



# 一致性评价药学研制、生产现场检查要求

2018年10月29日



国家食品药品监督管理总局食品药品审核查验中心  
CENTER FOR FOOD AND DRUG INSPECTION OF CFDA

## 目录

content

一、基本情况介绍

二、现场检查的要求与要点



## 100号公告

- 受理后，国家食品药品监督管理总局药品审评中心对企业申报资料进行立卷审查。符合要求的，于45日内完成立卷；不符合上述要求的，不予批准，并说明理由。
- 国家食品药品监督管理总局药品审评中心根据立卷审查情况提出有因检查和抽检的需求，由国家食品药品监督管理总局食品药品审核查验中心统一组织进行对研制现场、生产现场或临床试验数据的有因检查或抽样。需要检验的，指定有关检验机构。有因检查工作一般在立卷审查结束后60日内完成。

# 药品质量管理体系ICH Q10



临床试验药品

GMP

管理层责任

要素

工艺流程与产品质量监控、纠偏预防、变更管理、管理审核体系

推动力

质量风险管理、知识管理

## 检查的标准（77号公告）

1

仿制药质量和疗效一致性评价  
研制现场核查指导原则

2

仿制药质量和疗效一致性评价  
生产现场检查指导原则

3

仿制药质量和疗效一致性评价  
临床试验数据核查指导原则

4

仿制药质量和疗效一致性评价  
有因检查指导原则

## 中心目前完成的一致性评价现场检查（药学研制/生产）

检查批次	药学研制、生产现场检查（品种数）	检查场地数	派出检查组数	派出检查员人次
第一批（2017年11月）	7	10	6	29
第二批（2018年2月）	7	16	7	34
第三批（2018年3月）	8	12	8	39
第四批（2018年4月）	7	13	7	34
第五批（2018年5月）	10	20	9	53
第六批（2018年6月）	6	9	6	38
第七批（2018年7月）	8	9	8	48
第八批（2018年8月）	11	12	9	50
第九批（2018年9月）	13	18	10	43
总计	77	119	70	348

