



# 药品注册检验管理 相关问题研究

中国药品监督管理研究会

中国外商投资企业协会药品研制和开发工作委员会(RDPAC)

2023.12

# 药品注册检验管理 相关问题研究

中国药品监督管理研究会  
药品监管研究国际交流专业委员会  
中国外商投资企业协会药品研制和开发工作委员会 (RDPAC)

<b>第一章 概要</b> .....	<b>01</b>
1. 研究目的与立题背景 .....	01
2. 国内外药品注册检验相关法规比较 .....	02
3. 中国注册检验工作存在的问题 .....	02
4. 中国注册检验工作的改进建议 .....	03
<b>第二章 研究计划与方法</b> .....	<b>05</b>
<b>第三章 国内外与药品注册检验相关的主要法规或文件梳理及差异点分析</b> ..	<b>07</b>
1. 我国药品注册检验法规沿革和发展状况 .....	08
2. 我国与其他 ICH 主要国家和地区的药品注册检验要求对比 .....	10
3. 国外经验对我国药品注册检验管理的启示 .....	13
<b>第四章 中国药品注册检验中存在的主要问题与原因分析</b> .....	<b>15</b>
1. 二次注册检验问题与原因 .....	15
2. 上市后变更药品注册检验存在的问题与原因 .....	17
3. 优化药品注册检验规范问题与原因 .....	18
<b>第五章 中国药品注册检验管理体系的思考与建议</b> .....	<b>21</b>
1. 加强药品注册检验涉及各方之间的沟通交流 .....	22
1.1 构建高效的沟通交流机制 .....	23
1.2 建立沟通交流信息化平台，提高沟通效率 .....	24

<b>2. 避免二次检验，并优化流程以加快药品上市</b> .....	<b>24</b>
2.1 加强业务培训增进各合作方的相互了解 .....	25
2.2 构建基于风险启动二次检验机制 .....	25
2.3 优化二次检验相关程序，合理配置检验和样品资源 .....	25
<b>3. 完善上市后变更药品注册检验机制</b> .....	<b>26</b>
3.1 明确上市后变更的注册检验启动条件，灵活开展前置检验 .....	26
3.2 建议明确上市后变更的注册检验启动条件和相关文件 .....	26
<b>4. 优化药品注册检验程序规范</b> .....	<b>28</b>
4.1 关于样品和标准物的问题 .....	28
4.2 MAH 跨省委托生产的检验问题 .....	30

# 第一章 概要

## 1. 研究目的与立题背景

根据《药品注册管理办法》第五十一条：“药品注册检验，包括标准复核和样品检验。标准复核，是指对申请人申报药品标准中设定项目的科学性、检验方法的可行性、质控指标的合理性等进行的实验室评估。样品检验，是指按照申请人申报或者药品审评中心核定的药品质量标准对样品进行的实验室检验。”因此，药品注册检验是药品审评审批过程中很关键的一个环节，是我国药品审评中心进行药品审评的重要依据，也是保证药品上市后顺利开展监督检验的技术支撑。

随着新《药品注册管理办法》的实施，我国监管部门努力提升监管效率，加快药品审评审批速度，从多方面多角度改善我国药品研发与生产的大环境。不过，作为其中的一个重要环节，目前我国的药品注册检验工作在几方衔接与合作过程中还存在不同程度的问题，影响着药品注册检验的效率与效果，有时甚至形成药品审评注册的瓶颈，亟待优化。为此，中国药品监督管理研究会根据国务院办公厅《关于全面加强药品监管能力建设的实施意见》的文件精神，本着对药品审评审批工作就是要强基础、补短板、破瓶颈、促提升的原则，认为有必要开展相关研究，对标国际通行规则，进一步提升药品监管工作科学化、法治化、国际化、现代化水平。故在 2023 年 3 月成立课题组，对药品注册检验管理相关问题进行立项研究。

本研究首先对欧美日的药品注册检验管理情况进行梳理，分析国内外管理的异同点，同时对药品注册检验相关各方进行充分调研，掌握目前国内药品注册检验管理体系存在的主要问题并进行深入分析，最终达到为相关部门提出结合我国国情与药品注册检验现发展阶段的短期与长期改进建议。

## 2. 国内外药品注册检验相关法规比较

从二十世纪八十年代至今，中国建立起了强大、专业的药品监管队伍。注册检验工作历经多次变革，从最初的临床申请和上市申请均需注册检验，到现在除疫苗外的其他药品临床研究阶段可豁免注册检验，上市注册申请需要注册检验，以及上市后药理学重大变更视审评需要开展注册检验。从最初的序贯检验，到后续的平行检验，到如今的符合条件可开展前置检验。在鼓励创新的大背景下，我国一直在摸索一条高效、可行的注册检验路径，支持当下全球同步研发、同步申请上市的目标，从而惠及广大中国患者。

中国与美国以及欧盟的现行法规相似，药品申报注册均有注册检验的要求。但也稍有不同，美国由 CDER/CBER 决定是否启动注册检验，欧盟由 CHMP 决定启动，由申请人留样备检。中国由 CDE 根据注册审评的需要启动注册检验，由监管部门抽样检验。日本的现行法规中没有关于注册检验的要求。

在实际执行中，美国 FDA 除了对部分高风险生物制品（例如疫苗、血液制品等）在审评阶段可能启动批签发程序外，FDA 在上市审评过程中鲜有启动注册检验工作。在有因情况下，FDA 可在审评中的现场检查时要求现场抽样送 FDA 实验室检验。欧盟与美国相似，也是有因触发注册检验的做法。日本上市许可申请未设置注册检验的流程，但要求上市许可持有人必须在日本境内实验室（上市许可持有人自有实验室或委外实验室）完成批检验放行，持有人对放行实验室负责。我国对于上市许可申请和大部分上市后重大药理学变更申请基本都启动注册检验。而注册检验工作的顺利与否对最终的注册批准时限影响极大。

## 3. 中国注册检验工作存在的问题

正视注册检验在注册审评中的重要地位，在规定的时限内顺利完成不同实验室之间的检验方法转移并获得准确、公正的检验结果并非易事，检验工作的开展受到诸多因素的影响，包括样品的准备、运输、清关（进口药品）、申报标准撰写的规范性、检测项目设定的科学性和可操作性、仪器设备的通用性、标准品和特殊试剂的可及性等。由此可见，注册检验是一个系统工程，需要多方良好协作才能达成目标。

课题组通过对检验机构、境内外企业的调研和定性访谈，收集到存在于注册检验中几个较为突出的共性问题：（1）三方（申办方、检验方、审评方）均反映目前“二次检验”过多的问题，给各方都带来困扰，需要投入额外财力物力完成，极大地降低了工作效率并延长了审评批准时限，还会带来不少诸如送检样品和对照品的提供等次生问题，亟待解决。（2）各方普遍反映的另一大问题即是对药品上市后变更的补充申请过多启动注册检验的问题，特别对于企业在对已上市品种做优化提升时引发的补充申请，高比例的注册检验导致药理学变更的审评时限过长，从而影响药品的市场持续供应，也无疑会妨碍企业的优化提升尽快实现。（3）注册检验的多方之间沟通交流不畅通，缺乏明确的沟通机制和高效透明的信息化沟通平台。（4）注册样品和标准物质的提供要求不尽合理问题。（5）境内持证商的跨省委托生产的注册检验问题等。

## 4. 中国注册检验工作的改进建议

随着制药行业的发展和与国际的接轨，国内外企业在研发、生产、质量控制方面的技术水平差距越来越小。2019 年修订并颁布实施的《药品管理办法》和 2020 年发布实施的《药品注册管理办法》引入上市许可持有人制度，与国际上通行的管理模式协调一致，上市许可持有人应切实履行责任和义务，负责产品的全生命周期管理，包括生产和质量放行检验等重要工作内容。从国家监管层面考虑，强化上市许可持有人的职责。通过加大核查和基于风险的检验而增强监管方检验工作的威慑力。

### （1）进一步完善药品注册检验机制

不可否认，注册检验在当下仍然是注册审评中的重要一环，是确立中国药品注册标准、完成检验方法转移并为将来的市场放行检验（生物制品、疫苗、化药首批进口）和市场监管抽检做准备的一个重要步骤。为与该目标更好的相匹配，注册检验工作的开展可具有一定灵活性，例如前置检验就是一个较好的举措，但现在对前置检验设定过多的限制条件，使前置检验对缩短审评时限的价值非常有限。因此，设置科学、灵活的前置检验要求就非常必要。例如在质量标准和分析方法的确定以及检验样品的具代表性的条件下即可开展前置检验，而并非机械地要求与最终申报资料一致和需要采用工艺验证样品开展检验等。

对于上市后变更的注册检验，在企业风险管控能力和职责承担能力提升的大环境下，降低启动注册检验的比例。建议明确上市后变更启动注册检验的条件，建立上市后变更启动检验的清单并公示，对于必须开展注册检验的上市后变更申请开通前置检验通道。对于已启动前置检验的上市后变更，建议审批时限为 60/80 工作日，这样才能让前置检验对上市后变更持续优化工艺的好处落到实处。

另外，对于上市后药理学变更，即便涉及到多个生产产地，但是基于变更的风险和科学考量，企业可能会采用括号法来确定需重新评估和验证的批次。因此，变更研究和验证获得的样品批次数量很难满足中国药检批次的要求，即通常不会立即得到不同生产产地的多个规格及包装形式的各 3 个批次的样品。为此，企业往往需要等待一段时间凑足批次再在中国递交变更申请。这在一定程度上阻碍了一些产品的上市后持续优化工艺以及质量控制变更的实施。建议对于上市后变更的药检批次可考虑与产品经科学的风险评估后确定相应的验证批次即可，不绝对化地规定各种情况下均需 3 批的送检要求。

总之，建议落实基于风险和审评需要的有因注册检验，针对分析方法变更和高风险的产品上市后变更申请启动检验。减少非必要的注册检验启动。

## (2) 加强药品注册检验各方的沟通交流，减少二次检验的发生，加快药品上市

注册检验工作是一个复杂并需要多方协作的工作，透明互信的沟通交流机制，是顺利开展检验并减少“二次”或“多轮”检验的有效手段。根据调研反馈，二次检验是三方共同的痛点，不仅增加了检验的人力和物力，还极大地影响了审评批准时限，使全球同步研发的红利被稀释，同步上市惠及中国患者的目标难以达成。对于注册检验过程中遇到的各种问题，例如：拟订注册标准的检测项目和限度需调整、标准的文字表达不够规范、方法转移不顺利重现性不好，等等，许多也许都可以在首次注册检验过程中通过交流得到解决，从而避免二次检验。98% 以上的被访者都认可注册检验过程中沟通的重要性，无论是药检机构的检验环节还是 CDE 的检验报告审评环节，哪个环节遇到问题就应由其快速发起并组织沟通交流。检验过程中的问题，则由检验机构与申报方直接交流会更有效率。为此，课题组认为尽快建立并打通三方就注册检验的沟通信息化平台是最为紧急而重要的举措。我们也欣喜地得知这个沟通交流平台已经在着手建立之中。

