

# 《药品注册核查检验启动原则和程序管理规定 (试行)》(征求意见稿)

## 第一章 总则

## 第二章 启动注册核查考虑的风险因素

## 第三章 药品注册申请风险等级评估

## 第四章 药品注册核查启动原则和工作程序

## 第五章 药品注册检验启动原则和工作程序

## 第六章 工作时限和其他要求

## 第七章 附则

## 第一章 总则

**第一条** 为落实《药品注册管理办法》（国家市场监督管理总局令第 27 号）有关药品注册核查与注册检验启动工作相关要求，制定本管理规定。

**第二条** 本管理规定对药品注册核查与注册检验启动的原则、程序、时限和要求进行一般性规定。

**第三条** 凡依据《药品注册管理办法》进行申报的药品注册申请，药品注册核查与注册检验启动工作均需按照本管理规定执行。

**第四条** 为提升药品注册审评工作质量和效率，规范药品注册核查与注册检验启动工作程序，药品审评中心基于风险决定是否启动药品注册核查与注册检验工作。

**第五条** 药品审评中心启动药品注册核查（包括药品研制现场和药品生产现场核查）考虑的风险因素分为品种因素和研发生产主体合规因素两大类。

**第六条** 药品审评中心基于品种因素和研发生产主体合规因素对注册申请进行风险等级划分。

**第七条** 对于不同风险等级的药品注册申请，药品审评中心按照不同比例启动药品注册现场核查。

## 第二章 启动注册核查考虑的风险因素

**第八条** 启动药品注册现场核查考虑的风险因素包括品

种因素和研发生产主体合规因素。其中，品种因素包括药物创新程度、品种、工艺、设施等；研发生产主体合规因素包括参与药学研制、临床试验研究、非临床研究以及生产制造的相关单位和机构既往接受核查情况等。

**第九条** 药品审评中心将品种因素和研发生产主体合规因素分别划分为高、中、低三个风险情形。

**第十条** 以下情形列为品种因素高风险：

- （一）化学药品创新药和改良型新药；
- （二）中药创新药和改良型新药；
- （三）生物制品（体外诊断试剂除外）；
- （四）中药注射剂；
- （五）采用创新工艺或常规工艺中引入新技术的品种；
- （六）其他药品审评中心认为应纳入高风险情形的品种。

**第十一条** 以下情形列为品种因素中风险：

- （一）脂质体、微球、微乳、长效或缓控释制剂、吸入制剂等复杂剂型的；
- （二）合成多肽、多组分生化药品、处方中含有大毒药材的中药民族药等特殊品种的；
- （三）采用非常规灭菌工艺，微片制备、干压包衣等复杂工艺的；
- （四）其他药品审评中心认为应纳入中风险情形的品种。

**第十二条** 除上述品种因素高、中风险情形，其他均为

品种因素低风险情形。

**第十三条** 药品审评中心结合研发生产主体最近的注册核查、监管检查及整改情况等，经综合评判后，确定研发生产主体合规因素高、中、低风险情形。综合评判时主要考虑以下情形：

（一）新开办企业或既往无相关剂型生产经验的企业；

（二）支持药品上市的关键数据研究机构近三年未接受过国内外药品监管机构注册核查、监督检查的；

（三）药品生产企业（生产线和场地设施）、支持药品上市的关键数据研究机构等近三年有国内外药品监管机构注册核查、监督检查等不通过或发现真实性问题、重大缺陷或重大不合规问题的；

