

· 监督管理 ·

2020-2023年进口化学药品注册检验工作情况分析及思考

丁晓丽, 王雪蕾, 魏京京, 谭丽媛, 姚尚辰, 王岩*, 孙会敏* (中国食品药品检定研究院, 国家药品监督管理局化学药品质量研究与评价重点实验室, 北京 102629)

摘要 目的: 为进一步提高进口化学药品注册检验的工作效率及工作质量提供参考。方法: 对2020-2023年药品注册检验工作程序的发展变化、进口化学药品注册检验的工作概况及存在问题等多个方面进行总结分析。结果: 随着注册检验工作程序的修订完善, 进口化学药品注册检验申报数量呈明显上升趋势, 检验技术难度也逐步增加, 同时存在申报单位的资料、样品等准备不充分, 信息化建设不足等问题。结论: 通过总结分析, 探讨进口化学药品注册检验工作面临的问题及挑战, 建议加强口岸药品检验机构的能力建设及信息化建设, 加强申报人员的指导培训工作等, 为进一步提高进口化学药品注册检验的工作效率及工作质量提供参考。

关键词: 进口化学药品; 注册检验; 工作程序变化; 问题及挑战; 总结分析

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2024)07-0731-007

doi:10.16153/j.1002-7777.2024.07.001

Analysis and Reflection on the Situation of Registration and Inspection of Imported Chemical Drugs from 2020 to 2023

Ding Xiaoli, Wang Xuelei, Wei Jingjing, Tan Liyuan, Yao Shangchen, Wang Yan*, Sun Huimin* (National Institutes for Food and Drug Control, NMPA Key Laboratory for Quality Research and Evaluation of Chemical Drugs, Beijing 102629, China)

Abstract Objective: To provide suggestions for efficiency and quality of imported chemical drugs registration and inspection. **Methods:** The changes of work procedure, general situation and existing problems of imported drugs registration and inspection from 2020 to 2023 were summarized and analyzed. **Results:** With the revision of the drugs registration and inspection procedure, the quantity and difficulty of the registration and inspection have increased significantly. At the same time, it exists problems such as the insufficient preparation of the information and samples, and the insufficient information construction. **Conclusion:** Through summary and analysis, problems and challenges of imported chemical drugs registration and inspection were discussed, suggestions were put forward, such as strengthening the capacity building and information construction of the port drugs inspection institutes, strengthening the guidance and training of applicants, etc., to provide references for further improvement

作者简介: 丁晓丽 Tel: (010) 53851460; E-mail: dingxl1234@163.com

通信作者: 王岩 Tel: (010) 53851641; E-mail: rock@nifdc.org.cn

孙会敏 Tel: (010) 53852506; E-mail: sunhm@126.com

of imported drugs registration and inspection.

Keywords: imported drug; registration and inspection; change of work procedure; problem and challenge; summary and analysis

进口化学药品注册检验工作是指由中国食品药品检定研究院(以下简称中检院)组织口岸药品检验机构开展的进口化学药品注册检验工作,包括样品检验和标准复核,其中样品检验为按照申请人申报或者国家药品监督管理局药品审评中心(以下简称药品审评中心)核定的药品质量标准对样品进行的实验室检验;标准复核为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^[1]。注册检验工作是药品审评审批的重要环节之一。

注册检验涉及的法律、法规及指导原则主要包括《药品管理法》《药品管理法实施条例》《药品注册管理办法》及《药品注册检验工作程序和技术要求规范(试行)》等^[2]。近年来随着药品审评审批制度改革的不断深入推进,为进一步优化审评审批流程,新的法律法规及工作规范相继进行修订完善,其中2020年1月22日国家市场监督管理总局令第27号公布了新修订的《药品注册管理办法》(以下简称《注册办法》)^[3],并于2020年7月1日开始实施。根据新修订的《注册办法》,中检院于2020年7月1日发布实施《药品注册检验工作程序和技术要求规范(试行)》(以下简称《工作规范》)^[4]。新修订的《注册办法》及《工作规范》实施后,药品注册检验工作的程序及要求也在不断发展与完善。

