



国家药品监督管理局药品审评中心

CENTER FOR DRUG EVALUATION, NMPA  
ЦЕНТР ДЛЯ ДРОГ ЕВАЛУАЦІОНІ ИМБА

# 化学仿制药注射剂一致性评价

## 启动核查检验基本考虑

国家药品监督管理局药品审评中心

2020年7月

# 主要内容

---

一、背景

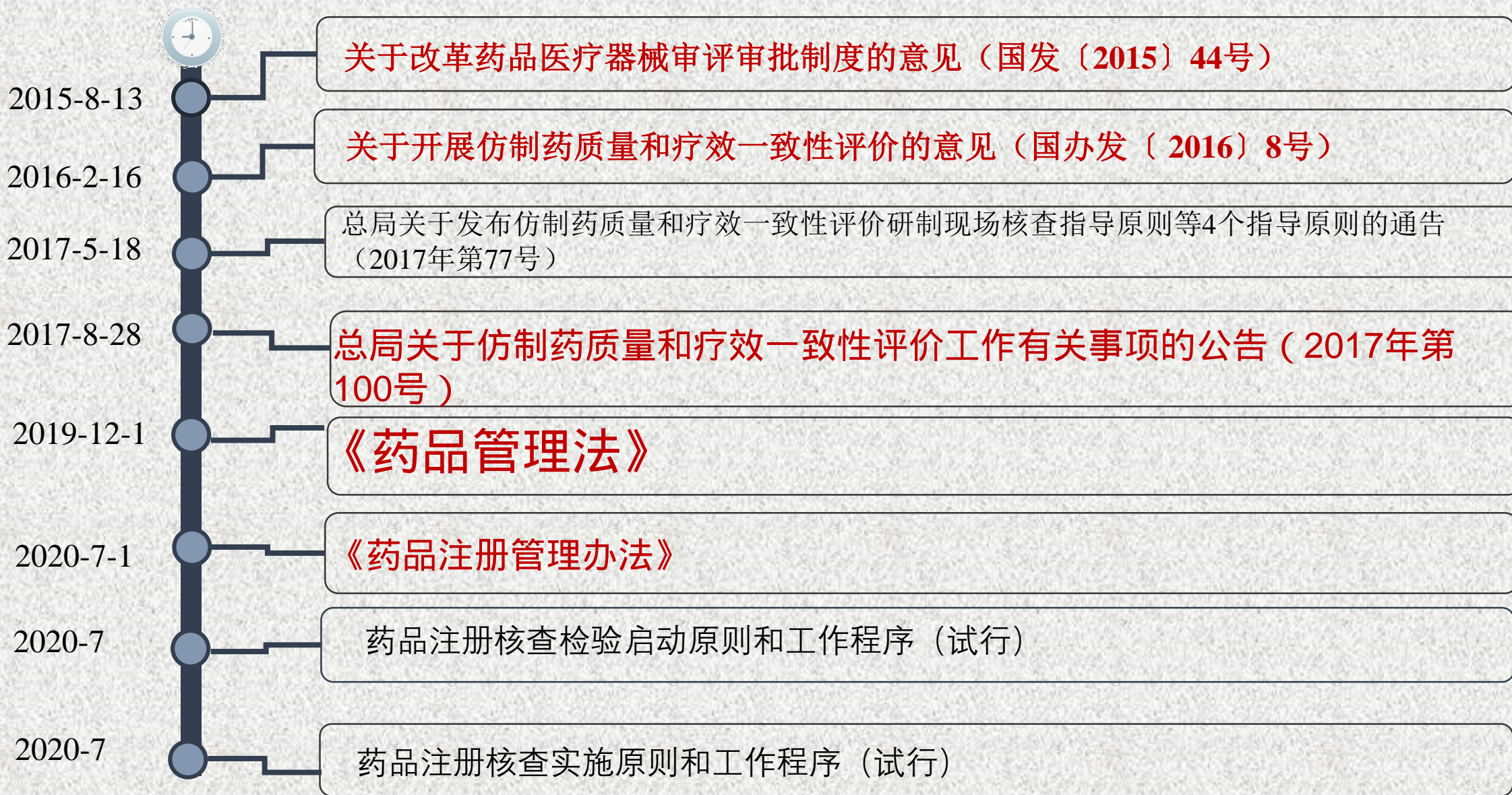