总之，注册检验管理工作的改善迫在眉睫，但过程也会相当艰难与复杂，涉及上位法规建设以及操作层面的诸多细节。我们不仅要大处着眼，还要小处着手。既要有中长期改革方向的考虑，也可有短期目标。结合行业的发展和中国监管模式的进步，注册检验应加快国际化进程与国际接轨，国际通用的基于风险和有因检验应是发展方向，将检验的资源用到最需要的地方。但在上位法规尚未调整前，可以先捋顺注册检验工作中的操作细节，优化流程，建立高效沟通，科学设置注册检验样品和材料要求等等，共同实现高效注册检验，以支持审评需要，并最终实现临床急需药品的全球同步上市，更好的服务中国患者。

## 第二章 研究计划与方法

课题组以社会调查方法理论为指导，采用如下的计划和方法开展课题研究工作（如图 1）：

- 1) 采用文献研究法。首先开展文献查阅工作。对国内外相关药品注册检验及管理情况等法规或文件进行检索并进行比较。
- 2) 调研访谈法。基于对国内外药品注册检验相关法规和文件的了解，针对药品注册检验涉及的主要合作 3 方：境内境外企业、药检机构和审评中心分别设计调查问卷和访谈提纲，组织相关部门和专家与企业、药检机构和药审中心代表召开访谈或座谈会，广泛收集药品注册检验各环节存在的主要问题，同时征集各方以不同的角度对注册检验中存在问题的改进建议。
- 3) 归纳整理对比分析法。将座谈或访谈、调查问卷中收集到的各种问题和改进建议进行归纳整理，从问题表象追踪分析产生的根源，对所收集的建议进行合理性可行性筛选并进行综合、规范与提升。



## 第三章 国内外与药品注册检验 相关的主要法规或文件 梳理以及差异点分析

药品注册检验在我国药品申报注册的审评审批过程中有着举足轻重的作用。温故而知新，为更好地让注册检验顺应我国的药品注册监管形势并与其共同协调发展，本课题组纵向整理了我国药品注册检验的起源、法规沿革和检验管理的发展历史，同时横向对比了当前我国与其他ICH主要国家和地区的药品注册检验要求，以期在理解我国药品注册检验要求形成脉络的基础上，参考借鉴他国监管的合理要素，持续调整和优化我国的药品注册检验管理要求。

## 1. 我国药品注册检验法规沿革和发展状况

我国对药品生产上市的行政许可措施即“药品注册”始于1963年，在《关于药政管理的若干规定》<sup>[1]</sup>中提出省级卫生厅(局)设立药品审定委员会接收和审批药品申报资料的监管规范，但此时尚未统一要求开展与审批相应的药品检验。与审批相应的药品检验要求即“药品注册检验”的要求则可追溯自1978年《药政管理条例(试行)》<sup>[2]</sup>，该条例中规定新药研制成功后，所报送的资料和样品需经省、市、自治区药检所进行核对试验。1979年《新药管理办法(试行)》<sup>[3]</sup>进一步提出：药检所应积极协作和支持新药的检验方法研究及质量标准的拟定，新药的临床试验、验证或试用需经药检所确定临床质量标准或临床试用标准、进行核对试验，药检所在制订质量标准工作中做出显著成绩的应予以奖励。可见，我国建立药品监督管理制度之始，药品监督管理部门设立或指定的药品检验机构发挥着极其重要的监管支持和技术支持作用。多数省级以及省级以下药检所自上世纪六十年代开始陆续设立，形成了覆盖全国的官方药检专业技术力量，各级药检所对药品生产、供应单位的检验部门进行业务技术指导，帮助其提高药检技术水平<sup>[2]</sup>。在药品研制生产的审批过程中，药检所承担了核定和制订药品质量标准的责任，不但是药品质量标准的审核者，往往也是药品质量标准的实际撰写者。而当时的行业状况是，自五十年代初制药行业完成了国有和国营化后，整个行业在国家计划指挥下开展药品研制、生产和供应工作，药检所集中的专业技术人员深度参与制药行业的各项活动，并在其中发挥了把控药品质量的关键把关作用。上述药检所的责任和职能，是八十年代前我国制药行业发展状况的必然选择。

八十年代后，随着多种所有制经济的发展，制药行业有了更多的发展驱动力，与之相适应的药品行政管理和审批也需要更加专业化和规范化。以2002年《药品注册管理办法(试行)》<sup>[4]</sup>的实施为标志，我国对药品生产上市的行政管理规范为“药品注册”并随之规范了药品注册检验的管理，包括样品检验和标准复核。新药临床研究、新药生产、已有国家标准药品、进口药品等药品注册申报需进行药品注册检验，样品检验不符合申报的药品标准的、或者标准复核结果认为申报的药品标准无法控制质量的，不能获得注册批准。注册批准后，发给申请人特定药品的标准即药品注册标准，生产该药品的药品生产企业必须执行该注册标准。2005年《药品注册管理办法》<sup>[5]</sup>进一步规定了补充申请的注册检验要求，持有新药证书的药品生产企业申请批准文号、变更药品规格、变更药品处方中已有药用要求的辅料、改变影响药品质量的生产工艺、修改药品注册标准、替代或减去国家药品标准处方中的毒性药材或处于濒危状态的药材、变更直接接触药品的包装材料或者容器、新药的技术转让、改变进口药品的产地、国内药品生产企业内部改变药品生产场地、改变国内生产药品制剂的原料药产地等的补充申请，要求进行药品注册检验。至此，绝大多数药品注册申请类型均被要求开展药品注册检验。随着我国药品

注册申请的总量快速上升(药审中心2003年承办各类注册申请8,472件，至2006年上升为22,255件<sup>[6]</sup>)，国家检验机构资源难以满足快速增长的药品注册检验需要，药品注册检验成为了迟滞审评审批的关键因素之一。

对此，2007年修订的《药品注册管理办法》<sup>[7]</sup>免除了临床试验注册申请的注册检验(生物制品除外)，免除生物制品的新药生产的注册检验等，使注册检验影响审评时限的问题有所缓解。但在工作程序上注册检验仍需注册受理后审评过程中开展，存在检验和审评不能平行开展的问题，且未收到检验报告就不能完成技术审评进入综合评价，实操中未收到检验报告前不发出补充资料通知书，等待检验报告期间可不计入审评的计时<sup>[8]</sup>。

随着我国制药行业从过度重复的仿制药开发迅速改道向全球创新前进，新技术快速涌现和应用，药品质量研究、质量管理从理念到实践均在持续更新发展，这从““药品注册标准”的定义改变可见一斑，该定义从2002年的“国家药品监督管理局批准给申请人特定药品的标准，生产该药品的药品生产企业必须执行该注册标准”<sup>[4]</sup>调整为2023年的“经药品注册申请人提出，由国务院药品监督管理部门药品审评中心核定，国务院药品监督管理部门在批准药品上市许可、补充申请时发给药品上市许可持有人的经核准的质量标准”<sup>[9]</sup>，意味着申请人是药品研制的主体，药品注册标准的形成过程不应是简单的被药品检验机构给予技术指导、审核和修改，药品检验机构也不应是药品注册标准的“实际撰写人”。面对行业的新形势新需求，近年的药监改革也在不断的相应调整药品注册检验的管理方式。2020年修订《药品注册管理办法》<sup>[10]</sup>体现了“基于审评需要的药品注册检验”的理念改变，相关配套文件<sup>[11]</sup>中明确了药品检验机构“复核并提出意见，但不修改申报质量标准”，通过注册检验“前置”优化了上市注册申请的检验工作程序。

经过近三年的实践积累，注册检验中一些较为突出的问题仍有待继续调整改进，例如上市后药学变更补充申请过多地启动注册检验，尤其对不改变药品注册标准的检验方法、未产生超出现有药品注册标准控制范围的新的关键质量属性的药学变更(工艺变更、原辅包供应来源变更、生产场地变更等)启动药品注册检验的频率还是过高；以及迫切需要在药品审评部门、药品检验机构和药品注册申请人三方之间建立“基于审评需要的”注册检验技术交流和问题解决机制；以及境内外均未上市的药品一次性进口批件办理问题、送检样品的收检要求合理化问题、样品批次/规格/包装形式等差异的可代表性问题等。在完善历经四十多年形成的药品注册检验体系时，既应意识到调整改进工作的持续性和渐进性，亦应认识到满足行业发展需要的必要性和迫切性。

[6] insight 数据库 . <https://db.dxy.cn>.

[7] 原国家食品药品监督管理局 . 药品注册管理办法 [EB/OL]. (2007-10-01). <https://law.lawtime.cn/d664862669956.html>.

[8] 国家药监局药品审评中心 . 药品审评中心审评任务管理规范(试行) [EB/OL]. (2011-10-11).

<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/a5d3d977820ac1bd5a1729d93c471bd5>.

[9] 国家药品监督管理局 . 药品标准管理办法 [EB/OL]. (2023-07-05).

<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfwjw/20230705191500136.html>.

[10] 国家市场监督管理总局 . 药品注册管理办法 [EB/OL]. (2020-01-22).

[https://www.samr.gov.cn/zw/zfxxgk/fdzdgnr/fgs/art/2023/art\\_3275cb2a929d4c34ac8c0421b2a9c257.html](https://www.samr.gov.cn/zw/zfxxgk/fdzdgnr/fgs/art/2023/art_3275cb2a929d4c34ac8c0421b2a9c257.html).

[11] 中国食品药品检定研究院 . 药品注册检验工作程序和技术要求规范(试行) [EB/OL]. (2020-07-01).

<https://www.nifdc.org.cn/nifdc/xxgk/zcfg/flfg/20200701134238784.html>.

[1] 原卫生部,原化工部,原商业部 . 关于药政管理的若干规定 . (1963-10-25).

[2] 国务院 . 药政管理条例(试行) [EB/OL]. (1978-07-29). <https://law.lawtime.cn/d550697555791.html>.

[3] 原卫生部 . 新药管理办法(试行) [EB/OL]. (1979-02-20). <https://law.lawtime.cn/d551461556555.html>.

[4] 原国家药品监督管理局 . 药品注册管理办法(试行) [EB/OL]. (2002-12-01). <https://law.lawtime.cn/d392371397465.html>.

[5] 原国家食品药品监督管理局 . 药品注册管理办法 [EB/OL]. (2005-05-01). <https://law.lawtime.cn/d353831358925.html>.

