

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[△]

罗雅双*,高 苇,张璐莹(复旦大学公共卫生学院,上海 200032)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)21-2894-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.21.04

摘要 目的:探索上海市药品生产企业对上市许可持有人(MAH)制度的认知、意愿以及其实施中面临的障碍,为进一步完善该制度提供建议。方法:通过向上海市药品生产企业发放调查问卷,收集企业对MAH制度的认知情况、执行意愿以及实施过程中所面临的障碍,进行总结并提出建议。结果:共发放问卷193份(每个企业1份),回收有效问卷180份,有效率为93.3%。上海市药品生产企业对MAH制度认知得分率为40.8%,对制度整体好评率为92.2%;有89.4%的企业愿意成为MAH,85.0%的企业愿意接受委托生产。设备利用率低、无专门药品研发部门的生产企业实施MAH制度意愿强烈。企业认为MAH制度实施所面临的主要障碍为保险机制不完善(173家,占比96.1%)、异地监管难开展(162家,占比90.0%)。结论:上海市药品生产企业对MAH制度认知存在一定偏差,但企业成为MAH的意愿和接受委托生产的意愿较强。针对企业不愿执行该制度的原因,建议药物监督与管理部门针对各个关键环节进行严格监管,各地药监部门间需进行及时有效地沟通和合作,形成监管合力,进而保证MAH制度的顺利推进。

关键词 上海市;上市许可持有人;认知;意愿;实施障碍;调查研究

Investigation and Study on the Cognition, Willingness and Implementation Obstacles of Shanghai Pharmaceutical Manufacturers to Marketing Authorization Holder System

LUO Yashuang, GAO Wei, ZHANG Luying (School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200032, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the cognition, willingness and implementation obstacles of pharmaceutical manufacturers to Marketing authorization holder (MAH) system in Shanghai, and to provide the suggestions for further perfecting the system. METHODS: Questionnaire survey was conducted among pharmaceutical manufacturers in China. The cognition, willingness and obstacles of pharmaceutical manufacturers to implementing MAH system were collected and summarized to put forward the suggestions. RESULTS: A total of 193 questionnaires were sent out (one cope for each manufacturer); 180 valid questionnaires were collected with effective rate of 93.3%. Average score about the cognition of Shanghai pharmaceutical manufacturers to implement system was 40.8%; the overall positive rate for the system was 92.2%. 89.4% of manufacturers were willing to become holders, and 85.0% were willing to accept entrusted production. Manufacturing enterprises with low utilization rate of equipment and without special pharmaceutical R&D department had strong desire to implement MAH system. Enterprises believed that the major obstacles were the imperfect insurance mechanism (173 manufacturers, 96.1%) and the difficulty in monitoring the offsite (162 manufacturers, 90.0%). CONCLUSIONS: There is a deviation in the cognition of Shanghai pharmaceutical manufacturers to MHA system, however manufacturers have strong will to become holders and accept entrusted production. For reasons that manufacturers are reluctant to implement, the drug regulatory department should strictly monitor all key points, timely and effectively communicate and cooperate to form a regulatory joint force and thus ensure the smooth progress of MAH system.

KEYWORDS Shanghai; Marketing authorization holder; Knowledge; Willingness; Implementation obstacles; Investigation and study

随着我国药品创新研发能力的不断增强,现行药品上市许可和企业生产许可“捆绑式”管理制度缺陷日益显露,已成为制约我国医药行业发展的因素之一。国际

上较为通行的做法是将上市许可与生产许可分离,即实行药品上市许可持有人制度(Marketing authorization holder, MAH制度)^[1]。MAH制度能在一定程度上缓解目前“捆绑式”所带来的问题,从源头上减少制药企业的低水平重复建设,提高新药研发的积极性、促进委托生产,从而推进我国医药行业快速发展^[2]。国务院于2015年8月发布《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》,提出了MAH制度试点工作要求^[3]。2016年7月,国

