



直播学院

核心考点精学

直播笔记

——金英杰直播学员**专属**——



- 学霸笔记
- 课后总结
- 考点梳理
- 查缺补漏



上课提醒

金英杰直播学院
专属内部资料

金英杰直播
智慧学习“医”学就会

金英杰直播学院



金牌教辅：蔡丁

2021年3月3日

第三章 药品研制与生产管理

第一节 药品研制与注册管理

考点一：药物研制过程与质量管理规范

(一) 新药研制分为三个阶段

临床前研究阶段 (安全性评价) → 新药的临床试验 → 生产和上市后研究

(二) 《药物非临床研究质量管理规范》(GLP) 适用范围为申请药品注册而进行的药物非临床安全性评价研究; 以注册为目的的其他药物临床前相关研究活动; 以注册为目的的药物代谢、生物样本分析等其他药物临床前相关研究活动。

(三) 药物临床试验的规定和质量管理要求

1. 药物临床试验: 包括新药临床试验 (含生物等效性试验) 和上市后的IV期临床试验; 必须实施《药物临床试验质量管理规范》(GCP)。

2. 审批部门: 国家药监局药品审评中心的批准; 生物等效性试验-药品审评中心备案。

3. 临床试验机构: 具备相应条件并按规定备案的药物临床试验机构开展。疫苗临床试验应当由符合国家药监局和国务院卫生健康部门规定条件的三级医院或省级以上疾控机构实施或者组织实施。

4. 临床试验的分期和目的

分期	目的
----	----

I 期	初步的临床药理学及人体安全性评价试验	观察人体对于新药的耐受程度和药动学，为制定给药方案提供依据
II 期	治疗作用初步评价阶段	初步评价药物对目标患者的治疗作用 and 安全性，为 III 期研究设计和给药剂量方案的确定提供依据
III 期	治疗作用确证阶段	进一步验证药物对目标患者的治疗作用 and 安全性，最终为药物注册申请的审查提供充分依据
IV 期	新药上市后的应用研究阶段	考察在广泛使用条件下药物的疗效和不良反应
生物等效性实验	用生物利用度研究的方法，以药动学参数为指标，比较同一种药物的相同或者不同剂型的制剂，在相同试验条件下，其活性成份吸收程度和速度有无统计学差异的人体试验； 一般仿制药研制需要进行生物等效性试验	

5. 药物临床试验管理

(1) 临床试验申请，实行**一次性批准**，不再分期申报、分期审评审批

(2) 临床试验机构资格认定实施**备案管理**，临床试验申请**默示许可制度**

(3) 临床试验应当在批准后 **3 年内**实施

(4) 获准开展临床试验的药物拟**增加适应症**以及**增加联合用药**的；获准上市的药品**增加适应症**的；需要开展临床试验的，应提出**新的临床试验申请**

(5) 临床试验中出现大范围、非预期的**严重不良反应**，或有证据证明临床试验用药品存在**严重质量问题**时，申办者和临床试验机构应当立即停止药物临床试验

(6) **临床试验用药物不得销售**

考点二：药品注册申请

一、药品注册概念

药品注册申请人依照法定程序和相关要求提出**药物临床试验、药品上市许可、再注册等申请以及补充申请**，药监部门进行安全性、有效性和质量可控性等审查，决定是否同意其申请的活动。

申请人取得药品注册证书后，为**药品上市许可持有人**

二、药品注册类别——分类注册管理

1. **中药**：中药创新药、中药改良型新药、**古代经典名方**中药复方制剂、**同名同方药**

2. **化学药**：化学药创新药、化学药改良型新药、仿制药

3. **生物制品**：生物制品创新药、生物制品改良型新药、**已上市生物制品（含生物类似药）**

三、药品注册管理机构和事权划分

1. **国家局**主管全国药品注册工作

药品审评中心：负责**药物临床试验申请、药品上市许可申请、补**

充申请和境外生产药品再注册申请等。

2. 省级局事权

- ① 境内生产药品再注册申请的受理、审查和审批；
- ② 药品上市后变更的备案、报告事项管理；
- ③ 组织对药物非临床安全性评价研究机构、药物临床试验机构的日常监管及违法行为的查处；
- ④ 参与国家局组织的药品注册核查、检验等工作；

