

我国药品注册制度调整对新药研发的影响研究

冯爱玲*, 郭富利, 邢花*(沈阳药科大学工商管理学院, 沈阳 110016)

中图分类号 R951 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)22-3025-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.22.01

摘要 目的:为新药研发企业在我国药品注册制度调整后提高注册成功率提供参考。方法:通过对国家药品政策、法规及相关文献进行全面研究和梳理,了解药品注册制度调整的主要内容及其对药品研发剂型、药品专利、现场检查的影响,并提出建议。结果与结论:我国调整后的药品管理制度对新药、仿制药有了新的定义;对药品的研发条件、研发过程及研发的现场检查均作了具体的要求和规定;加大了对于专利和专利权人的保护。其要求新药应评估市场价值和临床优势;对药品注册申报资料的内容、要求等方面进行了相关调整。新药研发企业应在实施上市许可人管理制度试点的基础上尽早确立药品上市许可人管理制度,提高新药研发企业经营的效率和效益;新药研发应关注临床疗效和市场需求,应重点关注对常见病、多发病和重大疾病有良好临床疗效的药品,治疗罕见病、老年人和儿童疾病等的药品可利用“绿色通道”或快速审批通道加快药品注册速度;新药研发企业应改善研发条件,规范研发过程的管理,确保研发有效、顺利进行。

关键词 药品注册;制度调整;新药研发;新药研发企业;影响

Study on the Effect of Drug Registration System Adjustment on New Drug Research and Development in China

FENG Ailing, GUO Fuli, XING Hua (College of Business Administration, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for improving the registration success rate of new drug research and development (R&D) enterprises after adjusting drug registration system in China. METHODS: The national drug policies, regulations and related documents were comprehensively studied and combed to explore the main contents of drug registration system adjustment and its effects on the R&D forms, drug patent and on-site verification. The suggestions were put forward. RESULTS & CONCLUSIONS: The adjusted drug management system showed new definitions for new drugs and generic drugs in China, as well as detailed requirements and regulations for drug R&D conditions, process and on-site inspection. It enhanced the protection of patents and patentees. The new drugs should be assessed its market value and clinical advantages. Data contents and requirements for drug registration declaration were made the relevant adjustments. New drug R&D enterprises should develop drug listed license management system as early as possible based on the implementation of listed license management system pilot, improve its efficiency and benefit. The new drug R&D should notice the clinical efficacy and demand of market, focus on the drugs with good clinical efficacy in common diseases, frequently-occurring diseases and major diseases; and those for treating rare diseases, the elderly and children disease can use "easy access" or fast track to accelerate the speed of drug registration. New drug R&D enterprises should improve the R&D conditions, and standardize the management of development process to ensure the effective and smooth development.

KEYWORDS Drug registration; System adjustment; New drug research and development; New drug research and development enterprises; Effect

为鼓励新药创制,严格审评审批,提高药品质量,促进产业升级,国家食品药品监督管理总局(CFDA)于2016年第51号文件《化学药品注册分类改革工作方案》^[1](以下简称《工作方案》)中,对当前化学药品注册分类进行了改革调整,标志着我国药品注册制度调整正式开

* 硕士研究生。研究方向:医药政策与管理。电话:024-23986543。E-mail:761782930@qq.com

通信作者:副教授,博士。研究方向:医药政策与管理、新药研发项目管理。电话:024-23986543。E-mail:gsglxh@126.com

始。CFDA对于化学药品注册分类及申报资料的要求进行了调整,调整后新药研发企业需根据新的药品注册制度进行整改。在本研究中,笔者以“新药研发”“药品注册”“药品注册制度”“制度调整”为关键词,检索1985年至今在中国知网、维普数据库中相关文献,结果分别检索出文献116 577、98 115篇。经归纳整理后得到与本研究直接相关的有效文献58篇,同时结合CFDA相关政策,探讨我国药品注册制度调整对新药研发企业的影响,就提高新药研发企业注册成功率提出建议,为新药