## 2. 我国与其他 ICH 主要国家和地区的药品注册检验要求对比

本课题通过对我国与美国、欧盟、日本为代表的其他 ICH 主要国家和地区的现行法规和当前监管实践的对比，提炼在药品注册检验方面的差异，以供我国持续调整和改进药品注册检验管理的参考借鉴。为了突出相关信息和因素，以表格形式归纳如下。

表 1. 中国、美国、欧盟、日本的药品注册检验要求对比

	中国	美国	欧盟	日本
注册检验相关部门	药品审评中心决定是否启动注册检验。中检院或 NMPA 指定药检机构实施检验 <sup>[10]</sup> 。	CDER/CBER 决定是否启动注册检验。FDA 实验室实施检验 <sup>[12]</sup> 。	CHMP 决定是否启动注册检验。OMCL 或成员国指定实验室实施检验 <sup>[13][14]</sup>	不适用 <sup>[15]</sup> 。无注册相关检验要求。
注册检验法规监管依据	药品注册管理办法 <sup>[10]</sup> ：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、直辖市药品监督管理部门提出药品注册检验；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。	21 CFR 314.50(e) <sup>[12]</sup> ：申请人必须按 FDA 要求提供样品到其规定的地点。FDA 通常要求申请人直接向两个或多个监管方实验室提交样品，实验室对样品进行所有必要的检验，并验证申请人的分析程序。提供拟上市药品、药品所用原料药、标准品和空白（药典收载标准品除外）每检项 3 次检验量的代表 21 CFR 314.50(e) <sup>[12]</sup> ：申请人必须按 FDA 要求提供样品到其规定的地点。FDA 通常要求申请人直接向两个或多个监管方实验室提交样品，实验室对样品进行所有必要的检验，并验证申请人的分析程序。提供拟上市药品、药品所用原料药、标准品和空白（药典收载标准品除外）每检项 3 次检验量的代表性样品以确定原料药和药品是否符合 NDA 的标准。若 FDA 要求，应提供成品市售包装样品。  21 CFR 601.2(a) <sup>[16]</sup> ：…用于引入或交付以引入州际商业的产品的代表性样品；提交样品代表性批次的检验结果总结…。	Regulation (EC) No 726/2004 <sup>[13]</sup> ：CHMP 可要求官方药检实验室 OMCL 或成员国指定实验室检验药品及其原料、中间产物或其他组材，确保制造商所用和申报资料所述质控方法符合要求。申请时不提供样品，一旦审评期间 CHMP 要求检验，审评员/联合审评员应制定检验方案（样本类型、样本数量、批次数量、检项及方法和标准）并与 EMA 商定承检 OMCL/成员国实验室。EMA 与 EDQM 协调采样和检验。结果报 EMA、审评员和联合审评员及 CHMP，供 CHMP 评估报告时参考 <sup>[14]</sup> 。	不适用 <sup>[15]</sup> 。无注册相关检验要求。

	中国	美国	欧盟	日本
药品注册检验的管理实践和启动情形	<b>临床试验申请</b> ：为确保临床试验 60 个工作日内完成审评审批，2018 年之后 <sup>[17]</sup> 通常不启动注册检验，疫苗等特殊情形除外。	<b>临床试验申请</b> ：美国的 IND 制度下审评时限仅 30 天，不启动注册检验，仅基于申报资料审评。	<b>临床试验申请</b> ：以同时审评申报资料 I 和 II 情形为例，审评总时限 60 天，不启动注册检验，仅基于申报资料审评。	<b>临床试验申请</b> ：日本的临床试验报告制度下审评时限仅 30 天或 14 天，不启动注册检验，仅基于申报资料审评。
	<b>上市许可申请</b> ：需启动注册检验，申请人可提出前置检验。与国家药品标准收载的同品种检项和方法一致的可不进行标准复核，仅样品检验。此外，注册现场核查过程中可能抽样检验 <sup>[10][18]</sup> 。实际申请中往往基于复核意见、审评意见等二次注册检验。	<b>上市许可申请</b> ：申请人需留样（方法确认/验证 <sup>[19]</sup> 样品）。基于风险，FDA 通常不启动注册检验。化学药品 NDA 审评期间 CDER 通常不要求检验（肉毒杆菌素等极少数情形除外）。CBER 在生物制品 BLA 审评期间可在批签发体系下要求检验高风险制品（如疫苗、血浆分馏制品等）。CBER 于 1995 年免除了特征明确的生物制品（重组蛋白制品、单克隆抗体等）批签发，但保留重新要求的权力。	<b>上市许可申请</b> ：基于风险，EMA (CHMP) 通常不启动注册检验，只有审评员/联合审评员在审评期间基于风险认为有必要的情情况下，才会要求提供有关的样本。这相当于在审评期间是否启动检查的决定程序。	<b>上市许可申请</b> ：不启动注册检验。上市许可注册程序中并未设置注册检验的流程。
	<b>上市后变更</b> ：对工艺\产地\标准变更补充申请启动注册检验，未公布相关规范性文件。受理时开具检验通知书。	<b>上市后变更</b> ：除需要批签发的生物制品的重大变更按批签发流程要求检验外，不启动注册检验。	<b>上市后变更</b> ：不启动注册检验。	<b>上市后变更</b> ：不启动注册检验。

上对比所示，我国长期以来将药品注册检验的实验研究过程作为核准药品注册标准的检验技术支撑，在当前监管实践中，进口药品标准复核研究工作具有为口岸药品检验提供科学实验基础，使制药企业遵循我国的监管要求的历史意义<sup>[20]</sup>；但其他 ICH 国家和地区并不将药品注册检验作为常规的注册管理要求，仅在涉及批签发或者有因的特别情形下在注册审评过程中要求检验，注册标准的核定工作也主要基于对申报资料的技术审评，而非对样品的实验室检验。

另一方面，我国的药品上市后监管以药品注册标准为判定假药、劣药的依据，假药、劣药的处罚决定应当依法载明药品检验机构的质量检验结论<sup>[21]</sup>，官方药检机构的检验是我国药品上市后监管的重要措施。因此，在药品注册审评过程中会格外关注核准的药品注册标准在上市后官方药检机构开展监管检验的实验室适用性。可见，在讨论其他 ICH 国家和地区药监实践对药品注册检验管理的调整改进的借鉴意义时，也需进一步研究其上市后药品检验的要求。如下表归纳：

[12] FDA. Code of Federal Regulations Title 21[EB/OL]. (2023-11-11).  
<https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-D/part-314/subpart-B/section-314.50>.

[13] European Parliament. Regulation (EC) No 726/2004[EB/OL].(2022-01-28). <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2004/726/oj>.

[14] EMA. European Medicines Agency pre-authorisation procedural advice for users of the centralised procedure[EB/OL]. (2023-11-13). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency-pre-authorisation-procedural-advice-users-centralised-procedure\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency-pre-authorisation-procedural-advice-users-centralised-procedure_en.pdf).

[15] Act on Securing Quality, Efficacy and Safety of Products Including Pharmaceuticals and Medical Devices. Act on Securing Quality, Efficacy and Safety of Products Including Pharmaceuticals and Medical Devices - English - Japanese Law Translation.

[16] FDA. Code of Federal Regulations Title 21[EB/OL]. (2023-11-11).  
[https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-F/part-601/subpart-A/section-601.2#p-601.2\(a\)](https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-F/part-601/subpart-A/section-601.2#p-601.2(a)).

[17] 国家药品监督管理局. 国家药品监督管理局关于调整药物临床试验审评审批程序的公告 [EB/OL]. (2018-07-27).  
<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ywlchshyjrdgg/20180727172901286.html>.

[18] 国家药监局药品审评中心. 药品注册核查检验启动工作程序（试行）[EB/OL]. (2021-12-17).  
<https://www.cde.org.cn/main/policy/regulatview/eec23c3baabc7b94666001ddf87c29d9>.

[19] FDA. Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologics, Guidance for Industry[EB/OL]. (2020-04-21).  
<https://www.fda.gov/files/drugs/published/Analytical-Procedures-and-Methods-Validation-for-Drugs-and-Biologics.pdf>.

[20] 中国食品药品检定研究院. 我院召开首次进口化学药品标准复核专家会审会议 [EB/OL]. (2019-04-24).  
<https://www.nifdc.org.cn/nifdc/gzdt/ywdt/20190424142517322.html>.

[21] 全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国药品管理法 [EB/OL]. (2019-08-27).  
<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/flxzhfg/20190827083801685.html>.

表 2. 中国、美国、欧盟、日本的药品上市后检验要求对比

	中国	美国	欧盟	日本
药品上市后官方药检机构的检验要求	各级药检机构对药品质量抽查检验，进口药品由口岸药检机构抽查检验。首次境内销售的药品、NMPA 规定的生物制品等在指定药检机构检验 <sup>[22]</sup> 。2018 年取消化学药品非首次进口通关检验 <sup>[22]</sup> ，但已有口岸药监要求对方工艺、质量标准、产地变更等按首次进口检验 <sup>[23]</sup> 。  疫苗、血液制品等实施批签发 <sup>[24]</sup> 。	FDA 在现场检查 / 调查时有权力取样检验。  按 21 CFR 610.1 和 21 CFR 610.2 <sup>[16]</sup> ，曾要求生物制品上市销售前 FDA 实验室逐批检验即批签发，需豁免则由 CBER 主任决定。1995 年后免除了特征明确的生物制品（重组蛋白、单克隆抗体等）批签发，仅部分生物制品需批签发（疫苗、血浆制品等）。	按欧盟集中程序批准上市后，通常在批准上市后第 3 年进行官方检验。通常每年检测 40 个产品。除此之外，官方的年度检验计划基于风险制定。根据指令 2001/83/EC 及批签发管理相关指南，预防用生物制品和人血制品上市销售前由 OMCL 检验即批签发。一成员国批签发即可在欧盟各成员国销售。	产品上市后药检机构会从市场流通环节获取样品进行质量复核 <sup>[15]</sup> 。
药品上市后企业的检验要求	药品生产企业应当对药品进行质量检验。不符合国家药品标准的，不得出厂 <sup>[22]</sup> 。  应当检验而未经检验即销售药品属法律规定的行刑连接违法行为 <sup>[22]</sup> 。药品持有人对药品生产企业出厂放行的药品进行审核，经质量受权人签字后方可放行。不符合国家药品标准的不得放行 <sup>[22]</sup> 。	未要求企业进行上市后注册检验 <sup>[25]</sup>  21 CFR Part 211 § 211.165 Testing and release for distribution 中要求，对于每批药品，在放行之前，应进行适当的实验室确定是否符合药品的最终质量标准，包括每种活性成分的鉴别和含量。应确定并记录公司采用的测试方法的准确性、灵敏度、特异性和可重复性。不符合既定标准格以及任何其他相关质量控制标准的药品应予以拒绝。	根据欧盟 GMP 附件 21 (药品进口) <sup>[26]</sup> ，除非达成双边互认协议或工业产品合格评定和验收协议，药品从成员国之外实物进口通关后须经持有人的质量受权人认证放行以确认生产符合欧盟 GMP 标准，并在欧盟境内的实验室检验已确认符合上市许可的质量标准。  按日本 GMP 问答，符合相应条件时，可接受减少检验（此处指的是工厂稳定性研究时的减免策略，HA 原则未公开，可能不适用于 HA 对上市品质量监管情形）；日本和药品进口来源国之间签订了互认协议并符合相应条件时，可省略检验。	按照 GQP 省令 <sup>[27]</sup> ，药品持有人即药品生产上市商（医薬品の製造販売業者）是日本境内的实体（特例境外持有人必须指定境内代理人负责生产上市责任 <sup>[28]</sup> ），持有人或其指定的 GMP 场所负责药品批放行认定。由持有人或者持有人委外场所进行药品批检验，上市许可申请中注明检验实验室并由持有人直接或间接管理。

