

山东省化学药品再注册审查现状的分析和思考

侯瑾, 董爱梅, 李德宝, 肖连立, 杨帆, 徐晓娟, 刘军田, 武海军* (山东省食品药品审评查验中心, 济南 250014)

摘要 目的: 通过分析山东省药品再注册工作中存在的问题提出相关建议, 为促进药品再注册工作科学规范、提高药品再注册工作审查审批效率提供技术参考。方法: 基于我国现行药品再注册等法律法规、山东省50家化学药品生产企业调研情况及近几年山东省药品再注册情况, 对山东省化学药品(制剂和原料药)再注册技术审查情况进行探讨分析。结果与结论: 山东省药品再注册工作中主要存在与上市药品再评价衔接不紧密、药品批准的工艺等无法溯源、批准文号集中到期申报等问题, 建议通过统一技术审查标准、深化附条件批准上市药品管理、优化再注册周期管理、强化企业主体责任等措施更好地发挥药品再注册工作上市后监管作用。

关键词: 化学药品; 药品再注册; 技术审查; 问题; 建议

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2024)08-0882-009

doi:10.16153/j.1002-7777.20230939

Analysis and Thoughts on the Technical Review of Chemical Drug Re-registration in Shandong Province

Hou Jin, Dong Aimei, Li Debao, Xiao Lianli, Yang Fan, Xu Xiaojuan, Liu Juntian, Wu Haijun* (Shandong Center For Food and Drug Evaluation & Inspection, Jinan 250014, China)

Abstract Objective: To analyze the problems existing in the drug re-registration work in Shandong Province and put forward relevant suggestions, so as to provide technical reference for promoting the scientific standardization of drug re-registration work and improving the review and approval efficiency of drug re-registration work. **Methods:** Based on the current laws and regulations of drug re-registration in China, the investigation of 50 chemical manufacturers in Shandong Province and the situation of drug re-registration in Shandong Province in recent years, the technical review of chemical drugs (preparations and raw materials) re-registration in Shandong Province was discussed and analyzed. **Results and Conclusion:** In the drug re-registration works in Shandong Province, there were mainly problems such as the lack of close connection with the reevaluation of listed drugs, the untraceable process of drug approval, and the centralized deadline declaration of approval document number. It is suggested that measures such as unifying technical review standards, deepening the management of conditional approval of listed drugs, optimizing the management of re-registration cycle, and strengthening the main responsibility of enterprises can better play the role of post-listing supervision of drug re-registration.

Keywords: chemical drug; drug re-registration; technical review; problems; suggestions

药品再注册,是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,其目的在于对药品上市后的安全性、有效性和质量可控性进行的延续审查和系统评价,用以淘汰不具备生产条件、质量不能保证、安全风险较大的品种。本文基于我国现行药品再注册等法律法规、企业调研情况及数据统计分析,对山东省化学药品(制剂和原料药)再注册技术审查情况进行探讨,并结合存在问题提出相关建议,为进一步促进药品再注册工作科学规范、提高药品再注册工作审查审批效率、充分发挥其在药品上市后监管中的作用提供技术参考。

1 我国药品再注册管理法律体系背景

2002年10月,国家药品监督管理局(以下简称国家局)发布的《药品注册管理办法(试行)》(2002年10月30日局令第35号)^[1]中规定药品批准文号有效期为5年;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;药品再注册申请由取得药品批准文号的药品生产企业向省、自治区、直辖市药品监督管理局提出,按照规定填写《药品再注册申请表》,并提供有关申报资料。为做好药品再注册工作,国家局于2009年发布《关于做好药品再注册审查审批工作的通知》(国食药监注[2009]387号)^[2],明确了药品再注册审查要点,要求结合批准文号清查及生产工艺和处方核查结果进行药品再注册审查工作,自此药品再注册审查审批工作全面启动。各省级药品监

督管理局(以下简称省局)根据该审查要点及2007年版《药品注册管理办法》(2007年7月10日局令第28号)附件5^[3]中规定的境内生产药品再注册需要提供的材料及要求对药品再注册申报资料开展药品再注册的受理审查审批工作。

