

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

△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

利链接制度[J].中国药房,2014,25(29):2695-2698.

[11] 田晓娟,张苏,王艺霏,等.药品注册研制现场核查常见问题(药学研究原始记录)分析[J].首都医药,2014(12):5.

[12] 张安萍,杜汉业,苗中.药品注册生产现场检查应注意的问题[J].医药导报,2009,28(8):1099-1100.

[13] 韩月,刘兰茹,朱虹,等.药品注册审评制度改革给药品技术转让带来的机遇与挑战[J].中国医药工业杂志,2017,48(2):278-284.

[14] 韦冠.国内外药品上市许可制度比较及借鉴[J].中国药房,2008,19(34):2650-2653.

(收稿日期:2016-12-09 修回日期:2017-05-16)

(编辑:刘明伟)

2015年国务院发布《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》(国发〔2015〕44号),开启了我国药品医疗器械审评审批改革的大幕。2016年国家食品药品监督管理总局(CFDA)陆续出台的仿制药一致性评价、化学药品注册分类改革、药品上市许可人制度等政策,对我国医药行业产生了巨大的影响^[1-3],也对药品注册申报提出了新的要求。广东省是医药产业大省,据国家统计局及相关网站报道,截至2015年全省共有药品生产企业630家,占全国药品生产企业数量近10%;2014年广东省医药工业主营业务收入1526.64亿元,在全国占比6.22%,列全国第4位。近年来,广东省医药产业发展继续发力,药品注册受理量逐年攀升。笔者根据2015年CFDA对广东省申报药品临床试验和申报生产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新药、仿制药注册申报存在的问题,并提出建议,以期对药品注册申报提供参考。

1 申报药品临床试验阶段存在的问题及分析

根据2007年原国家食品药品监督管理局颁布的《药品注册管理办法》(局令第28号)规定,药品注册申报一般分为申报临床试验、申报生产2个阶段。药品临床试验是确证新药有效性和安全性必不可少的步骤,申请人须提交临床前药学研究,药理、毒理研究资料以初步支持药品的安全性和有效性,才能被批准临床试验^[4]。2015年CFDA对广东省临床试验注册申请不予批准件共计44份,其中化学药37份,中药2份,生物制品5份。不予批准的原因分析见表1。

表1 2015年广东省申报药品临床试验不予批准的原因分析

Tab 1 Analysis of disapproval reasons for declaring clinical drugs trial in Guangdong province in 2015

药品类别	不予批准原因	具体项目	占同类申报比例, %
化学药	工艺及物料控制	处方工艺设计不合理	13.2
		申报样品生产规模较小,未进行工艺放大研究	7.9
		关键起始原料未进行有效质量控制	2.6
	质量研究	未对手性药品进行光学异构体研究	15.8
		未对已知杂质进行针对性研究	2.6
		单个未知杂质超出鉴定限度未作定性研究	2.6
		不溶性微粒超过标准	2.6
	药理、毒理研究	抗生素类药品,未提供临床致病菌的抗菌活性和耐药性数据	5.3
		新剂型或制成复方后未显示临床应用优越性	7.9
	其他	原料药的关联制剂未被批准	10.5
已有进口药品注册申请批准或新药进入监测期		26.3	
中药	立题	剂型依据不充分,新剂型较原剂型未体现明显的临床应用优势	100
生物制品	其他	无法证实药品的安全性、有效性和质量可控性	100

由表1可知,化学药申报临床试验阶段的主要问题,一方面受政策上的调节、限制规定,已有进口药品注册申请批准或该新药进入新药监测期而予以退审;另一方面是临床前的质量研究存在较大缺陷,如对光学异构体

和杂质研究不充分等。广东省是中医药生产大省,中药申报改剂型对促进中药制剂发展、丰富市场品种有一定意义,但存在新剂型未体现明显的临床应用优势、多数新药仅为低水平重复的问题。此外,生物制品申报中,针对生物制品结构复杂、种类繁多、变异性大等特点,建立全面、有效的评价体系,证实安全性、有效性和质量可控性是其需要解决的方面。

2 申报药品注册生产阶段存在的问题及分析

新药在申报临床试验获批后进行临床试验,完成临床试验后再申报生产,而仿制药是直接申报生产。2015年CFDA对广东省药品注册生产申请不予批准件共63份,其中化药62份,中药1份。不予批准的原因分析见表2。

