

上海

上海市银城中路 68 号
时代金融中心 16/19 楼
电话: +86 21 3135 8666
传真: +86 21 3135 8600

北京

北京市建国门北大街 8 号
华润大厦 4 楼
电话: +86 10 8519 2266
传真: +86 10 8519 2929

香港

香港中环皇后大道中 5 号
衡怡大厦 27 楼
电话: +852 2592 1978
传真: +852 2868 0883

伦敦

1/F, 3 More London
Riverside, London SE1 2RE
T: +44 (0)20 3283 4337
D: +44 (0)20 3283 4323

《药品注册管理办法》三大重大改变

作者: 杨迅 | 赵烨韵

药品注册管理是药品监管的重要组成部分。随着我国药品监管制度的发展, 药品注册管理相关的法规, 从 1999 年发布的《新药审批办法》、2002 年发布的《药品注册管理办法(试行)》到 2005 年发布的《药品注册管理办法》不断完善。而《药品注册管理办法》在经历了 2007 年的重大修订后, 于今年再次作出重大修订。新的修订将于 2020 年 7 月 1 日起实施。

此次《药品注册管理办法》的修订落实了 2019 年修订的《药品管理法》规定的上市许可证持有人(以下简称“MAH”)制度、根据《药品管理法》的修订作出相应调整, 并且就药品及疫苗质量安全、加速审批、监管透明化等问题也进行了回应。

本文将分析此次《药品注册管理办法》带来的三大重大变化。

1. 加速上市许可程序

我国对新药的审批历来谨慎有余, 效率不高。导致国际上很多创新药、特效药、临床亟需的药物难以在中国上市。针对这一问题, 此次《药品注册管理办法》新增了“药品加快上市注册程序”一章。虽然该章节在 2019 年 9 月发布的修订草案中就已确定, 但是在新冠

.....
For more Llinks publications,
please contact:

Publication@llinkslaw.com

.....
如您需要了解我们的出版物,
请联系:

Publication@llinkslaw.com

疫情爆发、亟需新药、疫苗应对疫情的当下，落实加快上市程序对于民众和创新药企业都是一种激励，也有利于解决长期以来注册申请积压的问题、鼓励创新药物、临床急需药物的研发。

现行法规仅允许对创制的新药、治疗疑难危重疾病的新药实行特殊审批。¹此次修订的《药品注册管理办法》除规定了治疗疑难危重疾病的新药的突破性治疗药物程序以外，还增加了附条件批准程序、优先审评审批程序及特别审批程序进行加快上市注册。

a) 突破性治疗药物程序

突破性治疗药物系指防治严重危及生命或者严重影响生存质量的疾病，且尚无有效防治手段或者与现有治疗手段相比有足够证据表明具有明显临床优势的创新药或者改良型新药。针对突破性治疗药物，申请人可以在临床试验阶段申请与药品审评中心审评人员交流、或对阶段性研究资料提出意见。申请上市许可时，纳入突破性治疗药物程序的药品有权利申请附条件批准以及申请适用优先审评审批，从而达到加快上市的目的。

值得一提的是，2019年新修订的《药品管理法》中还明确了临床试验阶段突破性治疗药物的拓展性使用(亦即同情用药)，即在经过审批、符合伦理的情况下，在开展临床试验的机构内将上述突破性治疗药物用于其他病情相同的患者。对于药企而言，拓展性使用临床试验阶段的药物可以采集临床受试者以外的患者的数据，对于不满足入组条件或未能参加临床试验的患者而言，也是一次挽救生命的机会。

b) 附条件批准程序

附条件批准程序可以适用突破性治疗药物、公共卫生方面急需的药品、应对重大突发公共卫生事件急需的疫苗或者国家卫生健康委员会认定急需的其他疫苗。其中，对于前两类药物均要求已有临床数据并能预测有效才可以申请附条件批准。对于急需的疫苗，只需经评估获益大于风险即可申请附条件批准上市。现行《药品管理法》²及《疫苗管理法》³也明确规定了附条件批准。比如治疗阿尔兹海默症的 971 就是通过附条件批准程序上市的。此次修订是与《药品管理法》及实践保持一致，且进一步明确了附条件批准的适用情形。

附条件审批针对那些临床上亟需的，没有其他有效治疗手段的药品，经权衡可能的风险、可能的疗效，以及批准相关药品上市带来的即时价值，给予先批准，再进一步观察的待遇。对于符合附条件批准要求的药物，可以在完成全部研究前上市，但是其在药品注册证书中载明附条件批准药品注册证书的有效期、上市后需要继续完成的研究工作及完成时限等相关事项。⁴如果上市后，MAH 逾期未按照要求完成研究或者不能证明其获益大于风险的，国家药品监督管理局将依法处理，直至注销药品注册证书。⁵