我国投入巨大的行政和技术资源、由官方药检机构开展上市药品的质量抽查检验。相较之下，除了批签发管理的疫苗、血液制品等药品外，其他 ICH 国家和地区则更偏向于要求持有人履行责任，确保药品质量并上市药品的放行检验。

[22] 国家药品监督管理局 . 国家药品监督管理局关于进口化学药品通关检验有关事项的公告 [EB/OL]. (2018-04-26). <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20180426144301235.html>.  
 [23] 广东省药品监督管理局 . 广东省药品监督管理局关于优化药品进口备案工作的指导意见 [EB/OL]. (2023-02-20). [http://mpa.gd.gov.cn/zwgk/gzwj/content/post\\_4097687.html](http://mpa.gd.gov.cn/zwgk/gzwj/content/post_4097687.html).  
 [24] 国家市场监督管理总局 . 生物制品批签发管理办法 [EB/OL]. (2020-12-11). [https://www.samr.gov.cn/zw/zfxxgk/fdzdgnr/fgs/art/2023/art\\_44550c0842eb4e848ec197cd5fb5f49a.html](https://www.samr.gov.cn/zw/zfxxgk/fdzdgnr/fgs/art/2023/art_44550c0842eb4e848ec197cd5fb5f49a.html)  
 [25] 21CFR Part 211 § 211.165 Testing and release for distribution. [EB/OL]. (2023-12-14) <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-B/part-211/subpart-165/section-211.165--testing-and-release-for-distribution>.  
 [26] European Commission. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use[EB/OL]. (2022-02-16). [https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-03/vol4\\_annex21\\_en.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-03/vol4_annex21_en.pdf).  
 [27] MHLW. 医薬品、医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品の品質管理の基準に関する省令 [EB/OL].(2021-08-01). <https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=416M60000100136>.  
 [28] MHLW. 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律 ( 昭和三十五年法律第一百四十五号 ) [EB/OL]. (1960-08-10). [https://www.mhlw.go.jp/web/t\\_doc?datald=81004000&dataType=0&pageNo=1](https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?datald=81004000&dataType=0&pageNo=1).

### 3. 国外经验对我国药品注册检验管理的启示

通过前述药品注册检验要求方面中国与 ICH 其他国家对比的异同，值得借鉴的启示如下：

- **在临床试验申请阶段**，我国与美国、欧洲和日本基本一致，临床试验申请审评过程中均不要求开展药品注册检验（疫苗等特殊情形除外），否则难以实现较快完成临床试验的审评审批。我国自 1978 年开始要求药物临床试验申请注册检验<sup>[3]</sup>，到 2007 年免除了除生物制品外的药物临床试验申请的注册检验<sup>[7]</sup>，再到 2018 年免除了除疫苗外的所有药物临床试验申请的注册检验<sup>[18]</sup>，是一个基于风险考虑逐步探索、逐步放开的过程。这个过程既是药品监管科学的发展，也与我国制药行业的整体合规水平以及监管合规整顿成果相关。

行业更有序的发展现状能够支撑基于风险考虑采取的更高效的监管措施，取消注册检验，显著地加快了临床试验申请的审评审批速度（从 2017 年首轮审评审批平均用时约为 120 个工作日<sup>[29]</sup>，到当前 60 个工作日内完成审评审批），有力促进了新药创制和中国参与新药全球同步研发，更好地满足了患者用药需求。

- **在上市许可申请阶段**，1978 年至今，上市许可申请审评时我国一直将药品注册检验尤其是标准复核的实验研究作为核定药品注册标准的技术依据<sup>[3]</sup>。虽然通过工作程序的调整和优化，将注册审评和注册检验由依次串行调整为大致同时并行开展，并且允许将注册检验前置于上市许可申请提交前开展<sup>[10]</sup>，但囿于实验研究客观上的耗时周期、尤其是新分析方法转移时不可避免的实验室适用性探索过程，药品注册检验仍是制约上市许可审评审批提速的关键步骤。与之相较，美国、欧洲和日本的监管实践具有借鉴意义：

- 1) **美国** 尽管法律规定了 FDA 有权启动注册检验且申请人应留样备检，但除了审评阶段即启动批签发程序的生物制品外，FDA 在上市许可审评过程中鲜少实际启动检验。FDA 基于风险通常不启动上市许可申请注册检验、如有因情形可在审评过程中的现场检查时要求现场检验或者抽样送往 FDA 实验室检验、以及在上市许可申请审评期间即通过 FDA 实验室检验开展批签发相关工作的做法，值得我国借鉴。
- 2) **欧盟** 与美国相似，欧盟虽有药品注册检验的法律依据，但实践中注册检验并非常规措施而是有因触发的特别措施。审评中发现问题启动检验与审评中发现问题启动检查的严重程度相当，并且一旦基于审评要求启动注册检验，审评员需制定具体的检验要求和方案，值得我国借鉴。

我国已有关于注册审评期间基于风险、基于审评需要启动检验和核查的规范性文件<sup>[30]</sup>，但目前仅对启动核查的风险因素和风险等级给予较为明确的考虑，检验涉及的品种风险因素和等级判断，且研发生产主体合规因素和风险等级管理的指导原则尚在征求意见<sup>[31]</sup>，尚缺乏针对启动注册检验的风险因素和风险等级判定的细则。有必要参考欧盟的做法，基于明确的审评考虑启动注

[29] 国家药监局药品审评中心 . 2017 年度药品审评报告 [EB/OL].(2018-03-23). <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4e5464e8c98de4a48ecfc560ea7f175f>.  
 [30] 国家药监局药品审评中心 . 药品注册核查检验启动工作程序（试行）[EB/OL].(2021-12-20). <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/c1dd9f7df30d686a2adab91f7f34587e>.  
 [31] 国家药监局药品审评中心 . 药品注册研发生产主体合规信息管理与审查指导原则（试行）（征求意见稿）[EB/OL].(2023-11-15). <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/f03df8e7c4321a46ceaa9e7d9dbc1afa>.

册检验，且一旦启动注册检验，应当针对审评需要的具体检验问题制定具体的检验要求和方案。

- 3) **日本** 日本上市许可申请注册程序中并未设置注册检验的流程，日本要求药品批准上市持有人必须在日本境内的实验室（持有人的自有实验室或者委外实验室）完成批检验放行，持有人有责任管理批检验放行的实验室，且在上市许可申请中注明该实验室的做法，值得我国借鉴。
- **在上市后变更阶段**，我国自 2005 年明确提出了上市后补充申请事项的注册检验要求（改变药品生产场地、持有新药证书申请药品批准文号等补充申请进行核查并抽取检验样品，修改药品注册标准的补充申请必要时应当进行标准复核）<sup>[5]</sup>，但药监改革新法规修订实施后，尚未制定对上市后变更补充申请启动注册检验的细则要求，已发布的已上市药品药学变更指导原则<sup>[32][33]</sup>对大多数药学变更均要求在研究资料中提供检验报告，但该要求应为持有人对变更后药品进行的自检，而不应要求对这些变更补充申请均启动注册检验。

如前所述，美国、欧盟和日本均不对上市后变更启动注册检验。基于风险的考虑和开展注册检验的目的，建议减少启动注册检验的上市后变更事项，尤其是对于不改变药品注册标准的检项及检验方法、未产生超出现有药品注册标准控制范围的新的关键质量属性的药学变更（工艺变更、原辅包供应来源变更、生产场地变更等）可考虑不启动药品注册检验。

对于已有药品注册标准发生改变必须对其科学性重新复核、或者已有药品注册标准不足以检出变更产生的新的关键质量属性变化的情形，若确需通过药品注册检验的实验研究支持药品审评，则建议基于审评需要提出针对性的注册检验要求，制定结构化的检验要求细则以便持有人能够据此预见可能需要启动标准复核的检项和内容，并能够据此在提交变更补充申请前提出前置的注册检验，减少注册检验对审评审批时限的影响。

此外，除了上述质控技术因素外，还建议将药品研发生产主体的合规因素纳入启动药品注册检验、尤其是上市后变更启动药品注册检验的考虑<sup>[34]</sup>，审评过程中基于企业的合规情况建立信用记录，对合规情况良好的企业减少药品注册检验。

- **在药品上市流通过程中**，我国更加依赖各级药检机构进行上市药品质量抽查检验和口岸药检机构进行药品进口通关抽查检验。相较而言，美国、欧盟和日本更强调药品持有人的责任，包括由持有人完成上市销售药品的检验以确保药品质量。随着 2019 年《药品管理法》全面实施药品上市许可持有人制度，包括药品年度报告在内的一系列药品全生命周期监管措施日益调整完善、持有人主体责任的监管要求逐步制定实施、质量授权人的理念和制度持续落实提高、企业的质量意识和管理水平不断改进加强，在当前的监管基础和行业水平下，可以进一步调整药品上市流通过程的检验要求，建议监管部门集中有限的检验资源，加强对持有人的事中事后监管，通过落实持有人责任的方式调整监管措施，分散药品注册审评时的质量监管压力。

[32] 国家药监局药品审评中心. 已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）[EB/OL].(2021-02-10). <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4ec3dca752a82347bdf24ad3d3e85113>.

[33] 国家药监局药品审评中心. 已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）[EB/OL].(2021-06-25). <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/7ef3a0d630aea8a49186f49f31a6fd3c>.