本文针对2020年以来药品注册检验工作程序尤其是进口化学药品注册检验工作程序的变化进行梳理,对2020-2023年进口化学药品注册检验的工作概况及存在问题进行总结及分析,探讨该工作目前面临的问题及挑战,提出针对性建议,为进一步提高进口化学药品注册检验的工作效率提供参考。

1 2020年以来进口药品注册检验工作程序的修订完善情况

1.1 注册检验工作与药品审评工作由“串联”模式调整为“并联”模式

新修订的《注册办法》进一步构建完善了审评审批框架体系,优化了审评审批工作流程。为

做好药品注册受理、审评、核查和检验各环节的衔接,将原来的审评、核查和检验由“串联”模式调整为“并联”模式。药品注册检验工作程序的变化主要有两点:一是注册检验工作基本可以与审评、核查工作同步开展;二是允许申请人在药品上市许可注册申请受理前启动药品注册检验,即前置注册检验工作。目前前置注册检验的适用范围为药品上市许可申请阶段^[5],国家药品监督管理局(以下简称国家药监局)也在积极推动药品上市后变更的前置服务的开展,根据《国家药监局关于印发优化药品补充申请审评审批程序改革试点工作方案的通知》^[6],为优化药品补充申请审评审批程序,省级药品监管部门将为药品上市后变更研究提供前置服务。进口化学药品的前置注册检验工作,按照新修订的《注册办法》第五十三条,同样由中检院组织口岸药品检验机构实施。药品注册程序的调整是优化药品注册审评审批流程的一项重要举措,在一定程度上使得药品审评审批的总时限更具可预期性^[7]。

1.2 注册检验工作时限的调整

新修订的《注册办法》第九十四条,对药品注册的受理、审评、核查、检验、审批等工作均规定了最长工作时限,优先审评审批按相关规定执行。《工作规范》也相应对药品注册检验工作进行了时限设置,规定了注册检验工作时限的计时起点及计时终点。对于进口药品注册检验工作而言,检验时限变化主要有两点:一是新增资料审查环节。在注册检验工作开展之前,中检院及口岸药品检验机构对申请人提交的注册检验用资料进行同步审核,避免因样品量不足、缺少试剂耗材、申报资料不完整等原因导致注册检验无法正常进行,这是保证注册检验时限要求的有效手段,审查环节工作时限为5个工作日;二是对临床急需境外已上市的罕见病用药的注册检验工作时限进行了调整。罕见病是一类发病率极低、患病人数少的疾病,具有以遗传为主、病情严重、诊治困难等特点^[8],基于罕见病的特殊性,为保证罕见病人群的用药需求,《注册办法》规定临床急需境外已上市的罕见病药品的审评时限为70个工作日,对于注册检验而言,中检

院也是做到第一时间受理、第一时间安排检验并挂牌督办，第一时间发出报告。时间节点的明确及时限设置的细化，有利于加快具有临床价值药品的审评审批速度，促进临床急需药物的早日上市。

1.3 标准复核工作程序由“起草注册标准”调整为“对申报质量标准提出修订意见”

《工作规范》制定了药品注册检验的具体工作规范和要求。对于标准复核工作，药品检验机构应参照《中华人民共和国药典》（以下简称《中国药典》）等国内同品种药品质量标准、世界卫生组织（World Health Organization, WHO）、人用药品技术要求国际协调理事会（The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）等国际机构的有关技术要求和技术指南等，参考国外药典标准，结合药学研究数据及样品检验结果，对申请人申报的药品质量标准中检验项目及其标准设置的科学性和合理性、检验方法的适用性和可行性进行评估^[4]，即药品检验机构不再对申请人提交的申报质量标准进行修改，起草注册标准，而是仅对申报质量标准进行复核，并提出修订意见。申请人应加强主体责任意识，改变依赖药品检验机构修订完善质量标准的理念。

