

新形势下药品注册核查启动工作的实践和探索

Practice and exploration on the initiating of drug registration inspection under the new situation

何 辉, 杨 兰, 高 磊,
赵 明

(国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京
100022)

HE Hui, YANG Lan,
GAO Lei, ZHAO Ming

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

收稿日期: 2022-01-27

定稿日期: 2022-03-28

作者简介: 何辉(1992-), 男, 主管药师, 主要从事药品合规审查、监管政策研究工作

通信作者: 赵明, 主任药师

Tel: (010) 85242569

E-mail: zhaom@cde.org.cn

摘要: 药品注册核查作为药品注册上市监管不可或缺的重要环节, 其启动工作模式和机制的调整一直以来受到业界的高度关注。2015年药品审评审批制度改革以来, 有破有立, 初步重建起全新的、与国际接轨的审评审批制度体系和工作程序。药品注册核查启动模式也随着审评审批制度改革的持续深入, 处于不断探索和优化过程中, 改革难度大、政策调整快、不确定性强, 也使得其经历了“逢审必查”“基于技术审评工作需要”发起核查以及“基于风险”启动注册核查三重模式的变化。本文意在介绍近来药品注册核查启动这3种工作模式的变化历程, 并结合新版《药品注册管理办法》的落地实施、药品监管科学计划的持续推进, 立足实际工作提出笔者对注册核查启动工作的新思考和新认识。

关键词: 注册核查; 风险管理; 合规审查

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2022.11.032

中图分类号: R95 **文献标志码:** C

文章编号: 1001-6821(2022)11-1293-04

Abstract: As an indispensable part of drug registration and listing supervision, the adjustment of its initiating working mode and mechanism has always been highly concerned by the industry. Since the reform of the drug review and approval system in 2015, a new review and approval system and working procedures in line with international standards have been preliminarily rebuilt. With the continuous deepening of the reform of the review and approval system, the initiating mode of drug registration inspection is in the process of continuous exploration and optimization. The reform is difficult, the policy adjustment is fast and the uncertainty is strong, which also makes the initiating mode of drug registration inspection experience the changes of the triple mode from “checking every review” to “initiating inspection based on the needs of technical review” and then to “initiating registration inspection based on risk”. This study aims to introduce the change process of the three working modes of drug registration inspection in recent years. In addition, combined with the implementation of the new version of drug registration regulation and the continuous promotion of the scientific plan of drug supervision and based on the actual work, this paper puts forward the author's new thinking and understanding of the initiating of registration inspection.

Key word: registration inspection; risk management; compliance audit

2015年药品审评审批制度改革以来, 药品审评审批制度有破有

立,先破后立,初步重建起全新的、与国际接轨的审评审批制度体系和工作程序。改革过程中,注册申请受理实施主体、注册核查(既往亦称为注册检查)组织实施主体的调整、临床试验自查核查专项工作的开展以及临床试验申请默示许可等新政策的实施,彻底打破了既往技术审评与注册核查“串联”工作流程,也使得审评与核查衔接工作程序的变化成为这次改革过程中调整力度较大、涉及范围较广、重建难度最大的工作板块之一。直至2020-03-30,国家市场监督管理总局第27号令《药品注册管理办法》的对外公开发布,新形势下“基于风险”启动注册核查的工作模式正式确立,也标志着技术审评与注册核查工作正式“并联”开展^[1]。总体而言,随着我国药物研发生产水平的提高,药品监管理念的调整,注册核查启动原则大致经过“逢审必查”“基于技术审评工作需要”以及“基于风险”3个阶段,逐步实现与国际先进药品监管机构接轨。本文将对3个阶段的注册核查工作模式进行介绍,并对未来“基于风险”启动注册核查模式提出新思考与认识。

1 2007年版《药品注册管理办法》“逢审必查”的注册核查启动模式

对于新药临床试验注册申请和上市注册申请,2007年版《药品注册管理办法》第五十二条规定“省、自治区、直辖市药品监督管理部门应当自受理申请之日起5日内组织对药物研制情况及原始资料进行现场核查,对申报资料进行初步审查,提出审查意见……”;第六十条规定“国家食品药品监督管理局药品审评中心收到申报资料后,应当在规定的时间内组织药学、医学及其他技术人员对申报资料进行审评,必要时可以要求申请人补充资料,并说明理由^[2]。经审评符合规定的,国家食品药品监督管理局药品审评中心通知申请人申请生产现场检查,并告知国家食品药品监督管理局药品认证管理中心;经审评不符合规定的……”。