2020年,新版《药品注册管理办法》(2020年1月22日局令27号)^[4]实施,其中再次明确境内药品再注册的审批权限在省局,并修订了不予再注册的情形,但缺少与之配套的审查标准。2020年12月,国家局发布了《药品再注册申报资料要求》(征求意见稿)^[5],其中提出了药品再注册申报资料内容及格式的新要求,但截至目前尚未正式发布。因此,目前药品再注册仍按照2007年版《药品注册管理办法》(2007年7月10日局令第28号)附件5^[3]中相关规定对境内生产药品再注册申报资料进行审查审批。

2 山东省药品再注册审查现状

山东省药品再注册工作由省局注册处及山东省食品药品审评查验中心(以下简称省审评中心)按职能分工开展受理、技术审查、审批工作,其中,省审评中心自2016年承接山东省药品再注册受理、审查工作。到目前为止,山东省已启动了3轮药品再注册审查审批工作。

2.1 近几年山东省药品再注册申请受理、审批情况

2020-2022年,全国及山东省药品再注册审批情况见表1^[6-8]。

表1 2020-2022年药品再注册申请的审批情况

| 年份 | 批准数量 | |
|-------|----------------|--------------|
| | 全国 | 山东省 |
| 2020年 | 93667(化药58745) | 6743(化药4710) |
| 2021年 | 11380(化药5030) | 652(化药592) |
| 2022年 | 7053(化药5432) | 277(化药248) |

2.2 山东省化学药品(包括制剂、原料药)持有人/药品生产企业再注册调研情况

2.2.1 调研方法

2023年5月,省审评中心以电子邮件的形式向近几年申报药品再注册数量较多的持有人/药品生

产企业发放调研问卷,采用匿名方式填报。调研问卷内容主要包括企业批准文号基本情况、化学药品(包括制剂、原料药)再注册填报情况、批准证明文件审批结论相关要求完成情况、申报过程中遇到的问题以及对药品再注册工作的意见建议等。共

发出50份问卷, 收回有效问卷50份。

2.2.2 调研结果及分析

2.2.2.1 企业性质、生产、人员情况

本次调研主要针对省内化学药品(包括制剂、原料药)持有人/药品生产企业。生产情况方面, 只生产化药制剂的企业(21个)占比42%, 生产制剂和原料药的企业(25个)占比50%, 只生产原料药的企业(4个)占比8%。企业配备的再注册相关人员方面, 5人以下占比88%; 5~10人占比6%; 10人以上占比6%。

2.2.2.2 企业品种及生产情况

调研的企业中, 制剂批准文号数量大于100个占比20%, 50~100个占比18%, 10~50个占比36%, 小于10个占比26%; 原料药有批准文号数量大于50个占比2%, 10~50个占比26%, 小于10个占比72%, 其中近5年未申报再注册的数量小于5个占比86%, 大部分原料药目前仍继续进行再注册; 原料药仅有登记号、无批准文号数量小于5个占比70%, 大部分原料药均为批准文号转登记。企业常年未生产的品种占该企业现有批准文号的比例集中在10%~50%, 但66%的企业会对常年未生产品种也进行药品再注册申报。

2.2.2.3 化学药品(包括制剂、原料药)再注册填报情况

原辅包来源: 在调研的企业中, 认为需要在申请表中填写原辅包全部来源占比64%, 包括已批准的、历史沿用的、微小变更的; 认为涉及内容较多, 仅选择近期使用的填写即可, 且部分微小变更无相关批准证明性文件, 填写后无法提供依据, 故不需要在申请表中填写原辅包全部来源占比24%; 还有部分企业认为长期不生产的品种无需填写, 或与上一次再注册填写内容保持一致。5年内临床使用情况及不良反应情况申报资料, 认为本次再注册时提交最近一次向山东省药品不良反应监测中心(以下简称省不良反应中心)提交的药品临床使用情况及不良反应情况总结的企业占比26%; 企业认为仅提供最近一次省不良反应中心关于该品种药品定期安全性更新报告回执即可, 无需提供其他资料的企业占比4%; 认为应提交上一次再注册批件批准之日起至本次再注册申报时间期间的药品临床使用情况及不良反应情况总结占比70%。

