

· 专 论 ·

药品生产企业资源重组视角下的新版 GMP 政策转型升级建议

陈 名, 颜建周, 邵 蓉*

(中国药科大学医药产业发展研究中心, 南京 211198)

摘 要 从药品生产企业资源重组角度, 进行新版 GMP 实施存在问题及原因分析, 结合我国国情, 针对大型、中型和小型 3 种不同规模药品生产企业, 围绕上市许可人制度和委托生产, 提出 GMP 政策转型升级的相关建议。

关键词 资源重组; GMP; 上市许可人制度; 委托生产; 技术转让

中图分类号 R951 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2014)03-0373-05

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20140322

Suggestions on improving the current GMP for more efficient resources restructuring in pharmaceutical manufacturing enterprises

CHEN Ming, YAN Jianzhou, SHAO Rong*

Research Center of Pharmaceutical Industry Development, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

Abstract This paper analyzes the problems in the implementation of current GMP in China, and offers some suggestions on improving it for more efficient resources restructuring in pharmaceutical manufacturing enterprises. Focusing on marketing authorization holder mechanism and the commissioned production approach, the paper proposes specific strategies for upgrading the GMP system to improve the efficiency of resources restructuring in the large-, medium- and small-scale enterprises.

Key words resources restructuring; GMP; marketing authorization holder mechanism; commissioned production; technology transfer

2011 年 3 月 1 日, 我国《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》(简称新版 GMP) 正式实施。新版 GMP 参照欧盟先进质量标准, 在吸收国际先进经验和结合我国国情的基础上, 贯彻质量风险管理和药品生产全过程管理的理念, 更加注重科学性, 强调指导性和可操作性, 对我国医药行业的发展具有重要意义。但是从目前实施情况看, 还存在不少问题, 主要是 GMP 认证费用高昂、认证进度慢进而引发集中认证等。本文从药品生产企业资源重组角度出发, 进行新版 GMP 实施存在问题及原因分析, 结合我国国情, 提出 GMP 政策转型升级的相关建议。

1 新版 GMP 实施存在的问题及原因分析

1.1 药品生产企业的规模效益不足以负担新版 GMP 高昂的认证费用

根据中国医药质量管理协会统计, 新版 GMP 中一条药品生产线的改造需投入 1 500 万至 1 800 万元。在我国小型药品生产企业至少 2 年的利润才相当于一条生产线的改造投入(见表 1)。即使对于大中型药品生产企业, 单条生产线的改造费用也分别占其年均利润 6.23% 和 35.10%。我国很多小型药品生产企业约占总数的 77.14%, 极有可能停产。实施新版 GMP, 我国药品生产企业面临

着巨大资金压力;在 GMP 实施后,各企业也很有可能面临不同程度的流动资金周转问题。

表 1 2011 年药品生产企业利润情况

企业规模	数量	占总数量百分比/%	利润总额/亿元	平均每单位企业利润/亿元	单条生产线改造费用(按 1 650 万计算)占年利润百分比/%
大型企业	222	3.79	587.2	2.65	6.23
中型企业	1 118	19.07	522.8	0.47	35.10
小型企业	4 523	77.14	1 148.1	0.25	151.52

资料来源:2012 年《中国高技术产业统计年鉴》。本文将《中国高技术产业统计年鉴》中“医药制造业”定义为广义上的“药品生产企业”(下同)

1.2 “认证未过半,产能超六成”引发企业集中认证和产能过剩

按照新版 GMP 要求,血液制品、疫苗、注射剂等无菌药品生产企业应于 2013 年 12 月 31 日前通过新版 GMP 认证,非无菌药品生产企业应于 2015 年 12 月 31 日前达到新版 GMP 要求,否则一律停产。

然而,截至 2012 年 8 月 9 日,国家食品药品监督管理局认证管理中心仅收到申请资料 194 份。2013 年 1 月至 7 月全国无菌和非无菌药品生产企业通过新版 GMP 的认证情况(图 1)也并不乐观,企业认证进度缓慢。截至 2013 年 7 月,全国 1 319 家无菌药品生产企业仅 342 家通过新版 GMP 认证,核发 456 张证书,总体通过率 25.9%;同时,全国 3 839 家非无菌药品生产企业,仅 660 家通过新版 GMP 认证的企业(不含医用氧、中药饮片及体外诊断试剂),核发 810 张证书,总体通过率 17.2%。这是由于部分药品生产企业难以支付高昂认证费用,一部分企业尚存观望态度。目前,新版 GMP 的认证申请数和检查数方面都离整体认证工作存在巨大差距。“认证未过半”,后续尚有大量企业需进行检查与认证,很可能导致集中认证现象发生。

