



康利华咨询 药政法规更新摘要

GMP合规咨询 验证测试 药品注册 MAH服务 信息化业务



目錄

法规要闻	2
✦ 上海市药品监督管理局印发《关于对标改革持续打造药品监管领域一流营商环境的若干措施》	2
✦ NMPA 发布《钨标记及正电子类放射性药品检验机构评定程序》	2
✦ 国务院决定修改和废止部分行政法规	2
✦ NMPA 调整麻醉药品和精神药品进出口准许证管理有关事宜	2
✦ 国家药品不良反应监测中心发布《国家药品不良反应监测年度报告》	2
✦ 中检院发布《国家药品抽检年报（2023）》	3
✦ CFDI 发布《〈场地管理文件〉编写指导原则（试行）》	4
✦ NMPA 发布《药品抽检探索性研究原则及程序》	5
✦ CDE 发布多个技术指导文件	6
✦ 征求意见稿	6
法规指南更新	7
✦ 上海市药品监督管理局《关于对标改革持续打造药品监管领域一流营商环境的若干措施》摘要	7
技术总结	10
✦ CDE 更新受理共性问题之药品生产许可证	10
参考资料	13

Canny

康利华咨询

A Tigermed Company

法规要闻

上海市药品监督管理局印发《关于对标改革持续打造药品监管领域一流营商环境的若干措施》

3月12日，上海市药品监督管理局发布了《关于对标改革持续打造药品监管领域一流营商环境的若干措施》（沪药监法〔2024〕66号），旨在深入贯彻党的二十大精神以及市委市政府关于推进营商环境建设的决策部署，持续打造药品领域一流营商环境，提升政策供给和创新服务能力，进一步激发科技创新活力，助力生物医药产业高质量发展。

NMPA 发布《镅标记及正电子类放射性药品检验机构评定程序》

3月14日，国家药监局发布《镅标记及正电子类放射性药品检验机构评定程序》（2024年第21号），自发布之日起施行。公告中要求中国食品药品检定研究院依职责进行相关检验机构建设的指导工作。

国务院决定修改和废止部分行政法规

3月15日，中国政府网发布《国务院关于修改和废止部分行政法规的决定》（国令第777号），经国务院总理李强签署，决定对8部行政法规的部分条款予以修改，对13部行政法规予以废止，自今年5月1日起施行。

其中，《中华人民共和国人类遗传资源管理条例》的主要修改集中在主管部门调整和名称的修改，例如

- 根据党和国家机构改革方案，科技部的组织拟订科技促进卫生健康发展规划和政策职责划入国家卫生健康委，地方政府科技部门职责结合实际进行调整。
- 将人类遗传资源管理条例中的“国务院科学技术行政部门”修改为“国务院卫生健康主管部门”，“省、自治区、直辖市人民政府科学技术行政部门”修改为“省、自治区、直辖市人民政府人类遗传资源主管部门”。（目前，有的省份将科技部门的这项职责划入卫生健康部门，有的省份相关职责仍保留在科技部门。）

NMPA 调整麻醉药品和精神药品进出口准许证管理有关事宜

3月26日，国家药监局发布《关于调整麻醉药品和精神药品进出口准许证管理有关事宜的公告》（2024年第33号），公告如下：

一、自本公告发布之日起，申请人提交的准许证申报资料及补充资料，调整为电子形式提交，无须提交纸质申报资料。现有受理、审批和发证等工作程序不变。

二、申请人应当按照准许证申报资料要求准备电子申报资料，通过国家药监局政务服务门户药品业务应用系统提出申请。

三、取得准许证的申请人，应当将申报资料涉及的进口国主管部门出具的进口准许证原件、进出口单位资质证明文件公证或认证文本原件等保存至所取得准许证有效期满后两年备查。

四、自本公告发布之日起，准许证申请受理行政许可电子文书由药品业务应用系统推送，不再出具纸质文书。

五、自本公告发布之日起，国家药监局仅发放电子准许证，不再发放纸质证件。申请人可进入国家药监局政务服务门户“我的证照”栏目或登录“中国药监APP”，查看下载电子准许证。