[34] 简娟, 乔利涛, 李源等. 现阶段药品注册检验启动工作要求及面临的挑战[J]. 中国药事, 2023, 37(03): 245-249. DOI:10.16153/j.1002-7777.2023.03.001. \_

## 第四章 中国药品注册检验 中存在的主要问题 与原因分析

课题组对药品注册检验相关方进行调研，以定性和定量相结合的方式分析目前药品注册检验问题。在定性访谈对象中有检验机构 10 家，境内企业 12 家和境外企业 12 家；在定量调研中回收问卷中有检验机构 18 份，境内企业 58 份和境外企业 55 份。此外，课题组还与药审中心多部门人员（包括合规处、质量部、化药药学一部、化药药学二部、生物制品药学部和中药药学部）召开了现场座谈会，从审评的角度了解和分析问题原因。课题组对上述调研结果进行了归纳与分析，整理出的主要问题和原因如下：

### 1. 二次注册检验问题与原因

#### 【现状和存在的问题】

检验机构、境内企业、境外企业和药审部门在调研时都反馈了二次药检的问题。

检验机构反馈：有时首次药检还没有结束就收到了二次药检通知件，但首检和二检分属两件注册检品，需要重复检验，分别写复核意见，浪费人力物力。另外，申报注册标准撰写不规范不准确是药检机构不能正确理解申报标准导致实验复核无法顺利进行的一个主要原因。

企业对于二次药检问题主要集中在二检流程、时长和样品提供方面。

对境外企业的调研结果显示：药品注册检验过程中二次检验（从送样到检验完成）所需时间过长，48% 的调研对象反馈完成二次检验长达 6-9 个月时间，此问题延长新药批准时间，从而影响患者更早的获益。企业反馈引发二轮药检的主要问题分为以下几类：1) 拟定注册质量标准中的检验项目缺失（64.29%）、方法（46.43%）或限度（32.14%）建立不当；2) 因申请人提交的检验方法不完整（53.57%）或样品、试剂、标准物质不符合要求（14.29%），致使检验机构不能完成检验；3) 注册标准撰写不规范不完整（35.71%）。

药审部门反映：不少申报质量标准项目设置不全面，不能对产品的特性和质量进行有效控制。药检机构提交的实验复核意见有些过于简单，对药审部门评价质量标准助力不够，甚至还有意见不明确和报告无结论的现象，又无正规沟通渠道，只能通过二次检验解决。

综上，二次检验问题药检药审方面与企业所面临的困扰不同。相比境内企业，境外企业感触更加突出。

### 【问题产生的原因】

经课题组整理调研结果并进一步分析，认为上述问题产生的原因如下：

(1) 沟通交流不充分最易导致二检产生。对于沟通交流现状的调研显示：被调研的检验机构 56% 认为一般，27.8% 认为不顺畅，16.7% 认为顺畅；被调研的境内企业 60% 认为顺畅，31% 认为一般，8.6% 认为不顺畅；被调研的境外企业 60% 认为企业与检验机构沟通问题较多，51% 认为检验机构与药审部门沟通问题较多。对于建立药审部门、检验机构、申请人三方沟通交流平台的必要性，全部调研对象都认为十分必要。其中，被调研的境外企业认为相比于创新药上市申请（56%），在上市后变更时的注册检验过程中的沟通交流重要性更高（93%）。

沟通交流不够顺畅的原因可能是：1) 检验时限较短，任务量多等资源限制，导致检验机构无暇与企业进行充分沟通，检验中存在的技术问题无法及时解决；2) 定性访谈中检验机构反馈与审评机构没有沟通交流的程序或平台，遇到问题时，无法找到审评机构的老师进行讨论；药审部门也无法在审评期间对检验相关的问题及时与检验机构进行沟通；3) 部分检验机构和企业反馈目前缺少药审部门，检验机构及申请人的三方及时交流机制，导致检验任务和问题只能在其中的双方流转，或者在发补期间通过二次检验来解决。

(2) 申请人能力欠缺或责任落实不到位。调研统计发现，申请人申报的注册标准项目或限度制定的不完整、不合理，在审评期间发现问题，被要求完善申报标准，这是导致二次检验产生占比最高的问题；

(3) 其他：1) 由于各国药典、相关指导文件和监管部门对于药品质量标准的不同，导致部分境外企业递交的申报标准中有些检验项目、方法或限度与国内要求不同。2) 由于部分要求不清晰，申请人无法对检验用的质量标准把控，出现提供的申报质量标准不符合注册检验要求的情形。3) 还有些申请前置注册检验的产品，由于检验和审评同步进行，在质量标准复核方面更有可能遭遇检验与审评的观点不一致，从而触发检验完成后甚至尚未完成时审评就要求二次检验。

## 2. 上市后变更药品注册检验存在的问题与原因

### 【现状和存在的问题】

根据前期行业反馈目前上市后药理学变更极易触发注册检验，导致药理学变更的时长与新药上市时长相当，为此课题组对此问题进行了相关调研，结果如下：

(1) 关于前置检验的范围问题。定性访谈中药审中心审评员、部分药检机构和企业都认为前置检验范围需要扩大，应允许补充申请和原料药开展前置检验，允许申报者选择是否进行前置检验以加快审评审批流程。

(2) 关于启动注册检验的问题。境外企业反馈主要以药品注册标准变更（94%），生产场地变更（83%）和生产工艺变更（72%）为主；其次是原料药（56.36%）、包装（45.45%）和辅料（30.91%）来源、工艺和标准变更；最后是有效期延长和贮藏条件改变（18.18%）。其与药审中心反馈的补充申请启动的检验标准通常为变更处方工艺、变更生产场地、变更质量标准等较为一致，认为启动频率偏高。

(3) 关于上市后变更药品《检验通知书》相关问题。调研显示企业认为《检验通知书》的模板信息不够充分，未明确是需要样品检验或标准复核，还是二者均需要（96%），也未明确是仅检验变更涉及的有关项目还是全检（94%）以及具体检验项目（78%），使得注册检验基本都是按全项开展而不是按需开展。

综上，关于药品上市后变更注册检验的问题，主要集中在注册检验启动条件，启动时间及检验通知书对注册检验的具体要求。

### 【问题产生的原因】

行业对于上市后变更启动注册检验反馈较多，原因是药品的上市后变更尤其是重大药理学变更可能会影响药品安全性和有效性，为此监管机构对于一旦涉及重大药理学变更基本都要求启动药品注册检验。但一般对于变更是否需要注册检验，企业内部会进行充分的评估后做决策，以切实保证对中国患者供药需求。

关于前置检验范围扩大，实操中已有部分企业能够评估补充申请是否需要检验，为此有部分企业的补充申请会提前开展前置检验。但是因为当前的前置检验范围主要是新药上市不包含补充申请，导致审评员收到相关资料后由于后续合规问题难于处理，为此可能影响部分开展前置检验的补充申请资源浪费。

此外，由于启动注册检验的原则不清晰，尤其是涉及样品进口的申请人无法提前进行相关准备工作，包括：预定检验所需样品、设备 / 仪器、物料等，对于全球供应管理下的境外生产药品而言，海外生产产品的注册检验用样品订购周期更长，严重影响了注册检验的进度，从而影响变更的审批时限，进而造成已上市产品的断货，尤其在遭遇疫情、战争等不可抗力影响境外生产药品运输和通关的情况下，极易导致药品供应中断，从而危及患者的用药可及性。

上市后变更补充申请受理时出具的《检验通知书》，及审评过程中出具的补充资料通知书涉及检验要求尚无具体内容描述，仅标注为：启动注册检验，或是需进行标准复核，对于特殊情况下可以仅开展“单项检验”的没有说明。对于由于原液/原料药的变更也不明确是否会触发制剂注册检验的启动。在这种情况下，药品检验机构默认以最严格、最全面的全检以及标准复核来操作，导致不必要地增加了检验内容，占用了更多监管资源，并延迟了变更审批和实施。

### 3. 优化药品注册检验规范问题与原因

#### 3.1 关于样品和标准物质的要求问题

##### 【现状与存在的问题】

根据课题组的调研结果，发现关于注册检验问题样品和对照品问题反馈也较多。其中对样品的批次、效期和包装问题反映较为集中。

对药检机构的调研结果显示：（1）89% 药检机构认为在侧重标准复核功能的注册检验时，如果样品剩余有效期不足 180 天（2 个检验周期），但如果注册品种稳定性尚在考察中，企业声明责任自负的情况下，可视情况受理；89% 药检机构认为在 CDE 审评过程中给企业的补充资料需要复核检验时，如企业申明责任自负、检验报告仅用于 CDE 意见答复，可酌情受理原注册检验近效期或过期样品；61% 药检机构认为如果原料药规定了复验期，企业提供了过复验期后重新检测仍合格的声明，也可视情况受理。（2）关于样品批次。在样品检验功能可以弱化一些的药品注册类别或申报阶段，如允许药品注册检验首次使用 1 批样品进行，当首检有问题时再酌情增加批次检验的支持情况，55.6% 药检机构表示不支持，44.4% 药检机构表示支持。原因：1) 1 批样品不具代表性，无法反映产品生产工艺成熟度和质量一致性，3 批才能体现工艺的稳定性；2) 检验 1 批与检验 3 批成本和所费时间相差不大，发现问题再增加，实验再次启动，会浪费检验资源和降低效率；3) 不合格的检品，并非 3 批同时不合格，减少批次后不容易发现问题。

对境内企业的调研结果显示：（1）88% 的境内企业认为在侧重标准复核功能的注册检验时，如果样品剩余有效期不足 180 天（2 个检验周期），但如果注册品种稳定性尚在考察中，企业声明责任自负的情况下，可视情况受理；85% 的境内企业认为在 CDE 审评过程中给企业的补充资料需要复核检验时，如企业申明责任自负、检验报告仅用于 CDE 意见答复，可酌情受理原注册检验近效期或过期样品；74% 境内企业认为如果原料药规定了复验期，企业提供了过复验期后重新检测仍合格的声明，也可视情况受理。（2）关于样品的批次问题。在样品检验功能可以弱化一些的药品注册类别或申报阶段，如允许药品注册检验首次使用 1 批样品进行，当首检有问题时再酌情增加批次检验的支持情况，90% 境内企业表示支持。原因：更科学合理。一般注册检验的样品都已经具备成熟且较为稳定的生产工艺和生产规模，申报资料数据也能充分体现批间质量一致性，因此首检可以酌情减少批次。另外，通过对比首检批次药检机构和企业提交的检验数据的一致性，可以辅助注册检验结果的判断。还有企业说明后续有上市后抽检可持续保证用药安全性有效性，在达到检验目的的同时可提高检验效率，减轻检验机构工作量，

并缩减检验耗时，加速产品上市进程。在企业对自己产品有信心 的情况下，使用 1 批次样品进行检验及实验，可以节省取样及检测时间，并不会降低注册检验的质量。

对境外企业的调研结果显示：91% 企业承诺承担风险，使样品少于两个检验周期；对于批次问题 85% 企业愿意在特殊情况下，承诺承担相应风险，监管方可接受少于 3 个批次的样品送检；对于包装问题 93% 企业期望直接接触药品的包装材质与中国拟注册 的材质一致即可，无需强制要求“完整市售包装盒”。

##### 【问题产生的原因】

- **关于注册检验问题样品批次、效期和包装的问题**，境内企业在调研中效期问题反馈较多，境外企业上述三个问题反馈都比较多可能是因为希望实现全球同步递交和多规格样品一次性提交的诉求越来越高，但实际操作目前要求较难满足导致。为此课题组又进一步调研境外企业了解问题产生原因，如下：

##### （1）送检样品批次的问题，

根据《药品注册核查检验启动工作程序》（试行）第三十四条要求，“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。”

虽然企业会尽量根据上述要求，但企业在提供送检样品上也确实面临以下几种困难情况：

- a. 企业已经完成了有注册批的生产（商业化生产线生产和商业化工艺，但未到商业化规模），但是工艺验证还没有启动或者完成，所以无法提供商业化规模样品。尤其是连续制造生产的产品，注册批产品完全是在商业化仪器上生产，只是生产的样品时间段较短，如 1~2 小时，商业化规模的往往是在 20 小时左右。
- b. 企业生产的注册批样品以及之后的 3 期临床样品（商业化生产线生产和商业化工艺，但未到商业化规模），有时候达不到三个批次或者达到三个批次的周期很长，所以同时提供三个批次的样品进行注册检验的困难性非常高。
- c. 对于浓度相同、原辅料等比例、仅装量不同的多规格样品，企业提供三个批次的困难性相应也更高。另在实操层面上，对于某些适用人群较少的规格，可能也因为年度生产批次少，无法按要求提供 3 批样品。此外，由于等比例多规格样品，制剂工艺和辅料比例上完全一致，只在最后的剂量上不同，因此产品的质量差异很小。对每个规格的三个批次进行注册检验，也间接浪费了监管机构和企业的资源。