（四）药品生产企业（生产线和场地设施）、支持药品上市的关键数据研究机构等涉及近三年有因真实性问题注册申请审评不通过的，以及样品检验不合格的；

（五）药品生产企业（生产线和场地设施）、支持药品上市的关键数据研究机构等涉及近三年有接到注册核查通知后撤回药品注册申请的；

（六）临床项目研究机构之间（包括临床试验机构、中心实验室、生物样本分析测试机构、临床试验现场管理组织等，下同）或与申办方之间存在关联关系的；

（七）其他药品审评中心认为应考虑的研发生产主体合

规因素。

**第十四条** 药品审评中心建立研发生产主体合规风险情形逐级升降机制。

### **第三章 药品注册申请风险等级评估**

**第十五条** 药品审评中心对下列药品注册申请进行风险等级判定：

- （一）上市药品注册申请；
- （二）药品上市后审批类变更的补充申请；
- （三）其他可能需要注册核查的注册申请。

**第十六条** 药品审评中心综合品种因素和研发生产主体合规因素风险情形，分别对药品注册申请的药学研究、临床试验研究确定高、中、低三个风险等级；原则上以品种因素和研发生产主体合规因素中风险情形较高的确定注册申请风险等级，特殊情况的除外。

对于补充申请，生物制品和中药注射剂不纳入品种因素高风险情形。

**第十七条** 对于因存在第十三条（三）（四）（五）纳入药品注册申请高风险等级的，其研发生产主体后续经过药品核查中心连续两次注册核查，其核查结论均为通过且未发现重大不合规问题的，药品审评中心可将其合规风险降级为中风险。

**第十八条** 对于因存在第十三条（三）（四）（五）纳入药品注册申请中风险等级的，其研发生产主体后续经过药品核查中心连续两次注册核查，其核查结论均为通过且未发现重大不合规问题的，药品审评中心可将其合规风险降级为低风险。

**第十九条** 研发生产主体注册核查过程中发现的重大缺陷或重大不合规问题的，且经注册核查发现仍存在相关问题的，药品审评中心可将其研发生产主体合规风险升级为高风险。

**第二十条** 对于列为高风险等级的药品注册申请，药品审评中心将对不在药物非临床研究质量管理规范条件下完成的非临床研究数据，启动一定数量的核查工作。

**第二十一条** 药品审评中心将持续探索和优化基于风险启动注册核查的考虑因素及风险评估机制，逐步建立通过风险评估模型等定量方法启动检查的工作模式。

## **第四章 药品注册核查启动原则和工作程序**

**第二十二条** 药品审评中心根据药品注册申请受理时间，对注册申请进行风险等级标注，并按照不同比例确定需启动药品注册核查的注册申请任务。

原则上高风险等级的注册申请均启动药品注册核查。

**第二十三条** 中、低风险等级药品注册申请启动注册核

查的比例,由国家药品监督管理局相关部门协调药品审评中心、药品核查中心确定,并根据上一年度注册申报数量及检查能力建设情况定期调整。

**第二十四条** 药学研制现场核查原则上和生产现场核查一并启动。

对于新建药学研制机构,以及最近一次核查中发现真实性问题或严重数据可靠性问题且后续未经其他注册核查的药学研制机构,可单独启动药学研制现场核查。

**第二十五条** 对于单独受理的原料药,启动注册现场核查原则与制剂一致。

**第二十六条** 对于与药品制剂关联的化学原料药、辅料及直接接触药品的包装材料和容器生产企业、供应商或者其他受托机构的延伸检查,可与药品制剂的注册核查一并开展。

**第二十七条** 以下药品注册申请,可不启动相关注册核查:

(一) 对于仿制药上市许可申请,可不启动非临床研究现场核查;

(二) 对于无新增药学研究的注册申请,可不启动药学研究现场和生产现场核查;

(三) 对于药品上市申请,如经审评后批准临床试验的,可不启动药物临床试验现场核查、药学研究现场和生产现场核查;

（四）对于采用同一套生物等效性数据已在欧美日获批上市的化学药品仿制药，可不启动生物等效性数据方面的药物临床试验现场核查；

（五）其他药品审评中心认为可不启动相关注册核查的。

**第二十八条** 确定启动注册核查的，药品审评中心将注册核查任务以及核查用资料，发至药品核查中心，由药品核查中心按程序组织实施药品注册核查。药品审评中心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。需要上市前药品生产质量管理规范符合性检查的，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。

需进行上市前药品生产质量管理规范符合性检查，但不需要进行药品注册核查的，药品审评中心告知生产场地所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门自行开展上市前的药品生产质量管理规范符合性检查。

