

省级药监机构视角下药品上市后变更管理研究

陈超, 张景辰*, 陈桂良 (上海药品审评核查中心, 上海 201203)

摘要 目的: 为省级药品监管机构建立和完善药品上市后变更监管体系提供建议。方法: 分析美国和欧盟对药品上市后变更的管理模式、国内药品上市后变更的法规要求和省级药品监督管理机构所面临的现实情况, 进行思考和总结。结果: 虽然欧美和我国对药品上市后变更都是采取基于风险的分层管理, 但具体实施上还是存在较大差异。经验虽可借鉴, 但更需要结合自身实际, 探索省级监管机构的监管策略。结论: 省级监管机构为建立和完善药品上市后变更监管体系, 应建立完善的工作机制、加强审评核查能力建设和促进落实持有人主体责任。

关键词: 药品上市后变更; 省级药品监管机构; 药品监管科学; 监管策略; 监管体系

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2021)08-0856-06

doi:10.16153/j.1002-7777.2021.08.002

Research on the Management of Post-marketing Drug Change from the Perspective of Province-level Regulatory Agencies

Chen Chao, Zhang Jingchen*, Chen Guiliang (Shanghai Center for Drug Evaluation and Inspection, Shanghai 201203, China)

Abstract Objective: To put forward some suggestions for province-level regulators on establishing and improving their supervision system for post-marketing drug change in China. **Method:** Through the analysis of changes in management modes after being listed in USA and EU, the new regulatory requirements of post-marketing drug change in China and the practical situation faced by provincial drug supervision and administration organizations were studied and summarized. **Results:** USA, EU and China adopt risk-based sort management for post-marketing drug change, but there are still intense differences in the specific implementation. Although the experience could be used for references, province-level regulators need to explore the specific supervision strategies based on their own reality. **Conclusion:** The province-level regulators are supposed to establish a sound working mechanism, strengthen the construction of evaluation and inspection ability and promote the implementation of the main responsibility of the holder in order to establish and improve a post-marketing drug change supervision system.

Keywords: post-marketing drug change; provincial regulators; drug regulatory science; regulatory strategies; regulatory systems

基金项目: 国家药典委员会标准提高项目: 药品质量风险及药品全生命周期管理指导原则建立研究 (编号 2008Y001)

作者简介: 陈超, 高级工程师; 研究方向: 药品监管科学; E-mail: chenchao@smda.sh.cn

通信作者: 张景辰, 正高级工程师; 研究方向: 药品监管科学; E-mail: zhangjingchen@smda.sh.cn

由于药品研发的局限性、科学技术的发展、商业生产的需求、临床用药的需求和政策法规的变化,使得药品上市后变更较为普遍,且具有其合理性^[1]。药品上市后变更是实现药品质量持续改进的重要方式^[2],药品上市后变更管理是药品全生命周期管理的重要部分,所以药品上市后变更的监管也是各国/地区药品监管机构的监管重点,同时也是监管难点^[3]。

美国食品药品监督管理局(U.S. Food and Drug Administration, FDA)和欧盟药品管理局(European Medicines Agency, EMA)对药品上市后变更监管多年来都采取基于风险的分级管理模式^[4-7],并针对上市后变更研究发布了多个技术指导原则及文件来指导和规范企业药品上市后变更的研究和管理^[8]。

我国新版《中华人民共和国药品管理法》

(以下称《药品管理法》)^[9]和《药品注册管理办法》^[10]的实施,也标志着我国对药品上市后变更全面采取基于风险的管理理念,按照变更的风险和对药品的影响程度,实行分类管理,监管上采取国家和省级两级监管模式。对于这一全新的药品上市后变更监管模式,省级药品监管机构需要结合法律法规的要求和自身工作实际进行探索和研究,从而建立与省级监管职责和工作实际相适应的监管策略。