四、药品注册管理的基本制度

1. **药品上市注册制度**：取得注册证，成为上市许可持有人
2. **药品变更制度**
3. **药品再注册制度**：注册证有效期为 5 年，届满前 6 个月再注册
4. **加快上市注册制度**：突破性治疗药物附条件批准、优先审评审批及特别审批程序
5. **关联审评审批制度**：药品审评中心建立原辅包信息登记平台
6. 非处方药注册和转换制度
7. 沟通交流制度
8. 专家咨询制度
9. 化学药品目录集

考点三：药品审评审批

——药品注册申请程序：申请临床试验和申请生产上市

一、直接提出非处方药上市许可申请的条件

1. 境内已有相同**活性成分、剂型、规格、适应症**的非处方药上市的药品；

2.经国家局确定的非处方药**改变剂型或者规格**，但不改变适应症、给药剂量以及给药途径的药品；

3.使用国家局确定的非处方药的活性成分组成的**新的复方制剂**。

二、四条快速通道的适用范围

	适用范围	政策支持
1.突破性治疗药物程序	前提： 临床试验期间 防治严重危及生命或严重影响生存质量的疾病，尚无有效防治手段或具有明显临床优势的 创新药/改良型新药	申请人与审评中心沟通交流
2.附条件批准程序	前提： 临床试验期间 ①治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段的疾病的药品 ②公共卫生方面急需的药品 ③应对重大突发公共卫生事件急需的疫苗	在药品注册证书中载明附条件批准药品注册证书的有效期、上市后需要继续完成的研究工作及完成时限
3.优先审评审批程序	①临床 急需 短缺药品、 防治 重大传染病和 罕见病 的创新药/改良型新药 ② 儿童 用药新品种、剂型和规格 ③ 疾病防控急需 的 疫苗 和创新	①注册审评时限 130 个工作日 ②临床急需的境外已上市境内未上市的罕见病药品，审评时限为 70 个工作日

	疫苗 ④纳入 突破性 治疗药物程序的药品、符合附条件批准的药品	③经沟通交流确认后，可以补充提交技术资料
4.特别审批程序	突发公共卫生事件 发生前后，国家局可以依法决定对突发公共卫生事件应急所需防治药品实行特别审批	加快并同步开展药品注册受理、审评、核查、检验工作；限定其在一定期限和范围内使用

【总结】四条快速通道的适用范围

1.突破性	(临床试验期间) 严危新药
2.附条件	(临床试验期间) 严危，公卫急需，重突公卫急需疫苗
3.优先	急短/传罕/儿童-新药，疾控急需/创新疫苗 突破/附条件
4.特别审批	特别重突公卫紧急疫苗

三、境外生产药品注册管理

- 1.境外生产药品再注册：由持有人向**药品审评中心**提出。
- 2.进口境外生产药品的企业向**口岸所在地药监部门**备案。海关凭药监部门出具的**进口药品通关单**办理通关手续。
- 3.**医疗机构**因临床急需进口**少量**药品的，经**国家局**或者**国务院授权的省级政府批准**，可以进口；在**指定医疗机构内**用于**特定医疗目的**。

4.进口、出口**麻醉药品**和国家规定**精神药品**，应当持有国家局颁发的**进/出口准许证**。

5.**首次**在中国销售的药品，在销售前或者进口时，应当**指定药品检验机构**进行**检验**。

6.**禁止未取得药品批准证明文件进口药品**；**禁止进口疗效不确切、不良反应大或其他原因危害人体健康**的药品。

7.未经批准进口少量境外**已合法上市**的药品，**情节较轻的**，可以依法**减轻或免于处罚**。（《我不是药神》）

四、仿制药注册要求

1.分类：①**仿境外上市境内未上市原研药**；②**仿境内已上市原研药**

2.要求：仿制药与原研药品具有相同的**活性成分、剂型、规格、适应症、给药途径和用法用量**，不强调**处方工艺**与原研药品一致，但强调**质量和疗效一致**。

