

## 现阶段药品注册检验启动工作要求及面临的挑战

蔺娟, 乔利涛, 李源, 史丽威, 赵明\* (国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022)

**摘要** 目的: 通过对现阶段注册检验启动工作要求、衔接等方面的显著变化的阐述, 为药品审评审批改革新形势下注册检验启动工作的继续推进与完善提供参考。方法: 从药品注册检验启动的政策变化历程、具体工作要求中注册检验启动的情形和流程以及与药品检验机构的衔接等方面详细介绍了注册检验启动工作的实施情况。结果与结论: 结合实际存在的问题进行了分析和讨论, 应加强落实申请人主体责任、优化药品注册检验启动情形和流程、完善药品技术审评与注册检验衔接程序, 从而进一步促进落实注册检验启动工作的相关要求, 提高工作质量和效率。

**关键词:** 药品; 注册检验; 审评审批; 启动工作; 挑战

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2023)03-0245-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2023.03.001

### Requirements and Challenges of Starting the Drug Registration Testing at the Current Stage

Lin Juan, Qiao Litao, Li Yuan, Shi Liwei, Zhao Ming\* (Center for Drug Evaluation, NMPA, Beijing 100022, China)

**Abstract Objective:** To describe the significant changes in the requirements and connection of drug registration testing initiation work at the current stage, so as to provide reference for the continuous promotion and improvement of the registration testing initiation work under the new form of drug review and approval reform. **Methods:** This article introduces the implementation of the initiation of drug registration testing work in detail from the policy change process, the specific work requirements, the situation and process of drug registration testing initiation, and the connection with the drug testing agency. **Results and Conclusion:** In order to further promote the implementation of the relevant requirements for the registration testing initiation work and improve the work quality and efficiency, the actual existing problems were analyzed and discussed. The implementation of the main responsibilities of the applicant should be strengthened, the starting situation and process of drug registration testing should be optimized, and the connection procedure between drug technical review and registration testing work should be improved.

**Keywords:** drug; registration testing; review and approve; initiation work; challenge

作者简介: 蔺娟 Tel: (010) 85242549; E-mail: linj@cde.org.cn

通信作者: 赵明 Tel: (010) 85242569; E-mail: zhaom@cde.org.cn

随着药品审评审批制度改革的不深入推进,为进一步优化审评审批流程,《药品注册管理办法》(国家市场监督管理总局令第27号)<sup>[1]</sup>(以下简称新版《注册管理办法》)实施以来,提出了审评、核查、检验“并联”的要求,明确了注册核查、检验的启动和完成的时间节点,为审评审批总时限可预期提供保证<sup>[2]</sup>;旨在建立符合审评审批改革的注册检验启动工作流程和程序,提升启动注册检验的质量和效率,从而完善以审评为主导,检验、核查为支撑的科学监管流程。本文系统介绍了现阶段注册检验启动的工作要求以及实施情况,并且基于实际中发现的问题从前置注册检验的范围及流程、注册审评阶段注册检验启动工作规范与程序、药品注册申请人(以下简称“申请人”)主体责任的落实等方面进行了分析与讨论,为加快实现注册检验流程规范化、优化审评与检验衔接工作程序、加强问题沟通、提高工作效率等方面提供可行性参考,同时起到对行业加强指导的作用。

## 1 注册检验启动的政策变化历程

《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)<sup>[3]</sup>、《中共中央办公厅国务院办公厅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》(厅字[2017]42号)<sup>[4]</sup>明确提出了加快上市审评审批,促进药品创新和仿制药发展,提高创新药上市审批效率,科学简化审批程序的改革要求。随着审评审批制度改革的进一步推进,2007年版《药品注册管理办法》(局令第28号)<sup>[5]</sup>(以下简称2007版《注册管理办法》)提出的审评与检验为“串联”,该模式已不再适用于核查检验启动工作。2017年发布《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)提出,报送一致性评价时由申请人所属技术部门或委托药品检验机构复核检验报告<sup>[6]</sup>。在受理主体、核查主体与启动核查、检验理念的调整下,《总局关于调整药品注册受理工作的公告》(2017年第134号,以下简称134号公告)<sup>[7]</sup>提出,基于审评需要启动注册检验,应由检查机构送至相应的药品检验机构进行注册检验。2018年5月,国家药品监督管理局联合国家卫生健康委员会发布了《关于优化药品注册审评审批有关事宜的公告》(2018年第23号)<sup>[8]</sup>提出了基于产品安全性风险控制需要开展药品检验工作,对于

药品临床试验阶段临床用样品的检验,药品审评中心(以下简称“药审中心”)经评估认为需要检验的,提出检验要求,通知申请人在规定时间内自行或委托检验机构对临床试验样品出具检验报告。