国家药品不良反应监测中心发布《国家药品不良反应监测年度报告》

Canny

康利华咨询

A Tigermed Company

3月26日，国家药品不良反应监测中心发布了《国家药品不良反应监测年度报告（2023年）》。报告显示：

- 2023年全国药品不良反应监测网络收到《药品不良反应/事件报告表》241.9万份。
- 2023年全国药品不良反应监测网络收到新的和严重药品不良反应/事件报告83.3万份；新的和严重药品不良反应/事件报告占同期报告总数的34.5%。
- 2023年全国药品不良反应监测网络收到严重药品不良反应/事件报告37.8万份，严重药品不良反应/事件报告占同期报告总数的15.6%。
- 按照报告来源统计，2023年来自医疗机构的报告占90.1%、来自经营企业的报告占6.3%、来自持有人的报告占3.5%、来自其他报告者的报告占0.1%。
- 按照报告人职业统计，医生占56.8%、药师占25.7%、护士占12.5%、其他职业占5.0%。
- 按照怀疑药品类别统计，化学药品占81.2%、中药占12.6%、生物制品占3.8%、无法分类占2.4%。
- 2023年报告的药品不良反应/事件中，累及器官系统排名前3位依次为胃肠系统疾病、皮肤及皮下组织类疾病、全身性疾病及给药部位各种反应。
- 按照给药途径统计，2023年药品不良反应/事件报告中，注射给药占56.3%、口服给药占34.4%、其他给药途径占9.3%；注射给药中，静脉注射给药占91.1%、其他注射给药占8.9%。
- 2023年药品不良反应/事件报告涉及的生物制品中，细胞因子占68.2%、抗毒素及免疫血清占9.0%、血液制品占4.0%、诊断用生物制品占0.3%。
- 2023年药品不良反应/事件报告涉及的中药中，例次数排名前5位的类别分别是理血剂中活血化瘀药（20.3%）、清热剂中清热解毒药（13.0%）、祛湿剂中清热除湿药（7.0%）、祛湿剂中祛风胜湿药（4.3%）、补益剂中益气养阴药（3.9%）。
- 2023年药品不良反应/事件报告涉及的化学药品中，例次数排名前5位的类别依次为抗感染药、肿瘤用药、心血管系统用药、镇痛药、电解质/酸碱平衡及营养药。2023年严重药品不良反应/事件涉及化学药品中，报告数量最多的为肿瘤用药，占32.8%；其次是抗感染药，占30.7%。
- 2023年中药严重不良反应/事件报告的例次数排名前5位的类别分别是理血剂中活血化瘀药（31.2%）、清热剂中清热解毒药（11.5%）、补益剂中益气养阴药（8.3%）、开窍剂中凉开药（7.1%）、祛湿剂中清热除湿药（4.6%）。
- 2023年全国药品不良反应监测网络共收到《国家基本药物目录（2018年版）》收载品种的不良反应/事件报告111.2万份，其中严重报告18.9万份，占17.0%。报告涉及化学药品和生物制品占87.9%，中成药占12.1%。

◆ 中检院发布《国家药品抽检年报（2023）》

3月26日，中国食品药品检定研究院发布了《国家药品抽检年报（2023年）》。

报告显示：

- 2023年国家药品抽检情况
 - ◇ 共抽取制剂产品与中药饮片品种132个，包括化学药品74个、中成药43个、中药饮片9个、生物制品6个，其中国家基本药物品种48个；
 - ◇ 共抽检样品18762批次，包括生产环节4272批次、经营环节13248批次（其中，互联网环节207批次）、使用环节1242批次，涉及1114家药品生产企业、2528家药品经营企业和511家药品使用单位。其中，网络抽检涉及的207批次样品经检验均符合规定。
 - ◇ 2023年国家药品抽检共抽检制剂产品16604批次。经检验，16531批次产品符合

