

# 结合药品注册核查发现问题对研制单位 合规审查的考虑

## Consideration of compliance review of pharmaceutical development institutions based on the problems found in drug inspection

李源, 费艳, 周刚

(国家药品监督管理局药品审评中心, 北京  
100076)

LI Yuan, FEI Yan,  
ZHOU Gang

(Center for Drug Evaluation, National  
Medical Products Administration, Beijing  
100076 China)

**摘要:** 药品研制和生产的合规性直接影响药品的安全、有效、质量可控。本文对近年来药品注册药学研制现场核查情况进行梳理总结, 对现场核查发现的共性问题进行具体分析, 并结合典型案例对合规审查的思路进行探讨, 以期为研制单位进一步提升药学研究质量和加强研发质量管理提供参考。

**关键词:** 药品注册核查; 药学研制; 合规; 风险评估

**DOI:** 10.13699/j.cnki.1001-6821.2024.03.035

**中图分类号:** R97      **文献标志码:** C

**文章编号:** 1001-6821(2024)03-0477-04

**Abstract:** The compliance of drug development and production directly affects the safety, effectiveness and quality control of drugs. In this paper, the situation of on-site inspection of pharmaceutical development in recent years was summarized, the common problems found in on-site inspection were analyzed in detail, and the ideas of compliance review were discussed in combination with typical cases, in order to provide references for research units to further improve the quality of pharmaceutical research and strengthen the quality management of pharmaceutical research.

**Key words:** drug inspection; pharmaceutical research; compliance; risk assessment

药品研制和生产的合规性直接影响药品的安全、有效、质量可控。根据《药品注册管理办法》<sup>[1]</sup> 相关规定, 申请药品注册应当提供真实、充分、可靠的数据、资料和样品, 药品注册申请在审评过程中基于风险启动药品注册核查。药品注册核查的主要目的是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。按照《药品注册核查检验启动工作程序(试行)》<sup>[2]</sup> 相关要求, 药品注册申请启动注册核查的风险等级分为高、中、低 3 个等级, 通过综合品种因素和研发生产主体合规因素的风险情形来确定其最终风险等级, 不同风险等级按不同比例启动药品注册核查。

合规审查就是对参与药学研制、药物临床试验、药理毒理学研究以及生产制造的相关单位进行合规因素风险评估, 以确定相应药品注册申请启动注册核查的风险等级。合规审查考虑的主要风险因素有既往接受核查情况、既往不合规历史等。为实现研发生产主体合规信息的及时更新和闭环管理, 药品注册申请经首次综合风险等级

**作者简介:** 李源(1985-), 女, 工程师, 主要从事药品注册合规审查和合规管理体系建设研究工作

**通信作者:** 周刚, 主任药师

Tel: (010) 80996069

E-mail: zhoug@cde.org.cn

判定和随机抽选后最终启动注册核查的,待注册核查完成后将针对相应研发生产主体本次核查情况及发现问题再次进行合规审查。后续新申报的药品注册申请将结合研发生产主体最近接受注册核查的情况进行综合研判,进而确定合规因素风险情形。

本文对近3年的药品注册药学研制现场核查情况进行梳理总结,对现场核查发现的共性问题进行具体分析,并结合典型案例对合规审查的思路进行探讨,以期对研制单位进一步提升药学研究质量和加强研发质量管理提供参考。本文仅为笔者对相关问题的研究与思考,不代表所在单位的观点。

## 1 近3年药品注册药学研制现场核查概况

根据《药品注册核查要点与判定原则(药学研制和生产现场)(试行)》<sup>[3]</sup>,药学研制现场核查主要包括质量管理、处方和工艺、样品试制、原辅料与直接接触药品的包装材料和容器(以下简称原辅包)、质量控制、技术转移、对照品和参比制剂、稳定性研究、数据可靠性共9个方面的要点内容。本文选取了2020-07-01之后受理的,并于2021年10月至2023年10月完成药品注册核查的420个药品上市许可申请,对注册现场核查发现的药学研制现场问题进行了分类汇总和分析。420个药品上市许可申请包括中药新药22个,化学药品创新药和改良型新药97个,生物制品92个,以及化学药品仿制药209个。

420份核查报告共发现药学研制现场问题1529项,平均每个品种存在问题3.6项。其中中药新药、化学药品创新药和改良型新药、生物制品现场核查发现问题合计491项,平均每个品种存在问题2.3项,化学药品仿制药现场核查发现问题1038项,平均每个品种存在问题5.0项。药学研制现场问题分类统计情况见表1,可见药学研制单位在质量管理和质量控制方面问题最为突出,其次是数据可靠性、稳定性研究、对照品和参比制剂方面。

