

中图分类号: R95 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)17-0032-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.17.008



粤港澳大湾区药品监管规则分析

李立婕¹, 张屿峰^{2△}, 何燕²

(1. 广东省广州市药品检验所, 广东 广州 510160; 2. 广东省广州市市场监督管理局, 广东 广州 510620)

摘要:目的 为粤港澳大湾区药品监管规则的衔接提供参考。方法 运用政策分析法, 对内地、香港、澳门地区的进口药品上市注册和上市后监管要素进行对比, 分析异同点, 探索在“一国两制”、3种法治并行的特殊区域内, 确保药品质量安全的前提下, 如何通过协同认可、规则衔接最终达到顺利通关和“要素流通”的目的。结果与结论 三地现有的药品监管制度是药品质量保障的坚实后盾。尽管制度存在差异, 但通过挖掘内在联系, 理清本质与表象的关系, 通过协同认可的途径可实现区域化的制度接轨, 从而解决制度执行中遇到的问题。

关键词: 粤港澳大湾区; 药品进口备案; 协同认可; 药品监管

Drug Regulatory Rules in the Guangdong - Hong Kong - Macao Greater Bay Area

Li Lijie¹, ZHANG Yufeng^{2△}, HE Yan²

(1. Guangdong Institute for Drug Control, Guangzhou, Guangdong, China 510160; 2. Guangzhou Market Supervision and Administration Bureau, Guangzhou, Guangdong, China 510620)

Abstract: Objective To provide a reference for the connection of drug regulatory rules in the Guangdong - Hong Kong - Macao Greater Bay Area (GBA). **Methods** The registration and post-market drug regulatory elements of imported drugs in mainland China, Hong Kong, and Macau were compared by the policy analysis method, and the similarities and differences were analyzed to explore how to achieve smooth customs clearance and "element circulation" through mutual recognition and rule connection, while ensuring drug quality and safety in the special region with "One Country, Two Systems" and three parallel legal systems. **Results and Conclusion** The drug regulatory system in the three regions is a solid support for drug quality assurance. Although there are some institutional differences, regional institutional integration can be achieved by exploring internal connections, clarifying the relationship between essence and appearance, and through mutual recognition, thereby solving the problems encountered in institutional implementation.

Key words: Guangdong - Hong Kong - Macao Greater Bay Area; drug import filing; mutual recognition; drug administration

落实粤港澳大湾区建设规划, 推动生产要素流动 和人员往来便利化, 既要实现基础设施的“硬联通”, 更

第一作者: 李立婕, 女, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为药品进口备案, (电子信箱)7834454@qq.com。

△通信作者: 张屿峰, 男, 大学本科, 研究方向为药品上市后监管, (电子信箱)11176044@qq.com。

发展路径探析[J]. 中国药业, 2021, 30(9): 1-3.

[5] GB 9706.1—2020. 医用电气设备 第1部分: 基本安全和基本性能的通用要求[S].

[6] YY 9706.269—2021. 医用电气设备 第2-69部分: 氧气浓缩器的基本安全和基本性能专用要求[S].

[7] YY 9706.102—2021. 医用电气设备 第1-2部分: 基本安全和基本性能的通用要求 并列标准: 电磁兼容 要求和试验[S].

[8] YY 9706.108—2021. 医用电气设备 第1-8部分: 基本安全和基本性能的通用要求 并列标准: 通用要求, 医用电气设备和医用电气系统中报警系统的测试和指南[S].

[9] YY 9706.111—2021. 医用电气设备 第1-11部分: 基本安全和基本性能的通用要求 并列标准: 在家庭护理环境中使用的医用电气设备和医用电气系统的要求[S].

[10] 中华人民共和国中央人民政府. 医疗器械注册与备案管理办法(国家市场监督管理总局令第47号)[A/OL]. (2021-08-26)[2024-04-17]. https://www.gov.cn/gongbao/content/2021/content_5654783.htm.

[11] 中华人民共和国中央人民政府. 国家标准管理办法(国家市场监督管理总局令第59号)[A/OL]. (2022-09-09)[2024-04-17]. https://www.gov.cn/gongbao/content/2022/content_5722385.htm.