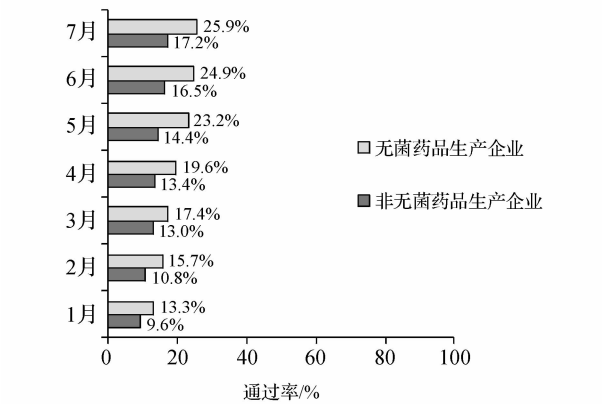


图 1 2013 年 1 月至 7 月全国无菌和非无菌药品生产企业通过新版 GMP 认证情况
资料来源:国家食品药品监督管理局

国家食品药品监督管理局(以下简称“国家局”)在《关于无菌药品通过新修订药品 GMP 认证情况的通报》(食药监办药化监[2013]54 号)指出,截至 2013 年 6 月底,通过认证的无菌药品生产企业仅占总数的 24.9%,但整体供应能力已基本已超六成,将其按照 4 个主要剂型分类,其中大容量注射剂和冻干粉针剂的市场占有率甚至超过 70%(表 2)。

表 2 无菌药品生产企业 4 个主要剂型通过认证及其市场占有率情况

无菌药品生产企业	大容量注射剂	冻干粉针剂	小容量注射剂	粉针剂
通过认证企业比例/%	27.3	19.4	16.7	22.3
市场占有率/%	超过 70		接近 60	接近 40

资料来源:国家食品药品监督管理局

但是,“产能超六成”的现象能够消除“认证未过半”情况下可能造成的药品短缺和供应不足的顾虑,却也反映我国药品生产企业产能过剩严重,应避免大规模重复建设和生产设备闲置,也应寻求新思路合理分配生产资源,促进产业集中度提高,实现药品生产的专业化、集约化。

1.3 药品生产企业行业集中度低,认证难度加大

有学者通过断点时间序列模型研究证明:药品生产准入制度中的 GMP 认证制度能在短期起到良好的控制药品生产企业数量的作用,但是长期效果并不显著;筹建审批制度并不会对药品生产企业数量产生显著性影响^[1]。近年来,我国药品生产企业数量基数庞大但变动不大,大中型药品生产企业在规模以上企业中占比虽有提升但效果并不明显(图 2)。在行业集中度方面,2010 年制药工业百强企业销售收入占据全行业销售收入的 43.43%,大型企业发展稳固。伴随我国工业和信息化部、卫生部和国家局三部门联合印发《关于加快医药行业结构调整的指导意见》(工信部联消费[2010]

483 号)的发布,实施新版 GMP 能够在一定程度上推进提高我国行业集中度的进程。

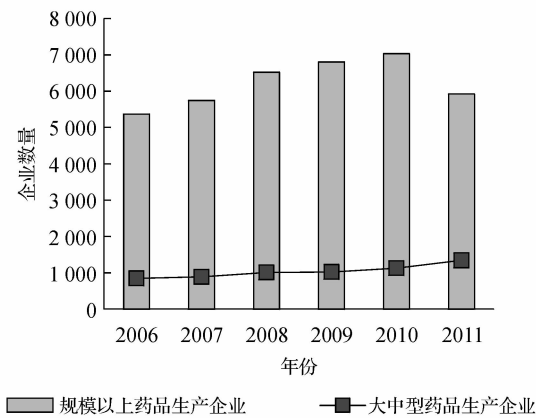


图 2 2006 ~ 2011 年我国规模以上和大中型药品生产企业数量情况
资料来源:2007 ~ 2012 年《中国统计年鉴》。2007 ~ 2010 年为年主营业务收入 500 万元及以上的工业企业(即规模以上工业企业);从 2011 年开始,为年主营业务收入 2 000 万元及以上的工业企业(即规模以上工业企业);企业大中小微型划分按 2011 年《统计上大中小微型企业划分办法》标准执行

