

**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)**

国家药品监督管理局药品审评中心

2024年2月

目 录

| | |
|------------------------------|---|
| 一、概述..... | 1 |
| 二、术语及其定义 | 2 |
| 三、药品研制活动的合规管理要求..... | 3 |
| 四、药品注册申请合规信息的收集和提交 | 4 |
| (一) 合规信息的收集..... | 4 |
| (二) 合规信息的内容..... | 5 |
| (三) 合规信息的提交..... | 7 |
| 五、药品监管机构对合规信息的管理与审查 | 8 |
| (一) 合规信息的审查..... | 8 |
| (二) 研发生产主体合规管理信息库的建设运行..... | 8 |
| (三) 研发生产主体合规因素风险等级的动态管理..... | 9 |
| 六、参考文献..... | 9 |

一、概述

药品研制是药品监督管理的源头。药品研制活动的合规性直接影响药品的安全、有效、质量可控。药品注册研发生产主体（以下简称“研发生产主体”）的合规信息是研判药品研制活动合规风险的重要依据。药品监管机构需要基于监管科学的视角，全面掌握研发生产主体的合规信息，准确评估其合规风险，用有限的监管检查资源更加精准科学地把控注册环节的风险。2020年版《药品注册管理办法》正式确立了基于风险启动药品注册核查的制度模式，由国家药品监督管理局药品审评中心（以下简称“药审中心”）基于风险决定是否启动药品注册研制现场核查和生产现场核查。

本指导原则旨在引导和规范药品注册申请人（以下简称“申请人”）及其他研发生产主体配合做好合规信息的管理与审查工作，形成合规信息管理与审查的长效机制，从而加强药品研制、注册环节的风险研判与防控，更好地顺应药品审评审批制度改革和产业形势发展的形势。

本指导原则仅代表药品监管机构当前的观点和认识，不具有强制性的法律约束力。随着监管工作和认识的深入，本指导原则中的相关内容将适时予以修订完善。

二、术语及其定义

本指导原则所称药品注册研发生产主体，是指参与拟注册产品的药学研制、药物临床试验、药理毒理学研究以及药品生产制造等药品研制环节的相关单位，包括药品注册申请人和受托研发生产单位。

本指导原则所称合规，是指研发生产主体的药品研制活动符合法律法规、监管规定、相关规章制度、行业准则，以及研发生产主体自身的章程或标准操作规程等要求。

本指导原则所称合规风险，是指药品研制过程中因违规行为导致药品研制数据的可靠性、药品质量和疗效、药品安全性、受试者安全和权益及其他可能方面受到不利影响的风险。

本指导原则所称药品注册研发生产主体合规信息（以下简称“合规信息”），是指能够直接或间接反映其在拟注册产品的研制过程中合规性的信息。研发生产主体合规信息，包括但不限于：（1）研发生产主体的基本信息和资质证明信息；（2）在拟注册产品研制过程中承担的主要职责；（3）既往接受国内外药品监管机构注册核查和监督检查的情况；（4）对既往注册核查、监督检查发现问题的整改情况；（5）研发生产主体的质量管理体系建设运行情况等。

三、药品研制活动的合规管理要求

合规是药品研制活动应遵守的基本要求，研发生产主体应严格落实自身主体责任，保证药品研制活动依法依规开展。研发生产主体要以有效防控合规风险为目的，以提升药品研制依法合规水平为导向，建立健全合规制度、完善管理机制、培育合规文化，将合规管理的理念贯穿药品研制活动全过程，将合规要求嵌入到药品研制各领域、各环节，通过提升合规水平促进自身可持续发展。

申请人在选择药品研发生产主体进行产品研制时，要结合产品特性，建立研发生产主体的选择和评估标准，对研发生产主体的软硬件条件、合规情况等进行评估。申请人应重视研发生产主体的合规情况，优先选择合规情况好、管理体系完善者进行产品研制。

研发生产主体要充分掌握研制活动的合规要求，事先全面识别评估合规风险，进行预警预防；事中紧密监控、定期检视研制活动的合规性；事后对出现的合规问题深入查找原因，及时整改纠正。倡导研发生产主体建立自身合规信息库，合规信息库应包含研制活动合规风险的评估情况，并根据后续发现合规问题的情况对风险数据进行更新。合规信息库有利于研发生产主体随时查看自身合规风险分布情况，为后续风险应对提供决策依据。