1 省级药监机构药品变更管理面临的挑战

笔者结合以往药品再注册审评、药品注册现场核查,咨询接待等管理实践,运用鱼骨图进行分析,认为省级监管机构开展药品上市后变更监管,主要面临以下4个方面的挑战。

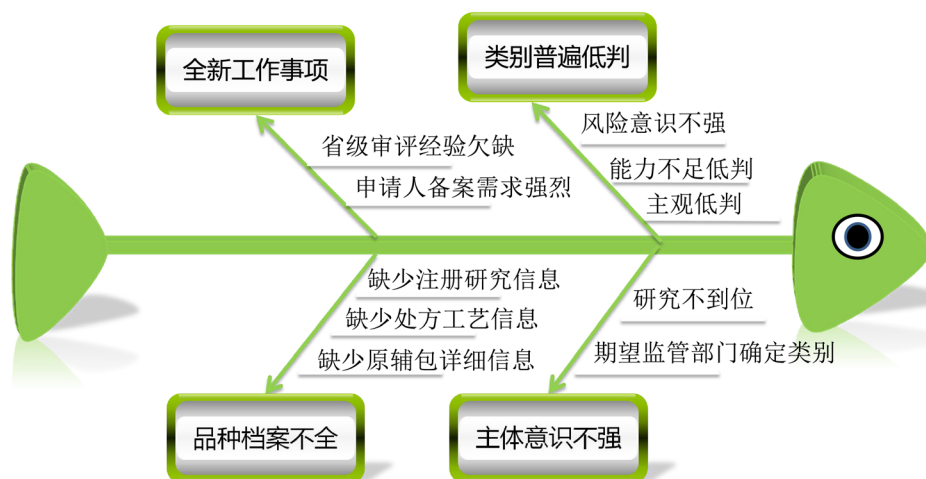


图1 省级药品监管机构面临挑战分析

1.1 变更监管机制尚待完善

新修订的《药品注册管理办法》实施前,药品的处方、工艺变更属于国家药品监管部门审评批事项^[11],因审评周期较长、企业变更研究水平不高等原因,企业普遍存在不愿申报工艺变更的情况,所以存在能不变就不变更的心理。根据现行的法律法规,中等变更可以通过备案后实施,这必然会释放企业的变更需求。而且近年来制药技术创新活跃,企业技术改造升级的意愿也特别强烈。虽然省级药品监管机构之前也有相关备案的管理工作,但中等变更,特别是处方、工艺等变更事项,

对省级监管机构来说是全新的监管事项,需要建立和完善相应的变更监管机制。目前,企业强烈的备案需求与省级药品变更监管机制的尚需完善之间的矛盾,将是省级监管机构面临的首要挑战。

1.2 类别普遍低判导致潜在的安全隐患

笔者在药品再注册、补充申请技术审评及现场检查中发现,企业对于生产过程中的变更普遍存在不合理低判的情况,对于绝大多数的更大变更都自评为微小变更,其中不乏审评后认为属于重大变更的情况。企业变更等级的不合理低判,将会导致潜在的安全风险。同时也给省级药品监管机构变更

备案审查的监管工作带来巨大的挑战。

1.3 变更管理理念存在差距

部分企业的变更管理水平还相对落后,与落实全生命周期管理主体责任的要求之间还存在差距。很多企业在发生变更时希望先咨询药监部门确定变更类别,再开展相应研究,或者是变更未能结合产品特点进行充分研究、评估和验证,对于特殊品种或复杂变更存在风险识别不到位的情况,从而导致不能客观评价变更对药品安全性和有效性的影响。申请人和监管方对于变更管理理念的差异,也将是变更审查监管的一大挑战。

1.4 审查变更依据不足

药品上市后变更及变更研究工作应以既往药品注册阶段以及实际生产过程中的研究和数据积累为基础。目前我国的药品品种档案尚在建立之中,因为新药的审评审批为国家事权,省级药品监管机构没有药品注册时的研究信息,同时也没有原料药、辅料和包装材料登记的详细信息,在评价变更对产品的影响时,缺少相应的技术支持信息。而之前批准的药品批件中并未附批准的处方、工艺等信息,也导致部分品种原批准的处方、工艺信息无法查证。