1.4 申报资料由纸质版形式调整为电子形式

根据《国家药监局关于实施药品注册申请电子申报的公告》^[9]，自2023年1月1日起，申请人提交给国家药监局审评审批的药品注册申请以及审评过程中补充资料等，调整为电子形式提交申报资料，申请人无需提交纸质申报资料。进口化学药品注册检验也相应进行了调整，自2023年1月起，申请人无需向口岸药品检验机构提交纸质申报资料，各口岸药品检验机构基于申请人在进口药品网络信息平台提交的电子申报资料开展注册检验工作，注册检验工作完成后形成的标准复核意见及检验报告书以电子形式发送至申请人。

1.5 进口化学药品注册检验专家审核工作程序的发展与完善

口岸药品检验机构完成进口化学药品注册检验工作后形成的标准复核意见（草案）、检验报告书（底稿），需经专家审核后提出修改意见，口岸药品检验机构按照审核意见进行修改确认，将修改后的标准复核意见及检验报告书，于进口药品网

络信息平台上，中检院形成最终的注册检验报告后按要求发送至药品审评中心及申请人^[4]。2019年4月至2020年1月，专家审核工作程序实行专家会审制度，2020年2月至2021年12月，因新冠肺炎疫情影响，专家审核工作程序调整为专家线上会审制度，但专家会审制度及专家线上会审制度均为每月集中开展，部分品种等待专家审核的时间较长，为适应药品审评审批工作的需要，自2022年1月起，按照中检院关于调整进口化学药品专家审核工作的通知要求，专家审核工作程序调整为即审机制，即各口岸药品检验机构完成注册检验工作后，即时将注册检验标准复核意见（草案）、检验报告书（底稿）电子版于进口药品网络信息平台上，中检院收到后即时推送审核任务给专家，即到即审。

“即到即审”制度避免了部分品种等待专家审核时间较长的问题，大大提高了专家审核流程的效率。

2 2020-2023年进口化学药品注册检验相关情况

随着新修订的《注册办法》的实施，为药品注册管理注入了新理念、新思路和新方法，为产业发展注入了新活力，药物研发创新动力十足^[10]，进口化学药品注册检验申报数量从2019年的235件发展到2023年的974件（以受理号计，下同），申报数量增长至4倍（见图1）；药品技术审评与注册检验由“串联”模式调整为“并联”模式后，前置注册检验申报数量逐年增加，从2020年的4件发展到2023年的54件（见图2）；根据《工作规范》的要求，口岸药品检验机构仅对企业申报的质量标准提出修订意见，当申报质量标准存在设定项目不科学、检验方法不可行、质控指标不合理等情形时，检验报告会存在无法出具检验结论或不符合规定结论的情况，药品审评机构经评估后要求企业进行补充完善，并对修订后的项目进行部分复核，这就导致二次注册检验的申请数量也明显增多，从2020年的108件发展到2023年的303件（见图3）；新修订的《注册办法》第十四条规定：“国家药品监督管理局建立化学原料药、辅料及直接接触药品的包装材料和容器关联审评审批制度，在审批药品制剂时，对化学原料药一并审评审批”，因此化学原料药的申报数量也呈明显上升趋势，从2020年的144件发展到2023年的462件（见图4）。在优先审评审批程序方面，新修订《注册办法》主要调整了优

先审评的适用范围, 突出对具有临床价值药物的鼓励^[11], 同步申报、首仿药等不再纳入优先审评程序, 门槛提高使纳入优先审评的注册申请数量整体明显下降^[12], 2020-2023年进口化学药品优先审评

注册检验申报数量大致维持在每年40件左右(见图5)。另外, 2020-2023年全国口岸药品检验机构共26个, 各个口岸药品检验机构承担的进口化学药品注册检验品种数量(以受理号计)情况见图6。

