新形势下长期未生产药品恢复生产的风险分析与监管考量

Risk Analysis and Regulatory Considerations on Resuming Production of Long-term Unproduced Drugs under the New Situation

葛渊源，朱　娟*，张景辰

（上海药品审评核查中心，上海 201203）

GE Yuanyuan, ZHU Juan*, ZHANG Jingchen

(*Shanghai Center for Drug Evaluation and Inspection, Shanghai 201203*)

摘要：近年来，药品审评审批制度改革持续推进，相关法律法规相继落地实施，对药品上市许可持有人、药品生产企业提出了新的要求。长期未生产药品恢复生产虽然不是针对生产企业的新要求，但存在法规要求有空白、监管执行有难度、各省执行尺度和要求不一等问题，相关文献报道也甚少，容易被忽视；而其在产品工艺、人员培训、物料管理、设施设备变更、质量体系等方面存在特定风险，需要引起监管部门及行业关注。本研究结合上海市近 3 年药品恢复生产情况及检查缺陷进行恢复生产的风险分析，探讨恢复生产申报资料要求，分析目前存在的问题，提出新形势下恢复生产的监管建议，为药品上市后监管提供参考。

关键词：长期未生产药品；恢复生产；风险分析；监管考量

中图分类号：R95　　**文献标志码**：C　　**文章编号**：1001-8255(2022)01-0134-06

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.01.016

近年来，药品审评审批制度改革持续推进，新修订了《药品管理法》《药品注册管理办法》《药品生产监督管理办法》[1—3]；特别是药品上市许可持有人（Marketing Authorization Holder，MAH）制度、原辅包关联审批制度、仿制药质量与疗效一致性评价制度、药物警戒制度的落地实施，对 MAH 和药品生产企业都提出了新的要求。

长期未生产药品品种，通常是指在一个再注册周期（5 年）中未进行生产的药品品种。就上海市而言，药品有效批准文号约 4 600 个，其中长期未生产品种有 2 600 多个，占总文号数的 55%～60%。因市场需求变化、生产转移或其他原因，如新型冠状病毒肺炎（corona virus disease 2019，COVID-19）疫情的突然暴发，部分长期未生产的药品品种（如磷酸氯喹片等老药）需要恢复生产。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）（以下简称“再注册审查通知”）要求，已批准再注册但长期未生产的药品品种，要根据再注册批件的要求，必须在恢复生产前开展相关生产现场检查及样品检验工作。

新修订的《药品注册管理办法》《药品生产监督管理办法》未明确药品恢复生产的要求，目前也无专门针对恢复生产药品申报资料的要求，业内关于药品恢复生产的相关文献报道也非常少。执行层面上，各省级药品监管机构设置各有不同，目前普遍存在申报资料要求不一、检查流程与检查尺度不一的情况[4]。因此，新形势下，长期未生产药品需要恢复生产，但法规要求有空白、监管执行有难度，亟须完善实施细则。本研究以当下新形势为研究背景，结合我国医药产业的快速发展进程，探索研究了长期未生产药品恢复生产的监管策略，具有重要

收稿日期：2021-10-26

作者简介：葛渊源(1987—)，药品审评员、GMP检查员/执业药师，从事药品审评、核查及监管科学研究。

E-mail：geyuanyuan@smda.sh.cn

通信作者：朱　娟(1972—)，高级审评员，副主任药师/高级工程师，从事药品审评、核查和监管科学研究。

E-mail：zhujuan@smda.sh.cn

意义。

1 相关法规要求

根据“再注册审查通知”要求，对于已批准再注册但长期未生产的药品品种，根据再注册批件的要求，该类品种恢复生产前须开展相关生产现场检查及样品检验工作。

新修订《药品管理法》《药品注册管理办法》《药品生产监督管理办法》的落地实施对药品监管提出了新的要求，主要表现在以下几个方面：① MAH 制度全面实施，MAH 对药品研制、生产、经营、使用全过程中药品的安全性、有效性和质量可控性负责；② GMP 认证被取消，药品的监管从“符合药品 GMP”向“持续符合药品 GMP”转变[5]，长期停产企业或长期未生产品种恢复生产应符合现行 GMP 要求；③原辅包关联审评制度，取消辅料、包材的行政许可，实行原辅包的登记制度，要求生产企业包括长期停产企业恢复生产时应特别关注原辅包的登记状态；④药物警戒制度的实施，鼓励长期未生产品种提交定期安全性更新报告[6]，对药品批准证明文件（注册证书）有效期内持有人不能履行持续考察药品质量、疗效和不良反应责任的不予再注册。

