



新《药品注册管理办法》变化浅析

2020年3月30日，市场监管总局以总局27号令公布《药品注册管理办法》¹，该规章将于2020年7月1日起正式施行。

此前，为适应现有药品审评审批制度改革、新制修的《药品管理法》《疫苗管理法》以及医药行业快速发展的要求，国家药品监督管理局先后组织起草了三个《药品注册管理办法（征求意见稿）》，并分别于2019年9月30日、10月15日、12月10日，三次通过国家药品监督管理局网站向社会公开征求意见。而新《药品注册管理办法》（以下简称“新《办法》”）虽然已于2020年1月15日经国家市场监督管理总局2020年第1次局务会议审议通过，但是由于受到新冠肺炎疫情的影响，该办法于3月30日才终被公布，并自2020年7月1日起施行²。

对比2019年12月10日版的征求意见稿（以下称“第三版征求意见稿”），此次翘首以盼的新《办法》在内容的用词和语序上发生了一些变化，且在章节安排上做了精简（将第三版征求意见稿的第六章和第七章合并为第六章），但总体上并无太大变化。以下，就新《办法》相对于现行办法的重要变化进行归纳梳理，并主要结合第二版（2019年10月15日版）、第三版征求意见稿进行对比分析。

一、与药品上市注册相关的制度

新《办法》将现行办法中的第三章到第七章的内容（包括“药物的临床试验”、“新药申请的申报与审批”、“仿制药的申报与审批”、“非处方药的申报”等内容）并到新设的“第三章（药品上市注册）”中，精简了结构。

依照新《办法》的规定，药品上市注册程序包括：1）临床试验；2）注册检验；3）上市注册申请-受理；4）上市注册审评；5）注册核查（及上市前GMP检查）；6）上市注册审批几个阶段。在各个阶段中，穿插着药品上市持有人制度、注册检验前置、临床试验默示许可、关联审评审批制度、药品注册生产现场检查与上市前GMP检查衔接等内容，落实审评审批改革精神，优化审评审批流程，与最新法规保持同步。

1. 注册检验可前置

与现行办法规定的受理药品注册申请之后进行检验的做法不同，新《办法》第54条（检验条件和要求）规定，“申请人完成支持药品上市的药学相关研究，确定质量标准，并完成商业规模生产工艺验证后，可以在药品注册申请受理前向中检院或者省、自治区、直辖市药品监督管

¹ http://gkml.samr.gov.cn/nsjg/fgs/202003/t20200330_313670.html

² http://www.samr.gov.cn/xw/zj/202003/t20200330_313677.html

理部门提出药品注册检验申请”。注册检验可前置于注册受理，根据产品研发的实际进展，更科学合理的设置、优化注册流程，缩短上市注册审评审批总时限。

当然，上述第54条对注册申请受理前的药品注册检验申请做出了限制，即原则上申请人在药品注册申请受理前只能提出一次药品注册检验，不得同时向多个药品检验机构提出药品注册检验；若申请人未在药品注册申请受理前提出药品注册检验的，在药品注册申请受理后四十日内由药品审评中心启动药品注册检验。

另外，新《办法》延续了第三版征求意见稿关于有因检验和单项复核的规定，“在药品审评、核查过程中，发现申报资料真实性存疑或者有明确线索举报，或者认为有必要进行样品检验的，可抽取样品进行样品检验。审评过程中，药品审评中心可以基于风险提出质量标准单项复核”（第58条）。

2. 药品注册核查与上市前药品生产质量管理规范检查（上市前 GMP 检查）

首先，对比前两次的征求意见稿的规定，新《办法》采用了第三版征求意见稿的规定，将现行办法规定的“药品注册**检查**”变更为“药品注册**核查**”，与国家局食品药品审核查验中心（简称为“药品核查中心”）的称谓及职能相呼应。

关于药品注册核查，新《办法》在第三章第四节重点介绍，根据申报品种的创新程度和风险实施不同的核查模式，并规定了与上市前GMP检查相衔接的内容。结合新《药品生产监督管理办法》第52条³，对于药品注册是否实施研制现场核查、生产现场核查，以及是否实施并同步实施上市前GMP检查，区分如下表：

