

# 药品注册核查实施原则和程序管理规定 (征求意见稿)

## 第一章 总则

**第一条【目的与依据】**为加强和规范药品注册核查(以下简称注册核查)工作,强化注册核查与审评工作的衔接,保证注册核查工作质量和效率,根据《药品注册管理办法》、《药品生产监督管理办法》,制定本规定。

**第二条【范围】**国家药品监督管理局(简称国家局)组织对在境内开展的药品研制、生产现场注册核查适用本规定。省级药品监督管理局(简称省级局)开展注册核查可参照本规定执行。

**第三条【定义】**注册核查是指为核实药品注册申报资料的真实性、一致性以及药品上市商业化生产条件,检查药品研制的合规性、数据可靠性等,对研制现场和生产现场开展的核查活动,以及必要时对药品注册申请所涉及的化学原料药、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开展的延伸检查活动。

**第四条【核查类别】**按照核查环节,注册核查分为药品注册研制现场核查(以下简称研制现场核查)和药品注册生产现场核查(以下简称生产现场核查)。

研制现场核查是指药品监督管理部门对所受理药品注册申请的研制情况进行实地确证，对原始记录进行审查，确认申报资料真实性、一致性的过程。包括药学研制现场核查、药理毒理学研制现场核查和药物临床试验现场核查。

生产现场核查是指药品监督管理部门对所受理药品注册申请批准上市前的样品批量验证、生产过程等进行实地检查，确认其是否与核定的或申报的原辅料来源、处方、生产工艺、检验方法和质量标准、稳定性研究等相符合，以及是否具备商业化生产条件的过程。

本规定所指的药品注册检验抽样是指药品监督管理部门在注册核查过程中进行的取样、封样和通知检验。

**第五条【有因检查】**按照启动原因，注册核查分为常规核查和有因检查。针对国家药品监督管理局药品审评中心（简称药审中心）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等，需要现场核实的，核查中心组织开展针对性有因检查，必要时进行抽样检验。

**第六条【监管方职责】**国家局主管药品注册管理工作，监督管理注册核查工作，督促省级局对注册核查期间发现的重大问题和风险进行调查处置。

药审中心负责根据注册申请风险等级启动注册核查。

国家药品监督管理局食品药品审核查验中心（简称核查中心）组织全国核查资源实施注册核查，对注册核查情况进行审核，按

照判定原则对核查结果进行判定，送交药审中心；对于注册核查中发现的问题转送省级局，重大问题和风险报送国家局。

省级局负责对本行政区域内注册核查发现问题的整改情况进行监督落实，对涉嫌违法违规行为进行调查处置。

**第七条【申请人义务】**药品注册申请人（以下简称申请人）应当保证提交材料的真实、准确、完整、可追溯，并具备药品上市商业化生产条件。申请人及被核查单位应当配合核查工作，在规定时限内接受注册核查。

**第八条【检查员权利与义务】**检查员依法对被核查单位相关品种注册研制、生产的情况进行核查。

检查员应严格遵守国家法律法规和工作纪律，与申请人和核查对象不存在利益冲突，核查期间认真履行职责，公正廉洁地从事注册核查工作。对被核查单位提供的资料、信息负保密责任。

## 第二章 核查实施原则

**第九条【基本工作原则】**注册核查遵循公开、公平、公正的原则，以临床价值为导向，鼓励研究和创制新药，积极推动仿制药的发展。

**第十条【注册核查定位】**注册核查由药审中心基于药品注册申请风险等级判定后启动，是基于申请人药品注册申请启动的核查事项，注册核查工作围绕该注册申请事项申报资料中涉及的研制内容展开。

在国家局协调下，核查中心与药审中心根据注册申请数量、核查能力实际情况，共同确定年度核查数量及核查比例。

**第十一条【局内部沟通】**核查中心与药审中心、药品检验等机构建立与审评、检验的工作衔接机制，并加强沟通和交流，共同协调、研究和解决注册核查工作中出现的问题。

注册核查组织实施期间，核查中心可与药审中心就核查对象、核查内容和核查重点进行沟通和调整；核查中心可就现场发现问题等与药审中心相关人员进行讨论。

**第十二条【核查质量管理体系】**核查中心建立注册核查相关质量管理体系，制定注册核查的标准操作程序及相应的《药品注册核查要点与判定原则》，对检查员进行培训，建立注册核查检查员库，规范注册核查有关工作。

**第十三条【核查组织多样性】**核查中心可根据注册核查的要求，结合品种特点、核查对象特点和注册风险等级等因素，采取多种模式和方法组织注册核查。核查中心可选择一个或多个核查对象、核查地点，采用实地核查或资料核查，选择全部或部分核查要点，针对全部或部分重点工序动态生产或非动态条件，组织开展注册核查。