总之，在现有的法规要求下，企业为了同时满足中国法规的要求以及达到企业内部生产成本的控制，只能等到工艺性能验证完成，采用三批工艺验证批的样品进行注册检验。为了能收集到三批样品，企业需要等待较长时间（至少几个月以上），如此企业就无法实现全球同步递交，有时候为了等多规格样品能一起提供给中国监管机构进行注册检验，等待的时间将会更长，这也导致中国市场的递交会晚于全球市场非常久（甚至几年）。甚至被迫放弃部分规格的注册，影响临床患者的使用。

同理，对于上市后变更，部分产品因为市场需求较少，年度排产少（例如：儿童用药、治疗罕见病的药品）等原因或者效期短，很难凑齐满足要求的三批样品去送检。对于多规格的样品，如果使用了括号法去做变更后的工艺验证，有些产品生产周期长，则很难凑齐变更后各个规格的三批样品去支持变更申报。很可能由于上市后变更检验提供样品难而被迫影响已上市产品的市场供应。

### （2）样品效期问题

根据《药品注册核查检验启动工作程序规范》（试行）要求，“样品剩余有效期应当不少于2个药品注册检验周期，如同时进行样品检验和标准复核的，为180个工作日；如仅进行样品检验的，为120个工作日”。

虽然企业会尽量根据上述要求，提供覆盖2个注册检验周期的样品，但是实际工作中，企业面临的情况却是比较复杂的，比如：部分产品因为市场需求较少，年度排产少（例如：儿童用药、治疗罕见病的药品）等原因，无法提供满足2个注册检验周期的样品。

### （3）样品包装问题

根据《药品注册核查检验启动工作程序规范》要求，“样品应该为商业化生产规模，样品相关信息（如：产地、直接接触药品的包装材料等）应与申请上市许可时提供的信息一致”。

但在实际工作中，有时无法按上述要求提供注册检验用样品。例如：药品生产场地、处方工艺和直接接触药品的包装材料均与拟上市产品一致，送检样品仅在包装规格（例如：胶囊/片剂每板/每盒的粒数/片数、每盒注射剂的支数等），上市许可持有人或次级包装厂信息与拟上市产品不一致。而这些信息的不一致，并不会对产品质量及注册检验结果造成不良影响。

- 对于注册用标准物质反馈问题较多，主要是因为境外一般按照复验期进行管理。用于定量的标准物质，其复验周期一般根据公司内部的稳定性数据和内部管理要求确定，例如一年一次，通常会在标准物质接近效期前一个月进行复标，并生效下一个版本的CoA，所以企业在当下无法提供含有较长效期的CoA。短的企业复验期是对标准物质很好的质量控制方式，但也由此对按要求效期送检产生了困难。

## 3.2 上市许可持有人跨省委托生产的检验

### 【现状与存在的问题和产生原因】

在境内企业和检验机构访谈时多家反馈上市许可持有人（MAH）跨省委托生产的检验问题。在目前MAH制度下，MAH和委托生产企业有时不在一个省内，跨省委托生产的MAH所在地药监部门需要委托药品生产企业所在地药监部门进行协同抽样，但常会因为两地协调问题导致工作拖延，使药检机构不能在规定时间内收到检验用样品，从而延迟注册检验的完成，还可能影响到药品注册的整体审评时限。

# 第五章 中国药品注册检验管理体系的思考与建议

药品注册检验适用于药品检验机构开展的，以支撑药品上市许可申请审评为目的的样品检验和标准复核<sup>[35]</sup>。标准复核，是指对申请人申报药品标准中设定项目的科学性、检验方法的可行性、质控指标的合理性等进行的实验室评估。样品检验，是指按照申请人申报或者药品审评中心核定的药品质量标准对样品进行的实验室检验。与国家药品标准收录的同品种药品使用的检验项目和检验方法一致的，可以不进行标准复核，只进行样品检验<sup>[36]</sup>。

课题组通过定性和定量相结合的方式调研目前药品注册检验问题。通过综合分析，主要集中在二次检验，药品上市后变更的注册检验和其他药品注册检验规范。

#### • 二次检验

药检机构与企业面临的问题有些许差异。检验机构反馈：有时首次药检还没有结束就收到了二次药检通知件，但首检和二检分属两件注册检品，需要重复检验，分别写复核意见，浪费人力物力。另外，申报注册标准撰写不规范不准确是药检机构不能正确理解申报标准导致实验复核无法顺利进行的一个主要原因。境内和境外企业面临问题较为相似。其中境外企业调研反馈，药品注册检验过程中二次检验（从送样到检验完成）所需时间过长，其中48%的调研对象反馈完成二次检验长达6-9个月时间，此问题延长新药批准时间，从而影响患者的更早的获益。

#### • 上市后变更的检验问题

在调研中有部分药检机构反馈目前上市后变更的注册检验较多，且复核工作量与检验机构人力配置严重不匹配。同时也有多家企业反馈目前的上市后变更检验时长偏长。根据《药品注册管理办法》目前审批类变更的补充申请启动注册检验的时限为200个工作日，导致补充申请涉及到检验时就会把审评时限延长到200个工作日，时长与药品上市许可申请一样，有悖于变更简化的思路。并且目前的前置检验不包含补充申请，导致上市后变更需要检验的时限大大延长。

[35] 中国食品药品检定研究院. 关于发布《药品注册检验工作程序和技术要求规范（试行）》（2020年版）及有关事项的通告 [EB/OL] (2020-07-01) [2023-11-16]. <https://www.nifdc.org.cn/nifdc/xxgk/zcfg/flfg/20200701134238784.html>

[36] 国家市场监督管理总局. 药品注册管理办法 [EB/OL] (2020-1-22) [2023-11-16]. [https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-04/01/content\\_5498012.htm](https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-04/01/content_5498012.htm)

- 其他药品注册检验规范

主要包含样品与标准物质接收和 MAH 跨省委托生产的问题。目前的样品与标准物质接收要求，在某些情况下导致企业很难在时限范围内递交符合监管要求的样品。MAH 制度下，上市许可持有人和委托生产企业有时不在一个省内，跨省委托生产的持有人所在地药监部门需要委托药品生产企业所在地药监部门进行协同抽样，但常会因为两地协调导致药检机构不能在规定的时限内收到检验用样品，从而延迟注册检验的完成，还可能影响到药品注册的整体审评时限。

为此，课题组基于问题，分析原因讨论后提出相关建议（如图 1）。



图 1 优化药品注册检验建议概述

## 1. 加强药品注册检验涉及各方之间的沟通交流

加强沟通交流减少二次药检问题产生。自 2020 年 7 月至今所调研的境外企业中，有半数以上境外企业（50.91%）曾被要求进行二次检验。而二检检验被触发后，由于境外企业在短期内无法完成或完善分析方法及其验证或新的限度确认和无法提供符合要求（3 批 / 3 倍量 / 效期充足）的注册检验用样品以及相应的标准物质，并且境外企业没有途径按照首次检验的情况和 / 或意见修改拟定标准和方法。导致二次检验（从送样到检验完成）所需时间过长，其中 48% 的案例显示，完成二次检验需要长达 6-9 个月时间。上述情况不止是境外企业面临的问题，在定性访谈中部分境内企业也提出目前二次药检流程不清，由于样品准备等问题耗时较长。

因此，避免二次检验的发生，能够加速新药上市过程，使患者更早受惠。在“如何避免启动二次检验”的建议调研中，在遇到二检问题的 82.8% 的境内企业和 100% 的境外企业都认为监管应该在检验过程中遇到的问题及时与企业沟通。所以，药品注册检验顺利开展避免二检，应加强各方的沟通交流。

调研中检验机构建议：要加强几方沟通，能合并完成的检验工作尽量在首检中一次完成，减少二次检验发生，同时优化二检程序，明确二检项目与要求，以缩短检验时限，节省监管资源。

## 1.1 构建高效的沟通交流机制

药品注册检验最主要目的是为标准复核而服务的。基于注册检验的目的和各方职责与能力，检验机构应围绕检验方法可行性进行评估，审评部门应围绕药品标准中设定项目的科学性和质控指标的合理性进行评估。由于药品注册检验的特殊性，需要检验机构与企业及审评部门进行及时有效的沟通，才能真正建立起以审评为需要的检验。《药品注册核查检验启动工作程序（试行）》明确了药审中心与中检院建立审评与检验的工作衔接机制和定期沟通交流机制，但未明确药审中心和药品检验机构衔接过程中的相关职责。在新注册检验模式的调整下，药审中心和药品检验机构存在的一系列沟通协调问题亟待解决。因此，在建立药品审评机构与各药品检验机构沟通衔接工作程序时候，应进一步细化落实《注册管理办法》中关于药品审评机构和各药品检验机构的相关职责要求，完善药品审评机构与药品检验机构的衔接工作程序，确定共性问题的处理原则，做到有问题及时沟通和解决。

为构建起高效的沟通交流机制，建议建立以检验机构为核心的交流机制，可参考药审中心沟通交流程序文件<sup>[37]</sup>。依据药品申请类型、需沟通的内容和注册检验启动节点对沟通的优先级进行分类，并依据会议分类建议相应的形式（如：面对面 / 视频 / 电话 / 书面）及达成共识后会议纪要记录要求等。同时检验机构可对每季度沟通交流问题进行记录和汇总，并就业界的共性问题，发布 Q&A 形式供业界参考执行，从而减少不必要的沟通，同时提高沟通效率。课题组为进一步帮助沟通交流机制的构建，调研了药审中心、药检机构和行业的诉求，依据结果从启动节点和内容两方面梳理沟通交流机制建立。

关于沟通交流的启动节点，行业希望在各环节均应建立灵活的沟通交流方式。但考虑到监管部门反馈的资源有限，为此课题组建议可从注册检验开始前和注册检验完成后形成复核意见期间反馈较多的两个时间节点，建立双方沟通交程序。例如：在注册检验开始前与申办方进行适当沟通，了解标准复核关键点；在实验中如遇到操作问题及时与申办方相关人员沟通；为注册检验结果支持审评需要，可在出具检验结果时可与药审中心进行沟通。如果遇到一些特殊问题时，可进行三方的沟通。或在哪个环节发现问题就由其作为沟通交流的发起方，此建议药检机构 100% 支持，境内企业 97% 的支持。原因是发现问题发起者往往更熟悉问题的详细情况及背景，可以更加高效及清晰的推动问题的梳理和解决。