[12] 周平, 任江涛, 王志芳, 等. 新版GB 9706系列标准对检验工作影响的思考[J]. 中国药业, 2023, 32(20): 38-41.

[13] GB/T 4208—2017. 外壳防护等级(IP代码)[S].

[14] YY/T 9706.106—2021. 医用电气设备 第1-6部分: 基本安全和基本性能的通用要求 并列标准: 可用性[S].

[15] YY/T 1474—2016. 医疗器械 可用性工程对医疗器械的应用[S].

[16] YY/T 0664—2020. 医疗器械软件 软件生存周期过程[S].

(收稿日期: 2024-04-29; 修回日期: 2024-06-05)

要构建规则衔接的“软联通”。区域一体化是必然趋势,它既是一种状态,也是一个过程。从规划的目标和内容看,除硬件的基础设施和创新产业外,还对应着区域一体化的制度建设和整合阶段^[1]。因此,构建独特的医药卫生体系必然依赖于新型药品监管模式的建立和药品监管规则的衔接。2021年8月25日,广东省市场监督管理局、广东省药品监督管理局、广东省发展和改革委员会等十部委联合印发《广东省粤港澳大湾区内地临床急需进口港澳药品医疗器械管理暂行规定》(粤药监规许[2021]4号),标志着“港澳药械通”(以下简称“药械通”)政策在香港、澳门、广州、深圳、珠海等9个城市正式实施,从顶层设计的规划逐渐过渡到具体事项的开展,拉开了药品监管规则衔接的序幕。《药品进口管理办法》规定,药品进口备案是进口药品海关通关放行的人境凭证^[2]。该政策既是入境前的衔接审查,也是后续监管规则衔接的起始点。本研究中以“药械通”进口备案的常见问题为切入点,分析其成因,结合实际工作提出建议,将“药械通”顺利通关作为契机,为粤港澳大湾区药品监管规则的衔接提供参考。现报道如下。

1 “药械通”进口备案现状

1.1 第一阶段、第二阶段数据

第一阶段:2021年4月至2022年3月,“药械通”进口备案31份,审核一次性通过率为9.2%。原产地证明问题占75.7%,其中原产地证明缺失占65.3%,不规范占34.7%;出厂检验报告问题占20.3%,其中出厂检验报告缺失占5.0%,不规范占95.0%。

第二阶段:2022年4月至2023年3月,“药械通”进口备案46份,审核一次性通过率为21.4%。原产地证明问题占67.7%,其中原产地证明缺失占55.5%,不规范占44.5%;出厂检验报告问题占9.2%,其中出厂检验报告不规范占100.0%。

1.2 分析

目前,“药械通”进口备案常见问题主要有原产国出具的原产地证明缺失或不规范,出厂检验报告缺失或不规范。根据香港和澳门的法规,进口药品原产地证明和出厂检验报告并非入境必要条件,而这两点是进口备案审核的主要内容。这一矛盾表面上看似无解,但可通过寻找粤港澳三地药品监管核心要素的共性,找到协同认可的政策及技术基础,为“药械通”进口备案政策微调提供依据,也是当前疏通药品备案“痛点”的最佳选择。

2 进口药品监管核心要素

2.1 内地

上市注册:根据《中华人民共和国药品管理法》第

二十四条,在中国境内上市的药品应经国务院药品监督管理部门批准,取得药品注册证书^[3]。《药品注册管理办法》(国家市场监督管理总局令第27号)^[4]颁布后,《关于发布生物制品注册分类及申报资料要求的通告》^[5]和《关于发布化学药品注册分类及申报资料要求的通告》^[6]要求自2020年10月1日起,化学药品、预防用生物制品和治疗用生物制品的临床试验申请和上市注册申请要求按《M4:人用药物注册申请通用技术文档(CTD)》^[7]撰写申报资料。至此,我国药品注册申请的临床资料要求将完全参照人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)M4E执行^[8]。

