

# 药品上市后变更药学现场检查法规分析

陈超, 刘爱, 张景辰\* (上海药品审评核查中心, 上海 201203)

**摘要** 目的: 为了使企业更好地理解我国药品上市后变更相关药学现场检查相关法规要求, 使其更好地实施药品上市后变更管理及迎接药品监管部门的现场检查。方法: 通过梳理我国境内生产药品上市后变更相关的法律法规、通告公告、通知等, 对药品上市后变更相关的检查要求进行了分析。结果: 总结了注册和监管2个条线共8类检查类型, 并分析了相应的检查启动原则、检查实施单位和检查重点等。结论: 通过各类上市后变更现场检查的根本是企业应充分地理解法律法规、指导原则的要求, 并依据相关要求做好药品的日常管理工作。

**关键词:** 药品上市后变更; 现场检查; 现场核查; 药品变更检查; 药品监管科学

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2023)12-1381-005

doi:10.16153/j.1002-7777.2023.12.006

## Analysis of Inspection Laws and Regulations for Post-marketing Drug Change

Chen Chao, Liu Ai, Zhang Jingchen\* (Shanghai Center for Drug Evaluation and Inspection, Shanghai 201203, China)

**Abstract Objective:** To make enterprises better understand the requirements of pharmaceutical inspection laws and regulations for post-marketing drug change in China, so as to better implement the change management of post-marketing drug and meet the inspections of drug regulatory authorities. **Methods:** The laws and regulations, announcements, notices, etc. related to the post marketing drug changes in China were sorted out, and inspection requirements related to post marketing drug changes were analyzed. **Results:** A total of 8 types of inspection were summarized in the two lines of registration and supervision, and the corresponding inspection starting principles, implementation regulatory authorities and priorities of these inspections were analyzed. **Conclusion:** The fundamental reason for inspections of all kinds of post marketing drug changes is that enterprises should fully understand and implement the requirements of laws, regulations and guiding principles in their daily management. **Keywords:** post-marketing drug change; inspection; registration inspection; drug change inspection; drug regulatory science

新修订的《中华人民共和国药品管理法》<sup>[1]</sup>、《药品注册管理办法》<sup>[2]</sup>和《药品生产监督管理办法》<sup>[3]</sup>、《药品上市后变更管理办法(试行)》<sup>[4]</sup>和已上市中药<sup>[5]</sup>、化药<sup>[6]</sup>、生物制品<sup>[7]</sup>及临床变更指导原则<sup>[8]</sup>的陆续实施,标志着我国的药品上市后变更进入全新的基于风险的管理模式<sup>[9]</sup>。

对已上市药品实施现场检查是我国药品监管机构对药品实施监管的重要方式之一,是药品全链条监管的重要手段,是保障药品安全、有效和质量可控的必要措施。按我国药品管理的条线划分,我国药品检查可分为注册核/检查和监督检查两大类。注册检查(或核查)是作为药品审评的技术支撑,核实申报资料的真实性、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。监督检查是检查药品生产企业执行有关法律、法规及实施《药品生产质量管理规范》<sup>[10]</sup>(Good Manufacture Practice, GMP)的情况。

本文分别按注册和监管类型,根据申请人申请的相关事项,对境内生产药品上市后变更涉及到的检查,阐述其法规依据、检查内容及要求等。

## 1 注册现场检查/核查

注册条线的现场检查类型较多,依据的法规、文件、通知和函也比较多,本文对其中涉及药品上市后变更的部分进行梳理,将其分为6种类型,其中仿制药一致性评价、重大变更、中等变更、再注册和延伸检查是审评或审查时依据风险评估的结果启动现场检查/核查或申报资料真实性存疑或者有明确线索举报启动的有因检查,而按批件要求开展的检查是申请人申请该事项或完成批件要求必须接受的现场检查。有因检查是因明确的存疑点或线索而启动的检查,每个检查内容的针对性和特异性较大,故本文不做具体讨论。

### 1.1 仿制药一致性评价现场检查

为了提升我国制药行业整体水平,保障药品安全性和有效性,促进医药产业升级和结构调整,增强国际竞争能力,2016年2月6日,国务院办公厅发布《关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》(国办发〔2016〕8号),对化学药品新注册分类实施前批准上市的仿制药,未按照与原研药品质量和疗效一致原则审批的,均须开展一致性评价<sup>[11]</sup>。企业通过补充申请的方式提交仿制药质量与疗效一致性评价申请。2016年5月26日,原国家食品药品