行业集中度(concentration ratio, CR_n)指某行业的相关市场内,最大 n 家企业所占市场份额总和。 CR_n 是对整个行业的市场结构集中程度的测量指标,用以衡量企业的数目和相对规模的差异,也是判断行业分散状况的重要指标,常用 CR_4 和 CR_8 表示。依照贝恩分类评判行业集中度,即根据集中度将市场结构分为竞争型($CR_4 < 30\%$)和寡占型,其中寡占 V 型($30\% \leq CR_4 < 35\%$)、寡占 VI 型($35\% \leq CR_4 < 50\%$)、寡占 III 型($50\% \leq CR_4 < 75\%$)、寡占 II 型($75\% \leq CR_4 < 85\%$)和寡占 I 型($CR_4 \geq 85\%$)。目前我国医药行业整体集中度还比较低(图 3),在新版 GMP 政策转型升级背景下,对于软件建设和无菌药品生产要求明显提高,大部分集中度尚不太高的中小型企业限期完成新版 GMP 认证方面仍存在一定难度。

如果认证后期出现大量企业集中认证的现象,新版 GMP 的高要求在严格要求药品生产企业的同时也对 GMP 认证队伍提出更高要求。要求在有效的认证期限内,完成针对我国基数较为庞大的生产企业的检查,认证队伍在工作难度和工作量方面都将面临不小挑战,这些无疑都深化了 GMP 认证难度。

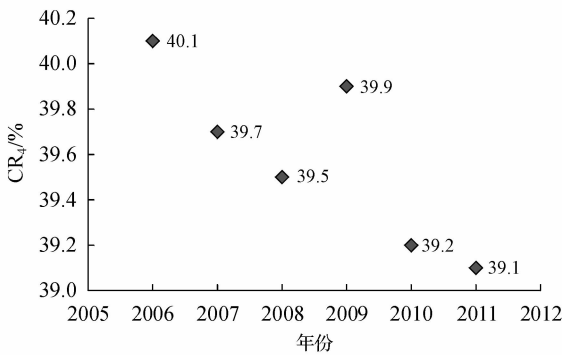


图 3 2006 ~ 2011 年我国医药制造业行业集中度 (CR_4)^[2]

2 药品生产企业资源“重组”的再定义

由于企业 GMP 改造的巨额投入,并不总能产生高额回报,企业很有可能面临高成本运作、生产设备闲置和产能过剩、还贷困难等窘境。另一方面,即便委托生产可实现生产资源的合理分配,但目前未受到相应的政策放宽与扶持。国内现行上市许可与生产许可的“捆绑”管理,即由生产企业统一持有批准文号,导致行业“卖青苗”现象严重,一些研发项目找不到合适药品生产企业而无法实现技术转让,就不得不投资建厂、通过 GMP 认证,导致重复建设。而事实上,行业内不缺乏满足要求且通过 GMP 认证的生产企业。若能有效“重组”企业 GMP 改造所需的生产资源(资金、设备、生产线等),不仅节约了生产资源,也缓解了新版 GMP 认证难和认证慢。

3 讨论与建议

目前,我国实施上市许可(批准文号)持有人与生产许可持有人“捆绑”的管理制度,在一定程度上也扭转了药品研发成果束之高阁、非产业化的局面。但随着我国制药行业的发展,特别是在实施 GMP 升级改造的关键时期,捆绑管理的上市许可制度已逐渐无法适应我国医药产业发展需要。综上,笔者认为应逐步实施上市许可人制度,从资源“重组”角度实现企业间生产资源科学、合理及有效的分配,降低新版 GMP 改造压力。

上市许可人制度^[3-4]是上市许可持有人(MAH, marketing authorization holder)和生产许可持有人相互分离的药品市场准入制度。只要药品生产企业拥有充足的数据保证产品的安全有效性,任何人(欧美)或获得上市许可人执照的人(日本)

均可提交药品上市申请(欧盟和美国规定上市许可人为自然人或法人,满足一定条件后可直接提交药品上市申请;日本规定药品上市的申请人在拿到上市许可人执照后,才可提出具体的产品上市申请),审批合格后成为上市许可持有人。上市后一旦出现药品不良事件或不良反应,MAH 负全责并可依据合同约定对生产商进行责任追偿。