二、启动核查的基本考虑

三、启动检验的基本考虑

四、启动流程及存在问题

五、思考

# 背景



# 背景

- **注册核查的定位**

- 不是全体系的药品生产质量管理规范检查，

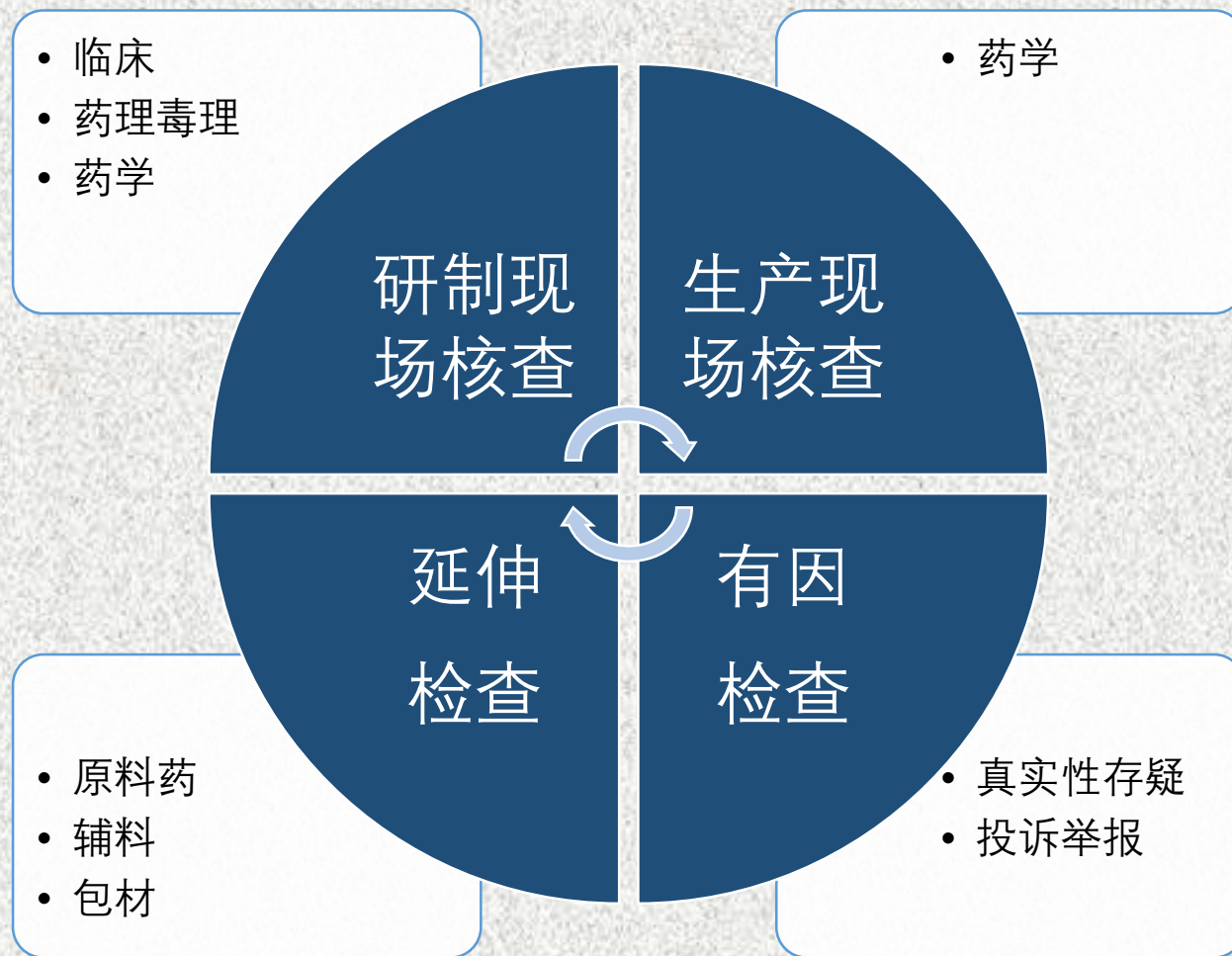
- **注册核查的目的**

- 核实申报资料真实性、一致性及药品商业化生产条件

