

# 药品注册核查要点与判定原则

## ( 药学研制和生产现场 )

### ( 试行 )

为保证药品注册核查质量，统一核查范围和判定标准，根据《中华人民共和国药品管理法》《药品注册管理办法》等法律法规及相关指导原则，特制定《药品注册核查要点与判定原则（药学研制和生产现场）（试行）》。

#### 一、目的

（一）药学研制现场核查（以下简称研制现场核查）的目的主要是通过对药学研制情况（包括处方与工艺研究、样品试制、质量控制研究、稳定性研究等）的原始资料进行数据可靠性的核实和/或实地确证，核实相关申报资料的真实性、一致性。

（二）药品注册生产现场核查（以下简称生产现场核查）的目的主要是通过对申报品种的商业化生产条件和能力、数据可靠性进行实地核查，核实申报资料的真实性，核实商业化生产规模下相关生产和质量控制活动与申报资料（如处方、生产工艺、质量标准、关键设施设备等）的一致性以及商业化生产条件。

#### 二、范围

（一）适用于由国家药品监督管理局药品审评中心启动、由国家药品监督管理局食品药品审核查验中心组织实施的研制现场核查和生产现场核查。基于注册需要和风险原则，研制现场核

查和生产现场核查可仅针对承担主要研究任务的关键场地进行，也可仅对部分要点的部分内容进行核查。

（二）一般情况下，研制现场核查以确证性临床试验、生物等效性研究等药物临床试验相关批次为起点，直至商业规模生产工艺验证批次前为止，重点包括确证性临床试验批次/生物等效性研究批次等药物临床试验批次、技术转移批次、申报资料所涉及的稳定性试验批次等影响药品质量评价的关键批次。必要时，可前溯至研究立项、处方筛选、工艺优化等研究内容。

豁免药物临床试验的，以进行质量对比研究的相关批次为起点；未进行质量对比研究的，以工艺处方基本确定后的批次为起点。

（三）一般情况下，生产现场核查以技术转移所获取的知识为基础，以商业规模生产工艺验证批次为起点直至现场动态生产批次为止，重点包括商业规模生产工艺验证批次、动态生产批次以及在此期间的相关变更、稳定性试验等研究、试制的批次。

（四）根据需要对化学原料药、中药材、中药饮片和提取物、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，可参照本核查要点与判定原则进行。

### **三、研制现场核查要点**

#### **（一）质量管理**

开展药物研究，应当建立与研究内容相适应的组织机构和质量管理体系，应当具有与药物研究内容相适应的人员、设施、设

备、仪器等，制订相应的管理制度或标准操作规程并遵照实施。

### 1.组织机构和人员

应当建立与研究内容相适应的管理机构，以进行相应质量管理。

应当配备具有适当资质（包括学历、培训或实践经验）的研究和管理人员，遵守国家相关法律法规的规定，保证试验数据与资料的真实性和可靠性。

### 2.研究条件

应当具有与研究内容相适应的、根据研制不同阶段和风险确定的场地、设施、设备、仪器和管理制度或标准操作规程，并与研究记录和申报资料一致。

### 3.文件和记录

应当建立文件和记录的管理制度或标准操作规程。药物研究开发全过程应当有相应记录，包括预试验和探索性研究的数据和记录。

### 4.变更和偏差管理

至少在药物进入临床阶段后就应当建立与药物研发阶段相适应的变更、偏差和研究试验失败等相关管理制度或标准操作规程，针对关键批次出现的偏差或研究试验失败等情形应当得到适当的调查和/或分析，并进行记录。

### 5.委托研究

委托其他机构进行部分或全部药学研究及样品试制的，委托

方应当对受托方的研究能力、质量管理体系等进行评估，以确证其研究条件和研究情况。双方应当签订委托合同或其他有效协议，明确规定各方责任、研究内容及相关的技术事项。委托方应当对委托研究的过程和结果负责，并确保委托研究过程中的数据可靠性。受托方应当遵守相关要求，保证研究及样品制备过程规范、数据真实可靠、研制过程可追溯。

