

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

ZYGZEA

# 中国医药工业杂志



**2018-8**  
**第49卷·第8期**

- 全国中文核心期刊
- 中国生物医学核心期刊
- 中国期刊方阵入选期刊
- 中国科技核心期刊
- 中国科学引文数据库来源期刊
- 华东地区优秀期刊



## 关注患者的顺应性

使用卡乐康包衣的片剂才是完美的

聪明的企业正通过口服固体制剂的外观设计来减少用药差错，并提高患者服药的顺应性。他们相信——片剂产品的外观会影响患者对药物的辨识和感受。监管部门同样深知这一点。

利用卡乐康薄膜包衣技术开发易于吞服的、独特的、品牌化的片剂可以为产品带来额外的价值。卡乐康为您打开了片剂设计的窗口，通过不同颜色、形状和薄膜包衣的组合，打造与众不同的片剂外观。联系我们，使您的片剂更完美。

从片芯到包衣  
您可信赖的供应商

[www.colorcon.com.cn](http://www.colorcon.com.cn)

Colorcon



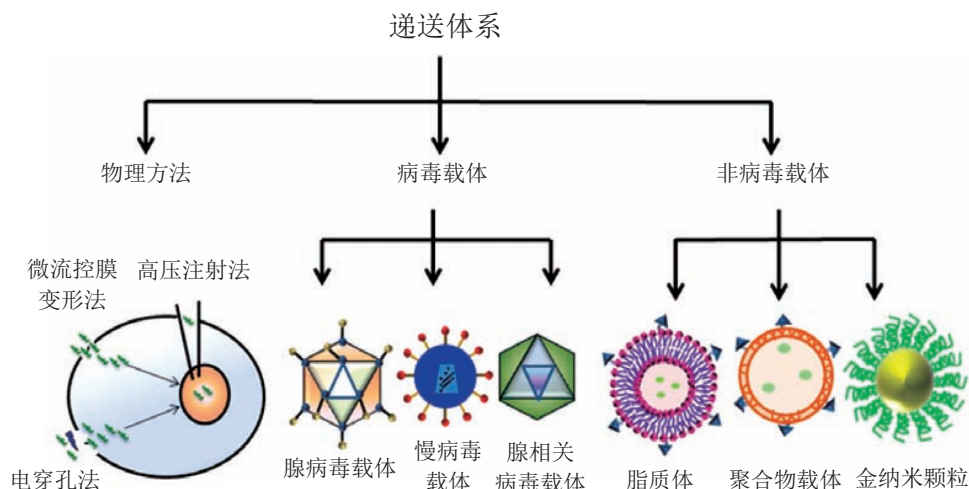
主 办  
上海医药工业研究院  
中国药学会  
中国化学制药工业协会



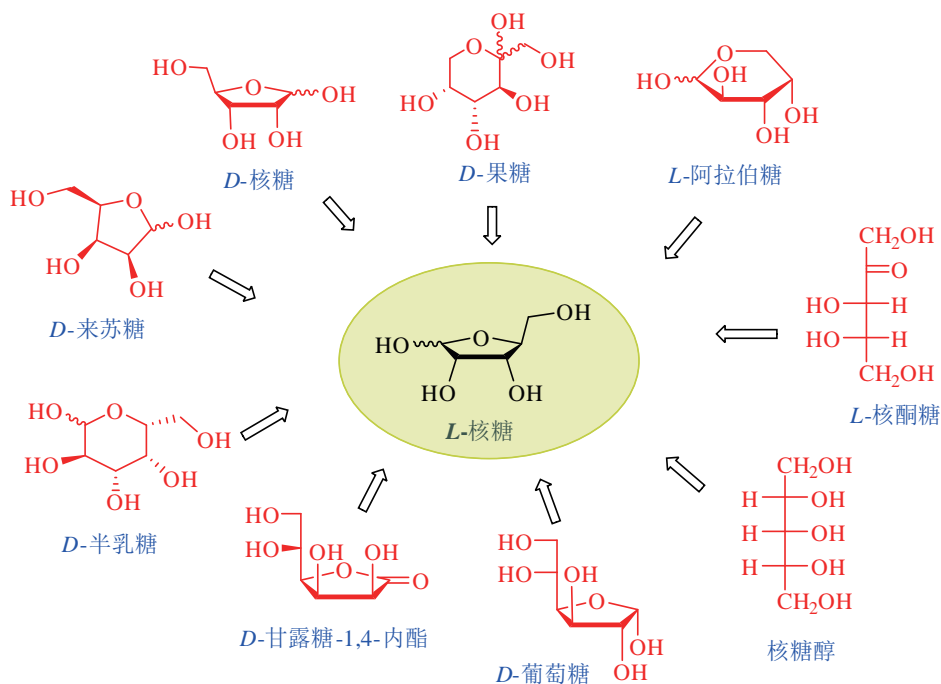
微信号 : cjph-cjph

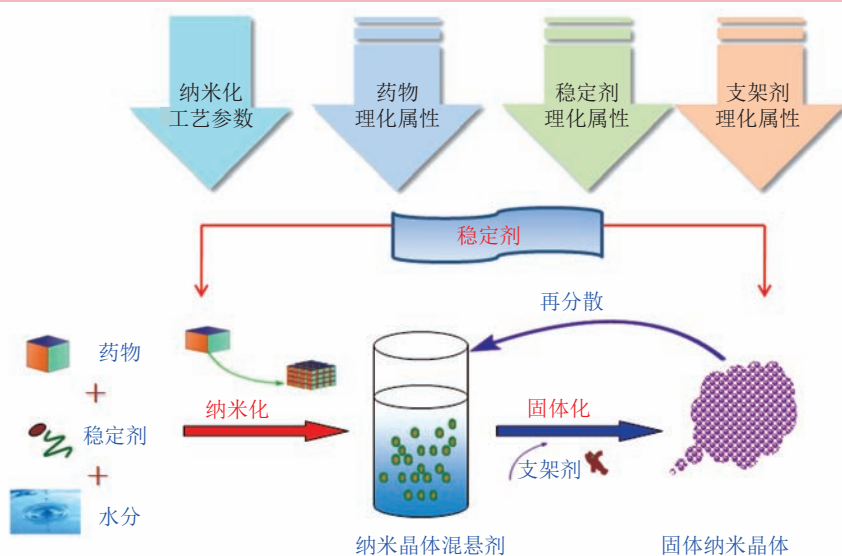
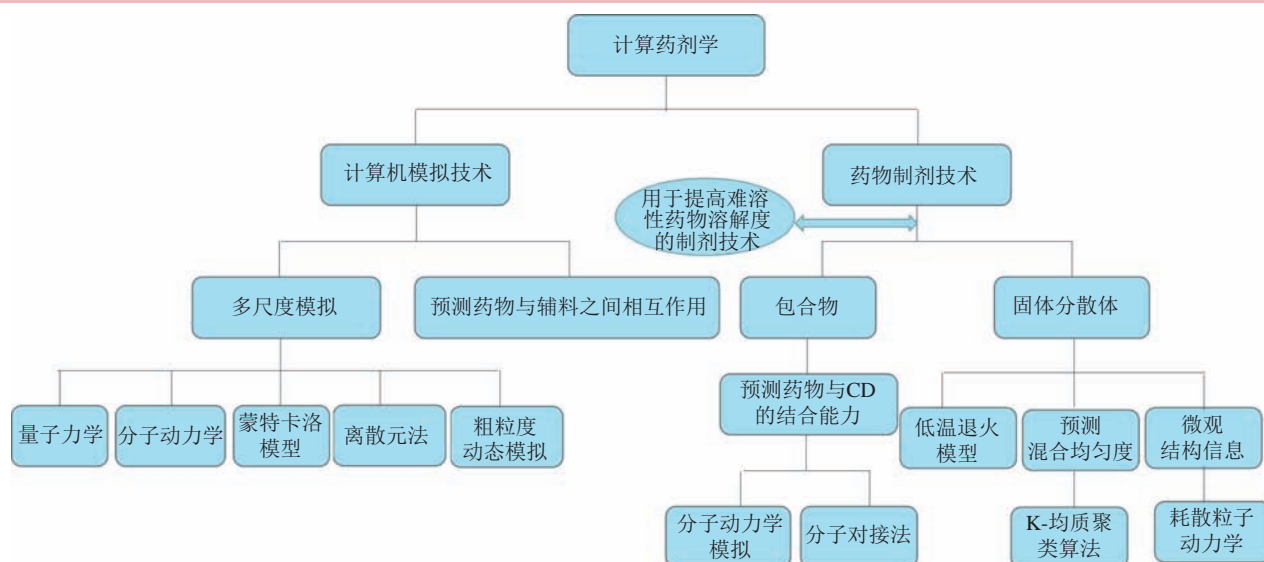
## · 专论与综述 ·

- 1041** CRISPR 药物递送系统的研究现状及发展趋势.....沈洁, 李燕, 卢治国, 张田露, 张欣\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.001



- 1053** *L*-核糖的合成研究进展.....邹晔, 苏为科\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.002

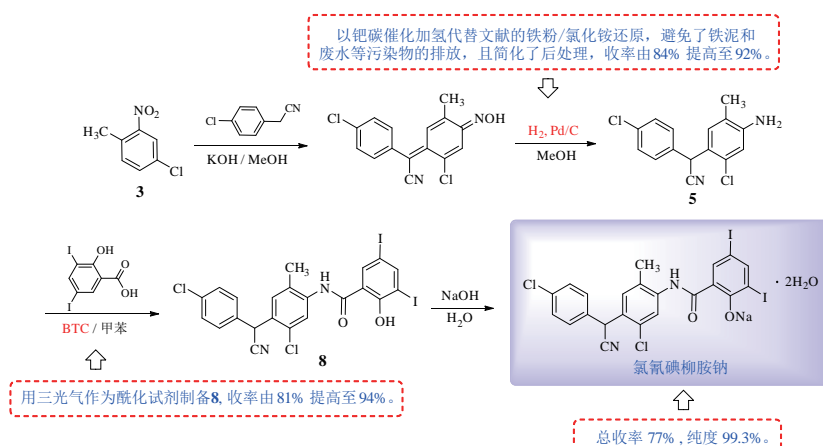




喷雾冷冻干燥(SFD)技术在吸入制剂中的应用

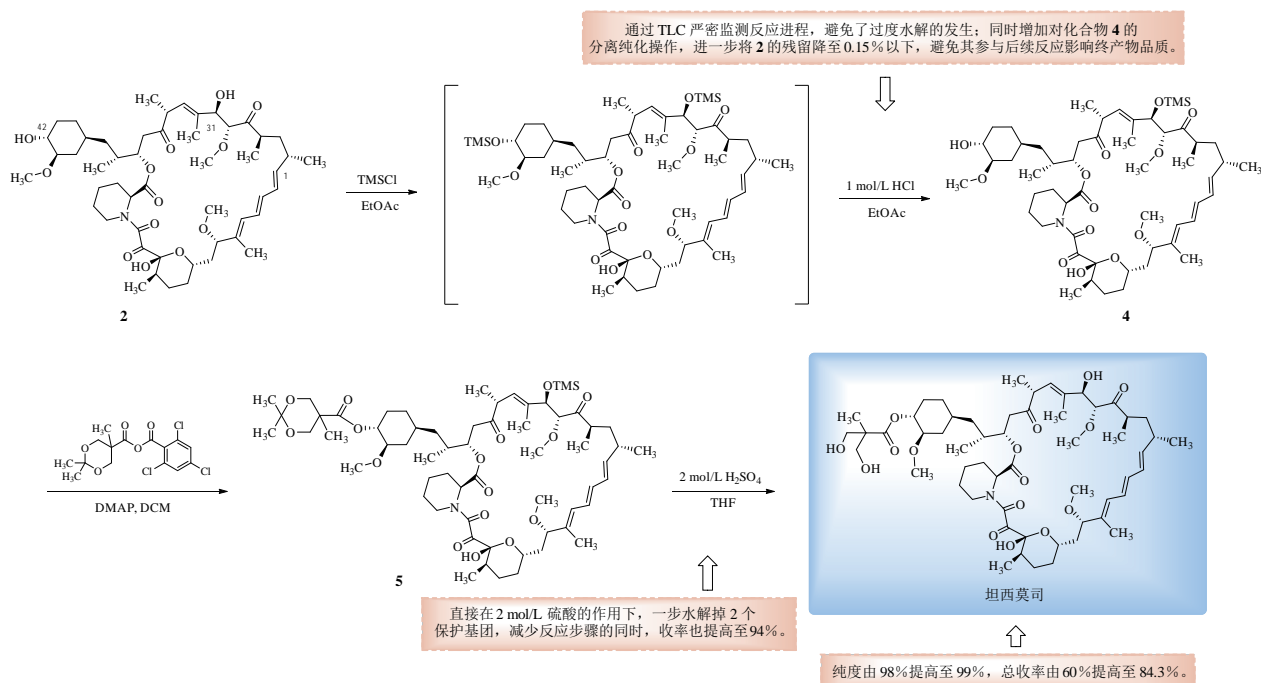
# 1091 氯氰碘柳胺钠的合成工艺改进.....邹 晔, 李林玲, 陈仁尔, 苏为科\*

