

药品注册核查检验启动工作程序 (试行)

第一章 总则

第一条 为规范药品注册核查与注册检验启动工作，根据《药品注册管理办法》(国家市场监督管理总局令第27号)药品注册核查与注册检验启动工作相关要求，制定本工作程序。

第二条 本工作程序对药品注册核查与注册检验启动的原则、程序、时限和要求进行规定。

第三条 依据《药品注册管理办法》，由国家药品监督管理局受理的药品注册申请，药品注册核查与注册检验启动工作按照本工作程序执行。

第四条 国家药品监督管理局药品审评中心(以下简称药品审评中心)基于风险决定是否启动药品注册核查与注册检验。

第五条 药品注册核查包括药品注册研制现场核查、药品注册生产现场核查。其中，药品注册研制现场核查包括药理学研制现场核查、药理毒理学研究现场核查和药物临床试验现场核查等。

第六条 基于品种因素和研发生产主体合规因素对以下

药品注册申请启动注册核查进行风险等级划分：

（一）药品上市许可申请；

（二）涉及药品生产过程中处方工艺或生产批量重大变更，或者新增临床试验数据等的补充申请；

（三）其他需要启动注册核查的药品注册申请。

第七条 对于不同风险等级的药品注册申请，按照不同比例启动注册核查。

第八条 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心（以下简称药品核查中心）和药品检验机构原则上按照已受理申报资料中的生产工艺（制造及检定规程）和质量标准开展注册核查与注册检验；如药品审评中心已核准生产工艺（制造及检定规程）和质量标准，应按照核准的生产工艺（制造及检定规程）和质量标准开展注册核查与注册检验。

第二章 启动药品注册核查考虑的风险因素

第九条 启动药品注册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、药品类型、工艺和设施等，研发生产主体合规因素包括参与药学研制、临床试验、药理毒理学研究以及生产制造的相关单位和机构既往接受核查的情况等。

第十条 品种因素和研发生产主体合规因素依据风险程度分别划分为高、中、低三个风险情形。

第十一条 品种因素高风险包括以下情形：

(一) 上市许可注册申请:

- 1.化学药品创新药和改良型新药;
- 2.中药创新药、改良型新药、古代经典名方中药复方制剂和中药注射剂;
- 3.生物制品;
- 4.采用创新生产工艺或常规生产工艺中引入新技术, 经评估可能增加风险的品种;

(二) 补充申请:

- 1.涉及生产工艺或生产场地重大变更的疫苗和血液制品以及细胞治疗产品等;
- 2.涉及生产工艺重大变更的中药注射剂;
- 3.变更生产工艺后采用创新生产工艺或常规生产工艺中引入新技术, 经评估可能增加风险的品种;

(三) 其他应纳入品种因素高风险的情形。

第十二条 品种因素中风险包括以下情形:

(一) 上市许可注册申请:

- 1.脂质体、微球、微乳、长效或缓控释制剂、吸入制剂等复杂剂型;
- 2.特殊化学药品(包括合成多肽、小分子核酸、多糖、生物来源化学药品、发酵工艺生产的化学药品等)以及处方中含有大毒药材的中药民族药等特殊品种;
- 3.采用非常规生产工艺的品种;

(二) 补充申请:

1.除疫苗、血液制品以及细胞治疗产品等外, 涉及生产工艺或生产场地重大变更的其他生物制品;

2.除生产工艺重大变更外, 涉及其他重大变更的中药注射剂;

3.经评估, 变更后采用非常规生产工艺的品种;

(三) 其他应纳入品种因素中风险的情形。

第十三条 除上述品种因素高、中风险情形外, 其他情形为品种因素低风险情形。

第十四条 研发生产主体合规因素风险情形的划分主要考虑以下方面:

(一) 近三年在技术审评、注册核查、监督检查等过程中发现真实性问题的;

(二) 近三年在注册工作中发现存在《药品管理法》第一百四十一条相关情形的;

(三) 仅用于中国注册的生物等效性研究数据由境外临床研究机构完成的;

(四) 药品生产企业尚无同剂型品种上市的或近三年未接受过国内外监管机构注册核查的;

(五) 支持药品上市的关键临床试验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;

(六) 申办方与临床试验项目研究机构之间(包括临床试验机构、中心实验室、生物样本分析检测机构、承担部分研究者职责的合同研究组织), 或临床试验项目研究机构之间存在相关利益关系的;

(七) 近三年有注册核查、监督检查等未通过的;

(八) 近三年有注册核查、监督检查等被发现重大缺陷或重大不合规问题的;

(九) 近三年有样品检验不合格的;

(十) 近三年有接到注册核查通知后撤回药品注册申请, 且未完成注册核查的;

