

福建省第三轮药品再注册技术审查情况分析

袁建龙¹, 张晓敏¹, 韩 炜², 黄榕珍¹

(1 福建省药品审评与监测评价中心, 福州 350003; 2 国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022)

[摘要] **目的:**为药品上市许可持有人进行药品再注册和药品监管部门开展药品再注册审查审批工作提供技术参考。**方法:**对福建省第三轮药品再注册申报资料进行技术审查, 汇总分析发现的缺陷项目, 提出相应的解决措施和建议。**结果:**截至2021年6月, 审查共发现955条缺陷, 主要涉及处方工艺及质量标准、原料药来源、说明书方面的申报资料。**结论:**药品上市许可持有人应当准确理解药品注册法规的最新要求, 完善药品上市后持续管理。建议药品监管部门优化申报资料要求、构建统一的审查标准, 建立更加科学、规范的药品再注册工作程序。

[关键词] 药品再注册; 技术审查; 分析**[中图分类号]** R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2022)13-1259-06

Analysis of technical review of the third round of drug re-registration in Fujian province

YUAN Jian-long¹, ZHANG Xiao-min¹, HAN Wei², HUANG Rong-zhen¹

(1 Fujian Center for Drug Evaluation and Monitoring, Fuzhou 350003, China; 2 Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China)

[Abstract] **Objective:** To provide technical reference for marketing authorization holder to conduct drug re-registration and drug regulatory authorities to conduct drug re-registration review and approval. **Methods:** The technical review of the third round of drug re-registration application materials was conducted in Fujian province, in which the found defects were summarized and analyzed. Corresponding solutions and suggestions were further put forward. **Results:** Until June 2021, a total of 955 defects were found in the review, which are mainly related to the application materials in terms of prescription process and quality standards, source of API and instructions. **Conclusion:** Marketing authorization holder shall accurately understand the latest requirements of drug registration regulations and improve the continuous management of drugs after marketing. It is also suggested that the drug administration department should optimize the requirements for the application materials, build a unified review standard, and establish an increasingly scientific and standardized drug re-registration procedure.

[Key words] drug re-registration; technical review; analysis

2002年10月, 国家药品监督管理局(以下简称

[基金项目] 福建省药品监督管理局2021年度药品安全监管科研项目(2021001)**[作者简介]** 袁建龙, 男, 主管药师, 主要从事药品技术审评、检查和监测工作。联系电话: (0591)86295056, E-mail: 3222171615@qq.com。**[通讯作者]** 黄榕珍, 女, 主任药师, 主要从事药品技术审评、检查和监测工作。联系电话: (0591)87600172, E-mail: anding7512@163.com。

国家局)发布的《药品注册管理办法(试行)》首次提到药品再注册, 规定药品批准文号有效期为5年^[1]。有效期届满后仍要继续生产或者进口的, 申请人应在有效期届满前6个月申请再注册。为做好药品再注册工作, 国家局于2006年开展了前期准备工作, 如药品批准文号清查、注射剂处方工艺核查等, 2009年全面启动审查审批工作^[2]。按照国家局的统一

部署,省级药品监督管理局(以下简称省局)负责实施本行政区域内药品再注册的受理审查审批工作。福建省局分别于2009年、2014年、2019年启动了3轮药品再注册审查审批工作。福建省第三轮药品再注册工作仍延续《福建省第二轮药品再注册工作实施方案》^[3]的工作要求,药品上市许可持有人(以下简称持有人)按照上述方案要求上报再注册申报材料,省局注册与审批处及药品审评机构按职能分工开展受理、技术审查、审批工作。本文基于技术审查实践,对福建省第三轮药品再注册技术审查情况进行分析探讨,为持有人完善药品再注册申报资料和药品监督管理部门开展药品再注册审查审批工作提供参考。

1 对象与方法

福建省共有2328个药品批准文号的有效期于2019年12月—2021年6月届满,本研究针对上述品种的第三轮再注册申请情况进行梳理,对受理的1882个品种(以批准文号计)的再注册申报资料进行技术审查,分析发现的缺陷项目,进一步讨论并提出建议。

2 结果

2.1 本轮药品再注册概况

截至2021年6月,本轮有效期届满的2328个药品批准文号中,受理并通过再注册的文号1755个、受理但未予再注册的文号127个、持有人放弃再注册的文号446个,见表1。