3.境外上市境内未上市的仿制药注册申请：应与原研药进行生物等效性研究并开展临床试验；未能与原研药进行对比研究的，应按照创新药的技术要求开展研究。

4.仿制药、按药品管理的体外诊断试剂：符合豁免临床试验条件的，申请人可以直接提出药品上市许可申请。

五、仿制药质量和疗效一致性评价

1.参比制剂：可选原研药品和国际公认的同种药品。无参比制剂的，由药品生产企业进行临床有效性试验。

2.采用生物等效性试验的方法进行质量一致性评价；仿制药生物等效性试验由审批制改为备案制。

3.通过一致性评价的品种：药监部门允许其在说明书和标签上予以标注，并将其纳入化学药品目录集；

通过一致性评价的品种优先纳入基本药物目录，未通过一致性评价的品种将逐步调出基本药物目录。

4.同品种通过一致性评价的企业达到 3 家以上的，在药品集中采购方面，原则上不再选用未通过一致性评价的品种。

5.自首家品种通过一致性评价后，其他药品生产企业应在 3 年内完成一致性评价；特殊情况（临床必需，市场短缺）省局给予适当延期；逾期再未完成，不予再注册。

六、药品批准文件

1.境内生产药品	国药准字 H (Z、S) +4 位年号+4 位顺序号
2.港/澳/台生产药品	国药准字 H (Z、S) C+4 位年号+4 位顺序号
3.境外生产药品	国药准字 H (Z、S) J+4 位年号+4 位顺序号
H (化学药)、Z (中药)、S (生物制品)、J (境外)、C (CHINA)	

注 1：药品批准文号，不因上市后的注册事项的变更而改变。

注 2：药品注册批准证明电子文件与纸质文件具有同等法律效力。

七、药品上市后研究和再注册

1.药品上市后的变更

1.审批 类变更	补充申请方式申报， 国家局批准 ： ①药品生产过程中的重大变更 ②药品说明书中涉及有效性内容以及增加安全性风险的变更 ③持有人转让药品上市许可	重大变更 有效/安全 转让
2.备案 类变更	报所在地 省药监备案 ： ①药品生产过程中的中等变更 ②药品包装标签内容的变更 ③药品分包装	中等变更 包装/标签 分包装
3.报告 类变更	在 年度报告中报告 ， 省药监备案 ：药品生产过程中的微小变更	微小变更

2.药品再注册

(1) 药品注册证有效期 **(5年)**，**届满前6个月**申请再注册。

(2) 再注册审批：**境内生产药品-省级药监**，**境外生产药品-国家局药品审评中心**

(3) **不予再注册的情况** (注册证有效期届满时予以注销)

①有效期届满前未提出再注册申请的；

②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；

③未在规定时间内完成批准证明文件和药监部门要求的研究工作；

④经上市后评价，属于疗效不确切、不良反应大或其他原因危害人体健康的

第二节 药品上市许可持有人

考点四：药品上市许可持有人制度

——药品上市许可持有人：**取得药品注册证书的企业或药品研制机构等**

【药品上市许可持有人的权利和义务】

- 1.药品安全的第一责任人
- 2.建立药品质量保证体系：配备专门人员独立负责药品质量管理。
- 3.依法自行生产或委托生产药品
【不得委托生产的药品】血液制品、麻醉药品、精神药品、医疗用毒性药品、药品类易制毒化学品、原料药
- 4.建立药品上市放行规程并严格执行
【树记：毒毒麻精，不得血源】
- 5.依法自行销售或委托销售药品——药品上市许可持有人从事药品零售活动的，应当取得药品经营许可证。
- 6.依法委托储存、运输药品
- 7.建立并实施药品追溯制度
- 8.建立年度报告制度：每年将药品生产销售、上市后研究、风险管理等情况按照规定向省级药监部门报告。

9. 中药饮片生产企业履行药品上市许可持有人的相关义务。

10. 依法转让药品上市许可：需经**国家局批准**

第三节 药品生产管理

考点五：药品生产许可

一、从事药品生产应具备的条件

1. 具有依法经过资格认定的药学技术人员、工程技术人员及相应的技术工人。
2. 具有与其药品生产相适应的厂房、设施和卫生环境。
3. 具有质量管理和检验的机构、人员以及必要的仪器设备。
4. 具有保证药品质量的规章制度。

【树记】有人、有地、有质量、有制度

注：从事疫苗生产还应当具备下列条件

1. 具备适度规模和足够的**产能储备**。
2. 具有保证生物安全的**制度和设施、设备**。
3. 符合疾病**预防、控制**需要。

二、药品生产的申请和审批

1. **省药监**批准，**30**个工作日决定发放《药品生产许可证》
2. 新《药品管理法》明确**取消药品 GMP 认证**，生产许可证和 GMP 认证证书两证合一。
3. 药品生产许可申请可以与拟生产药品的上市许可申请同步现场检查