包装规格: 在调研的企业中, 认为若本次再

注册与上一轮再注册填报情况不一致, 企业认为属于备案类变更的, 提供批准的证明性文件, 如备案公示截图; 该品种其他变更事项中关联审评审批涉及包装规格的, 提供相应申请变更时提交的相关申报资料; 企业自行增加包装规格的, 属于微小变更, 提供情况说明/年度报告及每个包装规格的说明书/标签实样即可。同时, 48%的企业存在不同包装规格间使用不同商标的情形, 企业认为添加商标为企业自主申请授权并承担相应风险, 且再注册批件中无商标相关信息, 不影响药品再注册。

处方工艺: 在调研的企业中, 50家企业均表示会对本次处方工艺与上一次再注册时提交申报资料的一致性进行核对, 核对中发现不一致情形时, 说明变更情况并提供相关佐证资料占比60%; 无法提供相关佐证资料占比30%; 与上一次再注册提交内容保持一致占比10%。企业认为, 本次申报资料与上一次再注册时提交申报资料不一致且无法提供相关佐证资料的原因一是新法实施前已完成的变更; 二是新法实施后已完成的微小变更; 三是上一次再注册提交的申报资料填写错误。

2.2.2.4 批准证明性文件审批结论相关要求完成情况

在调研的企业中, 调研问卷中列举的关于批量变更要求、通过仿制药质量和疗效一致性评价要求、IV临床试验要求、继续完善有关物质和包材相容性研究要求、国食药监注[2008]7号文要求、处方工艺核查要求几种情形均存在, 此外还有质量标准变更要求等。审批结论存在上述相关要求的同时, 未明确完成时限占比46%; 明确完成时限占比20%; 完成后/必要时以补充申请形式提交占比24%; 仅要求做研究, 未明确要求完成时限或提交补充申请占比10%, 故申请人认为需要在下一次再注册申报时提交相应的研究验证资料。

针对审批结论相关要求, 仅有30%的企业能够在规定时限内按照相关要求完成研究验证及申报工作, 并获得相应的批准的证明性文件; 部分企业研究进度缓慢, 虽未能在规定时限内完成, 但已开展相关研究工作; 其他企业大多数由于品种常年未生产, 未能及时开展研究或申报工作。

2.2.2.5 调研企业在申报过程中遇到的问题

一是再注册周期内发生的微小变更(如包装规格、非关键工艺参数等)是否需要在申报资料中

体现；微小变更仅需要通过年报提交，无相关批准证明文件，如要体现应如何体现。二是关于工艺申报资料，申报时是否需要提供工艺信息表，或工艺描述像工艺信息表内容一样详尽。三是部分企业对目前药品再注册工作时限不明确，如申报时间、补正及受理时限、缴费完成至下发批件时限等，存在提前申报、过期申报、本次批件批准日期与上次批件有效期存在空档期等问题。四是部分企业对目前药品再注册申报资料要求不明确，对国家局药品业务应用系统使用操作不熟悉，导致上传资料不全面、不完善等。

2.2.2.6 调研企业在申报过程中遇到的建议

关于微小变更，建议不在药品再注册申报资料中体现的企业占比48%，理由是企业的处方、工艺等的变更均已按照《药品上市后变更管理办法（试行）》^[9]、《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》^[10]（以下简称指导原则）等的规定进行研究和申报，并经批准、备案后实施或报告。而且《药品生产监督管理办法》中明确规定，药品生产监督检查的主要内容包括变更管理情况，变更管理情况是日常监督检查的一项重点工作。其他企业则建议在药品再注册申报资料中体现，理由是便于掌握再注册周期内品种完整的变更历史、了解品种目前最新情况，避免再注册工艺与实际工艺不一致的问题，可以通过提交年度报告或变更情况说明并附真实性承诺书。

