

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

上海市经济和信息化发展研究中心产业发展研究与推进部 王理群

【摘要】：通过分析国内外药品上市许可人制度，结合上海生物医药创新所处的环境，通过查询行业数据统计和分析，研究在上海开展药品上市许可人制度试点的可行性和必要性，同时分析这项制度的执行将对上海生物医药产业未来格局产生影响。

【关键词】：药品上市许可人制度，创新环境，生物医药产业

由于药品的特殊性和重要性，中国现行的《药品注册管理办法》规定药品实行上市许可与生产许可合一管理的模式，即申请药品生产批准文号的单位必须是药品生产企业。而发达国家和地区普遍采用的是药品上市许可人制度 (Marketing Authorization Holder, MAH)，即药品上市许可与生产许可相分离。经过多年药品研发及生产者推动，2016 年开始，我国实行药品上市许可持有人制度试点。这项工作的开展，标志着我国药品上市许可人制度正式走上历史舞台。

一项新制度的实施，将给我国医药产业带来一定的影响，相关制度的环境能否很好地配合，产业主体能否适应制度的执行，达到制度设计所最初设计者的要求。上海作为试点城市之一，这项制度的执行是否能够落地，所处的生物医药创新环境是否适应药品上市许可人制度的执行，上海生物医药企业是否有需求，将会对上海生物医药产业发展带来哪些影响，还有待进一步研究和分析。

1 国内外药现行药品上市许可人制度

1.1 国内药品上市许可人制度试点

经过长时间酝酿，2016 年 6 月 6 日，国务院印发《药品上市许可持有人制度试点方案》，试点行政区域内的药品研发机构或者科研人员可以作为药品注册申请人，提交药物临床试验申请、药品上市申请，申请人取得药品上市许可及药品批准文号的，可以成为药品上市许可持有人。这项制度的试点，改变了以往新药证书和生产证书同一家单位申报的现象，对药品研发单位及生产单位而言，到底有何影响，我们将拭目以待。

1.2 欧美日药品上市许可人制度

欧美日等发达国家都采用药品上市许可和生产许可相分离的 MAH 制度^[1-3]，也就是说在保证药品的有效性、安全性及质量可控性的基础上，药品研发的个人或法人机构在取得临床前研究的相关数据后，提交药品的上市申请，经过审批获得药品上市许可证的个人或机构都能成为上市许可持有人。在此制度下，研发单位或个人可以委托符合药品生产质量管理规范要求的生产企业生产，而不用转让或者研发生产合体申报。这种制度的执行，可以减少重复建设，减少投资，充分调动了研发人员的积极性，促进生物医药产业的合理分工。多年来，欧美日采用这种制度也决定了该项制度存在的合理性和科学性。

2 国内生物医药创新环境分析

2.1 国内新药创新情况

经过多年的发展，我国生物医药产业从仿制到新药创新，走过了艰难的路程，随着全球贸易的一体化，越来越多的企业意识到创新药大品种将带动企业步入创新的良性循环。国内的创新的生态系统正在逐步成熟，政府投入、技术积累、资金积累都将推动未来 10 年国内进入药品创新的高峰期。经统计，2011—2014 年，国内获批的新药证书 858 个^[4]，数量较为稳定(表 1)。国内已经诞生了一批创新能力强的企业，近两年都将会有一批新品种获批。到 2014 年 12 月 31 日，通过新版 GMP 的各类无菌制药、生物制品、血液制品企业数量为 1 943 家企业全部或部分车间^[4]。

表 1 2010—2015 年国内获批新药证书/个

年份	化学药	中药	生物药
2011	139	49	22
2012	90	27	19
2013	316	27	12
2014	136	12	9

2.2 国内研发外包情况

我国现有药品绝大多数仿制药，由于基础研发的薄弱，出口到国外的产品大部分是低附加值的医药原料药和中间体，这导致大多数本土企业提供的医药外包服务处于价值链低端。目前全球医药外包正向我国等新兴市场转移，伴随我国生物医药技术水平的发展，特别是我国拥有具备专业素质的人才，本土 CRO、CMO 企业在化学合成方面具有很强的实力，目前在生物化学、基因工程方面发展迅速，加上我国的成本、技术等多方面优势以及政策推动，医药外包企业与跨国药企建立了良好的合作关系。

3 上海生物医药产业创新情况

3.1 产业基础情况

截至 2014 年底，上海共有生物医药制造业 366 家，生物医药制造业工业总产值从“十一五”末(2010 年)的 588.0 亿元增至 2014 年的 873.5 亿元，年均增长 11.8%^[5]，产业总体表现稳步增长的态势。上海的生物医药产业链覆盖了研发—生产—销售等各个环节。在研发方面，国家上海生物医药科技产业基地已经形成新药创制平台的架构，涵盖新药创制的全过程；在生产方面，截止到 2015 年，共有 209 家(具有药品生产许可证)获得 GMP 证书；在销售方面，批发、零售和连锁销售等各种业态编织了覆盖全国的销售网络，形成了以国药控股、上医控股等为代表的医药商业龙头企业。

