

# 国家药监局核查中心

## 2022 年度药品检查核查工作报告

国家药品监督管理局食品药品审核查验中心（以下简称核查中心）以习近平新时代中国特色社会主义思想为指导，深入贯彻习近平总书记重要指示批示精神和党的十九大、二十大精神，以“四个最严”为根本导向，在国家药监局党组的领导下，守底线保安全、追高线促发展，全力保障新冠病毒疫苗和新冠治疗药物核查，统筹推进疫情防控和各类药品检查核查工作，提高药品检查核查工作效率和质量。

### 第一部分 2022 年度药品检查核查开展情况<sup>1</sup>

2022 年，核查中心共完成各类药品检查核查任务 1575 个。其中，药品注册核查类任务 1377 个（按品种计，下同），药品监督检查类任务 138 个，药品境外检查及观察检查类任务 23 个，药物非临床研究质量管理规范（GLP）认证检查任务 37 个。

### 第一章 药品注册核查类

2022 年，核查中心组织完成药品注册核查类任务 1377 个，包括药品注册药理毒理学研究现场核查任务 1 个、药品注册药物临床试验现场核查任务 341 个、药品注册药学研制

---

任务接收量以核查中心于 2022 年创建核查任务量计算，不包括上一年度结转至本年度任务；  
任务完成量以核查中心于 2022 年完成核查任务量计算。

/生产现场核查任务 884 个、仿制药质量和疗效一致性评价研制/生产现场核查任务 82 个、仿制药质量和疗效一致性评价临床试验数据核查任务 38 个、药品注册有因检查任务 31 个。

## **一、药品注册药理毒理学研究现场核查**

2022 年，核查中心共接收并完成药品注册药理毒理学研究现场核查任务 1 个。

发现的问题主要包括：受试物低剂量组实验动物补充情况及动物攻毒时间偏离计划情况未在申报资料中体现。

## **二、药品注册药物临床试验现场核查**

2022 年，核查中心共完成药品注册药物临床试验现场核查任务 341 个，发现的问题均已按照《药品注册核查工作程序（试行）》告知省局，由省局依职责对整改情况进行审核确认，必要时进行跟踪检查。对影响受试者安全、权益或临床试验数据质量管理体系方面的问题，省局将整改情况审核确认结果以及处理情况报告核查中心。对整改不到位、需国家药监局采取进一步措施的，核查中心提出处理建议报国家药监局。

### **（一）新药**

2022 年，核查中心接收新药药品注册药物临床试验现场核查任务 244 个，已完成 215 个。被核查机构 483 家次，其中药物临床试验机构 423 家次、中心实验室和生物样本分析机构 60 家次，派出检查员 1685 人次。

2 个任务不通过，60 个任务存在主要缺陷，21 个任务涉

及的 23 家次被核查机构因存在影响数据质量或受试者安全的风险被要求整改，其中临床试验机构 22 家次、中心实验室 1 家次，整改结果录入药物临床试验机构备案管理信息平台。

发现的问题主要涉及源数据记录的完整性和准确性、安全性事件记录、方案依从性、用药记录和执行、伦理委员会运行管理等方面。

## （二）仿制药

2022 年，核查中心接收仿制药药品注册药物临床试验现场核查任务 156 个，已完成 126 个。被核查药物临床试验机构和生物样本分析机构 255 家次，派出检查员 851 人次。

34 个任务存在重点关注问题，提请药审中心结合品种的具体审评情况判断对试验结果的影响。15 个任务涉及的 6 家药物临床试验机构和 3 家生物样本分析机构因存在影响数据质量或受试者安全的风险被要求整改，整改结果录入药物临床试验机构备案管理信息平台。

发现的问题主要涉及临床试验数据记录和报告、安全性信息处理与报告、受试者筛选入组及方案执行、方法学验证的实施、试验样品分析测试的实施、对照标准物质管理等方面。

## 三、药品注册药学研制/生产现场核查

2022 年，核查中心共完成药品注册药学研制/生产现场

核查任务 884 个，发现的问题均已按照《药品注册核查工作程序（试行）》告知省局，由省局依职责对整改情况进行审核确认，必要时进行跟踪检查。

### （一）中药

2022 年，核查中心接收中药药品注册药学研制/生产现场核查任务 19 个，已完成 15 个。被核查企业 14 家次，派出检查员 55 人次。

研制现场核查发现的问题主要包括：原始记录不规范、不完善；委托协议执行不到位。

生产现场核查发现的问题主要包括：文件和记录不规范、不完善，书写错误较多；实验室检验操作不规范，未按相关文件或《中国药典》规定进行操作；设备管理不规范。

### （二）化药

2022 年，核查中心接收化药药品注册药学研制/生产现场核查任务 706 个，其中药品注册药学研制/生产现场核查任务 705 个，仿制药注射剂生产现场核查任务 1 个，已完成 779 个，其中药品注册药学研制/生产现场核查任务 583 个，化学仿制药注射剂注册现场核查任务 2 个。被核查企业 564 家次，派出检查员 2538 人次。

