

新法规背景下境内药品再注册的技术审查标准研究

袁建龙, 林翼旻, 黄榕珍, 张晓敏, 张纾* (福建省药品审评与监测评价中心, 福州 350003)

摘要: 目的 构建新药品注册法规背景下境内药品再注册的技术审查标准。方法 通过分析药品法规和审查案例, 初步确立境内药品再注册的审查要素, 并采用改进德尔菲专家函询法, 对 33 名药品注册审查专家进行 2 轮函询, 统计分析函询结果。结果 制定了一套境内药品再注册的技术审查标准, 包括 8 个一级要素、41 个二级要素。结论 本研究构建的技术审查标准有望促进药品再注册技术审查工作的规范化, 提升药品再注册技术审查质量。

关键词: 再注册; 审查; 标准; 新法规

中图分类号: R95 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2023)11-1544-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20220891

引用本文: 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.

Study on Technical Review Standard of the Re-registration of the Domestic Drugs Under the Background of New Regulations

YUAN Jianlong, LIN Yimin, HUANG Rongzhen, ZHANG Xiaomin, ZHANG Shu* (Fujian Center for Drug Evaluation and Monitoring, Fuzhou 350003, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish technical review standard of the re-registration of the domestic drugs under the background of new regulations. **METHODS** Through the analysis of drug laws and regulations and review cases, the review elements of the re-registration of the domestic drugs were preliminarily established, and the improved Delphi expert consultation method was used to conduct two rounds of consultation on 33 drug registration review experts, and the consultation results were statistically analyzed. **RESULTS** A set of technical review criteria for the re-registration of the domestic drugs was developed, including 8 first-level elements and 41 second-level elements. **CONCLUSION** The technical review standards constructed in this study are expected to promote the standardization of drug re-registration technical review and improve the quality of drug re-registration technical review.

KEYWORDS: re-registration; review; standard; new regulation

2002 年试行的《药品注册管理办法》^[1]首次明确境内药品批准文号有效期为 5 年, 申请人应在有效期届满前 6 个月向省级药监部门(以下简称“省局”)申请再注册, 境内药品再注册工作逐步走向正轨, 在药品上市后监管方面发挥了重要作用。2020 年施行的《药品注册管理办法》^[2](以下简称“新办法”)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, 各省局审查时侧重点不同可能会导致尺度差异。基于上述新的法规背景, 本研究采用改进德尔菲专家函询法, 研究构建境内药品再注册的技术审查标准。

1 研究方法

改进德尔菲专家函询法是一种利用专家的专长和经验进行预测评价的研究方法, 通过一系列专家咨询问卷, 经过反馈交流得到最大程度的专家共识, 广泛应用于技术评价领域的研究^[3-4], 适用于构建药品再注册技术审查标准。

1.1 确定咨询专家

由于各省局药品再注册审查职能划分有药品注册管理处承担和省级药品审评机构承担 2 种情况, 本研究选择上述 2 个部门的药品再注册审查人员作为函询对象, 共 36 名专家进行第 1 轮函询, 来源涵盖了境内 31 个省份。专家纳入标准: 熟悉

基金项目: 福建省药品监督管理局 2021 年度药品安全监管科研项目(2021001)

作者简介: 袁建龙, 男, 硕士, 主管药师 E-mail: 3222171615@qq.com

*通信作者: 张纾, 女, 硕士, 副主任药师 E-mail: 31677603@qq.com

药品注册法规,具有>10年药品监管或审评经验;目前从事药品再注册技术审查工作;机关工作人员具备四级调研员及以上职级,专业技术人员具备副高及以上职称。

1.2 函调查问卷设计

本研究遵循法规要求,评估不同品种的风险程度,挖掘1900余个已审查品种申报资料的典型问题,通过课题组成员讨论后,按审查文书、各项申报资料要求设置了8个一级要素,各一级要素细化成若干二级要素,形成初稿在课题组内部进行模拟咨询,进一步修改后形成第1轮专家函调查问卷,内容包括问卷目的及填写说明;专家的工作单位、职务/职称、工作经验等基本信息;上述2级审查要素及修改建议栏;专家对研究内容的熟悉程度及评价依据调查表。每个二级要素评分采用Likert 5级评分法^[5-7],即很重要、重要、一般、不太重要、不重要,分别赋值5,4,3,2,1分,所有专家对各要素的重要性、熟悉程度、判断依据进行评分,同时对拟订的要素提出增加、删除或修改等意见。专家对研究内容熟悉程度(Cs)分为很熟悉、熟悉、一般、不太熟悉、生疏,分别计1.0,0.8,0.6,0.4,0.2分。本研究判断依据(Ca)包括审查经验:0.5分(审查经验很丰富)、0.4分(审查经验一般)、0.3分(审查经验较少);理论分析:0.3分(理论分析很可靠)、0.2分(理论分析一般)、0.1分(理论分析不太可靠);参考文献:0.1分(阅读量较多)、0.05分(阅读量较少);直觉:0.1分(自信)、0.05分(不够自信)。

