

我国药品注册合规审查体系建设的工作实践及挑战

Practice and challenge on compliance evaluation system for drug registration application in China

李源, 何辉, 许丹,
周刚

(国家药品监督管理局药品审评中心, 北京
100022)

LI Yuan, HE Hui,
XU Dan, ZHOU Gang

(Center for Drug Evaluation, National
Medical Products Administration, Beijing
100022, China)

摘要: 合规审查是近几年药品审评审批制度改革产生的新事物, 是药品注册期间基于风险的科学监管手段之一。本文介绍了从2018年到2022年期间对药品注册申请进行合规审查的进展情况, 分为初始阶段、形成阶段、发展阶段三个阶段, 并分别进行详细地阐述, 探讨了合规审查体系构建中遇到的问题, 并对建设更加完善的合规审查体系提出前进的方向。

关键词: 药品注册; 合规审查; 体系建设; 实践

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2023.10.031

中图分类号: R97 **文献标志码:** C

文章编号: 1001-6821(2023)10-1516-05

Abstract: Compliance review is a new thing arising from the reform of drug review and approval system in recent years, and it is one of the risk-based means of scientific supervision during drug registration. This paper describes the progress of compliance review of drug registration applications from 2018 to 2022, which is divided into three stages: Initial stage, formation stage and development stage, this paper probes into the problems encountered in the construction of the compliance review system, and advances some directions for the further construction of a more perfect compliance review system.

Key words: drug registration; compliance review; system development; practice

自2015年《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》(国发[2015]44号)^[1]药品审评审批制度改革正式启动以来,随着新修订《中华人民共和国药品管理法》^[2]和《药品注册管理办法》^[3]的发布实施,药品审评审批工作流程得到全面优化,质量和效率得到显著提升,我国已逐步建立起与国际接轨的科学权威公开的药品注册管理体系,可促进制药行业进入高质量发展期。

根据新修订《中华人民共和国药品管理法》^[2]第二十五条规定,对申请注册的药品,国务院药品监督管理部门应当组织药学、医学和其他技术人员进行审评,对药品的安全性、有效性和质量可控性以及申请人的质量管理、风险防控和责任赔偿等能力进行审查;符合条件的,颁发药品注册证书。与之前相比,除了对药品的安全性、有效性和质量可控性进行审评外,还新增了对申请人的质量管理、风险防控和责任赔偿能力进行审查的要求。新形势下的药品注册管理体系以审评为主导,检验、核查、监测与评价等为支撑,药品注册申请在审评过程中基于风险启动药品注册核查和注册检验。合规审查就是

作者简介: 李源(1985-),女,工程师,主要从事
药品注册合规审查工作

通信作者: 周刚,主任药师

Tel: (010) 85243393

E-mail: zhoug@cde.org.cn

基于新形势下药品注册管理体系的需要产生的,是与药学专业、药理毒理专业、临床专业、统计与临床药理专业并行的一个分支,与技术审评同时开展。本文根据笔者工作实践,阐述了从对一致性评价申请进行合规审查的初步探索,到合规审查体系的初步构建等相关工作进展情况,并对进一步完善和规范合规审查体系进行探讨,以期更加科学地用于对药品注册申请启动核查的风险评估。

1 初始阶段(2018年-2019年)——基于化学药品仿制药口服固体制剂一致性评价申请进行合规审查的探索时期

1.1 “合规”概念用于药品注册申请的雏形

2017年8月25日,原国家食品药品监督管理总局发布《总局关于仿制药质量和疗效一致性评价工作有关事项的公告》(2017年第100号,以下简称100号公告)^[4],其中第十一条明确提出“国家食品药品监督管理总局药品审评中心设立合规办公室,协调有因检查、抽检以及审评等相关环节,提高检查、检验和审评工作的质量和效率,保证检查员和审评员按同一标准对申请一致性评价药物进行检查和审评”。

2017年年底,药品审评中心内设机构进行调整,增设合规处,其部门职责:根据技术审评工作需要提出药品注册研制现场、生产现场的检查检验需求;协调相关单位启动审评过程中的检查、检验工作,并参与检查结果的综合分析判定;参与制定药品注册合规性审查指导原则等技术文件;参与建立药品注册合规性审查管理体系。

1.2 对化学药品仿制药口服固体制剂一致性评价申请进行合规审查的初步探索

根据100号公告要求,一致性评价申请按补充申请进行申报,受理后由药品审评中心对申报材料进行立卷审查,45日内完成立卷,并根据立卷审查情况提出有因检查和抽检的需求,由国家食品药品监督管理总局食品药品审核查验中心统一组织进行研制现场、生产现场或临床试验数据的有因检查或抽样。简言之,一致性评价申请的现场检查并非以前的“逢审必查”,而是“有因”的检查。