2 个任务不通过，不通过的原因主要包括：工艺验证无法证明能按照申报的上市商业化生产条件实现持续稳定生产；个别关键数据存在严重的数据可靠性问题，关键研究活

动、数据缺少原始记录导致无法溯源。涉及的被核查单位已列为高风险企业。

其他任务中发现的问题主要包括：工艺验证难以有效支持关键工艺参数，动态批的关键工艺参数超出注册申报的工艺参数控制范围；与申报资料不一致，主要为申报资料自身前后不一致、申报资料与原始记录不一致等。

### （三）生物制品

2022 年，核查中心接收生物制品药品注册药学研制/生产现场核查任务 121 个，已完成 90 个。被核查企业 98 家次，派出检查员 462 人次。

研制现场核查发现的问题主要包括：稳定性研究部分项目检测数据与实际开展的稳定性考察情况存在差异；未开展部分中间产品储存时限的稳定性考察研究；相容性研究或包装系统密封性试验未按方案执行；工艺研究记录信息不完整，可追溯性不强等方面。

生产现场核查发现的问题，除常规 GMP 问题外，常见注册相关问题为企业提交的制检规程内容不完善，包括：制检规程中部分工艺或参数范围描述不准确或有遗漏；原辅包、关键设备、关键检测方法和批量等信息错误，与实际情况存在差异。

## 四、仿制药质量和疗效一致性评价研制/生产现场核查

2022 年，核查中心接收仿制药质量和疗效一致性评价研

制/生产现场核查任务 89 个，已完成 82 个，其中完成现场核查报告 43 个，因各种原因终止核查任务 39 个。被核查企业 43 家次，派出检查员 194 人次。

发现的问题主要包括：无菌污染控制方面存在多项问题，表明企业无菌保证系统不完善；未建立数据审核相关管理文件，且无数据审核记录；关键设备未进行确认等。此外，还发现申报资料与原始记录不一致、稳定性研究试验考察不规范、参比制剂的管理不完善等问题。

## **五、仿制药质量和疗效一致性评价临床试验数据核查**

2022 年，核查中心接收仿制药质量和疗效一致性评价临床试验数据核查任务 35 个，已完成 38 个。被核查药物临床试验机构和生物样本分析机构 74 家次，派出检查员 248 人次。

12 个任务存在重点关注问题，提请药审中心结合品种的具体审评情况判断对试验结果的影响；3 个任务涉及的 2 家药物临床试验机构和 1 家生物样本分析机构因存在影响试验数据质量或受试者安全的风险被要求整改，整改结果录入药物临床试验机构备案管理信息平台。

发现的主要问题基本与仿制药药品注册药物临床试验现场核查一致。

## **六、药品注册有因检查**

2022 年，核查中心接收药品注册有因检查任务 32 个，

已完成 31 个。被核查单位 31 家次，派出检查员 113 人次。

1 个任务发现严重问题，主要包括：申请人未能提供原始研究及检验记录、关键仪器使用记录等纸质记录；未能提供研究过程中原始电子数据；申报资料中数据及图谱均无法溯源。

## **第二章 药品监督检查类**

2022 年，核查中心组织完成药品监督检查类任务 138 个，包括疫苗巡查任务 45 个、血液制品巡查任务 28 个、特殊药品检查任务 7 个、中药督查检查任务 23 个、化学药品督查检查任务 4 个、上市后药品有因检查任务 31 个（中药及生物制品有因检查任务 19 个）。

### **一、疫苗巡查**

按照国家药监局巡查工作要求，核查中心对在产的疫苗生产企业（包括委托原液生产企业）进行全覆盖巡查，全年对 44 家企业执行巡查，被巡查单位 45 家次，派出检查员 259 人次。

发现的问题主要涉及数据可靠性、无菌保证、确认与验证、污染控制、偏差与变更管理、文件和记录管理、质量控制等方面。

### **二、血液制品巡查**

按照国家药监局巡查工作要求，对在产的血液制品生产企业进行全覆盖巡查，全年对 27 家企业执行巡查，被巡查

单位 28 家次，派出检查员 156 人次。

发现的问题主要涉及无菌保证、变更管理、偏差管理、确认与验证、血浆管理、文件和记录管理、生产管理、质量控制等方面。

### **三、特殊药品检查**

2022 年，核查中心接收特殊药品检查任务 12 个，已完成 7 个。依据《药品管理法》《麻醉药品和精神药品管理条例》《药品生产质量管理规范》及其附录、《麻醉药品和精神药品生产管理办法（试行）》等规定，对特殊药品生产企业的生产质量管理以及特殊药品安全管理体系进行了检查。被检查单位 7 家次，派出检查员 22 人次。