鼓励有条件的研发生产主体结合自身业务特点、合规风险管理重点、人力资源等因素，建立研制相关的专项合规管理体系。合规管理体系与质量管理体系、风险管理体系等，本质都是为保证药品研制质量、降低合规风险而建立的管理措施。研发生产主体可根据自身情况，将合规管理与其他管理工作系统整合为一个有机整体，以强化药品研制活动的过程管控。

四、药品注册申请合规信息的收集和提交

本章节旨在对药品注册环节合规信息的收集和提交作出总体要求。

（一）合规信息的收集

申请人对研发生产主体合规信息的收集与掌握，有助于其遴选合规情况良好者开展药品研制活动、强化药品研制活动的合规风险防控。申请人收集并提交的合规信息是药审中心整合合规信息的来源之一，为药品注册监管提供参考依据。在递交注册申请前，申请人应与研发生产主体充分协商沟通以向其获取监管机构要求提交的合规信息。研发生产主体在保密允许的情况下向申请人提供相关信息，并保证所提供信息的真实性、完整性、准确性。申请人有责任保证所收集信息的保密性，仅用于向监管机构的提交用途。

（二）合规信息的内容

现阶段需申请人提交的合规信息内容已包含在《M4：模块一行政文件和药品信息》1.3.6 检查相关信息或相关检查用信息表中，申请人按填表要求提交相关信息，后续如有变化以最新要求为准。研发生产主体和申请人如能提供更为丰富的合规信息，将有助于监管机构更加科学地研判药品研制和注册风险。以下是药审中心基于风险启动注册核查时所关注合规信息的一些举例：

1. 药学研制与生产相关合规信息

1.1 药学研制情况基本信息：研究项目名称、研究单位名称、研究地址、研究起止日期、研究负责人、体系认证情况。

1.2 药品生产情况基本信息：生产单位名称、生产地址、样品生产车间或生产线名称。

1.3 药学生产单位五年内接受省级（包括省局委托）及以上药品 GMP 符合性检查、注册核查、药品监管发达国家或地区（如美国、欧盟、日本）监管机构检查情况：开展检查的监管机构名称、检查时间、检查类型（注册核查或 GMP 符合性检查等）、被检查品种、检查结果概况（含缺陷分类及数量）、同一生产场地/生产线最新一次整改概况。

1.4 该品种临床试验用药品符合 GMP 要求的证明或承诺声明或监督检查情况。

2. 药物临床试验相关合规信息

2.1 临床试验基本信息: 试验名称 (重点关注在中国境内开展的临床试验和支持注册的关键境外试验, 下同)、试验批件号或备案号、药物临床试验登记与信息公示平台登记号。

2.2 临床试验机构及研究者基本信息: 机构名称、机构备案地址、实际研究地址、主要研究者、承担研究项目的专业/科室。

2.3 生物样本分析检测机构(含中心实验室)基本信息: 机构名称、机构地址、实际研究地址、项目负责人、项目承担部门、承担的分析检测项目。

2.4 临床试验机构和生物样本分析检测机构在试验开展期间或三年内接受我国和药品监管发达国家或地区(如美国、欧盟、日本)监管机构合规检查情况: 项目承担专业/部门是否接受过注册核查和监督检查(不限于本项临床试验)、开展检查的监管机构名称、检查时间、检查类型(注册核查或监督检查等)、检查结果概况、整改概况。

2.5 合同研究组织(contract research organization, CRO)、独立评审委员会(independent review committee, IRC)、数据管理和统计分析单位、承担部分研究者职责的合同研究组织(如临床试验现场管理组织)等临床研发相关机构的基本信息: 单位名称、单位地址、项目负责人。

3. 药理毒理学研究相关合规信息: 研究项目名称、研究

单位名称、单位地址、实际研究地址、研究负责人、研究承担部门、研究开展期间的药物非临床研究质量管理规范批准证明或检查报告等认证情况。

（三）合规信息的提交

对于药品上市许可申请、药品生产过程中处方工艺或生产批量发生重大变更或者新增临床试验数据的补充申请、仿制药质量和疗效一致性评价申请等可能涉及注册核查的注册申请，申请人均应在递交注册申请前完成研发生产主体合规信息的收集整理，并通过检查用信息表在申报资料中提交。申请人应保证提交信息与其获得的研发生产主体所提供信息的一致性。