根据原国家食品药品监督管理总局发布的《关于调整药品注册受理工作的公告》(2017年第134号)要求^[5],自2017-12-01起由国家食品药品监督管理总局审评审批、备案的注册申请均由国家食品药品监督管理总局受理,包括新药临床试验申请、新药生产(含新药证书)申请、仿制药申请,国家食品药品监督管理总局审批的补充申请等。集中受理

实施后,国家食品药品监督管理总局新受理的药品注册申请,根据药品技术审评中的需求,由国家食品药品监督管理总局食品药品审核查验中心统一组织全国药品注册检查资源实施现场核查,即集中受理后药品注册申请的现场核查调整为“根据技术审评的需求开展”。

药品审评中心结合品种科学性和风险管理原则,探索制定了一致性评价品种启动现场检查的2方面主要关注点:①药学/临床审评考虑的品种因素,如复杂剂型(如脂质体、微球、缓控释制剂产品等)、特殊品种(如治疗窗窄、高变异药物或具有复杂药代动力学特征等)、采用非常规生产工艺的、立卷审查发现问题需现场核实等;②基于申报品种的研制机构和生产企业合规性风险的评估,如:研制单位或生产单位近3年未接受过监管机构检查的,既往检查发现真实性问题、或检查不通过的,相关资料显示该单位质量管理体系存在较大的影响产品质量风险的情形,有证据齐全的投诉举报需现场核实等。

启动检查的一致性评价品种,申请人需对检查发现问题及时进行整改,并于检查结束后30日内将整改报告提交至药品审评中心,合规审查对检查报告和整改报告情况进行评价,如发现重大不合规问题,后续将提高相关研制单位/生产单位的合规风险,增加现场检查频率。

2017年至2019年,药品审评中心受理仿制药一致性评价申请1716件^[6],其中307个品种启动临床试验现场核查任务,376个品种启动药学研制/生产现场核查任务。药品审评中心在仿制药一致性评价申请中探索开展合规审查工作,严格执行100号公告关于受理后45日内完成立卷并提出检查需求,初步实现了审评与核查并联开展,初步建立了合规审查工作程序和机制。

初步建立的合规审查工作流程如图1所示。

2 形成阶段(2020年-2021年)——合规审查范围扩大到集中受理后药品注册申请的实践时期

2.1 法规依据和要求

2020-03-30国家市场监督管理总局令第27号公布,自2020-07-01起施行新修订的《药品注册管理办法》^[3],其中第四十六条规定:药品审评中心根据药物创新程度、药物研究机构既往接受核查情况等,基于风险决定是否开展药品注册研制现场核查;第四十七条规定:药品审评中心根据申报注册的品种、工艺、设施、既往接受核查情况等因素,基于风险决定是否启动药品注册生产现场核查。这时“基于风险”启

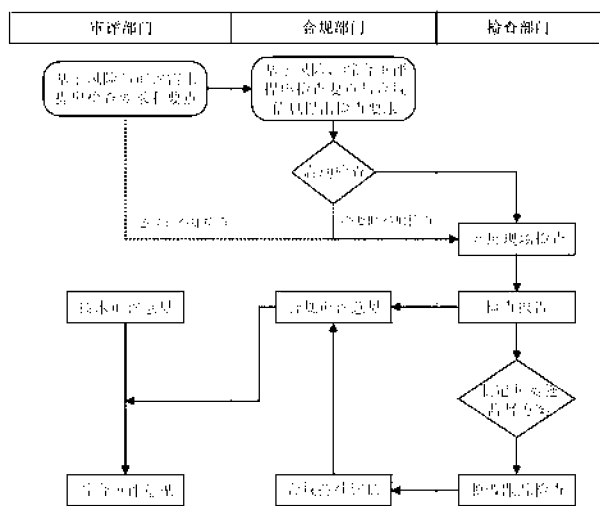


图1 口服固体制剂一致性评价品种合规审查工作流程图
 Figure 1 Compliance review flow chart for oral solid formulation consistency evaluation drugs

动药品注册核查的模式正式确立,经过前期“基于技术审评需求”启动现场核查的过渡期,药品审评中心在一致性评价品种启动有因检查工作经验的基础上,起草了《药品审评中启动核查检验工作的标准与程序(暂行)》,该程序规定了基于品种风险因素和研发生产主体合规风险因素双向并行式的风险管控模式,通过对品种因素和合规因素进行风险评估和综合判定,将药品注册申请分为必查和随机核查(区分随机高风险和随机低风险)2种情形。

