MAH 制度下药品跨境持有与生产管理现状及制度创新研究

Research on the Current Production Situation and Institutional Innovation of Cross-border Drug Holding under the MAH System

李锦连[1]，杨伊凡[1]，谢金平[1]，王　芸[2]，邵　蓉[1]*

（1. 中国药科大学药品监管科学研究院，国家药品监督管理局药品监管创新与评价重点实验室，江苏南京 211198；
2. 中国外商投资企业协会药品研制和开发工作委员会，北京 100004）

LI Jinlian[1], YANG Yifan[1], XIE Jinping[1], WANG Yun[2], SHAO Rong[1]*

(*1. NMPA Key Lab. for Drug Regulatory Innovation and Evaluation, Institute of Regulatory Science, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198; 2. China Association of Enterprises with Foreign Investment R&D-based Pharmaceutical Association Committee, Beijing 100004*)

摘要：药品上市许可持有人制度是《药品管理法》确定的核心制度，也是基本制度，对于鼓励创新、优化行业资源配置具有重要作用。目前我国以国界划分持有人的类型，跨境持有与生产的通道暂未打通，造成企业国际化交易、运作中关于持有人的选择存在一定的限制。跨境持有与生产通道理论上具有可行性，但现阶段可能面临我国境外检查资源无法匹配检查任务、协同监管机制有待完善、持有人管理能力不足等挑战。文章从药品质量安全风险可控的角度，提出跨境持有与生产的试点方案及对应的监管模式，为探索打通跨境持有与生产通道提供方案支持，进一步释放持有人制度的红利。

关键词：药品上市许可持有人；药品跨境持有与生产；国际经验；路径探索

中图分类号：R95　　**文献标志码**：C　　**文章编号**：1001-8255(2024)01-0137-06

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.01.019

2019 年新修订的《药品管理法》全面实施药品上市许可持有人制度，明确药品上市许可持有人（Marketing Authorization Holder，MAH）应当对药品的安全性、有效性、质量可控性负责，需要承担药品全生命周期的主体责任。MAH 制度作为贯穿整部《药品管理法》的核心制度，对于鼓励创新、优化市场资源配置、减少重复建设、提升监管效能都具有重要意义[1—2]。

由于我国 MAH 制度正处于执行的初级阶段，实施中存在一些具有中国特色的探索和变通。以持有人的类型为例，区别于欧美日国家，我国以国界进行划分。目前，持有人在境内时，生产场地应在境内；而持有人在境外时，生产场地也应在境外。法律法规中虽未禁止药品跨境持有与生产，但实践中暂时没有申报路径，即无法跨境持有与生产。

因此，本文拟对 MAH 制度下药品跨境持有与生产的管理现状及主要问题、欧美日国家跨境持有与生产管理情况、我国跨境持有与生产通道打通面临的挑战，以及可能的试点方案展开研究，为探索 MAH 制度下跨境持有与生产提供借鉴，进一步优化行业资源配置，以促进医药产业的高质量发展。

1　MAH 制度下我国药品跨境持有与生产管理现状及存在的问题

1.1　现有规定情况

《药品管理法》第三十二条规定，“药品上市许可持有人可以自行生产药品，也可以委托药品生产企业生产。”第三十八条规定，“药品上市许可持有人为境外企业的，应当由其指定的在中国境内的企业法人履行药品上市许可持有人义务，与药品上市许可持有人承担连带责任。”此后，《药品生产监督管理办法》第四十七条规定，“药品上市许可持有人为境外企业的，应当指定一家在中国境内的企业法人，履行《药品管理法》与本办法规定的药品

收稿日期：2023-05-19

作者简介：李锦连(1999—)，女，硕士研究生，专业方向：医药政策与法规。

通信作者：邵　蓉(1962—)，女，教授，博士生导师，从事医药政策法规的研究。

E-mail：shaorong118@163.com

上市许可持有人的义务，并负责协调配合境外检查工作。”