2 上海市近年药品恢复生产情况

2.1 本市近 3 年药品恢复生产情况

据统计，截至 2021 年 9 月 30 日，上海的药品生产企业有 194 家，药品批准文号共计 4 591 个。其中长期不生产品种约 2 600 件，占 55%～60%。因厂房设施设备整体改造、市场需求恢复、临床急需短缺药品需求等原因，本市 2018 年至 2020 年药品恢复生产品种呈现稳中有升的态势，分别为 10、12 和 14 个。

2.2 检查主要缺陷分析

对本市 2018 年至 2020 年药品恢复生产现场核查中发现的问题进行汇总分析（表 1）。部分药品恢复生产现场核查中发现重大缺陷，导致检查结论为不通过。这些缺陷主要为内包材发生变更且未进行研究和申报；原料药来源不符合要求，亦未进行审计。主要缺陷表现为批生产记录内容不完整、不准确，现行工艺与原注册核准存在不一致，未充分开展相应的变更研究和评估；偏差调查不及时、不彻底，未进行根本原因分析；未按照检验操作规程检验或检验方法验证记录不完整，以及生产或检验电子管理系统中权限设置不合理、审计追踪未开启等。

上述缺陷一定程度上反映了长期未生产品种恢复生产的特点，部分老品种存在技术落后或无法满足现行的技术要求、药学研究不充分、现行工艺存在一定的变更且变更研究不充分、生产或检验电子管理系统不完善、生产人员对生产过程或清洁方法不熟练等问题。

3 恢复生产现场检查风险分析及检查关注点

高质量的药品监管必须建立在药品正常生产和正常销售使用的基础上。长期不生产品种在产品工艺、人员培训、物料管理、设施设备变更、质量体系等方面存在特定风险，且由于未上市，也无法实行质量评价及不良反应监测。因而，对于此类药品生产工艺可行性及产品质量可控性的监管具有一定

表 1 2018 年至 2020 年药品恢复生产现场检查中发现的主要缺陷

Tab.1 Main Deficiencies Found in Site Inspection of Resuming Production of Drugs from 2018 to 2020

核查要点	主要缺陷内容	占比/%
2.5 样品试制是否具有制备记录或原始批生产记录，样品制备记录项目及其内容应齐全，如试制时间、试制过程及相关关键工艺参数、中间体检验记录等	批生产记录不完整、记录不准确	15.3
4.1 是否制定样品生产工艺规程，工艺规程的内容与核定的处方、工艺以及批生产记录的内容是否一致	现行工艺与原注册核准存在不一致，未充分开展相应的变更研究和评估	13.8
3.7 质量研究各项目以及方法学考察内容是否完整，各检验项目中是否记录了所有的原始数据，数据格式是否与所用的仪器设备匹配，质量研究各项目（鉴别、检查、含量测定等）是否有实验记录、实验图谱及实验方法学考察内容	批检验记录不完整、未按相关要求进行检验	12.9
4.5.8 特殊问题的记录，包括对偏离生产工艺规程的详细说明，并经签字批准	偏差调查不及时、不彻底	10.1
其他：生产或检验电子管理系统	权限设置不合理、审计追踪未全面开启，未按相应的权限登录系统	7.2

困难。

对于 MAH，需要针对品种风险、工艺风险、厂房设施风险、质量体系风险等方面构建一套科学可行的风险管理评价体系来指导休眠品种的恢复生产，确保持续稳定生产出符合上市要求的药品；同时，也应从人员、设备、物料、工艺和质控各个方面保证恢复生产工作能被规范、科学、真实地完成。长期未生产品种恢复生产风险分析详见图 1。

3.1　机构和人员

在药品生产质量管理体系中，企业建立的药品生产和质量管理组织机构应该能够确保各级部门和人员正确履行职责，参与样品批量生产的各级人员，包括物料管理、样品生产、质量检验、质量保证等人员应进行过与该品种生产和质量控制有关的培训及药品 GMP 培训，并有培训记录[7]。

对于多年不生产品种的恢复生产，特别是涉及新增剂型，企业应确保人员培训的有效性，持续审查岗位职能和培训需求，确保员工理解并能贯彻执行相关 SOP 文件要求，从而有效避免后续生产过程中因培训不到位而发生的偏差、超标等情况。

企业对于人员的培训，不仅需要包括与该品种生产和质量控制有关的培训及药品 GMP 培训，同时应注重员工质量风险意识的培养，强化员工的执行水平，生产操作员工作为药品生产过程质量控制的主体，他们在生产过程中严格按经批准的生产工艺和标准操作规程进行生产是实现过程质量控制的保障。