上市后管理:根据《药品进口管理办法》规定,完成注册的进口药品须由经国家特别批准允许药品进口的口岸进口,并在药品到岸地口岸药品监督管理局办理药品进口备案。该办法详细规定了进口备案需提供的相关资料和审核要点、详述了口岸检验和监督管理的实施细则。进入流通领域的药品须遵循《药品经营质量管理规范》的相关规定,切实保证了流通过程中药品质量安全。2011年,原国家食品药品监督管理局印发了《医疗机构药品监督管理办法(试行)》^[9],规范了药品最大使用终端医疗机构的药品购入和储存、调配和使用等行为。同年,原中华人民共和国卫生部发布《药品不良反应报告和监测管理办法》^[10],对药品不良反应(ADR)报告主体、报告程序、报告时限、评价范围等作了更严格、细致的规范。药品上市后,由药品监督管理部门在药品流通和使用环节采取随机抽查、跟踪检查、飞行检查、延伸检查、专项检查等方式进行检查,以确保药品质量符合相关认证标准。2022年,国家药品监督管理局(NMPA)发布《药品召回管理办法》^[11],明确了控制风险和消除隐患的责任主体及实施细则,加强药品质量监管,保障公众用药安全。

2.2 香港

上市注册:根据《药剂制品/物质注册申请指南》^[12]相关规定,药剂制品必须向药剂业及毒药管理局注册,否则不得销售。进口药品注册须满足如下条件及所需资料,1)符合《动态药品生产管理规范》(cGMP)、《药物质量管理规范》(GQP)和《药物警戒质量管理规范》(GVP)方可注册;2)注册申请时需提交涉及药品质量保证体系及相关资料,制药商的相关资质,药品在其他国家的上市情况,建议在香港实施的风险管理计划、风险评估、缓解策略等26项资料。香港的药物注册技术要求执行ICH原则,从药物质量、安全性、有效性等多维度、多层次确保进口药品安全、有效。

上市后监管:1)根据《药剂制品及药物进出口证申

请指南》^[13],进口药品须执行《进出口条例(第60章)》方可入境。卫生署药物办公室负责进口药品ADR监测及监管所有在香港销售的药物,以确保药品质量安全、有效,保障公众健康。同时,卫生署从不同渠道抽检市面上的药物,并根据监测情况进行分类处理。2)香港医院管理局负责管理香港所有公立医院,主要通过制订药品采购标准和采购政策、搜集药品信息、定期抽验、建立药品投诉及回收机制等手段,在药品流通的不同环节对药品进行管控,确保药品使用安全、有效。香港结合其自身特点,摸索并建立了一套适合本土的药品监管体系,各条例间既横向补充、又纵向细化的网状规范化管理系统保证了法律效力相同。完善的药品监管法律体系结合“两权”分离制度,使药品全生命周期的管理均可溯源。

2.3 澳门

上市注册:澳门进口药品上市前的监管实行预先许可审批制度。西药注册执行1990年颁布的《第59/90/M号法令》^[14],该法令制定了在澳门使用药品的登记事宜,用以管制在澳门使用的所有西药。对于进口药品(尤指仿制药),根据《第02/2000号技术性指示》^[15]执行预先许可审批制度,原则上是基于其他国家或地区药品监督管理部门的药物注册批准结果,需提交该药品在原产国的药品注册证书并获得上市许可才能在澳门申请进口。对于创新药,即含有新活性成分药物的进口预先许可,除要满足《第02/2000号技术性指示》外,相关申请还须额外符合《第04/SS/2021号批示》^[16]中的条件。澳门还根据进口药品的不同分类实施差异化管理,每类药品都有明确、详尽的准入要求。

上市后管理:药品上市后,进口商须按《第20/91/M号法令》第二十六条规定,得到卫生司司长的预先许可后方可进入澳门。药物事务厅下属的药品监测管理处负责药物的质量及安全性监测。一方面,设有“药物不良反应及质量监测系统”“药物不良反应及质量问题通报系统”,以收集、分析、评估本地药物的质量及安全性,同时监测药品销售流通活动;另一方面,卫生司也会进行市场上药物的质量抽检,对刚抵达澳门口岸的进口药品或在市面上销售的药品做例行检查,以确保有关产品符合进口及销售规定。

3 分析与建议

3.1 分析

协同认可是基于药品标准体系的对接与认可,指导原则及评价体系的一致。通过对粤港澳大湾区进口药品的监管要素进行对比,发现指导原则、标准体系和评价体系趋同,主要体现在以下四方面。