## 目录

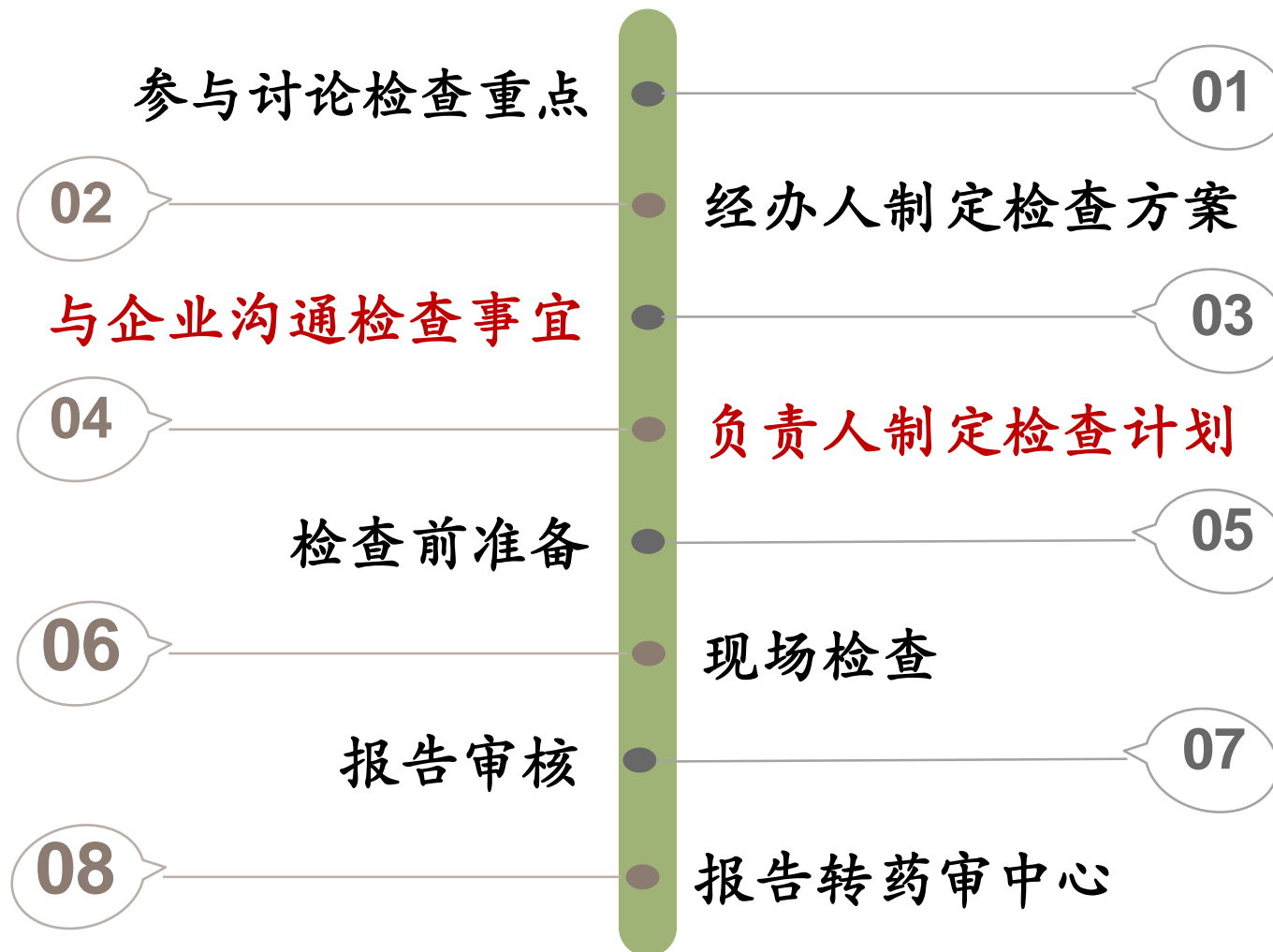
content

一、基本情况介绍

二、现场检查的要求与要点



## 检查工作流程





## 与企业沟通现场检查事宜

### ✓ 动态检查要求

- 原辅包备料
- 动态生产安排

### ✓ 不能接受检查?

- 联系CDE合规处
- 要求企业说明理由提交延期申请至核查中心药化处及CDE合规处

### ✓ 现场检查时，药学研制/生产现场检查要求（两个企业指南）

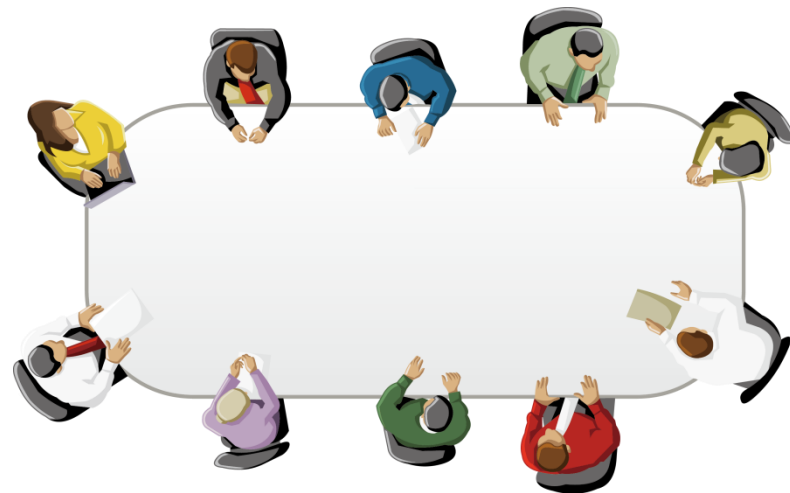
- 首次会议企业汇报资料
- 检查时需事先准备的文件
- 人员要求



# 现场检查

## ✓ 检查组召开预备会

- 提前熟悉品种
- 检查方案
- 动态生产安排
- 申报资料
- 药学研制/生产情况信息表
- 生产现场主文件清单
- 两个企业指南（首次会议企业汇报资料、检查时需事先准备的文件、人员要求）



# 企业准备资料-品种研制情况信息表

仿制药质量和疗效一致性评价

## 品种研制情况信息表

编号: \_\_\_\_\_

药品名称		接收号/受理号		_____		
剂型		规格		_____		
批准文号: _____						
申请人: _____						
联系人		联系电话: _____				
药 学 研 究	研究项目	研究机构名称	研究地点	体系认证	起止日期	研究负责人
	处方/工艺研究	_____	(具体楼层, 实验室)	_____	_____	_____
	样品试制	_____	_____	_____	_____	_____
	质量研究	_____	_____	_____	_____	_____
	体外评价	_____	_____	_____	_____	_____
	稳定性研究	_____	_____	_____	_____	_____
	研究主要仪器设备		型号	研究主要仪器设备		型号
	_____		_____	_____		_____
	_____		_____	_____		_____
	_____		_____	(样品试制设备填下页)		_____
	对照品/标准品/参比制剂	来源	批号	数量	剩余量	
	_____	_____	_____	_____	_____	
	_____	_____	_____	_____	_____	
	_____	_____	_____	_____	_____	
原料药/辅料/包材	来源	批号	数量	注册情况		
_____	_____	_____	_____	_____		
_____	_____	_____	_____	_____		
_____	_____	_____	_____	_____		