表2 2015年广东省申报药品注册生产不予批准的原因分析

Tab 2 Analysis of disapproval reasons for declaring registered drugs production in Guangdong province in 2015

药品类别	不予批准原因	具体项目	占同类申报比例, %
化学药	规格、剂型设计	规格设计不合理	8.1
		剂型设计不合理	3.2
	质量研究	未对杂质进行全面分析并进行系统、规范的分析方法学验证	69.3
		工艺和质量研究中未采用原研产品进行对比研究	8.1
		稳定性研究样品仅为实验室规模样品,不具有代表性	1.6
	临床研究	生物等效性研究不符合要求	1.6
其他	原料药的关联制剂未被批准	4.8	
	未及时按通知要求补充资料	1.6	
中药	质量研究	未与被仿制药进行全面比较研究,难以说明与被仿制药的质量一致性	100

由表2可知,化学药注册生产申报不予批准原因主要集中在质量研究方面,其中未对杂质、有关物质等进行全面分析是主要原因(占不批准原因的69.3%),主要表现在以下几方面:(1)未结合所用原料药的杂质概况、制剂处方工艺和相关文献对杂质谱进行全面分析;(2)未对质量研究和长期稳定性研究中超过鉴定限的杂质进行研究;(3)未对申报品种为手性药品的异构体进行研究与控制,质量研究和稳定性研究缺少该重要质量控制项目;(4)未对已知杂质进行针对性研究;(5)未进行聚合物的研究与考察。不予批准的原因其次为用法用量与其规格不符、规格设计不合理(占不批准原因的8.1%),工艺和质量研究中未与原研产品进行对比研究(占不批准原因的8.1%)等。可见,质量研究缺陷是生产阶段申报的主要问题,申报药品生产要求完整的药学研究信息、构建完善的药品质量控制体系^[5]。仿制药申请是直接申报生产,药学质量研究不充分、存在缺陷的问题相对突出;而对于新药生产申请,由于在申报临床试验阶段已进行相应的临床前药学研究,后续又根据审批意见进一步完善,在申报生产阶段一般不存在较大的药学研究缺陷。

3 建议

3.1 解决申报药品临床试验阶段存在问题的建议

3.1.1 适应新的药品注册分类改革,仿制境外原研药应以临床价值为导向 目前我国药品研发水平原始创新能力不足,仍停留在仿制和在原靶点基础上的跟踪创新。原注册分类化学药的3.1类新药,即已在国外上市销售但尚未在国内上市销售的制剂及其原料药,是国内制药企业和研发机构争相抢报的集中领域,重复申报现象严重,一旦进口药品注册获批就会被认定为仿制药而退审。2015年,广东省申报药品临床试验不予批准的申请中,原药品注册分类化学3.1类药品,不符合《药品注册管理办法》第七十二条“已有进口药品注册申请批准,已经受理但未批准进行药品临床试验的其他品种申请予以退回”所占比例较高(占不批准原因的26.3%)。化学药品注册分类改革对新药和仿制药的定义进行了重新调整,新药定义为“未曾在中国境内外上市销售的药品”,仿制药定义为“仿制与原研药品质量和疗效一致的药品”^[6]。原注册分类化学药的3.1类新药因属于境外原研药仿制而一并被划归为仿制药,不再核发新药证书。因此,对于境外原研仿制药申报,申请人应回归理性,应以临床疾病研究进展和临床价值为导向,结合企业自身定位做好立项研究。

3.1.2 建立全面有效的生物制品评价体系,逐步形成优势技术和产品 近年来,随着生物制品快速发展,在治疗特定疾病方面显示出明显的临床优势,广东省生物制品的研发实力和竞争力逐年增强,2015年广东省生物制品获批准数量在全国占比(21.4%)高于化学药(2.2%)和中药(8.2%)。但由于生物制品结构复杂、种类繁多、性质各异,其有效性和安全性评价研究非常复杂。申请人应根据生物制品的复杂性选择合适的方法对其有效性和安全性进行评价,从分子水平、细胞水平和动物个体水平最大限度地获取信息,以获得可靠的评价结果。如通过检测特异性癌基因和抑制癌基因的表达快速评价生物制品的有效性和安全性,通过肝细胞以及相关亚细胞部分为基础的生物制品体外代谢研究,选择最为相关的动物模型进行临床前毒理学、药效学及免疫毒理学试验等。通过综合分析临床前试验结果,申请人得出最为准确的药品安全性资料,以对申报生物制品的安全、有效作出可靠评价^[7-9]。生物制品的研发具有高投入、高风险和高专业性的特点,当前生物制品开发面临多方面的挑战。生物制品企业应紧跟国外生物医药开发研制的最新动向,加强已具有科技优势和资源优势的项目的研究,增强技术革新创新和产品创新的能力,逐步形成生物医药领域的优势技术和优势产品。