[△] 基金项目:上海市第四轮公共卫生三年行动计划重点学科建设计划项目(No.15GWZK0901)

* 硕士研究生。研究方向:医疗保险、卫生经济学。E-mail: Luoy1993@163.com

通信作者:讲师,博士。研究方向:医疗保险、社区卫生服务和卫生经济学。E-mail: zhangluying@fudan.edu.cn

家食品药品监督管理总局颁布了《关于做好药品上市许可持有人制度试点有关工作的通知》，着重强调了MAH制度作为法律法规主体的责任^[4]，标志着MAH制度试点工作的正式开展。

上海市作为我国开展药品MAH制度试点的10个省市之一，于2016年7月25日在全国率先出台实施方案^[5]。作为主要的申请者和受托方，上海市药品生产企业对MAH制度的认知情况如何，是否有实施意愿、实施意愿受到哪些因素的影响，以及MAH制度实施存在哪些障碍，值得进一步研究。笔者在本研究中对此进行调查，为进一步完善该制度提供意见。

1 研究方法

1.1 问卷调查

通过上海市医药行业协会以邮件形式向上海市全部药品生产企业发放调查问卷。本次调查问卷内容主要包括企业基本情况(包括企业性质、人员规模、生产经营状况等,单选题:1~14);对MAH制度的认知情况(单选题:18,多选题:15~17、19);实施MAH制度的意愿(单选题:20~22,多选题:23~24)和制度实施的障碍(多选题:25),具体内容详见下文。因文章篇幅所限,本次分析未涉及第4~7小题问卷填表人信息、12小题企业认知途径、16小题实施MAH制度的意义以及第21~22小题MAH制度企业实施进展情况的调查。

调查对象为在上海市医药行业协会注册的全部药品生产企业(共209家),排除主要从事药品辅料、药品包装材料和制药机械的企业(16家,有些企业经营多种项目,根据其主营业务决定是否纳入研究)。共发出193份问卷,每家企业由1名生产负责人填写1份问卷。回收有效问卷共计180份,有效率为93.3%。

1.2 统计分析

对收回的调查问卷采用Epi Data 3.0软件录入,使用SPSS 19.0软件进行数据处理和统计分析。对上海市药品生产企业对药品MAH制度的认知、意愿进行描述性分析;应用多元回归方法分析影响实施意愿的主要因素。

2 研究结果

2.1 企业基本情况

2.1.1 企业性质与人员规模 被调查生产企业中,民营企业占比最大,为35.5%,其次是国有企业(25%)、中外合资企业(20.6%)以及外商独资(18.9%)。企业规模较大,500人以上规模的企业占比51.1%;200~500人的企业占比30.0%;50~200人的企业占比17.8%;50人以下的企业占比为1.1%。

2.1.2 企业生产、经营状况 所调查生产企业的经营类别主要为化学药品(54.0%)和生物制品(22.6%),其次为中药(13.4%)以及医药器械(9.2%)。生产企业的生产设备利用率在50%以上的企业占比95.0%,58.9%的企业过去曾经接受过委托生产。在营销方式上,58.9%

的生产企业由企业自行承担销售费用,另外34.4%的企业主要是个人承担,即“大包”或代理的方式;6.7%的企业以企业和个人相结合方式进行,即企业与个人按照约定承担费用。被调查企业的生产、经营状况见表1。

表1 被调查企业的生产、经营状况

Tab 1 The production and operation status of surveyed manufacturers

生产经营状况	企业数	占比,%
生产设备利用率		
50%以下	9	5.0
50%~80%	60	33.3
80%以上	111	61.7
接受委托生产情况		
是	106	58.9
否	64	35.6
不清楚	10	5.5
营销方式		
销售费用由企业承担	106	58.9
销售费用由个人承担(“大包”或代理)	62	34.4
其他	12	6.7