试 制 情 况	批号	试制日期	用途	原料药用量	制剂量	使用量	剩余量	
	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	
	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	
	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	
	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	
	主要设备		试制地点		主要设备		试制地点	
	_____		(具体楼层, 实验室)		_____		_____	
	_____		_____		_____		_____	
	_____		_____		_____		_____	
	_____		_____		_____		_____	
试制原始记录册 _____ 页				负责人(签名) _____				
主要检验仪器		检验地点		主要检验仪器		检验地点		
_____		(具体楼层, 实验室)		_____		_____		
_____		_____		_____		_____		
_____		_____		_____		_____		
检验原始记录册 _____ 页				负责人(签名) _____				
<p>本表一式四份, 其中三份原件, 国家食品药品监督管理总局审核查验中心各一份原件, 其余两份国家食品药品监督管理总局药品审评研究中心, 药品审评中心按照注册审评程序分送, 每份表原件一份送国家食品药品监督管理总局。</p> <p>申报单位负责人签名: _____ (申请人公章) _____</p> <p style="text-align: right;">年 月 日</p>								

# 企业准备资料-品种生产情况信息表

仿制药质量和疗效一致性评价

品种生产情况信息表

编号: \_\_\_\_\_

药品名称:				批准文号:		
剂型:				规格:		
申请人:						
联系人:			联系电话:			手机:
电子邮箱:				传真:		
生产企业:						
注册地址:				邮编:		
仿制原研药 <input type="checkbox"/> 1条 <input type="checkbox"/> 2条及以上:						
原研药与仿制药生产企业名称:						
上市具体时间:				生产企业药品GMP证书、 药品注册证书批件:		
认证范围:				认证时间/上次换证时间、 换证时间:		
一致性评价	规格:	剂型:	生产企业:	生产企业 (仿制与原研药企业 全新仿制/原研药仿制):	生产企业药品注册批件:	
一致性评价项目	规格:	剂型:	生产企业:	生产企业:	项目负责人:	
一致性评价项目 原研药/仿制药企业名称	规格:	剂型:	生产企业:	生产企业:	项目负责人:	

一致性评价 仿制药与参比药	设备名称:		型号:	购买时间:	安放位置:	
一致性评价 仿制药与参比药	名称:	规格:	标准:	生产企业:	批准文号/ 批准的规格:	用途:
一致性评价 仿制药与参比药	名称:	规格:	标准:	生产企业:	批准文号/ 批准的规格:	
一致性评价 仿制药与参比药	规格名称:	规格:	批准文号:	数量:	生产日期: (按/年、按/季度、按/ 月):	
一致性评价 仿制药与参比药	姓名:		部门:		所在岗位:	
评价:						
备注:	请说明仿制药与参比药的处方及工艺与仿制药标准的/本次申报的批准、处方、工艺、原料来源等情况并说明。仿制药与参比药、申请人对申报资料的真实性负责。					

(申请人必填)

年 月 日

注: 仿制药与参比药, 其中仿制药, 指仿制药注册申请受理号/批准文号/中心号一致的仿制药, 其余按照仿制药与参比药注册申请受理号/批准文号/中心号一致的仿制药, 指仿制药注册申请受理号/批准文号/中心号一致的仿制药, 仿制药注册申请受理号/批准文号/中心号一致的仿制药, 仿制药注册申请受理号/批准文号/中心号一致的仿制药。