监督管理总局发布《仿制药质量和疗效一致性评价工作程序》(2016年第105号)<sup>[12]</sup>,根据国家药品监督管理局药品审评中心(以下简称国家药监局药审中心)技术评审过程中发现的问题,发起有因核查,是依审评需要开展的注册现场检查。处方/工艺/设备/批量等变更后必须结合现场检查结果综合判定是启动核查的品种因素之一,并且处方、生产工艺及关键工艺参数、批量、包材或包装形式等的变更及由以上变更涉及的相关研究也是核查的重点内容。

仿制药一致性评价现场检查原来由国家药品监督管理局食品药品审核查验中心(以下简称国家药监局核查中心)负责组织实施,自2020年新冠疫情爆发以来,根据《国家药监局综合司关于新冠肺炎疫情防控期间做好药品注册核查工作的通知》(药监综药注〔2020〕15号)<sup>[13]</sup>要求,对于一致性评价现场检查,在我国的26个省局主要采取联合核查的方式开展,即国家药监局核查中心负责组织、被核查单位所在地的省级药品监督管理部门(以下简称省级药监部门)具体实施现场检查。

### 1.2 重大变更的现场检查

根据《药品注册管理办法》中关于药品上市后变更的要求,药品生产过程中发生的重大变更,持有人需要向国家药监局药审中心提交补充申请,审评认为需要核查的,参照药品上市申请的注册核查程序进行核查。即国家药监局药审中心审评时基于品种风险、研发生产主体合规风险及其他风险因素,确定风险等级。高风险等级的药品注册申请启动注册核查,其他风险等级的药品注册申请,按比例随机启动注册核查,由国家药监局核查中心按程序组织实施注册核查<sup>[14]</sup>。与一致性评价核查类似,自2020年新冠疫情爆发以来,国家药监局核查中心也多采取联合核查的方式开展。检查的重点是补充申请相关的研究验证工作。

### 1.3 中等变更的现场检查

根据《药品注册管理办法》规定,省级药监部门负责中等变更的备案管理。《药品上市后变更管理办法(试行)》政策解读中明确省级药监部门根据备案变更事项的风险特点和安全信用情况,自备案完成之日起30日内完成对备案资料的审查,必要时可实施检查,所以中等变更备案的现场检查是依审查需要的,由持有人所在地省级药监部门启动

并组织实施的现场检查。检查重点是相关变更事项的研究及验证工作。

#### 1.4 根据批件要求开展的检查

这类检查是根据药品的各类批件要求开展，类型较多，检查重点也因批件要求不同而有所差别。本文对常见的3类检查进行介绍。

##### 1.4.1 恢复生产现场检查

根据原国家食品药品监督管理局发布的《关于做好药品再注册审查审批工作的通知（国食药监注[2009]387号）》<sup>[15]</sup>，其中规定对符合再注册条件而在再注册批件有效期内未生产的，可予以再注册，但应在再注册批件中明确要求申请人恢复生产时应提出现场检查申请，经现场检查和产品检验合格后方可上市销售。

拟恢复生产时，持有人向省级药监部门提出恢复生产申请，省级药监部门根据申请人提供的生产工艺和质量标准组织进行生产现场检查。一般是申请前完成的3批样品的工艺验证及必要的质量研究及验证，现场检查1批样品的动态生产过程。检查的重点是确定药品的处方、工艺和质量标准等与注册核准的一致性，即确认恢复生产时影响产品质量的各项因素是否发生变更，发生的变更是否按要求进行了研究、验证和评估，并按药品上市后变更的要求完成了相关补充申请、备案或年度报告工作。

##### 1.4.2 后置生产现场检查

后置生产现场检查是根据2007年修订的《药品注册管理办法》开展的现场检查。2017年12月原国家食品药品监督管理局集中受理<sup>[16]</sup>前，由省级药监部门受理的原国家食品药品监督管理局审批的补充申请，如变更生产工艺事项等，在补充申请批准后，由国家药监局药审中心向申请人和其所在省级药监部门发送检查通知，再由申请人向省级药监部门提出生产现场检查申请。一般为3批药品的动态生产现场检查，由省级药监部门负责组织和实施，核实其实际生产工艺与核准工艺的一致性，并将生产现场检查结果报告国家药监局药审中心。随着集中受理和新版《药品注册管理办法》的实施，此类检查将随着2017年之前补充申请的完成而退出历史舞台。