(十一) 其他应考虑的研发生产主体合规因素。

第十五条 原则上, 第十四条(一)~(五)款属于合规因素高风险情形, 第十四条(六)款属于合规因素中风险情形。

对于第十四条(七)~(十一)款, 在考虑合规因素风险情形时将结合研发生产主体最近一次接受注册核查、监督检查的情况, 以及不合规问题发生时间和整改情况等, 经综合评判后, 确定研发生产主体合规因素的风险情形。

第三章 药品注册申请启动注册核查的风险等级判定

第十六条 综合品种因素和研发生产主体合规因素的风险情形, 药学研制与生产现场、药物临床试验现场启动注册核查的风险等级划分为高、中、低三个等级。

原则上以品种因素和研发生产主体合规因素风险情形较高的确定药品注册申请启动注册核查的风险等级。

第十七条 对于因合规因素高风险情形而纳入启动注册核查高风险等级的，相应研发生产主体后续经过连续两次注册核查，核查结论均为通过且未发现重大不合规问题的，其合规因素风险降级为中风险。

对于发现存在十四条（一）（二）款相关情形的研发生产主体，自查实之日起五年内，其合规因素风险保持为高风险等级不调整。

对于十四条（三）款相关情形的临床研究机构，其合规因素风险保持为高风险等级不调整。

对于发现存在十四条（四）（五）款相关情形的研发生产主体，根据研发生产主体注册核查情况相应调整其合规因素风险等级。

第十八条 对于因合规因素中风险情形而纳入启动注册核查中风险等级的，相应研发生产主体后续经过连续两次注册核查，核查结论均为通过且未发现重大不合规问题的，其合规因素风险降级为低风险。对于申报资料中发现存在十四条（六）款相关情形的除外。

第十九条 研发生产主体既往注册核查过程中发现存在重大不合规问题，且经后续注册核查发现仍存在相关问题的，其研发生产主体合规因素风险升级为高风险。

第四章 注册核查启动原则和工作程序

第二十条 根据药品注册申请药学研制与生产现场、药物临床试验现场启动注册核查的风险等级判定结果，分别进行风险等级标注。

第二十一条 根据药学研制与生产现场、药物临床试验现场启动注册核查的风险等级，分别按照不同比例启动相应注册核查。

第二十二条 对高风险等级的药品注册申请应当启动注册核查；对其他风险等级的药品注册申请，按比例随机启动注册核查。

启动注册核查的计划由药品审评中心商药品核查中心确定，根据需要及时调整。调整过程中涉及的重大问题，及时请示或报告国家药品监督管理局。

第二十三条 对于涉及非临床药效学、药代动力学和毒理学研究的药品注册申请，根据风险情况启动药理毒理学研究现场核查。

第二十四条 对于化学药品 1 类、2.1 类制剂所用的原料药，应启动注册核查；对于仿制境内或境外已上市的药品所用的化学原料药，如为单独审评审批的原料药，可单独进行风险等级标注并按相应比例启动注册核查。如为与药品制剂关联审评审批的原料药，可基于风险启动延伸检查。

第二十五条 对于药品注册申请所涉及的辅料和直接接

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，可在启动注册核查时一并启动延伸检查。

第二十六条 确定启动注册核查的，药品审评中心将注册核查任务、核查所需的相关材料发送至药品核查中心，由药品核查中心按程序组织实施注册核查；如有核查关注点，药品审评中心在发送注册核查任务时一并告知药品核查中心。

第二十七条 对于启动药品注册研制现场核查的，药品审评中心将核查任务、核查所需的相关材料发送至药品核查中心并告知申请人。

对于启动药品注册生产现场核查的，药品审评中心将核查任务、核查所需的相关材料发送至药品核查中心，并告知申请人以及相关省、自治区、直辖市药品监督管理部门。

第二十八条 不需要启动药品注册生产现场核查的，药品审评中心告知相关省、自治区、直辖市药品监督管理部门。

第二十九条 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，应按相关程序对药品注册申请启动有因检查，提供线索材料，原则上提出检查关注点，必要时进行抽样检验。在审评任务许可的条件下，药品审评中心派员参加检查。

对研发生产主体注册核查被发现其存在真实性存疑、一致性或严重数据可靠性问题的，可对该主体涉及的其他在审

的药品注册申请启动有因检查。

第五章 药品注册检验启动原则和工作程序

第三十条 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，方可在注册申请受理前提出注册检验申请。

对于化学药品的上市许可申请以及需要注册检验的补充申请，药品制剂和尚未通过审评审批的原料药原则上均应进行注册检验。

对于生物制品的上市许可申请以及需要注册检验的补充申请，药品制剂和原液原则上一并进行注册检验，补充申请中未发生变更的原液不进行注册检验。

对于中药及天然药物制剂的上市许可申请以及需要注册检验的补充申请，如处方中包括尚未取得药品监督管理部门批准或备案的药味或提取物，中药及天然药物制剂和相关药味或提取物原则上一并进行注册检验，补充申请中未发生变更的药味或提取物不进行注册检验。