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.006



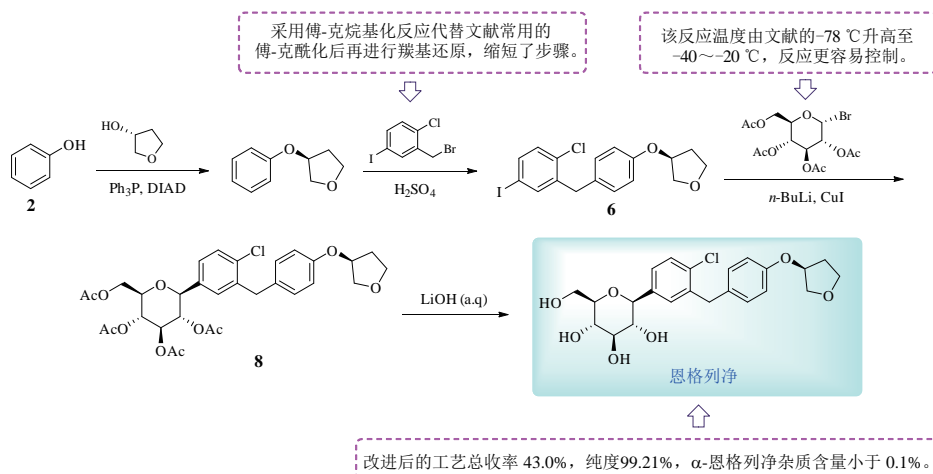
# 1095 坦西莫司的合成工艺优化.....白文钦, 唐贞波, 宋传玲, 张贵民\*

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.007

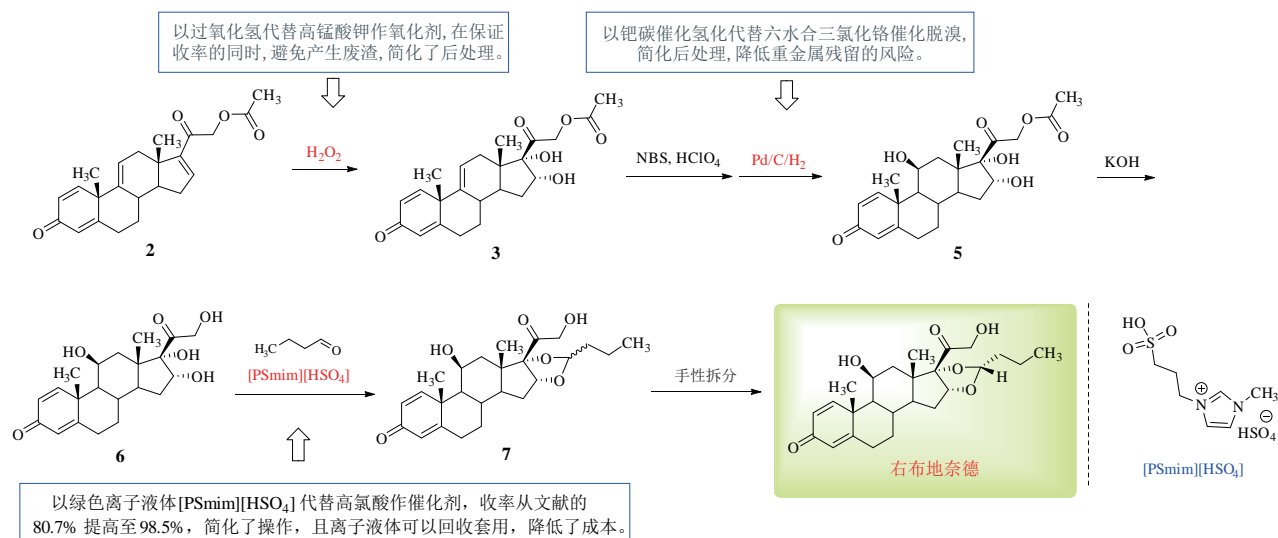


# 1100 恩格列净合成工艺改进.....石克金, 陈 林\*, 李江红, 任凤英, 杨 晨, 苟小军

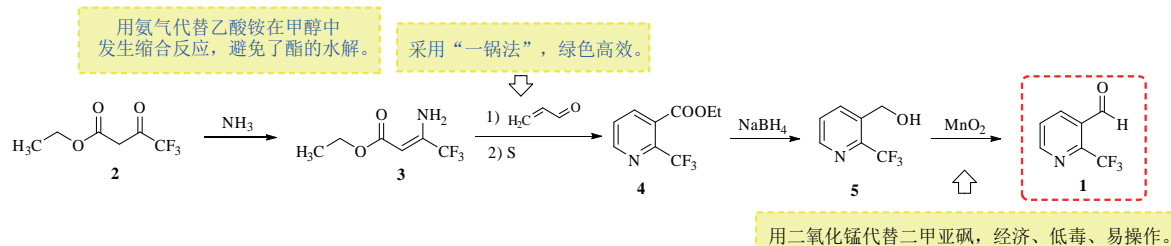
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.008



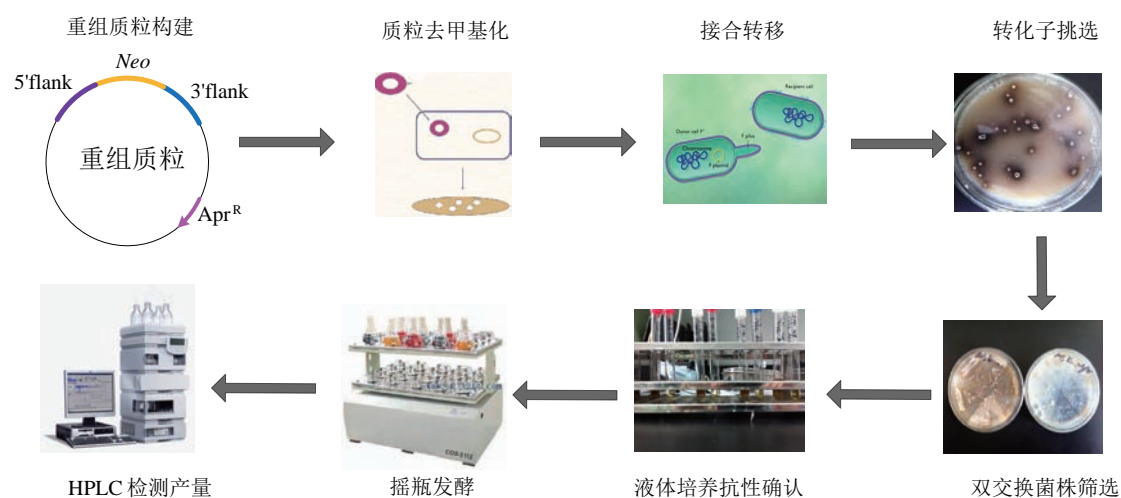
**1104 右布地奈德的合成工艺改进**.....邢丽华  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.009



**1109 2-(三氟甲基)吡啶-3-甲醛的合成**.....陆 杨, 王萍萍, 钱 超<sup>\*</sup>  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.010



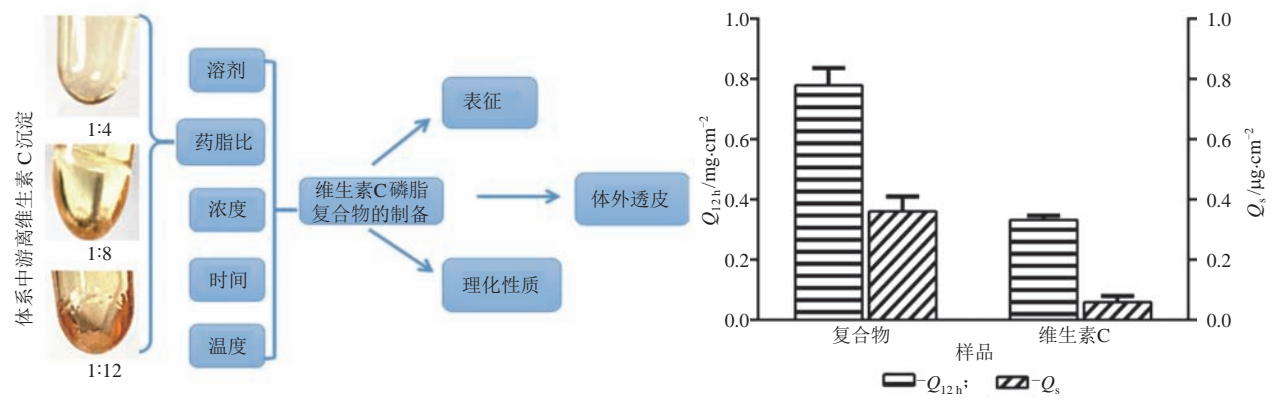
**1112 阿维链霉菌转化系统的优化及其不同 PKS 敲除菌株的构建**.....孟令卓, 王 勇, 储 炬<sup>\*</sup>  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.011



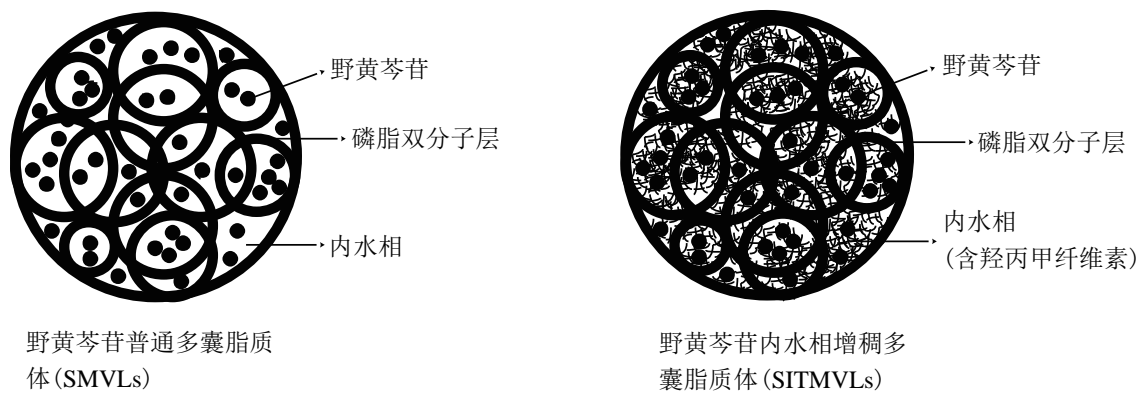
基因敲除菌构建、发酵以及产量测定流程示意图



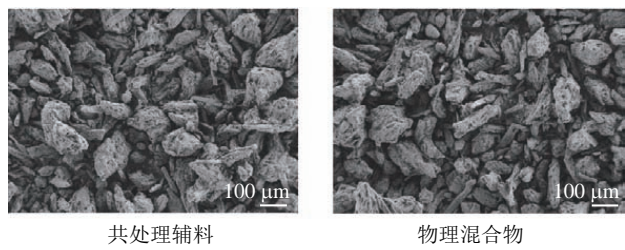
1121
维生素 C 磷脂复合物的制备及其理化性质及透皮性能考察.....黄蓓, 黄传利, 张彩凤, 陆伴仪, 龙晓英\*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.012



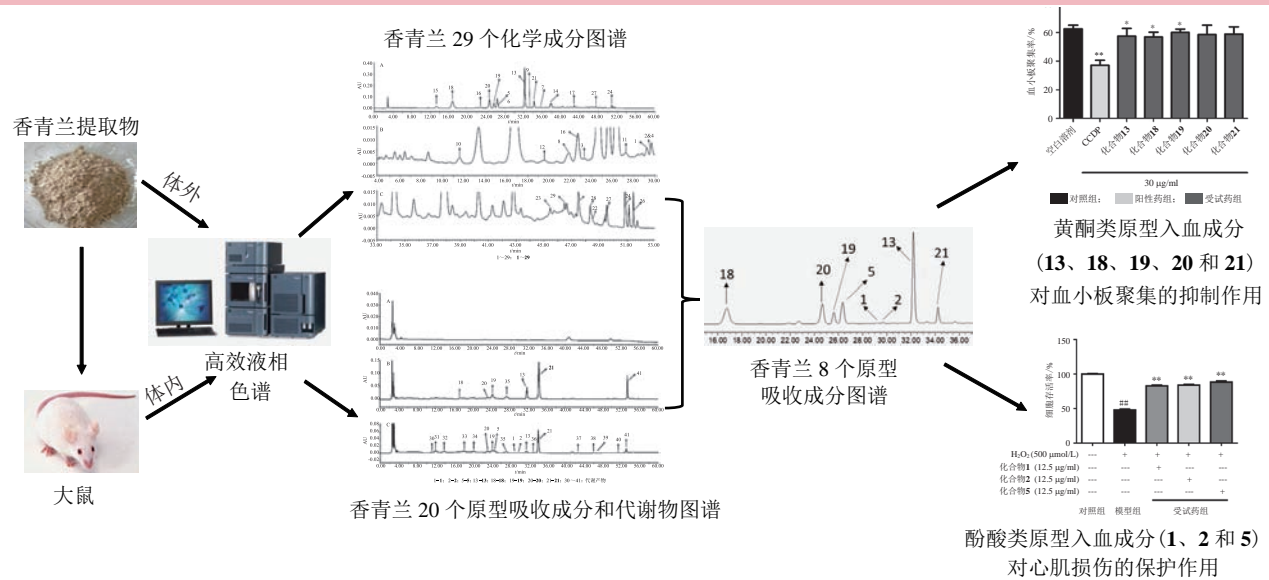
1129
野黄芩苷内水相增稠多囊脂质体的制备及其稳定性的初步考察.....李海刚, 徐佳敏, 徐康
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.013



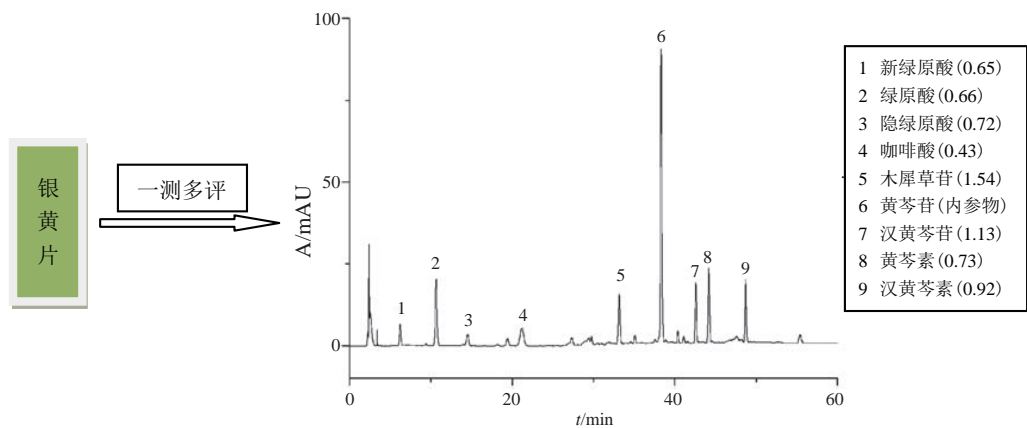
1136
微晶纤维素共处理辅料的粉体学性质及在直接压片工艺中的应用.....蔡杰, 顾王文, 丁亚萍\*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.014