关于再注册工艺申报资料，建议不提供工艺信息表的企业占比50%，理由是一方面目前仅有新批准的品种获批时附工艺信息表，老品种则无法提供；另一方面，若按工艺信息表格式整理品种工艺信息，对于持有品种较多的企业及长期未生产品种实施起来难度较大；同时可以减少申报和审评工作量，也防止工艺信息泄露。其他部分企业则认为再注册是对现有工艺的再确认，建议提供工艺信息表，针对无工艺信息表的品种可制定工艺描述固定格式及模板，并附历次变更的内容，清晰明了地掌握处方、工艺历次变化情况；同时，建议下发药品再注册批件时附申请人提交的处方工艺，作为发生变更的证明性文件。

2.3 山东省化学药品（包括制剂、原料药）再注册技术审查中存在的问题

结合近几年药品再注册技术审查及调研情

况，目前山东省化学药品（包括制剂、原料药）再注册技术审查中存在以下的问题：

2.3.1 药品再注册对上市药品安全性、有效性等再评价工作衔接不紧密

当前药品再注册主要目的，一是督促上市持有人主动发挥和承担药品全生命周期的主体责任，在每轮再注册周期内应主动收集药品质量和安全性相关的信息，并进行综合评价和总结；二是作为药品批准文号延续的审批方式，对药品是否存在“根据国家公告不予再注册”“批件中要求完成的工作尚未完成”等影响产品安全、有效和质量可控性的因素等进行审查。在再注册审查过程中，存在申请人未按照规定时限完成仿制药质量和疗效一致性评价、基因毒性杂质研究等相关研究工作；需进行IV期临床试验的，申请人以受疫情影响为理由开展进度缓慢或尚未开展；需参照国食药监注[2008]7号文进行研究的，申请人以品种常年未生产故一直未开展等情形，如何评估判断其对药品安全性、有效性的影响程度，现缺乏国家局统一的审查标准。还有一些品种的药品注册批件审评结论涉及批量变更、有效期变更、包材变更等的相关要求，该部分变更事项现已在指导原则^[10]中明确规定了相关变更要求，再注册时是否还需要要求申请人继续关注也尚未形成统一意见。同时，不良反应报告回执（以下简称PSUR回执）的时间节点与药品再注册的时间节点不完全吻合，部分品种不能在药品再注册时提供该品种再注册周期内的PSUR回执，且审评人员缺乏对不良反应报告评价的能力，很可能因技术局限导致判断失误，存在一定的安全风险。

2.3.2 批准的注册生产工艺、微小变更等无法溯源

根据2007年版《药品注册管理办法》（2007年7月10日局令第28号）附件5^[5]，药品再注册时要求申请人提供药品处方、生产工艺、原辅包来源等资料。同时，指导原则^[10]中明确可以以再注册工艺作为变更前工艺进行药品上市后变更的对比研究，因此药品再注册生产工艺的可靠性尤为重要。对于现行《药品注册管理办法》（2020年1月22日局令第27号）^[4]施行前批准的注册生产工艺，其描述过于简单，部分地标升国标等老品种的注册生产工艺更是无法溯源^[11]，故再注册审查时只能针对历史资料（即上一轮再注册申报资料）^[12]及对企业的信任（企业承诺书）进行审核，存在审

查依据不足的问题。

涉及处方、生产工艺、包装规格等的微小变更因由持有人直接按照年度报告申报，再注册时办理人员无有效途径查询核对，审批类变更的具体内容也无法查询核对，还是主要依据持有人提供的处方工艺真实性承诺书、上一轮再注册提供的申报资料等综合评价。如果与上一轮再注册提供的处方工艺、包装规格等申报资料不一致，省局审评人员可能花费大量时间查询也无法有效进行判断和评价，导致工作量大、效率低。且部分品种以微小变更增

加包装规格并非从临床合理角度出发，而是为了应对药品招标等市场原因，包装规格繁多而且混乱。

2.3.3 批准文号集中到期申报导致审查审批压力大

经统计查询，2018–2020年山东省药品再注册共完成了8053个药品批准文号的再注册申请，其中化学药品批准文号数量较多，再注册申报数量较大，且存在批准文号集中到期申报情形（见图1）。调研中，82%的调研企业存在批准文号集中到期申报情况，下一轮集中申报时间预计在2024–2025年（见表2）。