法律层面没有限制持有人的生产场地在境内或者境外。理论上，我国药品持有与生产存在“境内持有人，境内生产”“境内持有人，境外生产”“境外持有人，境外生产”“境外持有人，境内生产”4种情形。但目前仅允许持有人在境内且生产场地也在境内、持有人在境外且生产场地也在境外这2种形式，前者对应此前的国产药，后者对应此前的进口药。

2020年公布的《药品注册管理办法》不再区分国产药品、进口药品，统一称为中国境内上市药品，在管理上也强调境内生产药品与境外生产药品趋同，但是“境内持有、境内生产”与“境外持有、境外生产”在监管模式上仍存有差异。2021年发布的《药品上市后变更管理办法（试行）》中，持有人变更管理中仅规定了境内持有人之间、境外持有人之间的变更，跨境仅涉及境外生产转为境内生产的申报路径，未提及跨境持有人之间变更的内容。现有监管框架较难适用跨境持有与生产的交叉情形。目前“境内持有、境内生产”与“境外持有、境外生产”因监管模式上存在差异，已各自形成了一套监管框架，跨境持有与生产仍需创新监管思路、方式和方法。

1.2 存在的主要问题

从实践层面来看，目前尚未打通跨境持有与生产的通道，造成了一些障碍和问题。

1.2.1 许可引进（license in）交易中双方无法自主选择持有人

在药物研发全球化的背景下，越来越多的企业选择新药授权许可引进模式来丰富研发管线。许可引进的产品可能处于临床试验阶段，也可能已经上市。在交易过程中，双方希望根据自身及对方的实力、品种研发进展及特点，选择品种持有人。在实践中，若品种生产场地在境外，被授权方即使获得了在中国市场上市及销售的所有权益，也只能担当境内代理人，并非持有人。因此，目前跨境持有与生产通道未打通，可能造成许可引进交易中被授权方权利与责任不对等的情况，不利于市场主体的自由交易和双方职责约定。

1.2.2 海外设置研发基地的本土企业无法成为品种持有人

为布局海外市场、整合国内外优质资源，较多本土企业已选择在海外设置研发中心，并综合生产成本、人力成本等，进行规模化生产。若产品已研发上市且在境外生产，即使本土企业为该品种相关专利及其他权益的实际所有者，仍无法成为持有人，只能作为境内代理人。

1.2.3 企业无法自由开展国际化运作

较多跨国企业在全球范围内进行生产布局，使各个工厂在制造过程中拥有不同的优势和特点，并供应全球市场；依据不同国家的政策，可由子公司或者集团总部作为持有人。但在我国，即使跨国子公司拥有持有人的能力和条件，由于生产场地在境外，只能作为境内代理人，无法成为持有人，造成企业通过专业化分工和协作实现资源配置优化存在一定的限制。

值得一提的是，目前《药品管理法》要求境外持有人设置代理人，由其履行持有人的义务，与持有人承担连带责任，但是尚未对境内代理人享有的权益做出明确规定。从现有规定看，境内代理人并不享有品种销售权，销售品种需要持药品经营许可证。当参与药品招投标等活动时，也需要获得境外持有人的授权。

2 欧美日国家药品跨境持有与生产管理现状

欧美日国家均根据各自国情实施了各具特色的MAH制度。其中，欧盟、日本要求药品上市许可持有人必须在欧盟、日本境内，生产场地可在境内，也可在境外。美国的情况是：药品上市许可持有人可在美国境内或者境外，生产场地也可在境内或者境外。另外，欧美日国家针对境内外生产场地均制定了相应的监管要求。

2.1 欧盟对药品跨境持有与生产的管理

欧盟要求持有人必须在欧盟境内，生产场地可在境内或者境外。在欧盟境内生产应当获得成员国药品监管机构颁发的生产许可，并录入欧洲药品管

理局（European Medicines Agency，EMA）运营的EudraGMDP数据库[3]，由成员国药品监管机构落实监管职责。

对于欧盟境外（又称第三国）的生产场地，欧盟不颁发生产许可，而是要求进口商取得进口许可，进口商应当保证第三国至少采用与欧盟药品生产质量管理规范（Good Manufacturing Practice，GMP）相当的管理规范，并实施了必要的检验，符合上市许可要求[4]。