3.2 解决申报药品注册生产阶段存在问题的建议

3.2.1 加强对药品剂型和规格设计的合理性评价 药品剂型是药品输送到人体的必要形式,适宜的剂型可最

大限度地发挥药品的疗效、减少不良反应、降低治疗成本、方便运输和使用^[9]。申请人对药品新剂型的选择与立项,应从药品的理化性质和生物学性质、临床治疗需要、患者用药的顺应性、已有制剂的利弊权衡、市场开发前景、安全性等各方面进行综合评价与分析。CFDA 2014年颁布的《中药、天然药物改变剂型研究技术指导原则》中改变国内已上市销售中药、天然药物剂型^[10],以及2016年颁布的《药品注册分类改革工作方案》中将改剂型归为第2类的“改良型新药”^[6],均要求新剂型与原剂型比较需具有明显的临床应用优势,如在提高临床有效性、安全性、临床顺应性,或在环境保护等方面有明显优势。与此同时,药品规格也是临床用药的一项重要因素,是临床分剂量给药的科学依据。申请人应提高申报品种的规格与其临床单次用量之间的适配性,按照《关于加强药品规格和包装规格管理的通知》(食药监注函[2004]91号)的相关规定,遵循规格设计一般不得小于临床单次最小用量、也不得大于单次最大用量的原则,同时根据药品用法、用量合理拟定药品规格。如对于治疗指数狭窄等不适合分零使用的药品,可研究设计更合理的规格剂量单位供临床选择^[11];对于儿童用药,可考虑增加对儿童药品及其专用剂型、规格的研发投入^[12]。

3.2.2 仿制药应注重与原研药的一致性评价 新的药品注册分类^[6]严格要求仿制药的质量和疗效与原研药一致,并且限定仿制品的剂型、规格、适应证、给药途径以及用法用量等必须与原研药一致,以减少不同企业仿制相同药品时产生质量差异,提高仿制药申报的门槛。我国仿制药质量和疗效一致性评价工作的全面展开,将从根本上改变国内化学药品仿制药低水平研究、同质化竞争的现状,提高仿制药质量水平^[13]。从广东省申报生产不予批准的原因分析可以看出,仿制药由于质量研究缺陷不予批准的比例较高(占不批准原因的79.0%)。我省药品生产企业应加强药品注册立项研究,找准市场定位,选择有把握的品种,做好晶型、辅料、工艺等的基础研究;通过先进行体外溶出试验,再进行生物利用度临床试验,充分揭示仿制药与原研药的一致性。与原研药的一致性评价工作有利于提升广东省仿制药的研发和生产技术水平,增强行业竞争实力,为未来的制药行业由仿制向创新转变打下良好的基础。

3.3 解决两个阶段共性问题的建议

3.3.1 建立科学可行的杂质、有关物质研究方法 药品杂质、有关物质研究不充分是广东省化学药申报临床试验(占不批准原因的21.0%)和申报生产(占不批准原因69.3%)不予批准的共同主要原因。目前,在国内药品质量标准中,基本上采用有关物质、残留溶剂、重金属检查等手段来直接检测杂质的含量,通过规定相应的限度来确保药品的质量,这无法完全满足药品质量控制的要求。申请人应紧跟国内外药品杂质研究趋势,加大对药

品的杂质、有关物质的研究投入,引入“质量源于设计”的理念,在药物生产之前根据具体工艺的合成机制、起始物料、各中间体及副产物的基本结构,绘制出产品的杂质谱,进行有针对性的研究^[14];应根据CFDA颁布的《化学药物杂质研究技术指导原则》等相关指导原则,同时参考《欧洲药典》《美国药典》《日本药典》等国际通用药典中制剂标准中的杂质检测标准,建立科学可行的杂质、有关物质检测方法和控制手段,以提高药品质量标准,保障药品安全。