## 2 药学研制现场核查中发现的共性问题

**质量管理** 药学研制现场核查发现问题最多的是质量管理,部分研制单位质量管理体系尚不完备。其中以①变更和偏差管理不规范不完善为主要问题,如未建立变更相关管理制度或操作规程、质量标准的变更未履行变更控制程序或未记录变更情况、实验室

检验数据异常未进行偏差调查或调查评估不充分就进行复测、偏差调查后采取的纠正和预防措施不足等;②文件和记录管理不规范,如管理文件或记录无编号和审核审批信息,未纳入质量管理体系;缺少文件发放和回收记录;试验记录填写不规范或不完整,缺少物料领用数量信息、仪器设备信息;记录修改不规范随意涂改未签名;原始记录未受控管理等;③委托研究缺少文件规定,委托方未对受托方的资质能力或质量管理体系进行评估、未对委托研究结果进行审核;④机构和人员方面,缺少部门职责和人员培训相关文件规定、试验人员培训不足等。

**质量控制** 药学研制现场核查发现质量控制方面问题主要有①仪器管理和校验不规范,如天平未进行日常校验或无校验记录、pH计已过校准有效期、溶出仪未明确性能验证周期或校验不完整(缺少水平度项目)等;②样品复测管理不规范,检测数据异常未经充分调查即复测;③未对修改积分方法参数或手动积分进行明确规定;④检验原始记录不完整和不规范,方法学验证记录页码不完整、方法学验证项目不全、原始记录中检验方法与申报资料不一致。

**数据可靠性** 药学研制现场核查发现数据可靠性方面问题有①高效液相色谱工作站系统未进行用户权限分级或者权限设置不合理,如管理员具有删除数据权限、仪器管理员与操作人员均有修改方法权限;②分析仪器网络版计算机化系统未制定审计追踪定期审核制度,或者未对审计追踪记录进行审核;③电子数据未按照规定(频率)进行备份;电子图谱数据未锁定、可删除;④电子表格管理不规范,如用于含量、有关物质、溶出度等计算的电子表格未经过验证、无密码保护、计算公式未锁定等。

**稳定性研究** 药学研制现场核查发现稳定性研究方面存在问题有①稳定性研究方案的制定不规范不完善,例如研究方案无编号、批准日期及审核人批准人签字;未明确每个考察时间点样品使用量;②未按照稳定性试验方案要求放样和取样,如温湿度与规定不一致、取样时间超出规定、提前取样未说明原因;③稳定性试验样品台账填写不完整,每个试验条件下放样量和放样时间以及每个考察时间点的取样量和取样时间不能完整追溯;④对于稳定性试验异常数据

表1 药学研制现场核查发现问题分类统计(n,%)

Table 1 The problems found in on-site inspection classification and statistics (n,%)

问题分类	质量管理	处方和工艺	样品试制	原辅包	质量控制	技术转移	对照品和参比制剂	稳定性研究	数据可靠性
问题数量	389(25.4)	93(6.1)	121(7.9)	85(5.6)	241(15.8)	132(8.6)	147(9.6)	157(10.3)	164(10.7)

趋势以及稳定性试验箱温湿度超标或断电报警未按规定需采取的处理措施;⑤稳定性试验数据原始记录数据与申报资料不一致(企业说明为申报资料数据整理填写错误)。

**对照品和参比制剂** 药学研制现场核查发现对照品和参比制剂方面问题有①对照品管理不规范。未上锁受控管理、未对工作对照品进行定期标定、对照品储备液未进行稳定性考察以支持其有效期的制定、未按规定对照品开瓶后使用次数和使用期限、已开瓶对照品未记录开瓶日期、开瓶次数、剩余量和使用期限等信息;②参比制剂管理不规范。参比制剂的交接无记录、参比制剂冷链运输温度无记录或未进行确认、参比制剂台账不完整不能追溯去向、参比制剂存放不符合规定的贮藏条件。

**技术转移** 药学研制现场核查发现技术转移方面问题有①技术转移方案不完善,如对人员、设备、工艺、物料等因素评估不充分,未对参加技术转移相关人员进行培训;②未建立制定技术转移相关管理文件或操作规程或技术转移未形成方案和报告;③未进行分析方法技术转移,或者分析方法转移未进行充分评估和验证。