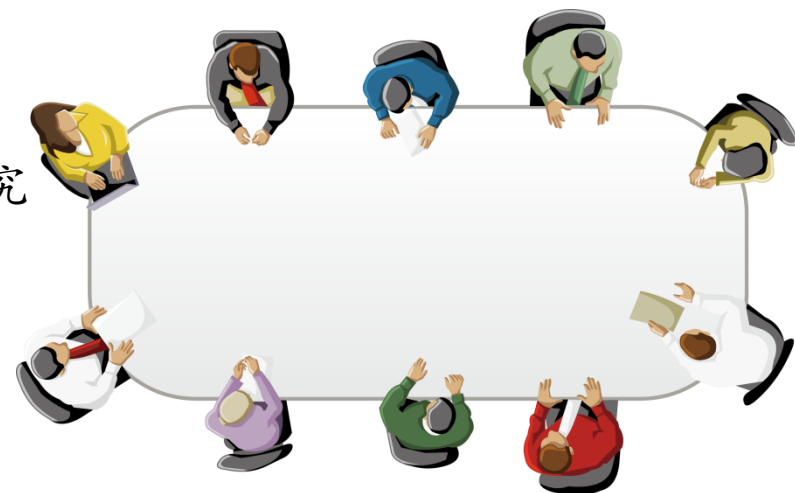
## 企业准备资料-生产现场主文件清单

- ✓ 企业总体情况
- ✓ 生产企业质量管理体系
- ✓ 人员
- ✓ 厂房和设备
- ✓ 文件
- ✓ 生产
- ✓ 质量控制
- ✓ 分销、投诉、产品缺陷与召回
- ✓ 自检

## 研制现场检查-首次会议

### 首次会议企业汇报（介绍一般不超过30分钟）

- ✓ 药品研制基本情况。（如属委托，应说明被委托研究单位基本情况）
- ✓ 研制所涉及的批次（含BE批）批量用途，生产地址、生产线、生产时间地点、使用量和剩余量等
- ✓ 处方工艺确定后的研制批次（含BE批）所用处方、生产工艺、原辅料包装材料来源及标准、生产线（设备设施）、产品质量标准（含中间控制标准）等是否与已上市/拟上市商业化生产规模的批次一致。
- ✓ 参比制剂的来源、采购和使用情况
- ✓ 药品和参比制剂体外研究的对比研究情况，包括研究时间、批号和研究结果
- ✓ 药品关键质量属性（含稳定性）情况



## 药学研制现场检查要求-检查时需事先准备的文件

须提供原始文件或原始文件的真实拷贝（申请人应尽可能将不同场地的纸质文件（包括原始记录）集中，以便查阅）

- ✓ 接受现场检查品种仿制药质量和疗效一致性评价全套注册申报资料
- ✓ 委托研究协议和质量协议，如有
- ✓ 参比制剂的来源及证明，如购买发票、赠送证明等。参比制剂的包装标签、说明书、剩余样品等。参比制剂的接收、发放、使用记录或凭证
- ✓ 关键仪器设备相关资料，包括名称、型号、内部编号及所在位置信息等。
- ✓ 药品相关研究记录
  - 处方工艺研究原始记录，如有
  - 样品试制相关原始记录
  - 质量研究相关原始记录
  - 体外评价及稳定性研究的相关原始记录
  - 仪器设备使用记录
  - 纸质图谱和/或电子图谱
- ✓ 药品检验方法确认或验证资料
- ✓ 稳定性试验方案及报告
- ✓ 体外研究总结报告，报告内容至少包括研究时间，研究批次，研究项目，结果对比，结论等内容
- ✓ 溶出度仪的验证资料
- ✓ 研究用的剩余样品情况（不应销毁）

## 药学研制现场检查要求-人员要求

与药物研制相关工作人员应在岗配合检查工作

- ✓ 药品研制总负责人、关键试验项目研究负责人、研究人员、样品试制、样品检验人员
- ✓ 研究机构质量保证负责人和相关人员
- ✓ 药品注册负责人
- ✓ 熟悉检测设备各项功能并具备系统管理权限的人员，原材料、样品、参比制剂各类原始记录、档案资料、票证凭据等的保管人员、财务人员
- ✓ 企业任何人员不得拒绝、限制、拖延、逃避检查。被核查机构的相关人员就申报品种相关情况需配合现场检查员的询问。必要时，协助现场检查员对研制现场的场地、设备、仪器以及相关文件、凭证和原始记录等进行照相或者复制，必要时被核查机构负责人以及相关人员在检查记录和复制件上注明情况和签字盖章



