

# 新形势下我国药品注册检验启动与实施工作 要求及挑战

## Requirement and challenge on drug registration testing in China under the new situation

李源, 蔺娟, 史丽威,  
乔利涛, 赵明

(国家药品监督管理局药品审评中心, 北京  
100022)

LI Yuan, LIN Juan,  
SHI Li-wei, QIAO Li-tao,  
ZHAO Ming

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

作者简介: 李源(1985-), 女, 工程师, 主要从事  
药品注册审评工作  
通信作者: 赵明, 主任药师  
Tel: (010) 85242565  
E-mail: zhaom@cde.org.cn

**摘要:** 本文根据《药品注册核查检验启动工作程序(试行)》和《药品注册检验工作程序和技术要求规范(试行)》等相关规范性文件, 结合笔者的工作实践, 对药品注册检验启动与实施工作进行介绍, 针对申请人药品注册检验工作中发现的共性问题进行分析探讨并提出相关建议, 希望能够为申请人更加顺利地开展药品注册检验提供一些指导和思路。

**关键词:** 药品注册检验; 现状; 建议

**DOI:** 10.13699/j.cnki.1001-6821.2023.05.031

中图分类号: R97 文献标志码: C

文章编号: 1001-6821(2023)05-0757-04

**Abstract:** Based on the relevant normative documents such as “The procedure for starting the drug inspection and testing of drug registration (trial implementation)” and “The procedure for the drug testing of drug registration and the specification for technical requirements (trial implementation)”, combined with the author’s work practice, this paper introduces the start-up and implementation of drug testing for drug registration, analyzes and discusses the common problems found in the work, and puts forward some relevant suggestions in order to help the applicants to carry out drug testing more smoothly.

**Key words:** drug testing of drug registration; situation; suggestions

2020-03-30 新修订《药品注册管理办法》正式发布, 自2020-07-01起施行。新修订《药品注册管理办法》按照国务院简政放权和“放管服”要求, 创新药品注册管理方式, 构建新形势下的药品注册管理体系, 例如对药物临床试验审批实施默示许可; 对药品上市后变更实行分类管理; 对药品注册核查、注册检验程序进行优化, 实行基于风险的审评、核查和检验模式等等。为进一步规范药品注册核查检验启动的工作程序和要求, 国家药品监督管理局药品审评中心于2021-12-20对外发布了《药品注册核查检验启动工作程序(试行)》<sup>[1]</sup>, 自2022-01-01起实施; 为进一步优化药品注册检验实施的工作程序, 明确基本技术要求, 中国食品药品检定研究院于2021-07-01对外发布了《药品注册检验工作程序和技术要求规范(试行)》<sup>[2]</sup>, 自2021-07-01起实施。上述两文件作为新修订《药品注册管理办法》在药品注册核查检验环节的重要配套文件, 为全面落实新修订《药品注册管理办法》打下坚实的制度基础。

本文将结合《药品注册核查检验启动工作程序(试行)》中药品注册检验的启动和《药品注册检验工作程序和技术要求规范(试行)》相关内容,立足工作实际对基于风险的药品注册检验工作流程进行介绍,对药品注册检验启动与实施过程中遇到的共性问题进行总结分析,并提出进一步改进完善的建议,为药品注册申请人顺利进行注册检验工作和监管部门提高注册检验工作效率提供一点借鉴和思考。

## 1 新修订《药品注册管理办法》实施后的药品注册检验内容介绍

### 1.1 药品注册检验的定义<sup>[3]</sup>

药品注册检验包括标准复核和样品检验。标准复核,是指对申请人申报药品标准中设定项目的科学性、检验方法的可行性、质控指标的合理性等进行的实验室评估。样品检验,是指按照申请人申报或者药品审评中心核定的药品质量标准对样品进行的实验室检验。

### 1.2 药品注册检验启动的范围

化学药品、生物制品和中药及天然药物制剂的上市许可申请,原则上均应进行注册检验,尚未通过审评审批的化学原料药、生物制品原液、中药及天然药物制剂包含的尚未取得药品监督管理部门批准或备案的药味或提取物等一并进行注册检验。化学药品、生物制品和中药及天然药物制剂上市后变更的补充申请,针对部分变更事项基于风险评估启动注册检验。与药品制剂关联审评的药用辅料、包材,根据审评需要和风险评估启动注册检验。