发现的问题主要包括：特药法规培训不足；未落实“双人双锁”管理制度；库房存在安全隐患；关键生产区域监控管理存在不足等方面。

### **四、中药督查检查**

2022 年，核查中心完成中药生产企业督查检查任务 22 个。被检查单位 23 家次，派出检查员 69 人次。

2 个任务检查结论为不符合要求，原因主要为：检验套用图谱的数据可靠性问题、企业管理和操作人员不能满足生产和质量控制需求、企业不能提供批生产检验记录等。

其他任务中发现的问题主要涉及文件和记录管理、偏差管理、物料管理、质量控制、生产管理等方面。

## 五、化学药品督查检查

2022 年，核查中心完成 4 家化学药品生产企业的督查检查，均为集采中选品种生产企业。被检查单位 4 家次，派出检查员 11 人次。

发现的问题主要涉及变更管理、确认与验证、文件和记录管理、污染与交叉污染控制等方面。

## 六、上市后药品有因检查

2022 年，核查中心接收并完成上市后药品有因检查任务 31 个。被检查单位 31 家次，派出检查员 204 人次。

1 个任务发现严重问题，主要为：提取物未按法定标准储存和制剂生产重新加工等问题。

其他任务中发现的问题主要涉及无菌保证能力、数据可靠性管理、确认与验证、污染及交叉污染、文件和记录管理及质量控制等方面。

## 第三章 药品境外检查及观察检查类

2022 年，核查中心组织完成药品境外检查类任务 23 个，包括药品境外远程非现场检查任务 11 个，药品观察检查 12 个。

### 一、药品境外远程非现场检查

按照国家药监局境外检查工作安排，核查中心继续探索药品境外远程非现场检查，检查地点涉及墨西哥、加拿大、巴基斯坦、菲律宾、哥伦比亚、巴西、印度尼西亚、印度、

比利时、希腊、意大利、美国、波兰、荷兰、中国香港等国家或地区，完成药品境外远程非现场检查任务 11 个。

对于已完成的远程检查任务，3 个结论为不符合要求，相关品种已在国家药监局官方网站发布暂停进口相关公告，有效地控制了风险。发现的所有问题均按程序通过境外代理机构告知上市许可持有人，要求其落实整改相关要求。

结论为不符合要求的，发现的严重问题主要包括：企业未建立质量控制实验室且无法提供受托检验机构能够合法承担药品检验的资质文件以及具备相应检验项目检验能力的证明文件，不能提供对分析方法进行方法学确认的文件等，企业难以对物料和成品检验进行有效控制；部分批次放行至中国市场产品有效期标识与获批有效期不一致；企业对产品微生物污染风险管理不足等。

其他任务中发现的问题主要涉及质量控制、文件和记录管理、确认与验证、委托生产与委托检验等方面。

此外，还发现部分境外药品上市许可持有人在签订质量协议、履行产品上市放行方面与我国要求不一致；投诉/偏差/OOS 调查不充分、采取的纠正与预防措施不足；部分项目未按照《中国药典》标准进行检测等问题。

## **二、药品观察检查**

2022 年，核查中心组织完成境外观察检查 12 个（其中远程检查 4 个），被检查企业 12 家次，涉及 18 个品种，包

括 2 个原料药、6 个口服固体制剂、8 个注射剂、1 个口服溶液剂、1 个植入剂。国际检查机构主要包括美国食品药品监督管理局（FDA）、世界卫生组织（WHO）、俄罗斯联邦药物与规范研究院、波兰药品检查局等。

FDA、WHO 的检查均采用现场检查的方式。2022 年，FDA 开展检查 3 次，发现的问题主要包括：偏差调查不充分及采取纠正和预防措施不足；未按照文件规定进行设备确认/验证。WHO 开展检查 5 次，发现的问题主要包括：污染控制策略不足；偏差、纠正和预防措施有效性不足；生产过程控制和公用系统管理不足；确认与验证内容不完整；数据可靠性管理不规范等。

俄罗斯联邦药物与规范研究院、波兰药品检查局的检查均采用远程资料审核的检查方式。2022 年，俄罗斯联邦药物与规范研究院开展检查 1 次，未发现问题项。波兰药品检查局开展检查 3 次，发现的问题主要包括：偏差调查不充分；取样代表性不足；防止交叉污染的控制措施不足；生产操作不规范等。

## 第四章 GLP 认证检查

2022 年，核查中心接收 GLP 认证检查任务 50 个，完成 37 个。对 21 家药物非临床安全性评价研究机构开展了 29 家次现场检查，派出检查员 156 人次。