当第三国生产的品种由多个成员国进口时，涉及多个成员国的监管，欧盟EMA也将促进各成员国监管机构之间的信息交流与合作。在具体监管标准方面，欧盟对境内外生产场地实施相同标准的检查，并于2010年在《药品企业检查要求》中明确，境内外场地的检查范围、检查频率应遵循“基于风险的药品生产企业检查计划模型”规定[5]。为提高境外检查和监管的效率，欧盟与澳大利亚、加拿大、以色列、日本、新西兰、瑞士、美国共7个国家签订了检查互认协议（Mutual Recognition Agreement，MRA）[6]，用于认可彼此的GMP检查系统，共享检查与质量缺陷信息。

2.2 美国对药品跨境持有与生产的管理

美国规定持有人可在美国境内或境外，生产场地也可在境内或者境外[7—8]。美国对境内外场地均实行登记管理，所有在美国生产、加工、制备、分销或者进口到美国的药品，其生产场地均应当按照规定取得FDA的登记号，境外场地在注册过程中还应当确定代理人，负责与FDA联络。美国FDA通过对境内外场地的检查，确保其符合良好生产质量管理规范（Current Good Manufacturing Practice，cGMP）[9—10]。同时，《联邦食品、药品和化妆品法案》要求FDA基于风险确定对各个生产场地的检查频次[11]。目前，美国FDA已与欧盟达成MRA，承认彼此的监管评估、检查或审查结果，共享检查与质量缺陷信息。

2.3 日本对药品跨境持有与生产的管理

区别于欧盟、美国，日本实行的是资格准入性的MAH制度，只有持有相应类别的销售企业许可证，才能申请药品上市许可，经批准后成为持有人。日本要求持有人必须在日本境内，生产场地可以在境内或者境外。在日本从事制造业活动时，境内生产企业需要获得制造业许可，境外生产企业需要获得制造业认定。此外，日本医药品医疗器械综合机构（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency，PMDA）会对境内外企业进行GMP符合性检查，并且基于风险决定进行现场检查或书面检查。目前日本已与瑞典、荷兰、英国、瑞士等国签订药物非临床研究质量管理规范（Good Laboratory Practice，GLP）检查互认协议，并与欧盟签订了GMP检查互认协议[12]。

3 打通我国药品跨境持有与生产通道所面临的挑战

3.1 理论分析

基于持有人、生产场地进行区分，我国药品注册申报理论上可分为4种情形（图1）。其中“境内持证、境内生产”和“境外持证、境外生产”分别延续了原来的国产药和进口药的注册情形，在监管上已相对成熟；“境内持有，境外生产”和“境外持有，境内生产”这2种情形在实施层面上，路径尚未打通。

对于“境外持有，境内生产”的情形，由于药品生产活动发生在境内，理论上监管部门能够更好地对生产场地和活动进行监管，对于持有人的管理主要是落实在代理人上。但是，当生产由境外转为境内时，需要确保境内生产的工艺、质量等与境外一致。

对于“境内持有，境外生产”的情形，因持有人在境内，可对持有人“本人”实施有效监管，挑战在于当涉及境外检查时，我国境外检查资源能否与境外检查任务相匹配。根据2007年《药品注册管理办法》（废止）中规定，进口药品应当获得境外制药厂商所在生产国家或者地区的上市许可[13]，因此过去进口产品（境外持有、境外生产的品种）需要提交国外上市的药品证书（Certificate of Pharmaceutical Product，CPP），我国也在某种程度上依赖场地所在国的监管。原则上，“境内持有，境外生产”和“境外持有，境内生产”2种情形面临的风险均小于“境外持有、境外生产”的风险，