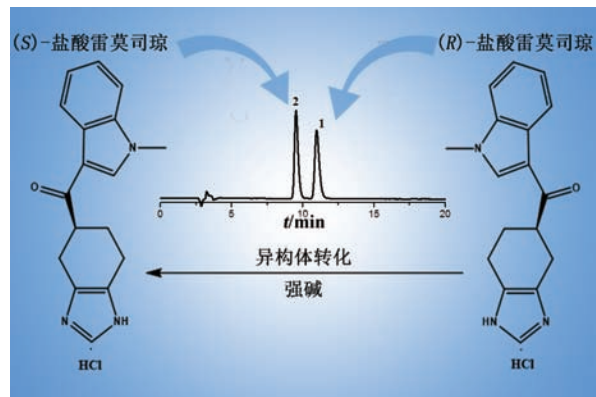
1142 基于血清药物化学研究香青兰抗心肌缺血活性部位的活性成分.....李志红, 颜仁杰, 邢建国, 吴 彤, 刘 莉\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.015



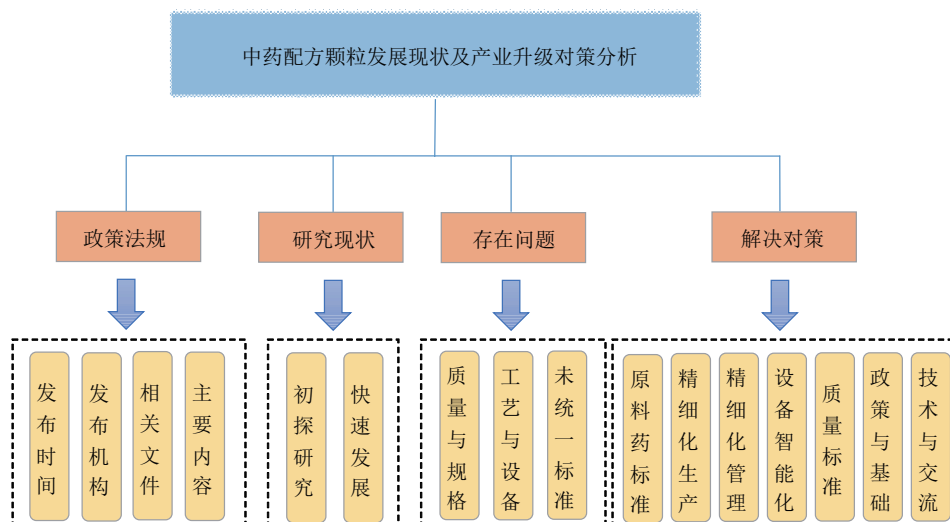
1149 一测多评法测定银黄片中的 9 种有效成分.....宁淑博, 王加锋, 展照双, 周明波, 辛 丹, 滕佳林\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.016



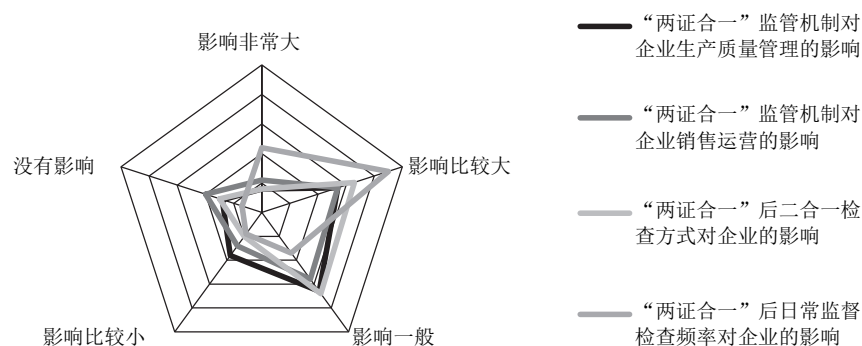
1155 盐酸雷莫司琼的异构体杂质检测及异构体化影响因素.....沈 晨, 夏 旭, 高文彦, 曾珊珊, 叶金翠\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.017



- 1161** 中药配方颗粒发展现状及产业升级对策分析.....林环玉, 伍振峰\*, 曾丽华, 王学成, 杨 明\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.018

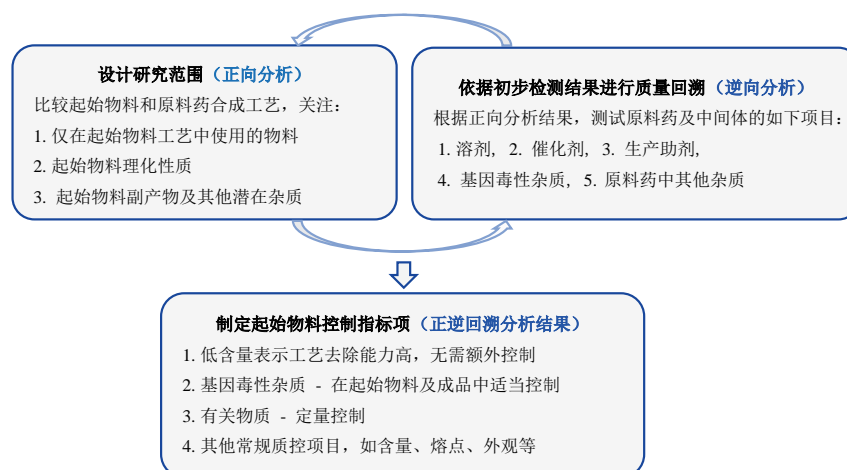


- 1166** 浅析“两证合一”监管机制对药品生产企业的影响.....颀孙燕, 俞佳宁, 朱佳娴\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.019

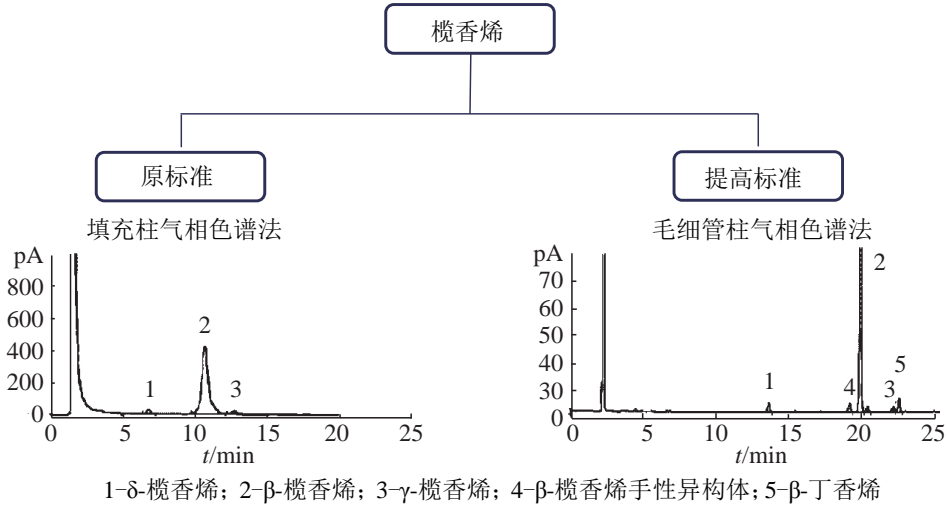
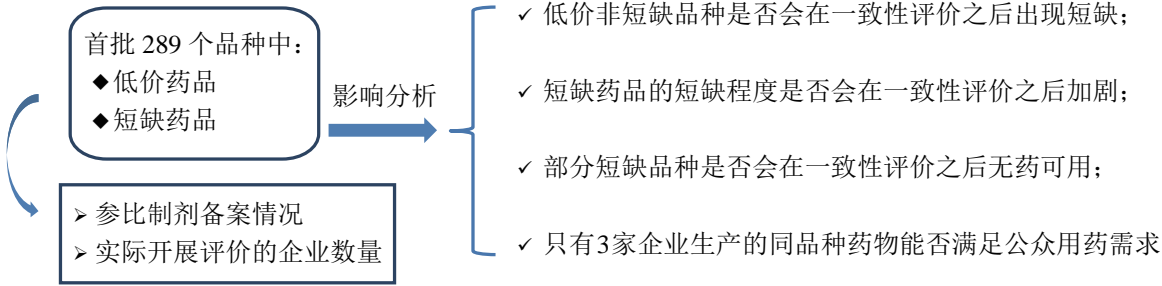


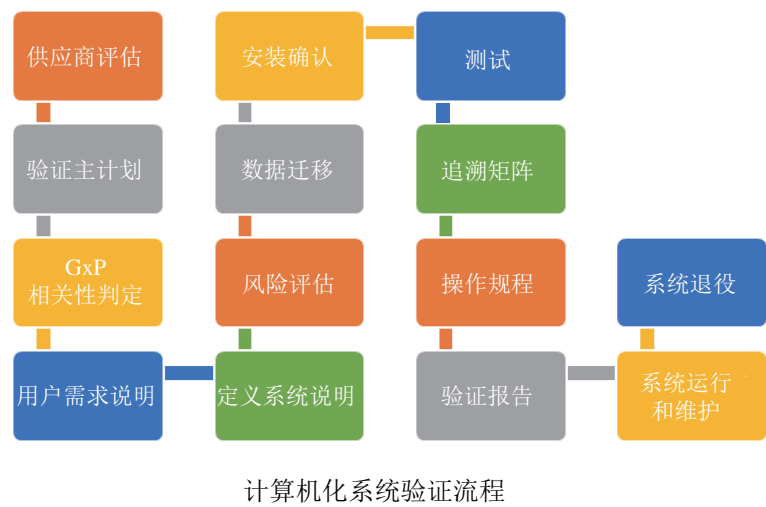
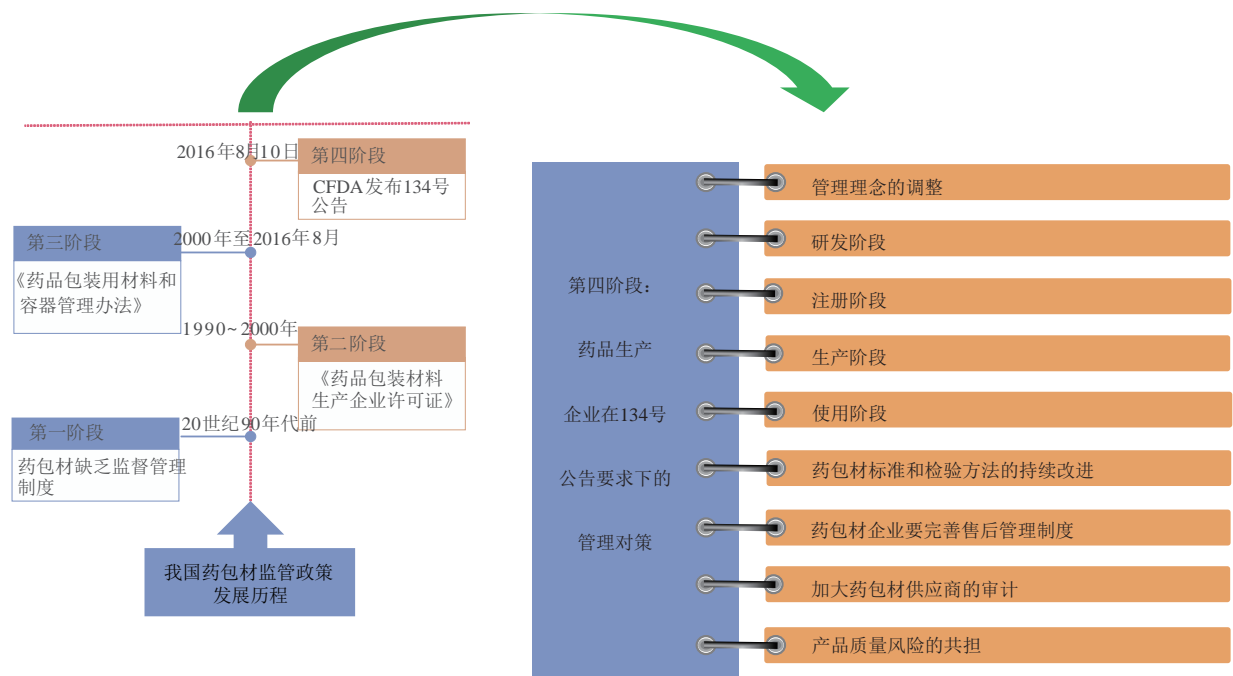
“两证合一”监管机制对药品生产企业的影响

- 1172** 化学合成原料药申报过程中起始物料的选择与控制.....杜 爽, 梁 毅\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.020









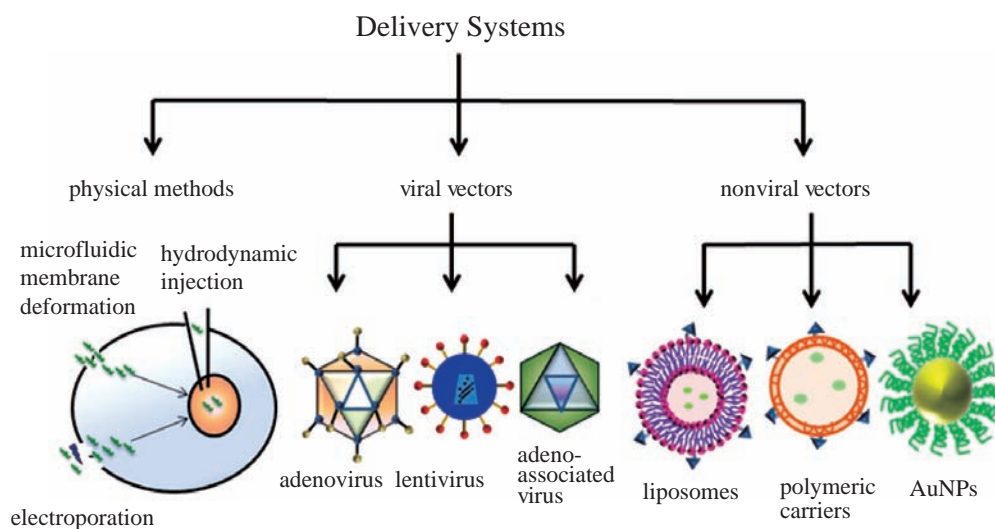
· 其他 ·

广告索引(1071)