8 个 GLP 认证申请审核结论为“建议整改”，7 家申请机

构共有 10 个申请试验项目审核结论为“建议不予通过”。

发现问题主要涉及：

1. 组织机构和人员方面：人员职责分工不明确；质量保证人员履职能力不足；人员资质培训不符合要求。
2. 设施方面：设施监控报警措施不完善；动物房布局不合理；阳性药品管理不完善；饲料/垫料存放室、标本暂存间等部分房间未采取环境监测措施。
3. 仪器设备和实验材料方面：部分仪器未定期进行检定、校准或性能验证，性能验证范围未覆盖实际使用范围；溶媒、危化试剂及暂存的受试物制剂等未建立管理台账；配制后的受试物制剂、体外实验材料等未进行受控管理。
4. 标准操作规程（SOP）方面：部分操作和工作未制定相应的 SOP 管理制度；SOP 内容不完整。
5. 研究工作实施方面：原始记录不完整；试验方案及总结报告内容不完善；试验方案和 SOP 偏离情况未进行记录、报告及评估。
6. 计算机化系统方面：计算机化系统使用和管理的权限分配不完善。
7. 同行评议管理方面。

## 第二部分 检查相关技术研究工作

2022 年，核查中心积极推进制度建设。一是起草并发布《细胞治疗产品生产质量管理指南（试行）》《疫苗检查手册》。

参与起草并发布《药品生产质量管理规范（2010年修订）：临床试验用药品附录（试行）》《疫苗生产检验电子化记录技术指南》《中药材生产质量管理规范》。起草并完成《血液制品生产现场检查指南》《抗体药品现场检查指南》《药品共线生产质量管理指南》《吸入剂检查指南》。二是参与起草和修订《药包材生产质量管理规范》《药品清洁验证检查指南》《药品工艺验证检查指南》《药品 GMP 指南》。三是紧跟国际药品监管最新发展动态，传递国际最新监管政策与活动信息，完成 4 期《国际药品检查动态研究》的编辑、发行工作，共编译转载国外监管机构的年度报告和战略规划等 69 篇。

### 第三部分 检查员队伍建设

2022 年，核查中心持续推进职业化专业化检查员队伍建设。一是完善检查员管理的制度体系。配合国家药监局制定并印发《国家药监局职业化专业化药品检查员调派使用管理办法》《国家药监局职业化专业化药品检查员信息管理办法》。结合中心实际，制修订《国家级药品检查员考核评价管理办法》《国家级检查员管理操作规程》。二是组织实施药品检查先锋百人计划。遴选出一批具有较高思想政治素质、较强影响力的资深检查员，协助提升省级检查机构及检查员的检查能力。三是不断充实国家级检查员队伍。新聘任国家级药物临床检查员 78 人、药品生产检查员 75 人，重新聘任国家级药品生产检查员 809 人、医疗器械检查员 124 人。四是强化

检查员培训。采取集中培训、专题辅导、现场实训等相结合的方式，科学有效提高各层级检查员能力。

## **第四部分 国际检查交流情况**

### **一、申请加入国际药品认证合作组织（PIC/S）工作**

2022 年，核查中心积极派员参加 PIC/S 专家开展的线上交流会，了解 78 个评估指标内容，并根据指标要求评估我国申请加入 PIC/S 的差距及后续需要加强的工作。同时，根据加入 PIC/S 的工作要求，对标国际标准，完成我国 GMP 及附录中译英、PIC/S GMP 及相关附录英译中工作。

### **二、国际组织及外方监管机构沟通交流**

2022 年，核查中心积极推进与国际组织及外方监管机构沟通交流。一是持续与俄罗斯联邦药物与规范研究院沟通协调，推进双方合作协议签署工作。二是在国家药监局与 FDA 合作框架下，与 FDA 积极商讨在药品及医疗器械方面的合作。三是了解最新国际药品监管动态，增进国际交流与合作。派出核查中心 WHO 联合检查员参与 WHO 检查组对我国 4 家疫苗生产企业的检查，派员参加 WHO、PIC/S、人用药品技术要求国际协调理事会、中欧原料药工作组、国际药品监管机构联盟、日本药品医疗器械管理局组织的相关会议 10 余次。

### **三、疫苗国家监管体系（NRA）评估**

2022 年，按照 WHO 和国家药监局的评估工作安排，核

查中心保障 NRA 评估中监督检查-临床机构管理（RI-GCP）和监督检查-生产管理（RI-GMP）板块顺利通过。对申请世卫组织紧急使用和预认证的 4 家疫苗生产企业开展重点巡查，指导省局和企业落实整改措施，为中国疫苗监管体系最终通过世卫组织评估提供有力支持。