与此同时,为进一步落实134号公告中关于基于审评需要启动注册检验要求,规范药品注册过程中检查检验的启动与协调工作、提升工作效率,药审中心开始探索“审评与检验的并联程序”,提出了对于各药品注册申请事项根据审评需要在受理时、审评中提出注册检验要求,并且药品检验机构可按照企业申报的质量标准完成注册检验。

2020年7月1日,新版《注册管理办法》提出,由药审中心制定药品注册检验启动的原则、程序、时限等要求;由中国食品药品检定研究院(以下简称“中检院”)制定药品注册申请受理前提出药品注册检验的具体工作程序和要求,以及药品注册检验技术要求和规范。中检院于2020年7月1日发布了《药品注册检验工作程序和技术要求规范(试行)》(2020年版)及有关事项的通告<sup>[9]</sup>(以下简称《工作规范》),规定前置注册检验的适用范围,规范药品注册检验工作程序,明确注册检验的申请、抽样、送样等技术要求。

2021年12月,药审中心发布了《药品注册核查检验启动工作程序(试行)》的通告(国家药监局药品审评中心2021年第54号通告)<sup>[10]</sup>(以下简称《启动工作程序》),进一步规范药品注册核查与注册检验启动工作,明确了注册检验启动原则和工作程序。

## 2 药品注册检验启动工作要求

《启动工作程序》明确了注册检验启动的总体原则,根据注册检验启动时间节点的不同,将注册检验分为前置注册检验,受理时启动的注册检验以及审评中启动的注册检验三种情形,并对具体情形的适用范围进行了说明,且明确了中药、化学药和生物制品的检验批次的基本要求等。

### 2.1 前置注册检验

根据《工作规范》,现阶段前置注册检验适用范围为药品上市许可申请,补充申请暂无前置注册检验。注册检验对检验机构的选择按照拟申报上市许可申请的注册分类,按照新版《注册管理办法》中第五十三条规定,创新药、改良型新药(中药除外)、生物制品、放射性药品和按照药品管理

的体外诊断试剂、国家药品监督管理局规定的其他药品、境外生产药品的药品注册检验由中检院组织口岸药品检验机构实施；其他药品的注册检验，由申请人或生产企业所在省级药品检验机构承担，申请人可自行选择申请人或生产企业所在省级药品检验机构。

## 2.2 受理时启动的注册检验

受理时启动的注册检验包括未进行前置注册检验的上市许可申请以及需要检验的补充申请（含一致性评价）。对于上市许可申请纳入注册检验的情形，根据中药、化学药、生物制品不同特性制定不同的检验要求，提出了不同的注册检验批次要求：中药和化学药的注册检验批次为商业规模生产的三批样品，生物制品的注册检验批次为商业化规模连续生产的三批样品。

需要检验的补充申请，根据《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》<sup>[11]</sup>、《已上市中药药学变更研究技术指导原则（试行）》<sup>[12]</sup>及《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》<sup>[13]</sup>中确定的重大变更补充申请事项中需注册检验的情形进行补充申请。也规定了经审评基于风险评估确定需要注册检验的情形及注册检验要求。其中一致性评价，除申请豁免一致性评价的品种外，原则上均需进行注册检验。

## 2.3 审评中启动的注册检验

对于上市许可申请及补充申请审评中基于风险需提出质量标准单项复核或部分项目复核的；以及药品检验机构出具的复核意见中存在不出具注册检验结论的情形的，经审评评估需按照修订后质量标准再次进行标准复核的，需要审评中启动注册检验任务通过补充资料通知或根据审评需要以开具注册检验通知书的形式提出注册检验要求通知申请人，完成注册检验任务的启动工作。由申请人按照《注册管理办法》要求，向相应药品检验机构申请注册检验。

## 2.4 注册检验报告的接收

对于前置注册检验相应注册检验报告、复核意见等资料的接收分为两种情形，在受理时已完成注册检验任务的，需提供已前置注册检验凭证，同受理资料一并接收；在受理后完成注册检验任务的，药审中心依据申请人提交的受理通知书复印件按照接收注册检验报告的相关程序予以接收。

在受理时和审评中启动的注册检验，药品检验机构在完成注册检验工作后，将注册检验报告、复核意见以及申请人提交的检验用质量标准等资料一并送至药审中心，药审中心按照接收注册检验报告的相关程序予以接收。

## 3 现阶段注册检验工作面临的挑战及相关建议

### 3.1 加强落实申请人主体责任

#### 3.1.1 受理前做好注册检验的准备

现阶段实际工作中存在未按照《工作规范》注册检验要求执行的情况，如无法在规定时间内提供检验样品、检验用样品在送检时已过效期、未按照药品检验机构要求提供样品或材料，以及不能在规定时间内送样造成样品被拒收等情况，申请人在启动注册检验中出现的各种问题，均表现出其未能在申报上市许可申请时做好注册检验的准备。