1.3 实施问卷函询

函调查问卷通过“问卷星”平台发放,于2周内收回,计算评分均数 $\bar{x}$ 、变异系数(coefficient of variation, CV)、满分率K,统计分析后删除不满足筛选标准的要素,对部分保留要素的描述进行修改,增加专家提出并经课题组评价为重要性高的要素。完成修改后进行第2轮发放和回收统计,结果显示专家意见基本趋于一致后结束函询,确定最终的审查标准。

1.4 相关指标统计分析

本研究运用SPSS 26.0软件进行数据分析。专家积极系数以问卷的有效回收率表示,代表专家参与的积极程度,一般情况下回收率>70%表示专家积极性很高^[8]。专家权威程度以权威系数(Cr)表示,为专家对审查要素的Cs和Ca的算术平均值,Cr>0.7可认为专家权威程度较高^[9-10]。专家意见集

中程度采用每个要素的 $\bar{x}$ 和K来衡量,两者的值越大,则该要素重要性越高。专家意见协调程度采用CV来评价,CV是衡量要素评分波动大小的指标,CV越小,代表专家对该要素的协调程度越高^[11]。

1.5 要素筛选标准

保留同时满足以下3项的要素^[12-13]: $\bar{x}>3.50$ 分;K>20%;③CV<0.25。

2 研究结果

2.1 专家积极程度和权威程度

第1轮发放问卷共36人,有效回收问卷35份,回收率97%。第2轮发放问卷35份,有效回收问卷33份,回收率94%。完成2轮问卷的33名专家进行权威程度分析,专家的Cs和Ca分别为0.84和0.76,Cr为0.80。

2.2 审查要素的筛选及最终确定

2.2.1 第1轮问卷结果 第1轮问卷结束后,3个二级要素未达到筛选标准,在本轮结束后被删除。本轮专家提出了修改部分要素的表述以及增加部分二级要素,经过课题组讨论分析后,确定修改二级要素3条,增加二级要素5条,共有41个二级要素进入第2轮调查问卷。本轮要素修改情况见表1。

2.2.2 第2轮问卷结果及审查要素的确定 本轮问卷结果显示集中程度较好,均满足要素筛选标准,对候选要素达成了共识,最终形成了药品再注册审查要素,见表2。

3 讨论

3.1 关于专家的选择

实施德尔菲法的关键在于专家的选择,一般要求是相关领域具有代表性、权威性的专家,数量以15~50名为佳^[14],本研究第1轮函询的36名专家具有广泛的代表性,既有从事药品行政审批的专家,也有从事药品技术审查的专家,兼顾了药品再注册政策性和技术性强的特点。2轮函询的专家积极系数均>70%,且专家在首轮函询中提出了修改建议,显示专家对本研究的积极性较高。完成2轮函询的专家权威系数>0.7,说明参加专家具有较高的权威性。

3.2 关于审查要素的确定

本研究全程贯穿了以下原则:一是充分体现新办法的法规要求,如药品批准文号的持有人和生产企业可以是2个相互独立的主体,生产条件不再作为药品再注册的必要条件。二是根据品种风险程度细化相应的审查要求,如正常生产品种的