2 中美欧变更管理制度比较

目前我国与欧美对于药品上市后变更都是采取基于风险的管理模式,在监管资源有限的情况下,这种模式能够较好的防控风险,激励持有人对药品生产工艺进行持续的改进和优化,持续提高药品质量,提升药品安全性、有效性和质量可控性,但各国监管机构在具体的实施方式上还是存在着较大的差异。

2.1 我国药品上市后变更管理制度

我国《药品管理法》《药品注册管理办法》规定,药品上市后变更实行分类管理,分为审批类变更、备案类变更和报告类变更。对于药品生产过程中的重大变更,持有人以补充申请的方式向国家药品监督管理局药品审评中心提出申请,经国家局批准后方可实施,审评时限为60个工作日;对于中等变更,持有人在变更实施前,应报所在地省级药品监管部门备案完成后实施;对于微小变更,持有人可自行实施后在年度报告中报告即可。

2.2 美国药品上市后变更管理制度

美国的药品上市后变更由FDA统一管理。《美

国法典》21章的356a节^[4]及《美国联邦法规》21章的314.70节^[5]中规定了美国药品上市后变更的情形及相关要求。重大变更需要提交事先批准的补充申请(Prior Approval Supplement, PAS),获得批准后方可实施,FDA实行与上市许可申请相同的审评流程,审评时限为60天;中等变更需要提交补充申请,分为即时生效或提交30天默许生效(Supplement-changes be effected / Supplement-changes be effected in 30 days, CBE / CBE-30);微小变更无需报告即可实施,但需要在年度报告中描述。

2.3 欧盟药品上市后变更管理制度

欧盟法规(European Commission, EC) No 1234/2008^[6]及其修订^[7]中对变更分5种类型。微小变更IA(Minor variation of type IA)即不需要变更前申报及批准,实施后报告即可,其中部分变更需要在实施后立即报告(Type IAIN),部分变更只需在实施后的12个月内通过年报报告;微小变更IB(Minor variation of type IB),需要在实施前进行申报,等待30天监管方无异议后实施;重大变更II(Major variation of type II)需要批准后才能实施;紧急安全限制(Urgent safety restrictions, USR),药品申请人对威胁公众健康的事件采取的变更程序,主要适用于药品标签的即刻变化,应立即告知监管方,24小时内未收到监管方反对意见的,即为接受持有人采取的变更措施;部分变更按延伸申请(Extension of a marketing authorisation)处理,包括已上市原料药(Active Pharmaceutical Ingredient, API)形成不同的盐/酯、络合物/衍生物、不同异构体比例,以及药品规格、剂型、给药途径、生物利用度、药代动力学的改变,类似于我国化药2类新药的申请。

2.4 变更管理制度比较分析

虽然中美欧对药品上市后的变更管理都采取基于风险的分类型管理模式,但作为多国联盟的欧盟在变更申请程序上是可统一进行也可分别进行的3种程序,即互认程序(Mutual Recognition Procedure, MRP)、单国程序(Purely National Procedure, PNP)和集中程序(Centralised Procedure, CP)。美国药品上市后变更的监管职责均属于FDA,所有等级的变更都由FDA审评和管理,与欧盟和我国相比,管理比较集中、审评要求

也比较容易统一。我国药品是采取国家级和省级两级监管模式,国家药监机构负责重大变更的审评审批,省级监管机构负责中等变更的备案审查和包含微小变更在内的年度报告管理,而各个省级监管机构之间也存在着一定差异,审查尺度相对难于统一。

由于监管机构组织形式的不同,EMA和FDA采取的监管策略虽然可以借鉴,但并不完全适用于我国,特别是不适用于省级药品监管机构。另外,我国之前对药品上市后变更按照事项管理,特别是涉及药品处方及工艺的变更都是国家审评审批的变更事项,省级监管机构相关的审评经验较少。所以对于药品上市后变更备案管理这项全新的管理监管工作,省级监管机构需要结合各省的实际情况,制定出适合本省的药品上市后变更监管策略、细化有关备案审查要求和制定具体工作程序,从而更加有效地对药品上市后变更备案进行管理,贯彻和落实《药品管理法》《药品注册管理办法》《药品上市后变更管理办法(试行)》^[12]的法律精神和具体要求。