由于当时我国药品研发生产水平不高,药品监管政策法规体系尚不完备,药品上市注册申请的基本前提是先由生产企业所在地省局对药物研制情况及原始资料的真实性进行把关。2007年版《药品注册管理办法》要求的是药物临床试验申请与药品注册上市申请均需开展注册核查,且药品注册核查与技术审评是“串联”进行开展的过程^[2]。其中,药物临床试验申请仅涉及研制现场核查,启动时间节点为注册申请受理后,由受理所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门即省局实施;药品注册上市申请的核查则分为研制

现场核查、临床试验核查及生产现场核查。其中,研制现场核查、临床试验核查的启动时间节点为注册申请受理后,由受理所在地省局实施。而生产现场检查则根据新药和仿制药的不同,对注册核查启动时间节点和核查实施主体又有所不同,新药的核查为药品审评中心完成综合审评后方启动,由食品药品审核查验中心(原药品认证管理中心,以下简称“药品核查中心”)实施;仿制药核查为注册申请受理后即启动,由所在地省局实施。“7.22”临床试验自查核查后,药物临床试验数据核查程序有所变化,由药品审评中心在审评过程中向核查中心发出临床试验数据核查任务,药品核查中心完成核查后将核查报告返回药品审评中心进行“三合一”审评。

2 集中受理后“基于技术审评工作需要”的注册核查启动模式

为作好仿制药质量和疗效一致性评价工作(以下简称一致性评价),原国家食品药品监督管理局于2017-08-25发布了《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)^[3]。其中,对于一致性评价品种的注册核查启动作了如下规定,“……国家食品药品监督管理局药品审评中心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局食品药品审核查验中心统一组织进行对研制现场、生产现场或临床试验数据的有因检查或抽样。需要检验的,指定有关检验机构。有因检查工作一般在立卷审查结束后60日内完成”。这一规定要求一致性评价注册核查的启动必须是“有因”的,是基于一致性评价品种技术审评工作实际需要有针对性开展的,打破了过往“逢审必查”的注册核查启动模式;与此同时,注册核查启动时间节点有所提前,不再是待技术审评完成后重新启动。

2017-11-07,为建立审评主导的药品注册技术体系,实现以审评为核心,现场检查、产品检验为技术支持的审评审批机制,依据《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,以下简称44号文件),原国家食品药品监督管理局发布《关于调整药品注册受理工作的公告》(2017年第134号),决定自2017-12-01起,将现由省级药品监督管理部门受理、国家食品药品监督管理局审评审批的药品注册申请,调整为国家食品药品监督管理局集中受理,且明确了对于集中受理实施后,国家食品药品监督管理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^[4]。相应注册核查实施主体则统一调整为由药品核查中心组织实施,省局不再承担注册核查工作。核查发起原因也明确为根据技术审评工作需要。这也标志着注册核查发起原因和实施主体发生了实质性的大变化。

除此之外,自2018年7月临床试验申请60日默示许可制度实施起,对于药物临床试验申请,原则上不启动研制现场核查,相应研制现场核查可在其完成临床研究后申报上市注册申请阶段启动,相应注册核查启动节点发生了一定程度的变化。