在这种制度设计下,传统的药品生产企业接受药监部门督促、被动地执行 GMP 的局面将会被打破,转而形成药品生产企业主动提升 GMP 实施水平、吸引 MAH 的订单,MAH 和药监部门共同监督药品生产企业的新格局。这样将极大减轻 GMP 认证检查队伍的工作压力,并很好缓解因被动执行 GMP 认证而引发的集中认证现象。

因此,从药品生产企业资源重组角度,结合 MAH 制度和委托生产针对我国不同规模的企业,笔者提出以下建议:

3.1 小型企业改变 GMP 认证和发展思路,坚持走专业化道路

考虑到新版 GMP 较高的认证成本及后期维护管理费用,对于我国大多数小型制药企业可在 MAH 制度下,改变原先“麻雀虽小,五脏俱全”的企业构造,专注于自有技术优势的品种或剂型的生产,集中资金和技术通过核心生产线的新版 GMP 认证,将企业定位为 MAH 的专业性药品加工基地。通过这种新的 GMP 认证和发展思路,避免企业在其他非核心生产线的改造中浪费资金,降低管理机构 GMP 认证压力,同时,使小型药品生产企业以专业化的形象吸引更多 MAH 委托加工合同,确保其企业的核心竞争力。

3.2 中型企业以委托生产代替企业扩建,提高资金利用效率

在新版 GMP 实施期间,处于成长阶段的中型药品生产企业可拥有更多自由选择的余地,根据自身优势和定位,制定符合企业发展战略的新版 GMP 认证改造策略。现从中型企业内部产品及其生产线角度进行考虑:

对于已有成熟生产线并且进行新版 GMP 改造难度不大,投入不高的品种,中型企业可选择按新版 GMP 要求进行改造升级;对于改造价值不大的生产线,中型企业可借机整合生产资源,放弃低价值生产线;对于已有生产线难度改造较大但具有较

高市场价值的品种,转而以委托生产的形式寻求与其他具备更佳生产条件的药品生产企业进行合作。这样可从根源上释放生产力、防止或缓解生产设备闲置率过高的现象,减轻 GMP 改造压力,势必会成为中型制药企业持续良性发展的新模式(表 3)。

表 3 中型企业内部产品价值与新版 GMP 生产线改造升级的关系

产品价值	+	+	-	-
生产线 GMP 改造难度	-	+	-	+
是否改造升级	Y	?	N	N

注:“+”在“产品价值”中表示产品最终回报高于其生产资源的投入;“-”则相反。“+”在“生产线 GMP 改造难度中”表示改造难度大;“-”则相反。“Y”表示“是”;“N”表示“否”;“?”表示需寻求新思路(如委托生产)进行生产资源的有效整合。

3.3 大型企业通过委托生产与技术转让做大、做专、做强,促进产业结构调整

3.3.1 实现与小型企业间的委托生产与技术流动,加速兼并重组进程 国家局于 2013 年 2 月 22 日发布《关于做好实施新修订药品生产质量管理规范过程中药品技术转让有关事项的通知》(国食药监注[2013]38 号),明确规定兼并重组中药品生产企业一方持有另一方 50% 以上股份或股权的,或者双方均为同一企业控股 50% 以上股权或股份的药品生产企业,双方可进行药品技术转让。本项规定在资源有效重组的角度,鼓励企业药品技术的有序流动,通过技术转让搭建桥梁合理平衡新版 GMP 改造过程中不同规模企业间的利益流动,尽量减少小型企业的损失,鼓励大型企业做大做强。即如果小型企业自身发展遇到瓶颈,依靠自身能力难以跟上 GMP 转型升级的需要或者企业缺乏进行 GMP 改造所需的关键资源(资金、人才、管理等),在这种情况下大型制药企业选择并购这些企业也是一种重要的策略选择。大型企业如何科学整合这些并购企业的资源,实现企业以及集团内部资源的有效重组将是企业发展效率的关键。

3.3.2 以药品批准文号作技术资源,通过委托生产与技术转让实现集团内部的专业化分工 2009 年 8 月 19 日,国家局发布《药品技术转让注册管理规定》(国食药监注[2009]518 号)(以下简称《规定》),对有效控制药品批准文号的数量、提高药品生产的专业化程度、加强技术审评、加强风险控制具有积极的促进作用。但是该规定也存在与医药企业诉求不一致的内容。大型医药企业希望将药品批准文号作