研发企业药品注册的快速通过提供参考。

1 我国药品注册制度调整的主要内容

《工作方案》适用于方案发布实施后国内新受理的化学药品的注册申请,包括临床、生产及进口药品的注册申请。按照新注册分类进行审评审批的注册申请,由CFDA药品审评中心优先按照新注册分类的要求加快审评审批。工作方案中不再有补充资料再审核的环节:经审查不符合要求的,不再要求补充资料,直接不予批准。这一规定提升了审批速度、提高了审批效率、缩短了审评时间;同时,对新药研发的全过程及申报的资料有了更高的要求,相关要求逐步与国际接轨。

1.1 新药注册制度调整的内容

《工作方案》中将新药定义为中国境内外均未上市的药品,分为中国境内外均未上市的创新药和中国境内外均未上市的改良型新药。其中,原注册分类1类(未在国内外上市销售的药品)现修改为注册分类:境内外均未上市的创新药(指含有新的结构明确的、具有药理作用的化合物,且具有临床价值的药品);原注册分类2类(改变给药途径且尚未在国内外上市销售的制剂)现修改为注册分类:境内外均未上市的改良型新药(指在已知活性成分的基础上,对其结构、剂型、处方工艺、给药途径、适应证等进行优化,且具有明显临床优势的药品)。新注册分类中1、2类别药品,按照《药品注册管理办法》中新药的程序申报。新注册分类对于新药的分类不仅有了新的详细的划分,而且要求申报的新药在有明确活性成分的基础上,应具有明显的临床应用价值。在新药的审评审批方面,在要求其原创性和新颖性的基础上,强调临床价值的要求,其中改良型新药要求比改良前具有更明显的临床优势。

1.2 仿制药注册制度调整的内容

《工作方案》中原研药品指境内外首个获准上市,且具有完整和充分的安全性、有效性数据作为上市依据的药品;仿制药是指仿制已上市原研药的药品,分为两类:一是仿制境外已上市、境内未上市的原研药,二是仿制境内已上市的原研药。其中,原注册分类3类(已在境外上市销售但尚未在国内上市销售的药品)现修改为注册分类:境内申请人仿制境外上市但境内未上市原研药的药品。该类药应与原研药的质量和疗效一致。原注册分类4类[改变已上市销售盐类药物的酸根、碱基(或者金属元素),但不改变其药理作用的原料药及其制剂]现修改为注册分类:境内申请人仿制已在境内上市原研药的药品。该类药应与原研药的质量和疗效一致。在新药的审评审批方面,要求仿制药与原研药质量和疗效一致:具有相同的活性成分、剂型、规格、适应证、给药途径和用法用量,但不强调处方工艺与原研药的一致性。

1.3 药品注册申报资料调整的内容

《化学药品新注册分类申报资料要求(试行)》根据申报品种是否为仿制已上市原研药可以分为两部分,一部分针对原研药,另一部分针对仿制药^[2]。

1.3.1 原研药注册申报资料调整内容 化学药新注册分类申报资料要求试行后,药品注册申报资料要求中增加了自评估报告和上市许可人信息,并对原要求中原研药信息细化,如增加合法来源证明(购货发票、赠送证明等)、实物照片、原研上市证明文件、说明书、质量标准(如有,须提供)、检验报告及上市情况等相关信息。其中,自评估报告要求申请人建立科学委员会,对研发过程及结果进行审核,并提交对研究资料的自查报告。

1.3.2 仿制药注册申报资料调整内容 除与原研药注册分类要求一致添加自评估报告、上市许可人信息和原研药信息外,在化学药新注册分类申报资料要求中还规定:在非临床阶段要求非临床安全性评价研究必须在《药物非临床研究质量管理规范》(GLP)认证合格、符合GLP要求的研究机构内进行,并增加原研药对照实验,证明其与原研药的一致性。