有因检查一般围绕检查发起的原因开展，可不提前通知申请人和被核查单位。

核查中心可根据工作需要，要求申请人在核查前向核查中心提交有关资料，用于研究和确定核查组织的模式和方法。

**第十四条【同步上市前GMP检查】**对于省级局确定需要在注册核查期间开展上市前药品GMP检查的，核查中心协调相关省级局与药品注册生产现场核查同步实施。同步实施的工作模式、组织协调机制由核查中心另行制定。

**第十五条【核查总体要求】**核查中心基于以下要求，开展注册核查：

（一）**【真实性】**申请人及研制机构和单位应当诚实守信，禁止任何虚假行为；申报资料与原始资料的真实可靠完整；

（二）**【一致性】**申请人用于评价药品安全性、有效性和质量可控性的申报资料内容和研究数据，应当与原始研究资料记载一致；相关生产和质量控制活动应与申报资料一致；

（三）**【商业化生产条件】**商业规模生产工艺验证和现场核查动态生产批次的生产，应当在拟定的商业化生产线上按照药品生产质量管理规范的要求组织生产。现场动态生产批次的批量，原则上应与商业规模生产工艺验证批量或拟定的商业化上市生产批量一致。

**第十六条【有限责任】**核查报告、核查结果仅针对该次核查范围和内容，不覆盖该注册申请全部注册申报资料中涉及的研制行为的评价，申请人应当遵守法律、法规、规章、标准和规范，保证药品研制全过程信息真实、准确、完整和可追溯。

**第十七条【优先原则】**属于特别审批、优先审评审批品种予以优先安排注册核查。

**第十八条【信息公开原则】**核查中心向申请人公开注册核查过程，提供可查询的核查工作进度和结论等信息。

核查中心向申请人和被核查单位所在地省级局公开现场核查发现的问题和建议。

**第十九条【沟通交流机制】**申请人在注册核查前，可就重大事项进行沟通交流。根据工作需要，核查中心在注册核查过程中和核查查后可组织与申请人的沟通交流。

**第二十条【专家咨询制度】**核查中心根据工作需要建立专家咨询制度，在注册核查过程中就重大疑难问题听取专家意见。

**第二十一条【新模式的探索】**核查中心基于国家局药品品种档案和安全信用档案等信息，积极探索基于风险的核查模式的建立；基于信息化管理手段的发展，积极探索远程核查方式的应用。

### 第三章 核查基本程序

#### 第一节 核查任务的接收

**第二十二条【核查任务接收】**核查中心对药审中心发起的注册核查任务进行确认，核对注册核查任务及所附注册核查用资料。

对于核查对象明确、核查重点清晰、与核查重点相关的资料齐全完整的，予以接收；

对于不符合注册核查任务接收条件的，待药审中心完善并符合接收条件后，予以接收。

**第二十三条【核查序列及告知】**对于接收的注册核查任务，

核查中心按照任务接收确认时间顺序分别建立药理毒理学研制、药物临床试验、药学研制、生产现场核查序列，统筹安排现场核查。

确认接收的核查任务通过核查中心网站告知申请人。

## 第二节 核查计划的制定

**第二十四条【制定核查计划】**核查中心根据药审中心提出的核查对象和核查重点，确定核查地点，综合可协调组织的资源等情况，制定核查计划。

需进行生产现场核查的，申请人还应当在规定时限内，进行生产现场核查确认，向核查中心报送药品注册生产现场核查确认表，明确可接受生产现场核查的情况，并确认在规定的现场核查时限内的关键和主要生产工序的生产安排。