## 生产现场检查-首次会议

企业以幻灯片的形式介绍如下内容

- ✓ 药品生产基本情况。（如属委托，应说明被委托生产单位基本情况）
- ✓ 一致性评价工作所涉及的所有药品生产批次（含BE批、工艺验证批）生产地址、生产线、批量、生产时间、地点、用量和剩余量等
- ✓ 商业批生产线的设备、设施、生产规模情况，与其他品种共线生产情况及风险评估的结果
- ✓ 一致性评价所涉及的所有生产批次（含BE批、工艺验证批）所用处方、生产工艺、原辅料、包装材料来源及标准、生产线（设备设施）、产品质量标准（含中间控制标准）等是否与已上市/拟上市商业化生产规模的批次一致
- ✓ 参比制剂的来源、采购和使用情况
- ✓ 产品和参比制剂体外研究的对比情况，时间、批号和结果
- ✓ 产品关键质量属性指标（含稳定性）变化情况
- ✓ 检查品种动态生产安排情况
- ✓ 质量体系运行情况：组织机构和质量管理简介，药品GMP执行情况，近三年药品GMP检查缺陷整改情况

## 生产现场检查要求-检查时需事先准备的文件

须提供原始文件或原始文件的真实拷贝（申请人应尽可能将不同场地的纸质文件（包括原始记录）集中，以便查阅）

- ✓ 接受现场检查品种仿制药质量和疗效一致性评价全套注册申报资料
- ✓ 委托生产协议和质量协议，如有
- ✓ 参比制剂的来源及证明，如购买发票、赠送证明等。参比制剂的包装标签、说明书、剩余样品等。参比制剂的接收、发放、使用记录或凭证
- ✓ 关键生产设备和检验仪器相关资料，包括名称、型号、内部编号及所在位置信息等
- ✓ 药品生产相关规程
  - 生产工艺规程（若处方工艺未变更，还需提供根据最近一次批准的注册申请制定的生产工艺规程）；
  - 标准操作规程（产品相关生产操作规程、设备操作规程、原辅料取样检验操作规程）；
  - 原批准的质量标准和申报的质量标准；
  - 空白批生产记录（批生产主记录）。

## 生产现场检查要求-检查时需事先准备的文件

- ✓ 一致性评价工作所涉及的所有生产批次（含BE批、工艺验证批等）相关记录
  - 批生产记录
  - 批检验记录
  - 稳定性试验记录
  - 仪器设备使用记录
  - 纸质图谱和/或电子图谱
- ✓ 工艺验证方案和报告，以及设备确认、批量、清洁验证情况
- ✓ 一致性评价工作所涉及的所有生产批次（含BE批、工艺验证批）的供应商档案
- ✓ 一致性评价工作所涉及的所有生产批次（含BE批、工艺验证批）的物料台账及相关单据
- ✓ 溶出度仪的验证资料
- ✓ 一致性评价工作所涉及的所有生产批次的剩余样品情况，（不应销毁）
- ✓ 接受现场检查品种近三年产品年度质量回顾报告
- ✓ 接受现场检查品种生产线近3年接受境内外检查机构检查情况及整改资料

## 生产现场检查要求-人员要求

### 与药品生产质量管理相关工作人员应在岗配合检查工作

- ✓ 生产过程所涉及的生产、检验、质量保证相关人员
- ✓ 药品注册负责人
- ✓ 熟悉检测设备各项功能并具备系统管理权限的人员
- ✓ 原材料、样品、参比制剂各类原始记录、档案资料、票证凭据等的保管人员、财务人员
- ✓ 企业任何人员不得拒绝、限制、拖延、逃避检查。被核查机构的相关人员就申报品种相关情况需配合现场检查员的询问。必要时，协助现场检查员对研制现场的场地、设备、仪器以及相关文件、凭证和原始记录等进行照相或者复制，必要时被核查机构负责人以及相关人员在检查记录和复制件上注明情况和签字盖章