表1 本轮药品再注册总体情况

项目	中药/个	化学药品/个	生物制品/个
通过再注册	705	1 027	23
未予再注册	29	98	0
放弃再注册	53	392	1

可以发现本轮已通过再注册药品批准文号中化学药品文号占比最大,为58.5%,中药文号占40.2%,生物制品文号仅占1.3%。

2.2 受理但未予再注册的原因分析

已受理但未予再注册的文号共127个,分为以下几种情形。

2.2.1 不具备生产条件 据2007年版《药品注册管理办法》^[4]第一百二十六条规定,不具备《药品管理法》规定的生产条件属于不予再注册情形,因2020年7月1日前受理的品种依据该版办法审查,

故此节点前受理的部分品种因为缺少相应剂型的生产条件未能予以再注册。2020年版《药品注册管理办法》^[5]于2020年7月1日起施行,该办法全面落实药品上市许可持有人制度,药品批准文号的持有人和生产企业可以是2个相互独立的主体,持有人可委托其他生产企业生产药品,故生产条件不再作为药品再注册的必要条件,不予再注册情形取消了有关生产条件的表述。

2.2.2 根据国家局公告不予再注册 根据国家局《关于注销安乃近注射液等品种药品注册证书的公告》^[6],决定停止安乃近注射液在我国的生产、销售和使用,因此本轮再注册对已受理的安乃近注射液(原批准文号:国药准字H35020089)作出了不予再注册的决定。

2.2.3 未缴纳再注册费 据2020年版《药品注册管理办法》第八十五条规定,受理后的药品注册申请未在规定期限内缴纳费用,终止药品注册审评审批,故部分受理品种因未及时缴纳药品再注册费未予再注册。

2.3 持有人放弃文号再注册的原因分析

持有人在再注册时主动放弃文号达446个,较前两轮大幅度增加,其主要原因如下。

2.3.1 原料药文号转为平台登记 根据国家局《关于贯彻实施〈中华人民共和国药品管理法〉有关事项的公告》^[7],2019年12月1日起,对化学原料药不再发放药品注册证书,改在原辅包登记平台上登记,实行关联审评审批。福建省局按上述要求,不再受理原料药再注册申请和发放原料药再注册证书,故本轮再注册共有74个原料药文号未申请再注册,转为平台登记。

2.3.2 市场原因、企业转型及注册收费的多重影响 持有人权衡维护成本和利润的关系,放弃了一些同质化严重、缺乏市场竞争力或长期未生产的老品种,如安乃近片、葡萄糖注射液、氯化钠注射液、对乙酰氨基酚片、维生素B1片等品种有多个文号放弃了再注册。部分企业转型后整体放弃了药品批准文号,如某企业转型后原持有的106个批准文号放弃了再注册。

2.4 再注册申报资料缺陷分析

再注册申报资料包括再注册申请表和7项资料,本轮再注册受理的1882个文号的申报资料经技术审查后共发现955条缺陷,需持有人补正资料。缺陷项目在各项资料的出现频次见表2。

表 2 缺陷项目分布频次

编号	资料类别	缺陷数量/个	占缺陷总数比例/%
	再注册申请表总计	148	15.5
资料 1	证明性文件	7	0.7
资料 2	5 年内生产、销售、抽验情况总结	53	5.5
资料 3	5 年内药品临床使用情况及不良反应情况总结	41	4.3
资料 4	药品批准证书要求继续完成工作、IV 期临床试验、新药监测, 应提供相应资料或者说明	18	1.9
资料 5	药品处方、生产工艺、药品标准	316	33.1
资料 6	生产药品制剂所用原料药的来源	222	23.2
资料 7	药品最小销售单元的现行包装、标签和说明书	150	15.7

按数量占比排序,缺陷最多的前 3 项为资料 5 (33.1%)、资料 6 (23.2%)、资料 7 (15.7%),反映了持有人在处方工艺及质量标准持续管理、原料药来源变更控制、说明书修订与维护方面投入不够、研究不足。以下就各项申报资料涉及的典型缺陷作简要分析。

2.4.1 再注册申请表 本项资料要求填报药品通用名称、剂型、规格、包装、药品有效期、处方、批准文号、生产地址、执行标准等基本信息,典型缺陷如下:化学原料药来源填写不全;某中药片剂填报了铝塑和复合膜 2 种包材,铝塑为原使用包材,未提供新增复合膜包材的批准证明文件;某中药茶剂填报的新规格以包装规格备案的形式增加,未按法规要求报国家局审批;某化药胶囊直接接触药品的包材误写为明胶空心胶囊,实际为塑料瓶;填报的批准文号、剂型、有效期、生产地址与再注册批件不一致;部分品种填写的商品名称实际为商标,本身不具有商品名称;某中药片剂执行标准已经由注册标准升级为《中华人民共和国药典》,但申请表仍填写为注册标准。