## （二）处方和工艺

处方和工艺研究过程应当科学完整、合理设计，相关研究记录应当真实完整，与申报资料一致。

1.研究确定的处方组成、工艺流程图、工艺描述、关键工艺参数和范围，应当与申报资料一致。

2.处方工艺研究确定的试验数据、时间，应当与申报资料一致。

## （三）样品试制

1.研制样品试制记录，特别是关键批次样品的试制记录应当完整保存。

2.关键批次样品的处方和生产工艺、过程控制、试制场地和生产线、使用的主要生产设备型号、技术参数及原始记录等应当与申报资料一致。

3.样品试制量、剩余量与使用量之间应当能够对应。应当保留试制样品实物，处方工艺确定后生产的关键批次样品在上市申请批准前不得销毁。

4.用于确证性临床试验、生物等效性研究等药物临床试验相关批次样品的生产应当符合相应药品生产质量管理规范的相关要求。

#### （四）原辅料与直接接触药品的包装材料和容器

1.关键批次样品试制所用的原辅料、直接接触药品的包装材料和容器等具有合法来源（如供货协议、发票等），相关信息应当与申报资料一致。

菌毒种、细胞株、血浆来源应当合法、清晰、可追溯，并与申报资料一致。

中药饮片应当明确其药材基原、产地和炮制方法，并与申报资料一致。

2.原辅料、中药饮片和提取物、直接接触药品的包装材料和容器等的使用时间和使用量应当与样品研制情况相匹配。

各级菌毒种种子批、细胞库的建立、检验、放行等符合申报资料要求。

3.结合制剂特点制订的原辅料、直接接触药品的包装材料和容器的内控标准，相应研究过程应当与申报资料一致。

4.关键批次样品试制用的原辅料及直接接触药品的包装材料和容器应当有检验报告书，并与申报资料一致。

#### （五）质量控制

1.关键批次研究使用的仪器设备应当经必要的检定或校验合格，有使用记录、维护记录和检定校验记录，与研究时间对应

一致，记录内容与申报资料一致。

2.用于质量研究的样品批次、研究时间与样品试制时间应当能够对应。

3.质量研究各项目，如溶出度/释放度、有关物质、含量/效价等关键质量属性研究及实验方法学考察的原始记录、实验图谱数据应当完整可靠，可溯源，数据格式应当与所用的仪器设备匹配。

#### （六）技术转移

从药品研制到生产阶段的技术转移是一个系统工程，其目的是将在研制过程中所获取的产品知识和经验转移给生产企业。接受技术转移的生产企业应当有能力实施被转移的技术，生产出符合注册要求的药品。

1.技术转移应当完成技术文件的转移，并有相应关键文件和记录。

2.应当对技术转移过程涉及的人员、设备、工艺、物料等因素进行评估，并在技术转移过程中采取相应措施，降低风险。

3.技术转移或工艺放大后应当完成商业规模生产工艺验证，验证数据应当能支持商业化批量生产的关键工艺参数。

4.分析方法的转移应当经过确认，并有记录和报告。

#### （七）对照品和参比制剂

1.所用的对照品/标准品具有合法来源证明，在有效期内使用，并与申报资料一致。如为工作对照品，应当有完整的标化记录且

应当在效期内使用；有对照品/标准品的接收、发放、使用记录或凭证，应当与实际的研究/评价工作相吻合。

2.所用的参比制剂应当与申报资料一致，有明确的来源及来源证明，如购买发票、赠送证明等；有参比制剂的包装标签、说明书、剩余样品等；有参比制剂的接收、发放、使用记录或凭证，应当与实际的研究/评价工作相吻合。

3.对照品/参比制剂应当按其规定的贮藏条件保存，并与申报资料一致。

#### （八）稳定性研究

企业应当制定稳定性研究方案，并根据稳定性研究方案开展研究工作。稳定性研究的批次应当与申报资料一致。

1.稳定性研究样品所用直接接触药品的包装材料和容器应当与申报资料一致。

2.稳定性研究样品放置条件等，应当与申报资料一致。

3.稳定性研究过程中各时间点原始检验记录数据应当与申报资料一致。

4.稳定性研究所涉及的数据应当能溯源，并完整可靠。

#### （九）数据可靠性

申报资料中的数据均应当真实、准确，能够溯源，相关的原始记录、原始图谱、原始数据等均应当与申报资料一致，研制单位应当采取有效措施防止数据的修改、删除、覆盖等，以确保数据可靠。其中，方法学验证及之后影响产品质量和稳定性数据评

价的研究数据尤为重要。

1.质量研究及稳定性研究中的数据（包括试验图谱）应当可溯源：红外光谱法、紫外可见分光光度法、高效或超高效液相色谱法、气相色谱法等得出具有数字信号处理系统打印的图谱，应当具有可追溯的关键信息（如图谱数据文件的存储路径、数据采集日期、采集方法参数等），各图谱的电子版应当保存完好；电子天平的称量打印记录应当可溯源；需目视检查的某些项目（如采用薄层色谱、纸色谱、电泳等检测方法的）应当有照片或数码照相所得的电子文件。

2.药物研究期间，具有数字信号处理系统设备应当开启审计追踪功能，被核查数据应当在采集数据的计算机或数据库中。审计追踪功能应当能显示对以前保留数据与原始数据所有更改情况，应当能关联到数据修改者，并记录更改时间及更改原因，用户应当没有权限修改或关闭审计追踪功能。