2.2 药品注册申请受理后第一轮合规审查关注点

对于药品上市许可申请和涉及重大变更的补充申请,药品审评中心技术审评部门对其品种因素进行风险评估,合规部门对其合规因素进行风险评估,以就高不就低的原则确定最终风险等级。必查情形的品种直接启动核查,随机核查情形的品种通过随机抽选确定是否启动核查。

品种因素必查情形包括境内外均未上市的创新药和改良型新药、生物制品、中药注射剂、接到核查通知后撤回注册申请又重新申报的同品种等;品种因素随机高风险情形包括复杂剂型(如脂质体、微球、微乳、长效或缓控释产品、吸入制剂等)、特殊品种(如合成肽、多组分生化药品、处方中含有大毒药材的中药民族药)等。除品种因素必查情形和随机高风险情形之外的,属于随机低风险情形。

合规因素必查情形有:近5年未接受过国内外药品监管机构核查(检查)的研制机构/生产单位(生产线);近5年国内外药品监管机构核查(检查)不通过的研制机构/生产单位(生产线);申请人接到核查通

知后撤回注册申请等。合规因素随机高风险情形有:近五年国内外药品监管机构核查(检查)发现重大不合规问题的研制机构/生产单位(生产线)、临床试验相关单位存在利益冲突的等。除合规因素必查情形和随机高风险情形之外的,属于随机低风险情形。

2.3 已启动核查的药品注册申请核查报告返回后的合规审查关注点

已启动核查的药品注册申请,将结合核查报告发现问题相关情况进行第2轮合规审查,评估该研发生产主体的合规风险级别是否需要调整。药学核查方面主要关注药学研究数据可靠性、商业化规模生产能力、产品质量可控性、药品生产质量管理规范(Good Manufacturing Practice, GMP)法规依从性等;临床核查方面主要关注受试者安全和权益保护、临床试验数据可靠性、药物临床试验质量管理规范(Good Clinical Practice, GCP)法规依从性等,合规审查结果将纳入合规管理信息库,用于该研发生产主体后续申报药品注册申请时再次进行合规因素风险评估。

集中受理后药品注册申请合规审查工作流程图如图2所示。

2020年至2021年,共有13 253件药品注册申请进行了合规审查,经过风险评估和随机抽选后启动临床试验现场核查822个品种,启动药学研制/生产现场核查1 476个品种。药品审评中心积极落实基于风险启动注册核查的理念,扎实推进审评与核查检验并联工作,自2020-07-01起受理的品种,所有核查任务均严格执行新《药品注册管理办法》^[3]关于受理后

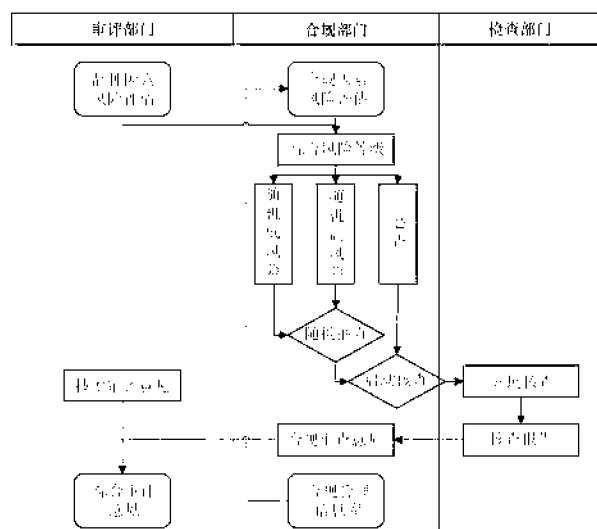


图2 集中受理后药品注册申请合规审查工作流程图
 Figure 2 Compliance review flow chart for drug registration applications after centralized acceptance

40日内启动注册核查的规定。结合现阶段工作实际,大力推进合规审查制度文件的制修订和合规管理信息库的初步建设工作,通过梳理汇总近几年已启动核查的研发生产主体核查结果等相关信息,及时跟进更新国内外监管机构最新合规信息,为合规管理信息库的建设奠定了坚实基础。