- 检查药品研制的合规性、数据可靠性

# 背景

## 注册核查的分类

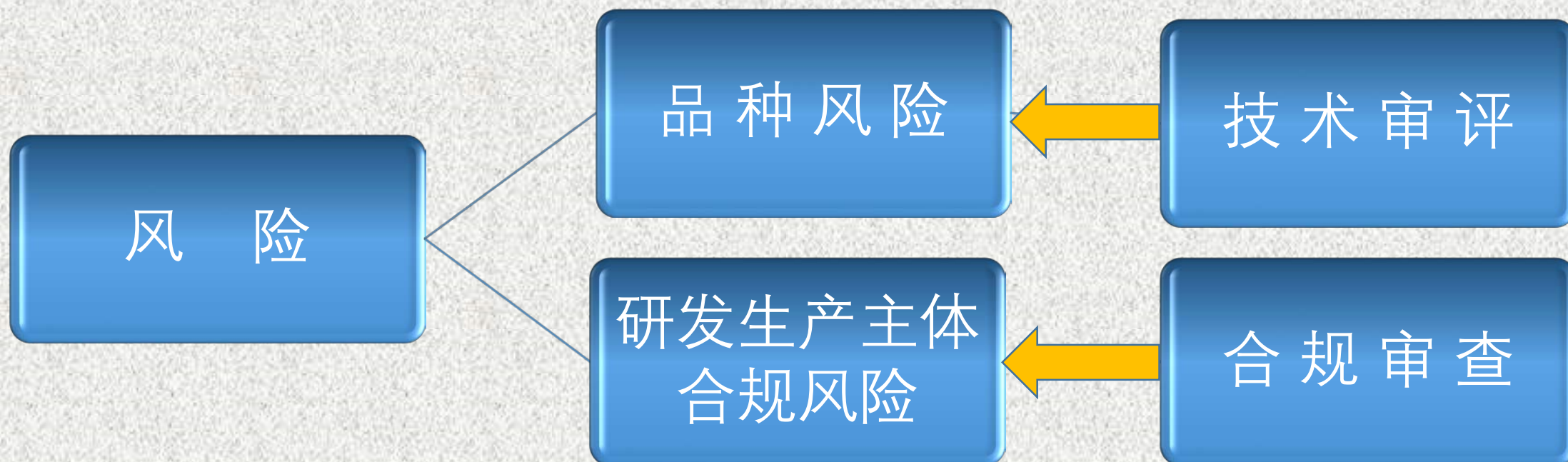


# 启动核查的基本考虑

- 仿制药注射剂一致性评价的特点-核查角度
  - 已批准上市
  - 需与参比制剂进行质量对比研究
  - 部分品种有重大变更
  - 部分特殊制剂进行临床研究