**第二十九条** 对于已完成药品注册核查的注册申请，其生产工艺、质量标准又进行了与药品安全、有效、质量可控相关修订的或提交了新的临床试验研究资料的，药品审评中心可再次启动药品注册核查。

**第三十条** 对于所有药品注册申请，药品审评中心如在审评过程中发现申报资料真实性存疑或者有明确线索举报，需要现场核实的，可随时按相关程序启动有因检查，必要时



进行抽样检验。

针对研发生产主体注册核查发现存在真实性、一致性及严重数据可靠性问题的，经综合评估后，药品审评中心可对其涉及的其他在审品种启动有因核查。

**第三十一条** 需进行境外药物临床现场核查和境外生产药品生产现场核查的，纳入国家药品监督管理局药品境外检查推荐名单，按相关程序启动。

**第三十二条** 核查用资料包括申请人提交的申报资料和生产工艺（制造与检定规程）及质量标准等。

**第三十三条** 申请人应在注册申报资料中如实提交研发生产主体既往接受检查的相关信息。

## **第五章 药品注册检验启动原则和工作程序**

**第三十四条** 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、直辖市药品监督管理部门提出药品注册检验。

**第三十五条** 在药品注册申请受理前未提出药品注册检验的，由药品审评中心在注册申请受理时向申请人开具检验通知单，并同时通知药品检验机构。

**第三十六条** 药品审评中心启动注册核查同时需抽样检验的，由药品审评中心通知药品检验机构，并告知申请人按照相关要求送样。

**第三十七条** 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。

**第三十八条** 在药品审评过程中，药品审评中心基于风险提出质量标准单项复核的，由药品审评中心提出检验要求，并通知申请人和药品检验机构。

**第三十九条** 对于预防用生物制品、血液制品、中药注射剂等临床试验申请获得许可的，药品审评中心应在临床试验通知书中注明临床试验用样品注册检验相关要求。

## **第六章 工作时限和其他要求**

**第四十条** 药品审评中心应在药品注册申请受理四十日内通知药品核查中心启动注册核查工作，并将核查相关资料移交至药品核查中心。

**第四十一条** 对于药品注册核查过程中有抽样检验的，申请人应在注册核查结束后，在药品检验机构规定时限内将有关资料、检验用样品、有关检验用标准物质等送至药品检验机构。

**第四十二条** 药品审评中心在审评过程中单独提出检验

要求的，申请人应在收到检验通知后，在药品检验机构规定时限内将有关资料、检验用样品、注册检验用标准物质等送至药品检验机构。

**第四十三条** 申请人延迟递交核查用申报资料、准备现场核查和检验用材料等所占用时间不计入审评时限。

**第四十四条** 针对因申请人延迟注册核查、检验及核查后整改等所占用时间的以及特殊情况下注册核查、检验需延长时限的，药品核查中心和药品检验机构应及时通知药品审评中心。

**第四十五条** 药品核查中心原则上在审评时限届满四十日前完成核查工作，并将核查情况、核查结果等相关材料反馈至药品审评中心。

药品检验机构原则上在审评时限届满四十日前，将标准复核意见和检验报告反馈至药品审评中心。

**第四十六条** 已按程序启动注册核查和检验的药品注册申请，药品审评中心需结合注册核查和检验结果进行综合审评。

**第四十七条** 药品审评中心统筹启动注册核查和未启动注册核查的同品种原则上按照进入中心的顺序出中心。同时，启动注册核查检验的品种，原则上应不影响未启动注册核查检验品种按时限完成审评审批。

**第四十八条** 以下情形，药品审评中心可在规定时限内

暂不启动相关注册核查：

- （一）需要补充提交临床试验研究的上市许可申请；
- （二）申报资料显示其申请药品安全性、有效性、质量可控性等存在较大缺陷的；
- （三）申请人提交的核查用资料不完整或不符合要求的；
- （四）经评估需在注册阶段发起境外核查的；
- （五）其他药品审评中心认为暂不具备注册核查条件的。

## 第七章 附则

**第四十九条** 本管理规定的研发生产主体是指参与药学研制、临床试验、非临床研究以及生产制造的相关单位和机构。

**第五十条** 符合药品加快上市注册程序的药品注册申请，注册核查检验启动原则和程序按相关规定执行。

**第五十一条** 药品审评中心与药品核查中心、中检院分别建立审评与核查检验的工作衔接机制和定期沟通交流机制，共同研究解决工作中遇到的问题。

**第五十二条** 药品审评中心将逐步建立研发生产主体合规信息库；定期将启动注册核查情况报告国家药品监督管理局，对未开展上市前注册核查的产品，加强上市后监管检查。

**第五十三条** 本管理规定由国家药品监督管理局药品审评中心负责解释。

**第五十四条** 本管理规定自 2020 年 7 月 1 日起试行。