随着信息化工作的推进，药审中心将探索建立面向申请人的合规管理信息系统，指导申请人通过信息系统填报申报品种相关的合规信息。通过电子化的方式促进合规信息填报的格式和内容进一步统一规范，以利于信息归集、关联分析、深化应用。填报完成的合规信息在同一申请人后续其他品种申报时可直接调取并予以更新，避免重复填报。后续药审中心将结合工作实际，探索开发面向申请人以外的其他研发生产主体的合规信息填报通道，并适时考虑对外公开相关合规信息。

五、药品监管机构对合规信息的管理与审查

药审中心负责梳理整合不同渠道来源的合规信息，对相关信息进行管理与审查，建立健全研发生产主体合规信息管理体系，以满足基于风险的核查启动工作需要。药审中心有责任保证申请人所提交合规信息的保密性。

（一）合规信息的审查

药审中心对申请人提交的合规信息进行审查。如审查认为所提交的合规信息缺少必要内容的，药审中心可要求申请人补充完善相关信息。合规信息的审查与品种受理后的核查启动合规风险评估同步进行。

（二）研发生产主体合规管理信息库的建设运行

药审中心建设研发生产主体合规管理信息库（以下简称“合规管理信息库”），将不同渠道来源的合规信息梳理、整合、录入该信息库，运用信息化手段促进合规信息管理工作规范化、标准化。

合规管理信息库的信息来源，包括但不限于：（1）研发生产主体接受注册核查、监督检查、有因检查的检查报告；（2）国内外药品监管机构发布的通告和公告；（3）国内外药品监管机构发出的警告信、告诫信、整改情况报告；（4）由申请人和其他研发生产主体提供的合规信息；（5）国内外药

品监管合规相关数据库；（6）与其他监管机构间互联互通、共享共用的合规信息；（7）可能影响合规风险研判的其他信息。

药审中心建立合规管理信息库的运行使用制度，对信息库的内容及时更新、定期梳理，对错误、遗漏信息及时纠正补充，做实合规信息常态化动态管理，实现合规信息从核查启动风险评估到发起核查再到核查报告返回的全流程闭环管理和快捷查询。对于新发现的合规风险指标，视核查启动风险评估工作需要纳入合规管理信息库。

（三）研发生产主体合规因素风险等级的动态管理

药审中心将合规信息的整合录入工作嵌入研发生产主体合规风险评估的常规工作流程，以实现合规信息管理工作与核查启动合规风险评估工作的有机融合。当收集到新的合规信息时，需及时重新评估研发生产主体的合规因素风险等级。按规定需调整风险等级的，及时予以调整，确保合规风险研判的准确性和时效性，为基于风险的核查启动工作提质增效。

六、参考文献

- [1] 国家市场监督管理总局.《药品注册管理办法》.2020.
- [2] 国家药品监督管理局药品审评中心.《药品注册核查检验

启动工作程序（试行）》. 2021.

[3] 国家药品监督管理局药品审评中心.《关于发布《M4 模块一行政文件和药品信息》的通告》. 2020.

[4] 国家药品监督管理局药品审评中心.《关于提交药品注册检查检验用申报资料光盘的通知》和常见问题及解答. 2019.

[5] FDA. MAPP 5014.1 Rev.1. Understanding CDER’s Risk-Based Site Selection Model. 2023.

[6] FDA. Compliance Dashboards. Inspections.

[7] EMA. Guidance for applicants/MAHs involved in GMP, GCP and GVP inspections coordinated by EMA. 2021.

[8] EMA. Points to consider for assessors, inspectors and EMA inspection coordinators on the identification of triggers for the selection of applications for “routine” and/or “for cause” inspections, their investigation and scope of such inspections. 2013.

[9] EMA. Pre-authorisation guidance. Inspections. Information required for identification of a need for pre-authorisation GCP inspections. 2022.

[10] MHRA. Good Manufacturing Practice Pre-inspection Compliance Report and Interim Compliance Report Guidelines For Completion and Submission. 2018.