原则一致:“两岸三地”对药品质量保障体系秉承的基本原则高度一致,即合规、合理、合法,保证药品安全性和有效性是贯穿始终的药品监管原则。

进口药品注册遵循的技术指导原则和评价体系趋于一致:香港与内地的进口药品注册均执行ICH指导原则,而澳门进口药品预先许可审批制度认可的国家/地区(内地、澳洲、欧盟、加拿大、美国、日本、英国、瑞士)均为ICH成员。ICH指导原则具有强大的全球影响力,使不同国家的药学研究处于同一个探讨平台,共用性更强,是协同认可的技术基础,技术层面和评价体系的协同认可是推动规则衔接的内在动因^[17]。

入境要求基本一致:需通过备案或许可方能入境。

ADR监测方式不同但目标一致。无论是由药品上市许可持有人(MAH)单独报告,还是医院和MAH双向报告,三地都设有专属部门负责监测,收集数据的可利用度高,从而使得药品在流通领域的预警更加敏锐。

可见,“药械通”具备协同认可基础。事实上,“协同认可”与“规则衔接”是“里”和“表”的关系。贯穿始终的协同认可才能“打通”三地规则运行的脉络,实现规则衔接。“暂行规定”中“三个规定,一个特定”保证了药品的质量安全,为协同认可提供了政策基础。目前,欧盟药品体系遵循的人类协同认可和分散程序协调小组(CMDh)机制就是采用协同认可和分散程序对药品上市及药品营销变更进行审查^[18]。CMDh机制已运行18年,其经验值得借鉴。

3.2 建议

内地、香港、澳门在保持原有制度的前提下,协同认可核心要素,通过深刻理解规制政策的产生与执行路径,从“机械式”执行到“柔化”办理,进一步关注规制领域相关主体的对话机制^[19],灵活推动规则衔接。结合“药械通”的特殊“体质”,从以下两方面进行调整。1)如确因贸易环节错综复杂而无法获得由生产国出具的原产地证明,允许由香港/澳门商会根据持证商提供的办理入境申请向香港/澳门政府申办“药械通”原产地证明,具体内容应按《药品进口管理办法》的审核要求内容出具,出口商为该产品香港/澳门持证商或持证商授权的批发商。2)出厂检验报告为体现药物安全性的重要技术资料,香港/澳门的MAH有义务提供由生产厂或包装厂出具的出厂检验报告。由于“药械通”未在我国内地上市,药品名称、规格、有效期等的描述方式与《药品进口管理办法》及《药品说明书和标签管理规定》(局令第24号)不一致,应承认由香港/澳门持证商提供的用以佐证此次申报药品和出厂检验报告载明药品一致性的相关证据,其依据应来源于在香港/澳门注册

上市时所提交的相关资料。上述两点须明确责任主体为香港/澳门持证商,作为药品质量保障体系枢纽的第一责任人,既是源头生产的“把关人”,又是市场流通警戒的“吹哨人”。药品监管机构借助信息载体达到规则衔接的目的,既满足信息溯源的横向扩展,又满足信息纵向挖掘的可能性。经过反复推敲、研判和尝试,第二阶段的“药械通”通过率显著提高,部分实现了“要素流动”的软联通,局部完成了规则的衔接。

粤港澳大湾区医疗协同发展正在高速、有序地进行内循环,不同区域间既保持各自特性,又期待耦合。尽管制度存在差异,但通过挖掘内在联系,理清本质与表象的关系,通过协同认可的途径可实现区域化的制度接轨,从而解决制度执行中遇到的问题。建立一个高效、安全、可持续的医药卫生体系,提升居民的用药安全。药品进口备案基于“药械通”政策,建立有序的规则衔接,以期实现患者风险最小化、获益最大化的目标。