2.2 调查对象对MAH制度的认知情况

本研究对企业MAH制度认知情况主要从与“捆绑式”现行管理制度区别、申请者类别、药品生产方式三方面考察,每一方面都设计了相应的题目进行考察,设定企业每题完全回答正确得1分(少选得0.5分,多选/错选均不得分),满分为3分。经计算,生产企业认知方面平均得分为1.225分,得分率为40.8%。具体情况详见表2~表4。

表2 被调查企业对MAH制度与现行管理制度区别的认知情况

Tab 2 The cognition of surveyed manufacturers to the differences between MAH system and current management system

题目	企业数	占比,%
与“捆绑式”现行管理制度区别(多选)		
正确选项:		
允许研发机构及科研人员取得药品批准文号,成为MAH	171	95.0
MAH对药品的安全性、有效性和质量可控性负全面责任	163	90.5
错误选项:		
MAH可以是多个主体	58	32.2
MAH和生产许可持有人必须为同一主体,不可分割	7	3.8
不清楚	4	1.0

表3 被调查企业对MAH制度中申请者类别的认知情况

Tab 3 The cognition of surveyed manufacturers to the applicant classification in MAH system

题目	企业数	占比,%
能成为MAH申请者类别(多选)		
正确选项:		
生产企业	176	97.8
研发机构	171	95.0
科研人员(中国国籍)	142	78.9
错误选项:		
科研人员(外籍)	93	51.7
不清楚	4	2.2

表4 被调查企业对MAH制度中药品生产方式的认知情况

Tab 4 The cognition of surveyed manufacturers to the pharmaceutical production method in MAH system

题目	企业数	占比,%
药品生产方式(单选)		
正确选项:		
可以自行生产,也可以委托多家企业生产	110	61.1
能委托多家企业生产	22	12.2
错误选项:		
仅能自行生产	0	0.0
仅能委托一家企业生产	40	22.2
不清楚	8	4.5

2.2.1 与现行药品管理制度区别的认知 由表2可知,生产企业选择“允许研发机构及科研人员取得药品批准文号,成为MAH”的比例为95.0%;选择MAH所应承担的责任(包括对药品的安全、有效和质量可控等全面责任)的比例为90.5%。选择“MAH可以是多个主体”和“MAH和生产许可持有人必须为同一主体,不可分割”和“不清楚”的比例分别为32.2%、3.8%和1.0%。经计算,完全回答正确的比例为32.5%。

2.2.2 对MAH申请者类别的认知 由表3可知,生产企业选择“科研人员(外籍)可以成为MAH”,即错误认知的比例为51.7%,有2.2%的企业表示不清楚。同时选择“生产企业”“研发机构”“科研人员(中国国籍)”且不选“科研人员(外籍)”的企业,即完全正确的比例为25.6%。认识不到位之处在于认为外籍科研人员可以成为MAH;或认为只有生产企业或研发机构才能成为MAH,没有选择具有中国国籍的科研人员。

2.2.3 对MAH制度执行后药品生产方式的认知 由表4可知,61.1%的生产企业正确知晓成为MAH后的药品生产方式;4.5%的企业并不清楚试点后药品生产方式。22.2%的生产企业错误地认为MAH仅能委托一家企业生产。

2.3 企业对MAH制度的实施意愿及影响因素分析

2.3.1 生产企业对MAH制度的整体评价 生产企业对MAH制度的整体好评率为92.2%,生产企业对MAH制度在现行法律法规体系中可操作性评价的好评率为55.0%,认为不好的占比仅为0.6%。被调查企业对MAH制度的整体以及可操作性的评价见表5。

表5 被调查企业对MAH制度的整体以及可操作性的评价

Tab 5 The overall evaluation and operability evaluation of surveyed manufacturers to MAH system

意愿程度	制度整体评价		制度可操作性评价	
	企业数	占比,%	企业数	占比,%
好	166	92.2	99	55.0
一般	13	7.2	80	44.4
不好	1	0.6	1	0.6