3 发展阶段(2022年至今)——合规审查体系逐步发展建设时期

3.1 合规审查制度文件体系的形成

根据新修订《药品注册管理办法》^[3]配套文件相关要求和合规部门职责内容,药品审评中心逐步搭建起“一启动程序二衔接程序三工作规范”的合规管理制度。结合近2年在《药品审评中启动核查检验工作的标准与程序(暂行)》实施过程中的问题,进一步修订完善形成了新版本的《药品注册核查检验启动工作程序(试行)》^[7],已于2021-12-20正式对外发布,自2022-01-01起实施。同时为更加细化《药品注册核查检验启动工作程序(试行)》的落地实施,配套制定了《药品技术审评与注册核查工作衔接程序》《药品技术审评与注册检验工作衔接程序》《药品审评过程中有因检查启动工作程序》《药品注册核查任务启动工作规范》《药品注册检验工作规范》等相关工作程序和规范性文件。

为加强合规风险识别分析与评价管理,进一步规范基于风险的合规审查工作,合规部门还起草了研发生产主体合规因素风险情形细化标准、药品注册申请启动核查风险综合评估、核查报告返回后合规审查标准等内部工作文件,以使合规审查尺度和标准一致。

3.2 基于风险的合规审查主要原则和关注点

基于风险的合规审查主要有3个原则。一是风险就高原则。根据《药品注册核查检验启动工作程序(试行)》^[7]相关规定,药品注册申请启动核查的风险等级分为高风险、中风险、低风险三个等级。技术审评基于品种因素进行风险评估,合规审查基于研发生产主体合规因素进行风险评估,原则上以品种因素和研发生产主体合规因素风险情形较高的确定最终风险等级。二是动态调整原则。合规因素风险评估时,将结合研发生产主体最近2次接受注册核查的情况,以及不合规问题发生时间和整改情况等综合研判。例如,对于因合规因素中风险情形纳入启动注册核查中风险等级的,相应研发生产主体后续经过连续2次注册核查,如核查结论均为通过并且未发现重大不合规问题的,其合规因素风险降为低风险;如后续注册核查仍存在重大不合规问题的,其合规风险升至

高风险。三是形成监管闭环。研发生产主体合规管理信息库的建立是形成监管闭环的有力保障,信息库将整合近几年来已启动注册核查的研发生产主体核查结论等相关信息,并及时跟进和持续更新国内外监管信息,以提高合规审查的准确性和合理性。基于风险的合规审查关注点及对应风险情形见下。

3.2.1 品种因素

高风险情形 上市许可申请:①化学药品创新药和改良型新药;②中药创新药、改良型新药、古代经典名方中药复方制剂和中药注射剂;③生物制品;④采用创新生产工艺或常规生产工艺中引入新技术,经评估可能增加风险的品种。补充申请:①涉及生产工艺或生产场地重大变更的疫苗和血液制品以及细胞治疗产品等;②涉及生产工艺重大变更的中药注射剂;③变更生产工艺后采用创新生产工艺或常规生产工艺中引入新技术,经评估可能增加风险的品种。

中风险情形 上市许可申请:①脂质体、微球、微乳、长效或缓控释制剂、吸入制剂等复杂剂型;②特殊化学药品(包括合成多肽、小分子核酸、多糖、生物来源化学药品、发酵工艺生产的化学药品等)以及处方中含有大毒药材的中药民族药等特殊品种;③采用非常规生产工艺的品种。补充申请:①除疫苗、血液制品以及细胞治疗产品等外,涉及生产工艺或生产场地重大变更的其他生物制品;②除生产工艺重大变更外,涉及其他重大变更的中药注射剂;③经评估,变更后采用非常规生产工艺的品种。

低风险情形 除上述品种因素高、中风险情形外,其他情形为品种因素低风险情形。

3.2.2 合规因素

高风险情形 ①近3年在技术审评、注册核查、监督检查等过程中发现真实性问题的;②近3年在注册工作中发现存在《中华人民共和国药品管理法》^[2]第一百四十一条相关情形的;③仅用于中国注册的生物等效性研究数据由境外临床研究机构完成的;④药品生产企业尚无同剂型品种上市的或近3年未接受过国内外监管机构注册核查的;⑤支持药品上市的关键临床试验数据研究机构近3年未接受过国内外药品监管机构注册核查、监督检查的。

中风险情形 申办方与临床试验项目研究机构之间(包括临床试验机构、中心实验室、生物样本分析检测机构、承担部分研究者职责的合同研究组织),或临床试验项目研究机构之间存在相关利益关系的。