为什么会产生上述注册核查启动理念的变化和调整呢?主要原因包括以下3个方面。①上市注册环节中限制药品加快上市的矛盾发生转变。随着药品审评审批制度改革的持续深入,审评制度体系不断完善,审评效率不断提高,按时限完成率得到大幅提升,但有限核查资源与注册申报量增加的矛盾也随着改革的推进暴露出来,逐步成为药品上市注册过程中新的限速步骤。矛盾的转变,使得注册核查启动的原则和理念必须主动做出调整,药品监管部门必须积极适应变化。②相关造假处罚法律法规的进一步完善,申请人主体责任理念得到有效压实。2017年8月,最高人民法院、最高人民检察院发布了《关于办理药品医疗器械注册申报材料造假刑事案件适用法律若干问题的解释》,明确了相关造假行为纳入刑事犯罪的范畴及具体罚则。2019年8月,发布的新修订《药品管理法》则进一步明确了相应主体的责任,加大了对违法行为的处罚力度,解决了既往违法成本低、处罚力度弱的问题^[5]。严格“处罚到人”的要求,对严重违法行为的责任人进行财产罚、自由罚、资格罚、禁业罚。这一变化,客观上为注册核查启动原则和理念的调整提供了现实法律保障。③药品监管科学的持续探索为注册核查启动原则和理念的调整提供了现实理论基础。近年来,国家药品监管部门持续推进监管科学计划,在跟踪前沿技术监管手段的同时,也对国际先进的监管理念和做法进行了前瞻性研究,而如何让有限的核查资源匹配相对不可控的注册风险一直以来也是其研究的课题之一。改变既往“逢审必查”注册核查启动工作模式,既是立足我国监管实际推进监管科学的重要举措,也是对标国际先进监管机构迈出的重要步伐。

尽管针对集中受理后的品种“基于技术审评工作需要”启动注册核查模式实施时间不长,但其在注册核查理念由“逢审必查”转变到“基于风险”启动的过程中发挥着承前启后的关键性作用,一方面为注册核查理

念的顺利调整转变赢得了过渡时间,另一方面则是为2020年版《药品注册管理办法》“基于风险”启动注册核查模式的正式确立提供了理论和实践经验。

3 2020年版《药品注册管理办法》“基于风险”的注册核查启动模式

2020年版《药品注册管理办法》在巩固《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)、44号文件部署的改革成果上下了很大力气,将一些实践证明行之有效的改革措施,及时在部门规章中得以体现,为审评审批制度改革提供强有力的保障,进一步固化药品审评审批制度改革成果。其中就包括不再实施“逢审必查”的核查模式,建立“基于风险”启动注册核查的模式。

2020年版《药品注册管理办法》^[1]第四十六条和第四十七条明确规定: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。……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。药品注册核查启动模式得到了进一步优化,标志着“基于风险”的注册核查启动模式正式确立。与此同时,新版《药品注册管理办法》还规定申请人上市许可申请前必须完成药学、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。在此前提下“药品审评中心应当在药品注册申请受理后四十日内通知药品核查中心启动核查,并同时通知申请人”且“药品核查中心原则上在审评时限届满四十日前完成药品注册生产现场核查,并将核查情况、核查结果等相关材料反馈至药品审评中心”,这标志着申请人研发生产主体责任压实的前提下,药品技术审评与注册核查“并联”工作开展模式得到正式确立。

如果说2020年版《药品注册管理办法》只是为“基于风险”启动注册核查模式的确立提供了法规依据保障的话,那么2021-12-20,药品审评中心发布的《药品注册核查检验启动工作程序(试行)》(以下简称“启动工作程序”)则为该模式的正式落地实施提供了基本遵循和实操指南^[6]。

《启动工作程序》将启动注册核查考虑的风险因素分为品种因素和研发生产主体合规因素两大类。其中,品种因素包括品种创新程度、药品类型、工艺和设施等;研发生产主体合规因素则包括参与药学研制、临床试验、非临床研究以及生产制造的相关单位和机构既往接受注册核查与监管检查的情况。在此

基础上,对品种和研发生产主体合规两大类因素进行了细化并划分为高、中、低3个情形。根据品种因素和研发生产主体合规风险因素具体情形,经综合评估研判后,药品审评中心将需要注册核查的药品注册申请划分为高、中、低3个风险等级;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药品注册申请风险等级,特殊情况的除外。

《启动工作程序》明确规定,将根据药品注册申请的不同风险等级,按照不同比例启动注册核查工作。原则上高风险等级的注册申请应全部启动核查,中、低风险等级的注册申请按照不同比例启动核查。中、低风险等级药品注册申请启动注册核查的比例则需要结合注册申请任务受理量、核查资源配置等情况动态调整和确定。通过该工作程序,基于既往核查风险启动核查、核查报告返回后评估缺陷整改情况及时调整风险级别的风险管理闭环基本形成。