3.纸质图谱编码/测试样本编码应当与原始记录对应，可溯源。

4.电子图谱应当为连续图谱，如有选择图谱、弃用图谱情况，应当提供相应说明或依据。

5.数据应当能归属到具体的操作人员。具备计算机化系统的试验设备，其每名用户应当设定独立的账号密码，或采用其他方式确保数据归属到具体操作人。

#### **四、研制现场核查结果判定原则**

（一）对研究过程中原始记录、数据进行核实和/或实地确

认，经核查确认发现以下情形之一的，核查认定为“不通过”。

1. 编造或者无合理解释地修改研究数据和记录；

2. 以参比药物替代研制药物、以研制药物替代参比药物或者以市场购买药品替代自行研制的药物，或以其他方式使用虚假药物进行药学研究；

3. 隐瞒研制数据，无合理解释地弃用数据，或以其他方式选择性使用数据导致对药品质量评价产生影响；

4. 故意损毁、隐匿研制数据或者数据存储介质等故意破坏研制数据真实性的情形；

5. 与申报资料不一致且可能对药品质量评价影响较大；

6. 存在严重的数据可靠性问题，关键研究活动、数据缺少原始记录导致无法溯源，导致对药品安全性、有效性、质量可控性的评价产生影响；

7. 拒绝、不配合核查，导致无法继续进行现场核查；

8. 法律法规规定的其他不应当通过的情形。

（二）对研究过程中原始记录、数据进行核实和/或实地确认，未发现申报资料真实性问题，且发现的问题不构成以上不通过情形的，核查认定为“通过”。其中，对发现申报资料的部分非关键信息不一致或虽然发现数据可靠性问题但可能不影响对药品安全性、有效性、质量可控性评价的，需审评重点关注。

## **五、生产现场核查要点**

### **（一）质量管理**

药品生产企业应当具备涵盖影响药品质量所有因素的质量体系，具有与药品生产相适应的组织机构，并建立质量保证系统以保证质量体系的有效运行。

1.质量管理应当涵盖影响药品质量的所有因素，确保生产的产品符合申报工艺和质量要求，并最大限度地降低药品生产过程中污染、交叉污染以及混淆、差错等风险。

2.企业高层管理人员应当确保实现既定的质量目标，并为实现质量目标提供足够的、符合要求的人员、厂房、设施和设备。

3.企业应当建立与药品生产相适应的管理机构，明确各部门职责，确保技术转移合理并可追溯。

4.企业应当配备足够数量的并具有适当资质的管理和操作人员。关键人员、关键岗位人员应当经培训并了解本产品知识，关键岗位人员必须熟悉本产品的关键质量控制、关键生产操作要求。

5.企业应当建立满足本产品生产质量要求的文件，包括产品技术转移管理文件、药品生产质量管理规范相关生产质量文件以及产品研发资料的管理文件等。

6.企业应当按照药品生产质量管理规范要求，建立变更控制、偏差管理、供应商管理、检验结果超标处理等相应管理标准操作规程，并按规程实施。所采用的方法、措施、形式及形成的文件应当与相应的药品生命周期相适应。

7.企业应当建立质量风险管理系统，根据科学知识及经验对

质量风险进行评估，以保证产品质量。

## （二）厂房与设施、设备

企业的厂房、设施、关键生产设备应当与注册申报资料一致，并与商业化批量生产匹配，药品生产过程中防止污染与交叉污染的措施应当有效。

1.生产厂房与设施、仓储条件等应当满足样品商业化批量生产要求，关键生产设备生产能力与商业化批量生产相匹配。

2.为满足新增注册申报品种的生产，原有厂房与设施、设备应当进行评估，必要时还应当进行相应的变更。如为新建企业或车间，商业规模生产工艺验证时，与产品生产相关的厂房与设施、关键生产设备应当经确认，包括设计确认、安装确认、运行确认和性能确认。

3.非专用生产线，应当评估共线品种的合理性，评估共线生产带来的污染与交叉污染的风险，并采取防止污染与交叉污染的有效措施；应当建立有效的清洁程序并经验证，其活性物质残留限度标准建立应当基于毒理实验数据或毒理学文献资料的评估。