3.2　厂房与设施、设备

企业生产厂房及其设施、生产设备、仓储条件等应满足样品批量生产要求，生产批量与其实际生产条件和能力应匹配。如不是专用生产线，应充分评估样品给原有产品安全生产带来的风险，并能有效防止交叉污染。

恢复生产时，应关注原有厂房与设施、设备是否作相应的变更，变更是否经批准并经验证。如为新建车间，批量生产前与产品生产相关的厂房与设施、关键设备是否经确认。确认或验证的范围和程度需要通过风险评估来确定，确认或验证工作的目的是证明药品生产操作的关键要素能够得到有效控制，以保证持续生产出满足上市要求的药品。

3.3　原辅料和包装材料

原辅包是药品不可分割的一部分，对保证药品

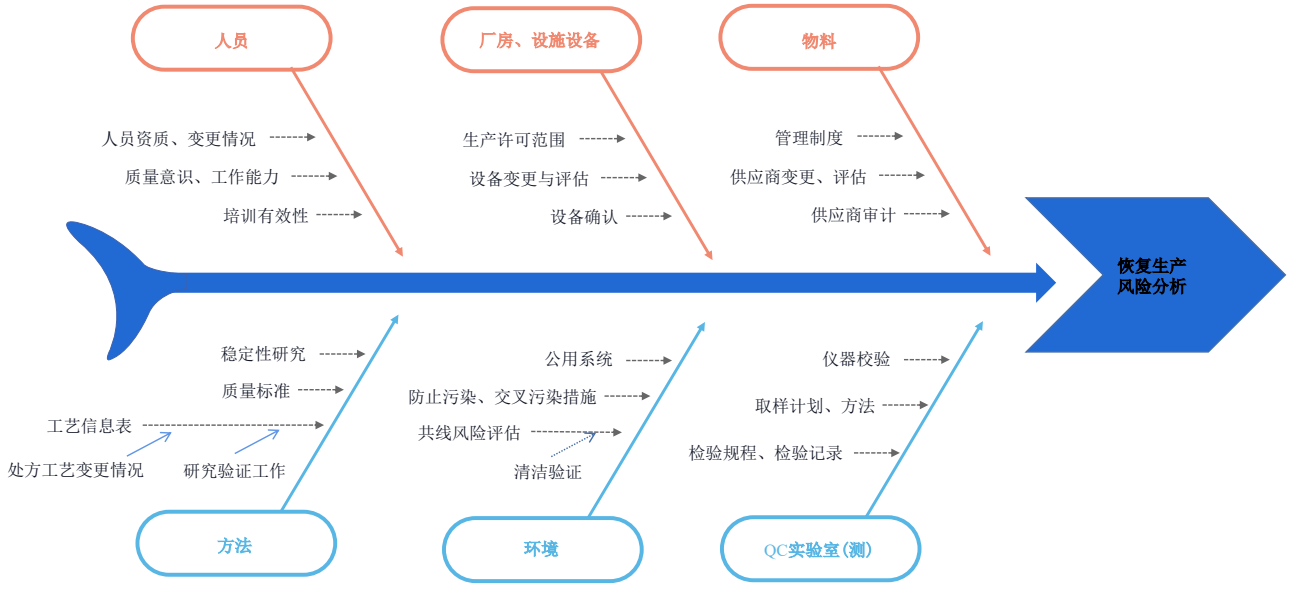


图 1　药品恢复生产风险分析图

Fig.1　Risk Analysis of Resuming Production of Drugs

质量和保障用药安全具有重要作用。企业应建立完善的物料管理制度，制定原辅料的采购、质量检验、库存管理以及物料发放等管理制度，物料管理应严格执行批准、检验、放行的标准流程，确保原辅料质量合格，从源头上控制产品的质量。

药品恢复生产使用的原辅料和包装材料的购入、贮存、发放、使用等应有清晰的出入库台账记录，应进行取样检验并符合质量标准要求。其中原料药来源应与原注册申报保持一致。物料采购应建立合格的供应商目录，物料到货的入库请验、放行和使用等规范。对关键原辅料、直接接触药品的包装材料的供货商进行审计并经质量管理部门批准。应进行严格的供货商审计批准。

3.4 样品批量生产过程

恢复生产药品的批量生产过程应与原注册申报的处方、工艺一致。工艺验证、验证数据应能支持批量生产的关键工艺参数。生产现场操作人员应遵照工艺规程操作，对药品生产过程实施有效的质量控制。清洁方法应经验证。按照《药品生产质量管理规范》的要求，最大限度地降低药品生产过程中污染、交叉污染以及混淆、差错等风险，确保持续稳定地生产出符合预定用途和注册要求的药品。