4 “基于风险”启动注册核查模式新思考和新认识

无论是“逢审必查”模式,还是“基于技术审评工作需要”模式,亦或是“基于风险”启动核查模式,其客观上都是基于不同时期的产业发展实际,加之匹配有限注册核查资源所采取的不同监管方式,一定程度上也是监管部门在不同时期对于风险识别、认知变化的具体体现。2021年新发布的《启动工作程序》仅仅只是落实2020年版《药品注册管理办法》确定的“基于风险”启动注册核查模式的起步,还存在较大的完善空间,药品监管部门从长远角度也正按照“实施一代、计划一代、部署一代”的要求,结合药品监管科学推进工作的大背景,持续推进基于风险启动注册核查理念的落地和细化完善工作。

基于现阶段工作实际,笔者对后续“基于风险”启动注册核查理念的落实和推进有如下新思考和新认识。

(一) 进一步加大加深针对基于风险启动注册核查中有关风险的认识,提升认知风险、识别风险的能力,分层次、有步骤地进行风险识别、分析和调整,探索建立审评部门基于品种因素风险、合规部门基于研发生产主体合规因素风险的上市前风险管控理念和机制;与此同时,注重注册核查过程和结果跟踪的延续性。

(二) 建立研发生产主体合规管理信息库。以研发生产主体为合规管理主线,系统梳理和整合研发生产主体既往接受注册核查以及相关监督检查的信息,建立合规管理信息库和审查标准,提高合规审查的针对性和准确性;力争通过一段时间的注册核查,实现对国内主要研发生产主体的合规情况的初步评价,并作为后续合规风险评估模型的基础。

(三) 遴选、分析、制定研发生产主体不合规行为风险要素指标和严重程度分布表。在系统梳理研发生产主体既往检查历史的基础上,按照国际人用药品注册技术协调会 Q9 质量风险管理原则,遴选出不同严重程度的风险要素指标,制定研发生产主体不合规行为风险要素指标和严重程度分布表,细化、优化和实化注册核查启动时考虑及关注的风险因素。

(四) 构建基于具体质量风险指标启动注册核查的合规审查模型。利用已掌握的研发生产主体合规管理信息和风险要素指标,运用特定模型方法对其进行量化分析,构建药品注册检查启动前基于风险评估的合规审查模型,稳步推进药品注册核查启动工作制度及程序的优化和更新迭代。

(五) 引导上市许可持有人有效建立和掌握相应研发生产主体的合规情况台账。加大对合规理念的宣传和引导,探索建立合规风险“黑名单”制度,倡导上市许可持有人在药物研发生产主体选择过程中重视对其过往接受注册核查及发现问题整改情况的关注和甄别。鼓励研发生产主体自主对既往合规历史进行整理和分析,建立自身合规信息档案。

参考文献:

- [1] 国家市场监督管理总局. 药品注册管理办法[EB/OL]. 北京: 国家市场监督管理总局, 2020-01-22 [2022-02-16]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20200330180501220.html>.
- [2] 国家食品药品监督管理局. 药品注册管理办法[EB/OL]. 北京: 国家食品药品监督管理局, 2007-07-01 [2022-02-16]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20070710010101795.html>.
- [3] 国家食品药品监督管理局. 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]. 北京: 国家食品药品监督管理局, 2017-08-25 [2022-02-16]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20170825205601306.html>.
- [4] 国家食品药品监督管理局. 总局关于调整药品注册受理工作的公告(2017年第134号)[EB/OL]. 北京: 国家食品药品监督管理局, 2017-11-13 [2022-02-16]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/2017113170901140.html>.
- [5] 全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国药品管理法[EB/OL]. 北京: 全国人民代表大会常务委员会, 2019-08-26 [2022-02-16]. <http://www.npc.gov.cn/npc/c30834/201908/26a6b28dd83546d79d17f90c62e59461.shtml>.
- [6] 国家药品监督管理局. 药品审评中心. 国家药品监督管理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)》的公告(2021年第54号)[EB/OL]. 北京: 国家药品监督管理局. 药品审评中心, 2021-12-20 [2022-02-16]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/c1dd9f7d30d686a2adab91f734587e>.

(本文编辑 孟海峰)