	研制现场核查	生产现场核查	GMP检查 (省级局)
创新药、改良型新药、生物制品等	审评中心根据药物创新程度、药物	应当进行药品注册生产现场核查。(第47条)	应当同步实施上市前GMP检查。 (第47条)
仿制药等	研究机构既往接受核查情况等决定是否开展 (第46条)	根据是否已获得相应生产范围药品生产许可证且已有同剂型品种上市等情况,基于风险进行药品注册生产现场核	① 未通过与生产该药品的生产条件相适应的药品生产质量管理规范符合性检查的品种,应当进行上市前GMP检查(与现场核查同步); ② 不需要进行药品注册现场核查的,相关省、自治区、直辖市药品监督管理部门自行开展上市前GMP检查; ③ 已通过与生产该药品的生产条件相适应的药品生产质量管理规范符合性检查的品种,相关

³ http://gkml.samr.gov.cn/nsjg/fgs/202003/t20200330_313672.html

		查（第47条）	省、自治区、直辖市药品监督管理部门 根据风险管理原则 决定是否开展上市前GMP检查。
--	--	---------	---

另外，根据新《办法》第 48 条的规定，1) **药品审评中心**受理药品注册申请后认为**需要药品注册生产现场核查的，应当通知药品核查中心**组织核查，提供核查所需的相关材料，同时告知申请人以及**申请人或者生产企业所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门**；2) **需要上市前药品生产质量管理规范检查的，由药品核查中心**协调相关省、自治区、直辖市药品监督管理部门与药品注册生产现场核查**同步实施**。

与第二版征求意见稿要求申请人“应当向所在地省级局提出同步进行上市前 GMP 检查”不同，新《办法》要求药品审评中心承担告知申请人或者生产企业所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门的义务，更能体现出优化上市前检查程序、强化监管效率，以及加快药品上市进程的精神。

3. 药品注册申请人的条件限制

新《办法》第 50 条规定，“**申请药品上市许可时，申请人和生产企业应当已取得相应的药品生产许可证**”。对比第三版征求意见稿“**药品上市许可批准时，药品注册证书载明的持有人和生产企业应当已取得相应的药品生产许可证**”的规定，新《办法》对于拟申请药品注册的申请人的要求更高（提升至药品注册申请时）。

参考与新《办法》同时公布的《药品生产监督管理办法》第 7 条第 2 款规定，“**委托他人生产制剂的药品上市许可持有人，应当具备本办法第六条第一款第一项、第三项、第五项规定的条件，并与符合条件的药品生产企业签订委托协议和质量协议，将相关协议和实际生产场地申请资料合并提交至药品上市许可持有人所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门，按照本办法规定申请办理药品生产许可证。**”

综合上述条文，我们理解，非自行生产的拟申请药品上市许可的机构或企业，应当与药品生产企业签订委托协议和质量协议，并按照上述规定先行申请办理药品生产许可证后，才能申请药品注册，并成为药品上市许可持有人。

但是，对于境外 MAH，如果该企业同样委托境外其他企业生产，是否也需要在中国境内申请办理药品生产许可证？如果是的话，如何取得？又如，如果是境内 MAH 委托境外企业生产，是否也需要在中国境内申请办理药品生产许可证？如果是的话，又该如何取得？对此，新《办法》未作说明。

4. 关联审评审批制度

2017 年 11 月 23 日，原食药监局发布《关于调整原料药、药用辅料和药包材审评审批事项的公告》，明确取消药用辅料与直接接触药品的包装材料和容器的审批，提出原料药、药用辅料和直接接触药品的包装材料和容器在审批药品制剂注册申请时一并审评审批，创立了关联审评审批制度。新药品管理法将这一制度上升到法律层面，并进一步完善，要求

药品的质量标准、生产工艺、标签和说明书也一并核准（新药品管理法第 25 条第 2 款）。

新《办法》对关联审评审批制度也做出明确规定：药品审评中心在审评药品制剂注册申请时，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。同时规定，仿制境内已上市药品所用的化学原料药的，可以申请单独审评审批（第 43 条）。

5. 审评时限

目前审评、检查和检验分属国家局不同部门实施，虽然各环节均有时限规定，但不同工作可否交叉进行、如何互相衔接的要求不清，导致审评审批的总时限弹性大。新《办法》对药品注册的受理、审评、核查、检验、审批等工作的最长时间做出了更加明确的规定。

例如，第 96 条规定，药品上市许可申请审评时限、单独申报仿制境内已上市化学原料药的审评时限均为二百日。同时，第 97 条明确，药品审评中心应当药品注册受理后 40 日内启动核查，并规定原则上在审评时限届满 40 日前完成药品注册生产现场核查，保证了注册工作总时限可控。但是需要注意的是，如果涉及到境外核查，境外核查所占用的时间不计入相关工作时限（第 103 条）。