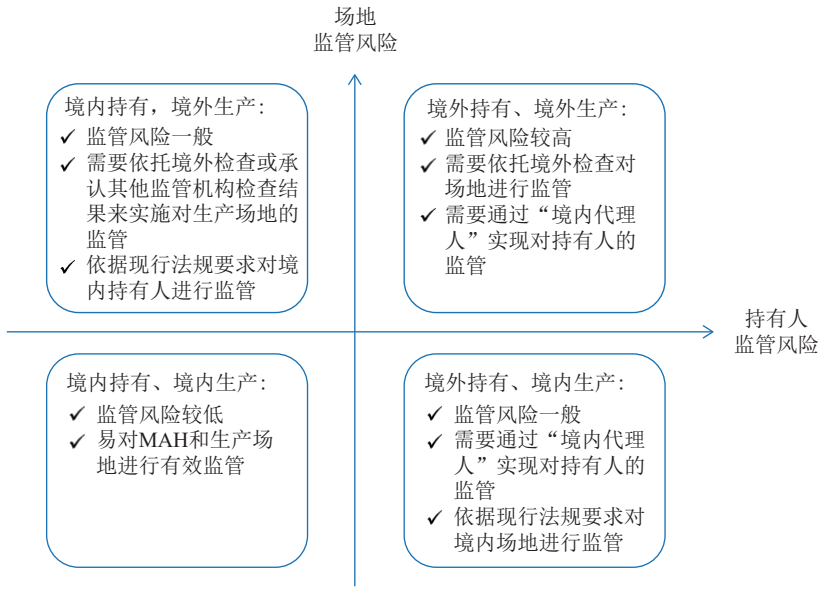


图 1　我国 4 种注册申报路径的监管风险分析

Fig.1　Supervision Risk Analysis of Four Regulation Declaration Paths in China

说明这 2 种路径的打通具有一定的可行性。

2022 年 6 月，国家药品监督管理局（NMPA）发布了《支持港澳药品上市许可持有人在大湾区内地 9 市生产药品实施方案》的通知[14]，明确了港澳持有人跨境委托生产的工作目标、职责分工、适用范围、工作程序、申报路径及资料要求、流程管理及时限、注册业务办理平台及收费、工作要求等内容。2023 年 7 月，粤港澳大湾区首个跨境生产药品“香港联邦制药厂有限公司的维生素 C 泡腾片”已投产上市并销售，初步探索了“境外持有 + 境内生产”的模式，此举也有利于港澳地区借助大湾区内地 9 市生产制造药品的优势，逐步解决生产用地不足及生产成本高的难题。

3.2　面临的挑战分析

从目前我国的监管实践看，药品跨境持有与生产通道的打通可能面临以下挑战。

3.2.1　我国境外检查资源无法与境外检查任务相匹配

根据《药品医疗器械境外检查管理规定》[15]，我国境外检查以年度检查任务的方式开展，根据药品注册审评审批、监督检查、检验、投诉举报、不良反应和不良事件监测等风险因素确定检查任务。NMPA 于 2021 年 9 月正式致函国际药品认证合作组织（Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme，PIC/S），启动预加入申请，但正式加入 PIC/S 仍需较长时间。

此外，我国暂未与其他国家达成国际监管互认协议，无法互认检查结果。特别是除欧盟、美国、日本以外的场地，其药品监管部门对药品生产管理的要求能否达到我国 GMP 的标准是存疑的，有增加产品质量安全的风险。若打通跨境持有与生产的通道，必然会增加 NMPA 食品药品审核查验中心（Center for Food and Drug Inspiration，CFDI）的检查负担，而 CFDI 现有的检查资源可能无法匹配该任务量。

3.2.2　持有人属地监管与 CFDI 的境外检查需密切协同配合

目前我国对持有人采取属地监管模式，通过由持有人所在地的省级药监部门发放药品生产许可证的方式，落实对持有人的属地监管职责。若打通“境内持有、境外生产”通道，因生产场地在境外，境内持有人无法依据现行法规获取 B 类药品生产许可证，那么如何落实对境内持有人的属地监管、如何发证，成为了无法规避的难题。其次，境内持有人的监管工作是由省级药监部门负责的，境外检查工

作则是由 CFDI 组织，这意味着，省级药监部门和 CFDI 之间需要对持有人的监管和境外检查工作进行密切协调配合，增加了监管工作量。因此，打通跨境持有与生产通道，需做好监管事权的划分，创新监督检查的工作机制。

