

## 有关药品再注册工作的思考与建议

钟露苗<sup>1</sup>, 唐健元<sup>2</sup> (1. 湖南省药品审评认证与不良反应监测中心, 长沙 410013; 2. 国家食品药品监督管理总局药品审评中心, 北京 100038)

**摘要:** 药品再注册工作是药品监督管理部门对上市产品安全有效、质量可控性的延续性审查, 用以通过系统评价去淘汰不具备生产条件、质量不能保证、安全风险较大的品种。目前, 通过两轮大规模的再注册工作实践, 虽然对产品上市后的情况进行了一定的梳理与规范, 但这项工作存在的问题与矛盾也日益凸现。本文期望通过总结经验教训, 借鉴美国和欧盟药品上市后的监管模式, 提高我国对上市产品的风险把控监管能力。

**关键词:** 药品再注册; 上市产品; 安全风险; 监管模式

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2017)07-0722-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2017.07.003

### On Drug Re-registration Application

Zhong Lumiao<sup>1</sup>, Tang Jianyuan<sup>2</sup> (1. Hunan Center for Drug Evaluation and Authentication, ADR Monitoring, Changsha 410013, China; 2. Center for Drug Evaluation of CFDA, Beijing 100038, China)

**Abstract:** Drug re-registration application is the continuous review on the safety efficacy and quality control of marketed-products. It aims at ensuring the safety of drug use by systematical review to kick out the products which can not be manufactured, or have high safety risk, or whose quality can not be guaranteed. At present, two rounds of large-scale re-registration have been conducted, although it did comb and standardize the marketed products to some extent, the problems and contradictions have also been gradually highlighted. By excavating the problems and mirroring the experiences of FDA and EMA, the control and regulatory abilities of the risk of marketed products could be enhanced.

**Keywords:** drug re-registration application; marketed product; safety risk; regulation mode

自国务院印发《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》<sup>[1]</sup> (国发[2015] 44号) (以下简称《意见》) 以来, 国家食品药品监督管理总局 (以下简称总局) 启动了系列改革工作, 其中“简化药品审批程序, 完善药品再注册制度”为《意见》中12项主要任务之一。在《药品注册管理办法》修订过程中, 拟将药品再注册概念修改为延续申请。其实, 在药品注册监督管理工作中, 无论是药品再注册还是延续申请, 其目的均在于对药品

的安全有效和质量可控性进行系统评价, 淘汰不具备生产条件、质量不能保证、安全风险较大的品种, 实现上市后药品的安全风险控制, 从而确保人民群众的用药安全。

2002年发布的《药品注册管理办法》<sup>[2]</sup> (试行), 首次提出药品再注册的概念:指对药品批准证明文件有效期满后继续生产、进口的药品实施的审批过程。2007年该项工作正式启动, 并于2010年全面开展了第一轮药品再注册工作; 迄今

为止，第二轮药品再注册工作已基本完成。在这两轮大规模的药品再注册工作中，各省市对辖区内的品种进行了梳理、规范、核实，修正了批件中的关键字段，解决了一些历史遗留问题。但是，也存在着一定程度的再注册工作流于形式、走过场、效果不明显等情况。为了充分利用有限的监管资源，提高监管效率，更好地发挥药品再注册在上市药品监管中的作用，作者以“药品再注册”为关键词，检索了2007-2016年期刊全文数据库中收录的相关文献，进行整理和归纳；结合本人在实际工作中的体会，就药品再注册工作中存在的问题提出了改进完善建议。

## 1 药品再注册中存在的问题

### 1.1 药品再注册申报资料审查标准不统一

药品再注册的现行工作依据为2007年版《药品注册管理办法》<sup>[1]</sup>，其在第九章中规定了审批权限、工作程序、相关时限以及不能进行再注册的情形，同时在附件5中规定了申报资料的项目。但总局未并出台细化的工作管理规范，尤其是对于要求企业后期完成的研究工作、IV期临床试验、新药监测期报告等技术资料，未制订相关的技术指南。因此，各省局在理解文件精神、把握政策和审查标准上不可避免地存在一定差异。再加上总局对省局再注册工作缺乏监督考核机制，对出现的问题未能及时给予指导和纠正，最终导致在国家层面和省局层面以及各省之间的再注册工作质量参差不齐。