**第二十五条【核查时间】**核查中心在审评时限内，组织实施注册核查工作，确定核查时间，通知申请人和被核查单位接受现场核查。需要进行动态生产的，还应结合申请人动态生产安排确定生产现场核查时间。

**第二十六条【核查组】**核查组应当由2名以上具备药品检查员资格的人员组成，实行组长负责制。根据核查品种的具体情况，可有相关领域专家参与注册核查。

参加注册核查的人员应当签署无利益冲突声明、检查员承诺书；所从事的注册核查活动与其可能发生利益冲突的，应当主动

提出回避。

**第二十七条【观察员】**被核查单位所在地省级局选派1名药品监督管理人员作为观察员协助注册核查工作，并负责交接核查组现场移交的涉嫌违法违规等问题，负责将注册核查发现的问题转送给省级局。

### 第三节 现场核查的实施

**第二十八条【核查方案】**核查中心实施现场核查前根据核查重点，基于风险原则制定核查方案。核查方案内容包括：被核查单位基本情况、核查品种、核查目的、核查依据、现场核查时间、日程安排、核查内容、核查组成员等。

**第二十九条【配合义务】**申请人应当协调与药品研制、生产、注册申请相关单位及所涉及的化学原料药、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按要求接受现场核查，必要时协调组织部分核查相关人员、设施设备和材料到指定地点接受核查。

被核查单位应配合核查组工作，开放相关场地，及时提供核查所需的文件、记录、电子数据等，如实回答核查组的询问，保证所提供的资料真实。被核查单位应当选派相关人员协助核查组工作。

**第三十条【核查组权利】**在注册核查工作中，核查组有权对药品注册相关的单位和机构、人员、设施设备、管理要求等进行



核查，进入研制、生产及其他核查相关场地，调阅相关资料，询问相关人员。

对于现场核查发现的问题，核查组有权根据实际情况采取但不仅限于复印、拍照、摄像等方法收集相关证明性材料。

**第三十一条【首次会议】**现场核查开始时，核查组应当主持召开首次会议，向申请人和被核查单位出示授权证明文件，通报核查人员组成、核查目的和范围、核查日程，声明检查注意事项及检查纪律等，告知被核查单位的权利和义务。

被核查单位应当向核查组介绍核查品种在本单位开展的研究、生产等情况，明确核查现场负责人。

**第三十二条【核查执行总体要求】**核查组应当按照核查方案的要求，根据核查要点，实施现场核查，详细记录核查时间、地点、核查内容、发现的问题；核查组可以根据现场核查的情况，基于风险评定原则，调整核查实施方案，对于延长或缩短核查时间、增加或减少核查对象等调整情况，需报核查中心批准后执行。

**第三十三条【抽样】**药品审评过程中启动有因检查时，需要由核查组抽取样品进行检验的，核查组按照药品抽样的有关要求，抽取样品并封样，按要求送交药品检验机构进行样品检验。

现场核查过程中认为有必要进行样品检验的，核查组按照药品抽样的有关要求，抽取样品并封样，同时在核查报告中描述抽样情况，样品按要求送交药品检验机构进行样品检验。

**第三十四条【严重风险处置】**核查组发现有严重风险的，应

当及时采取必要措施控制风险；检查组应对相关证明性材料进行保存，并立即报告核查中心；核查中心经研判后认为确实存在风险的，应当立即向国家局进行报告，同时通知检查组向省级局移交相关证明性材料进行调查处置。

省级局应组织对现场核查期间发现的被核查品种及其他已上市产品的重大问题和风险进行调查处置。

#### 第四节 核查报告的撰写

**第三十五条【核查报告及核查结论】**检查组应对现场核查情况进行讨论汇总，提出现场核查综合评定意见，并依据核查结果判定原则，作出现场核查结论，撰写形成现场核查报告。现场核查报告应对现场核查过程与结果进行描述，并具备准确性、公正性、完整性和逻辑性等基本要素，必要时，应附所需的支持性证明材料。

**第三十六条【核查发现的问题】**针对现场核查发现的问题或缺陷，检查组应形成现场核查问题表。

**第三十七条【末次会议】**现场核查结束前，检查组应当主持召开末次会议，由检查组组长向被核查单位反馈现场核查情况，通报现场核查发现的问题。

被核查单位应对检查组反馈的情况进行确认，有异议的，可提出不同意见、作出解释和说明。检查组应就此予以进一步核实，并结合核实情况对现场核查报告、现场核查问题表相关内容进行