规定，73 批次产品不符合规定。抽检的 123 个品种中，全部样品符合规定的制剂品种有 106 个，共 13765 批次。

- 2023 年中药饮片专项抽检及中药材质量监测发现的主要问题有：
 - ◇ 一是混伪品掺伪问题，如硼砂蚕掺伪僵蚕（炒僵蚕）、理枣仁掺伪酸枣仁；
 - ◇ 二是非法染色问题，如炒酸枣仁检出胭脂红；
 - ◇ 三是外源性有害物质残留超限问题，部分饮片存在真菌毒素残留、农药残留、重金属及有害元素超标等隐患
 - 部分批次麸炒薏苡仁黄曲霉毒素及玉米赤霉烯酮超标；
 - 部分批次炒酸枣仁及炒酸枣仁配方颗粒黄曲霉毒素 B1 超标；
 - 部分批次地骨皮检出禁用农药氟虫氰；
 - 部分批次地骨皮重金属超出通则限量规定；
 - 部分批次丹参及丹参配方颗粒、甘草及甘草配方颗粒检出植物生长调节剂；
 - ◇ 四是采收加工与加工炮制不规范问题，如酸枣仁、女贞子等存在抢青采收导致质量下降，地骨皮产地加工泥沙清洗不完全，防己存在产地趁鲜加工现象。
- 抽检不符合项目分布
 - ◇ 化学药品：不符合规定项目包括检查和含量测定，不符合规定产品数量依次为 9 批次、35 批次，分别占全部不符合规定项目的 20.5%和 79.5%。
 - ◇ 中成药：不符合规定项目主要涉及鉴别和检查，不符合规定产品数量依次为 10 和 19 批次，分别占全部不符合规定项目的 34.5%和 65.5%。
 - ◇ 国家基本药物：不符合规定 13 批次，分别在生产、经营环节检出不符合规定产品 1 批次和 12 批次，涉及 2 个剂型。

报告提示：

- 化学药品
 - ◇ 生产企业应严格原料入厂检验，优化生产工艺管理与关键质量参数控制，重点关注灭菌工艺、原辅料投料量、分装的稳定性，对检查项目及检验指标反映的问题予以深入研究；
 - ◇ 经营企业应强化药品储存、运输过程管理，提升温湿度监控体系，重点关注需要阴凉、冷藏储存等特殊条件保存的药品；
 - ◇ 建议监管部门严格审查企业批生产记录，核查原辅料投料量，推动质量标准提升。
- 中成药
 - ◇ 生产企业应强化主体责任意识，严把原药材质量关，从源头把控药材质量，严格投料药材入厂检验，加强内部质量控制和生产管理水平，优化生产关键质量参数控制；
 - ◇ 经营企业应完善药品运输、储存过程管理；
 - ◇ 建议监管部门加强对生产企业的监督检查，督促其严格按照处方工艺投料，严格执行 GMP 规范，从而保证中成药的质量及疗效。
- 中药饮片
 - ◇ 全产业链参与者应进一步提高质量意识和责任意识，中药饮片生产企业应提升全程质量控制意识
 - 首先加强药材溯源、供应商资质审核管理，重点关注原料掺伪、有害物质残留等问题，做好原料管控；
 - 其次生产前做好工艺验证，生产中严格遵照炮制规范要求执行；
 - 第三把好检测及贮存环节管理关口，保证饮片质量的真实稳定；
 - ◇ 药品行政管理部门应督促药品上市许可持有人严格控制工艺流程与购进药材质量，继续强化中药材及饮片的市场监管。

◆ CFDI 发布《〈场地管理文件〉编写指导原则（试行）》

Canny

康利华咨询

A Tigermed Company

3月27日，国家药监局药品审核查验中心发布《〈场地管理文件〉编写指导原则（试行）》。在指导原则中对场地管理文件（Site Master File, SMF）的基本要求、格式和内容进行了规定。