2.3.2 企业申请成为MAH和接受委托生产的意愿 被调查生产企业申请成为MAH和接受委托生产的意愿均较高:89.4%的企业愿意成为MAH,85.0%的企业愿意接受委托生产。生产企业不愿意接受委托生产的主要原因是企业自身不存在闲置设备(37.0%)、担心影响企业品牌建设(33.3%)、可能会对自身产品造成交叉污染(11.1%)、无法获得最终销售利润(14.8%)。由此可见,影响生产企业不愿意接受委托生产的主要原因还是设备使用率、品牌建设等企业自身的情况。被调查企业申请成为MAH和接受委托生产的意愿调查结果见表6。

表6 被调查企业申请成为MAH和接受委托生产的意愿

Tab 6 The willingness to implement MAH in the surveyed manufacturers

实施意愿	企业数	占比,%
申请成为MAH		
愿意	161	89.4
不愿意	19	10.6
接受委托生产		
愿意	153	85.0
不愿意	27	15.0
其中,不愿成为MAH的原因:		
企业自身不存在闲置设备	10	37.0
一旦接受委托生产的药品发生质量问题,影响自身品牌建设	9	33.3
可能会对自身产品造成交叉污染	3	11.1
无法获得产品的最终销售利润	4	14.8
其他	1	3.7

2.3.3 实施意愿的影响因素分析 通过对因变量生产企业实施MAH制度意愿(是或否,二分类变量),与自变量企业对MAH制度的认知情况,以及企业自身生产经营状况等因素进行多元回归分析,结果分析影响意愿的因素主要包括:①设备利用率,取值为1表示利用率为50%以上,相反0表示在50%以下;②有无研发部门,取值为1表示有自己的研发部门,0表示没有自己的研发部门;③营销方式,取值为1表示企业有自己的销售部门,相反0表示采用“大包”或代理销售。其结果显示,生产企业实施MAH制度的意愿受到其设备利用率情况、研发部门等因素的影响($P < 0.05$),而不受企业对MAH制度的认知、营销方式等因素的影响($P > 0.05$)。生产企业设备利用率越低,越愿意实施MAH制度;没有独立药品研发部门企业实施MAH制度的意愿更强烈。被调查企业实施MAH制度意愿的影响因素分析见表7。

表7 被调查企业实施MAH制度意愿的影响因素分析

Tab 7 Analysis of the factors influencing the implementation of MAH system in the surveyed manufacturers

影响意愿因素	回归系数	标准误	P	比值比	95%置信区间
认知水平(得分)	0.591	0.307	0.055	1.805	0.989,3.296
生产设备利用率	-1.481	0.430	0.001	0.227	0.098,0.528
研发部门	2.301	0.693	0.001	9.985	2.565,38.873
营销方式	-1.064	0.555	0.055	0.345	0.116,1.024

2.4 MAH制度的实施障碍

结合国外药品MAH制度实施情况和我国MAH制度政策和实施现状进行分析,发现目前我国MAH制度政策主要存在着质量保证、责任分摊、保险机制、异地监管这4方面的问题。针对这4方面的问题对企业进行了调研,其结果显示,生产企业更加重视保险机制和异地监管这两方面问题,其中保险机制占96.1%,异地监管占90.0%。被调查企业对MAH制度实施障碍的分析见表8。

表8 被调查企业对MAH制度实施障碍的分析

Tab 8 Analysis of implementation obstacles of MAH implementation in the surveyed manufacturers

实施障碍(多选)	企业数	占比,%
对委托生产方/销售方难以形成有效监管,药品质量难以保证	94	52.2
持有人、生产企业、经营企业之间的责任分担不明确	100	55.6
缺乏担保和保险在内保障机制,药品上市后风险无法保障	173	96.1
跨省区委托的监管和两地政策衔接存在问题	162	90.0
不清楚	6	3.3