1.4 其他调整的内容

《工作方案》对于技术标准方面要求:创新药应具有创新性,改良新药应具有有效性,仿制药强调的是一致性;根据《药品注册管理办法》(局令第28号)^[3]的有关要求,对于新注册分类与原注册分类类似或相近的新药分别设置了3~5年的监测期。

2 我国药品注册制度调整对药品剂型研发的影响

药品注册制度的改革,除了对新药注册监管流程本身有影响外,必将对新药研发产业和技术创新活动,以及医药行业的发展产生连锁反应,简单改剂型和仿制品种有望得到较大程度控制。

2.1 提高了审批要求

药品的生产与研制要求具备药品生产质量管理规范生产条件,新药研究应当采用新技术用以提升药品的质量和安全性,且比原剂型有更加显著的临床应用优势。伴随审批要求变得更加严格,《工作方案》中重点强调了药物必须具有临床价值,对于改良型新药,强调“有效性”,即相较于被改良的药品,具备明显的临床优势。我国新药研发企业应根据自身条件选择研发的药品和药品剂型,研发出具有临床价值的药品,并严格把关生产各环节,生产优质、安全、强效的药品,满足市场需求,才能顺利通过审批^[4]。

2.2 限制了改剂型药品

处于监测期内的新药不允许改变剂型、简单改剂型和增加新适应证的药品注册申请,批准后不发新药证书。《工作方案》施行后,制药企业意图在新药监测期内

仅改变剂型就进行重新注册是不可能的,简单改剂型和增加新适应证的药品就算获得批准也不算新药,企业也再不能打着新药的旗号从中得到较高的利润。

2.3 增加了研发费用

仿制和改剂型药品申报时不能进行生物等效性试验的一般需进行临床试验,且必须进行样品批量生产的现场检查以及生产线抽样。无论是生物等效性试验、临床试验还是进行样品批量生产的现场检查以及生产线抽样,对于新药研发企业来说都面临增加研发费用这一事实。新药研发企业想要药品上市后前期投入资金可以短时间回笼,实现盈利最大化,就必然要严格控制研发费用的支出,尽量减少不必要费用的支出,确保以最少的费用研发成功并通过审批,如新药研发企业为减少研发费用,将注射剂改为使用更方便的片剂,即可达到消减开支的目的。

2.4 要求评估市场价值和临床优势

“缺少市场价值”和“不具备临床应用必须性”等仅为改变剂型的药品申报注册将有可能不被审批通过,现阶段新药政策和今后发展的方向是引领创新和适应社会的需求^[9]。

综上,《工作方案》的出台,将影响新药研发的方向及投入等方方面面,更加明显地影响新药研发企业对研发药品和剂型的选择,不能按《工作方案》要求实施生产的新药研发企业将面临改变剂型或停产改造的结局。在新药剂型的选择上,新药研发企业主要应考虑两方面内容:药品的理化性质和药品临床应用上的需求。在此基础上,新药研发企业应注意控制研发成本,注重成本与收益的关系,防止研发过程中投入成本过高、收益过低,注重自身资源的优化配置^[9],减少资源的浪费。

3 我国药品注册制度调整对药品专利的影响

新药研发企业属于高新技术型的行业,企业能否在激烈的竞争中占据优势,既要看其研发成果,也要看其能否成功地保护自己的创新成果。专利不仅是研发成果的技术保护方法,更是有力的竞争手段,是企业有效地保护前期技术开发投资的方法,也是占据后期市场的重要手段,其已成为企业战略的重要一环。我国药品注册制度在药品专利方面的调整,对新药研发企业的专利保护及应用将有直接的影响。

3.1 增加了对专利的保护措施

新药研发过程中,专利检索是非常重要的一项工作。药品有无专利和专利是否有效都是新药研发企业应重点关注的内容。无论在研发立项前,还是在新药的研发进程中,新药研发企业应随时关注是否有相关专利申请及批复的进展情况。《药品注册管理办法》中第六十六条(监测期保护条款)即为药品专利的保护措施。如果检索到有相关专利的情况下,新药研发企业应尽量避