### 1.3 根据药品注册检验启动时间不同,将药品注册检验分以下几种情形

药品上市许可申请受理前开展的前置注册检验 申请人在完成支持药品上市的药学相关研究,确定质量标准,并完成商业规模生产工艺验证后,在药品注册申请受理前向中检院或者省、自治区、直辖市药品监督管理部门提出的药品注册检验。

药品注册申请受理时启动的注册检验 申请人未在药品注册申请受理前提出前置注册检验的,在药品注册申请受理时由药品审评中心启动的药品注册检验。

药品注册申请审评中启动的注册检验 药品审评中心在审评过程中基于风险启动的质量标准单项或部分项目复核、现场核查的抽样检验,以及有因抽样检验。

### 1.4 药品注册检验时限要求

药品注册申请受理时及审评中启动的注册检验,

申请人凭药品审评中心出具的注册检验通知或者补充资料通知,在30日内向中国食品药品检定研究院或省级药品检验机构提出注册检验申请,并按要求送样。

样品检验时限为六十日,样品检验和标准复核同时进行的时限为九十日。

药品检验机构原则上在审评时限届满四十日前,将标准复核意见和检验报告反馈至药品审评中心。

### 1.5 送检样品要求

药品注册检验所需样品应当为商业化规模生产3个批次(特殊情况下,治疗罕见病的药品除外),如属于生物制品则要求商业化规模生产的连续3批样品及原液。每批样品数量为质量标准全项检验所需量的3倍(若进行单项或部分项目复核,每批样品量为相关检验项目所需量的3倍)。

样品剩余有效期应当不少于2个药品注册检验周期,如同时进行样品检验和标准复核的,应当不少于180日;如仅进行样品检验的,应当不少于120日。

## 2 药品注册检验启动与实施过程常见问题分析与建议

2.1 申请人对于前置注册检验的认识和理解还不够充分,目前申请人进行前置注册检验的药品注册申请只有极少数的比例,且前置注册检验报告未能与药品注册申请同步提交

《药品注册检验工作程序和技术要求规范(试行)》明确了前置注册检验基本程序,由申请人向相应药品检验机构提出申请,并提交所需资料和抽样封签样品,检验机构在完成检验后将药品注册检验报告发送申请人。实际执行过程中发现主要问题有:一是资料接收方面。一般情况下申请人为了节省时间,在提交药品注册申请时尚未收到检验机构的前置注册检验报告,待收到前置注册检验报告后再单独提交至药品审评中心,由于前置注册检验报告不能够明确对应药品注册申请的受理号等相关信息,容易造成资料接收与管理不规范;二是前置注册检验完成时间不确定。申请人提交药品注册申请后,技术审评和前置注册检验按照各自时限同时进行,如果提交前置检验报告比较晚,专业审评已完成甚至整体审评时限将近,这时审评如发现需要通过检验确定的问题,还是有可能通过补充资料通知发起补充检验。

药品注册检验的前置是新修订《药品注册管理办法》对药品注册检验程序进行的优化,将有利于创新药在提交注册申请之前与检验机构就相应的检验项

目、检验方法、质控指标进行沟通,初步确认药品的质量标准,并且申报资料尤其是质量研究资料的规范完整对后续审评过程中减少补充资料十分有益<sup>[4]</sup>。在监管部门对申报药品要求不减少、标准不降低的前提下,鼓励申请人可根据产品研发的实际进展合理规划,尽早申请进行前置注册检验,并将检验报告与药品注册申报资料同时提交,以最大程度地缩短上市注册审评审批总时限。同时监管部门也应细化前置注册检验流程,理顺前置注册检验与审评环节的衔接,协调审评与注册检验有序开展。