3 省级药监机构实施药品变更监管的策略

结合法律法规要求、省级药监机构的职责和药品上市后变更的实际情况分析,笔者对于省级监管机构如何进行药品上市后变更监管进行了一些思考,认为应主要在以下4个方面开展工作:

3.1 建立和完善变更管理机制

省级药品监管机构需完善内外部变更管理机制。虽然多省市已公布变更沟通交流及备案的流程和要求,但目前开展的沟通和备案实例还比较少,后续还需要进一步完善相应的工作流程。特别是注册管理事项变更和生产监管事项同时变更的联动机制,持有人多点委托生产品种的变更监管机制、对于持有人和委托生产企业位于不同省(市)时各省级机构间的合作机制等。

建立综合评议和专家咨询相结合的方式,解决疑难问题。虽然FDA、EMA和我国都出台了多个关于药品上市后变更的指导原则^[13-15],但由于产品的特异性、变更的多样性,以及关联变更的叠加影响,实际发生的变更情况往往都比较复杂,所以变更的风险评估、研究验证、变更级别的确定一直是业界和监管方共同的难点。通过综合评议和专家咨询对相关科学问题深入探讨,充分识别变更存在的

风险和影响,从而对变更进行科学评价。通过引入社会力量,形成共同判断,达到社会共治。

建立完善的事中事后监管机制。变更备案不属于许可事项,企业提交备案资料后即完成备案。省级监管机构在审查中如何能有效地识别变更的风险,从而进行有效的控制,需要加强药品上市后变更的事中事后监管。如变更备案审查中,对发现的分类不当或研究验证不足的处理工作机制;必要时启动药品变更的检查和检验工作机制等;在日常监管或其他药品检查中,对企业变更的监督检查工作机制等。

省级监管机构需要建立品种变更风险档案,对品种的变更历史情况进行管理,及时、全面掌握审批类、备案类及年报类的变更信息,实现变更信息的汇聚、互联和共享,确保监管的有效性。这样在变更审查时就可以全面评估其变更风险,防范变更累加及叠加效应对药品安全、有效和质量可控的影响,从而实现药品全生命周期的监管。

3.2 加强审评核查能力建设

鉴于省级药品监管机构以往对于药品上市后变更技术审评的经验比较少,特别是对于处方、工艺、注册标准等以往属于国家事权的变更,以及上述分析的强烈变更备案需求和普遍低判的实际情况,省级监管机构应全面系统加强监管人员的审评核查专业能力建设,以便能更好地评价变更潜在的风险,开展企业提交研究的验证工作,进而鼓励持有人持续提高药品质量,促进行业高质量发展。笔者认为除了基本的药学专业知识外,还应在以下3个方面特别加强。

一是加强新的专业技术能力建设,新的专业技术应包括新的制药技术和新的药品评价技术。在科学技术高速发展的今天,无论是药物的生产技术还是评价技术都在不断地推陈出新,只有审评人员充分了解行业发展趋势,更好地运用新技术、新方法、新标准、新科技成果,才能更科学地评价变更,也能激励企业更好地实施药品上市后变更管理,持续提高药品质量,提升药品安全性、有效性和质量可控性。

二是加强变更相关监管科学研究的能力,对于指导原则中未明确的变更和特殊剂型药物的变更,省级监管机构应开展相关研究,充分了解产品特性、变更的潜在风险和防控要点,建立科学的评

价原则。如果能形成相应的地方指南或标准等,也能更好地引导企业开展相关的变更研究验证工作。

三是加强国际沟通交流,汲取国际先进的药品上市后变更管理理念,对标国际先进的监管理念和审评标准,如ICHQ12等,不仅能更好地促进我国已进军国际市场的企业国际化变更的顺利实施,也有利于未来我国药品持有人的全球化发展,更有利于其参与国际市场上的竞争。

除专业能力外,还应提升监管人员的沟通交流等能力,以满足《药品上市后变更管理办法(试行)》中对省级药品监管机构提出的沟通交流要求。

3.3 促进落实持有人主体责任

《药品管理法》中明确我国对药品实施上市许可持有人制度。上市许可持有人依法对药品研制生产、经营使用全过程中药品的安全性、有效性、质量可控性负责。省级药品监管机构应在对持有人属地化监管的过程中贯彻和落实法律精神,药品上市后变更的监管是促进和落实持有人主体责任重要途径之一。