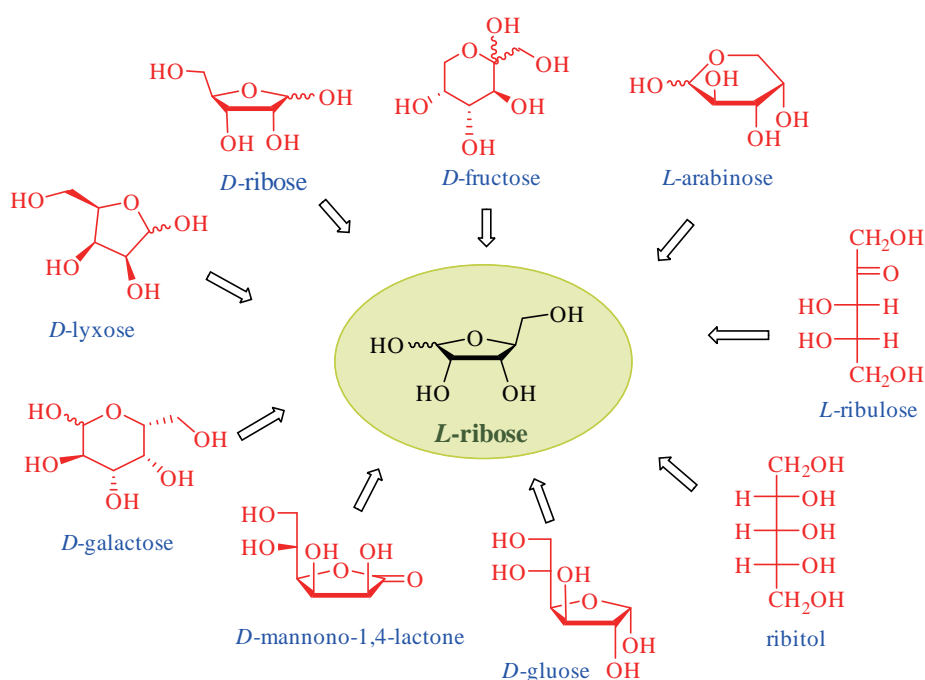
制剂技术文摘 P49-34~35(1107) P49-36~37(1119) P49-38~39(1134) P49-40~41(1194)

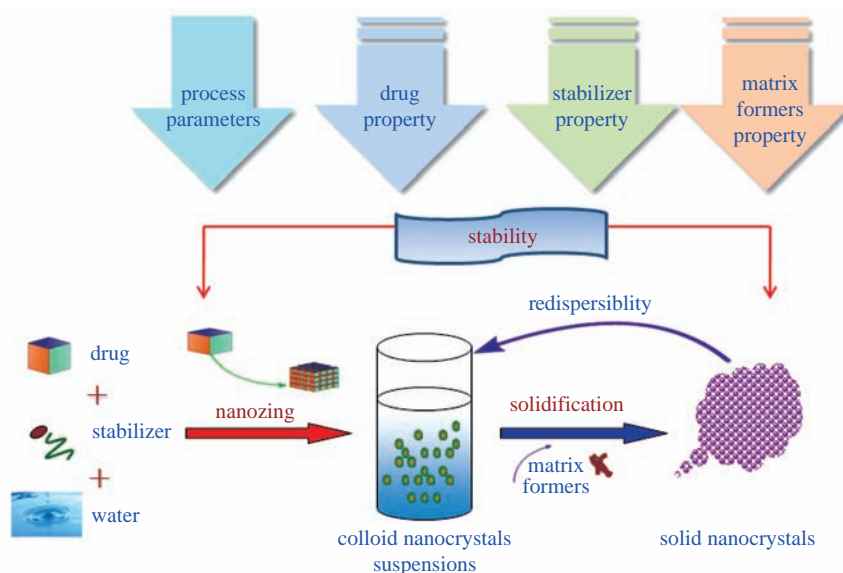
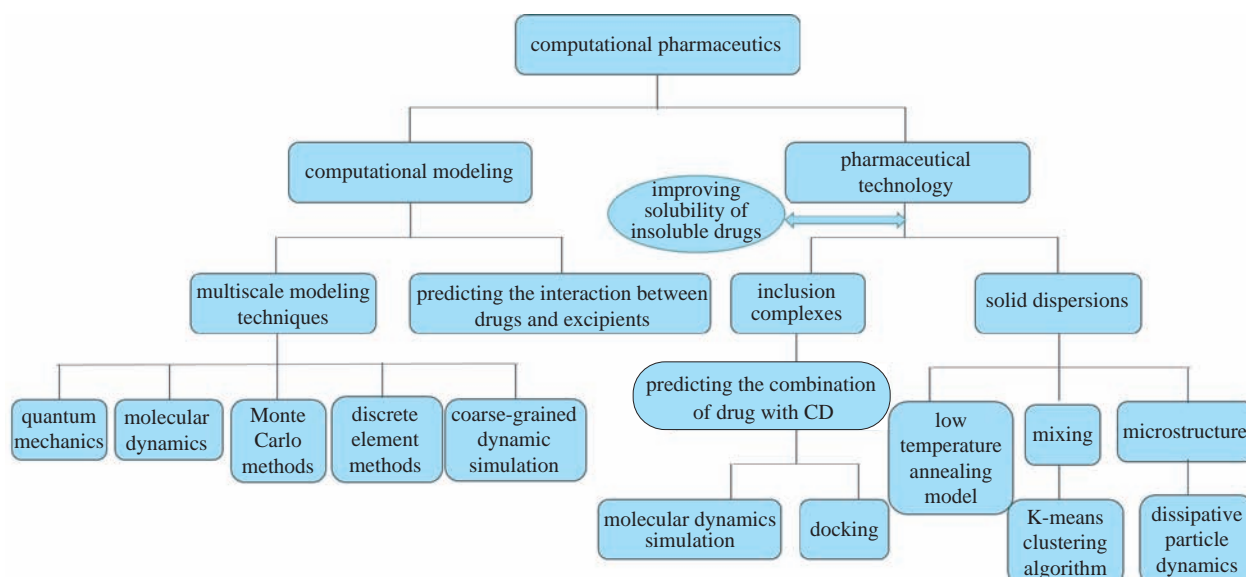
## Perspectives & Review

- 1041** Research Status and Trends of CRISPR Delivery Systems.....*SHEN J, LI Y, LU Z G, ZHANG T L, ZHANG X\**  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.001



- 1053** Progress in Synthesis of *L*-Ribose.....*ZOU Y, SU W K\**  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.002

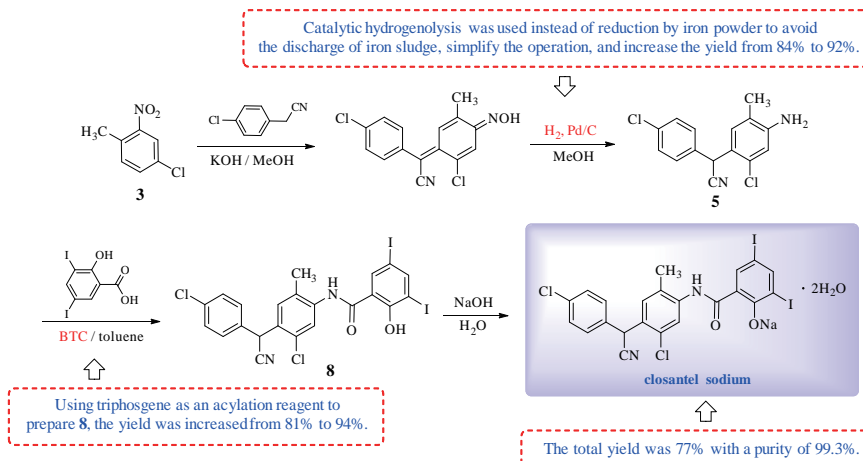




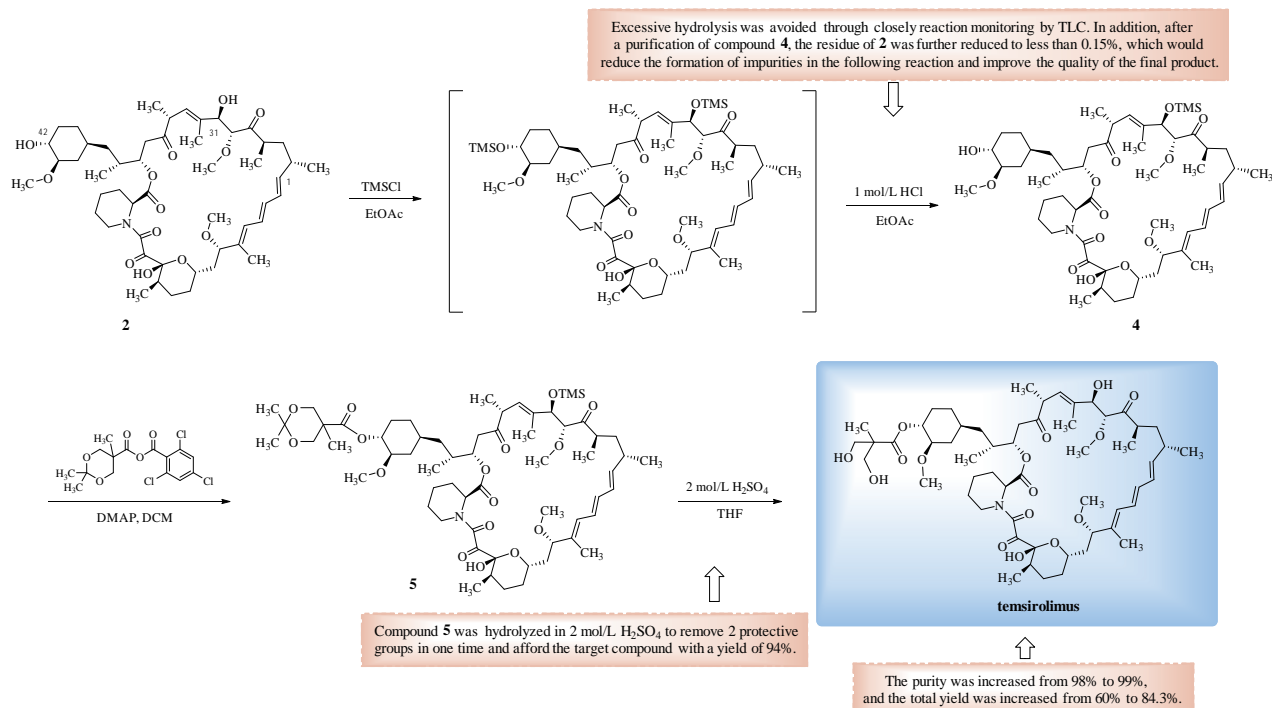
SFD	Dry Powder	Application
spray ↓ freeze ↓ dry	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ spherical</li> <li>➤ low-density</li> <li>➤ highly porous</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ small molecules</li> <li>➤ peptides/proteins</li> <li>➤ DNA/RNA</li> <li>➤ vaccines</li> </ul>

Application of Spray Freeze Drying (SFD) Technology in Inhalation Preparations

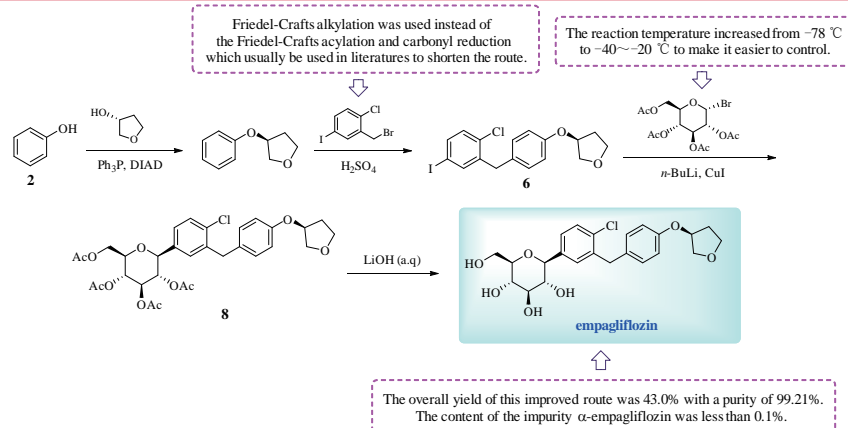
**1091 Improved Synthesis of Closantel Sodium**.....*ZOU Y, LI L L, CHEN R E, SU W K\**  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.006



**1095 Improved Synthesis of Temsirolimus**.....*BAI W Q, TANG Z B, SONG C L, ZHANG G M\**  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.007