**样品试制** 药学研制现场核查发现样品试制方面问题主要有①临床试验批生产记录不完整和不规范,如未记录所用设备编号、天平型号编号、所用原辅料批号、物料代码等信息、原辅料称量操作规程未按规定对数值保留位数的修约规则;②中试所用设备未记录设备使用日志,关键设备仪表如天平、温度计校验校准不规范;③临床试验批处方、工艺参数范围或工艺操作描述与申报资料不一致,或原料投料量计算方式不统一。

**处方和工艺** 药学研制现场核查发现样品试制方面问题主要有①小试研究原始记录内容不完整,如未记录实验目的和样品检测标准、缺少结果分析和结论或者未形成总结报告、无实验人员签名等;②工艺开发过程中个别参数设定依据不充分,无实验证明合理性。

**原辅料与直接接触药品的包装材料和容器** 注册核查发现原辅料与直接接触药品的包装材料和容器方面问题主要有①物料管理不规范,如储存条件未有规定、未按照规定存放、物料转移交接无记录;②物料台账填写不完善和不规范,如未建立货位卡、物料的名称型号供应商名称等与申报资料不一致;③质量标准个别项目检测方法或限度与工艺信息表不一致;④个别物料凭出厂检验报告放行使用,但缺少文件规定的支持。

### 3 合规审查案例分析与探讨

#### 3.1 数据可靠性相关问题的典型案例

**问题1** 某研制单位处方工艺研究所用原辅料和质量研究所用对照品、参比制剂均未建立出入库台账,物料来源和使用情况无法溯源。

**问题2** 某研制单位紫外分光光度仪检测结果电子数据未保存,也未打印,仅复制粘贴保存于新建word文档中。

**问题3** 某研制单位高效液相色谱仪(单机版)管理员账号存在处理结果删除和方法删除的情况,但删除的处理结果不涉及申报资料数据。

**问题4** 某研制单位质谱测定所用电脑因硬盘损坏后进行更换,原硬盘电子数据未保存备份而丢失,导致杂质对照品原始图谱和电子数据无法溯源。

**问题5** 某研制单位方法学验证时有关物质图谱先后进行了2次处理,第2次图谱处理时将一段保留时间设置为禁止积分,以缩小峰面积数值,最终计算结果符合要求。申报资料采用第2次处理的图谱。申报品种的核查结论为“不通过”。

**问题6** 某研制单位杂质检测用液相色谱仪和残留溶剂检测用气象色谱仪的工作站软件的计算机系统时间未锁定,经查 windows 事件管理器发现存在多次修改系统时间的情况。申报品种的核查结论为“不通过”。

以上问题均为合规审查风险评估时重点关注的重大缺陷或重大不合规问题。问题1~4涉及相关研制单位对纸质记录或电子数据的管理缺乏可追溯性、原始性、完整性、持久性等,经评估可能会提高合规因素风险。问题5~6涉及相关研制单位修改积分参数和计算机系统时间,具有一定程度上的主观故意性,提示其可能存在严重数据可靠性问题,导致核查不通过,提高合规因素风险等级。

#### 3.2 申报资料数据与现场文件/记录不一致问题举例

**问题1** 申报资料中方法学验证内容存在描述性错误和数据填报错误。申报资料含量测定方法学验证结果中“准确度”可接受标准3组浓度分别为80%、100%、120%,实际分别为50%、100%、150%;申报资料溶出度方法学验证中间精密度的分别为91.0%、83.4%、90.4%、87.9%、86.1%、89.3%,实际分别为90.7%、89.1%、94.6%、88.9%、95.7%、88.2%。

**问题2** 申报资料中参比制剂批内均一性考察结果计算时引用数据错误,应根据该批次参比制剂在水介质中的12粒溶出数据进行计算,但误用了2种非

水介质中各6粒的溶出数据合并计算。现场更正后的溶出结果符合要求。

**问题3** 申报资料中稳定性试验结果有多处填报错误。加速试验0.3、6个月的含量检测数据,误粘贴为影响因素高湿0.5、10 d的数据。现场原始数据各项结果符合要求。

**问题4** 申报资料中个别工艺参数或控制标准与现场记录不一致。如含量测定系统适用性规定保留时间的相对标准偏差 $\leq 0.5\%$ ,现场现行文件规定为 $\leq 1.0\%$ ;申报资料制检规程中超透析后未规定 $0.2\ \mu\text{m}$ 过滤,但临床试验批和工艺验证批超滤透析后有 $0.2\ \mu\text{m}$ 过滤。