3.3.2 注重前瞻性生产工艺的放大研究 既往我国新药注册申报资料一般只有基本工艺过程,工艺参数不完整、过程过于简单、生产设备设施的具体性能以及实用工艺技术缺失^[15]。由于申请人受资金和研究资源所限,在仿制国外已上市或进入研发后期基本成熟的新药时,生产企业常将研究重点放在“质量控制标准”,为节省时间,将工艺研究简单化。广东省申报临床试验和注册生产的样品生产规模较小,均存在未来能否顺利放大生产的技术障碍。好的药品是靠生产而非检验出来的,药品生产企业应意识到药品生产全过程的重要性,扎实做好全面细致的前瞻性工艺研究。一方面应提高制剂工艺的开发研究水平,对工艺处方的生产设备、参数、原辅料质量、验证、评价制剂质量的体系及制订标准等因素进行综合考虑,还可依据实际情况使用一些极端的条件或工艺进行试验,研究影响产品质量及工艺的关键因素,以提高处方工艺的耐用性及实用性^[16];另一方面应加强产业化研究,关注批量放大至生产规模后药品的稳定性和质量可控性,取得规范可行的工艺过程及控制参数,同时建议相关的基地与技术团队对药品的工艺放大效应进行评价,以保证申报品种未来能顺利放大生产^[15-16]。

4 结语

综上所述,鼓励药品创新、提升药品质量是目前我国药品注册制度改革的方向。对于新药注册申报,申请人应加强原始创新研制,重视前瞻性、战略性新方法、新技术的研究,探索新药研发多种模式如靶点多样性开发;广东省生物医药发展态势喜人,应加大研究投入,逐步形成该领域的优势技术和产品;药品上市许可持有人制度的试点工作落地也给研发实力强的药品研发机构和科研人员的科技成果转化提供了契机。对于仿制药注册申报,申请人应积极与新的药品注册分类改革、仿制药质量和疗效一致性评价等政策法规对接,加强药品注册立题研究,提高制剂工艺的开发和产业化的研究水

平;同时注重以临床价值为导向的二次开发以及与原研药的一致性评价,加强药品质量研究,特别是加大有关物质、杂质的研究投入,提高药品杂质检出能力和改进质控方法,提升仿制药质量水平,这样才能加快转型升级,增强行业竞争力,在未来的制药领域占有一席之地。

参考文献

- [1] 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].中国药师,2017,20(2):324-326.
- [2] 冯毅,朱波.关于我国仿制药质量一致性评价的研究及建议[J].中国新药杂志,2016,25(1):19-26,41.
- [3] 赵怀全.我国开展药品上市许可持有人制度试点工作情况及相关政策建议[J].中国药房,2017,28(4):433-437.
- [4] 国家食品药品监督管理局.药品注册管理办法[S].2007-07-10.
- [5] 张宁,王亚敏,陈震.创新药药学研究的阶段性考虑[J].中国药学杂志,2014,49(17):1565-1568.
- [6] 国家食品药品监督管理局.总局关于发布化学药品注册分类改革工作方案的公告[S].2016-03-04.
- [7] 朱超,王雅玉.生物药物有效性和安全性评价的研究进展[J].广东医学,2013,34(20):3205-3207.
- [8] 原野,吴纯启,廖明阳.生物技术药物临床前安全性评价的进展[J].卫生毒理学杂志,2004,18(1):54-56.
- [9] 胡拥军.药物剂型的选择与合理性评价[J].亚太传统医药,2010,6(4):165-168.
- [10] 国家食品药品监督管理局.关于发布中药、天然药物改变剂型研究技术指导原则的通告[S].2014-03-07.
- [11] Elliott I, Mayxay M, Yeuchaiyong S, et al. The practice and clinical implications of tablet splitting in international health[J]. Trop Med Int Health, 2014, 19(7):754-760.
- [12] 徐梦丹,巫丽娟.药品规格与其临床单次给药剂量的一致性及其适配性调查分析[J].中国当代医药,2014,21(24):7-12.
- [13] 胡林峰,虞忠.仿制药一致性评价的产业影响研究[J].中国医药工业杂志,2016,47(8):1097-1101.
- [14] 戚立凯,狄斌.药物杂质研究方法最新进展[J].中国药科大学学报,2015,46(3):257-263.
- [15] 王方敏,魏雪芳.对药品注册中生产工艺管理问题的思考[J].中国新药杂志,2004,13(10):865-867.
- [16] 姜艳春.药物制剂工艺开发与产业化研究[J].生物化工,2017,3(2):66-68.

(收稿日期:2017-03-09 修回日期:2017-06-05)

(编辑:刘明伟)

《中国药房》杂志——中文核心期刊,欢迎投稿、订阅