**2.2 申请人对注册检验的要求和前提还不够清楚,注册检验用样品不满足相关要求,易导致注册申请不批准或时限延长**

注册检验用样品经常出现不符合相关法规文件要求的问题,例如送检样品不满足3个批次的、送检样品剩余有效期不满足2个检验周期的、境外生产药品的注册检验用样品相关信息(如产地、直接接触药品的包装材料、药品规格和包装规格等)与对应的药品注册申请相关信息不一致的、未能在收到注册检验通知书30日内或者补充资料通知规定的时限内提交注册检验申请的等等。特别是近几年,境外生产药品不能在补充资料通知规定的时限内送样或者送检样品信息不一致的问题尤其突显。

根据《药品注册管理办法》第九十二条(四)规定,申请人未能在规定时限内补充资料的,药品注册申请不予批准。同时第三十四条也明确,申请人在完成支持药品上市注册的药学、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。原则上申请人在提交药品注册申请前应当已经做好注册检验的准备工作。申请人收到补充资料通知中要求进行注册检验的,应当在补充资料通知中载明的补充资料时限内向检验机构提交注册检验申请和所需样品资料并获得接收凭证,申请人未能在补充资料规定时限内提供注册检验报告或者接收凭证的,对应的药品注册申请将按照未能在规定时限内补充资料处理。建议申请人关注并重视样品、时限等细节要求,提前做好产品注册规划,以有效落实申请人主体责任。

**2.3 因申请人申报的质量标准存在科学性、合理性或者可行性等较大问题,导致注册检验报告没有明确结论,或者某一检验项目没有明确是否符合规定的结果,可能影响后续审评审批进度**

《药品注册管理办法》第三十八条规定,药品审评

中心根据药品注册申报资料、核查结果、检验结果等,对药品的安全性、有效性和质量可控性等进行综合审评;第九十二条规定,样品检验结果不符合规定的,药品注册申请不予批准。因此注册检验报告是药品审评审批的重要技术依据之一,注册检验报告应明确样品检验结果是否符合规定。

一般情况下药品注册检验是依据申请人申报的质量标准进行的,实际工作中难免会出现申报的药品标准中设定项目的科学性、检验方法的可行性、或者质控指标的合理性存在较大问题,还有可能发现产品在质量标准控制之外存在质量和安全风险的问题,这时如按照有问题的质量标准进行样品检验,检验结果可能是合格的,但显然是不科学的,因此检验机构出具报告时,会在标准复核意见中明确说明不可检项目的原因和改进建议。后续药品审评中心结合注册检验报告进行综合审评时,针对有问题的检验项目与申请人沟通进行质量标准的修订,最后再次进行单项或部分项目复核检验。为了提高注册检验工作效率,建议检验机构建立相关有效沟通机制,开展药品注册检验的过程中如发现较大问题,可及时与申请人或药品审评中心沟通,将问题解决在前,以尽量避免二次复核检验影响审评审批进度。

**3 药品注册检验工作面临的挑战**

**3.1 基于风险启动药品注册检验的原则应当进一步细化优化**

现阶段需开展药品注册检验的药品注册申请数量还是很大的,基本上覆盖了所有上市许可申请和大多数补充申请(包含一致性评价申请)的药品,补充申请的重大变更事项涉及化学药品处方工艺变更、生产批量变更、注册标准变更、规格变更、所用原料药供应商变更、包装材料和容器变更、境外生产场地变更、生物制品原液变更、生物制品制剂辅料佐剂变更、稀释剂变更等等,一般情况下均要求进行注册检验。《药品注册管理办法》第九十六条(四)规定,审批类变更的补充申请审评时限为六十日,补充申请合并申报事项的,审评时限为八十日,其中涉及临床试验研究数据审查、药品注册核查检验的审评时限为二百日。这就意味着多数补充申请的审评时限因注册检验由八十日调整为二百日。

从药品上市许可持有人角度来说,药品上市后变更管理属于药品全生命周期管理的一部分,药品上市许可持有人在对药品及其工艺、质量控制不断深入理解的基础上,基于实际生产过程中的研究数据积累,