表 1 第 1 轮问卷后要素修改具体情况

Tab. 1 Elements modified after the first round of the questionnaire

一级要素	二级要素	修改情况
审查记录、批准通知书等审查文书	审查记录中“是否在产”栏内容建议修改为“是否正常生产”，理由是现有表述“是否未生产”容易误解导致选错	增加
	未完成药品批准证明文件、质量标准颁布件和药监部门要求的研究工作但有合理理由的，批准通知书审批结论栏中继续要求持有人开展相关工作	增加
电子申请表	核实批准文号的真实性	增加
	生产地址应与原批件及药品生产许可证一致。如不一致，应提供补充申请批件。如属于文字性变更的，场地无实际变化，应提供街道办事处等机构的证明	修改为：生产地址应与原批件及药品生产许可证一致。如不一致，应提供变更证明文件
	机构 1(药品注册申请人)栏由持有人填写，机构 2(生产企业)栏由实际生产该品种的企业填写，如无生产范围且未委托生产则不填写机构 2“生产企业”栏	修改为：机构 1(药品注册申请人)栏填写持有人信息，机构 2(生产企业)栏填写实际生产该品种的企业信息，如无生产范围且未委托生产则不填写机构 2“生产企业”栏
证明性文件	《药品生产许可证》一般应包含所申报品种的相应生产范围。如果不具备相应范围，则批准通知书生产地址栏信息为空	修改为：《药品生产许可证》一般应包含所申报品种的相应生产范围。如果不具备相应范围，则批准通知书只填写持有人信息，不填写生产企业信息
	药品批准证明文件中要求现场检查、产品抽验合格后方可上市销售的，完成上述工作后可按正常生产结论予以再注册	增加
5 年内生产、销售总结	第三方检测机构出具的检验报告可作为正常生产的证明材料	删除
处方工艺和质量标准	停产品种无需明确辅料用量、工艺参数	删除
	如果执行药典标准，无需提供质量标准复制件，写明药典版本及页数即可	删除
	品种如有多个规格的，处方、生产工艺需结合申报的具体规格审查	增加

表 2 药品再注册审查各要素评分表

Tab. 2 Drug re-registration review elements score table

一级要素	二级要素	$\bar{x}$	K/%	CV
审查记录、批准通知书等审查文书的优化与撰写	建议删除“是否属于注射剂处方工艺核查品种”栏，理由是第一轮再注册已根据处方工艺核查结果作出了审批决定	4.58	79	0.20
	建议删除“是否具有 GMP 证书”栏，理由是 GMP 认证已经取消	4.48	76	0.22
电子申请表审查	建议“是否在产”栏内容由“是否未生产”修改为“是否正常生产”	4.48	67	0.19
	中成药使用化学原料药的，已备案的在“原料药来源”栏点击“已在省局备案”	4.15	52	0.23
	未完成药品批准证明文件、质量标准颁布件和药监部门要求的研究工作但有合理理由的，审批结论继续要求持有人开展相关工作	4.73	79	0.12
	应核对药品批准文号的真实性	4.79	91	0.16
	应核对商品名称的批准证明文件(包括首次注册证、补充申请批件)，商标不能作为商品名	4.67	82	0.18
	规格应与注册批件或药品标准一致，包装规格备案件不能作为增加规格的依据	4.88	91	0.09
	填报了多个包材，应当提供新增包材的备案凭证或者补充申请批件	4.70	88	0.20
	药品有效期与原注册批件比对，如不一致应提供补充申请批件或备案证明；如多个规格、包装材质有效期不同的，要分别对应填写	4.82	91	0.13
	执行标准编号应当与所附的质量标准复制件一致	4.94	94	0.05
	机构 1(药品注册申请人)栏填写持有人信息，机构 2(生产企业)栏填写实际生产该品种的企业信息，如无生产范围且未委托生产则不填写机构 2“生产企业”栏	4.52	73	0.22
证明性文件审查	生产地址应与原批件及药品生产许可证一致。如不一致，应提供变更证明文件	4.97	97	0.04
	剂型有多个亚型的，如片剂包括糖衣片、薄膜衣片，应明确亚型	4.79	79	0.09
	与再注册批件信息相关的变更应提供相关补充申请批件、备案证明	4.94	94	0.05
5 年内生产、销售情况审查	药品批准证明文件中要求现场检查、产品抽验合格后方可上市销售的，完成上述工作后可按正常生产结论予以再注册	4.58	76	0.19
	《药品生产许可证》一般应包含所申报品种的相应生产范围。如果不具备相应范围，则再注册批准通知书只填写持有人信息，不填写生产企业信息	4.39	67	0.23
	法定药品检验部门出具的检验报告可证明正常生产	4.64	82	0.19
	药品的销售发票可证明正常生产	3.85	30	0.23
	应当核对正常生产证明材料中品种、规格、批号等信息	4.52	73	0.18