上述问题均为申报资料药学研究相关数据错误较多,且相关单位对申报资料数据复核不到位,致使申报资料与现场文件或记录中的数据存在差异。鉴于核查报告显示更正后的数据结果对原试验结论未产生影响,并且不涉及真实性问题,经评估可能提高合规因素风险等级。

### 3.3 核查发现多方面且数量较多的不规范问题的情形

某研制单位在质量管理、质量控制、技术转移、稳定性研究、数据可靠性等多方面存在缺陷问题较多,且包含偏差/实验室结果超标(out of specification, OOS)调查不充分,变更控制管理不规范,物料/样品台账记录不完善不利于追溯等问题,考虑到缺陷问题数量较多并且涉及范围较广,表明相关单位的质量管理体系还不够健全,经综合评估也可能提高合规因素风险等级。

### 3.4 对研制单位进行合规审查的基本考虑

已启动注册核查的药品注册申请,在完成核查后再次对涉及的研制单位进行合规审查风险评估时有以下几点考虑:一是核查报告有明确结论为“核查不通过”的;二是核查报告显示存在数据可靠性问题或风险的;三是核查报告显示申报资料中研究数据存在较多不一致问题的;四是核查报告提示质量管理体系存在重大不合规问题或较多的不规范问题,且可能对评价药品的安全性、有效性、质量可控性产生影响的。如存在上述情形,则极大可能会提高相应研制单位的合规因素风险等级。这也意味着提高中高风险研制单位注册核查启动的概率和频率,而减少低风险研制单位的检查频率,进而保证注册核查工作的有效和高效开展<sup>[4]</sup>。

国家药品监督管理局于2020年7月发布了《药品记录与数据管理要求(试行)》<sup>[5]</sup>,要求从事药品研制、生产、经营、使用活动应当遵守相应法律法规、规章、标准和规范,制定相应操作规程和管理制度,明确

记录与数据的管理要求,以保证向药品监督管理部门提供的记录与数据的真实、准确、完整和可追溯。国外相关指南要求药品全生命周期内各环节的数据均要符合“ALCOA+”原则,即可追溯性(attributable)、清晰(legible)、同步(contemporaneous)、原始性(original)、准确性(accurate)、完整性(complete)、一致性(consistent)、持久性(enduring)、可获得性(available)。药品研发工作随着研制阶段的不断推进,相关要求需逐渐向GXP靠拢,尤其是一些关键批次(如临床试验批、生物等效性试验批、稳定性研究批次、工艺验证批次等)的生产和检验,至工艺验证时必须严格遵循药品生产质量管理规范要求<sup>[6]</sup>。

## 4 讨论

药品研究开发过程是一个工艺和标准逐渐建立的探索性的过程,具有一定的灵活性。但合规是药品研制过程应遵守的基本要求,研制单位需要建立健全的研发质量体系,以最大限度地降低研发过程中可能存在的风险,确保研究过程的规范性以及数据可靠性。

研发生产主体的合规信息是研判药品注册核查风险等级的重要依据。监管机构需要全面掌握研发生产主体的合规信息,准确评估其合规风险,将有限的检查资源更加精准科学地匹配注册环节的风险,提升药品审评审批质量和效率,更好地顺应制药产业高质量发展<sup>[7]</sup>。

## 参考文献:

- [1] 国家市场监督管理总局. 药品注册管理办法[EB/OL]. 2020-03-30 [2023-10-20]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20200330180501220.html>.
- [2] 国家药品监督管理局药品审评中心. 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]. 2021-12-20 [2023-10-20]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/c1dd9f7df30d686a2adab91f7b34587e>.
- [3] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 关于发布《药品注册核查工作程序(试行)》等5个文件的通告(2021年第30号)[EB/OL]. 2021-12-20 [2023-10-20]. <https://www.cfdi.org.cn/resource/news/14200.html>.
- [4] 杨璐瑶, 杨悦. 美国FDA基于风险的药品检查计划的研究与借鉴[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(22): 2535-2540.
- [5] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布药品记录与数据管理要求(试行)的公告(2020年第74号)[EB/OL]. 2020-07-01 [2023-10-20]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhg-fxwj/20200701110301645.html>.
- [6] 颜若曦, 曹轶, 董江萍. 药品注册核查中对数据管理要求的研究[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(2): 160-164.
- [7] 李源, 何辉, 周刚, 等. 我国药品注册核查合规审查体系建设的工作实践及挑战[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(10): 1516-1520. (收稿日期 2024-01-09; 本文编辑 王超群)