注1 - 现行发布的与之类似的文件如下：

- 2018年发布的《药品医疗器械境外检查管理规定》（2018年第101号）附件4 场地主文件清单
- 核查中心办事指南中的《仿制药质量和疗效一致性评价现场主文件清单模板》
- 2019年CDE发布的《关于提交药品注册检查检验用申报资料光盘的通知》附件3 现场主文件清单。

Tips: 在《M4 模块一行政文件和药品信息》1.3.6要求递交现场主文件清单。

《场地管理文件》与上述这几份内容近似的《场地主文件清单》、《现场主文件清单》是否需要统一格式与内容以避免繁复，目前尚无官方解读。以研发机构申请获批的MAH（即纯B证持有人）是否也需要编制SMF，目前尚无官方解读。

注2 - 使用频次较多的几个国际指南如下：

- PIC/S PE 008-4 Explanatory Notes For Pharmaceutical Manufacturers On The Preparation Of A Site Master File
- PIC/S PI 019-3 SMF for Source Plasma Establishments
- PIC/S PI 020-3 SMF for Plasma Warehouses
- WHO TRS 961 Annex 13 WHO guidelines for preparing a laboratory information file
- WHO TRS 961 Annex 14 WHO guidelines for drafting a site master file
- EudraLex V4 GMP guidelines Part III 中的 Explanatory Notes on the preparation of a Site Master File

✦ NMPA 发布《药品抽检探索性研究原则及程序》

3月29日，国家药监局发布《药品抽检探索性研究原则及程序》（国药监药管〔2024〕15号），通知中强调了以下事项：

一、药品抽检是上市后药品监管的重要手段，是防范药品潜在风险隐患、提升药品质量水平的重要技术支撑。药品抽检，尤其是探索性研究，要始终坚持问题导向、风险防控的总原则，以对药品质量风险的早发现、早防范、早排除为根本目的。

二、省级药品监管部门可根据本行政区域内监管实际需求，在地方药品抽检中组织开展有针对性的探索性研究，并加强统一领导和协调管理，指导相关药品检验机构按照《药品抽检探索性研究原则及程序》等要求开展探索性研究，探索性研究结果可以作为药品监管部门采取风险控制以及进一步监管措施的参考。（注：在文件中列举归纳了部分药品类别及剂型的探索性研究要点，例如注射剂安全性方面要分析灭菌工艺的合理性，关注 F_0 值，对 F_0 值小于8的工艺分析其是否还有其他手段来保证灭菌有效性（如：用 $0.22\mu\text{m}$ 以下滤膜过滤、全密闭灌装与封口等）；关注灭菌条件对药物稳定性的影响；关注细菌内毒素方法与限度、热原的给药剂量以及热原检查替代方法的研究。）

三、开展探索性研究应在充分调研基础上进行，要结合当前药品监管需求和药品工业化生产实际，充分了解研究品种的行业现状、临床用药、质量标准和存在问题等，从可能影响药品质量安全的关键因素和重要环节入手，进行科学、深入、准确的分析研究，发现并提出在质量标准、原辅料、工艺处方、包装材料、说明书以及涉嫌违法违规生产等方面的问题线索、可能原因、改进措施以及进一步加强监管的意见或建议。（注：文件

Canny

康利华咨询

A Tigermed Company

指出，探索性研究一般不得重复新药临床前研究与 I 期临床研究的内容，如药物合成路径、稳定性试验（不包括影响因素实验）、药理、毒理、生物利用度、生物等效性等有关研究。）

四、省级药品监管部门要对探索性研究发现的问题组织综合分析研判，并根据研判结果分类施策，切实将探索性研究结果转化为具体的监管措施或质量提升手段；对涉及其他省份企业的，在综合分析研判时要充分听取企业所在地省级药品监管部门的意见建议，共同研究确定应采取的监管措施；对工作中发现区域性、系统性重大质量风险隐患的，应及时采取有效的风险控制措施，分析问题原因，科学妥善处置，并将有关情况报告国家药监局。中国食品药品检定研究院按规定统一发布新建且经过复核确认的检验方法、检测项目等，供相关企业参考利用，具体要求另行规定。