关于沟通交流的内容，境外企业迫切希望在检验前对拟定标准的内容，包括拟定的检验项目以及限度设定的合理性（96%）和检验方法的中国药典转换问题方面（93%）进行沟通。注册检验完成后形成复核意见期间对复核报告中存在的异议问题进行讨论（91%），例如明确检验结果、复核意见、二次药检的必要性和必须的检项进行沟通交流。期望药审部门、检验机构和企业在获得一致意见后，再给企业发布相关要求。

[37] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》的通告（2020 年第 48 号）[EB/OL](2020-12-11)[2023-11-16]

## 1.2 建立沟通交流信息化平台，提高沟通效率

构建高效的沟通交流需要信息化平台建设<sup>[38]</sup>。定性访谈中6家药检机构都提及应建立药品审评、检验数据共享平台的信息化建设，或在药审中心网站构建检验机构的“交流之窗”，建立顺畅高效的沟通机制。为此，平台应包含数据共享、详细药检流程的进展与信息交流等功能。尤其重要的是信息交流功能，在检验时如果发现问题检验机构可随时通过信息平台的交流功能与企业及药审中心负责审评的老师进行沟通，并且所有沟通记录可留存，方便后续梳理常见问题，定期发布Q&A，统一各方意见。同时，随着大量文本数据的积累及AI技术的不断发展，未来对于低级别的沟通交流问题采用AI回答，对于高级别的采用会议形式沟通，进一步促进资源优化配置。

上述建议课题组已在《药品注册检验工作程序和技术规范（试行）》进行适当修改，详细内容请见附件。

## 2. 避免二次检验，并优化流程以加快药品上市

关于如何减少二次药检，除上述沟通交流减少二次药检的发生，在填写调研问卷的境内企业中：1) 82.8%的企业认为申办方应跟踪注册检验进程，当出现问题时积极协调各部门之间的沟通交流，力争将问题解决在首检期间；2) 77.6%的企业认为申报方应根据工艺处方及剂型特点制订出科学合理，规范清晰的申报标准，并核对提交药检机构的资料与提交CDE资料的一致性；3) 53.4%的企业认为申办方应未雨绸缪，对困难尽量做出预判并备好备足检验用物品；4) 50%的企业认为申请人应对《中国药典》和CDE发布的药品质量标准通用格式及撰写指南进行学习，充分了解，熟练掌握。

关于二检产生的其他问题课题组进一步分析，发现不同产品和不同情形的原因不同。创新药在NDA阶段可能还处于探索研究阶段，随着对检验方法的认识不断加深，在审评期间可能会由于注册标准项目的限度的修订导致二次检验；进口药（5.1类和5.2类）触发二检，最主要原因可能由于各国药典、相关指导文件和监管部门对于药品质量标准的不同，导致部分检验项目、方法或限度要求不同。此外，还有其他原因，例如：申请人能力欠缺或责任落实不到位；部分要求不清晰，申请人无法对检验用的质量标准把控<sup>[39]</sup>，不符合注册检验要求的情形；还有些申请前置注册检验的产品，由于检验和审评同步进行，在质量标准复核方面更有可能遭遇检验与审评的观点不一致，从而触发检验完成后甚至尚未完成时审评要求二次检验。

## 2.1 加强业务培训增进各合作方的相互了解

充分的沟通和业务培训可以避免二次检验的发生。在检验完成时形成复核意见期间，合作三方沟通可以澄清并明确检验结果、复核意见、二次药检必要性和必须的检项（100%）。关于沟通平台建立请见沟通交流章节。开展业务培训是因为目前境内企业有时会用不成熟的标准来申报注册，境外企业可能对中国的法律法规不了解不熟悉的情况导致申报标准或资料不符合国内的要求。为此，对于申请人自身原因的问题需要定期开展相关培训，提升申请人能力，且可以在培训过程中增进各合作方之间的相互了解。

## 2.2 构建基于风险启动二次检验机制

对于二次药检建议需要基于风险评估，只有产品在安全、有效和质量可控性具有重大风险时才应启动。对于无重大风险的情形，如尚不存在影响产品安全、有效的检验项目缺失、限度指标调整或方法建立不当等问题，监管方可以根据综合风险评估和企业承诺，允许企业在新药批准后以补充申请形式申报（96.43%），保证更好的产品供应。建议监管机构对目前二次检验启动情况进行整理汇总，并与相关利益方讨论，依据风险进行分类，形成相关清单。同时，定期回顾二次检验相关数据，评估二次检验的合理性，从而把控风险，合理配置相关检验资源。

## 2.3 优化二次检验相关程序，合理配置检验和样品资源

建立药品注册二次检验相关程序，合理配置检验资源。目前关于二检问题并没有相关配套文件，其要求与首次检验一致，导致检验周期加长，影响药品注册上市。部分检验机构反馈在开展首次注册检验时，有时会遇到申请人接到CDE的补充资料通知。按照现行的工作程序，检验机构只能将首次注册检验的注册检验报告和标准复核意见提交CDE后，才能进入发补检验的申请受理流程。为此建立相关程序文件十分重要，**尤其应明确如何灵活对样品和标准物质要求（93.43%）、检验周期（75%）和检验通知书如何列明检项等**。由于企业难以在短期内提供符合要求（3批/3倍量/效期充足）样品以及相应的标准物质，如果首次检验留样的剩余效期可以满足一个检验周期，可将二次检验任务仍分配至首次检验的药检所并允许启用留样完成二次药检<sup>[40]</sup>。大部分二次药检只涉及单项或部分检项（非全检），为此在检验通知书列明检项，适当缩短二次药检周期。

[38] 李源, 蔺娟, 史丽威等. 新形势下我国药品注册检验启动与实施工作要求及挑战 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023,39(05):757-760. DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2023.05.031.

[39] 蔺娟, 乔利涛, 李源等. 现阶段药品注册检验启动工作要求及面临的挑战 [J]. 中国药事, 2023,37(03):245-249. DOI:10.16153/j.1002-7777.2023.03.001. \_

[40] 薛晶, 黄清泉, 黄宝斌等. 结合药品注册检验受理常见问题解读与之相关规章 [J]. 中国药事, 2022,36(10):1110-1116. DOI:10.16153/j.1002-7777.2022.10.003.

### 3. 完善上市后变更药品注册检验机制

完善上市后变更注册检验机制，加快补充申请审评流程。进一步鼓励持有人运用新生产技术、新方法、新设备、新科技成果，不断改进和优化生产工艺，持续提高药品质量，提升药品安全性、有效性和质量可控性<sup>[41]</sup>。同时，明确上市后变更的注册检验启动条件和相关文件，合理配置检验资源。

#### 3.1 明确的上市后变更的注册检验启动条件，灵活开展前置检验

目前药品首次上市许可的申请才能前置检验，对于药品上市后变更中提出的补充申请，是否需要做注册检验，须由药审中心判定和启动，因此前置注册检验不适用于补充申请<sup>6</sup>。所以明确的上市后变更的注册检验启动条件是补充申请开展前置检验的前提。而且相比上市许可申请，补充申请的技术要求相对更成熟，并且基本为提高产品质量或扩大产能需求的品种。如果启动条件明确，申请人将能够自行评估是否开展检验，并提早与检验机构和审评机构沟通，提高质量和效率，避免变更引起患者断药问题。

建议扩大前置检验范围。同时监管部门还应细化前置注册检验流程（比如，一次性进口通道），理顺前置注册检验与审评环节的衔接，协调审评与注册检验有序开展<sup>4</sup>。例如：构建沟通交流平台，避免并行导致检验机构与审评意见不一致，触发二次检验，导致检验资源浪费；对于进口药品建立相关一次性进口通道等。

#### 3.2 建议明确上市后变更的注册检验启动条件和相关文件

明确上市后变更注册检验启动的条件，可帮助企业做好相关评估和计划，确保患者用药可及性。根据我国目前的《药品上市后变更管理办法》“药品上市后变更不得对药品的安全性、有效性和质量可控性产生不良影响”。上市后变更启动注册检验的目的是为了确保产品安全、有效和质量可控，是基于风险管理原则上市后监管重要措施之一。为此，建议明确上市后变更启动注册检验原则，基于变更的风险，从科学性角度讨论并制定药品注册检验启动程序文件，提高审评效率，避免不必要的检验。

在课题组的调研结果中，药检机构占 44.4% 的调研对象认为变更生产批量可豁免；27.8% 调研对象认为低风险品种变更原辅料产地可豁免；27.8% 调研对象认为变更包装材料和容器或口服固体制剂变更包装材料和容器可豁免；11.1% 调研对象认为变更包装规格、处方不变的规格变更可豁免；5.6% 调研对象认为低风险品种变更变更生产场地可豁免；5.6% 调研对象表示补充申请的注册检验豁免建议按品种风险或企业生产线及质量管理体系等考虑，如不能豁免可考虑注册检验在境内企业中 74.1% 调研对象认为变更生产批量的补充申请可考虑豁免注册检验；69% 调研对象认为变更包装材料和容器可考虑豁免注册检验；55.2% 调研对象认为变更

原辅料产地的补充申请可考虑豁免注册检验；27.6% 调研对象认为变更生产场地的补充申请可考虑豁免注册检验；对于豁免注册检验的品种，95% 调研的调研对象认为如经审定并规范文字后，可将企业货架期标准作为注册标准。

境外企业希望能够豁免以下样品检验的内容：有效期改变（81%），增加 I 状态的辅料供应商（78%），增加起始物料供应商（76%）和仅变更原料药 / 原液，对制剂无影响（76%）；

因此，本着企业是药品质量的第一责任人的理念，从节省有限的注册检验资源，缩短低风险药品审评周期，提升审评审批效率与风险控制和严格管理兼顾平衡的角度考虑，且保留 CDE 基于风险启动上市申请审评中注册检验和有因抽样检验权利，在企业提供的变更前后的产品所有质量数据一致且在与上位法不冲突的情况下，建议考虑豁免部分注册检验。1 批。

#### 3.2.1 明确上市后变更触发注册检验清单

建议监管机构基于现有上市后变更触发注册检验情况，经过多方共识，制定相关清单。《药品注册核查检验启动工作程序（试行）》中明确提出“对于化学药品、生物制品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。<sup>[42]</sup>”但对需要注册检验的补充申请，尚无明确要求。

在由李源等审评人员撰写的文章中提到，需要检验的补充申请，包括“根据《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》、《已上市中药药学变更研究技术指导原则（试行）》及《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》中确定的重大变更补充申请事项中需注册检验的情形。其中一致性评价，除申请豁免一致性评价的品种外，原则上均需进行注册检验。以《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》中生产工艺重大变更为例，指导原则中规定需要进行的研究验证工作包括“对变更前后质量对比研究、对变更后连续生产的三批样品进行检验以及对三批样品的稳定性研究。”对样品的检验和稳定性研究一样，是企业针对这一变更需要自行完成的研究工作，而非对监管机构进行注册检验要求的依据。为此，建议有关细化补充申请注册检验启动指导原则，并向行业发布。