3.2.3 持有人的质量管理能力需提升

我国制药企业的质量管理能力参差不齐。部分 B 证持有人曾是药品经营企业、药品研发机构，对药品生产工艺的理解、全生命周期主体责任的落实及对受托生产企业的管理，存在一定的不足。此外，我国持有人与药品生产企业等主体存在着契约精神不足、契约能力有待提升的情况。这主要是基于我国持有人制度正处于初级阶段，相关主体的管理能力、契约能力均需时间逐步提升。在此背景下，若涉及跨境委托、多场地管理，将增加持有人管理的难度，也增加质量安全的风险。

4 打通我国跨境持有与生产通道的创新路径设计

在全球经济一体化的背景下，打通跨境持有与生产的通道，有利于全球产业资源配置的优化。目前，本土制药企业和跨国制药企业均对跨境持有与生产通道，尤其是“境内持有、境外生产”通道存在迫切的诉求。本土制药企业，正在全球范围内逐步实施研发和生产的布局，期望成为境外研发和生产的实际持有人，享有品种权益，承担药品全生命周期的质量管理职责；跨国制药企业，已在全球范围内实施了生产布局，设置了多个工厂和子公司，允许其选择本地子公司或有能力的境内进口商持有品种，将更有利于专业化分工和协作。此外，许可引进交易中双方也可根据对方实力、境外场地管理能力、合作进程，自由选择品种持有人，并提高我国企业在国际合作中的主动性和话语权。

考虑上述面临的挑战，笔者建议从境内持有人、境外场地、品种等方面设置可能的试点途径，探索跨境持有与生产的通道。

4.1 试点范围的设置

境内持有人应当具备质量管理、风险防控、责任承担 3 个方面能力。考虑跨境委托工作的复杂性，可将持有人范围限制在长三角、京津、大湾区及个别具有足够监管能力和丰富监管资源的省（直辖市）的企业中。

境外场地以欧盟、美国、日本等规范市场为宜，同时兼顾我国对外缔结条约及参与国际合作等情况。对于境外场地生产的品种，也可要求场地所在国出具出口证明，降低质量安全的风险。

在品种选择方面，建议选择全球生产标准一致的品种，即同时供应欧盟、美国、日本及中国，且采用相同生产工艺的品种。避免出现同时供应欧盟、美国、日本和中国市场，但是工艺、质量控制标准不一样的情况。

4.2 试点期监管模式的设置

针对境内持有人（生产场地在境外）的监管，理论上可参照我国对委托生产的持有人发放 B 类药品生产许可证的方式进行管理，由境内持有人所属的省级药监部门落实对境内持有人的属地监管，并按照《药品上市许可持有人落实药品质量安全主体责任监督管理规定》《药品上市许可持有人检查要点（征求意见稿）》开展周期性或必要的监督检查，督促其持续合规。重点检查持有人机构和人员的设置情况、生产管理情况、物料管理情况、质量控制与质量保证情况等。在对境内持有人的监督检查中，如果发现境内持有人未履行对受托企业质量管理义务，或存在安全性风险，应当由省级药监部门发函告知 CFDI，由 CFDI 开展境外检查。

针对境外生产场地的监管，可以通过境内持有人管理、生产工厂所在地的监管部门监管检查、其他进口国监督检查、中国 CFDI 的境外检查等共同实现。首先，持有人基于药品委托生产质量管理协议严格履行对受托方的质量管理义务，对境外生产场地进行周期性审计，对于审计中发现的与 GMP 不符合的情况，应根据相应的风险类别和等级，及时采取有效的纠正预防措施。其次，对于全球生产基地供应的品种，境外场地还受到工厂所在地药监部门的监管、其他进口国（欧盟、美国、日本）基于风险的检查。同时，我国 CFDI 也可基于风险实施对境外场地的现场检查，强化对境外场地的监管。此外，为促进整个监管体系的高效运作，建议我国