按照《注册管理办法》要求，申请人需在完成支持药品上市的药学相关研究，药理毒理学和药物临床试验等研究，确定质量标准，完成商业规模生产工艺验证，并做好接受药品注册核查检验的准备后，提出药品上市许可申请。建议申请人在拟申报注册申请前综合评估样品的状态（如效期等）、抽样/送样周期等，保证在品种注册审评时限内能够满足注册检验的要求。另外，对于药品上市许可申请，包括原料药的上市许可申请，申请人申请注册检验时间节点在不拘于上市许可申请受理时，可根据注册检验相关材料的准备情况，在受理前向相应药品检验机构申请，启动注册检验工作。申请人可通过合理规划注册检验提出的时间节点，避免后续因注册检验的基本要求不符合导致注册申请无法在规定时限完成审评工作的情况发生。

#### 3.1.2 提高注册检验用质量标准的质量

药品技术审评与注册检验“并联”后，对申请人提供的检验用质量标准提出了更高要求。因申请人提交的检验用质量标准存在检验项目方法不合理、检验项目应定入而未定入的、格式不符合中国药典格式等各种不符合注册检验要求的情形。按照《工作规范》要求，2020年7月1日之后受理的药品注册检验申请，需要进行注册标准复核的，药检机构仅对药品注册标准申报稿提出修改建议，不再对药品注册标准申报稿进行修改。在此前提下，药品检验机构按照申请人提交的质量标准进行注册

检验,就会出现无法出具注册检验结论或出具不符合规定结论的情形。后续药品审评机构经综合评估后,会再次要求申请人按照标准复核意见进行完善和补充,再次对修订后的项目进行单项或部分项目复核,导致注册申请无法按照预期审评时限完成审评工作。

针对上述情况,申请人需改变既往依赖药品检验机构在注册检验过程中修订完善质量标准的理念。建议申请人在提交注册申请前应确认其标准中设定项目的科学性、检验方法的可行性、质控指标的合理性,做好产品质量和安全风险评估,充分落实申请人的主体责任、监管责任,从而减少药品检验机构按照申请人提交的质量标准进行注册检验后出现无法出具注册检验结论或出具不符合规定结论的情形。

### 3.1.3 加强沟通衔接工作

对于创新药因特殊情况,例如样品批次不满足3批、产品即将过期等不能满足检验要求的情形以及质量标准可行性、指标合理性等存在的技术问题,建议申请人根据品种特性,在准备上市许可申请前评估是否符合药品审评机构与药品检验机构关于注册检验的要求。若有必要,在上市前的药物研发与技术审评沟通交流会一并提出注册检验相关问题,药品检验机构也可视需要参加相应品种沟通交流会,将影响注册检验顺利开展的问题在上市许可申请前解决,从而保证上市许可申请能够按时限审评。

## 3.2 前置注册检验范围及流程

现有工作规范前置注册检验情形仅是按照《注册管理办法》关于药品制剂的注册分类,但是对于原料药的前置注册检验情形未进行规定。根据《总局关于调整原料药、药用辅料和药包材审评审批事项的公告》(2017年第146号)<sup>[14]</sup>规定,有关企业或者单位可通过登记平台按公告要求提交原料药、药用辅料和药包材登记资料,获得原料药、药用辅料和药包材登记号,待关联药品制剂提出注册申请后一并审评。后续《关于进一步完善药品关联审评审批和监管工作有关事宜的公告》(2019年第56号)<sup>[15]</sup>规定,仿制境内已上市药品制剂所用的原料药,可以进行单独审评审批。因《注册管理办法》并未对原料药进行注册分类,《工作规范》规定的中检院与省级药品检验机构的注册检验任务分

工是按照制剂的注册分类进行分配,但对于原料药无法完全参照制剂的注册分类进行前置注册检验送检,因此,建议可以考虑细化上市许可申请中原料药的前置注册检验的情形,进一步明确与制剂关联审评原料药的上市许可申请的前置注册检验申请程序和要求。

## 3.3 注册审评阶段注册检验启动情形和流程

### 3.3.1 细化启动注册检验要求

现阶段受理时启动注册检验的上市许可申请,规定了注册检验的基本要求和原则性要求,但在注册检验启动时,对于特殊品种,例如放射性药品,鉴于放射性药品的有效期问题;罕见病药品因生产量较低,无法满足注册检验3批的一般要求问题;境外与制剂一同申报的原料药的注册检验;同品种多规格样品的抽样批次等还需进一步细化,对特殊情形的要求需在相应的注册检验通知书中进行规定。另外,对于补充申请纳入注册检验的情形,考虑在现有工作的基础上,需进一步明确需注册检验的不同申请事项及相应的注册检验要求。根据补充申请的特点,细化注册检验要求,不涉及标准复核仅涉及样品检验的注册申请无需标准复核;涉及质量标准部分项目变更仅对变更项目进行质量标准复核。