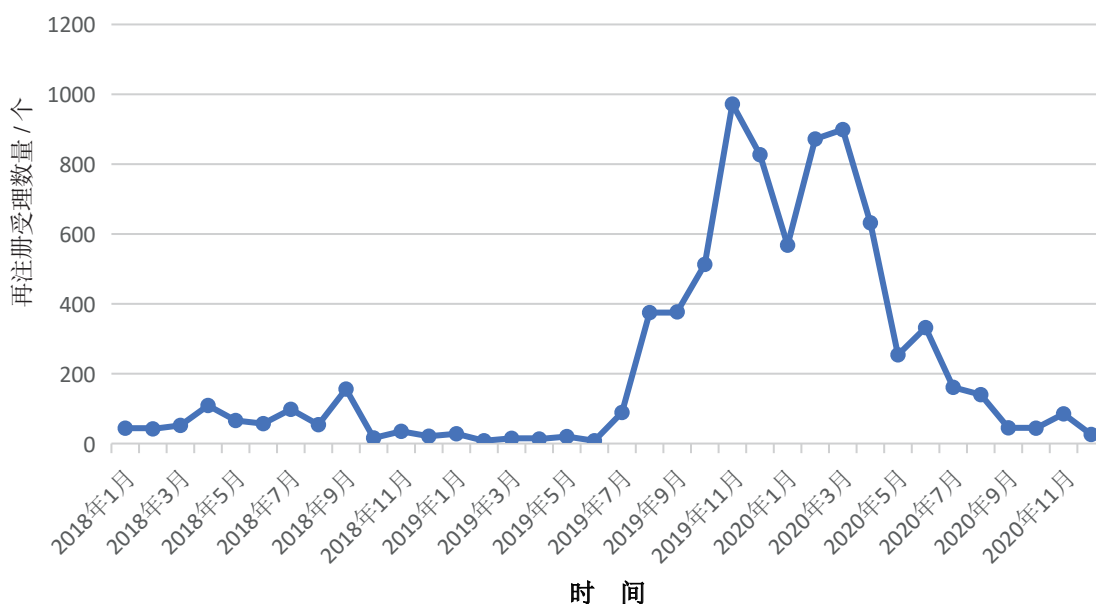


图1 2018-2020年期间再注册每月申报数量趋势图

表2 2024-2025年山东省批准文号到期情况

| 批准文号有效期至月份 | 当月到期批准文号个数 | 可开始申报月份 |
|------------|------------|---------|
| 2024.09 | 133 | 2024.03 |
| 2024.10 | 43 | 2024.04 |
| 2024.11 | 179 | 2024.05 |
| 2024.12 | 229 | 2024.06 |
| 2025.01 | 674 | 2024.07 |
| 2025.02 | 1152 | 2024.08 |
| 2025.03 | 1067 | 2024.09 |

续表 2

| 批准文号有效期至月份 | 当月到期批准文号个数 | 可开始申报月份 |
|------------|------------|---------|
| 2025.04 | 1006 | 2024.10 |
| 2025.05 | 555 | 2024.11 |
| 2025.06 | 348 | 2024.12 |
| 2025.07 | 366 | 2025.01 |
| 2025.08 | 202 | 2025.02 |
| 2025.09 | 122 | 2025.03 |

同时, 2023年10月13日国家局发布《关于化学原料药再注册管理等有关事项的公告(2023年第129号)》^[13], 明确自该公告发布之日起一年内, 批准证明文件剩余有效期不满6个月或已过有效期的, 登记人应向省级药品监管部门(或药审中心)提出再注册申请; 已取得药品批准文号的化学原料药, 基于原批准证明文件进行再注册; 未取得药品批准文号、已通过审评审批标识为“A”的化学原料药, 基于发放的化学原料药批准通知书进行再注册。故2024年将额外再增加原料药再注册申报数量, 集中申报情况更加严峻。