参考文献

- [1] 刘云中. 打造多层次合作发展平台 促进粤港澳大湾区一体化建设[J]. 发展研究, 2020(9):4-8.
- [2] 国家食品药品监督管理局, 中华人民共和国海关总署. 药品进口管理办法[A/OL]. (2003-08-18)[2023-08-11]. https://www.samr.gov.cn/zw/zfxxgk/fdzdgnr/bgt/art/2023/art_7dde931fd2fc4f3eb8699a0edc5d4ca9.html.
- [3] 全国人民代表大会. 中华人民共和国药品管理法[A/OL]. (2019-08-27)[2023-08-11]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/flxzhfg/20190827083801685.html>.
- [4] 国家市场监督管理总局. 药品注册管理办法[A/OL]. (2020-01-22)[2023-08-11]. https://www.samr.gov.cn/zw/zfxxgk/fdzdgnr/fgs/art/2023/art_3275cb2a929d4c34ac8c0421b2a9c257.html.
- [5] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布生物制品注册分类及申报资料要求的通告[A/OL]. (2020-06-29)[2023-08-11]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20200630175301552.html>.
- [6] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布化学药品注册分类及申报资料要求的通告[A/OL]. (2020-06-29)[2023-08-11]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20200630180301525.html>.
- [7] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《M4:人用药物注册申请通用技术文档(CTD)》模块一文件及CTD中文版的通告[A/OL]. (2019-04-11)[2023-08-11]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20190417174001488.html>.
- [8] 翟云, 钱思源, 周恒, 等. ICH M4E 在中国实施的技术考虑[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(24):2481-2485.
- [9] 国家食品药品监督管理局. 关于印发《医疗机构药品监督管理办法(试行)》的通知[A/OL]. (2011-10-11)[2023-08-11]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gz-wjyp/20111011103101334.html>.
- [10] 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》(卫生部令第81号)[A/OL]. (2011-05-04)[2023-08-11]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypfgwj/ypfgbmgzh/20110504162501325.html>.
- [11] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《药品召回管理办法》的公告[A/OL]. (2022-10-26)[2023-08-11]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20221026164304199.html>.
- [12] 香港特别行政区卫生署药物办公室药物评审及进出口管制科. 药剂制品/物质注册申请指南[EB/OL]. [2023-08-11]. https://www.drugoffice.gov.hk/eps/do/sc/doc/guidelines_forms/guid_sc.pdf. 20210801.
- [13] 香港特别行政区卫生署药物办公室. 药剂制品及药物进出口证申请指南[EB/OL]. [2024-06-11]. https://www.drugoffice.gov.hk/eps/do/tc/doc/guidelines_forms/Guidance_for_Application_for_IE_Licences_for_PP_and_medicines.pdf.
- [14] 澳门特别行政区政府. 第59/90/M号法令[A/OL]. (1990-09-09)[2023-08-11]. https://bo.io.gov.mo/bo/i/90/38/declei59_cn.asp.
- [15] 澳门特别行政区卫生局. 第02/2000号技术性指示[A/OL]. (2000-11-23)[2023-08-11]. <https://www.isaf.gov.mo/wp-content/uploads/2024/06/%E6%89%B9%E5%87%86%E8%97%A5%E5%93%81%E5%85%A5%E5%8F%A3%E5%89%8D%E5%BF%85%E9%A0%88%E5%91A%88%E4%BA%A4%E4%B9%8B%E6%96%87%E4%BB%B6.pdf>.
- [16] 澳门特别行政区卫生局. 澳门特别行政区公报:第04/SS/2021号批示[A/OL]. (2021-02-10)[2023-08-11]. http://www.ssm.gov.mo/docs//1143//1143_83d222aa3a104cc9ada8466f6e7ee7dd_000.pdf.
- [17] WIKTOROWICZ M, MOSCOU K, LEXCHIN J. Transnational pharmacogovernance: emergent patterns in the jazz of pharmaceutical policy convergence[J]. Global Health, 2018, 14(1):86.
- [18] European Medicines Agency. Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures Human (CMDh)[EB/OL]. (2023-08-11)[2024-06-11]. <https://www.ema.europa.eu/en/committees/working-parties-domains/coordination-group-mutual-recognition-decentralised-procedures-human-cmdh>.
- [19] 刘云刚, 张吉星, 王丰龙, 等. 粤港澳大湾区跨境区域协调:“有孔边界”下的政策实践回顾与展望[J]. 城市观察, 2022(1):6-17.

(收稿日期:2023-08-27;修回日期:2024-06-23)