五、省级药品监管部门要充分分析利用包括探索性研究结果在内的监管大数据，及时发现可能存在的系统性、区域性风险以及涉及的重点企业、重点品种、重点环节，不断提升药品监管的科学性、靶向性、准确性。（注：根据文件要求，原则上开展探索性研究品种的在产药品上市许可持有人（以下简称“持有人”）数量应不少于 3 家。少于等于 3 家在产持有人的，样品应实现全覆盖；多于 3 家在产持有人的，抽取样品应覆盖全部在产持有人人数的 70%以上。）

六、自本通知印发之日起，[《食品药品监管总局关于印发国家药品计划抽验质量分析指导原则的通知》（食药监药化监〔2014〕93 号）](#)同时废止。

备注：探索性研究是指在药品抽检中，除按照药品标准进行检验并判定药品是否符合标准规定之外，根据监管工作需要，进一步针对抽检样品可能存在的质量风险，采用药品标准以外的检验项目和检测方法对药品质量进行进一步分析研究的过程，可为防控潜在风险隐患、提升药品质量水平、加强药品监管提供技术支撑。

✦ CDE 发布多个技术指导文件

3 月 1 日，国家药监局药审中心发布《生长激素制剂用于生长激素缺乏症临床试验技术指导原则》（2024 年第 18 号）、《小儿便秘中药新药临床研发技术指导原则（试行）》（2024 年第 19 号），自发布之日起施行。

✦ 征求意见稿

3 月 28 日，国家药品监督管理局信息中心、食品药品审核查验中心公开征求《血液制品生产检验电子化记录技术指南（征求意见稿）》意见，反馈意见截止时间为 2024 年 4 月 11 日。

法规指南更新

上海市药品监督管理局《关于对标改革持续打造药品监管领域一流营商环境的若干措施》摘要

上海药监局于3月12日发布了《关于对标改革持续打造药品监管领域一流营商环境的若干措施》，包括了三个方面十七项举措，全文以及图解政策参见上海药监局网页。以下仅作摘要和部分注释。

一、提升服务能级，支持科技创新

- (一) 联动服务推动药械加速注册落地。
- (二) 持续优化创新医疗器械的注册指导。
- (三) 深化化妆品跨前指导服务。
- (四) 建立重点企业服务包机制。
- (五) 发挥注册指导服务工作站前沿触角作用。
- (六) 提升以创新药械上市为导向的临床试验支撑能力。
- (七) 探索国际邮轮药品、医疗器械补给政策。

二、深化对标改革，助力降本增效

- (八) 探索推进生物制品分段生产试点。
 - 根据国家药监局总体部署，探索推进**生产工艺较为成熟且临床急需的生物制品**，或**对生产工艺、设施设备有特殊要求的创新生物药**采用分段生产试点。限定了试点范围，而非全部类型的生物制品。涉及到可进行分段生产品种的遴选以及试点资格的确认工作。
 - 研究制定本市生物制品分段生产质量监管工作方案，对分段生产药品质量进行有效监管。

注1：目前国内现行法律法规没有明确规定生物制品分段生产的具体要求。在2014年国家药监局发布的《药品委托生产监督管理规定》中曾要求了“麻醉药品、精神药品、药品类易制毒化学品及其复方制剂，医疗用毒性药品，生物制品，多组分生化药品，中药注射剂和原料药不得委托生产”。

在新修订《药品管理法》中未再提及禁止生物制品委托生产（目前商业化阶段常见的委托方式是原液和制剂的全部工序均委托给受托方。而临床试验阶段的样品制备目前没有明文禁止采取分段甚至跨境的方式。），血液制品依然在禁止委托生产之列，而疫苗则需要具备法规规定的条件方可委托生产。

注2：美国的生物制品生产模式相对灵活，包括了分段生产（divided manufacturing）、共享生产（shared manufacturing）、委托生产（contract manufacturing）等合作模式。（FDA Guidance for Industry – Cooperative Manufacturing Arrangements for Licensed Biologics, 2008）