集中申报则意味着工作量庞大, 而工作人员相对数量不足, 虽然可采取临时抽调人员组成专项工作组等方式解决问题, 但临时抽调人员往往对审查尺度把握不牢, 在法定时限的要求下, 工作的精力和重点往往放在证明性文件的审查, 缺少对药品

生产工艺等涉及安全有效及质量可控性内容的全面评价能力, 不能真正地实现药品再注册的目的。

2.3.4 变更事项增多给再注册审查工作带来挑战

药品上市后变更相关规定实施后, 一些过去需要报国家局审评审批的复杂事项的变更(如变更处方和工艺、变更注册标准、注射剂变更包装材料及容器、变更生产场地等)在省局按照备案即可完成, 微小变更通过年报即可完成, 持有人各类变更数量明显增加(见表3)^[6-8]。对于申请人提供的申报资料, 审评时需对照近5年内的各种批件、备案公示件对包装容器和规格、生产企业、生产地址(包括相应生产许可证)、质量标准等进行仔细核对。特别是上市许可持有人委托生产、增加生产场地、变更生产工艺情况逐年增加, 对于生产地址(生产车间、生产线)的核实确认必须细之又细, 无形中增加了再注册审查的难度。

表3 2021-2022年化学药品上市后变更备案通过及报告接收情况

| 项目 | 件 | |
|----------------------|-------|-------|
| | 2021年 | 2022年 |
| 全国各省局化学药品上市后变更备案通过数量 | 10728 | 9732 |
| 山东省化学药品上市后变更备案通过数量 | 908 | 1076 |
| 全国各省局接收化学药品上市后变更报告数量 | 958 | / |

2.3.5 历史遗留问题无法进一步要求

部分长期未生产品种, 其药品再注册批件审批结论中要求“由于本品长期未生产, 恢复生产时, 须提供注射剂处方、工艺核查报告及参照国食

药监注[2008]7号文完成的相关研究资料, 并向我局提出现场检查申请, 经现场检查并抽验一批产品合格后, 方可上市销售。本品属于注射剂, 还应将后续两批样品送药检院检验”。由于现在已不再开

展处方工艺核查,若申请人前期未进行该项工作,无法按要求提供《山东省药品生产工艺和处方核查报告表》,本次再注册是否要求申请人继续开展相关工作仍有待讨论。

2.3.6 企业再注册人员专业知识欠缺

由于药品再注册每5年一次,申报材料较药品上市后变更相对简单,故企业重视度不够,配备专业人员较少,人员流动变化大,导致人才基础相对薄弱,对药品再注册相关政策法规理解掌握不透彻,导致申报资料内容及格式不规范,存在以下问题:

(1) 申请表填写不规范。申请表中填写的内容与该品种批准证明性文件的内容不能保持一致,如剂型、包装、执行标准、生产企业生产地址等出现错误率较高。

(2) 部分申报资料不齐全。一是部分申请人仅提供上一轮再注册批件,未提供申报药品历次变更获得的批准文件,部分变更信息无法核对溯源。二是部分品种药品注册/再注册批件等证明性文件审评结论附相关要求,但申请人未提供相关研究验证工作资料或进展情况说明。三是部分品种存在处方工艺、生产场地、原料药来源等上市后变更,却未提交相应的证明性文件等。四是目前国家局药品应用系统中,申报界面上传附件名称与《药品注册管理办法》(2007年7月10日局令第28号)附件5^[3]内容不一致,导致申请人提交的申报资料不齐全情况屡屡出现。

(3) 部分申报资料流于形式。五年内药品临床使用情况总结过于简单,不良反应情况未参照《药品定期安全性更新报告撰写规范》等的相关要求撰写;生产工艺描述过于简单,未明确主要工艺控制和质量控制参数等。

另外还有部分申请人在申报药品再注册时同时申报药品上市后变更相关事项的情况。

2.3.7 其他问题

药品再注册批准通知书撰写格式不规范。药品再注册批准通知书新增加了主要成分、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^[14-15];还有些药品包装规格繁多(10个以上),因此新增栏目的撰写要求有待