2.4.2 证明性文件 本项资料要求提供药品再注册批件及补充申请批件、药品生产许可证等文件,典型缺陷如下:提供的药品生产许可证过期;再注册批件的生产地址与药品生产许可证的生产地址不一致且未提供变更证明文件;某中药丸剂再注册批件结论为停产,本轮有效期内已经恢复生产,但未提供恢复生产批件。

2.4.3 5 年内生产、销售、抽验情况总结 本项资料要求说明每年生产的批号和批量、抽检情况,再注册批件有效期内正常生产的品种还需提供一批药品的销售发票或法定药检部门出具的检验报告,典型缺陷如下:正常生产的品种未提供销售发票或药检部门出具的检验报告;部分检验报告显示该批次不

是再注册批件有效期内正常生产的;个别化药注射液存在多种规格,提供的检验报告或销售发票没有体现申报品种的具体规格;某化药注射剂的增值税专用发票格式不规范,如密码区为空白。

2.4.4 5 年内药品临床使用情况及不良反应情况总结 本项资料要求提供省级药品不良反应监测机构审核确认的药品定期安全性更新报告(PSUR)及报告表,典型缺陷如下:未提供 PSUR 报告或报告表;某中药丸剂提供了其他品种的 PSUR 报告或报告表;某生物制品提供的 PSUR 报告期截止时间早于再注册批件有效期超过 1 年,持有人未按法规要求汇总从 PSUR 报告期截止时间至再注册批件有效期届满 1 年前的安全性信息、提交安全性分析评价的补充报告。

2.4.5 药品批准证书要求继续完成工作、IV 期临床试验、新药监测 本项资料要求有如下情形的,应提供相应资料或者说明:药品批准证书中要求继续完成工作;首次申请再注册药品要求开展 IV 期临床试验;首次申请再注册药品设立了新药监测期。典型缺陷如下:未对是否存在上述 3 种情形进行说明;某中药片剂属于改剂型制剂,注册批件要求如本品原剂型国家药品标准开展修订提高工作,本品应参照原剂型新标准进行研究并提出修改注册标准的补充申请,但持有人未开展相应的研究工作;某化药注射剂注册批件要求所有适应症领域分别开展确证性临床试验,但持有人仅开展了部分适应证的临床试验;某化药片剂设立了 3 年新药监测期,但持有人未提供监测情况报告。

2.4.6 药品处方、生产工艺、药品标准 本项资料要求提供真实性承诺书、药品处方、生产工艺、质量标准,审查发现的缺陷频次占比最大。

真实性承诺书方面:未提供真实性承诺书;规格

填写错误;未勾选是否具备生产范围;某化药注射剂灭菌工艺参数由 110 ℃ 保持 30 min 变更为 115 ℃ 保持 30 min,已向国家局提出补充申请且获得批准但

未在处方工艺栏予以说明。

处方、生产工艺方面:该项缺陷在本项资料中最多,典型缺陷具体见表 3。

表 3 处方、生产工艺缺陷表现类型及案例分析

表现类型	案例分析
生产处方信息不全或有误	某中药片剂工艺规程缺少批量、辅料用量等信息 某中药丸剂的包衣粉组分量不明确 某化药胶囊工艺规程描述的原料药处方与质量标准不一致
生产工序描述不完整或与实际不吻合	某中药糖衣片工艺规程未体现包衣工序 某中药颗粒生产工艺要求桑白皮碎段、桔梗粉碎,提供的工艺流程图、工艺规程没有体现上述操作过程 某中药锭剂投料用浸膏为企业自行提取,未提供相应的提取工艺 某化药片剂包材为铝塑包装,但工艺规程却出现了塑瓶包装、铝铝包装的描述
关键工艺参数缺失或不明确	某中药茶剂工艺规程规定药材提取用水量为 6~8 倍,提取溶媒用量不明确 某中药胶囊制粒用的乙醇溶液未明确浓度,湿颗粒干燥温度不明确
同一工序填报了 2 种工艺	某中药丸剂的灭菌工序描述有辐照灭菌、高压灭菌 2 种方式 某中药片剂的工艺规程中,大黄和石膏的药材前处理均有 2 种炮制方法 某中药颗粒剂的制粒工艺描述了 2 种制粒方式 某中药散剂的雄黄、朱砂粉碎工艺描述了 2 种粉碎方式
工艺变更未按规定路径申报	某中药胶囊的灵芝水提取次数与相应注册标准的制法不一致,未提供变更证明材料
生产操作环境不符合要求	某化药注射剂的灭菌参数为 110 ℃ 保持 30 min (F_0 值 < 8),灌装在 C 级背景下的局部 A 级环境操作,不符合《药品生产质量管理规范》(GMP) ^[8] 要求