多年未生产品种，在恢复生产期间，为满足上市需求，会存在生产线改扩建、设备设施更新等情况，同时伴随着生产工艺的变更。企业应进行充分的研究验证，按照重大变更申报国家局补充申请、中等变更申报省局备案、微小变更年度报告的要求完成相关申报，使产品工艺改善有出路和空间，形成促进技术进步、提高产品质量的良性循环机制。

3.5 质量控制实验室

质量控制是各研究阶段用来确证所有相关研究是否符合质量要求而实施的技术和活动。企业应具备样品及相关原辅料检验所需的各种仪器设备、标准物质。检验仪器、设备应经检定合格。质量控制部门应具备与核定标准一致的质量标准、取样规程和记录、检验操作规程和记录等。

在恢复生产药品的质量控制过程中，取样人员需经授权，检验方法需经验证或确认，所有的检验标准都必须经过批准，检验记录应包含所依据的质量标准和检验操作规程，应执行完整规范的留样管理等。

4 恢复生产药品申报资料要求

目前，我国暂未出台对于恢复生产药品企业须提供的申报资料要求，各个省局的执行尺度和要求也不一。笔者结合上海市近年来的申报情况、最新法规要求及多年相关检查和审评经验，建议相关申报资料要求如下。

①提供文号持有人恢复生产申请、《药品注册生产现场检查申请表》。

②证明性文件：药品批准证明文件及药品监督管理部门批准变更的文件；《药品生产许可证》正副本复印件；营业执照复印件；GMP 符合性检查证明（如有）。

③生产工艺信息表，提供药品处方、详细生产工艺。需要提交该品种注册核准的处方工艺资料，若此次申报的处方、工艺、批量与原注册核准相关内容相比存在变更，须提供按照现行相关变更指导原则要求开展研究、验证、评估工作的证明性材料，必要时须进行相关补充申请或变更备案。

④质量和稳定性部分，提供质量标准变更情况，并建议恢复生产制备的验证批次样品与停产前产品进行质量和稳定性研究比较。

⑤原辅包来源。关于原辅包信息，应确认原辅包来源及质量标准与原注册核准相比是否发生变更，如变更则请确认是否符合国家局关于原辅包关联审评的相关要求等。

⑥主要生产设备变更情况。

⑦生产、质量管理人员变更情况。

⑧按 GMP 要求进行再确认、再验证的情况（应提供工艺验证方案）。

5 长期未生产药品恢复生产目前存在的问题及思考

5.1 关于长期未生产品种的变更研究

无变更前产品，无法对变更前后原料药 / 制剂进行质量和稳定性对比，如何进行备案？这种情况目前还较为普遍。目前的监管建议：指导原则中规定进行质量和稳定性对比的主要目的是评价变更前

后产品的质量和稳定性是否具有一致性。一般应采用产品，对变更前后原料药 / 制剂进行对比研究；若因各种原因无法提供变更前产品，也可采用变更前产品的历史数据与变更后产品进行对比研究，但要求数据完整准确，且与变更后产品有可比性；若无变更前数据或数据不符合要求，首选采用参比制剂或原研品进行对比研究；若无参比制剂或原研品，也可与市售主流产品进行对比研究，但需提供充足的理由和依据；若无法开展对比研究，则应参考对新产品的要求进行研究申报[8]。

5.2 关于原料药恢复生产

一直以来，制剂的认证或 GMP 符合性检查以剂型或生产线为单位，而原料药则以品种为单位进行认证，对于长期不生产的原料药，既要关注该企业生产许可证上是否有相应的生产范围，GMP 证书是否在有效期内或是否有 GMP 符合性检查证明，还要关注品种本身处方工艺信息与核准的一致性。

目前，长期未生产的原料药恢复生产，一般需要三重检查：一是生产许可检查，一般为静态，确认企业具备相应的生产场地、设施设备等，以取得相应生产许可；二是 GMP 符合性检查，一般为动态，确认生产过程符合现行 GMP 要求；三是恢复生产检查，一般为动态，确认产品处方工艺与核准的一致性，抽样检验确定药品符合相应的质量标准。其中许可类检查、GMP 符合性检查由 GMP 部门主导负责，恢复生产现场检查由注册部门主导负责，目前流程较烦琐，交叉较多。

建议各省局根据风险评估结果，简化流程，如将恢复生产核查与 GMP 符合性检查合并，或将生产许可检查与 GMP 符合性检查合并进行，这样既节省监管资源，也可减轻企业负担，提高效率。