3.2 新药创新体系情况

近年来上海医药研发服务业创新体系日渐齐全，2014 年医药制造业科技经费投入 18 亿元^[6]，发明专利授权 516 项，近几年，上海新药申报情况平稳，其中创新药申请数量逐年增加，2014 年创新药品申请数量为 62 件^[7]，2009 年以来获得国家一类创新药

物生产批文 6 个(表 2)，重组人肿瘤细胞凋亡因子、可利霉素等 8 个产品完成临床研究，异噻氟定、希明替康、基因重组白介素-22 等 30 个创新药物获得临床研究批文，获得生产批文及临床研究批文数量位居全国第一。

表 2 2009—2014 年上海一类创新药物汇总

药品	适应证	分类	厂家
鸡 II 型胶原蛋白	关节炎	化药 1.2	上海宝龙药业有限公司
吡非尼酮	肺纤维化	化药 1.1	上海睿星基因技术有限公司
重组人尿激酶原	急性心肌梗死	生物 1	上海天士力药业有限公司
健尼哌(anti-CD25 单抗)	肾移植排斥	生物 2	上海中信国健药业有限公司
艾力沙坦酯	高血压	化药 1.1	上海艾力斯医药科技有限公司
海姆泊芬	鲜红斑痣	化药 1.1	上海复旦张江生物医药股份有限公司

3.3 产业布局

上海结合各区县的产业基础和发展空间，通过市区联动，目前共有浦东张江-周康、闵行、徐汇、奉贤、金山、青浦等六大“优势互补、错位发展”的生物医药产业基地建设。张江园区示范区研发企业和医药制造企业众多，园区内研发体系完善，产业链流畅。园区内有罗氏、诺华等一流国际外资研发公司外，还包括复旦张江、上海恒瑞、中信国健等国内顶尖生物医药企业。经过数年的努力，各类创新要素加速向产业基地集聚，落在 6 个产业园区的项目比例达到 90%以上^[8]。经查询上海市统计局数据，2014 年，张江生物医药产业基地规模以上企业实现工业总产值 578.91 亿元，达到全市生物医药制造业总产值的 65.2%。

3.4 研发外包行业发展情况

上海生物医药研发外包产业中，研发企业包括药明康德、睿智化学等多种形式，截至 2014 年上海生物医药研发外包 183.1 亿元^[9]，预计 2017 年上海研发外包将达到 300 亿元。浦东新区是国内生物医药技术高技术服务的主要集聚区，聚集了超过 50 家的研发外包企业^[10]。2016 年德国制药巨头勃林格殷格翰公司与上海张江生物医药基地开发有限公司合作建设的勃林格殷格翰中国生物制药生产基地，被选定成为国内首个开展药品上市许可人的试点企业。目前，勃林格殷格翰已与百济神州签署战略合作协议，由勃林格殷格翰为百济神州自主研发的免疫肿瘤新药单抗 PD-1 临床试验提供生物制药生产试点。

虽然上海具有较强的研发实力，政府也出台了許多支持政策，鼓励和支持医药产业创新发展，但创新成效不够明显，企业创新主体意识比较缺乏、互利共赢的合作机制进展缓慢。

4 上海生物医药药品许可人制度需求

4.1 独立研发机构需求

原有的《药品管理法》，独立研发机构在获得新药证书后，可以投资建厂或者技术转让给生产企业。对于处在上海的生物医药研发机构，上海土地、人力等商务成本较高，需要在本地投资建厂投入的经费远远高于转让获得的直接受益风险大，也造成了研发投入不能得到很好的回报，研发的良好循环难以形成。“十二五”以来，上海生物医药和医疗器械领域的技术交易日趋活跃，年均成交额超过 70 亿元^[8]。伴随着药品上市许可人制度的试点，该机制可以有利于充分调动研发者的积极性，促进药品创新，并使批准上市的药品可以迅速地扩大占领市场，能让研发机构自由的选择自己委托生产或者转让成果，研发机构能将工作重心向追求短平快获利节奏转移到真正关注产品研发，关注研发的持续性，也保证了研发企业后续生存问题。

4.2 生产企业的需求

对于生产企业而言，开放药品许可人制度可以合理配置上海医药制造业生产资源，有效避免 GMP 生产线闲置。减少资源浪费，有优势的生产企业还可将接受国内外委托作为工作重点，发挥所长，确保药品质量，获得持续稳定的生产效益。对于一部分产品结构单一，创新能力不强的企业，能进一步提高产品的集中度，提升管理水平。企业还可将节省的资金和人力投入到创新品种研发，从而促进上海生物医药产业结构的调整和转型升级。