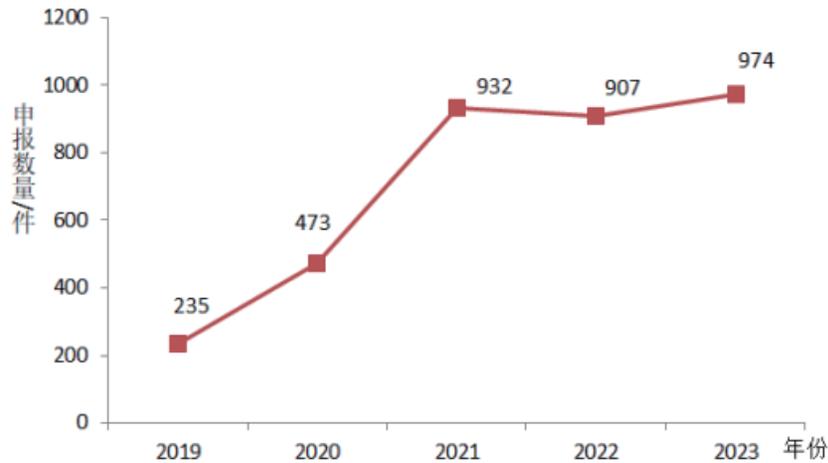


图1 2019-2023年进口化学药品注册检验申报情况

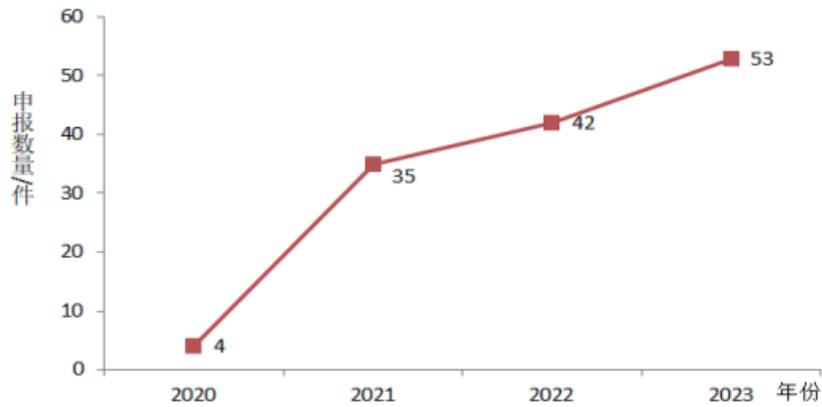


图2 2020-2023年进口化学药品前置注册检验申报情况

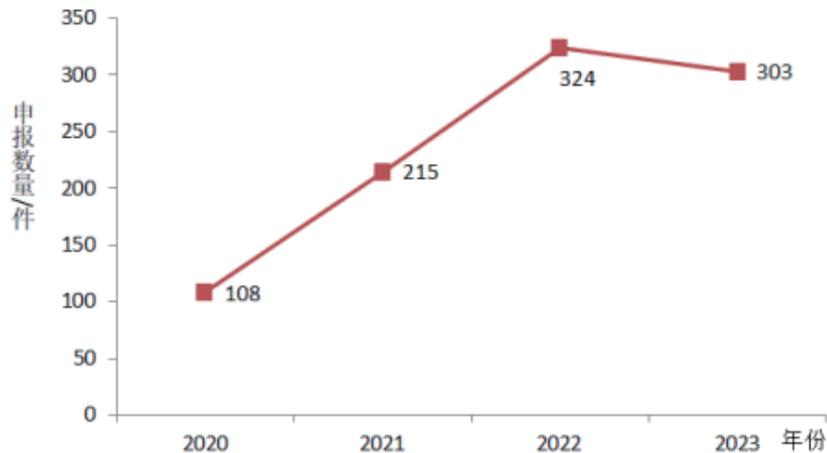


图3 2020-2023年进口化学药品二次注册检验申报情况

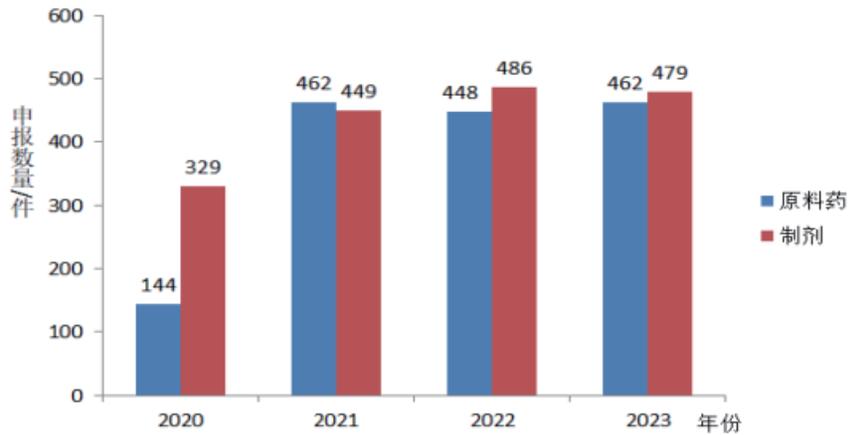


图 4 2020-2023 年进口化学药品原料药及制剂注册检验申报情况

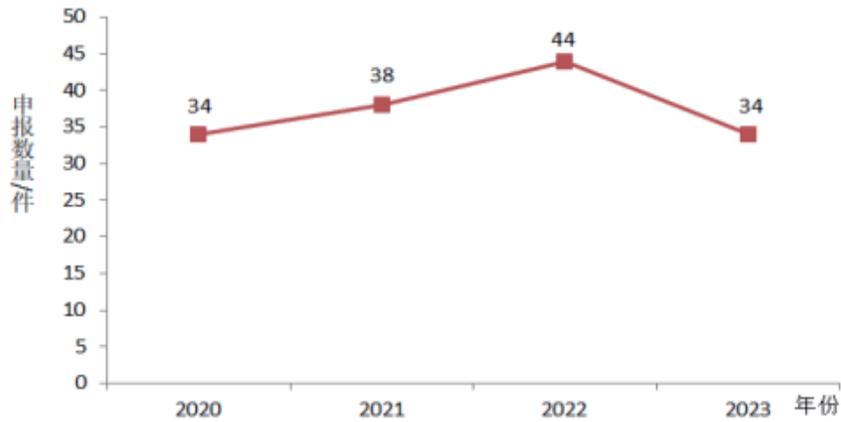