开有冲突和争议的部分,或提前进行交叉专利申请。为保护新药研发企业的权益,尽早停止研发可能存在侵权风险的项目也不失为一个好的选择^[7]。

3.2 增加了对专利权人的保护

在药品注册申请时对药品知识产权的保护体现在《药品注册管理办法》(局令第28号)第八条(信息公示)、第十八条(药品专利状况)、第十九条(仿制药申请限制)和第二十条(数据独占)。申请人在申报时不仅要提交新药研发的技术资料,还要提供申请人或者他人在中国的专利及其权属状态的说明;他人在中国存在专利的,申请人应当提交对他人的专利不构成侵权的声明。此外,在《药品注册管理办法》(修改草案)中还新增加了在注册过程中对产品所涉的专利信息进行公示的要求^[8]。如原研药品注册申报资料中需提供合法来源证明、原研上市证明文件等,这样的规定大大减少了技术资料侵权的可能性,保护了专利权人的合法权益^[9]。

3.3 增强了对专利应用方面的保护

《药品注册管理办法》(局令第28号)中的专利链接制度体现于第十八条和第十九条,其中原十九条规定“申请人可以在该药品专利期届满前2年内提出注册申请”修改为“申请人根据专利状况自行决定生产上市日期,不得侵犯他人专利权”。因此,新药研发企业研究可能有很好的临床应用前景的新药时,应尽快申请专利保护;对有很好的临床应用前景的新药在其保护期结束前,可采取抢先申请获得仿制权的方式,或仿制具有相近有效成分的药物来代替仿制药^[10]。

4 我国药品注册制度调整对现场核查的影响

药品注册制度改革后,现场核查由原我国药品注册制度要求研制现场、申报材料审核和生产现场核查分阶段进行,调整为新药申报的同时进行检查。

4.1 对现场核查中资料审核的影响

现场核查、资料审核中原始记录及数据的完整性、真实性检查为现场核查的重点内容。对新药研发企业来说,注册申请提交的资料必须具备完整性和真实性。新药研发企业在研发过程中必须保证原始数据是在试验过程中产生的真实记录,应避免事后抄写、修改数据等行为,保证试验记录、原始资料与申报资料的一致,严格杜绝修改数据和造假现象的发生^[11]。

4.2 对现场核查审评的影响

新药申报后,由申报所在省级食品药品监督管理局委派相关专家对研制情况和原始资料,以及样品批量生产过程进行严格的现场核查。药品注册制度调整后,对研制药品申报材料的具体要求和研制现场审核的标准有了很大的提高。

《工作方案》将生产工艺和工艺控制中拟定大生产规模由原来的不得超过注册生产规模的10倍,修改为拟

定大生产规模及依据。新药研发企业在拟定大生产规模时不再有硬性限制,而是由新药研发企业根据自身情况自由选择规模并写明依据,更具有灵活性和可操作性。

新药研发企业应制订可操作的、完善的符合申报要求的研发流程。该流程应具有实际生产的可操作性和可控性,可以用于生产车间的大生产。只有申报工艺与大生产工艺一致,才能保证上市的药品质量与研发药品质量的一致性^[12],符合现场核查审评的要求。

5 讨论与建议

由上可知,我国调整后的药品管理制度对于新药、仿制药有了新的定义;对药品的研发条件和研发过程及研发的现场检查均作了具体的要求和规定;对药品注册申报资料的内容、要求等方面作出了相关调整;加大了对于专利和专利权人的保护;要求新药应评估其市场价值和临床优势。