### 1.2 药品注册申请人对药品再注册工作不够重视

取得药品批准文号、获得上市许可资格后，产品一般已处于销售获益阶段。药品注册申请人即认为“船到码头、车到站”，忽视了药品注册许可时对药品本身安全有效性认知的局限性，忽视在更广大人群应用中的安全有效性再评价，忽视了在商业化生产过程中工艺和质量关键属性数据的积累。还有一些常年没有生产或偶尔阶段性生产的品种，随着《药品生产质量管理规范》（GMP）的实施、厂房生产设备设施的改进、批量的变更，处方工艺上会发生或多或少的变化，但药品注册申请人却不能很好地实施工艺验证，评估变更对产品质量的影响。以上种种情形均导致企业再注册时提交的申报资料空洞无内涵，缺乏全面评价品种安全有效和质量可控性的证据。另外，因为在态度上对药品再注册工作不重视，导致提交申报资料和填写表格时出

现很多错误，大大降低了行政部门的审查效率，浪费了行政监管资源。

### 1.3 药品再注册与上市后再评价工作衔接不紧密

当前，药品再注册与上市后再评价工作分属于不同的部门管理，国内药品再注册工作主要由省局组织实施、进口药品再注册工作由总局组织实施<sup>[3]</sup>；而上市后再评价工作主要由总局药品评价中心组织实施。尽管药品再注册时要求提交五年有关药品的不良反应总结报告，但这几个部门除了专家咨询、工作会议外，尚未在药品安全风险把控能力方面形成彼此促进、相互提高的有效工作交叉机制，未定期出台再评价工作的共识和工作指南，从而不能有效指导再注册时再评价资料的提交。同时，还存在对上市后研究缺失监管，再注册时对企业开展上市后的研究没有强制性措施等问题，导致再评价工作不能落实。

### 1.4 药品再注册投入虽大但存在走过场的风险

全国约有十七万多个药品批准文号，其中大部分都是地标升国标时获得的。因此，各省的再注册工作均呈现出5年规律性的大规模集中申报情形，短时间内工作量大，人力物力投入多，但成效却不高。有些地区在药品再注册受理审查审批中，精力和重点往往放在证明性文件的审查，缺少对药品安全有效及质量可控性的全面评价，甚至出现药品再注册就是根据生产范围简单地换发“身份证”的情况。不能真正地实现药品再注册的目的和内涵，不能及时淘汰存在安全隐患的药品，也不能尽早发现风险、暴露风险，从而修订说明书来更好地指导临床用药。

## 2 对药品再注册工作的几点建议

### 2.1 对药品再注册实施基于风险的分级管理

从已实施的两轮药品再注册工作来看，应充分考虑上市品种的风险因素，结合国家级、省级能力水平的差异，建立基于风险的分类分级再注册审批制度，科学划分国家总局、省局承担再注册审批的品种类别，风险较高的品种由总局负责或委托给把关能力较强的省局；而风险较低品种可由各省局负责。

风险高低应根据上市许可时对品种的认知情况、产品固有属性及上市后ADR的监测情况来判定。根据上市许可时的认知情况，高风险品种应包括有新药监测期以及需完成IV期临床的首次再注册

品种；根据上市产品的固有属性，高风险品种应涉及中药注射剂、多组分生化药和生物制品等注射剂；另外，在国家总局层面，可以根据不良反应监测和评价情况，定期公布需由总局审批的再注册品种目录。

可借鉴欧盟的再注册工作模式（其一般只进行一次再注册，如果审查认为产品需做进一步研究和监控的，就会要求多一次再注册）<sup>[4]</sup>，根据首次再注册的情况决定是否需要下一轮再注册。这样做，既遵循了药品生命周期的规律，又节约了监管资源。还可借鉴美国食品药品监督管理局（FDA）药品上市后与再注册相关的监管措施，如美国联邦法规第21篇5卷314章中规定：药品企业每年应在距上市批准日60d内提交药品上市后的年度报告<sup>[4]</sup>，其主要内容与我国药品再注册要求提交的内容相似，但更为详细具体；其年度报告再辅以ADR自愿报告系统MedWatch和强制报告系统，更有利于监管部门尽早地识别风险。

## 2.2 出台细化的药品再注册申报资料要求

在药品再注册申报资料<sup>[3]</sup>中，“证明性文件”应包括时间段、文件类型、效期内、正副本、附件等，并按时间正序或倒序提供以便审查。“五年内生产、销售、抽验情况总结，对产品不合格情况应当作出说明”，应要求列出生产批次及相应生产规模、销售数量（可借鉴美国的模板，包括药品销售量和供给销售商的药品数量、每种规格的剂量单位总数及国内外销售情况等<sup>[4]</sup>），涉及抽检的应说明批次及检验结果，如有不合格的应详细说明原因。另外，还应涉及5年来的质量回顾分析总结，包括对关键质量属性的趋势分析以及对于偏差、不合格产品、用户投诉等的处理情况。“五年内药品临床使用情况及不良反应情况总结”中，其“临床使用情况”可以参照美国、欧盟的要求，提供已发表和未发表的药物临床试验报告、与安全性有关的临床病例报告、来自临床的重要安全性发现、临床疗效和使用量、该药使用频率较高的临床科室、联合用药情况、超说明书用药情况、5年内发表的对药品效益/风险比有潜在影响的重要文献综述、儿科人群使用该药的安全性数据分析等；其“不良反应情况”应包括企业自行收集的不良反应、国家评价中心反馈的不良反应以及上市同品种的不良反应该总结和效益/风险比分析<sup>[4]</sup>，并