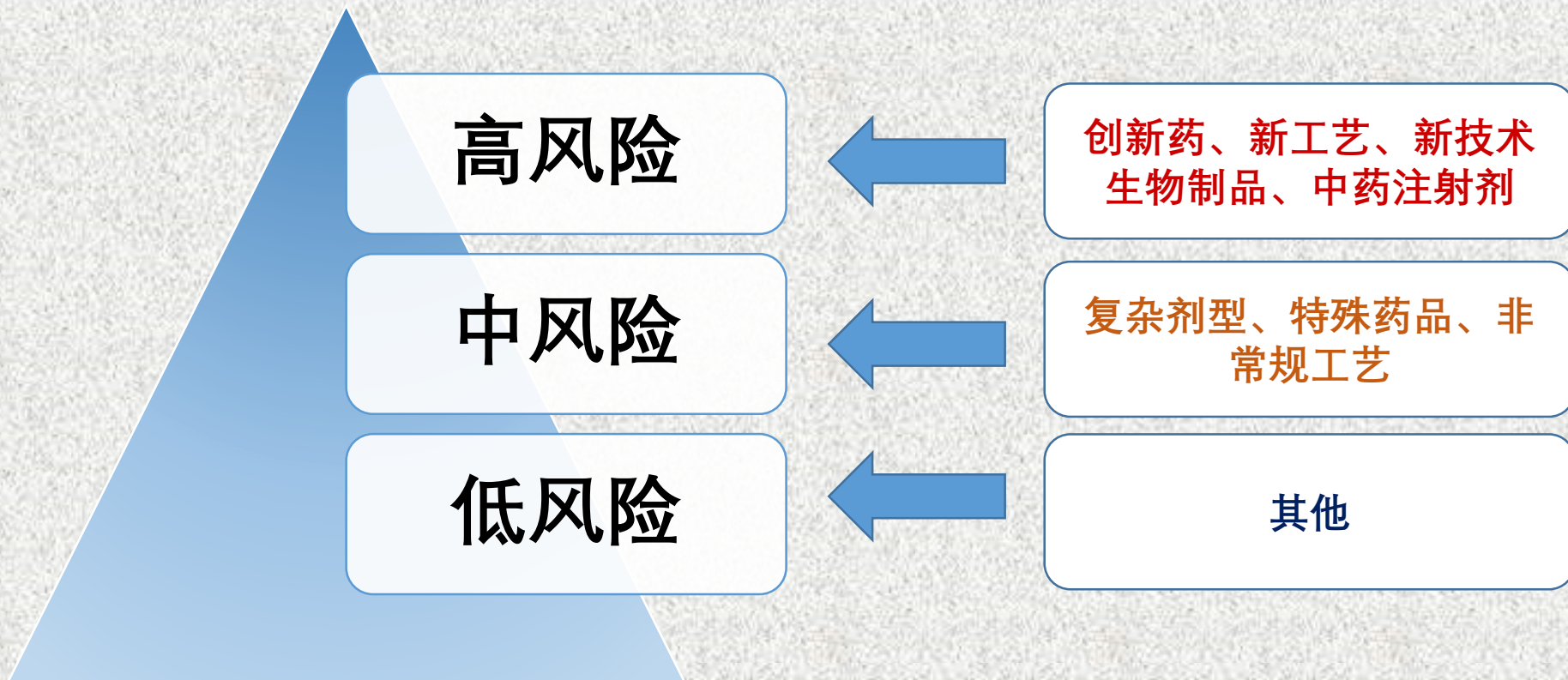
# 启动核查的基本考虑

## 启动原则



# 启动核查的基本考虑

- 品种因素（引用文件名）





# 启动核查的基本考虑

- 注射剂一致性评价涉及的品种因素

- 脂质体、微球、微乳、长效或缓控释制剂等复杂剂型的；
- 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），
- 采用非常规生产工艺的；

# 启动核查的基本考虑

考量因素	临床	药学
合规因素	<ol style="list-style-type: none"><li>1、新机构 或三年内无检查记录的机构</li><li>2、三年内因真实性问题、重大GCP不合规问题导致审评（核查）不通过</li><li>3、既往注册核查、监督检查发现真实性问题、重大不合规问题的</li><li>4、接到检查通知后撤回的</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1、药品生产企业或研制机构三年内因真实性问题、重大不合规问题导致审评or注册核查or监督检查不通过的</li><li>2、既往注册核查、监督检查发现真实性问题、重大缺陷or重大不合规问题的</li><li>3、样品检验（注册检验、国家抽检等）不合格的</li><li>4、接到检查通知后撤回的</li></ol>



# 启动核查的基本考虑

最近一次接受检查情况、整改情况、  
不合规问题发生时间。。。

综合研判

合规风险因素

高风险

中风险

低风险

# 案例1

- 某企业3年内有品种因图谱真实性问题不批准，根据资料，该品种研究时间为2017年3月~10月，其后经过多次监督检查及注册检查，均未发现严重数据可靠性问题，最近一次注册核查为2019年2月，未发现真实性及数据可靠性问题，本次申报品种为A品种，申报资料显示其研究时间为2017年3月~10月，经综合研判，对于本次申报合规风险为**高风险**。
- 某企业3年内有品种因图谱真实性问题不批准，根据资料，该品种研究时间为2017年3月~10月，其后经过多次监督检查及注册检查，均未发现严重数据可靠性问题，最近一次注册核查为2019年2月，未发现真实性及数据可靠性问题，本次申报品种为B品种，申报资料显示其研究时间为2019年3月~10月，经综合研判，其合规风险为**低风险**。