因此,新药研发企业应在实施上市许可人管理制度试点的基础上尽早确立药品上市许可人管理制度,提高新药研发企业经营的效率和效益;新药研发应关注临床疗效和市场需求,重点关注对常见病、多发病和重大疾病有良好临床疗效的药品,治疗罕见病、老年人和儿童疾病等的药品可利用绿色通道或快速审批通道加快药品注册速度;新药研发企业应改善研发条件,规范研发过程的管理,确保研发有效、顺利进行。

5.1 确立药品上市许可人管理制度

2015年11月,全国人民代表大会授权国务院在我国十省进行药品上市许可人制度试点。试点行政区域内的药品研发机构或者科研人员可作为药品注册申请人,提交药物临床试验申请、药品上市申请;申请人取得药品上市许可及药品批准文号的,可以成为药品上市许可持有人^[13]。上市许可人制度将上市药品的所有权与生产权分离,有效抑制了药品研发低水平重复的现象,实现了对药品研发的鼓励、研发资源的优化配置,提高了药品的安全性、有效性和质量可控性。一方面,新药研发企业应尽快建立药品上市许可人管理制度,组建自己的药品上市许可人部门,专门负责药品的注册,提出药品上市许可申请并获得药品上市许可批件,以尽快获批成为药品上市许可持有人,管理企业自有所有权的药品和与其他企业合作生产的药品,管理药品的安全性、有效性,控制药品的质量。另一方面,研发机构和科研人员也可申请并取得药品批准文号,成为药品上市许可持有人,执行药品上市许可人制度,灵活选择与药品生产企业合作,严格把关生产,达到双赢的效果。新药研发企业研发的新药如果本企业没有条件生产,可以通过药品上市许可人部门管理,寻找符合生产条件的企业委

托生产,以降低固定资产投入、加快成果转化^[14]。

5.2 合理利用绿色通道或快速审批通道

我国大力支持创新药的研发,鼓励市场短缺药和创新药的研发和生产,对于全新的国内外均无生产的药品,或有良好临床疗效,能治疗重大疾病、罕见病、老年人和儿童疾病等的药品可向CFDA药品审评中心提出优先审评或加快审评的申请。通过审评的新药研发企业可以利用这一快速审批通道使企业在研发这类新药的过程中获得政府支持,在立项、研发、申报等各个环节开启绿色通道,享受重点培育、先期指导和全程跟踪服务,加快审批速度,缩短审批时间,提升药品注册成功率,加速孵化新药上市,缩短投资回收期,增加收益率。

5.3 规范研发过程管理

新药研发企业加强研发过程管理,从立项阶段到研究开发阶段、申请临床研究阶段、临床研究阶段、申报生产阶段、审批阶段和生产阶段,严格按照我国药品注册制度对以上阶段实施全程控制监督管理,制定符合我国药品注册审批要求的全面管理规范并落实执行。

CFDA应针对药品临床试验数据失真、伪造等问题,展开药物临床试验自查、核查工作,确保资料的真实、有效。伴随数据打假工作的落实及实施,众多制药企业大量撤回申报品种。这一现象警示新药研发企业研发过程必须规范化管理,否则很难通过药品注册审批。

综上所述,本文通过对我国药品注册制度调整的理论 and 实际工作方面的研究,指导新药研发企业解决实际问题,为药品注册审评审批中加速通过提供支持,旨在避免人力物力的浪费,实现最大化企业收益。我国制药产业的蓬勃发展,药品注册制度的调整、相关要求的逐步提高并与国际接轨,对于促进新药研发、控制药品的质量和疗效有着至关重要的作用。为符合调整后的药品注册制度的要求,新药研发企业应按照调整后制度要求管理,从立项到审批后生产的研发全过程,及时调整、修正不适应现有制度要求的部分,为快速通过药品注册审批做好充足准备。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理总局.化学药品注册分类改革工作方案[S]. 2016-03-04.
- [2] 国家食品药品监督管理总局.化学药品新注册分类申报资料要求:试行[S]. 2016-05-04.
- [3] 国家食品药品监督管理总局.药品注册管理办法[S]. 2007-07-10.
- [4] 张晓东,李连达.我国药品注册管理法规体系的形成及现状思考[J].中国新药与临床杂志,2010,29(2):155-158.
- [5] 李小欢,徐昕玥,杜爽,等.化学药品注册改革对我国医药行业的影响研究[J].中国食品药品监管杂志,2007,20(2):324-326.