5 上海生物医药产业研发转化为生产的困难

5.1 研发基础未能有效转化为产业优势

据统计，上海研究机构的医药研发人员资源储备丰富，处于全国前二位，但是从对全国 31 个省市自治区的单位研发投入与产出来看，排名第一的为江苏省，为 2 300 万/(人·年)^[4]；上海排名第 5，为 1 300 万/(人·年)^[6]，主要原因与经费支持渠道、成果归属制度、知识产权保护制度、技术转移财税政策、利益分配制度等的政策运作存在障碍，研究机构与制药企业缺乏紧密长期的合作机制等有关。近几年来，上海项目外流情况日趋明显，上海许多新药的产业化和规模制造选择在外地扎根，这些都与土地、人力等商务成本上升等有关。

5.2 制药企业自主研发动力不足

研发创新是制药企业可持续发展关键，但在目前，新药研发对制药企业来说无疑风险极大，往往处处壁垒，机关重重。参与者常常是提心吊胆，走得步步惊心。新药研发面临的一个难以逾越的壁垒就是药品审批速度慢、耗时长，我国一个新药审批平均耗时 8 年，许多新药因被堵在漫长的审批路上而错失市场先机。此外，新药研发回报率持续走低也是影响制药企业研发积极性的主要原因。高比例的研发失败率以及新产品上市后的不确定性，都令上海制药企业望而却步。

6 药品上市许可人制度试点对上海生物医药产业影响

6.1 促进生物医药成果本地产业化

药品上市许可人制度试点，可以打破研究机构与企业缺乏紧密长期的合作机制，减少上海项目外流，减少新药的产业化和规模制造选择在外地扎根情形出现，在当前上海大力实施创新驱动发展战略、加快建设具有全球影响力的科技创新中心的背景下，在上海有限的土地资源上，以最小的投入、最优的国际技术水平、最短的时间，解决大批创新型中小企业科技成果的产业化问题。

6.2 加快新药创新链和产业链的设计

充分运用药品许可人制度试点，通过设定园区内专有制度，对于集聚在张江园区内的一批中小型生物医药创新型企业，做好政策的宣讲，对接取得试点的医药企业，鼓励新药加速技术转化，做好生物医药产业链资源整合。同时利用好新制度的实施，吸引更多的国内外新药创制项目落户，考虑考虑按照国际化生产质量标准进行配套设施建设，加快生物医药产业集聚。

6.3 加快区域协作和融合发展

药品许可人制度在上海试点可以吸引符合条件的高端研发外包企业入驻，需要利用好机会，鼓励更多具有生产能力的制药企业承接新药委托生产任务，各个生物医药园区根据自身的区位优势，选择或承接研发外包溢出和转移，在上海有限的土地资源上，以最小的投入、最优的国际技术水平，解决大批创新型中小企业科技成果的产业化问题，推动上海生物医药产业周高端化、国际化的道路。

当然，一项新制度的执行，还需要考虑不利因素，比如委托生产中的药品质量问题，上市后的药品安全风险等等。通过药品上市许可人制度试点，能为下一步明确相关主体的法律责任，试点成功后的推广应用做出积极应对。

参考文献：

- [1] 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): 48-52.
- [2] 韦冠. 国内外药品上市许可制度比较及借鉴[J]. 中国药房, 2008, 19(34): 2650-2653.
- [3] 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.
- [4] 中国统计数据库. 中国医药统计年报 2003-2013[EB/OL]. (2016-05-20) [2016-08-10]. www.shujuku.org/china-medical-statistics-annual-report.html.
- [5] 上海市统计局. 2015年上海统计年鉴第14篇-工业[EB/OL]. [2016-08-10]. www.stats-sh.gov.cn/data/toTjnj.xhtml?y=2015.
- [6] 上海市科技信息中心. 上海科技统计年鉴(2015)4-3 规模以上工业企业科技活动经费支出情况[EB/OL] [2016-08-10]. http://shsts.stcsm.gov.cn/home/njptcx_result.aspx?ModuleID=3&id=2562¶m_yearId=26.
- [7] 国家食品药品监督管理局信息中心. 国家食品药品监督管理局批准的新药及仿制药品(2009-2015)[EB/OL]. [2016-08-10]. www.sfda.gov.cn/WS01/CL0001/search.html?columnid=WID|CTITLE|CONTENT&relation=MUST|SHOULD|SHOULD&tableName=Region&colNum=3&qryNum=3&curPage=1&qryidstr=wid|qry1|qry1&qryValue=WS01%7C2014%u5E74%u4E0A%u6D77%7C2014%u5E74%u4E0A%u6D77.
- [8] 马勇, 罗守贵, 周天瑜, 等. 上海生物医药产业集群研发-服务联动创新研究[J]. 科技进步与对策, 2013, 30(13): 72-77.
- [9] 季成, 徐福缘, 朱华燕, 等. 上海研发外包产业的战略发展: 特征、问题和对策[J]. 上海经济研究, 2015(6): 97-103.
- [10] 上海市统计局. 2015年上海市国民经济和社会发展报告[M]. 上海: 上海人民出版社, 2015: 93-96.

作者简介: 王理群, 工程师, 执业药师。研究方向: 社会与管理药学, 参与上海市“十五”至“十三五”生物医药产业规划撰写。E-mail:wllqq74@163.com。