¹ 《药品注册管理办法》（2007）第四十五条

² 《药品管理法》第七十八条

³ 《疫苗管理法》第二十条

⁴ 《药品注册管理办法》（2020）第六十四条

⁵ 《药品注册管理办法》（2020）第六十七条

c) 特别审批程序

特别审批程序则适用于发生突发公共卫生事件的威胁时以及突发公共卫生事件发生后。一旦药监局决定实施特别审批，可以组织加快并同步开展药品注册受理、审评、核查、检验工作。特别审批程序可以追溯到 2005 年原食药监发布的《药品特别审批程序》，此次《药品注册管理办法》修订则在法规层面落实了此项审批程序。

在新冠疫情全球肆虐的当下，附条件批准程序和特别审批程序促进了新药、疫苗的开发审批。截止至 2020 年 4 月 12 日，全国已有 593 个⁶针对新冠病毒的临床试验在中国临床试验注册中心注册。尽管其中有一部分临床试验已经撤回、或无法通过早期试验，但是只有快速高效的审批才能确保众多研究机构、药企在重大突发公共卫生事件中的快速试错，尽快寻找有效的治疗方案。

d) 优先审评审批

优先审评审批适用于(1)临床亟需的短缺药品、防治重大传染病和罕见病等疾病的新药；(2)儿童用药品新品种、剂型、规格；(3)疾病预防、控制急需的疫苗和创新疫苗；(4)纳入突破性治疗药物程序的药品；(5)符合附条件批准的药品；(6)药监局规定其他优先审评审批的情形。

纳入优先审评审批程序的药品上市许可申请人，在申请前同样可以与审评人员进行交流确认后，再提出申请，上市审评时限也短于一般药品。相对于一般上市审评时限 200 日，优先审评审批药品上市审评时限为 130 日、境外已上市的临床急需罕见药审评时限为 70 日。

值得注意的是，优先审评审批和附条件批准、突破性治疗药物并不冲突，可以同时适用。如果同时适用多个加快上市程序，可以大大缩短审批时间，以确保最快地将药品上市。

2. 推动仿制药的发展

在鼓励新药研发的大政策下，修订的《药品注册管理办法》也体现了对高质量仿制药的支持。提高仿制药质量、鼓励用符合要求的仿制药替代一部分原研药，能够节省医疗成本，符合社会多元化需要。此次《药品注册管理办法》修订，在很大程度上让原研药、仿制药采用同样的注册程序、适用同样的监管标准。

现行《药品注册管理办法》将国产新上市药品注册申请分为新药申请和仿制药申请，两者申请流程不同，标准也不一致。对于仿制药仅要求与被仿制药具有同样的活性成份、给药途径、剂型、规格和相同的治疗作用。

经过多年的仿制药发展，已经发现即使活性成分、给药途径、剂型、规格一致、可以满足“相同的治疗作用”，但仿制药与原研药质量差距仍然很大。且原有规定并未要求仿制药必须仿制原研药，因此

⁶ 中国临床试验注册中心《新型冠状病毒肺炎临床研究索引》<http://www.chictr.org.cn/index.aspx>

出现了被仿制药也是仿制药的情况。参比仿制药做出的仿制药，在质量和疗效上也与原研药的差距越来越大。我国每年仿制药注册占比超过 90%，却因为质量、疗效与原研药存在差距，导致难以大规模替代原研药。

此次修订后，不再将新药、仿制药作为单独注册分类，而是按照药品类型进行注册分类，即中药、化学药(包括创新药、改良药、仿制药)和生物制品。将原研药、仿制药放在同一标准下监管。且不再对简单的“活性成份、给药途径、剂型、规格”进行规制，而是要求仿制药“应当与参比制剂质量和疗效一致”。⁷不仅对仿制药的质量提出了更高的要求，更是明确了仿制药必须与符合要求的参比制剂对标，而非任意被仿制药。

此次对仿制药监管的修订并非凭空而来。早在 2016 年发布的《化学药品注册分类改革工作方案》及《化学药品新注册分类申报资料要求》，就已经提出仿制药上市应提供充分的试验资料与文献资料，证明仿制药的质量与已上市原研产品的质量是一致的。而在《关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》及相关仿制药质量和疗效一致性评价程序发布后，对于参比制剂的选定、仿制药与原研药的一致性上提出了更高的要求。此次《药品注册管理办法》的修订从药品上市阶段，对于仿制药的要求提高到了原研药一致的标准，这样能够有效提高未来仿制药的标准，但是也对仿制药生产、研发企业提出了更高的要求。

此次修订还参考一致性评价中豁免人体生物等效性试验，明确了符合条件的仿制药可以豁免药物临床试验直接申请药品上市。新上市仿制药豁免临床试验的标准尚未出台，可以参考一致性评价中《豁免人体生物等效性试验豁免指导原则》。

在《药品注册管理办法》修订后，仿制药企业研发的成本也会相应上升，但是相信随着带量采购对于通过一致性评价的仿制药的政策倾斜，高质量的仿制药还是会在市场上获得一席之地。