必要调整。

现场核查报告应经核查组全体成员、观察员签名。

现场核查问题表应经核查组全体成员、观察员、被核查单位负责人签名，并加盖被核查单位公章。

被核查单位拒绝签字盖章的，核查组应当在现场核查报告中予以注明。被核查单位应就拒绝签字盖章情况另行书面说明，由被核查单位负责人签字，并加盖被核查单位公章。

现场核查结束后，除取得的支持性证明材料外，核查组应将其他材料退还被核查单位。

**第三十八条【核查报告和问题表送交】**核查组应当按照要求在规定时限内，将现场核查报告、现场核查问题表及相关资料报送核查中心。

现场核查问题表应交被核查单位，并交观察员送相关省级局。

## 第五节 核查报告的审核

**第三十九条【审核】**核查中心应当根据核查结果判定原则，对现场核查报告进行审核。

综合考虑品种的类别、发现问题的性质、严重程度，认为能够按照核查结果判定原则对核查结论进行明确判定的，直接作出核查审核结论。

认为现场核查发现的问题影响核查结论判定的，核查中心应当书面要求申请人对相关问题进行反馈或提交解释说明，审核后

作出核查审核结论。

对于各类现场核查分别涉及多个核查对象和场地的，核查中心应综合对所涉及所有核查对象和场地的现场核查结果，作出最终核查审核结论。

必要时，核查中心可组织赴现场核实。

**第四十条【专家会审】**如遇复杂或有争议的问题，核查中心可召开注册核查专家会审会，根据需要组织核查、审评、检验等方面的专家进行论证。核查中心应当综合会审情况作出核查审核结论。

## 第六节 核查结果的处置

**第四十一条【审核结论告知】**核查中心将核查审核结论告知申请人。

**第四十二条【核查结果报送】**核查中心将现场核查报告和核查审核结论等材料按要求在规定时限内，送交药审中心。

**第四十三条【发现问题的处理】**对于现场核查发现的问题，申请人或被核查单位应进行整改并组织形成整改报告，报送被核查单位所在地省级局审核。

## 第七节 时限要求

**第四十四条【核查基本时限】**药审中心在药品注册申请受理后40日内通知核查中心和申请人进行注册核查；核查中心原则上

在审评时限届满40日前完成注册核查并反馈药审中心。

正常审评程序的注册核查工作时限一般为120工作日。

申请人应当在收到药审中心核查告知之日起80日内接受现场核查。

进行生产现场核查的，申请人应当在收到药审中心生产现场核查相关告知之日起20日内，向核查中心确认生产现场核查事项；纳入优先审评审批程序的，申请人应当于15日内，向核查中心确认生产现场核查事项。

需要提前通知的，核查中心于现场核查前5日通知申请人和被核查单位。

**第四十五条【核查报告报送时限】**核查组应当在现场核查结束之日起5日内，将现场核查报告及相关资料报送核查中心。

**第四十六条【审核时限】**核查中心在现场核查结束之日起40日内完成核查报告审核，作出审核结论，并将注册核查情况和核查结果反馈药审中心。

**第四十七条【送样时限】**核查过程中认为有必要进行样品检验的，所抽取的样品应在核查结束之日起10日内，送达指定药品检验机构。

**第四十八条【不计入时限】**申请人现场核查后进行的必要反馈或提交解释说明、因申请人原因延迟现场核查、召开专家咨询会等时间，不计入时限。相关情况影响注册核查时限的，核查中心应通知药审中心。

**第四十九条【延长时限】**对于因品种特性或注册核查工作遇到特殊情况，确需延长时限的，经核查中心负责人批准后，书面告知申请人延长时限，并通知药审中心，必要时通知其他相关专业技术机构。延长时限不超过原时限的二分之一。

## 第八节 特殊情形的处理

**第五十条【任务终止和退回】**药审中心在规定时限内通知申请人进行注册核查后，出现以下情形的，核查中心终止相关注册核查任务，并告知药审中心，终止的注册核查任务，经药审中心评估后可再行启动。

（一）申请人确认不能接受注册核查或确认无法在规定时限内接受现场核查的；

（二）申请人不能按照规定时间向核查中心提交生产现场核查确认的；

（三）注册核查任务启动后，品种因其他原因，已不予批准且尚未完成核查的；

（四）注册核查任务启动后，药审中心告知终止注册程序的；

（五）其他需要终止注册核查的。

**第五十一条【拒绝、阻碍、限制、不配合核查处置】**申请人和被核查单位存在拒绝、阻碍、限制核查，不配合提供必要证明性材料，或存在主观故意导致核查无法完成的，核查结果直接判定为不通过。

## 第四章 附则

**第五十二条【境外核查】**对于境外场地进行的注册核查，核查中心需结合《药品医疗器械境外核查管理规定》相关要求组织实施。

核查中心对现场核查发现问题整改情况进行审核。境外核查所占时间不计入注册时限。

**第五十三条【解释权】**本规定由发文部门负责解释。

**第五十四条【实施时间】**本规定与《药品注册管理办法》（总局令 27 号）同步实施。