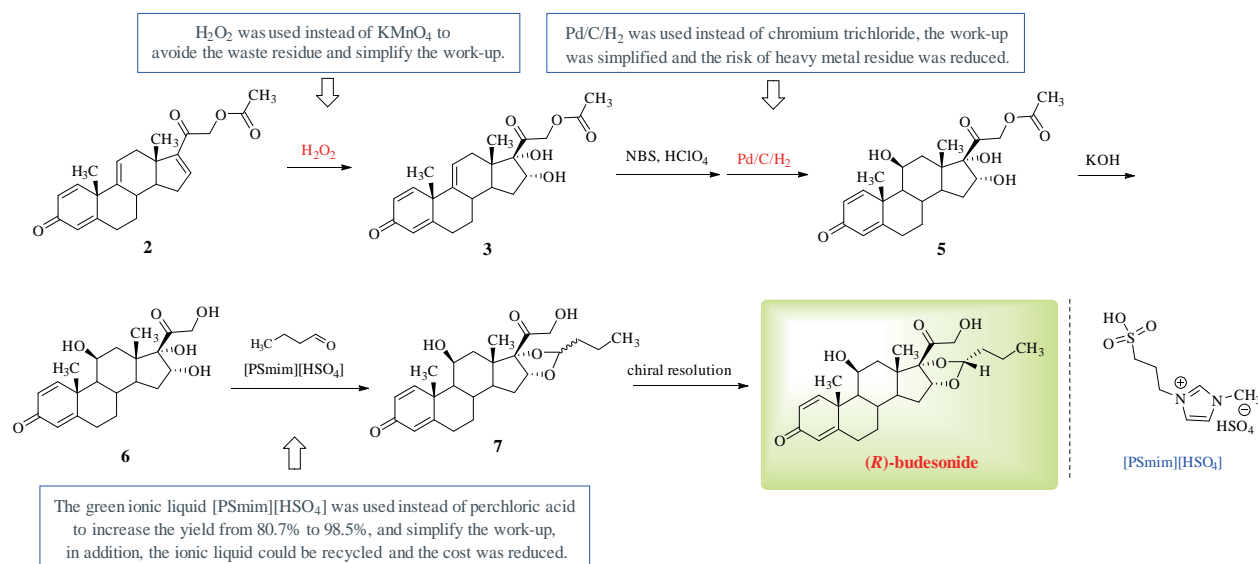


**1100 Improved Synthetic Process of Empagliflozin**.....*SHI K J, CHEN L\*, LI J H, REN F Y, YANG C, GOU X J*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.008

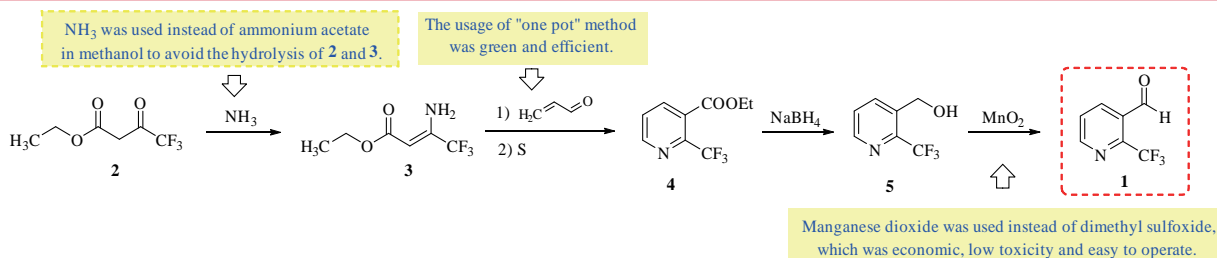




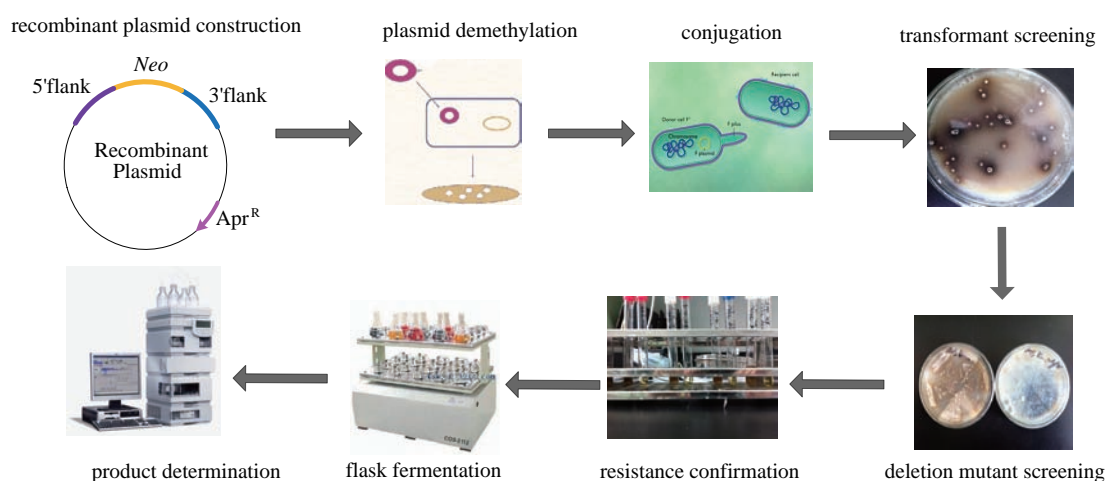
**1104 Improved Synthesis of (*R*)-Budesonide.....XING L H**  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.009



**1109 Improved Synthesis of 2-Trifluoromethylpyridine-3-carboxaldehyde.....LU Y, WANG P P, QIAN C\***  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.010

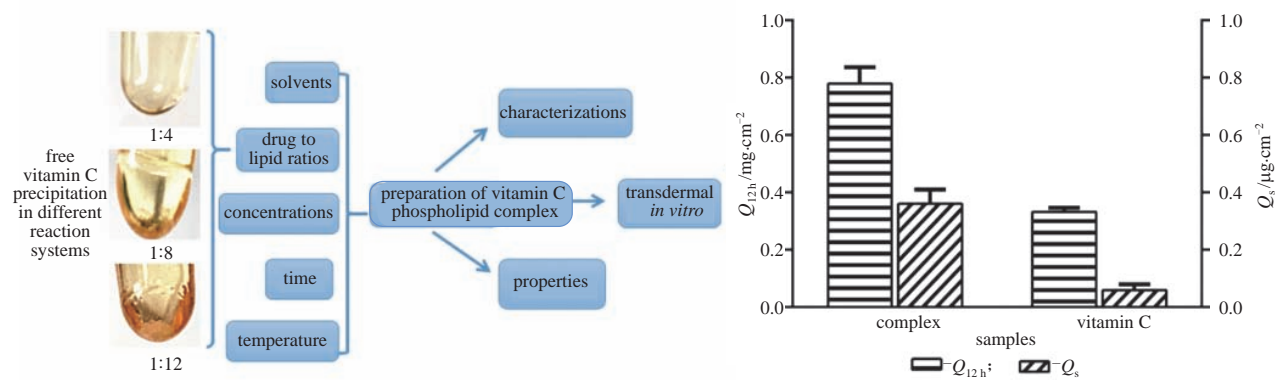


**1112 Construction of 7 PKS-deleted Mutants for *Streptomyces avermitilis* and Improvement of Conjugal Transformation System.....MENG L Z, WANG Y, CHU J\***  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.011

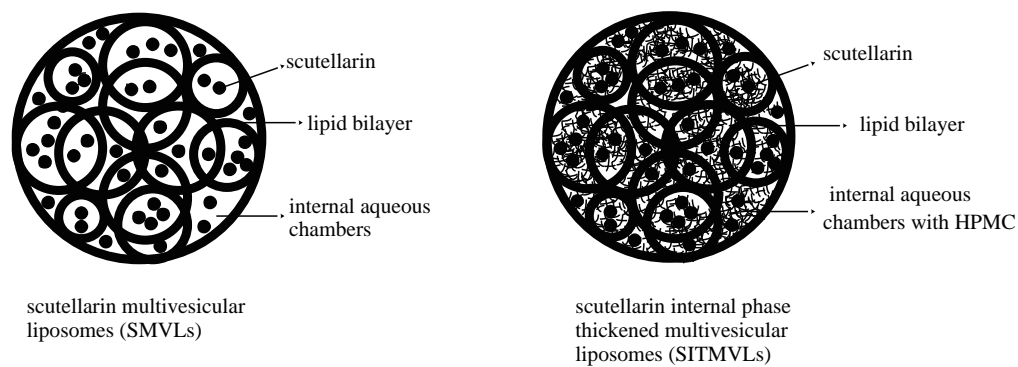


The Flow Diagram of the Deletion Mutants Construction, Fermentation and Product Determination

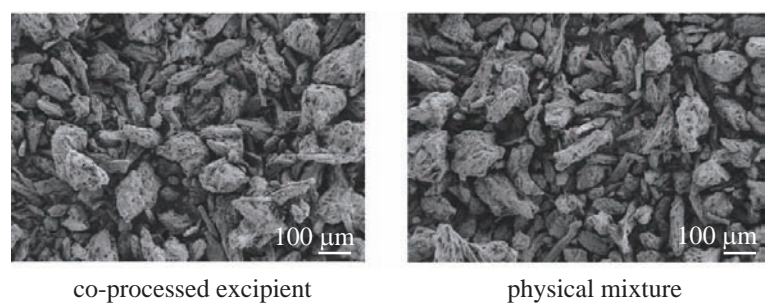
**1121** Preparation, Physicochemical Properties and Transdermal Performance of Vitamin C Phospholipid Complex.....HUANG B, HUANG C L, ZHANG C F, LU B Y, LONG X Y\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.012



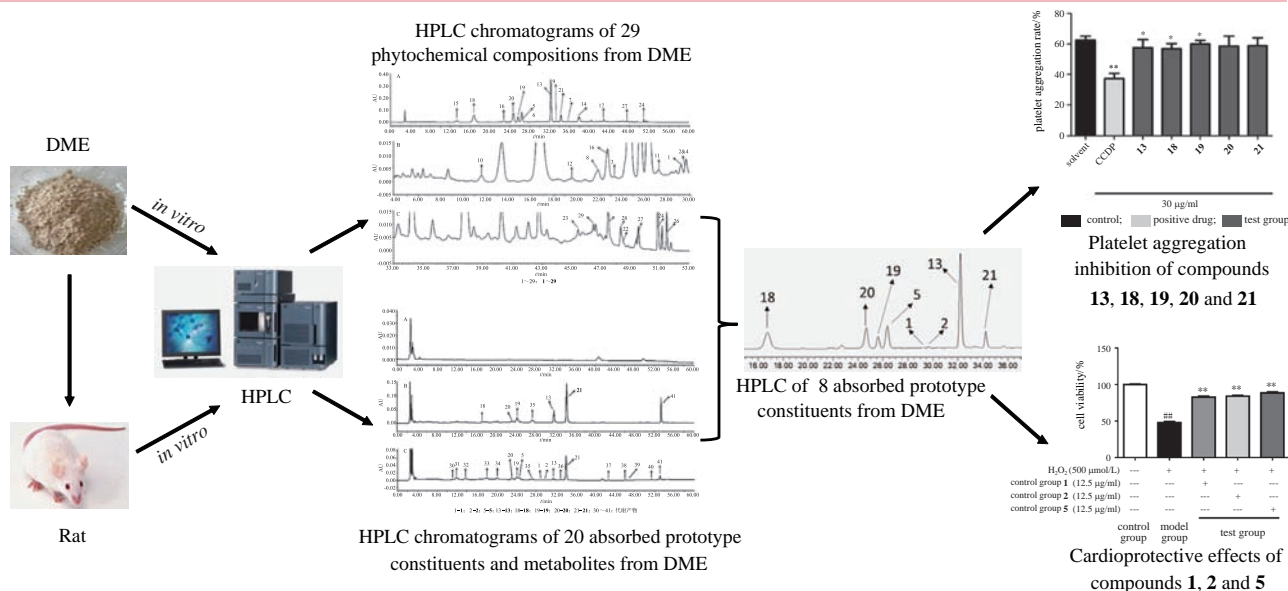
**1129** Preparation and Preliminary Stability of Scutellarin Internal Phase Thickened Multivesicular Liposomes.....LI H G, XU J M, XU K  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.013



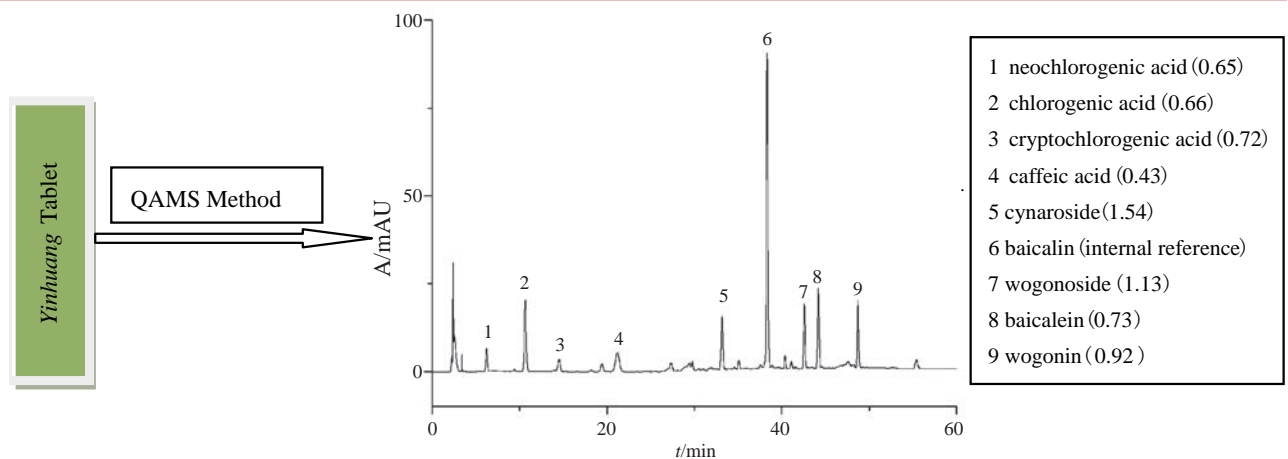
**1136** Properties of the Co-processed Excipient Including Microcellulose and Application in Direct Compression.....CAI J, GU W W, DING Y P\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.014