综合研判情形 ①近3年有注册核查、监督检查等未通过的;②近3年有注册核查、监督检查等被发

现重大缺陷或重大不合规问题的;③近3年有样品检验不合格的;④近3年有接到注册核查通知后撤回药品注册申请,且未完成注册核查的;⑤其他应考虑的研发生产主体合规因素。

4 未来药品注册合规审查工作面临的形势与挑战

合规是一个组织可持续发展的基石。合规意味着组织遵守了适用的法律法规和监管规定,也遵守了相关标准或道德准则等。组织通过建立有效的合规管理体系来防范合规风险。组织在对其所面临的合规风险进行识别、分析和评价的基础上建立并改进合规管理流程,从而达到对风险进行有效地应对和管控。合规风险评估构成了合规管理体系实施的基础,是有计划地分配适当和充足的资源对已识别合规风险进行管理的基础。对药品注册申请进行合规性审查,能够加强技术审评与注册核查等环节的有效衔接,提升药品审评审批质量和效率,推动药品注册申请申报资料真实性、准确性、完整性、可溯源性和规范性管理,为做好药品技术审评和注册监管提供有力支撑。通过几年来不断地努力探索,药品注册合规审查工作已取得一定成效,合规审查体系已完成初期建设,但仍存在较大的挑战。

第一,对药品注册申请相关研发生产主体的合规风险评估模式还需进一步细化,合规审查制度文件还需进一步完善。风险评估是比较和确定风险优先级的风险管理工具,其通用流程为定义风险问题、列举所有风险因素、定量风险的变量、通过变量计算出整体的风险分数以进行风险评级^[8]。风险评估的结果可以是对风险的定量评估,也可以是对风险范围的定性描述。目前药品注册申请启动核查的风险等级划分为高、中、低三个风险等级,未来还需细化对研发生产主体风险的认知,提高对风险要素的识别、分析和评价能力,并参考ICHQ9质量风险管理指导原则和美国食品药品监督管理局基于风险的场地选择模型,制定研发生产主体不合规行为风险要素量化指标和严重程度分布表,探索构建基于风险评估的合规审查模型^[9]。

第二,研发生产主体合规管理信息库建设还需加快推进。合规管理信息库是合规审查工作的重要工具,有助于实现闭环管理和信息可追溯。但由于药品监管各部门职责分工的不同,研发生产企业接受注册核查情况和GMP符合性检查情况等相关信息分散在国家或省级药品监管检查部门,目前合规管理信息库收集了近几年由药品审评中心启动

注册核查的相关研发生产主体核查结果情况,并未能获取所有核查检查信息,不能充分掌握研发生产主体的合规风险分布情况,亟需从国家层面系统整合各地区各单位的碎片化检查信息,进一步充实完善合规管理信息库。

药品注册合规审查是一项崭新的、开创性的工作,目前仍处于起步阶段,相关工作经验的积累还远远不够。合规审查体系框架下的相关工作程序和制度在试运行过程中,出现这样那样的问题是在所难免的,下一步相关部门应及时梳理问题、积累经验,持续完善和规范药品注册合规审查体系,为建立更加科学的药品注册管理体系助力。

文中所述观点仅是笔者基于现有认知的思考,不代表监管部门官方的观点和要求。

参考文献:

- [1] 中华人民共和国中央人民政府. 国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见 [EB/OL]. 2015-08-18 [2022-12-30]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2015-08/18/content_10101.htm.
- [2] 中华人民共和国中央人民政府. 中华人民共和国药品管理法 [EB/OL]. 2019-08-26 [2022-12-30]. http://www.gov.cn/xinwen/2019-08/26/content_5424780.htm.
- [3] 国家市场监督管理总局. 药品注册管理办法 [EB/OL]. 2020-03-30 [2022-12-30]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20200330180501220.html>.
- [4] 国家食品药品监督管理总局. 总局关于仿制药质量和疗效一致性评价工作有关事项的公告(2017年第100号) [EB/OL]. 2017-08-25 [2022-12-30]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20170825205601306.html>.
- [5] 国家药品监督管理局. 总局关于调整药品注册受理工作的公告(2017年第134号) [EB/OL]. 2017-11-13 [2022-12-30]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20171113170901140.html>.
- [6] 国家药品监督管理局药品审评中心. 2019年度药品审评报告 [EB/OL]. 2020-07-30 [2022-12-30]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/327a9e456913626826be4cbdf5354ce>.
- [7] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《药品注册核查检验启动工作程序(试行)》的通告(2021年第54号) [EB/OL]. 2021-12-20 [2022-12-30]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/c1dd9f7df30d686a2adab91f7f34587e>.
- [8] 施绿燕,张华,金德庄. 风险管理在药品审评核查机构的应用 [J]. 上海医药,2018,39(13):52-55,64.
- [9] 何辉,杨兰,高磊,等. 新形势下药品注册核查启动工作的实践和探索 [J]. 中国临床药理学杂志,2022,38(11):1293-1296.

(定稿日期 2023-03-20; 本文编辑 吴焕贤)