二、 其他章节的变化

1. 药品加快上市注册（第四章）

新《办法》增设“药品加快上市注册”一章（参考第四章），结合我国实际，参考国际经验，设立突破性治疗药物、附条件批准、优先审评审批、特别审批四条快速通道，并明确每个通道的纳入范围、程序、支持政策、终止程序等要求，体现出鼓励创新和满足临床急需。另外，《药品管理法》《疫苗管理法》及国务院文件中列明的临床急需的短缺药、儿童用药、罕见病用药、重大传染病用药、疾病防控急需疫苗和创新疫苗等均纳入加快上市注册范围。

2. 药品上市后变更和再注册（第五章）

新《办法》将药品上市后变更和再注册整合为一章，细化相关要求，体现了新药品管理法下的全生命周期监管理念。

关于药品变更的分类管理，新《办法》将变更按照其对药品安全性、有效性和质量可控性可能产生的影响和风险分为三类管理：1）可能有重大影响和风险的变更由国家局审批（第 78 条）；2）可能有中等程度影响和风险的变更由省级局备案，其中境外生产药品变更报药品审评中心备案（第 79 条）；3）基本不产生影响和风险的变更由企业年度报告（第 80 条）。

另外，新《办法》规定药品生产过程中对药品安全性、有效性和质量可控性基本不产生影响的变更由持有人在年度报告中报告。但是此类变更如何进行报告以及需要报告的内

容等，还有待在年度报告制度中详细规定。

三、 新规定下进口药品申报与审批的变化

新《办法》将现行办法第六章的内容（进口药品的申报与审批）全部删除，包括进口药品的注册、进口药品分包装的相关规定。而根据新药品管理法第 38 条等规定，境外企业也可以成为药品上市许可持有人（以下简称为“境外 MAH”），进口药品的申报与审批将如何变化，以下分情况进行简要分析。

1. 进口药品

在新药品管理法下，境外企业为实现在中国境内上市药品目的，必须取得药品注册证，因此成为境外药品上市许可持有人。而且，原药品管理法中“进口药品注册证”的相关规定已被完全删除，统一为“药品注册证”。理论上，境外药品进口时，也不需要再申请《进口药品注册证》（进口麻醉药品和国家规定范围内的精神药品等管制类药品除外）。

2. 进口药品分包装

新《办法》将“药品分包装”作为“药品上市后变更”中“备案类变更”的一种予以规定：对于“境外生产境内上市的药品”发生“药品分包装”变更的，MAH应当报国家局药品审评中心备案后实施（新《办法》第79条第3款）。对比现行办法较为繁琐的程序⁴，进口药品分包装的程序变得更为简便。

3. 可转让药品上市许可带来的影响

按照新药品管理法第40条的规定，药品上市许可持有人可以转让药品上市许可。受让方应当具备保障药品安全性、有效性和质量可控性的质量管理、风险防控和责任赔偿等能力，履行药品上市许可持有人义务。理论上，不管是境外MAH，还是境内的MAH，只要符合法定条件，可以转让药品上市许可。

对于药品上市许可的转让，新《办法》将其作为“药品上市后变更”中“审批类变更”的一种类型，规定“持有人应当以补充申请方式，报国家局药品审评中心批准后实施”（新《办法》78条第3款）；但除此之外没有作出更详细的规定。

根据转让方是境内还是境外的MAH，如果是1）境内MAH转让给境外企业，根据原产地原则⁵，那么国内生产的药品依然是国产药品；如果是2）境外MAH转让给境内企业，并保持境外生产，那么该境外生产的药品是否仍作为进口药，药品包装上的标注方式是否会

⁴ 境外制药厂商（委托方）要与境内药品生产企业签订进口药品分包装合同；而境内药品生产企业需要向所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门提出申请，提交由委托方填写《药品补充申请表》，并报送有关资料和样品等（参考现行办法第 98~104 条）。

⁵ 《进出口货物原产地条例（2019 修订）》第 3 条规定，“两个以上国家(地区)参与生产的货物，以最后完成实质性改变的国家(地区)为原产地。”

相应改变，以及境内企业应该用什么方式来进行药品质量管理以及风险控制等，新《办法》并未作出具体规定。在实际操作层面上，还有待配套文件的修订和实施。