## （三）物料

涉及相关物料的采购、接收、贮存、检验、放行、发放、使用、退库、销毁全过程，应当确保物料在上述过程不发生污染、交叉污染、混淆和差错。

1.生产过程所需的原辅料/关键物料（包括生物制品所用的菌毒种、细胞、血浆、佐剂、培养基等）和包装材料等应当有相应

管理制度并遵照执行。

2.能够按照管理规程对产品生产所用的原辅料、直接接触药品的包装材料和容器的供应商进行审计和管理。

3.原辅料和直接接触药品的包装材料和容器的质量标准、生产商/来源应当与注册申报资料一致，按照相关标准操作规程进行取样和检验，并出具全项检验报告。

各级菌毒种种子批、细胞库的建立、检验、放行等应当符合申报资料要求。

4.原辅料和直接接触药品的包装材料和容器应当按照相应要求进行储存、使用和管理，并制定合理的储存期限。

#### （四）批量生产

以商业规模生产工艺验证为起始，确认企业生产工艺与注册资料的一致性，以及持续稳定生产出符合注册要求产品的能力。

1.商业规模生产工艺验证批等关键批次及现场动态生产批次（如有）的处方、批量、实际生产过程、批生产记录应当与工艺规程/制造检定规程和注册申报工艺一致。

商业规模生产工艺验证数据应当支持批量生产的关键工艺参数，并在规定范围内。如有商业规模生产工艺验证批次之外的其他试制批次，应当能追溯产品的历史生产工艺数据以及与产品相关的质量情况。

2.批生产记录、设备使用记录、物料领用记录、检验记录等各项记录信息应当一致，并具有可追溯性。

3.中药材前处理、炮制方法等应当与申报资料一致，并在产品工艺规程中明确，如外购饮片，质量协议应当明确前处理、炮制的要求。

#### （五）质量控制

质量控制实验室的人员、设施、设备应当与产品质量控制相适应，应当配备药典、标准图谱等必要的工具书，以及相应的标准品或对照品等相关标准物质。企业应当建立相应质量控制制度，按药品生产质量管理规范要求要求进行取样、检验，并得出真实可靠的检验结果。

1.检验设施设备仪器应当经过检定或校准，并在有效期内，使用记录可溯源。

2.样品、标准物质、试剂、菌种等应当按照规定管理和使用。

3.样品、中间产品/中间体和关键物料的质量标准应当与申报的质量标准一致，并按要求进行检验。检验方法应当按规定经过方法学验证或确认。

4.产品应当按规定进行稳定性试验；有存放效期的中间产品/中间体，必要时也应当进行相应研究。

5.如有委托检验，双方应当签订合同或协议，委托方应当进行审计，确保受托方提供的数据可靠。

#### （六）数据可靠性

企业应当采取有效措施防止数据的修改、删除、覆盖等，以确保数据可靠。申报资料中的数据均应当真实、准确，能够溯源，

相关的原始记录、原始图谱、原始数据等均应当与申报资料一致。其中，商业规模生产工艺验证及其稳定性试验等生产、检验数据尤为重要。

1.相关原始记录，尤其是原始电子数据应当与申报资料中的纸质数据一致。数据应当清晰、可读、易懂、可追溯，数据保存应当确保能够完整地重现数据产生的步骤和顺序。

2.根据生产、检验或其他相关记录中的签名能够追溯至数据的创建者、修改人员及其他操作人员。

3.生产和检验所用计算机化系统应当经过验证，相关用户分级管理与权限应当设置合理。

4.关键批次的键数据产生应当使用数据审计跟踪系统确保数据可靠性。不具备数据审计跟踪功能的仪器设备，应当有足够的措施保证其数据可靠性。

5.质量研究各项目，例如溶出度/释放度、有关物质、含量/效价等关键质量属性研究的原始记录、实验图谱及实验方法学考察内容，其原始数据应当完整可靠，电子数据格式应当与所用的仪器设备匹配。

## **六、生产现场核查结果判定原则**

（一）经对生产过程及商业化生产条件实地确证，以及对生产过程中原始记录、数据进行核实，经核查确认发现以下情形之一的，核查认定为“不通过”：

1.存在严重偏离药品生产质量管理规范等相关法律法规，可

能对产品质量带来严重风险的或者对使用者造成危害情形；

2. 编造生产和检验记录和数据；

3. 隐瞒记录和数据，无合理解释地弃用记录和数据，或以其他方式选择性使用记录和数据导致对药品质量评价产生影响；

4. 故意损毁、隐匿记录和数据或者其存储介质等故意破坏记录和数据真实性的情形；

5. 无法证明能按照申报的上市商业化生产条件实现持续稳定生产；

6. 存在严重的数据可靠性问题，关键数据和记录无法溯源，导致对药品质量的评价产生影响；

7. 拒绝、不配合核查，导致无法继续进行现场核查；

8. 法律法规规定的其他不应当通过的情形。

（二）经对生产过程及条件实地确证，以及对生产过程中原始记录、数据进行核实，未发现申报资料真实性问题，具备药品上市商业化生产条件，且发现的问题不构成以上不通过情形的，核查认定为“通过”。其中，发现与申报资料不一致或数据可靠性问题但可能不影响对药品质量评价的，或者虽基本具备药品上市商业化生产条件但尚需进一步完善的，需审评重点关注。