为其技术资源,能够在集团内部进行有效利用,而《规定》中并未考虑到集团内部药品技术转让的特殊性,依旧需重新进行药品补充申请的申报审批,给集团内部的管理增加不必要的负担。

由于药品生产企业的生产标准往往以产品线而非产品剂型为导向,即企业的最终产品不尽相同,但彼此间存在相似的生产工艺、剂型生产线等。因此,在 MAH 制度下,大型制药企业可利用生产标准的这一特性将集团内的技术资源和生产资源进行合理分配。在明确各子公司(分公司)定位的基础上,通过委托生产的形式,加速兼并重组的进程,实现集团内部的专业化分工。部分子公司(分公司)专门负责产品研发,并将研发成果委托其他专门负责生产的企业进行生产。

现以医药集团 A 内部位于不同地区的药品生产企业 a_1 (北京)与 a_2 (深圳)为例。假设二者均致力于生产不同剂型(注射剂、胶囊剂和片剂)但完全相同的治疗心血管疾病产品 P_1 和呼吸疾病产品 P_2 ,生产线用字母 L 表示,示意图见图 4 左图。那么在新版 GMP 认证过程中,如果在现有捆绑式的准入制度下, a_1 和 a_2 都面临着相似的生产车间及设备更新、相应的生产线和技术升级改造,需投入大量认证资金。如果集团下属药品生产企业在依法保障生产技术合理流动的基础上,以委托生产的形式将原本应由 a_1 企业承担的治疗呼吸疾病类产品 P_2 委托给 a_2 企业生产,那么具备相似生产线的 a_1 企业则可以集中资金和技术能力生产治疗心血管类产品 P_1 ,而 a_2 企业则可以集中精力生产治疗呼吸疾病类产品 P_2 (见图 4 右图)。

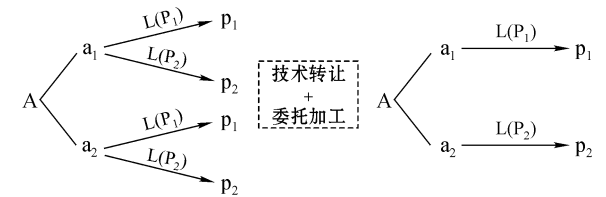


图 4 医药集团 A 内部药品生产企业 a_1 与 a_2 的产品生产线简化图

在这样的专业化分工下,通过合理的技术转让及委托加工,简化集团子公司生产线配置及其后续相应的 GMP 认证改造,大型企业在做大的同时更易做强、做专,还能达到节约 GMP 改造成本和生产成本的直接效果。与此同时,这种同一批准文号在集团内部实现共享的做法,不仅有利于集团内部的产品结构调整,还能够减少国家药品批准文号审批资源浪费的现象。从根本上解决因我国上市许可和生产许可“捆绑”而造成的同一组分不同剂型、包装、规格重复申报文号的现象,真正实现资源的合理配置与“重组”。

参考文献

[1] Yan JZ, Shao R. The influence of market factors on China manufacture enterprises— based on an empirical analysis of provincial panel data model(市场因素对我国制药企业数量的影响—— 基于跨省际面板数据的实证分析) [C]//The China Pharmaceutical Conference and the 10th China Pharmacist Week. Tianjin: China Pharmaceutical Association, 2010.

[2] Wu L, Sun YY. Research on agglomeration degree in hi-tech industry based on entropy index, concentration ratio and herfindahl index(基于熵指数、行业集中度和 HHI 指数高技术产业集聚度研究) [C]//The 12th International Conference on Industrial Clustering and Regional Development. Wuhan: China Industrial Clusters Research Coordination Group, 2013.

[3] Du XF. Study on the separation of marketing authorization holder and production license holder(关于药品生产许可与上市许可制度分离的研究) [D]. Xi'an: Northwest University, 2010.

[4] Shao R, Chen YF, Xin MH. Research on marketing authorization holder mechanism in China(我国药品上市许可人制度研究) [M]//Tang MH. Food and Drug Safety and Regulatory Research Report(食品药品安全与监管政策研究报). Beijing: Social Sciences Academic Press, 2010: 152 – 169.