进一步研究后统一规范。

申报系统功能不完善。办理药品再注册的系统“药品业务应用系统”在实际应用过程中存在很多问题,给技术审查增加了困难,如任务办理方面,所有任务都在同一页面显示,无法分配某个任务到具体某办理账号,发补、缴费品种回来后也无法到原某一个办理账号,受理、审查环节未设置药品类别(中化生)单独查询;时限显示方面,不能显示补正日期、缴费日期等信息;发补功能方面,不能按照新版《药品注册管理办法》(2020年1月22日局令27号)^[4]规定实现受理后发补功能;受理审查表内容仍需填写“是否属于注射剂处方工艺核查品种”等信息,与现阶段政策法规不相适应。

3 相关建议

自2015年8月国务院印发《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》^[16](国发[2015]44号)以来,国家局启动了系列药品审评审批制度改革工作,其中提出“简化药品审批程序,完善药品再注册制度”等12项主要任务。药品再注册的目的在于对药品的安全有效和质量可控性进行延续审查和系统评价,淘汰不具备生产条件、质量和疗效不能保证、安全风险较大的品种,实现上市后药品的安全风险控制和药品的全生命周期管理,从而确保人民群众的用药安全。通过对山东省化学药品再注册现状的调研分析,针对如何科学、规范和有效的推荐药品再注册工作提出如下建议。

3.1 制定全国统一的技术审查标准

目前,国家局尚未正式发布药品再注册技术审查相关管理规范或技术审查指南,《药品注册管理办法》(2007年7月10日局令第28号)附件5^[3]不能满足现阶段再注册技术审查要求,而且各省局审查时侧重点不同、能力等不同^[17],可能会导致全国再注册审查标准不统一,有关药品再注册的管理制度还不够完善。建议按照新版《药品注册管理办法》等要求,尽快出台药品再注册相关管理规范,建立全国统一的药品再注册技术审查标准(如药品注册批件中审批结论要求继续完成的工作如何要求、临床应用及不良反应情况如何评价、“批准工艺”如何界定、微小变更如何体现等),并附以申报资料撰写模板,以利于全国各省统一审查尺度,科学规范开展药品再注册工作,进而使药品再注册能够作为新法实施后产品处方工艺的基础数据库。

3.2 深化附条件批准上市药品管理

随着我国药品审评审批制度改革加速深化推进,在鼓励药品创新、加速临床急需的药品上市方面,国家局开通、优化了药品加快上市注册程序通道,附条件批准上市药品越来越多。但附条件批准上市的品种存在研究不完善、风险程度较高等特点,且申请人的研究和申报资料、技术审评的过程材料和结论等省局均无渠道查询。建议药品批准证明性文件中的附加条件、批件中遗留工作等,由申请人向原审评审批部门以补充申请形式提交相关研究验证资料。

3.3 优化药品再注册周期管理

《药品注册管理办法》(2020年1月22日局令27号)^[4]规定,药品上市许可持有人需在药品注册证书有效期届满前六个月申请药品再注册。但在实践过程中,部分持有人因担心药品注册证书过期等情况,提前递交药品再注册申请,导致该申请获批时其药品(再)注册批件有效期实际不满五年。建议参考《医疗器械注册与备案管理办法》^[18]规定:

“医疗器械延续注册的批准时间在原注册证有效期内的,延续注册的注册证有效期起始日为原注册证到期日次日”,避免批件有效期缩短。同时,建议制定更加科学的药品再注册管理制度和工作程序,简化申报材料,优化办事流程,强化风险防控,提高药品再注册审批工作效率,例如分类、分时段开展再注册等。

3.4 强化企业主体责任

新法实施后,《药品上市后变更管理办法(试行)》及相关指导原则^[9-10]等法规已明确了药品上市后变更的管理要求,规定由持有人承担药品上市后变更的主体责任,并进一步加强了药品上市后变更的监督管理。鉴于部分品种处方工艺无法溯源,且涉及企业商业秘密,建议处方工艺申报资料由申请人负主体责任,自行对药品处方、生产工艺做出承诺,并提供真实性承诺书;并根据情况相应降低长期不生产品种再注册申报资料要求,仅实现文号延续。

