,29(21):2894-2897.
- [3] 黄志成,高敏,贝雷,等.药品上市许可持有人制度对药品监管工作的影响和思考[J].中国药事,2019,33(5):493-498.
- [4] 丁静,王广平.MAH制度实施中跨省监管协调机制探析[J].中国新药杂志,2019,28(12):1423-1427.
- [5] 上海市药品监督管理局.上海市食品药品监督管理局关于上海市已申请参加药品上市许可持有人制度改革试点品种名单(第三批)的公告[EB/OL].(2018-11-15)[2020-03-02].<http://www.shanghai.gov.cn/nw2/nw2314/nw2319/nw12344/u26aw57390.html>.
- [6] 孙玲.共建共管共享,构建协同发展新模式:京津冀联合签署协议深化食品药品安全区域联动协作[J].中国食品药品监管,2016,14(8):39-41.
- [7] 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.
- [8] 潘泉颖,茅宁莹.药品上市许可持有人委托生产的质量风险辨析及对策研究:基于利益相关者视角[J].中国新药杂志,2019,28(24):2926-2932.
- [9] EMA. *EU guidelines for good manufacturing practice for medicinal products for human and veterinary use*[EB/OL].(2015-03-30)[2020-05-04].<http://www.doc88.com/p-9485297084293.html>.
- [10] 阿蓉娜,梁毅.上市许可持有人制度下非生产企业的药品委托生产质量管理探析[J].中国药事,2019,33(2):177-181.
- [11] 乔羽,褚淑贞.我国药品技术转让中存在的问题及对策研究[J].上海医药,2014,35(13):65-66,80.
- [12] 刘昌孝.国际药品监管科学发展概况[J].药物评价研究,2017,40(8):1029-1043.
- [13] FDA. *State, local, tribal and territorial regulatory partners*[EB/OL].(2019-07-11)[2020-05-02].<https://www.fda.gov/training-and-continuing-education/office-training-education-and-development-oted/state-local-tribal-and-territorial-regulatory-partners>.
- [14] 陈慧.美国FDA检查员网络培训课程(原版)上线国家局监管干部网络学院[EB/OL].(2019-04-30)[2020-05-02].http://www.yyjyb.com.cn/yyjyb/201904/20190430144-5194519_4693.shtml.
- [15] 王晨光.药品上市许可持有人制度:我国药品注册制度改革的突破口[J].中国食品药品监管,2016,14(7):21-24.
- [16] 白庚亮,姚松梅,杨勇.江苏省药品上市许可持有人制度试点现状分析及政策建议[J].中国新药杂志,2019,28(22):2687-2692.
- [17] Australian Government Department of Health Therapeutic Goods Administration. *Australian register of therapeutic goods*[EB/OL].(2019-10-29)[2020-05-04].<https://www.tga.gov.au/australian-register-therapeutic-goods>.
- [18] European Medicines Agency. *Compilation of community procedures on inspections and exchange of information*[EB/OL].(2014-10-03)[2020-03-02].http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004706.pdf.
- [19] FDA. *Facts: centers of excellence in regulatory science and innovation (CERSI)*[EB/OL].(2018-06-09)[2020-03-02].<https://www.fda.gov/science-research/advancing-regulatory-science/centers-excellence-regulatory-science-and-innovation-cersis>.
- [20] 国家药品监督管理局.药品上市许可持有人数据库上线[EB/OL].(2019-08-02)[2020-03-02].<http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2168/339693.html>.

(收稿日期:2020-03-09 修回日期:2020-05-27)

(编辑:刘明伟)

《中国药房》杂志——中文核心期刊,欢迎投稿、订阅