可提出需修改说明书的内容。“批件中要求继续完成工作的，应当提供工作完成后的总结报告，并附相应资料”，可根据注册申请时的研发资料进行整理提交。“IV期临床总结报告”，应包括IV期临床方案、开展实施情况以及能供安全有效性评价的总结报告。“监测情况报告”，应包括生产工艺、质量、稳定性、疗效和不良反应的情况概述。“药品处方、生产工艺、药品标准”，应提供最新批准的药品处方和生产工艺以及现行的法定执行标准，如果上市后发生且已经审批或备案的变更应给予说明。“生产药品制剂所用原料药的来源”，应提供已经批准或备案的原料药来源的相关证明性文件。

“药品最小销售单元的现行包装、标签和说明书实样”，应该涉及所有的最小销售单元，且均应按《药品说明书和标签管理规定》<sup>[5]</sup>（局令第24号）完成备案，没有生产的品种可按相关规定提供。

## 2.3 制订药物IV期临床试验指导原则

药物IV期临床试验是新药上市后的应用研究阶段，其目的是考察在广泛使用条件下的药物疗效和不良反应，评价在普通或者特殊人群中使用的利益与风险关系等。新药在上市时由于试验样本量较少、样本范围较窄，获得的安全有效性信息是有限的。IV期临床试验方案的设计以及实施的规范性，都会大大影响到上市品种安全有效性的再评价，由总局层面出台相关的技术指导原则，将有效规范IV期临床试验的开展，为获得有意义的再评价数据提供保障，从而确保药品再注册的工作质量。

## 2.4 颁布开展药品监测期工作的相关指南

药品监测不仅仅是药品不良反应的监测，而是涉及到生产工艺、质量、稳定性、疗效和不良反应等全方面的监测，新药上市后能否持续稳定地生产出质量均一的产品，产品是否安全有效，这些都需要有严密的监测计划和细致的监测工作。美国FDA将上市后研究分为上市后要求（PMR）和上市后承诺（PMC），两者的本质区别在于前者具有法律效力，后者不具有法律效力。PMR和PMC有着明确的划分，并且均有详细的研究内容、时间表和模板，企业可以在模板上直接填写，然后直接上传。FDA要求企业每年都要在年度报告中汇报药品上市后的研究进展，同时会将企业提交的内容输入数据库中，定时更新，利用电子监管系统高效跟踪企业上市后研究的进展<sup>[4]</sup>。因此，可以借鉴美国

FDA的经验,监测期的内容和时间表的制定由药监部门与新药申请人共同协商,一旦确定下来就具有法律效力,企业必须严格执行<sup>[4]</sup>。国家总局出台相关工作指南,将有利于药品生产企业在监测期内全面评价产品,有效地发现、防范和控制风险。对于不良反应的监测,可借鉴英国标注黑三角的经验,给处于新药监测期的品种以明确的标示<sup>[6]</sup>,既要充分利用ADR自发报告体系发现早期的安全信号,又要针对安全性信号的确认、特征描述及定量化采取主动的监测方法,必要时开展规范的临床研究。

### 2.5 建立与再评价紧密衔接的药品再注册淘汰机制

《药品注册管理办法》<sup>[3]</sup>规定了九条不予再注册的情形,其中:“未达到批准上市时提出的有关要求的”“未按照要求完成IV期临床试验的”“未按照规定进行药品不良反应监测的”“经国家食品药品监督管理局再评价属于疗效不确切、不良反应或者其他原因危害人体健康的”和“未按规定履行监测期责任”这五条,均是与药品再评价紧密挂钩的。但是这些标准如何把握,并没有细化的规定,如很多品种在不良反应总结中没有提及开展不良反应监测的方式、数据收集的来源,仅用一句话“本品上市后未见任何不良反应”,而对于企业是否真实地进行了不良反应监测尚不能判断。事实上,各省也基本没有因此而不予再注册的情况。