注3：苏州生物工业园区曾于2021年进行了生物制品分段生产探索并已结题。但尚未根据经验上升至政策层面。

注4：在2022年国家药监局综合司发布的《药品管理法实施条例》征求意见稿中提及了分段生产，如下图：

第六十九条【分段生产管理】 对于生产工艺、设施设备有特殊要求的创新药，或者临床急需等药品，经国务院药品监督管理部门批准，可以分段生产。

药品生产过程涉及多个生产地址的，药品上市许可持有人应当建立覆盖药品生产全过程和全部生产地址的统一的质量保证体系，确保药品生产过程持续符合法定要求。

注 5: 根据《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》（2021 年第 31 号），原液及制剂的场地变更原则上为重大变更，只有具备一定条件才可降低为中等变更，例如原液部分的场地变更：

前提条件：

- ①新生产厂/厂房/生产线为已批准的同类产品的原液生产场地。
- ②生产线复制(不包括生产工艺和/或过程控制的实质性变更)。
- ③新生产厂/厂房/生产线与当前生产厂房受控于同一质量保证/质量控制（QA/QC）体系。

不符合上述条件的原液生产场地变更，属于重大变更，需按补充申请向 CDE 申报。例如原液从原生产场地变更至不同公司不同体系下的场地进行生产（这个方式即属于原液与制剂分段生产，目前尚未检索到实际的获批案例）。

注 6: 对于在境外生产&境内上市的生物制品而言，境外药品上市许可持有人出于技术保密和知识产权保护的考虑，可能希望在境外生产原液然后运输到境内完成制剂阶段的灌装/分装和包装。这样就又在分段生产的情况下涉及到了跨境生产的问题，这也是目前尚未有明确政策的一环。

（九）推进药品连续制造先进技术的产业化应用试点。

注 1: 2023 年，国家药监局颁布了《关于适用〈Q13：原料药和制剂的连续制造〉国际人用药品注册技术协调会指导原则的公告》（2023 年第 158 号）。要求申请人需在现行药学研究技术要求基础上，按照《Q13 指导原则》的要求开展研究；自 2024 年 6 月 13 日开始的相关研究（以试验记录时间点为准），均适用《Q13 指导原则》。

注 2: 目前国际国内已有通过连续制造工艺申报并获批的产品。根据 2023 年的检索数据，口服固体制剂方面 FDA 批准了 8 个、EMA 批准了 7 个、PMDA 批准了 4 个、NMPA 批准了 2 个、MHRA 批准了 1 个。NMPA 批准的工艺为连续直接压片。

（十）承接优化药品补充申请试点。

- 根据国家药监局优化补充申请审评审批程序试点工作方案，制定我局工作落实方案，开展化学药品补充申请前置指导，缩短本市化学药品补充申请实际办理时限。
注：目前文件中仅强调了对化学药品补充申请的前置指导，而未明确提出补充申请划归省级药监部门进行审评审批。

（十一）优化第二类医疗器械注册与药品再注册。

（十二）提升政务服务智能水平。

Canny

康利华咨询

A Tigermed Company

三、持续优化监管，统筹发展安全

(十三) 深入推进零售药店跨部门综合监管。

(十四) 深化长三角区域协同监管。

- 推动药品跨省委托生产、多点委托生产等新业态的监管跨区域合作，建立长三角药品上市许可持有人委托生产监管协同和化妆品注册人备案人监管互助等工作机制。

(十五) 落实信用分级分类监管。

- 优化基于“信用+风险”的药品、医疗器械和化妆品分类分级动态监管。
- 结合药品生产企业信用等级评估情况，豁免对信用等级评估结果为 A 的非高风险药品生产企业的日常检查，但三年内需开展 1 次日常监督检查，五年内需开展 1 次 GMP 符合性检查。
- 对信用等级为 A 级的医疗器械注册人、备案人或生产企业，在按时提交自查报告的前提下，减少日常监督检查频次。