广东省药品注册申报存在的问题分析与建议[△]

孟兰贞*,周卫军,江映珠(广东省食品药品监督管理局审评认证中心,广州 510080)

中图分类号 R951 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)22-3029-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.22.02

摘要 目的:为药品注册申报提供参考。方法:收集2015年国家食品药品监督管理局对广东省申报药品不予批准的审批意见,分析临床试验和注册生产两个阶段中药品注册申报存在的问题,并根据相关的政策法规提出建议。结果与结论:化学药申报临床试验阶段被退审的原因主要集中在已有进口药品注册申请批准或该新药进入监测期;而药学研究质量缺陷,特别是杂质、有关物质研究不充分是申报临床试验和申报生产中的主要问题。针对临床试验申报,申请人应适应新的药品注册分类改革,加强原始创新药物研制,生物制品开发应建立全面有效的生物制品评价体系,形成优势技术和产品;针对注册生产申报,相关部门或药物生产企业应加强对药品剂型和规格设计的合理性评价,仿制药应注重与原研药品的一致性评价。除此之外,还可通过建立科学可行的杂质、有关物质研究方法,注重前瞻性生产工艺的放大研究等解决上述问题。

关键词 药品注册;审批意见;问题;建议

Analysis and Suggestions of the Existing Problems in Drug Registration Declaration in Guangdong Province

MENG Lanzhen, ZHOU Weijun, JIANG Yingzhu (Center for Certification and Evaluation, Guangdong Food and Drug Administration, Guangzhou 510080, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for drug registration declaration. METHODS: The disapproval comments of China Food and Drug Administration on the declared drugs in Guangdong Province in 2015 were collected, existing problems in current drug registration declaration in clinical trials stage and registered production stage were analyzed. And suggestions were put forward based on relevant policies and regulations. RESULTS & CONCLUSIONS: Reasons for the rejection of declaring chemical drugs in clinical trials stage mainly focused on that there had been imported drugs applied for registration or new drugs entering monitoring period. While pharmacy research quality defects, especially insufficient research in impurities and relevant materials, are the main problems of declaring clinical trials and production. In terms of clinical trial declaration, applicant should respond to new drug registration classification reform, strengthen original innovation development; the development of biological products should establish comprehensive and effective evaluation system to form superior technology and products. In terms of drug registration production declaration, related departments or drug manufacturers should enhance the evaluation for drug form and specifications design, and generic drugs should pay attention to the consistency evaluation with the original research drugs. Besides, the above problems can be solved by conducting scientific and feasible research methods for impurities and related material, and pay attention to enlarging research of forward-looking production technology.

KEYWORDS Drug registration; Approval comment; Problem; Suggestion

[6] 罗慧莉,陈时飞,曾苏.药品注册中剂型变更的创新导向[J].中国现代应用药学杂志,2007,24(6):461-463.

[7] 周和平.药品注册工作中应注意的专利问题[J].中国新药杂志,2004,13(10):868-869.

[8] 国务院法制办公室.药品注册管理办法:修改草案[S].2014-02-19.

[9] 陈新,邵蓉.浅谈《药品注册管理办法》中的知识产权保护[J].中国药事,2009,23(11):1056-1058.

[10] 段姗姗,董志.由一起专利纠纷案审视我国的药品注册专

利链接制度[J].中国药房,2014,25(29):2695-2698.

△基金项目:广东省食品药品监督管理局定向委托课题(No.许药-2016-01)

* 主管药师,博士。研究方向:药品注册审评。电话:020-37886192。E-mail:mengmeng200308@163.com