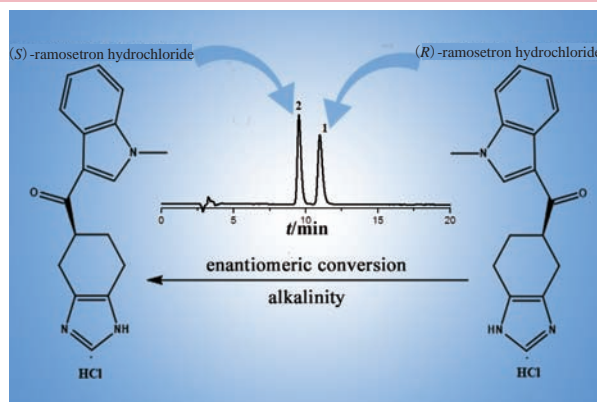
**1142** Anti-myocardial Ischemia Components from *Dracocephalum moldavica* Extraction Based on Serum Pharmacochrometry Analysis.....*LI Z H, YAN R J, XING J G, WU T, LIU L\**  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.015



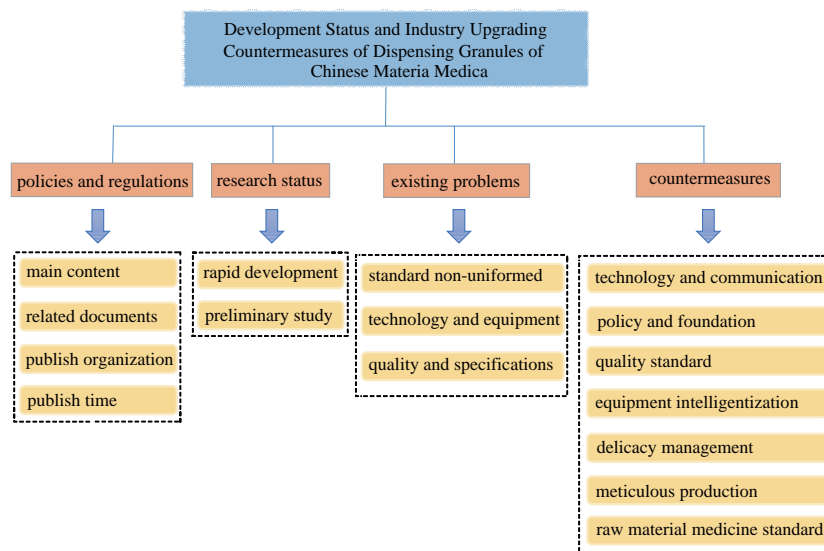
**1149** Determination of Nine Active Components in *Yinhuang* Tablets by QAMS Method.....*NING S B, WANG J F, ZHAN Z S, ZHOU M B, XIN D, TENG J L\**  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.016



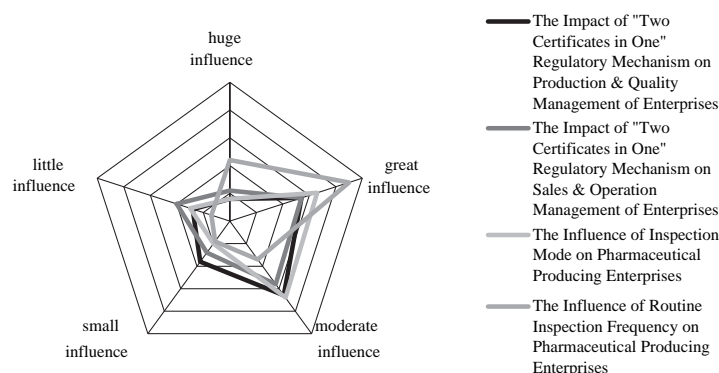
**1155** Determination of (*S*)-Enantiomer of Ramosetron Hydrochloride by HPLC and Influencing Factors of the Enantiomeric Conversion.....*SHEN C, XIA X, GAO W Y, ZENG S S, YE J C\**  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.017



- 1161** Development Status and Industry Upgrading Countermeasures of Dispensing Granules of Chinese Materia Medica.....*LIN H Y, WU Z F\*, ZENG L H, WANG X C, YANG M\**  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.018

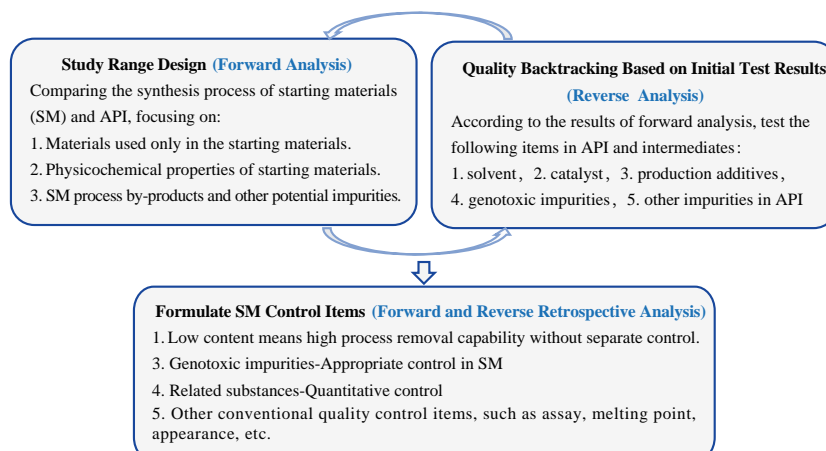


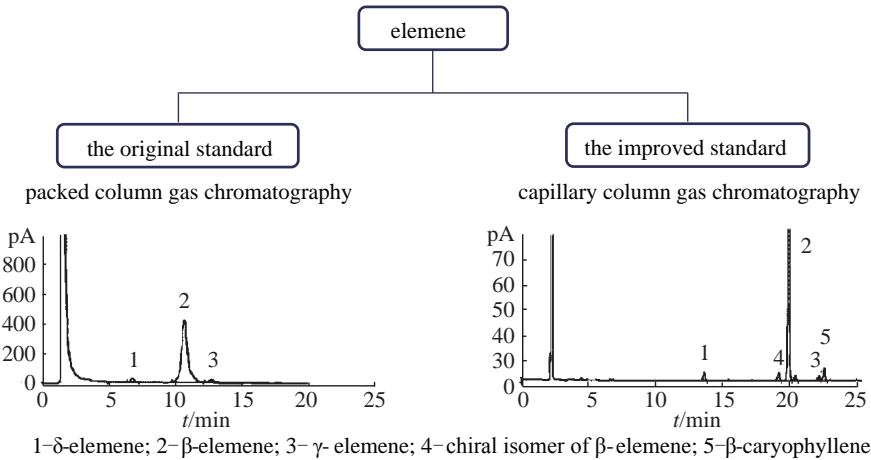
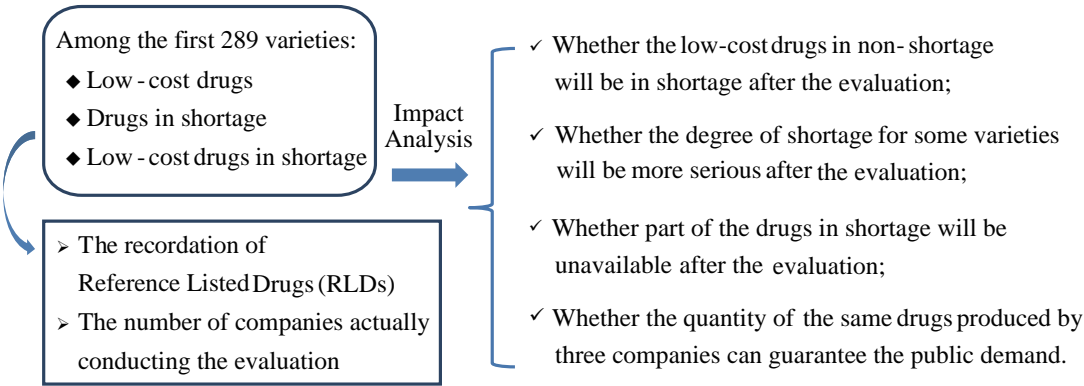
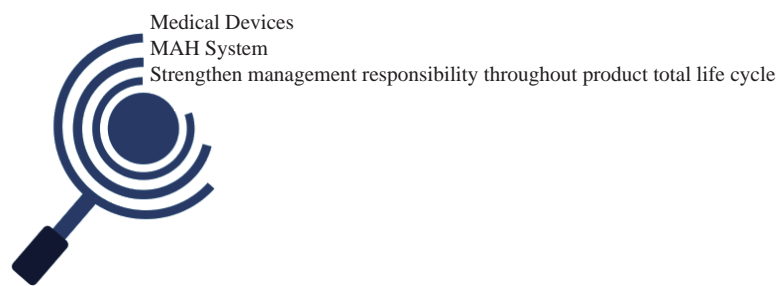
- 1166** Impact Analysis of Regulatory Strategy of Combining Manufacturing Authorization Certificate and the GMP Certificate on Pharmaceutical Producing Enterprises...*ZHUANSUN Y, YU J N, ZHU J X\**  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.019



The Impact of "Two Certificates in One" Regulatory Mechanism on Pharmaceutical Producing Enterprises

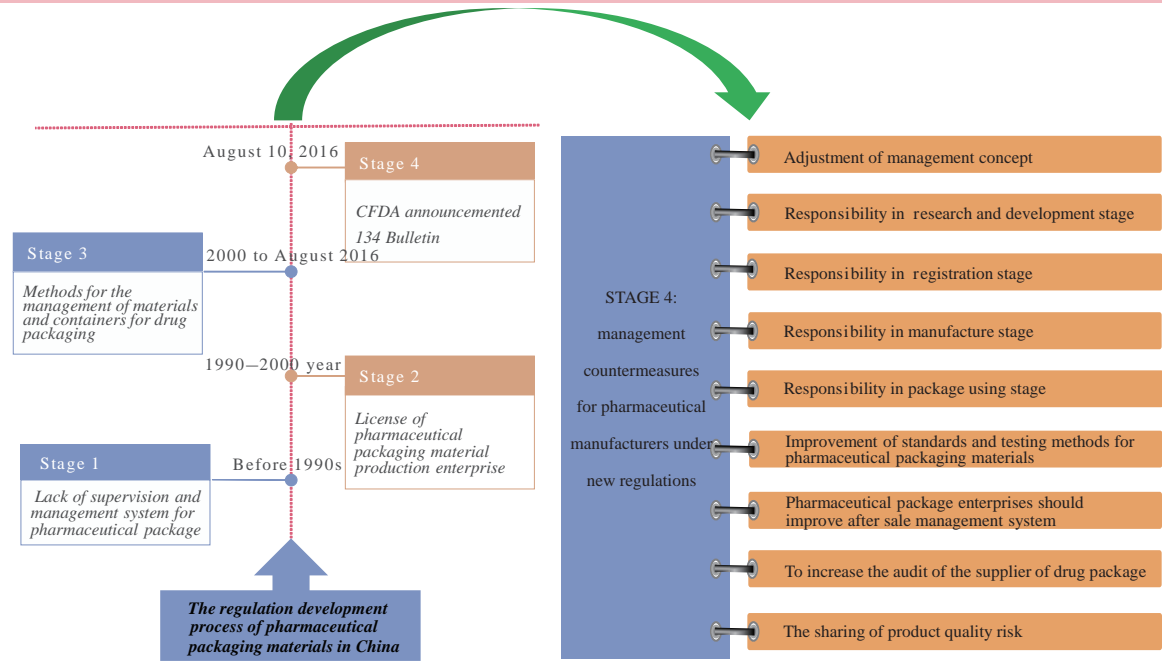
- 1172** Selection and Control of Starting Materials in the Process of Chemical Synthetic APIs Submission .....*DU S, LIANG Y\**  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.020



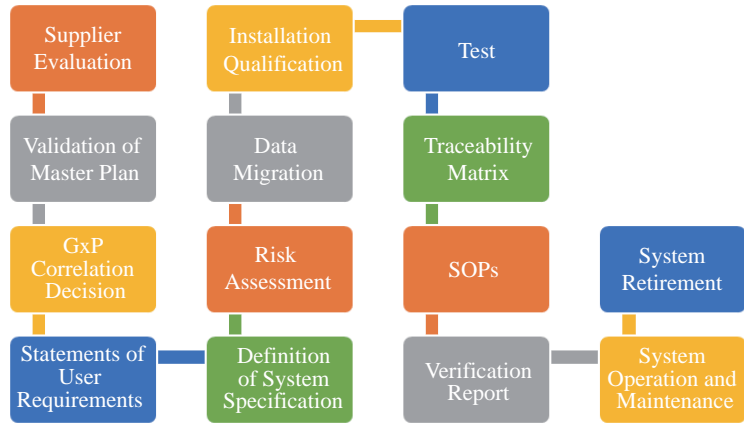




1191
Quality Control Improvement of Pharmaceutical Packaging Materials in Drug Products Enterprise under the Associated Evaluation and Approval Policy Combining Drug Products and Pharmaceutical Packaging Materials and Pharmaceutical Excipients.....LIU S
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.024



1195
Application of Computerized System Validation Based on GAMP5.....SHEN C, LU Z Y, XU X H, XU R, LAI C C
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.025



Computerized System Validation Process

# 中国医药工业杂志

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

(月刊, 1970年11月创刊)

2018年第49卷 第8期 8月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.49 No.8 August 10, 2018