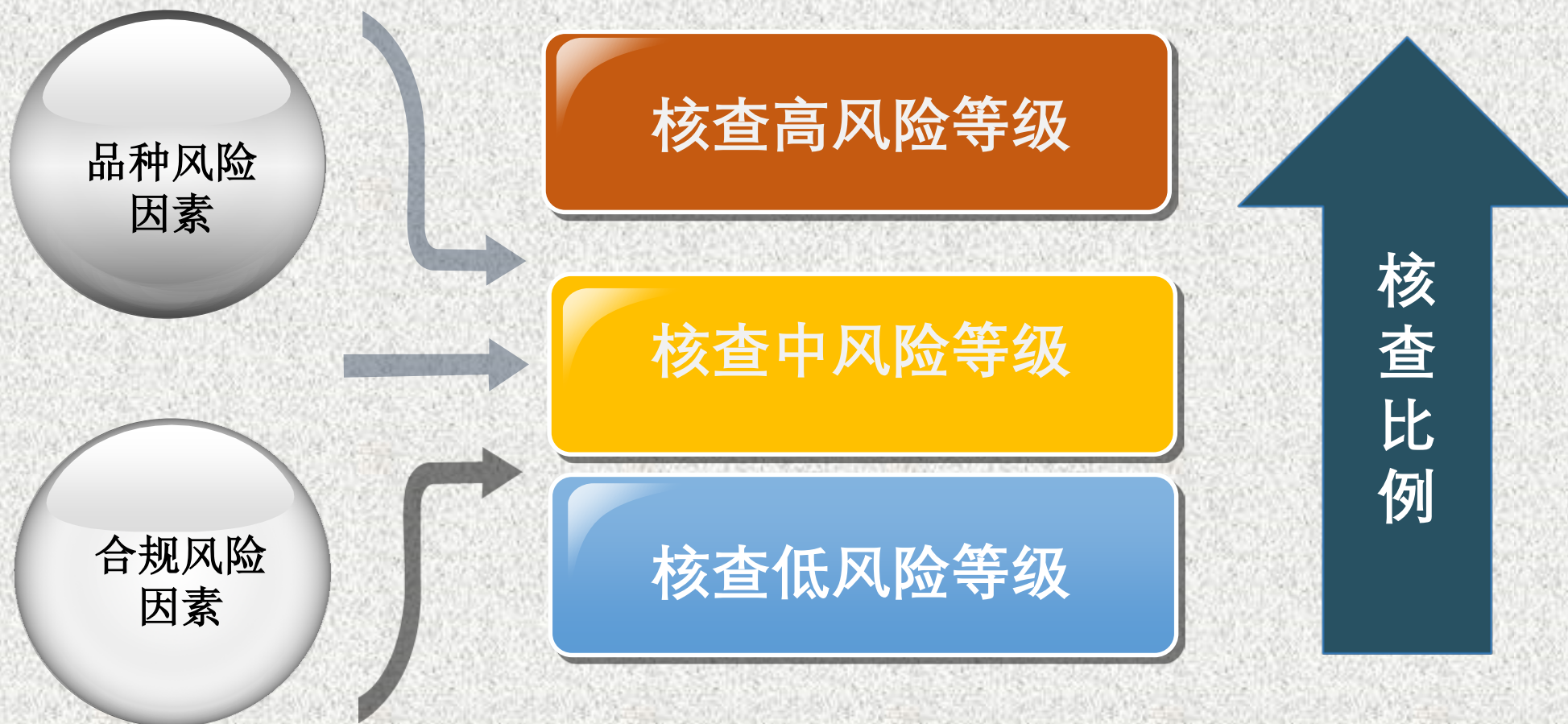
## 案例2

某企业申报注射剂补充申请，生产线为小容量注射剂生产线，查询该企业既往检查历史，发现2017年3月国家局对该企业飞行检查结果为企业存在编造批记录，未按照批准工艺生产等问题，不符合GMP规范相关规定，责成企业所在地省局收回其GMP证书，并进一步调查处理，2017年8月省局公示该企业整改完毕，发回GMP证书，2018年5月，省局对该企业进行了小容量注射剂生产线进行认证检查，检查中未发现重大缺陷，2019年1月，该企业申报的其他品种接受了国家局审核查验中心的注册生产现场检查，未发现真实性和一致性问题，本次申报资料显示本次补充申请研究时间为2019年2月-2020年12月，经综合研判，该企业合规风险为低风险。

## 案例3

- 某企业申报品种为仿制药注射剂一致性评价品种，经查该企业3年内多批次产品国家抽检不合格，
  - 1、不合格产品为口服固体制剂，不合格项目为溶出度
  - 2、不合格产品为注射剂，不合格项目为无菌

# 启动核查的基本考虑



# 启动核查的基本考虑

合规风险升级

既往存在重大不合规问题，后续注册核查仍存在相关问题

连续两次注册核查通过，未发现重大不合规问题

合规风险降级



# 启动核查的基本考虑

## 不启动情形

- （一）对于仿制药上市许可申请，可不启动药理毒理学研究现场核查；
- （二）对于无新增药学研究的注册申请，可不启动药学研制现场和生产现场核查；
- （三）其他相关单位共同认为可不启动核查的。