### 3.3.2 规范审评中启动注册检验情形及标准

审评中需启动注册检验的药品注册申请,对已完成前置或受理时启动注册检验的品种,审评中不再进行全项检验,基于风险提出质量标准单项复核或部分项目复核;对由于申请人提交的注册检验用质量标准存在某一项或某几项的检验项目的科学性、方法的可行性、指标的合理性存在较大问题,导致部分项目无法出具注册检验结论的,以及其他经审评需要注册检验的情形,根据药学相关研究评估对需要注册检验的项目启动单项或部分项目复核。

## 3.4 建立审评机构和药品检验机构的沟通衔接程序

《启动工作程序》明确了药审中心与中检院建立审评与检验的工作衔接机制和定期沟通交流机制,但未明确药审中心和药品检验机构衔接过程中的相关职责。在新注册检验模式的调整下,药审中心和药品检验机构存在的一系列沟通协调问题亟待解决。因此,需要建立药品审评机构与各药品检验机构沟通衔接工作程序,搭建信息交互平台,加强

信息沟通,提高效率,进一步细化落实《注册管理办法》中关于药品审评机构和各药品检验机构的相关职责要求,完善药品审评机构与药品检验机构的衔接工作程序,确定共性问题的处理原则,做到有问题及时沟通和解决。

#### 4 结语

在新版《注册管理办法》注册检验程序由以往的“串联”转变为“并联”的模式调整下,一方面,申请人应切实落实主体责任,按照相关技术要求提供符合申报的质量标准以及其他注册检验用相关材料,保证注册检验工作顺利有序开展,从而提高药品注册申请审评效率和审评时限的可预期性。另一方面,药品监管机构应进一步规范注册检验启动的情形、优化药品注册检验启动流程,完善药品技术审评与注册检验衔接程序,建立药品审评机构与药品检验机构的沟通机制,更好地服务申请人。

#### 参考文献:

- [1] 国家市场监督管理总局. 国家市场监督管理总局令第27号 药品注册管理办法[S]. 2020.
- [2] 王平, 杨胜, 张建武. 2020年版《药品注册管理办法》的新理念、新内容、新要求及实施进展[J]. 中国食品药品监管, 2021(6): 8-17.
- [3] 国务院. 国发[2015]44号 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) [2022-09-12]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2079/333413.html>.
- [4] 国家药品监督管理局. 厅字〔2017〕42号 中共中央办公厅国务院办公厅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[EB/OL]. (2017-10-09) [2022-09-12]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20171009164201907.html>.
- [5] 药品注册管理办法(局令第28号)[EB/OL]. (2007-7-10) [2022-05-12]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/fgwj/bmgzh/20070710010101571.html>.
- [6] 国家药品监督管理局. 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]. [2022-05-12]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20170825205601306.html>.
- [7] 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) [2022-05-12]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/>

<ypqgtg/20171113170901140.html>.

- [8] 国家药品监督管理局, 国家卫生健康委员会. 关于优化药品注册审评审批有关事宜的公告(2018年第23号)[EB/OL]. (2018-05-17) [2022-05-12]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20180523110601517.html>.
- [9] 中国食品药品检定研究院. 关于发布《药品注册检验工作程序和技术要求规范(试行)》(2020年版)及有关事项的通告[EB/OL]. (2020-07-01) [2022-05-12]. <https://www.nifdc.org.cn/nifdc/zxd/20200701134238784.html>.
- [10] 国家药品监督管理局药品审评中心. 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) [2022-05-12]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/c1dd9f7df30d686a2adab91f7f34587e>.
- [11] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于发布《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则(试行)》的通告(2021年第15号)[EB/OL]. (2021-02-10) [2022-05-13]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4ec3dea752a82347bdf24ad3d3e85113>.
- [12] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于发布《已上市中药药学变更研究技术指导原则(试行)》的通告(2021年第26号)[EB/OL]. (2021-04-02) [2022-05-13]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/67cf09282a5159c6b7a78429983ea6b1>.
- [13] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于发布《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则(试行)》的通告(2021年第31号)[EB/OL]. (2021-06-25) [2022-05-13]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/7ef3a0d630aea8a49186f49f31a6fd3c>.
- [14] 国家食品药品监督管理总局. 总局关于调整原料药、药用辅料和药包材审评审批事项的公告(2017年第146号)[EB/OL]. (2017-11-30) [2022-05-13]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqgtg/20171130163301730.html>.
- [15] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于进一步完善药品关联审评审批和监管工作有关事宜的公告(2019年第56号)[EB/OL]. (2019-07-16) [2021-10-20]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20190716174501955.html>.

(收稿日期 2022年9月6日 编辑 王丹)