图 5 2020-2023 年进口化学药品优先审评注册检验申报情况

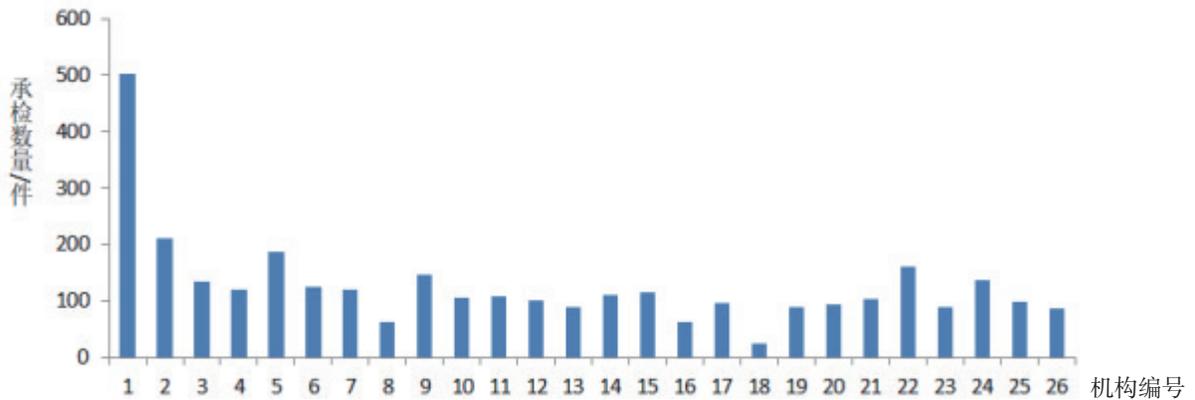


图 6 2020-2023 年口岸药品检验机构承检进口化学药品注册检验数量情况

3 进口化学药品注册检验工作面临的问题及挑战

3.1 注册检验申报数量增长及检验技术难度增大带来的挑战

新修订的《注册办法》立足我国国情与医药产业发展现状，确定了新理念和新要求，鼓励医药

产业创新，促进医药产业高质量发展^[13]，在新政策的引领下，进口化学药品注册检验申报数量急速增长，前置注册检验及化学原料药注册检验的申报数量也呈明显上升趋势。随着新兴治疗领域发展，孤儿药、小分子抗肿瘤药物的研发进程加快，同时随着检验检测技术的进步，越来越多的新方法、新工