续表 2

一级要素	二级要素	$\bar{x}$	K/%	CV
药物警戒情况审查	正常生产品种要求提供定期安全性更新报告表	4.30	61	0.23
	正常生产品种定期安全性更新报告期的截止时间距离再注册时间>1 年的, 需要提交补充报告	4.03	42	0.24
	高风险品种需要提供药物警戒检查情况, 提供现场检查问题清单及整改计划	4.36	64	0.21
	发生死亡、群体、聚集性事件等严重药害事件, 应当报告风险处置措施	4.45	67	0.19
	纳入医保目录或集中采购品种, 应当针对使用人群扩大带来的风险制定防控措施	3.94	42	0.23
处方工艺和质量标准审查	正常生产品种应当明确原辅料用量、关键工艺参数	4.73	85	0.14
	品种如有多个规格的, 处方、生产工艺需结合申报的具体规格审查	4.58	76	0.17
	与原注册核准内容有变更的, 应当审查变更是否进行了申报、备案、年报等	4.70	85	0.18
	同一工序不允许填报 2 种工艺	4.21	58	0.23
	应当关注外购提取物投料的合规性	4.21	55	0.23
	应当核对中药制剂的工艺与质量标准制法的一致性	4.45	67	0.19
	无菌制剂应当关注生产条件是否符合 GMP 要求	4.33	64	0.22
制剂所用原料药来源审查	正常生产品种要求提供原料药批准证明文件、生产厂家的生产许可证、质量标准	4.36	70	0.24
	新增原料药来源应当提供补充申请批件或备案证明	4.61	79	0.20
	外购提取物投料的, 应当提供提取物生产及使用备案证明	4.58	76	0.18
	中成药使用化学原料药的, 应提交原料药批准证明文件	4.64	79	0.16
说明书、标签审查	正常生产品种提供说明书、标签的实样或彩稿	4.67	79	0.16
	注射剂和非处方药按《药品说明书和标签管理规定》要求列出所用的全部辅料名称	4.55	73	0.19
	《公布含有兴奋剂目录所列物质药品名单的通知》有关药品, 应注明“运动员慎用”	4.55	76	0.20
	《食品动物中禁止使用的药品及其他化合物清单》有关药品, 应加印“严禁用于食品和饲料加工”	4.21	55	0.24
	性状描述应按照实际批准情况描述, 如只批准糖衣片, 只能写为糖衣片, 不能照标准性状写性状为“糖衣片或薄膜衣片”	4.76	85	0.13

生产使用风险远大于停产品种, 在处方工艺、药物警戒等方面的要求应更为严格。三是吸收借鉴以往的审查经验, 将发现的典型问题转化为审查要求, 如电子申请表中商品名误写为商标、生产地址变更缺少证明文件等。拟定的要素经 2 轮专家函询后达成了一定范围的共识, 特别对规格、执行标准、生产地址等注册批件载明信息的审查要求呈现高度一致, 最终形成的审查标准基本涵盖了技术审查全流程, 具有较强的可操作性。

3.3 专家提出的其他问题

在问卷过程中专家提出了尚未形成共识的典型问题, 有待于药监部门进一步研究明确, 如原料药再注册问题, 由于对《关于贯彻实施〈中华人民共和国药品管理法〉有关事项的公告(2019 年第 103 号)》^[15]理解不同, 部分省局不再对原料药进行再注册, 而部分省局仍对已有批准文号的原料药进行再注册, 对于仅有通过关联审评的登记号, 但无批准文号的原料药, 则无法进行再注册, 导致原料药审批呈现了批准文号管理、平台登记号管理 2 种模式, 不利于形成公平的市场竞争环境。又如

有的专家建议删除批准通知书的“包装规格”栏, 或改为“直接接触药品的包装材料”栏, 理由在于包装规格是供上市的药品最小包装, 如每瓶 100 片、每盒 10 支, 其变更长期按备案事项管理, 部分品种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, 导致包装规格繁多而且混乱^[16-17], 难以通过再注册逐一明确, 包装规格对药品内在质量的影响程度也远低于直接接触药品的包装材料。再如有的专家建议针对停产品种单独建立简易审批程序, 待恢复生产时按正常生产品种要求审查, 以合理分配有限的监管资源。

4 结语

新办法更加强化对已上市药品的持续管理, 对再注册审查也提出了新的工作要求, 但目前研究对审查标准关注较少, 多局限于研究者对工作现状的分析建议, 缺乏对审查标准的整体构建^[18-22], 因此本研究通过改进德尔菲专家函询法, 集中了全国药品再注册审查专家的共识, 最终建立了新法规背景下的境内药品再注册审查标准, 覆盖了各项申报资