将境外生产场地检查以及境内持有人的监管数据上报至NMPA的信息中心，及时进行信息更新和互联，作为对境内持有人和境外场地协同监管的执法依据。

5 总结与展望

MAH制度对于鼓励创新、优化市场资源配置、减少重复建设、提升监管效能都具有非常重要的意义。当然，MAH制度最核心的特点仍然是优化行业资源配置。MAH制度下，药品委托生产进一步放开，但是目前跨境持有与生产通道仍然面临一些挑战和障碍，这与我国MAH制度处于执行的初期、持有人能力有待提升、境外检查资源有待增加、监督检查机制有待创新和协同等相关。文章从药品质量安全风险可控的角度提出试点跨境持有与生产的路径建议，希望为国内探索药品跨境持有与生产提供方案支撑，进一步释放MAH制度的红利。

致谢：中国外商投资企业协会药品研制和开发工作委员会（RDPAC）工作组对文章写作给予支持。

参考文献：

[1] 邵　蓉, 谢金平. 再谈我国国情下药品上市许可持有人制度[J]. 中国医药导刊, 2022, **24**(8): 735-739.

[2] 邵　蓉, 谢金平. 变革中持续探索 探索中立足国情——再谈我国药品上市许可持有人制度[J]. 中国食品药品监管, 2021, (6): 78-85.

[3] OLEON. 奥来恩专家解读: 一文读懂欧盟药品监管体系——如何保持一致的药品监管方式[EB/OL]. (2021-11-08)[2022-08-20]. https://www.aleonpharma.net/InformationCentre/info_itemid_119.html.

[4] EMA. Compilation of union procedures on inspections and exchange of information [EB/OL]. (2022-04-20)[2022-08-20]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/compilation-union-procedures-inspections-exchange-information_en.pdf.

[5] EMA. Conduct of inspections of pharmaceutical manufacturers or importers [EB/OL]. (2010-03-17)[2022-08-20]. https://www.ipqpubs.com/wp-content/uploads/2010/05/EMA-Conduct-of-Inspections-of-Pharmaceutical-Manufacturers.pdf.

[6] Official Journal of the European Union. Acts adopted by bodies created by international agreements [EB/OL]. (2018-07-17)[2022-08-20]. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:22018D1104&from=EN.

[7] 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, **32**(3): 330-332.

[8] Food and Drug Administration. Drug establishments current registration site [EB/OL]. (2020-12-18)[2022-08-20]. https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-establishments-current-registration-site.

[9] I Advance Senior Care. FDA to recognize some foreign drug inspections [EB/OL]. (2017-10-03)[2022-08-20]. https://www.iadvanceseniorcare.com/fda-to-recognize-some-foreign-drug-inspections/.

[10] Food and Drug Administration. Requirements for foreign and domestic establishment registration and listing for human drugs, including drugs that are regulated under a biologics license application, and animal drugs [EB/OL]. (2016-08-06)[2022-08-20]. https://www.fda.gov/media/100022/download.

[11] Food and Drug Administration. Food and Drug Administration Safety and Innovation Act [EB/OL]. (2012-07-09)[2022-08-20]. https://www.congress.gov/112/plaws/publ144/PLAW-112publ144.pdf.

[12] 闫志刚, 韩　芳. 日本药品检查员制度及其启示[J]. 国家行政学院学报, 2018, (1): 127-131.

[13] 原国家食品药品监督管理局. 药品注册管理办法(2007版)[EB/OL]. (2007-07-11)[2023-08-10]. https://www.gov.cn/ziliao/flfg/2007-07/11/content_680384.htm.

[14] 国家药品监督管理局. 国家药监局综合司关于发布《支持港澳药品上市许可持有人在大湾区内地9市生产药品实施方案》和《支持港澳医疗器械注册人在大湾区内地9市生产医疗器械实施方案》的通知[EB/OL]. (2022-06-29)[2023-08-10]. https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjzh/20220629171101193.html.

[15] 国家药品监督管理局. 关于发布药品医疗器械境外检查管理规定的公告[EB/OL]. (2018-12-29)[2023-08-10]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ylqxggtg/ylqxqtggtg/20181228214201582.html.