具被应用于药品质量的控制,部分品种涉及使用专属仪器设备、专属耗材等,检验方法新、技术难度高、操作流程复杂,使得复核检验技术难度逐渐增加。部分口岸药品检验机构从人员、场地及设备等方面并未得到相应的提升,因此,进口化学药品注册检验工作从检验任务数量及检验技术难度等各个方面都给口岸药品检验机构带来了极大的挑战。

3.2 申报资料、送检样品及专用仪器设备等准备不充分带来的问题

进口药品注册检验的申报大多由国内代理机构报送,部分代理机构的注册人员对政策法规及工作程序理解不透彻不到位,或者部分注册人员的专业水平不强,导致注册检验申报过程中存在诸多问题,比较普遍的问题包括(1)申报资料规范性差,申报资料不完整。例如提交资料缺少申请人签章、复核要求不明确等,缺少监管部门出具的进口通关凭证、检验通知单或补充资料通知等行政文件,药品通用技术文件缺少方法学验证资料等;

(2)申报资料的一致性问题。例如质量标准与方法学验证资料参考标准不一致、质量标准设置项目与药品检验报告书设置项目不一致等;(3)样品及标准品不满足注册检验《工作规范》的要求。例如实际送检样品的规格、产地、包装材料等与境外生产药品注册申请表的申报信息不一致,样品、标准品的剩余效期及送检数量不满足注册检验的要求等^[14];(4)专属仪器设备及专属耗材等准备不充分。针对这些问题,口岸药品检验机构与注册人员需反复沟通确认,导致注册检验时限不可控,检验报告也因此存在无法出具检验结论或不符合规定结论的情况,导致二次注册检验的申请数量明显增多,给注册检验工作的顺利开展带来了重重困难。

3.3 信息化建设有待提高

《工作规范》明确了药品检验机构与药品审评中心要通过“数据共享平台”进行信息沟通。但是目前进口药品注册检验工作中,数据共享平台并未真正启用,申请人在药品审评中心进行上市申请或补充申请受理时以及在中检院申请注册检验受理时分别需要在不同的网络信息平台重复提交资料,一是造成申请人重复提交资料的麻烦,申报信息的安全性难以保证;二是出现很多申请人在药品审评中心及进口药品网络信息平台提交资料不一致的问题,不利于最终核定标准;三是关于样品与资料的

接收审核情况、注册检验的时限变动如终止注册检验等情况,药品审评中心与中检院、口岸药品检验机构及申请人之间不能及时做到信息共享,容易造成注册检验资源的浪费等问题,因此信息化建设亟待健全及完善。

4 讨论与建议

4.1 加强口岸药品检验机构的能力建设

随着进口药品注册检验任务量的增加,检验检测技术的进步及检验技术难度的增大,口岸药品检验机构需加强能力建设,包括加强配套设施设备的投入,为进口药品注册检验工作提供仪器硬件支撑;加强人员培训,加强对国内外药典的通用技术方法、指导原则、相关法规的宣贯培训,积极参加国内外实验室能力验证计划,提高技术人员的检验检测能力及专业素质;根据优化药品补充申请审评审批程序的改革,参加试点的省级药品监管部门需加强审评能力建设,服务生物医药产业高质量发展,口岸药品检验机构也需相应提高能力建设,为辖区内药品重大变更提供前置指导及检验等服务,为加快药品审评审批提供技术支撑。总之,口岸药品检验机构将围绕“讲政治、强监管、保安全、促发展、惠民生”的工作思路,全面提升药品检验能力及监管能力。

4.2 加强对注册人员的指导培训工作

随着药品审评审批制度改革的推进,进口化学药品注册检验工作程序及工作要求也在不断地发展与变化。面对目前注册人员在提交申报资料、送检样品和对照品以及专属仪器设备和耗材准备等方面存在的诸多问题,建议申报机构加强对注册人员的指导和培训,及时学习并掌握注册检验工作的相关法规及工作程序,加强沟通,熟悉注册检验工作的相关流程,并严格按照法规及工作程序的要求充分准备申报资料、样品及专属仪器设备和耗材等,提高注册检验的工作效率。