3. 完善药物全生命周期监管制度

在 2017 年国家食品药品监督管理总局发布的《关于鼓励药品医疗器械创新实施药品医疗器械全生命周期管理的相关政策》首次提出了药品全生命周期管理的概念。此次《药品注册管理办法》的修订细化和落实了药品全生命周期管理。

a) 落实 MAH 制度

备受瞩目的 MAH 制度在《药品管理法》中率先落地，药品注册作为药品质量监管重要的一环，此次《药品注册管理办法》的修订将 MAH 制度全面落实到药品注册环节。

现行的《药品注册管理办法》下，申请新药、仿制药注册的申请人都必须持有《药品生产许可证》。而在实际操作中，研发机构往往并不具备生产资质，不得不由另一家生产企业来申请注册

⁷ 《药品注册管理办法》（2020）第三十五条

批文。在新的 MAH 制度下, MAH 与生产企业可以分割。申请人不再需要生产许可证, 只需要是能够承担相应法律责任的企业或者药品研制机构等, 境外申请人应当指定中国境内的企业法人办理相关药品注册事项。新的药品注册制度允许不具有生产能力的研发机构以自身名义取得药品注册, 有利于研发机构积极研发新药。

与新的《药品管理法》及 MAH 制度接轨后, 一旦申请人取得药品注册证书后, 即成为 MAH, 必须对药品的全生命周期负责。新制度在原有的研发、生产、经营阶段不同主体分别负责的基础上, 增加了 MAH 对药品研制、生产、经营、使用全过程中药品的安全性、有效性和质量可控性负责,⁸更便于药品的溯源与追责, 但也对于 MAH 的管理能力提出了更高的要求。

b) 关联审评审批

现行的药品注册程序中, 原料药、辅料、包材及成药适用分别审批。分别审批虽然能确保每个材料的质量符合要求, 却存在各个部分之间的衔接问题。而此次《药品注册管理办法》修订后新增的关联审评审批制度, 要求申请注册时对药品制剂选用的化学原料药、辅料及直接接触药品的包装材料和容器进行关联审评。只有确保不同材料合理结合, 对于组合进行系统性研究, 才能确保最终的制剂符合要求。

同时, 关联审评也给申请人更多的材料进行选择。申请人可以采用已登记的材料, 也可以采用未登记的材料。对于未登记的化学原料药、辅料及直接接触药品的包装材料和容器, 申请人应在提交注册材料同时申报相关研究资料。

c) 加强药物临床试验机构监管

药品注册审批的主要依据是临床试验数据。临床试验数据造假会严重影响上市药品的质量和安全性。临床试验如果不符合伦理、操作不合规、存在安全问题等, 则会损害受试者的利益。现行的《药品注册管理办法》的监管对象仅仅为申请人, 而非临床试验机构。

此次针对临床试验中的问题, 增加了对临床试验机构(包括药物非临床安全性评价研究机构)的监管。由省药监部门对临床试验机构进行日常监督检查, 并建立临床试验机构药品安全信用档案, 记录并公开许可颁发、日常监督检查结果、违法行为查处等情况。这些规定有助于提升临床试验机构的责任, 促使其谨慎开展临床试验。药企也可以通过公开信息查询, 避免与多次违规的临床试验机构合作, 避免因违规导致双方受到处罚、影响临床试验的进行。

4. 结论和展望

随着《药品管理法》、《疫苗管理法》修订的步伐, 《药品注册管理办法》的修订也是顺理成章。《药品注册管理办法》的修订展现了我国药品注册管理上的新发展。

⁸ 《药品管理法》第六条

我国的药品监管从生产者中心, 转向产品中心, 以药品的全生态视角出发, 关注研发、临床试验、生产和上市的整个流程, 对原料药、辅料、包装和成药的全方位整体性监管。新政策避免了不同参与者的分头监管的漏洞, 也确保 MAH 对药品的整体负责。这在一方面强化了 MAH 的责任, 另一方面也赋予了 MAH 在药品全生命周期的领衔地位。

同时, 我国药品注册制度的改革, 鼓励在药品领域的研发, 从审批上为那些临床亟需的, 有重大价值的药品的申请注册提供便利, 鼓励了在该些新药领域的研发投入。可以预见在未来, 将有更多中小型的科技研发导向的药企获得更好的发展。

如您希望就相关问题进一步交流，请联系：



杨 迅
+86 21 3135 8799
xun.yang@llinkslaw.com

如您希望就其他问题进一步交流或有其他业务咨询需求，请随时与我们联系: master@llinkslaw.com

上海

T: +86 21 3135 8666
F: +86 21 3135 8600

北京

T: +86 10 8519 2266
F: +86 10 8519 2929

香港

T: +852 2592 1978
F: +852 2868 0883

伦敦

T: +44 (0)20 3283 4337
D: +44 (0)20 3283 4323



www.llinkslaw.com



Wechat: LlinksLaw

本土化资源 国际化视野

免责声明：

本出版物仅供一般性参考，并无意提供任何法律或其他建议。我们明示不对任何依赖本出版物的任何内容而采取或不采取行动所导致的后果承担责任。我们保留所有对本出版物的权利。

© 本篇文章独家授权威科先行法律信息库发布，未经许可，不得转载。