## 基本要求

### 真实性

- 坚持诚实守信
- 确保申报资料与原始记录的真实性
- 禁止任何虚假行为
- **100号通告强调**

### 一致性

- 实际研究、生产过程与申报资料的一致性
- 一致性研究的产品（BE、溶出、临床有效性等）与现场检查及抽样、供应市场的商业化产品的一致性

### 数据可靠性

- 准确、真实
- 清晰可追溯
- 与原始一致
- 及时同步记录
- 能归属到人
- 完整、持久
- 并且采取必要的措施确保数据可靠性

### 合规性

- 在符合药品相关法规和质量管理体系的条件下开展
- GMP
- GCP

## 检查要点-研制现场

- 所用的参比制剂是否具有**明确的来源及来源证明**，如购买发票、赠送证明等。是否有参比制剂的包装标签、说明书、剩余样品等。是否有参比制剂的接收、发放、使用记录或凭证，是否与实际的研究/评价时间一致。（指导原则）
- 企业**自行从境外采购**的参比制剂产品，在提交一致性评价资料时需**提供购买凭证、产品包装及说明书等材料**，或以其他适当方法**证明所用参比制剂是标明企业的产品**。企业发现所使用的参比制剂产品为**假冒产品**的，应**终止**正在进行的研究工作，已申报的，应及时向国家食品药品监督管理总局药品审评中心**报告并撤回**一致性评价申请，视情况免于责任；监管部门发现企业使用的参比制剂产品为假冒产品的，应及时通报相关企业，**终止**审评审批；已批准上市的要撤销批准文件并向社会公开信息，责成企业作出解释并根据情况**立案调查**。（100号公告）
- 企业负责参比制剂的选择、购买及使用，对全过程负责。发现参比制剂产品为假冒产品后，总局将依法进行调查，根据调查结果，如有证据证明企业非主观因素选择假冒产品，可免责。（100号公告政策解读）

## 检查要点-研制现场

- 体外评价、质量、稳定性研究的相关数据、图谱是否满足**数据可靠性**的要求。为保证数据**真实、可靠、可追溯**，是否采取了有效的措施和管理方法防止数据的修改、删除、覆盖等。
  - 计算机系统的用户分级管理与权限设置是否合理
  - 计算机化分析仪器是否开启审计追踪功能
  - 原始电子数据是否与申报的纸质数据一致
  - 体外评价、质量、稳定性研究实验图谱是否真实可信；是否有篡改图谱信息、一图多用的现象
  - 是否存在修改进样时间，**删除不合格数据等问题**
  - IR、UV、HPLC、GC等具数字信号处理系统打印的**图谱是否具有可追溯的关键信息**（如带有保存路径的图谱原始数据文件名和数据采集时间），各图谱的电子版是否保存完好
  - 需目视检查的项目（如薄层色谱、纸色谱、电泳等）是否有照片或数码照相所得的电子文件
  - 是否制定了相关规定对数据的产生、采集、记录、处理、审核、报告、存储、存档、销毁等过程进行管理

## 检查要点-研制现场

- 药物溶出度仪是否有进行机械验证
- 必要时，可对溶出仪的机械性能进行现场考察，以确认其是否满足《药物溶出度仪机械验证指导原则》的要求。
- 必要时，可进行现场考察，以确认申请人是否能重现申报资料中的比对结果。



## 检查要点-生产现场

- 一致性
- 数据可靠性
- 物料系统
- 生产系统
- 质量控制与质量保证系统
- 一致性评价的产品应当在取得《药品生产质量管理规范》证书的车间生产。

## 生产现场检查-检查要点

### ✓ BE批次、工艺验证批次

- 与申报资料一致性
- 商业化批量
- 商业化生产线
- 工艺验证的范围，深度和广度

### ✓ 物料

- 申报资料资料一致性
- 供应商和质量标准

### ✓ 生产管理

- 工艺和生产控制措施的有效性
- 防止污染、交叉污染混淆和差错等措施的有效性

## 生产现场检查-检查要点

- ✓ 质量控制与质量保证
  - 实验室控制
  - 对照品
  - 稳定性试验
  - 产品质量趋势分析
  - 偏差管理
  - 变更管理
  - 供应商管理
  - 产品年度质量回顾分析报告
  
- ✓ 数据可靠性
  - 实验室各项数据
  - 试制及生产过程的各项数据
  - 数据管理
  
- ✓ GMP符合性

## 现场检查-抽样

- ✓ 根据药审中心任务来函，检查现场按要求对xxx批次样品抽样，样品的**批次、批号、批量**以及**抽样量**等信息。
  - 可能包括参比制剂，BE批次、工艺验证批次，注册申报批次以及动态生产批次（如有）
  - 抽取样品数量
  - 现场抽样完成后，按一致办出具的检验通知书，由被检查单位将样品送至相应的药检所检验。


# 总结

## ✓ 在现场检查前

- 要求企业准备好备检资料
- 要求企业配合检查
- 熟悉品种相关情况，做好检查前的准备

## ✓ 检查重点集中在药品的安全、有效和质量可控三个方面

- 申报资料的真实性
- 与申报资料的一致性
- BE批和工艺验证



感谢聆听！  
欢迎批评指正！