4.3 加强信息化建设工作

伴随着信息化技术的发展,为提高药品审评审批的工作效率及工作质量,建议国家药监局加强服务平台的建设,推动建立功能完善的一体化、一站式服务平台,简化申请人的申报程序,实现药品审评中心、中检院及口岸药品检验机构之间的数据共享,保证数据的连贯性、一致性及保密性^[15]。药品监管信息化建设是国家政务信息化建设的重要组

成部分,通过加强信息化建设,助力实现药品监管的科学化及现代化,推动药品产业高质量发展。

药品安全事关人民身体健康和生命安全,国家把保障人民健康放在优先发展的战略位置。本文总结了近年来进口药品注册检验工作的法规变化、面临的问题及挑战,在以人民健康为中心的思想指导下,进口药品注册检验工作要充分发挥口岸药品检验机构的作用,不断完善科学、高效、权威的药品监管体系;优化注册检验工作程序,加强信息化建设,提高注册检验工作效率及工作质量,为医药产业高质量发展做出贡献,认真落实药品安全“四个最严”的要求,将质量差的药品拒于国门之外,充分保障人民用药安全。

参考文献:

- [1] 王岩,马双成,王雅雯.简述我国进口药品中注册检验工作的历史、现状及展望[J].中国药事,2009,23(8):770-773.
- [2] 高志峰,朱炯.进口药品注册检验的流程管理研究[J].新药述评与论坛,2019,28(6):656-660.
- [3] 国家药品监督管理局.药品注册管理办法[S].2020.
- [4] 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)[2024-01-26].<https://www.nifdc.org.cn//nifdc/xxgk/ggtzh/tongzhi/20230423084126561760.html>.
- [5] 蒯娟,乔利涛,李源,等.现阶段药品注册检验启动工作要求及面临的挑战[J].中国药事,2023,3(37):245-249.
- [6] 国家药品监督管理局.国家药监局关于印发优化药品补充申请审评审批程序改革试点工作方案的通知(2024年第10号)[EB/OL].(2024-02-07)[2024-03-26].<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20240207173908137.html>.
- [7] 王婧璨,张晓东,温宝书.新版《药品注册管理办法》修订内容研究与思考[J].新药注册与审评技术,2021,30(7):590-595.
- [8] 罗辉,张潞潞,王琦.中西医结合提升我国罕见病防治水平和贡献度[J].中国中西医结合杂志,2024.<https://link.cnki.net/urlid/11.2787.R.20240119.1041.002>.
- [9] 国家药品监督管理局.关于发布国家药监局关于实施药品注册申请电子申报的公告(2022年第110号)[EB/OL].(2022-11-30)[2024-01-26].<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtg/20221130190751164.html>.
- [10] 王平,杨胜,张建武.2020年版《药品注册管理办法》的新理念、新内容、新要求及实施进展[J].中国食品药品监管,2021(6):8-16.
- [11] 王婧璨,温宝书.从新版《药品注册管理办法》看我国药品优先审评审批制度的变化[J].中国药学杂志,2020,55(24):2074-2077.
- [12] 王淑芳,田丽娟.《药品注册管理办法》(2020)实施前后纳入优先审评程序的药品注册情况分析[J].中国新药杂志,2024,33(1):18-22.
- [13] 中华人民共和国中央人民政府.中共中央办公厅 国务院办公厅印发《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》[EB/OL].(2017-10-08)[2024-01-26].https://www.gov.cn/zhengce/2017-10/08/content_5230105.htm.
- [14] 高志峰,林兰.进口药品注册检验申请的审核要点研究[J].新药述评与论坛,2018,27(8):853-856.
- [15] 王岩,孙磊.简述我所进口药品注册检验的电子化管理[J].中国药事,2007,21(12):966-967.

(收稿日期 2024年4月8日 编辑 李亚徽)