注册检验和注册核查的启动都需要基于风险、资源及效率进行综合评判，而非一刀切地对所有“重大变更”的情况都进行检验。为保证检验资源的合理运用，建议对于不同情况进行分级管理。例如：对于质量标准变更，需要检验机构对新标准进行方法转移及确认，则在变更批准时进行注册检验；而对于辅料、包材及生产场地变更等情况，虽然从风险等级上评估为重大变更，但企业已完成了自检及稳定性考察等，且并不涉及检验方法转移及评价，建议基于企业的研究数据和结果进行审评，按风险按比例启动注册检验；在变更获得批准后，通过加强进口商检及抽样检验实现对产品质量的总体评估。

[41] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《药品上市后变更管理办法（试行）》的公告（2021 年 第 8 号）[EB/OL](2021-01-13)[2023-11-16] <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfwj/20210113142301136.html>

[42] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《药品注册核查检验启动工作程序（试行）》的通告（2021 年第 54 号）[EB/OL](2021-11-22)[2023-11-16]

综上所述，课题组建议药审中心在后续《药品注册核查检验启动工作程序（试行）》的修订中应理清上市后变更启动注册检验的原则，或者以 Q&A 的形式向行业发布。对于处方、工艺、原辅包等变更，若是不改变已核准的质量标准和 / 或放行标准的药学变更，以及未产生已核准的质量标准和 / 或放行标准、过程控制标准不能良好检出和控制的关键质量属性的改变，则不应在该变更的补充申请审评期间启动注册检验。

### 3.2.2 长期计划以真实数据构建基于风险的药品注册检验启动机制

在最新的《药品注册管理办法》中，坚持风险管理原则，指导药品研发与审评的科学管理体系构建，最终实现保障公众用药安全、有效、可及的目标。为此，基于风险的药品注册检验启动机制是《办法》的落实行动之一。并且在 2021 年药品审评中心发布了《药品注册核查检验启动工作程序》，并在第四条中明确了“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。

为此建议有关部门构建药品注册检验与核查数据库，并基于变更情况进行分类，定期对出现偏差的企业或产品进行分析，以定量（例如：不合格率）和定性（各方专家讨论）相结合的形式确定风险因素，并进行风险评估。

### 3.2.3 在《检验通知书》明确检验启动条件和要求

明确检验启动条件后，建议在上市后变更的《检验通知书》明确载明注册检验启动条件和要求，以便于企业进行检验样品备货，检验机构顺利启动相关检验。同时，避免检验要求的不明晰，导致检验资源的浪费。药审中心制定和发布规范性文件，明确在什么审评条件下，针对什么样品，多少批次，进行哪些项目的检验或标准复核。同时贯彻基于审评需要、基于风险的注册检验原则，合理减少不必要的检验项目和内容，例如，当拟变更事项不涉及新的检验方法且未增加新的风险因素时，不需进行标准复核；明确在什么条件下，应当进行单项检验或者全项检验。例如可写为“基于审评需要，本品注册检验的项目为申请人拟定的质量标准全部检验项目 / XX 项目，检验内容为样品检验 / 标准复核”。

## 4. 优化药品注册检验程序规范

为进一步加速注册检验流程保障患者用药，课题组梳理注册检验规范相关细节问题，发现样品和 MAH 跨省委托生产的检验问题较为突出。课题组提出相关建议，并在《药品注册检验工作程序和技术规范（试行）》进行修改，详细请见附件。

### 4.1 关于样品和标准物的问题

关于注册检验问题样品批次、效期和包装的问题，境内企业在调研中效期问题反馈较多，境外企业上述三个问题反馈都比较多可能是因为希望实现全球同步递交和多规格样品一次性提

交的诉求越来越高，但实际操作目前要求较难满足导致。为此课题组又进一步调研境外企业了解问题产生原因。

对于注册用标准物质反馈问题较多，主要是因为境外主要按照复验期进行管理。用于定量的标准物质，其复验周期一般根据公司内部的稳定性数据和内部管理要求确定，例如一年一次，通常会在标准物质接近效期前一个月进行复标，并生效下一个版本的 CoA，所以企业在当下无法提供含有较长效期的 CoA。短的企业复验期是对标准物质很好的质量控制方式，基于不同品种特性，有的企业对标准物质进行较短周期的复验，这对按要求效期送检提出了难点。

### 4.1.1 建议依据不同情况制定样品的不同接收要求

不同情况制定样品的不同接收要求以减少不必要时间浪费。加速药品在中国上市，使患者提早获益。参考前期调研反馈课题组综合考虑建议如下：

#### (1) 送检样品批次的问题

基于风险合理提供注册检验用药品批次，例如：商业规模代表性批次。目前，《药品注册管理办法》第五十四条“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、直辖市药品监督管理部门提出药品注册检验。”但对于化学 1 类创新药，欧洲和美国可以在上市申请批准后，完成商业规模工艺验证。为此，对于境外企业需要等待至少几个月的时间收集符合中国要求的样品，此情况会给研发及注册的整体进度造成影响。希望对于注册检验样品保留一定灵活性，例如采用代表性规模商业批次样品注册检验，促进创新产品同步研发注册。

企业难以提供 3 批拟申报样品用于注册检验，建议可以考虑减免注册检验用样品批次。比如：企业提供一份承诺书，在企业承诺承担风险的前提下，监管可灵活接受少于 3 个批次的样品、少于全检 3 倍量的样品和具有商业代表性的批次样品<sup>6</sup>。对于不同情况企业承诺应该不同，例如：接受少于 3 个批次的样品，应在企业承诺提供 3 个商业化规模连续批次的数据对比（如关键数据含量、杂质、溶出释放度等）为前提，同意接受少于 3 个批次的样品用于注册检验或者商检；接受商业代表性的批次，应在企业签署承诺书，承诺注册用样品是在商业化生产线上生产，采用商业化工艺的前提下，同意提供注册批和 3 个连续商业化规模批次的数据对比（如关键数据含量、杂质、溶出释放度等），可接受商业代表性的批次用于注册检验。

#### (2) 关于效期问题

在企业承诺承担风险和产品质量负责人签署承诺书 2（承诺到期前提供覆盖两个检验周期的产品 CoA）的前提下，建议监管方可接受剩余有效期满足一个检验周期（90 天），但不足两个检验周期（180 天）的样品。

#### (3) 关于大小规格样品检验

对于等比例多规格产品，在企业提供合理的解释，并确保产品质量的情况下，建议监管方可接受使用括号法（如大小规格）或根据工艺验证批次的数量作为样品检验批次的依据。

#### 4) 对于上市后创新药样品的检验包装问题

在直接接触产品的包装材质与中国拟注册的材料一致，送检样品仅在包装规格（例如：胶囊 / 片剂每板 / 每盒的粒数 / 片数、每盒注射剂的支数等），上市许可持有人或次级包装厂信息与拟上市产品不一致。而这些信息的不一致的情况下，在企业承诺承担风险和产品质量负责人签署承诺书 2 的前提下，建议监管方可接受非“完整市售包装盒”。

#### 5) 对于产量低的罕见病用药

考虑到产品批量小，建议根据产品的具体情况具体分析，按需尽量减少检验用量及批次，让更多的产品可以用于中国患者。

### 4.1.2 建议灵活标准物质的接收要求

对于有效期少于 9 个月的标准物质，在企业承诺承担风险前提下或签署承诺书的前提下（例如：确保标准物质失效前提交复验合格报告），建议监管方可接收该标准物质和现有的检验报告。

## 4.2 MAH 跨省委托生产的检验问题

在境内企业和检验机构访谈时多家反馈 MAH 跨省委托生产的检验问题。在目前 MAH 制度下，上市许可持有人和委托生产企业有时不在一个省内，跨省委托生产的持有人所在地药监部门需要委托药品生产企业所在地药监部门进行协同抽样，但常会因为两地协调导致药检机构不能在规定时间内收到检验用样品，从而延迟注册检验的完成，还可能影响到药品注册的整体审评时限。

### 4.2.1 允许申报者可以选择在持有人或生产企业所在地药检机构进行注册检验

课题组对申报者可以选择在持有人或生产企业所在地药检机构进行注册检验的支持情况进行调研，67% 检验机构和 88% 的境内企业都表示支持。为能高效解决此问题，当上市许可持有人和受托生产企业不在一个省份时，建议申请人可以凭药品注册检验通知书，直接向生产企业所在的省、自治区、直辖市药品监督管理局提出抽样申请，这样可以有效避免两地药监局因协调抽样事宜，导致样品无法按规定时限送检及检验。

### 4.2.2 明确跨省委托生产药品注册检验程序

MAH 在收到的注册检验通知后，需要先通过电话咨询省局流程。以河南省局为例，经多轮电话咨询后，具体流程为：MAH 需先向河南省局提交注册检验抽样申请书（备注：对于非生产企业 MAH 来说其实不太清楚申请书中应包括的具体内容），河南省局在收到 MAH 提交的申请书后，再向受托生产企业所在地省局邮寄委托抽样函，这个过程时的时限也不明确。导致企业无法预估整体安排。建议相关机构梳理并明确跨省委托生产药品注册检验程序。

## 课题指导组

张 伟 中国药品监督管理研究会会长

薛 斌 中国药品监督管理研究会常务理事主任委员，药品监管研究国际交流专业委员会主任委员

## 课题负责人及专家

余 立 北京市药品检验所 原所长助理

马玉楠 国家药监局药审中心药品审评中心一部 原部长

张启明 中国食品药品检定研究院化药所

周立春 北京市药品检验所 原所长助理

## 课题组成员

王 芸 RDPAC 科学与药政事务 副总裁

于 冰 RDPAC 科学与药政事务部 总监

王天阳 RDPAC 科学与药政事务部 法规和项目专员

邓 婷 赛诺菲 法规事务负责人

高 蓉 诺华 研发负责人

柳 菁 诺和诺德 高级注册总监

秦进郁 辉瑞制药有限公司 高级总监

王瑞琦 辉瑞制药有限公司 药物科学中国项目负责人

廉建伟 礼来中国药物发展及医学事务中心 药学注册高级总监

吴正宇 诺和诺德（中国）制药有限公司 注册事务总监

鲁景艳 赛诺菲（中国）投资有限公司 注册副经理

汪 旭 诺和诺德（中国）制药有限公司 注册事务副总监

徐 峥 诺和诺德（中国）制药有限公司 医药质量部高级注册事务经理

王茹萍 卫材（中国）药业有限公司 注册部 注册助理经理

陈 瑶 诺华公司大中国区注册负责人  
张 章 诺华（中国）生物医学研究有限公司 药政法规事务部总监  
唐百灵 强生创新制药研发中心 注册事务部总监  
许 丹 强生创新制药研发中心 注册事务部副总监  
李丽敏 强生创新制药研发中心 注册事务部副总监  
侯 荣 艾伯维医药贸易（上海）有限公司 注册事务副总监  
黄 麟 拜耳医药保健有限公司 注册总监  
王冠男 拜耳医药保健有限公司药政事务高级经理  
张田娟 卫材（中国）药业有限公司注册部注册副经理