利用变更管理工具对已上市药品进行变更研究,有利于主动对已上市药品持续改进和优化创新,进而提高产品质量<sup>[5]</sup>。然而部分补充申请由于需进行注册检验,其审评时限延长,这将可能对已上市药品的变更管理产生不利影响。

风险管理是《药品管理法》明确提出的药品管理基本原则之一,新修订《药品注册管理办法》从药物临床试验、到上市许可申请审评,再到上市后变更管理,以风险为基础的理念贯穿始终,指导药品研发与审评的科学管理体系的构建。所谓风险管理,是指通过风险识别、评估和控制,以实现风险最小化的过程<sup>[6]</sup>。监管部门应充分依托风险管理理念,多维度进行风险评估和分级控制,形成科学决策,旨在缩短低风险药品审评周期,提升审评审批效率。

3.2 加快推进监管部门内部以及监管部门和申请人之间的信息化平台建设,进一步规范药品注册检验工作流程,做好注册检验与审评环节的有效衔接

根据《药品注册管理办法》第五十六条和五十七条规定,药品注册申请受理后需要进行药品注册检验的,药品审评中心应当在受理后四十日内向药品检验机构和申请人发出药品注册检验通知。药品检验机构原则上应当在审评时限届满四十日前,将标准复核意见和检验报告反馈至药品审评中心。目前除前置注册检验外,需进行注册检验的药品注册申请由药品审评中心向申请人开具纸质注册检验通知单,检验机构在未能获知审评时限情况下按照检验工作时限相关要求完成注册检验,并出具纸质注册检验报告发送至药品审评中心。

信息化工作方式和模式是规范药品注册检验工作并有效提升工作效率的重要手段。以信息化落实规范化,以规范化带动信息化,二者相得益彰。药品注册检验相关信息化平台的建设预计可以实现以下流程的电子化:例如向申请人发送电子注册检验通知;向检验机构推送检验任务电子信息;检验机构向药品审评中心发送电子注册检验报告;监管部门之间的审评时限和检验时限的共享,规范化管理前置注册检验报告等等。这将为实现药品注册管理各环节信息无缝衔接,提高药品注册效率和注册时限的可预

期性奠定基础。

#### 4 讨论

药品注册检验是药品注册管理体系框架下有力的技术支撑,为后续审评审批决策提供科学可靠的依据。监管部门在现有法规制度和规范性文件的基础上,正在大幅度推进药品注册检验方面更加细化的操作规程和内外衔接流程等文件的制修订工作,部分条款在执行过程中发现的新问题有望得到改进和完善。

随着我国医药产业进入新的高质量发展期,监管部门勇于摆脱历史惯性思维,善于借鉴国际先进的药品监管经验,全力构建药品科学监管的新体系。强大的监管催生强大的产业,行业发展与药品监管同频共振。相信在不久的将来,我国药品注册检验工作及协调机制更加通畅,审评能力与效率稳步提升,药品监管和行业发展迈入全面规范、有法可依、有章可循的新轨道。

#### 参考文献:

- [1] 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 [2022-08-15]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/c1dd9f7df30d686a2adab91f7f34587e>.
- [2] 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 [2022-08-15]. <https://www.nifdc.org.cn/nifdc/zxd/20200701134238784.html>.
- [3] 国家市场监督管理总局. 药品注册管理办法 [EB/OL]. 2020-03-30 [2022-08-15]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20200330180501220.html>.
- [4] 尹莉芳. 浅谈新修订《药品注册管理办法》 [EB/OL]. 2020-04-07 [2022-08-15]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/zhejd/zhejdyp/20200407120001296.html>.
- [5] 国家药品监督管理局药品审评中心. 已上市化学药品药学变更研究技术指导原则(试行) [EB/OL]. 2021-02-10 [2022-08-15]. <https://www.cde.org.cn/zdylz/domesticinfopage?zdyzId-CODE=6247f3d83e2ecf95e9b5d6aa6616eddd>.
- [6] 邵蓉. 坚持风险管理基本原则 科学优化药品注册管理体系 [N]. 中国医药报, 2020-04-10(004).

(定稿日期 2022-12-20; 本文编辑 王超群)