# 启动核查的基本考虑

## 暂不启动情形

- （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。+

# 启动核查的基本考虑

## 核查关注点



# 启动检验的基本考虑

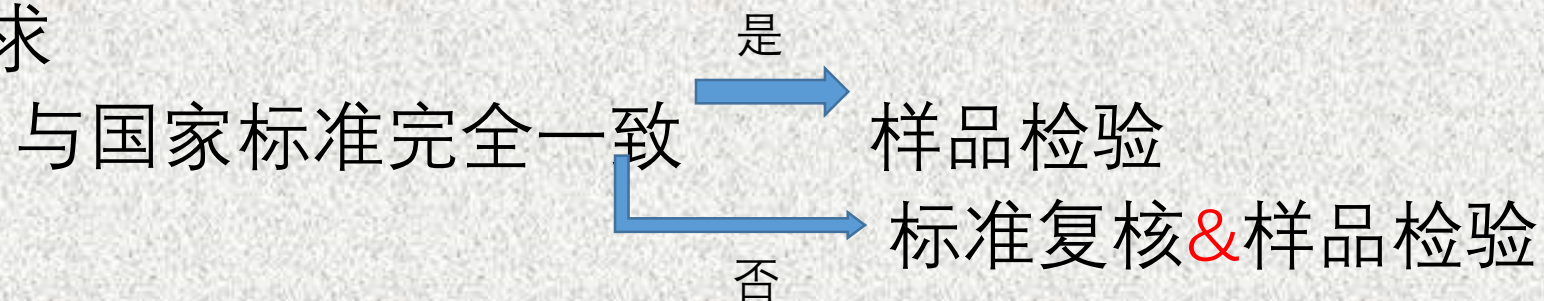
- 目的

评估申报药品标准的科学性、可行性、合理性  
为上市后抽检作准备——实验室间重现性  
评估现有工艺是否可以生产出合格的产品

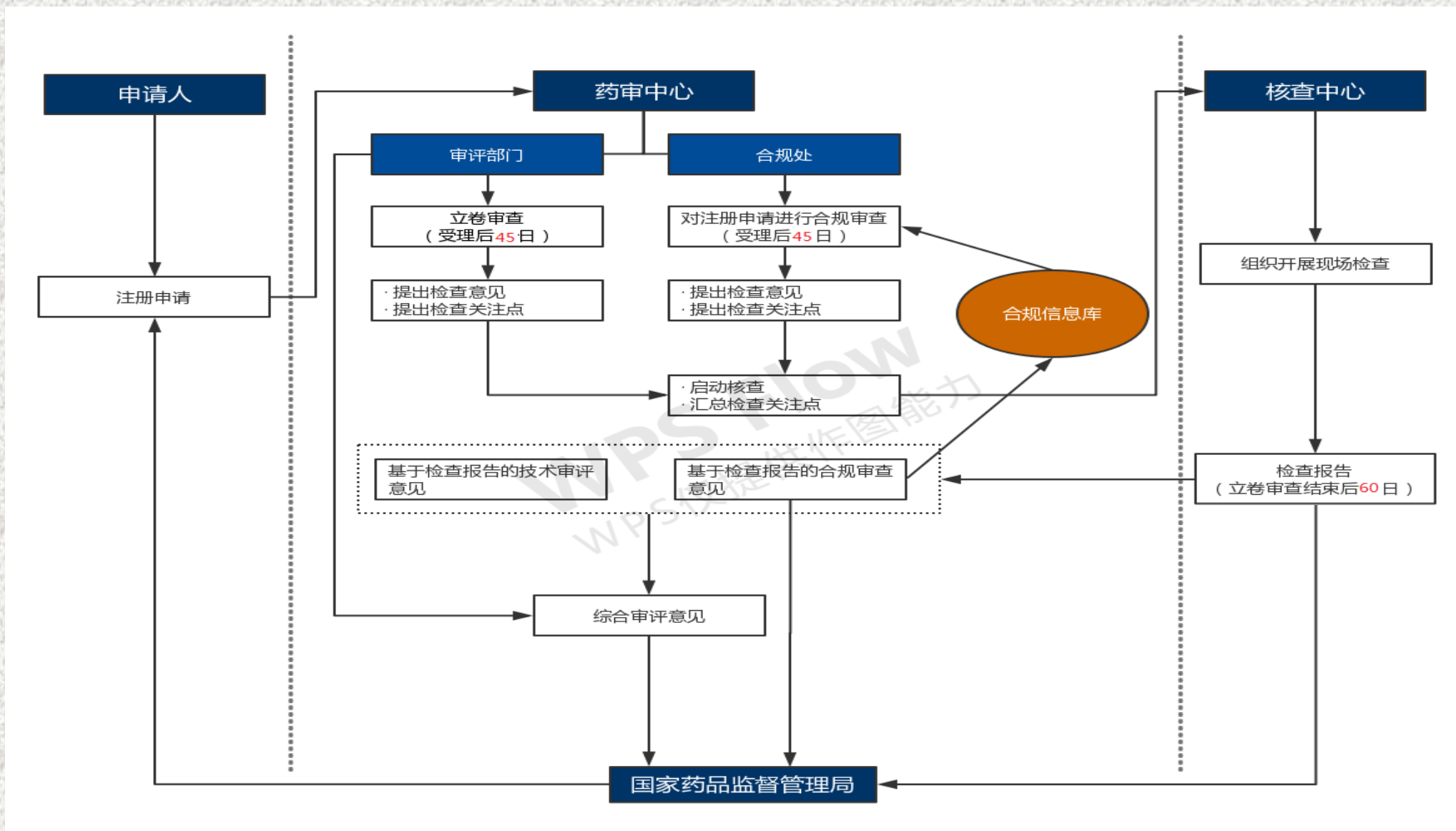
- 分类

标准复核    样品检验    有因检验

- 法规要求



# 启动核查的流程



# 启动检验的流程



# 核查检验相关资料

- 含全套申报资料的光盘
- 药品研制情况信息表
- 药品生产情况信息表
- 现场主文件清单
- 药品注册临床试验研究情况信息表
- 临床试验信息表



国家药品监督管理局药品审评中心  
CENTER FOR DRUG EVALUATION, NMPA  
ЦЕНТР ДЛЯ ДРУГ ОЦЕНКИ, ИНБВ

当前位置: 新闻中心>>工作动态>>通知公告>>新闻正文

### 关于提交药品注册检查检验用申报资料光盘的通知

发布日期: 20190506