申报资料不完整、不规范问题反映出持有人和药品生产企业对药品再注册政策法规及申报资料要求理解不到位,未能持续关注药品再注册最新政策法规要求。对于相关法律法规的理解,建议国家局面向省局及企业开展药品再注册相关培训,

并在网站上公示申报资料内容、要求及模板,供企业参考。对于附条件批准、优先审评审批、频繁发生上市后药学变更等高风险品种,建议申请人充分理解药品注册批件审批结论相关要求,系统评估、验证上市后变更对品种安全性、有效性和质量可控性的影响,并根据变更程度及时提出补充申请、备案或者报告。对于说明书,建议申请人及时关注国家局发布的药品说明书修订公告等要求,不断完善说明书内容,并严格履行持续考察药品质量、疗效、不良反应的主体责任。同时,建议申请人积极做好长期不生产品种批准文号的清理调整工作,对企业产品结构进行合理优化、降低成本,积极促进医药产业的健康发展。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] 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[EB/OL]. (2009-07-31) [2023-12-22]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20090731120001287.html>.
- [3] 国家食品药品监督管理局. 国家食品药品监督管理局令 28号 药品注册管理办法[S]. 2007.
- [4] 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.
- [5] 国家药品监督管理局.《境内生产药品再注册申报程序、申报资料基本要求和审查要点(征求意见稿)》等文件意见[EB/OL]. (2020-04-29) [2023-12-22]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhqyj/zhqyjyp/20200430150701254.html>.
- [6] 国家药品监督管理局综合和规划财务司.国家药品监督管理局信息中心. 药品监督管理统计年度数据(2020年)[EB/OL]. (2021-05-14) [2023-12-22]. https://www.gov.cn/xinwen/2021-05/14/content_5606276.htm.
- [7] 国家药品监督管理局综合和规划财务司.国家药品监督管理局信息中心. 药品监督管理统计年度数据(2021年)[EB/OL]. (2022-12-28) [2023-12-22]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/zwgk/tjxx/tjnb/20221228165838115.html>.
- [8] 国家药品监督管理局综合和规划财务司.国家药品监督管理局信息中心. 药品监督管理统计年度数据(2022年)[EB/OL]. (2023-04-19) [2023-12-22]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/zwgk/tjxx/tjnb/20230419165838115.html>.

- www.nmpa.gov.cn/zwgk/tjxx/tjnb/20230419090931121.html.
- [9] 国家药品监督管理局. 国家药监局2021年第8号公告 药品上市后变更管理办法(试行)[S]. 2021.
- [10] 国家药监局药品审评中心. 国家药监局药审中心2021年第15号通告 已上市化学药品药学变更研究技术指导原则(试行)[S]. 2021.
- [11] 钟露苗, 唐健元. 有关药品再注册工作的思考与建议[J]. 中国药事, 2017, 31(7): 722-726.
- [12] 朱娟, 王晓曦, 张景辰. 对新形势下药品再注册工作的思考和建议[J]. 上海医药, 2021, 42(13): 3-5.
- [13] 国家药品监督管理局. 国家药监局2023年第129号 关于化学原料药再注册管理等有关事项的公告[S]. 2023.
- [14] 袁建龙, 林翼旻, 黄榕珍, 等. 新法规背景下境内药品再注册的技术审查标准研究[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(11): 1544-1548.
- [15] 袁建龙, 张晓敏, 韩炜, 等. 福建省第三轮药品再注册技术审查情况分析[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(13): 1259-1264.
- [16] 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.
- [17] 彭婧, 汪楠. 关于加强药品再注册工作的思考[J]. 中国卫生事业管理, 2016, 5: 356-357.
- [18] 国家市场监督管理总局. 国家市场监督管理总局令第47号 医疗器械注册与备案管理办法[S]. 2021.

(收稿日期 2023年11月3日 编辑 王丹)