(十六) 推广合规经营指引。

(十七) 完善事中事后监管。

Canny

康利华咨询

A Tigermed Company

技术总结

✦ CDE 更新受理共性问题之药品生产许可证

3月18日，国家药监局药审中心更新了5个受理共性问题，其中之一为对《药品生产许可证》分类码的要求。原文如下：

关于《药品生产许可证》分类码有哪些要求？

- (1) 申请人自行生产所申报药品的：《药品生产许可证》分类码应包含标识A，且具备相应生产范围；
- (2) 申请人委托其他生产企业生产所申报药品的：申请人《药品生产许可证》分类码应包含标识B，且具备相应生产范围，生产地址应包含受托生产企业的生产地址，生产范围为预防性生物制品（疫苗）的，不得标注B；受托生产企业《药品生产许可证》分类码应包含标识C且具备相应生产范围，或以文字内容标注相应受托生产范围。

这个回答是对国家药监局关于实施《药品注册管理办法》有关事宜的公告（2020年第46号）中第四项事宜的细化。

四、新《办法》实施后受理的药品上市许可申请，申请人应当在受理前取得相应的药品生产许可证；新《办法》实施前受理、实施后批准的药品上市许可申请，申请人应当在批准前取得相应的药品生产许可证（药品生产企业作为申请人的，在药品上市许可申请受理时提供药品生产许可证）。

上市许可持有人试点期间至新《办法》实施前，以委托生产形式获得批准上市的，其上市许可持有人应当按照《药品生产监督管理办法》实施的相关规定向所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门申请办理药品生产许可证。

备注：关于疫苗的委托生产

根据《疫苗管理法》（主席令第30号）、《疫苗生产流通管理规定》（2022年第55号）、《预防用疫苗临床前研究技术指导原则》（国食药监注[2010]140号）等文件的要求，概略总结如下：

- 持有人自身要具备疫苗的生产能力。
这是一个大前提，上述法规里谈到的委托生产事项应遵循这个前提。这实际上意味着疫苗只能由申请人通过获取A类药品生产许可证的方式进行上市许可申请，获得批准后成为持有人。因此在CDE的问答中，要求“不得标注B”。

疫苗管理法

第二十二条 国家对疫苗生产实行严格准入制度。

从事疫苗生产活动，应当经省级以上人民政府药品监督管理部门批准，取得药品生产许可证。

从事疫苗生产活动，除符合《中华人民共和国药品管理法》规定的从事药品生产活动的条件外，还应当具备下列条件：

- (一) 具备适度规模和足够的产能储备；
- (二) 具有保证生物安全的制度和设施、设备；
- (三) 符合疾病预防、控制需要。

疫苗上市许可持有人应当具备疫苗生产能力；超出疫苗生产能力确需委托生产的，应当经国务院药品监督管理部门批准。接受委托生产的，应当遵守本法规定和国家有关规定，保证疫苗质量。

疫苗生产流通管理规定

第十一条 持有人自身应当具备疫苗生产能力。从事疫苗生产活动时，应当按照《药品管理法》《疫苗管理法》及《药品生产监督管理办法》等规定的条件，按照药品生产许可管理规定程序，向生产场地所在地省级药品监督管理部门提交药品生产许可申请材料。超出持有人疫苗生产能力确需委托生产的，受托方应当为取得疫苗生产范围的药品生产企业。

疫苗的生产、包装、贴标签、分包装应当在取得疫苗生产范围的药品生产企业开展。

- 委托生产只有三种情况可以向国家药监局提出（《疫苗生产流通管理规定》第十二条）：

(一) 国务院工业和信息化管理部门提出储备需要，且认为持有人现有生产能力无法满足需求的；

(二) 国务院卫生健康管理部门提出疾病预防、控制急需，且认为持有人现有生产能力无法满足需求的；

(三) 生产多联多价疫苗的。

- 1) 前两种情况出于储备和急需，但同时增加了限制条件：现有生产能力无法满足需求。也就是说，通常状况下，持有人不可以申请委托生产。
- 2) 多联多价疫苗：原则上依然是委托疫苗生产的全部工序，但经国家药监局组织论证同意后，可以委托原液生产阶段或制剂生产阶段。这个要求可以理解成仅仅是在持有人产能不足的大前提下对多联多价疫苗商业化生产开辟的一个“特殊”政策，类似所有生物制品企业翘首企盼的“分段生产”。（需要注意的是，这是对商业化生产的特殊规定，而不是多联多价疫苗研制和申报阶段的规定）