为提高审评审批效率,优化审评与检查检验衔接流程,更好地为注册申请人服务,经国家局同意,现就相关注册申请人提交供现场检查、检验用资料相关事宜,通知如下:

一、提交资料品种范围

自2017年12月1日之后由国家局集中受理的、药审中心在审的新药上市注册申请(NDA)、仿制药上市注册申请(ANDA)、涉及技术转让、相关指导原则规定的重大变更的补充申请、包含临床试验研究数据的补充申请;自2017年9月8日之后由国家局集中受理的、药审中心在审的一致性评价注册申请。其他注册申请如有需要,将另行通知申请人。

二、提交时间和方式

自本通知发布之日起,对新受理的注册申请,申请人可在申报资料正式受理后10日内,将资料直接寄送至药审中心业务管理处(地址:北京市朝阳区建国路128号,邮编:100022)。在审评过程中需补充资料的,应在发补资料正式接受后10日内提交。

本通知发布时药审中心已经受理的,申请人应在本通知发布10日内寄送(包括发补资料)。

三、提交的资料内容与数量

提交的资料应包括1套全套申报资料光盘(含临床试验数据库)供现场检查、检验使用。对于补充资料,应包括1套全套发补资料光盘。

四、资料要求

(一)应使用可记录档案级光盘刻盘,每张光盘应使用专门的光盘标签笔清楚标识品种名称、受理号、资料类型(新报、补充)、所含申报资料编号目录(与纸质材料一致)、申报单位及联系人信息。标识字迹应清晰、不易掉色。