药品标准方面:提供的质量标准不是法定标准的复制件而是企业自行编辑打印的标准,存在删改检验项目的风险;提供的质量标准是已废止的试行标准,不是现行的质量标准。

2.4.7 生产药品制剂所用原料药的来源 本项资料要求提供原料药批准证明文件、生产厂家的生产许可证、质量标准等,典型缺陷如下:新增原料药来源未按法规要求向省局备案;原料药生产厂家名称与电子申请表填报的厂家不一致;未提供原料药再注册批件或备案登记信息、质量标准;填报首次注册所用的原料药来源上市时间晚于该品种上市时间,存在时间逻辑矛盾;原料药再注册批件的企业名称与生产许可证不一致,未提供相关变更证明。

2.4.8 药品最小销售单元的现行包装、标签和说明书 本项资料要求提供现行包装、标签和说明书彩稿,典型缺陷如下:某中药丸剂属于《公布含有兴奋剂目录所列物质药品名单的通知》^[9] 所列药品,说明书未按通知要求注明“运动员慎用”字样;部分注射剂和非处方药未按《药品说明书和标签管理规定》^[10] 要求列出所用的全部辅料名称;某化药片剂

属于《食品动物中禁止使用的药品及其他化合物清单》^[11] 有关药品,说明书未加印“严禁用于食品和饲料加工”警示标识;部分说明书的批准文号、性状、规格、执行标准描述有误。

3 讨论与建议

第三轮药品再注册技术审查情况分析表明,申报资料不完整、不规范问题仍然突出,需反复补充资料。同时大量品种集中申报与审查人员偏少的矛盾依然存在,各省对审查标准把握不一^[12]。另外 2020 年实施的《药品注册管理办法》对药品再注册工作提出了新的要求,相应的申报资料要求、审查标准尚待完善更新,这些因素交织在一起,影响了再注册审查质量和效率。笔者针对审查发现的缺陷,结合法规要求、审查经验提出以下建议。

3.1 强化持有人主体责任,完善药品上市后持续管理

审查发现的缺陷反映出持有人对再注册申报要求理解不到位,未能持续关注药品注册法规对生产场地、处方工艺、质量标准、原料药来源、说明书等方面的最新要求。建议持有人加强药品注册相关法规的学习培训,特别是已上市药品变更管理的要求,履

行持续考察药品质量、疗效、不良反应的主体责任;附条件批准的,应完整准确地理解药品注册批件要求,按规定时限完成药品注册批件要求的研究工作。如生产场地、处方工艺等方面发生变更,持有人应参照有关技术指导原则,系统评估、验证该变更对品种安全性、有效性和质量可控性的影响,开展相应的研究工作,并根据变更程度的大小向药监部门提出补充申请、备案或者报告。对于说明书,持有人应当及时跟进药监部门对有关品种的修订要求,持续进行药品安全性和有效性研究,不断完善说明书内容。

3.2 落实药品法规最新要求,调整优化申报资料要求

2019年新修订的《药品管理法》实施以来,《药品注册管理办法》、《药品生产监督管理办法》等配套法规密集出台,现行再注册申报资料要求的不适宜性日益凸显,在实践中也显现出不尽合理之处,具体分析建议如下:建议再注册申请表取消与审查审批内容无关的项目,如化学名称、辅料来源、功能主治;鉴于国家局已于2019年12月1日取消药品GMP认证,可不再要求提供品种剂型及所用原料药的GMP认证证书;不良反应情况总结方面,如果PSUR报告已通过省级药品不良反应监测机构审核,再注册申请时可不必要重复提交,仅需提交加盖省级药品不良反应监测机构公章的PSUR报告表;申报品种及原料药质量标准方面,执行药典标准的品种可不提供标准复制件,但需注明药典版本及页数;原料药来源证明性文件方面,实际上进口原料药难以提供药品生产许可证、营业执照,建议提供通过关联审评审批的备案登记信息、质量标准即可;真实性承诺书处方工艺栏建议参照2020年版《药品注册管理办法》,取消“影响产品质量的变更”的表述,将变更分为重大变更、中等变更、微小变更,供持有人勾选申报;建议长期停产的品种可不提供标签和说明书,但需承诺恢复生产时履行备案手续。