5.3 关于恢复生产中的抽样要求

对于恢复生产过程中的抽样是抽验证批还是动态批，抽几批，哪些批次是可以上市销售的，这些目前均没有文件明确规定。一般再注册批件会备注要求申请人恢复生产时提出生产现场检查申请，经现场检查和抽样检验合格后方可上市销售。如果有剂型范围，检查后续动态生产批次，抽取恢复生产首批样品；如果无剂型或药品范围，可同步 GMP 符合性检查并抽取动态生产批次。

根据生产监督管理办法第 16 条的规定，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，并报经所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门进行药品生产质量管理规范符合性检查，检查结果应当通知企业。检查结果符合规定，产品符合放行要求的可以上市销售。

监管建议：对于长期未生产药品的恢复生产，建议企业启动相关变更和评估流程，从处方工艺、质量标准、测试方法、设施设备、物料来源、人员培训等方面全面评估是否具备生产条件，处方工艺是否与原注册核准一致，是否有中等以上变更需要申报或备案。生产企业应基于风险评估的结果，决定抽样批次是否可以出厂放行，上市销售。

5.4 关于恢复生产与变更场地的程序

对于药品生产场地变更过程中涉及恢复生产事项的，监管建议如下：为简化流程，药品生产场地变更过程中涉及恢复生产事项的，持有人或药品生产企业可一并提出变更后生产场地的恢复生产事项申请，恢复生产事项的检查检验与生产场地变更同步实施。

5.5 推动注册、安监两线联动，促进全链条、全生命周期监管

目前，我国的药品监管体系由注册和安监两条线构成，注册条线主要负责审评审批，安监条线负责上市后监管，对应到省局部门分别是注册审评部门和 GMP 部门（各省局间部门设置略有不同）。而长期不生产品种恢复生产往往伴随着相应的变更评估和验证工作，需要注册审评部门评估相关变更评估是否充分，也需要 GMP 部门参与相关许可和 GMP 符合性检查，期间需要两部门及时协调沟通、信息共享，给实际监管带来不小困难[9]。

从本市的监管经验上看，上海药品审评核查中心正逐步推动注册和安监两线联动，从机构设置、审评员 / 检查员培养调派、信息化平台建设等方面探索审评与检查相融合，以促进药品全链条、全生

命周期的监管。

6 结语和展望

因市场需求的恢复、临床短缺药品需求等原因，长期未生产药品恢复生产审评已成为各省局的常态化工作，但目前国内对于恢复生产的检查要求、程序、申报资料要求均未统一，需要引起监管注意。本研究就新形势下长期未生产药品恢复生产进行风险分析，对恢复生产申报资料要求给出建议，探讨恢复生产过程中存在的问题，研究并提出新形势下药品恢复生产的监管策略，以提升对已上市药品的风险把控监管能力，从而确保申请人履行主体责任，更好地保障公众用药安全有效、质量可控，满足广大人民对美好生活的向往。

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]．(2020-01-22)[2021-09-01]．http://www．gov．cn/zhengce/zhengceku/2020-04/01/content_5498012．htm.

[2] 国家市场监督管理总局．药品生产监督管理办法[EB/OL]．(2020-01-22)[2021-09-01]．http://www．gov．cn/zhengce/zhengceku/2020-04/01/content_5498002．htm.

[3] 全国人民代表大会常务委员会．中华人民共和国药品管理法[EB/OL]．(2019-08-26)[2021-09-01]．http://www．gov．cn/xinwen/2019-08/26/content_5424780．htm.

[4] 山东省食品药品监督管理局．山东省食品药品监督管理局关于印发《山东省长期停产药品生产企业恢复生产监督管理规定》的通知[J]．山东省人民政府公报, 2017, (36): 13-14.

[5] 葛渊源, 陈桂良．英国2018年GMP检查缺陷对中国GMP实施的启示[J]．中国药事, 2020, **34**(8): 901-908.

[6] 国家药品监督管理局．国家药监局关于发布《药物警戒质量管理规范》的公告[J]．中华人民共和国国务院公报, 2021, (22): 62-75.

[7] 国家药品监督管理局．关于印发药品注册现场核查管理规定的通知[EB/OL]．(2008-05-23)[2021-09-01]．https://www．nmpa．gov．cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20080523120001411．html.

[8] 山东省食品药品审评查验中心．药品审评共性问题百问百答药品上市后变更篇(一)．[EB/OL]．(2021-07-28)[2021-09-01]．http://www．pharmacovigilance．org．cn/art/2021/7/28/art_125896_10287743．html.

[9] 朱 娟, 王晓曦, 张景辰．对新形势下药品再注册工作的思考和建议[J]．上海医药, 2021, **42**(13): 3-5.