##### 1.4.3 附条件批准后的检查

附条件批准后的检查是根据具体批件的要求

开展的现场检查，此类检查需要根据具体品种和批件要求来具体确定检查类型和检查重点，企业在检查前需要完成的研究验证工作也应围绕批件的具体要求来开展，但批准后的变更情况也是检查的重点之一，而且很多附条件批准的事项就是相关变更的补充申请。

##### 1.5 再注册的现场核查

药品注册证书有效期为5年，持有人需要在届满前6个月向省级药品监管机构申请药品再注册。对于药品再注册申请一般不会启动现场核查。但必要情况下，省级药监部门也可根据原国家食品药品监督管理局《关于做好药品再注册审查审批工作的通知（国食药监注[2009]387号）》启动现场核查。所以再注册的现场核查是审评时根据风险评估结果开展的，主要是核实申报资料的真实性和处方工艺等关键信息的一致性，即企业是否合规地进行相关变更的管理工作等。

##### 1.6 延伸检查

根据《药品注册管理办法》及《药品上市后变更管理办法（试行）》等法规要求，企业申请药品补充申请、恢复生产、变更备案等注册事项时，根据审评需要可以基于风险评估的结果对化学原料药、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延伸检查。

启动延伸检查的一个重要的原因就是药品的相关方面发生了变更，而发生的变更对药品的安全性、有效性可能产生影响。启动延伸检查的部门为负责相应事项审评或管理的部门，如国家药监局药审中心启动的检查由核查中心负责组织实施，省级药监部门启动的检查，由省级药监部门自行组织和实施。延伸检查的主要对象是原辅包生产企业和受托研究机构，但原辅包生产所用的起始物料、原材料等也同样在延伸检查的范围之内。

## 2 生产监督检查

药品持有人和生产企业均需要按照《药品生产监督管理办法》《药品上市后变更管理办法》和《药品生产质量管理规范》的要求对药品的上市后变更进行管理。根据《药品生产监督管理办法》，监督检查分为许可检查、常规检查、有因检查和其他检查4类检查。检查的主要内容包括药品持有人、药品生产企业执行有关法律、法规及实施《药品生产质量管理规范》《药物警戒质量管理规范》

以及有关技术规范等情况；药品生产活动是否与药品品种档案载明的相关内容一致，疫苗储存、运输管理规范执行情况；药品委托生产质量协议及委托协议；风险管理计划实施情况以及变更管理情况。这4类检查中有因申请人申请启动的检查，也有监管机构根据风险发起的检查。本文仅对药品上市后变更涉及的许可检查和GMP符合性检查的2个申请事项进行介绍。

### 2.1 变更持有人现场检查

变更药品上市许可持有人是报原国家食品药品监督管理局审批的补充申请事项，虽然作为非技术审评事项，并不会因审评需要启动注册现场检查。但根据《药品上市后变更管理办法（试行）》第八条规定，申请变更境内生产药品的持有人，受让方应当在取得相应生产范围的药品生产许可证后，向国家药监局药审中心提出补充申请。这就意味着受让方如果之前无相应的生产许可证，需要先接受许可检查。持有人变更获批后，转让的药品需要通过GMP的符合性检查，符合产品放行要求后，方可上市销售。需要特别说明的是，即使是药品的实际生产场地、生产工艺等未发生变更的情况，也需通过GMP符合性检查。这是因为持有人变更导致其质量管理体系发生了变更，变更后的持有人能否按照GMP要求，持续稳定地生产出与原药品质量和疗效一致的药品并承担药品全生命周期的主体责任，需要通过现场检查来确认。