首先,应加强对持有人的宣传教育,通过会议报告、培训、沟通交流等,向持有人宣传药品上市后变更的法律法规要求和省级监管机构的具体备案管理要求和工作流程,让持有人在充分理解后,进一步明确其变更的主体责任。

其次,推动行业共识的形成,对于指导原则中未明确的,相同或类似品种中普遍存在的变更情况,推动行业共同开展相关探索和研究,形成相关的行业标准和共识,从而提高行业的自律。

最后,利用品种变更风险档案信息,对药品上市后变更进行风险预警,对于存在较大风险隐患的情况,采取必要的防范措施,如风险提醒、启动检查检验或必要时采取强制措施,促使持有人履行其主体责任。

4 结语

新形势下,对于药品上市后变更,省级药品监管机构需要建立和完善相应的管理机制,在防好风险,守牢底线的同时,构建更加科学、高效、权威、现代的监管体系,促进药品安全保障水平持续提升,形成更加有利于医药产业高质量发展的监管生态和环境,从而使人民群众对药品质量和安全更加放心、更加满意。省级药品监管机构是药品上市

后变更监管的重要监管主体,开展好相关工作是法律法规的要求,也是医药行业高质量发展的需求,更是满足人民美好生活需要的要求。

参考文献:

- [1] 杨建红. 已上市化学药品药学变更研究的基本技术考虑[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(19): 2240-2255.
- [2] ICH. Q10 Guidance on Pharmaceutical Quality System[EB/OL]. (2008-06-04) [2021-04-23]. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q10%20Guideline.pdf>.
- [3] ICH. Q12 Guidance on Technical and Regulatory Considerations For Pharmaceutical Product Lifecycle Management[EB/OL]. (2019-11-20) [2021-04-23]. https://database.ich.org/sites/default/files/Q12_Guideline_Step4_2019_1119.pdf.
- [4] USA. 21 USC 365a: Manufacturing Changes[S/OL]. (2020-02-27) [2021-03-01]. <https://uscode.house.gov/view.xhtml?req=granuleid:USC-prelim-title21-section356a&num=0&edition=prelim>.
- [5] USA. CFR Sec 314.70 Supplements and Other Changes to an Approved NDA[S/OL]. (2021-05-21) [2021-05-25]. https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=b2346fa7b966e8b06b593e8c3ea9ea3a&mc=true&node=pt21.5.314&rgn=div5#se21.5.314_170.
- [6] EMA. Commission Regulation (EC) No 1234/2008[S/OL]. (2008-12-12) [2021-05-25]. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2008_1234/reg_2008_1234_en.pdf.
- [7] EMA. Guidelines on the Details of the Various Categories of Variations, on the Operation of the Procedures Laid Down in Chapters II, II a, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 Concerning the Examination of Variations to the Terms of Marketing Authorisations for Medicinal Products for Human Use and Veterinary Medicinal Products and on the Documentation to be Submitted Pursuant to Those Procedures[S/OL]. (2013-08-02) [2021-05-25]. <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2013:223:FULL:EN:PDF>.
- [8] FDA. Guidance for Industry Changes to an Approved NDA or ANDA[S/OL]. (2004-04) [2021-05-25]. <https://www.fda.gov/media/71846/download>.

- [9] 中华人民共和国主席令第三十一号《中华人民共和国药品管理法》[S]. 2019.
- [10] 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.
- [11] 国家食品药品监督管理总局. 国家市场监督管理总局令第28号《药品注册管理办法》[S]. 2007.
- [12] 国家药品监督管理局. 关于发布《药品上市后变更管理办法（试行）》的公告[S]. 2021.
- [13] 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）[S]. 2021.
- [14] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于发布《已上市化学药品和生物制品临床变更技术指导原则》的通告（2021年第16号）[S]. 2021.
- [15] 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）[S]. 2021.

（收稿日期 2021年5月7日 编辑 肖妍）