©All Rights Reserved

<b>主 管</b>	上海医药工业研究院	<b>Director</b>	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry
<b>主 办</b>	上海医药工业研究院 中国药学会 中国化学制药工业协会	<b>Sponsor</b>	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Chinese Pharmaceutical Association China Pharmaceutical Industry Association
<b>协 办</b>	浙江海正集团有限公司 上海数图健康医药科技有限公司 山东罗欣药业集团股份有限公司 楚天科技股份有限公司 鲁南制药集团股份有限公司 广东东阳光药业有限公司	<b>Assist Sponsor</b>	Zhejiang Hisun Group Co., Ltd. China Pharmadl (Shanghai) Co., Ltd. Shandong Luoxin Pharmaceutical Group Stock Co., Ltd. Truking Technology Limited Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd. Sunshine Lake Pharma Co., Ltd., HEC Pharma Group
<b>总 编 辑</b>	周伟澄	<b>Managing Editor</b>	ZHOU Weicheng
<b>副 总 编 辑</b>	黄志红, 刘玲玲	<b>Associate Managing Editor</b>	HUANG Zhihong, LIU Lingling
<b>责 任 编 辑</b>	吴霖萍	<b>Executive Editor</b>	WU Linping
<b>编 辑 出 版</b>	《中国医药工业杂志》编辑部	<b>Editor by</b>	Editorial Board of <i>Chinese Journal of Pharmaceuticals</i>
<b>编 辑 部 地 址</b>	上海市北京西路1320号 (200040)	<b>Address for Foreign Subscriber</b>	1320 Beijing Road (W), Shanghai 200040, China
<b>电 话</b>	021-62793151	<b>Tel</b>	0 086-21-62793151
<b>传 真</b>	021-62473200	<b>Fax</b>	0 086-21-62473200
<b>电 子 邮 件</b>	cjph@pharmadl.com	<b>E-mail</b>	cjph@pharmadl.com
<b>网 址</b>	www.cjph.com.cn www.pharmadl.com	<b>Web Site</b>	http://www.cjph.com.cn http://www.pharmadl.com
<b>广告发行联系</b>			
<b>电 话</b>	021-62474272	<b>Tel</b>	021-62474272
<b>传 真</b>	021-62473200	<b>Fax</b>	021-62473200
<b>电 子 邮 件</b>	taoxh@pharmadl.com ouyy@pharmadl.com	<b>E-mail</b>	taoxh@pharmadl.com ouyy@pharmadl.com
<b>印 刷</b>	上海欧阳印刷厂有限公司	<b>Printed by</b>	Shanghai Ouyang Printing Co., Ltd.
<b>发 行 范 围</b>	公开发行		
<b>国 内 发 行</b>	上海市报刊发行局	<b>Domestic Distributed by</b>	Local Post Office
<b>国 外 发 行</b>	中国国际图书贸易集团有限公司 (北京399信箱, 100044)	<b>Abroad Distributed by</b>	China International Book Trading Corporation (P.O.Box 399, Beijing 100044, China)
<b>国 内 订 阅</b>	全国各地邮政局		

\* 通信联系人; 如为第一作者则不加“\*”号。征稿简则刊登于当年第1期 \*To whom correspondence should be addressed

[期刊基本参数] CN 31-1243/R \*1970\*m\*A4\*162\*zh\*P\*20.00\* \*25\*2018-08

2018年版权归《中国医药工业杂志》编辑部所有, 除非特别声明, 本刊刊出的所有文章不代表本刊编委会的观点。

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

国内邮发代号 4-205

国外邮发代号 M6070

CODEN: ZYGZEA

国内定价: 每册 20.00 元



公众微信  
微信号: cjph-cjph



公众微博  
weibo.com/cjph

**《中国医药工业杂志》第十四届编辑委员会**  
EDITORIAL BOARD OF 《CHINESE JOURNAL OF PHARMACEUTICALS》  
(以姓名拼音为序)

**名誉主编 (HONORARY EDITOR-IN-CHIEF)**

桑国卫\* (SANG Guowei)

**顾问 (CONSULTANT)**

陈凯先\* (CHEN Kaixian)

蒋建东 (JIANG Jiandong)

沈竞康 (SHEN Jingkang)

杨胜利\* (YANG Shengli)

丁 健\* (DING Jian)

孔德云 (KONG Deyun)

王广基\* (WANG Guangji)

朱宝泉 (ZHU Baoquan)

侯惠民\* (HOU Huimin)

李绍顺 (LI Shaoshun)

吴晓明 (WU Xiaoming)

**主任编委 (EDITOR-IN-CHIEF)**

陈芬儿\* (CHEN Fener)

**副主任编委 (ASSOCIATE EDITOR-IN-CHIEF) (△常务副主任编委)**

白 骅 (BAI Hua)

陈桂良 (CHEN Guiliang)

唐 岳 (TANG Yue)

魏宝康 (WEI Baokang)

张 霁 (ZHANG Ji)

周 斌 (ZHOU Bin)

朱建伟 (ZHU Jianwei)

陈 兵 (CHEN Bing)

胡文浩 (HU Wenhao)

王 浩△ (WANG Hao)

杨 超 (YANG Chao)

张万斌 (ZHANG Wanbin)

周伟澄△ (ZHOU Weicheng)

陈代杰△ (CHEN Daijie)

李明华 (LI Minghua)

王军志 (WANG Junzhi)

张贵民 (ZHANG Guimin)

张绪穆 (ZHANG Xumu)

周 燕 (ZHOU Yan)

**编委 (MEMBER OF THE EDITORIAL BOARD)**

蔡正艳 (CAI Zhengyan)

邓卫平 (DENG Weiping)

董树沛 (DONG Shupe)

冯 军 (FENG Jun)

干荣富 (GAN Rongfu)

何严萍 (HE Yanping)

黄志红 (HUANG Zhihong)

刘玲玲 (LIU Lingling)

龙亚秋 (LONG Yaqiu)

罗国强 (LUO Guoqiang)

马 璟 (MA Jing)

邵 蓉 (SHAO Rong)

孙飘扬 (SUN Piaoyang)

孙 逊 (四川大学) (SUN Xun)

屠永锐 (TU Yongrui)

王 旻 (WANG Min)

王 彦 (WANG Yan)

吴 伟 (WU Wei)

杨立荣 (YANG Lirong)

杨玉社 (YANG Yushe)

张福利 (ZHANG Fuli)

张卫东 (ZHANG Weidong)

赵临襄 (ZHAO Linxiang)

钟大放 (ZHONG Dafang)

周建平 (ZHOU Jianping)

陈少欣 (CHEN Shaoxin)

丁锦希 (DING Jinxi)

范代娣 (FAN Daidi)

傅 磊 (FU Lei)

郭 文 (GUO Wen)

胡海峰 (HU Haifeng)

李范珠 (LI Fanzhu)

刘新泳 (LIU Xinyong)

陆伟根 (LU Weigen)

罗一斌 (LUO Yibin)

潘卫三 (PAN Weisan)

宋秋玲 (SONG Qiuling)

孙小强 (SUN Xiaoqiang)

陶 涛 (TAO Tao)

王建新 (WANG Jianxin)

王全瑞 (WANG Quanrui)

王玉成 (WANG Yucheng)

吴 勇 (WU Yong)

杨 明 (YANG Ming)

殷 明 (YIN Ming)

张启明 (ZHANG Qiming)

张英俊 (ZHANG Yingjun)

赵文杰 (ZHAO Wenjie)

钟为慧 (ZHONG Weihui)

程卯生 (CHENG Maosheng)

董江萍 (DONG Jiangping)

方 浩 (FANG Hao)

甘 勇 (GAN Yong)

何 菱 (HE Ling)

胡又佳 (HU Youjia)

李建其 (LI Jianqi)

刘 忠 (LIU Zhong)

陆伟跃 (LU Weiyue)

吕 扬 (Lǚ Yang)

朴虎日 (PIAO Huri)

苏为科 (SU Weike)

孙 逊 (复旦大学) (SUN Xun)

涂 涛 (TU Tao)

王 健 (WANG Jian)

王善春 (WANG Shanchun)

吴 彤 (WU Tong)

吴勇琪 (WU Yongqi)

杨苏蓓 (YANG Subei)

尤启冬 (YOU Qidong)

张庆文 (ZHANG Qingwen)

张志荣 (ZHANG Zhirong)

郑起平 (ZHENG Qiping)

周虎臣 (ZHOU Huchen)

\*院士

**《中国医药工业杂志》编辑部成员 (EDITORIAL STAFF)**

总编辑 (Managing Editor): 周伟澄 (ZHOU Weicheng)

副总编辑 (Associate Managing Editor): 黄志红 (HUANG Zhihong), 刘玲玲 (LIU Lingling)

责任编辑 (Editor): 刘玲玲 (LIU Lingling) (兼), 王 盈 (WANG Ying), 吴霖萍 (WU Linping), 郭琳琳 (GUO Linlin)

美术编辑 (Art Editor): 沈建成 (SHEN Jiancheng), 陆燕玲 (LU Yanling), 钱苗苗 (QIAN Miaomiao)

编辑助理 (Editorial Assistant): 韦旭华 (WEI Xuhua)

广告、发行负责 (Advertisement Manager): 陶旭辉 (TAO Xuhui), 欧阳怡 (OUYANG Yi)

## 基于实例的医疗器械上市许可持有人制度分析

## Case-based Analysis on the Marketing Authorization Holder System for Medical Devices

蒋海洪<sup>1</sup>, 李 晶<sup>2\*</sup>

(1. 上海健康医学院医疗器械学院, 上海 201318; 2. 国家食品药品监督管理总局高级研修学院, 北京 100073)

JIANG Haihong<sup>1</sup>, LI Jing<sup>2\*</sup>

(1. School of Medical Devices in Shanghai University of Medicine &amp; Health Sciences, Shanghai 201318;

2. China Food and Drug Administration Institute of Executive Development, Beijing 100073)

**摘要:** 当前, 上市许可持有人(MAH)制度已经推广到医疗器械行业试点实施, 并产生了实质试点成果。MAH制度全面实施后, 医疗器械行业新格局将逐渐形成并给企业带来难得的发展机遇。未来应该从立法确立医疗器械MAH制度的法律地位、重构产品全生命周期的责任体系、明确持有人的责权利以及强化委托生产的质量管理等几个方面来完善医疗器械MAH制度。

**关键词:** 上市许可持有人制度; 医疗器械注册人; 上市许可

**中图分类号:** R95      **文献标志码:** C      **文章编号:** 1001-8255(2018)08-1177-05

**DOI:** 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.021

继2016年6月我国开始在北京、上海、江苏等10个省、直辖市试点药品上市许可持有人制度(marketing authorization holder, MAH)后, 2017年10月8日, 中共中央办公厅、国务院办公厅印发了《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》(以下简称《意见》)。《意见》明确提出了医疗器械上市许可持有人的概念, 要求在医疗器械行业同时实施MAH制度。2017年12月7日, 上海市食品药品监督管理局发布了关于实施《中国(上海)自由贸易试验区内医疗器械注册人制度试点工作实施方案》的通知(以下简称《试点方案》)<sup>[1]</sup>。《试点方案》的发布, 标志着医疗器械MAH制度首先在上海贯彻实施。本文希冀在总结医疗器械MAH制度试点经验的基础上, 分析制度实施的影

响, 进而提出完善制度时可供参考的建议。

## 1 医疗器械MAH制度的目标与内容

医疗器械MAH制度的目标, 一是要构建一个贯穿医疗器械产品全生命周期的责任主体, 使其承担对产品质量自始至终的管理义务; 二是让医疗器械MAH成为疏通产品注册与生产管理壁垒的主体, 破除产品上市许可和生产许可的捆绑关系; 三是通过医疗器械MAH制度的实施, 实现行业资源的合理配置, 刺激行业研发投入增加, 达到推动行业创新发展的目的。

医疗器械MAH制度的关键内容主要有: 其一, 允许研发机构或者科研人员作为注册申请人, 提交临床试验申请和上市申请。取得医疗器械注册证的申请人, 转变为医疗器械注册人, 也就是医疗器械MAH。其二, 医疗器械MAH具备相应生产资质的, 既可自行生产, 也可委托生产。持有人不具备生产条件的, 可以直接委托具备资质的生产企业生产医疗器械。其三, 在医疗器械委托生产中, 不具备生产资质的受托方可以凭委托方的注册证办理生产许可。其四, 允许委托多个受托方生产。从内容上看, 医疗器械MAH制度的内涵与药品MAH制度是一致的, 是MAH制度在药品和医疗器械两个不同行

收稿日期: 2018-03-12

**基金项目:** 上海市科学委员会软科学项目“自贸区医疗器械注册制度改革试点研究”(17692112700)、中国药品监督管理研究会资助项目“医疗器械上市许可持有人制度可行性研究”(CSDR-QXJG-2017-0005)

**作者简介:** 蒋海洪(1979—), 男, 讲师, 博士, 从事药品医疗器械政策与法规研究。

E-mail: jianghh168@hotmail.com

**通信联系人:** 李 晶(1987—), 女, 讲师, 博士, 从事医疗器械政策及应急管理研究。

E-mail: lj@cfdaied.org

业的应用,直接目标就是要打破医疗器械注册与生产管理的捆绑关系。

医疗器械 MAH 制度实施前,上市许可(医疗器械注册证)一般只颁发给具有医疗器械生产资质的企业,医疗器械研发机构及其科研人员都没有独立获得上市许可的机会。这与药品 MAH 制度实施前的情形极其相似。在医疗器械委托生产时,只有一家医疗器械生产企业能够成为受托人。也就是说,医疗器械从产品注册到委托生产这一过程中,注册与生产是深度捆绑的。捆绑导致了行业资源流动受限和社会生产分工受阻,最终妨碍行业的健康发展。制度实施后,相关研发机构、企业甚至是科研人员被纳入注册申请人的范畴,医疗器械 MAH 成为产品全程质量管理的责任主体。再加上医疗器械委托生产管理制度的变革,注册许可和生产许可的捆绑关系将不复存在,行业资源配置以及产业研发创新水平也将在制度实施后得到改善。正所谓,“实施 MAH 制度后,MAH 主体范围放宽,生产企业可委托已具备生产条件的企业进行生产,进而实现双赢”<sup>[2]</sup>,最终可实现社会资源的合理配置和行业生产的自由分工。