(二)所提交电子光盘申报资料应完整,且与递交的纸版申报资料内容、格式、排版完全一致,内含文件均应为可复制文

# 目前存在的问题

与纸质资料（含所有附件）完全一致

## 核查延迟

### ➤ 核查用资料不符合要求，导致核查延迟

光盘问题（无法打开、打印、复制、内容不全）。

检查信息表提交不全（问题件）

迟迟不提交

信息表必须全，如不涉及，可写不适用，但必须有

### ➤ 申请人因自身原因无法按时接受核查，

2019年共**21**个品种延迟。

无法按时完成生产备料，  
厂房改造、厂房搬迁、



# 目前存在的问题

## 既往检查信息资料不全

合规信息资料数据不全，导致发起核查数量较多

省局既往检查情况无法获悉

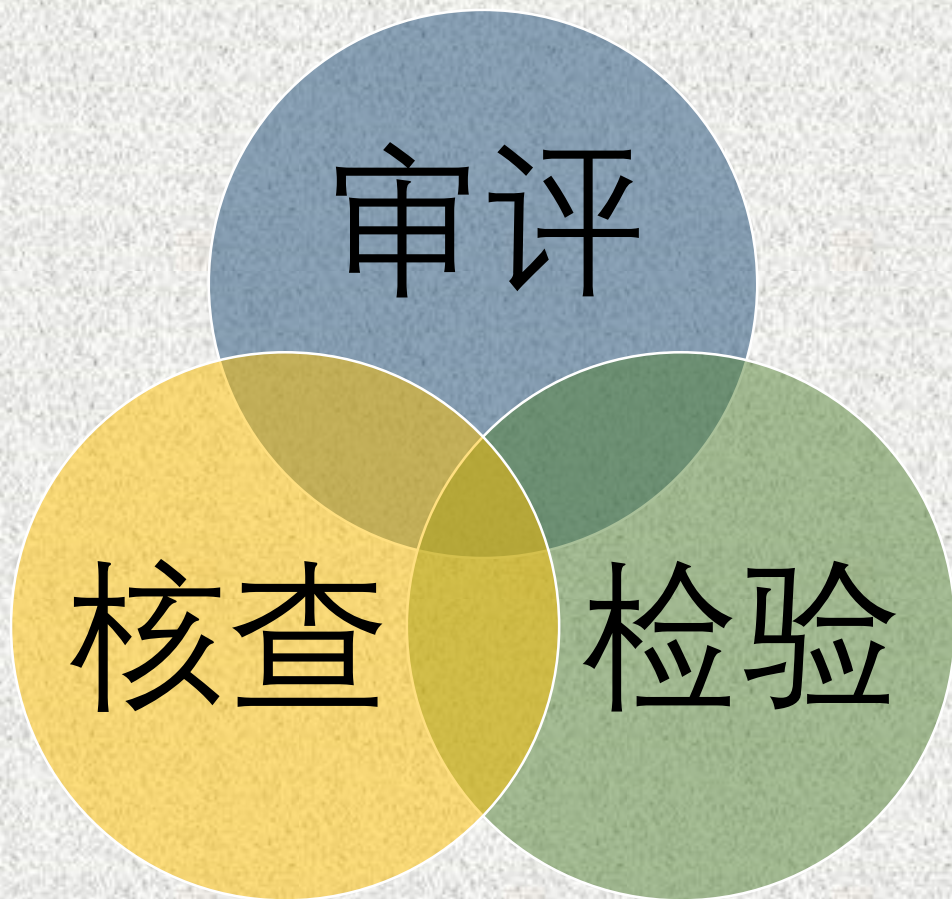
现场主文件清单中未按照要求提交既往检查结果、整改情况及相关证明性文件

现场检查报告、检查缺陷表、  
整改资料等

# 思考

- 审评、核查、检验的关系
- 合规风险管理和注册核查检验的关系

# 审评、核查和检验的关系



核查和检验是技术审评的有力**支撑**，是审评的**眼睛**，是保障审评工作顺利开展的**必要条件**。

审评是核查检验的**大脑**，为核查检验**指明方向**，提供**技术支持**。

风险是核查检验的**触发因素**

# 合规风险管理和注册核查检验的关系

- 合规 (Compliance)

遵守法律法规，遵守企业伦理、内部规章，遵守社会道德规范、诚信，履行的社会责任等。

- 合规风险 (Compliance risk)

企业因未能遵循法律法规、监管要求、规则、自律性组织制定的有关准则，而可能遭受法律制裁或者监管处罚、重大财务损失或者声誉损失的风险

- 合规风险管理和注册核查检验的关系

# 如何做好接受核查检验的准备

- 申请人应充分发挥主体责任人的作用——前提条件

- 重点关注

  - 文件、资料准备

  - 物料、生产准备

  - 加强日常管理

  - 定期内部审计

  - 关注沟通交流通道**

与其亡羊补牢不如防患于未然

# Thanks !

*Cooperation is very important*