3 讨论

3.1 上海市药品生产企业对MAH制度认知存在一定偏差

通过对被调查企业对认知方面的综合考察,可以发现上海市药品生产企业目前尚未建立对MAH制度正确且全面的认知,普遍存在对制度内容有认知上的误区,例如,存在着MAH可以是多个主体、只能委托一家企业生产等错误认知。本文的结论与文献[6]报道基本一致,即在MAH制度进行试点的过程中发现,部分药品生产企业的相关人员对MAH制度认知存在问题;对于实施过程中的责任明晰、相关法律界定等内容缺乏更深的理解,导致MAH制度实施过程遇到障碍。故政府应加强对政策制度的宣传,以提升企业对MAH制度的知晓情况。

3.2 上海市药品生产企业执行MAH制度的意愿较强

上海市药品生产企业申请成为MAH的意愿较强,且受到很多因素的影响,包括对MAH制度认知、设备利用率情况以及是否有单独的研发部门等。认知程度越高、设备利用率越低、有专门研发部门的企业成为MAH意愿越强烈。其中,企业不愿意实施MAH制度的原因主要包括:自身不存在闲置设备、一旦接受委托生产的药品发生质量问题,影响自身品牌建设。通过对国外药品MAH制度的经验借鉴^[7],政府应构建药品MAH制度下的药品安全责任分配体系来保证责任明确,从而从根源上解决影响企业不愿执行MAH制度的问题。

3.3 企业认为所面临的主要障碍为保险机制不完善、异地监管难开展

我国目前除制定了不良反应监测制度外,完整的药

品上市后再评价体系还没有形成。通过调查发现,企业认为实施MAH制度所面临的主要障碍是保险机制和异地监管两个方面。在MAH制度的实施过程中,对于已经上市的药品仍然存在着诸多的风险,其风险的分担需要有商业保险的参与。从上海的现状来看,相关的商业保险制度还有待进一步完善;各地药监部门要在上市前对MAH进行严格审查,并对上市后MAH的监管能力进行持续考察。异地监管是开展药品MAH制度的重要措施,药监部门必须重点对异地监管进行有效的推动^[8]。两地药监部门需进行及时有效地沟通和合作,形成监管合力。从上市前和上市后两个环节严控药品质量,促进MAH制度能够稳定持续推进,进而促进药品产业健康有序的发展^[9]。

综上,本研究发现,2017年上海市药品生产企业对MAH制度认知平均得分率未超过50.0%,即现有企业对MAH制度认知存在问题;85%以上企业愿意成为MAH和接受委托生产,成为MAH和接受委托生产的意愿较强。企业实施MAH制度意愿受到设备利用率、是否设立研发部门等因素影响,认为MAH制度实施所面临的主要障碍为保险机制不完善、异地监管难开展等。政府部门应针对企业不愿执行的原因,对各个关键环节进行严格监管,进而保证MAH制度的顺利实施。

参考文献

- [1] 邵蓉,陈永法.日本药品上市许可人制度介绍[J].中国医药技术经济与管理,2010(10):84-86.
- [2] 夏启瑞.MAH制度在我国的发展历程及试点过程中的问题[J].商情,2017(38):45.
- [3] 国务院.国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见[EB/OL].[2018-05-18].http://www.gov.cn/zhengce/content/2015-08/18/content_10101.htm.
- [4] 国家食品药品监督管理总局.总局关于做好药品上市许可持有人制度试点有关工作的通知[EB/OL].[2018-05-07].<http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0844/158302.html>.
- [5] 王理群.药品上市许可持有人制度试点对上海生物医药产业的影响分析[J].上海医药,2016,37(17):52-55.
- [6] 王雷,邵蓉.欧盟上市许可人制度下药品安全相关责任主体法律责任分析及其启示[J].中国卫生产业,2015,12(33):7-10.
- [7] 李红.美国的新药审评制度[J].中国党政干部论坛,2016(3):56-58.
- [8] 赵怀全.我国开展药品上市许可持有人制度试点工作情况及相关政策建议[J].中国药房,2017,28(4):433-437.

(收稿日期:2018-06-11 修回日期:2018-09-03)

(编辑:刘明伟)