### 2.2 变更生产场地现场检查

药品生产场地包括持有人自有生产场地和委托的生产场地，药品生产场地变更是指生产地址的改变或新增，或同一生产地址内的生产场地的新建、改建、扩建。

根据《药品上市后变更管理办法（试行）》，境内生产药品变更场地，持有人（药品生产企业）向所在地省级药监部门提出变更《药品生产许可证》申请。

根据《药品生产监督管理办法》，原址或者异地新建、改建、扩建车间或者生产线的，应当符合相关规定和技术要求，提交涉及变更内容的有关材料，并通过所在地省级药监部门药品生产质量管理规范符合性检查。检查结果符合规定，产品符合放行要求的可以上市销售。

所以对于变更生产场地的申请，虽然是变更

生产许可的事项，但依据法规要求进行许可检查和GMP符合性检查。并且根据《药品上市后变更管理办法（试行）》，变更场地省级药监部门应根据相关技术指导原则要求的内容开展现场检查和技术审评。所以其检查内容必然是包括指导原则里要求的研究验证工作以及技术审评需要的内容。

综上所述，境内生产药品变更生产场地是变更生产许可事项，但实际上变更场地的检查却有别于一般的生产许可检查，包括许可检查、GMP符合性检查及因技术审评需要的检查，其检查重点包括实施GMP的情况及变更指导原则中要求的研究验证工作等。

## 3 总结

药品上市后变更是实现药品全生命周期管理的必要方式<sup>[17]</sup>，是实现药品质量持续提高，提升药品安全性、有效性和质量可控性的必然选择。

企业通过各类现场检查的基础实际是在现场检查之外，在其日常良好的药品生产质量管理之中。持有人是药品上市后变更管理的责任主体，应按照药品相关法律法规和《药品生产质量管理规范》等有关要求建立做好药品上市后变更的管理。对于具体的变更，要结合产品特点，经充分研究、评估和必要的验证，并根据法律法规要求进行申报、备案和年度报告。受托生产企业应按照GMP规范的要求和质量协议的内容，对药品的生产过程进行管理。这些才是通过各类药品上市后变更检查的根本。

### 参考文献：

- [1] 中华人民共和国主席. 中华人民共和国主席令第三十一号 中华人民共和国药品管理法[S]. 2019.
- [2] 国家市场监督管理总局. 国家市场监督管理总局令第27号 药品注册管理办法[S]. 2020.
- [3] 国家市场监督管理总局. 国家市场监督管理总局令第28号 药品生产监督管理办法[S]. 2020.
- [4] 国家药品监督管理局. 关于发布《药品上市后变更管理办法（试行）》的公告[S]. 2021.
- [5] 国家药品监督管理局药审中心. 关于发布《已上市中药药学变更研究技术指导原则（试行）》的通告 [S]. 2021.
- [6] 国家药品监督管理局药审中心. 关于发布《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》的通告

- [S]. 2021.
- [7] 国家药品监督管理局药审中心. 关于发布《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》的通告 [S]. 2021.
- [8] 国家药品监督管理局药审中心. 关于发布《已上市化学药品和生物制品临床变更技术指导原则》的通告 [S]. 2021.
- [9] 陈超, 张景辰, 陈桂良, 等. 省级药监机构视角下药品上市后变更管理研究[J]. 中国药事, 2021, 35(8): 856-861.
- [10] 国家食品药品监督管理总局. 关于实施《药品生产质量管理规范（2010年修订）》有关事宜的公告 [S]. 2021.
- [11] 国务院办公厅. 关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见[S]. 2021.
- [12] 国家食品药品监督管理总局. 仿制药质量和疗效一致性评价工作程序[S]. 2016.
- [13] 国家药监局综合司. 关于新冠肺炎疫情防控期间做好药品注册核查工作的通知[S]. 2021.
- [14] 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》的通告[S]. 2021.
- [15] 国家食品药品监督管理局. 关于做好药品再注册审查审批工作的通知[S]. 2009.
- [16] 国家食品药品监督管理总局药品审评中心. 关于药品注册集中受理有关事项的通知[S]. 2017.
- [17] ICH. Q12 Guidance on Technical And Regulatory Considerations For Pharmaceutical Product Lifecycle Management[EB/OL]. (2019-11-20) [2021-04-23]. [https://database.ich.org/sites/default/files/Q12\\_Guideline\\_Step4\\_2019\\_1119.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q12_Guideline_Step4_2019_1119.pdf).

(收稿日期 2022年5月3日 编辑 王丹)