十多万药品的再注册工作,需要配置大量的监管资源,如果没有科学的再评价手段,将会继续浪费宝贵的药品审评和监管资源。目前,国内无论是制药企业还是监管机构,重注册轻上市后评价的现象较为普遍,而科学的上市后再评价对提升药品质量、规范临床合理用药、扩大药品适应证等有着重大意义。因此,应立足再评价体系,建立可操作性强的药品再注册淘汰机制。建议:一方面,对批件上规定必须开展的工作,药品生产企业必须按照法规和技术指导原则保质保量地开展,按时限完成;另一方面,监督管理部门应根据5年来品种生产、质控及ADR监测数据,结合中药注射剂质量再评价、仿制药一致性评价等专项工作,淘汰工艺不合理、质量不稳定、疗效不确切、安全性差的品种。药品的安全性、有效性、质量可控性全面再评价的结果应成为药品再注册的一个必要条件,从而构成药品上市前、上市后的全面监管,并因再注册的进行而持续螺旋式地提升质量<sup>[7]</sup>。

### 2.6 理顺药品补充申请与再注册的工作权限

药品再注册的重点是对品种在5年生产周期内的质量和安全有效性进行再评价,而处方工艺、说明书、质量标准、生产场地等的变更需按补充申请申报,药品注册申请人不能通过再注册使处方工艺等变更的内容合法化。药品再注册时要求企业提供的资料均应是经过备案或审批过的内容,但对于现行《药品注册管理办法》实行前及大量的地标升国标品种“批准的生产工艺”应通过工艺核查时给予确认后备案,方可理顺再注册时的审查依据。另一方面,监管部门可以通过再注册资料的审查,提醒品种存在的风险,提出加强研究或修改说明书的提示,警示特殊人群用药的安全有效性<sup>[7]</sup>。

### 2.7 在全国建立药品监管信息共享平台

药品批准上市后的监管是连续的、动态的、全方位的,涉及变更引起的系列补充申请、日常监督检查、生产许可及换证、GMP认证、注册核查、飞行检查、不良反应监测等,这些工作产生的轨迹都是全面了解品种的有力证据。如果能实现信息资源的权限性共享,将可大大提高药品监管效率。如能加强新药注册机构与上市后监测机构的信息共享,实现新药上市前与上市后安全数据的有效连接,可提高药品风险管理的实效性。如能及时、多渠道地向公众提供药品安全信息,将会使患者和医疗专业人员作出更妥善的处理选择,从而对制定个体化的治疗方案起到指导作用。同时,在信息高度发达的今天,信息发布往往比传统的行政处罚或通报手段等更具有管理效率<sup>[6]</sup>。

### 2.8 探索药品批准文号付费持有制 盘活现有品种资源

目前,我国约有60%左右的文号超过5年以上未生产、未销售,造成大量批准文号和生产技术的闲置;对该类药品的监管和再评价也都成为一纸空文。再者,这类多年未生产的品种,随着设备设施的更新换代,一旦生产上市,药品生产工艺的可行性以及产品质量的可控性均令人担忧,属于监管中的高风险区域。因此建议:借鉴专利权维护年费制度,探索生产企业有偿持有批准文号;制定与药品创新程度成反比的不同梯度的年费,在鼓励创新的同时,解决部分闲置批准文号的问题。如果企业因批准文号长期闲置面临较高的使用费时,这些企业将自动放弃对闲置文号的持有或转让给其他有需要

的企业生产<sup>[8]</sup>。

总之,药品审评审批体制改革正在路上,我们应当在充分了解国外药品监管模式和我国现有的药品管理体系基础上,借鉴国外先进经验,从制度上完善药品从上市前研究到上市后监管、评价、再评价等各个环节,形成一种促进监管部门和生产企业产生合力的机制,构筑有中国特色的药品全程监控体系,提高医药工业水平和国际竞争力,保障人民用药安全。

#### 参考文献:

- [1] 国务院. 国发[2015] 44号 关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见[S]. 2015.
- [2] 国家食品药品监督管理局. 国家食品药品监督管理局令 第35号 药品注册管理办法(试行) [S]. 2002.
- [3] 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.

- [4] 郑洋洋, 董志, 夏永鹏. 借鉴美国和欧盟经验完善我国药品再注册制度[J]. 中国医药工业杂志, 2014, 45 (10): 999-1003.
- [5] 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.
- [6] 魏晶, 潘卫三, 杨悦. 监测期内新药不良反应监测措施的研究[J]. 中国新药杂志, 2009, 18 (5): 393-395.
- [7] 宋金波, 曹秀琴, 耿桂萍. 对我国药品再评价制度的认识与探讨[J]. 药物警戒, 2008, 20 (2): 93-96, 100.
- [8] 李鸿彬, 李认书. 对上市中成药再评价制度的回顾与思考[J]. 中草药, 2015, 46 (2): 293-296.

(收稿日期 2016年11月19日 编辑 王萍)