## 2 医疗器械 MAH 制度试点实例分析

2018 年 2 月 27 日,上海远心医疗科技有限公司(以下简称“上海远心”)的单道心电图记录仪获得了医疗器械注册人制度试点之后的第一张注册证,注册审批从正式受理至准予上市仅用时 26 个工作日,比法定工作时限缩短了 82%<sup>[3]</sup>。在该案例中,受托生产产品的是上海微创电生理医疗科技股份有限公司(以下简称“上海微创电生理”)。

该案例作为上海试点医疗器械 MAH 制度取得的第一个成果,受到社会广泛关注。在医疗器械 MAH 制度下,双方在制度试点前后的管理要求也发生了深刻变化(表 1)。

就上海远心而言,在制度试点之前受到的相关限制主要有:①上海远心作为专业研发型公司,按照此前对医疗器械生产企业既要具备注册证又要具备生产许可证的规定,由于上海远心不具备厂房设备等生产条件,它根本不具备注册申请人的资格(除非它申报的是创新医疗器械)。②上海远心作为研发型公司,如果申报的不是创新医疗器械,其样品也不能委托他方生产。③在获得注册证后,不论是创新医疗器械还是普通医疗器械,上海远心均不能在自行不生产的情形下直接委托他方生产产品。在制度试点之后,上海远心作为不具备生产资质的研发型企业,不仅具备产品注册申报资格,而且在获证后可以直接委托他方生产。这就打破了此前对医疗器械注册申请人的主体限制,也不再区分注册申请人申报的产品是属于创新医疗器械还是属于普通医疗器械,均允许样品和成品的直接委托生产。

对上海微创电生理而言,在制度试点前受到的限制主要有:①它如要从事第二类或第三类医疗器械的生产活动,需要同时具备医疗器械注册证和生产许可证,这就使其背负了研发和生产的双重负担,不利于发挥专业生产优势。②它如要接受他方委托从事医疗器械生产活动,也需要注册证和生产许可证两证齐全,这对它有限的研发能力提出了挑战。③在具备两证的基础上,它也仅能接受创新医疗器械的样品委托生产或普通医疗器械的产品委托

表 1 医疗器械 MAH 制度试点前后主体管理要求变化表

Tab.1 Main Changes before and after the Pilot of MAH System of Medical Devices about Management Requirements

主体	MAH 制度试点前	MAH 制度试点后
上海远心(委托方)	同时具备注册证和生产许可证	可以仅具备注册证
	既从事研发又从事生产活动	可以仅专注于研发
	样品不得委托	样品和产品均可委托生产
	产能不足时才委托生产	可以直接委托
上海微创电生理(受托方)	同时具备注册证和生产许可证	可以不具备注册证
	既从事研发又从事生产活动	可以仅专注于生产
	凭自身注册证办理生产许可证	凭委托方注册证办理生产许可证



生产。在制度试点之后,由于允许受托方凭借委托方的产品注册证办理相应生产许可,这就打破了此前对医疗器械受托生产方的条件限制,上海微创电生理可以在自身不具备产品注册证的情形下办理生产许可,从事创新医疗器械和普通医疗器械的样品或产品的委托生产活动。

可见,在医疗器械 MAH 制度下,解除了诸多医疗器械注册与生产的管理束缚,可以激发医疗器械研发企业及生产企业等社会主体的活力。由于上海远心和上海微创电生理属于同一个集团公司,导致该案例被视为集团内部的分工协作而削弱了示范意义。但随后美敦力(上海)管理有限公司委托专业的第三方代工企业捷普科技(上海)有限公司生产手术动力系统获得审批通过,成为上海试点医疗器械 MAH 制度的第二个典型案例。该案例中委托方和受托方不再是关联企业,它们在 MAH 制度下牵手合作,更大程度上预示着日后医疗器械行业生产方式的转变,代表了医疗器械行业转型发展的方向。

### 3 医疗器械 MAH 制度的实施影响

#### 3.1 医疗器械行业逐渐形成新格局

医疗器械 MAH 制度在全国铺开之后,将会涌现更多的制度成果。这将对医疗器械行业发展产生深远影响,进一步加快医疗器械行业格局的改变。

**3.1.1 医疗器械行业资源将得到合理配置。**由于 MAH 制度打破了医疗器械上市许可和生产许可之间的“捆绑”,上市许可不再只颁发给生产企业,更多优质的社会资源将涌向医疗器械行业。在阻碍行业资源顺利流通的制度性要素被剔除之后,市场对资源配置的决定性作用将得到强化,从而促进了行业资源的合理配置。

**3.1.2 出现专业的研发型企业和生产型企业。**持有人获得上市许可后,由于可以直接委托给相应生产企业生产,打破了此前对受托生产企业的严格限制,有利于更多具有条件的生产企业从事委托生产活动。部分持有人将专业从事产品研发活动,从而成为专业的研发型企业,部分受托生产企业也将利用自身代工生产优势发展成为专业的生产型企业,

从而对医疗器械行业的社会生产活动形成合理的分工。

**3.1.3 大型医疗器械集团企业发展会加速。**集团企业可以凭借规模化优势更好吸收政策能量,更容易在集团内部对研发、生产、投资作出合理分工进而获得市场竞争优势,由此可能涌现出一些大型医疗器械企业集团。

**3.1.4 中高端医疗器械产品国产化率将提高。**当前,我国医疗机构特别是三级甲等医院的高端医疗器械市场几乎被跨国公司垄断,且近年来跨国公司从高端医疗器械市场慢慢向中低端医疗器械市场进行渗透。但是,随着产品研发技术创新的政策束缚被解除之后,在《中国制造 2025》战略的推动下,国产化的中高端医疗器械产品比例将逐渐提高,在一定程度上抵消掉进口医疗器械的优势。

#### 3.2 医疗器械企业发展面临新机遇

MAH 制度下,行业环境内外变化亦将给企业带来更多的发展机遇。

**3.2.1 企业产品技术研发创新投入效率将得到提升。**从医疗器械投入产出比来看,2010 至 2014 年我国新产品销售收入平均增速为 181.1%,略低于同时期新产品开发经费 212.9% 的平均增速<sup>[4]</sup>,间接说明了我国医疗器械创新投入产出效率较低。由于 MAH 制度下研发机构和科研人员不仅可以申请上市许可,而且不用背负建厂生产的包袱,激发其产品研发和技术创新的热情,这将在一定程度上破除医疗器械技术转化的壁垒,提升其创新投入产出的效率。

**3.2.2 企业投融资以及并购重组机会更多。**2013—2016 年,中国医疗器械行业共发生 384 期投融资事件,交易金额约 29.70 亿美元;共发生 152 起并购事件,交易金额总计 45.69 亿美元<sup>[5]</sup>。由于 MAH 制度对研发机构以及专业的研发型企业有正向的政策刺激,他们将加大对产品研发和技术创新的资金需求,可以预见未来的企业投融资和并购活动将更为活跃。

**3.2.3 在医疗器械 MAH 制度中,持有人可以自行生产也可以直接委托他方生产,甚至可以将样品研**

发、临床试验、销售配送等活动均委托给其他企业,持有人因此将获得更大的经营自主权,经营方式也将更为灵活。

**3.2.4 MAH 制度**已经使药品上市许可成为了一项可以带来巨大收益的财产性权利,持有人享有完全的所有权,可以按照法律关于财产性权利的规定进行占有、使用、收益和处分<sup>[6]</sup>。在现行法规规定下,尽管医疗器械上市许可还不能转让,但持有人可以通过直接委托其他企业生产产品的方式实现相应的收益,因此更多掌握技术的科研人员或医生会加入到持有人的行列中来。

#### 4 完善医疗器械 MAH 制度的相关建议

##### 4.1 立法确立 MAH 制度的法律地位

**4.1.1** 在试点阶段拓展试点区域,积累更广泛的试点经验。由于目前试点局限于上海,考虑到上海厂房用地等经营成本较高,后期要放开对受托生产企业的区域限制(比如长三角地区),有利于发挥不同地区差异化错位竞争的优势。

**4.1.2** 在医疗器械行业母法——《医疗器械监督管理条例》中确立 MAH 制度的法律地位。应该利用该条例正在修订的契机,将 MAH 制度确立为医疗器械行业的基本法律制度,并且制定事中事后的监管措施,尤其是试点过程中初步形成的跨区协调联动机制应该立法化。

**4.1.3** 要做好制度在全国推广实施的准备,进一步细化完善配套制度及其相关指南性文件的内容。做好《医疗器械注册管理办法》、《医疗器械生产监督管理办法》、《医疗器械经营监督管理办法》等配套部门规章的修订工作。

**4.1.4** 构建医疗器械缺陷救济制度。当中小企业、科研人员、研发机构成为药品 MAH 时,必须建立相应的保障机制和救济制度,使其有能力承担伤害救助职责,使由于药品质量缺陷导致损伤的受害人真正获得救济;同时,对受害人用药后的不良反应损害提供救济<sup>[7]</sup>。相似的救济制度也要在医疗器械行业推出。

##### 4.2 构建产品全生命周期的责任体系

在制度试点前,医疗器械的研发者、CRO 公司、生产商、经销商、使用单位等主体由于分段监管的存在,各自的法律责任并不明确,不利于产品质量的全程管理。如上市前研发者和生产商的责任划分,上市后生产商、经销商与使用单位的责任划分等都没有明确。在 MAH 制度下,研发者不能借技术转让为由,将产品风险转让给生产企业,因为研发者就可能是 MAH。在上市后不良事件监测过程中,经销商和使用单位承担的是一种配合义务,最终的风险管理和产品质量的相关责任归结于持有人。

在医疗器械 MAH 制度中,持有人与原材料供应商、临床研究组织、受托生产企业、销售商以及医疗器械使用单位构成的是合同上的民事法律关系。不论是委托还是销售,持有人和合同相对方要承担相应的约定责任和法律责任。在行政责任方面,在原材料不合规、产品存在缺陷需要召回时,持有人均需承担相应的法律责任。诚然,在产品发生质量事故致人损害时,持有人还需要按《侵权责任法》、《消费者权益保护法》、《产品质量法》等法律规定承担属于产品上市人的责任,但可按照跟其他合同相对方的约定向他们进行责任追偿。这样,经过梳理之后,就能够在 MAH 制度的基础上重构医疗器械产品全生命周期管理的责任体系。

##### 4.3 明确 MAH 的权利义务

MAH 制度下,医疗器械 MAH 的主体概念不再完全等同于生产企业,而是在生产企业的基础上囊括了研发机构和科研人员。因此,它的权利义务和责任也不再与生产企业的责、权、利同日而语。在 MAH 制度下,持有人享有产品研发生产销售的经营收益,亦享有高度的经营自主权。但就责任而言,它是产品全生命周期中质量责任的首要承担者,需要履行产品终极的安全性和有效性保证义务。持有人作为产品全生命周期里的责任主体,它既是上市临床前研究和生产经营的责任主体,也是上市后直接报告不良事件以及进行再评价的责任主体,对产品质量负有自始至终的管理责任,主要包括研发和上市申请、生产过程控制、上市后安全性管理、

投诉和召回以及侵权等 5 个方面<sup>[8]</sup>。

#### 4.4 强化医疗器械委托生产中的质量管理

MAH 制度中, 医疗器械委托生产管理方式的改变是其重要内容。

**4.4.1** 它改变了只有在产能不足的情形下才可委托生产的要求, 医疗器械 MAH 可在获得上市许可后直接委托符合条件的受托方生产产品。

**4.4.2** 它不再强调受托生产企业必须具备相应的上市许可, 只要求具备相应生产资质和条件即可。这些改变大幅改造了医疗器械生产管理方式, 对委托生产中的质量管理产生了巨大影响。受托方怎样保证受托生产的产品质量接近或完全等同于委托方生产的产品质量, 这就成为了一个深受关注的问题。为此, 一是委托方要加强对受托方的沟通、监督与指导, 及时转移质量管理文件以便落实产品技术要求, 委托方切实承担起产品质量最终负责人的责任。二是委托方除了与受托方签署委托生产合同外, 还要跟受托方签署质量协议, 明确双方在质量管理上的权利义务, 确保受托方生产的产品完全符合质量管理规范和产品技术要求。值得注意的是, 双方的委托协议中应特别明确产品的放行权、建立委托双方的沟通计划、明确协议内容的变更及验证程序和产品运输及贮存条件<sup>[9]</sup>。

**4.4.3** 行业协会等机构可以出台医疗器械委托生产质量协议等指南性文件, 在条件成熟之后可以行业团体标准的形式向社会发布, 进一步引导受托生产

企业的生产活动向规范化、标准化的方向发展。

#### 参考文献:

- [1] 上海市食品药品监督管理局. 关于实施《中国(上海)自由贸易试验区内医疗器械注册人制度试点工作实施方案》的通知[EB/OL]. [2017-12-07]. <http://www.shfda.gov.cn/gb/node2/yjj/xxgk/ztlz/n5346/n5349/ulai54322.html>.
- [2] 邵蓉, 郑澜, 胡晨希, 等. 我国建立药品上市许可人制度的必要性与可行性分析——基于制度变迁均衡分析模型[J]. 中国药房, 2014, 25(33): 3076-3080.
- [3] 陈玺撼. 医疗器械上市26天就拿到证[N]. 解放日报, 2018-02-28(2).
- [4] 褚淑贞, 王恩楠, 都兰娜, 等. 我国医疗器械产业发展现状、问题及对策[J]. 中国医药工业杂志, 2017, 48(6): 930-935.
- [5] 王宝亭, 耿鸿武. 中国医疗器械行业发展报告(2017)[M]. 北京: 社会科学文献出版社, 2017: 210-211.
- [6] 杨悦. 药品上市许可持有人制度的法律责任分析[J]. 中国医药质量管理, 2018, (2): 10-15.
- [7] 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.
- [8] 邵蓉, 郑澜, 胡晨希, 等. 药品上市许可人制度下的药品安全责任分配体系[J]. 中国医药工业杂志, 2013, 44(6): 634-638.
- [9] 尤晓敏, 宗毛毛, 杨悦. 药品上市许可制度下委托生产双方责任约定研究[J]. 沈阳药科大学学报, 2016, (8): 667-678.