第三十一条 申请人可在药品注册申请受理前向中国食品药品检定研究院（以下简称中检院）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，相关要求按照药品注册检验工作程序和技术要求规范执行。

第三十二条 对于需要注册检验的上市许可申请，申请人在受理前未提出药品前置注册检验的，在受理时向申请人开具注册检验通知书，并告知药品检验机构。

对于上市后变更的补充申请，如需注册检验的，原则上在受理时开具注册检验通知书，特殊情形除外。

第三十三条 对于审评过程中基于风险提出质量标准单项或部分项目复核的药品注册申请，向申请人开具药品检验通知书，并告知相应药品检验机构。

第三十四条 药品注册申请受理前及受理时启动的注册检验，中药、化药需要商业规模生产的三批样品，生物制品原则上需要商业规模连续生产的三批样品，特殊情形的除外。对于开展动态生产现场核查的品种，应抽取动态生产样品。

对于审评过程中提出的质量标准单项或部分项目复核，原则上需要三批样品开展复核检验。

第三十五条 在药品审评过程中，发现申报资料真实性存疑或者有明确线索举报启动有因检查，如认为有必要进行样品检验的，由药品核查中心组织抽样并封签，按相关要求送样。药品审评中心通知相应药品检验机构开展检验工作。

第六章 工作时限和其他要求

第三十六条 药品审评中心应在药品注册申请受理后四十日内通知药品核查中心启动注册核查工作，并将注册核查相关资料移交至药品核查中心。

第三十七条 申请人应在递交药品注册申请时，按相关要求递交全套药品注册申报资料光盘。采用 eCTD 申报的注册申请，按相关规定执行。申请人应在药品注册申报资料中如实、完整地提交研发生产主体既往注册核查与监管检查的相关信息。

因申请人原因延迟注册核查和检验等所占用时间不计入审评时限。

第三十八条 针对因申请人原因延迟注册核查、注册检验，以及因品种特性及审评、核查、检验等工作遇到特殊情况确需延长时限的，药品核查中心、药品检验机构和药品审评中心应及时沟通。

第三十九条 药品核查中心原则上在审评时限届满四十日前完成注册核查工作，并将注册核查情况、核查结果等相关材料反馈至药品审评中心。对于启动境外注册核查的，原则上应在注册阶段完成核查，境外核查所占用的时间不计入相关工作时限。

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

第四十条 对于注册核查结论、注册检验结论明确的，药品审评中心予以接收。

对于注册核查结论、注册检验结论不明确的，药品审评中心与药品核查中心或药品检验机构沟通，待注册核查结论、

注册检验结论明确后予以接收。

第四十一条 已按程序启动注册核查和注册检验的药品注册申请，将结合注册核查和注册检验结果进行综合审评。

第四十二条 符合以下情形的注册申请，在受理后四十日内可暂不启动相关注册核查：

- （一）需要补充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）需启动境外注册核查的；
- （五）其他暂不具备注册核查条件的。

第四十三条 对涉及境外药品注册现场核查的，按照境外检查外事管理有关规定，结合境外监管机构审评审批和检查情况等，参照本程序有关风险因素，由药品审评中心综合评估并商药品核查中心提出境外核查任务。

第四十四条 药品审评中心统筹启动注册核查、注册检验和未启动注册核查、注册检验的同品种按照进入中心的顺序出中心。同时，启动注册核查、注册检验的品种，原则上应不影响未启动注册核查、注册检验品种按时限完成审评。

第七章 附则

第四十五条 本工作程序的研发生产主体是指参与药学研制、药理毒理学研究、临床试验以及生产制造的相关单位

和机构。

第四十六条 以下情形属于重大不合规问题：

- （一）被国内外药品监管机构发布警告信或告诫信的；
- （二）被国内外药品监管机构公布存在严重药品质量问题的；
- （三）质量管理体系存在对产品质量较大影响的风险；
- （四）质量管理体系对受试者安全或临床试验质量存在较大影响的风险；
- （五）存在拒绝、逃避或阻碍检查（核查）的；
- （六）其他重大不合规的情形。

第四十七条 符合药品加快上市注册程序的药品注册申请，其注册核查和注册检验启动原则及工作程序按相关规定执行。

第四十八条 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。

第四十九条 本工作程序中规定的时限以工作日计算。

第五十条 本工作程序自 2022 年 1 月 1 日起施行。