委托生产的范围应当是疫苗生产的全部工序。必要时，委托生产多联多价疫苗的，经国家药品监督管理局组织论证同意后可以委托原液生产阶段或者制剂生产阶段。

- 疫苗的临床研究用样品要求（预防用疫苗临床前研究技术指导原则）

八、临床研究用样品要求

(一) 申请临床试验用的疫苗和对照品，按照国家GMP的要求，在符合现行中国药品GMP的条件下生产；

(二) 临床试验用疫苗样品应与临床前研究用质量相同，其批量一般不少于1000人份，并能满足临床试验对疫苗数量的要求；

(三) 进行临床试验的疫苗和对照品必须由中国药品生物制品检定所进行质量复核；

(四) I期和II期临床试验后，可以根据结果对生产工艺、质量指标等进行调整；III期临床试验用样品的生产工艺、质量指标及生产规模和场地，原则上应与疫苗批准上市后的一致。

结合这一段的要求以及前述两个法规的要求，意味着疫苗的上市许可申请人在三期



康利华咨询

A Tigermed Company

临床试验前就要考虑拥有自己的生产场地，并于上市许可申请前获得A类药品生产许可证。如果三期临床研究用样品的制备场地与未来商业化场地不一致，则会涉及场地变更以及可比性研究等方面的工作。

Canny

康利华咨询

A Tigermed Company

参考资料

1. [国家药监局药审中心关于发布《生长激素制剂用于生长激素缺乏症临床试验技术指导原则》的通告（2024年第18号）（cde.org.cn）](#)
2. [国家药监局药审中心关于发布《小儿便秘中药新药临床研发技术指导原则（试行）》的通告（2024年第19号）（cde.org.cn）](#)
3. [上海市药品监督管理局关于印发《关于对标改革持续打造药品监管领域一流营商环境的若干措施》的通知-沪药监法〔2024〕66号](#)
4. [图解|17条举措！上海药监部门推出持续打造药品监管领域一流营商环境若干措施 政策解读与回应关切 上海市药品监督管理局（sh.gov.cn）](#)
5. [Cooperative Manufacturing Arrangements for Licensed Biologics | FDA](#)
6. [国家药监局关于发布镅标记及正电子类放射性药品检验机构评定程序的公告（2024年第21号）（nmpa.gov.cn）](#)
7. [国家药监局关于调整麻醉药品和精神药品进出口准许证管理有关事宜的公告（2024年第33号）（nmpa.gov.cn）](#)
8. [国家药品不良反应监测年度报告（2023年）（cdr-adr.org.cn）](#)
9. [国家药品抽检年报（2023）（nifdc.org.cn）](#)
10. [关于发布《〈场地管理文件〉编写指导原则（试行）》的通告 -（cfdi.org.cn）](#)
11. [国家药品监督管理局信息中心 食品药品审核查验中心公开征求《血液制品生产检验电子化记录技术指南（征求意见稿）》意见 -（cfdi.org.cn）](#)
12. [《仿制药质量和疗效一致性评价现场主文件清单模板》 -（cfdi.org.cn）](#)
13. [关于提交药品注册检查检验用申报资料光盘的通知（cde.org.cn）](#)
14. [国务院关于修改和废止部分行政法规的决定 国务院办公厅政府信息公开指南（试行） 信息公开 C330 政策 中国政府网（www.gov.cn）](#)
15. [国家药监局关于印发药品抽检探索性研究原则及程序的通知-国药监药管〔2024〕15号（nmpa.gov.cn）](#)