料要求,可供各省局拟定药品再注册技术审查细则及实际审查工作参考,促进该项工作规范化以提高审查质量。由于新办法的实施处于起步阶段,个别问题尚未形成共识,今后还可能出现新情况、新问题,因此本研究建立的要素尚不能涵盖审查中全部情形,需要在实践过程中不断完善。

REFERENCES

- [1] 国家药品监督管理局. 国家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.
- [3] ZHU H R, YAN Y Y, ZHENG H Z, et al. Establishing the criteria in repeated usage of traditional Chinese patent medicines by modified Delphi[J]. Chin Pharm J(中国药学杂志), 2017, 52(20): 1867-1870.
- [4] YUAN Q J, ZONG Q J, SHEN H Z. Review of development and application of Delphi method in China—one of series papers of Nanjing university knowledge mapping research group[J]. J Mod Inf(现代情报), 2011, 31(5): 3-7.
- [5] HE G F, SUN J, HUANG J J, et al. Study on the rationality evaluation indicator system of antibiotics with Delphi method[J]. China Pharm(中国药房), 2019, 30(14): 1881-1885.
- [6] ZHU H H, QIAN M B, ZHOU C H, et al. Establishing evaluation system for health education products of parasitic diseases by Delphi method[J]. Chin J Schistosomiasis Control(中国血吸虫病防治杂志), 2018, 30(3): 307-311, 328.
- [7] LUO L, LI H, DENG G N, et al. To build the training module index system for traditional Chinese medicine beauty practitioners by Delphi[J]. Chin J Aesthetic Med(中国美容医学), 2017, 26(11): 112-115.
- [8] QU J L, ZHU Y X, QU B. The Delphi method and its application in medical education research[J]. Chin J Med Edu(中华医学教育杂志), 2019, 39(3): 227-230.
- [9] JI J J, ZHANG H, WANG C J, et al. Design of the satisfaction questionnaire for clinical pharmacy service in hospitalized patients based on Delphi method[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2020, 37(10): 1254-1259.
- [10] FAN J, XU C, LI F, et al. Establishment of sensitive indexes of rational application of perioperative prophylactic use of antibiotics[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2021, 38(19): 2447-2452.
- [11] PAN L, GAO Y, FENG X F, et al. Application of Delphi method in content screening for HCV prevention knowledge awareness questionnaire among injection drug users[J]. Chin J Heal Edu(中国健康教育), 2019, 35(1): 8-11.
- [12] WANG X, ZHANG Y, XU J. Constructing post-marketing re-evaluation indicator system for traditional Chinese medicine injection by Delphi method[J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2021, 41(1): 85-88.
- [13] JIA X L, FAN J, WANG Z, et al. Establishment of sensitive indexes system of rational application of carbapenem antibiotics constructed based on Delphi method[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2020, 37(20): 2549-2554.
- [14] HAO J, QIAO L J, HUANG H T, et al. Construction of hospital pharmacist job satisfaction scale by Delphi method and analytic hierarchy process[J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2021, 41(2): 200-206.
- [15] 国家药品监督管理局. 2019 年第 103 号 关于贯彻实施《中华人民共和国药品管理法》有关事项的公告[S]. 2019.
- [16] KANG D H. Discuss the pharmaceutical packaging specifications from the perspective of conservation-minded society[J]. J Guangxi Econ Manag Cadre Coll(广西经济管理干部学院学报), 2010, 22(1): 78-82.
- [17] HAN X, LUO G. Problem analysis and recommendations on the essential medicines packaging specification[J]. Chin Pharm Aff(中国药事), 2013, 27(5): 479-480, 495.
- [18] YANG Y Y. A research based on grounded theory about the drug re-registration and the adverse drug reaction report and monitoring in Chongqing[D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2013.
- [19] YUAN J L, ZHANG X M, HAN W, et al. Analysis of technical review of the third round of drug re-registration in Fujian province[J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2022, 31(13): 1259-1264.
- [20] ZHENG Y Y, DONG Z, XIA Y P. Learning American and European union experience to perfect re-registration of drugs in China[J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2014, 45(10): 999-1003.
- [21] ZHONG L M, TANG J Y. On drug re-registration application[J]. Chin Pharm Aff(中国药事), 2017, 31(7): 722-726.
- [22] ZHU J, WANG X X, ZHANG J C. Thoughts and suggestions on drug re-registration under the new situation[J]. Shanghai Med Pharm J(上海医药), 2021, 42(13): 3-5, 29.

收稿日期: 2022-03-17

(本文责编: 陈怡心)