3.3 改进审查工作流程,构建统一的药品再注册审查标准

现行再注册审查流程为审查纸质申报资料、登录国家局药品注册受理审查系统点击“审查记录”、出具“药品再注册批准通知书”,其中部分流程文书的设计与撰写有待规范,如“审查记录”中“是否属于注射剂处方工艺核查品种”栏,注射剂处方工艺核查工作为2008年的专项工作,基于第一轮再注册前完成,第一轮再注册已根据核查结果做出了审批

决定^[13],故该项工作无需在今后再注册中继续审查;再以“再注册批准通知书”为例,该文书于2020年7月由“再注册批件”转化而来,新增加了主要成分、包装规格、上市许可持有人地址等栏目,但由于缺少明确的撰写规范,导致各省撰写方式不尽相同,如包装规格栏目,有的省份体现了药品的包装材料,有的省份没有体现任何信息,因此新增栏目的撰写有待进一步研究后统一规范。虽然《药品注册管理办法》对再注册的审批权限、时限及不予再注册情形做了明确规定,但对于审查时更加细化的内容,如国家药品标准或药品质量标准颁布件或修订件等要求继续完成工作的、如何判定持有人履行持续考察药品质量、疗效,国家局并未出台管理规范或指导原则,各省局审查时侧重点不同可能会导致全国再注册标准不统一。建议遵循最新药品注册法规要求,吸取3轮药品再注册审查审批的经验,加强共性问题研究,统一审查尺度,调整细化相关程序和要求,建立可操作性强的药品再注册技术审查标准。

4 结语

本文以福建省2019年12月—2021年6月有效期届满的药品批准文号为研究对象,概述了上述品种的第三轮再注册申请、受理、审查的基本情况,阐述了部分品种受理但未予再注册、放弃再注册的原因,重点分析了再注册申报资料技术审查发现的缺陷项目,并结合法规要求及审查经验提出了完善药品上市后持续管理、优化申报资料要求、构建统一的审查标准等建议。持有人可借鉴本文提出的典型问题,分析已上市品种持续管理中存在的薄弱环节并加以改进,确保再注册申报资料完整、规范。本文也可供药监部门完善药品再注册申报资料要求和审查标准参考,使药品再注册工作程序更加科学、高效,督促持有人对已上市药品的安全性、有效性和质量可控性开展评价,切实发挥再注册在药品监管中的作用,更好地保护和促进公众健康。

[参 考 文 献]

- [1] 国家药品监督管理局. 国家药品监督管理局令第35号 药品注册管理办法(试行)[S]. 2002.
- [2] 黄榕珍. 我省药品再注册情况分析[J]. 海峡药学, 2012, 24(10): 272-273.
- [3] 福建省食品药品监督管理局. 闽食药监注[2014]193号 关于印发福建省第二轮药品再注册工作实施方案的通知[S]. 2014.
- [4] 原国家食品药品监督管理局. 国家食品药品监督管理局令

- 第 28 号 药品注册管理办法[S]. 2007.
- [5] 原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.
- [6] 国家药品监督管理局. 2020 年第 29 号 关于注销安乃近注射液等品种药品注册证书的公告[S]. 2020.
- [7] 国家药品监督管理局. 2019 年第 103 号 关于贯彻实施《中华人民共和国药品管理法》有关事项的公告[S]. 2019.
- [8] 中华人民共和国卫生部. 卫生部令第 79 号 药品生产质量管理规范(2010 年修订)[S]. 2011.
- [9] 原国家食品药品监督管理局. 国食药监办[2008]85 号 关于公布含有兴奋剂目录所列物质药品名单的通知[S]. 2008.
- [10] 原国家食品药品监督管理局. 国家食品药品监督管理局令第 24 号 药品说明书和标签管理规定[S]. 2006.
- [11] 中华人民共和国农业农村部. 公告第 250 号 食品动物中禁止使用的药品及其他化合物清单[S]. 2019.
- [12] 吴生齐. 药品再注册技术审查中发现的问题及建议[J]. 中医药管理杂志, 2010, 18(9): 831-833.
- [13] 原国家食品药品监督管理局. 国食药监注[2009]387 号 关于做好药品再注册审查审批工作的通知[S]. 2009.

编辑:王宇梅/接受日期:2022-03-10