——国家局食品药品审核查验中心可以联合或委托申请人所在地省药监药品审核查验机，开展联合现场检查并出具评审意见；符合要求的，由**国家局核发药品注册证书**；由**省局核发《药品生产许可证》**。

三、药品生产许可证管理

1.《药品生产许可证》：分正本和副本，同等法律效力，有效期为**5年**，届满前**6个月**申请换发。电子证书与纸质证书有同等法律效力。

2.注销的情形（了解）

- ①**主动申请**注销药品生产许可证的；
- ②药品生产许可证有效期届满**未重新发证**的；
- ③营业**执照**依法被**吊销**或者**注销**的；
- ④药品**生产许可证**依法被**吊销**或**撤销**的。

3.补发：药品生产许可证遗失的，原发证机关按照原核准事项**十日**内补发药品生产许可证。许可证编号、有效期等与**原许可证一致**。

四、药品委托生产管理

1.委托协议和质量协议

相关协议和实际生产场地申请资料合并提交至药品上市许可持有人所在地**省药监**部门申请办理药品生产许可证。

2.受托方**不得**将接受委托生产的药品**再次委托第三方生产**。

3.**原料药**应当自行生产，**不得再行委托他人生产**。

考点六：药品生产质量与风险管理

一、药品安全风险管理与年度报告制度

1. **药品**上市许可持有人应当每年向**省药监**报告药品生产销售、上市后研究、风险管理等情况。
2. **疫苗**上市许可持有人应当向**国家局**进行年度报告。

二、短缺药品报告制度

1. 列入国家实施停产报告的短缺药品清单的药品，上市许可持有人**停止生产**的，应在计划停产实施**6个月前**向所在地**省药监**报告
2. 发生非预期停产的，**三日内**向所在地省药监报告；**必要时**，向**国家局**报告。

第四节 药品不良反应报告和监测管理

考点七：药品不良反应的报告和处置

一、药品不良反应的界定

- 1、药品不良反应：**合格药品正常用法用量**下出现的与用药目的**无关的有害**反应。
- 2、**严重药品不良反应**：死亡；危及生命；三致；致残；住院时间延长。
- 3、**新的药品不良反应**：①说明书中**未载明的**。②不良反应发生的性质、程度、后果或者频率与说明书描述**不一致**或者**更严重的**。
- 4、药品群体不良事件：同一药品，相对集中的时间/区域内，对一定数量人群的健康或生命安全造成损害或者威胁，**不以合格药**

品为前提

二、药品不良反应的报告主体、报告范围

1.法定报告**主体**：**药品上市许可持有人**（专门机构专职人员）；**经营企业和医疗机构**（专(兼)职人员）

2.报告范围：**新药**监测期内的国产药或首次进口**5年**以内的进口药品——报告**所有不良反应**；

其他国产药品和首次获准进口**5年**以上的进口药品——报告新的和严重的不良反应。

三、药品不良反应的报告和处置

1、个例发现不良反应报告流程（逐级）

(1) 一般不良反应→企业机构**30日**报告→市县监测**15日**审核评价

(2) 新的严重的不良反应→企业机构**15日**报告→市县监测**3日**审核评价→省级监测**7日**评价

(3) 死亡病例→企业机构立即报告→市县监测**15日**完成调查→上报市县药监和卫生，以及省级监测（分析评价，必要时现场调查）→上报省药监和省卫生，国家监测分析评价→上报国药监和卫生

2、群体不良事件→企业机构立即报告→市县药监、卫生和监测
群体不良事件→生产企业**7日**完成调查→报告省级监测、省药监

注1：药经营企业发现群体不良事件→立即告知药品生产企业；必要时应当暂停药品的销售。

注 2: 医疗机构发现药品群体不良事件→应当积极救治患者，迅速开展临床调查，必要时可采取暂停药品的使用等紧急措施。

3、境外严重不良反应→生产企业 **30 日** 报告→国家监测
境外因不良反应暂停销售使用、撤市→生产企业 **24h** 书面报告
→国家监测、国家药监分析评价

四、定期安全性更新报告

1、新药监测期的国产药，首次进口的药品
应当自取得（进口）批准证明文件之日起每满 **1 年** 提交一次定期
安全性更新报告，直至首次再注册，之后每 **5 年** 报告一次
其他国产药品，每 5 年报告一次。

2、**国产**药品的定期安全性更新报告向药品生产企业所在地**省级**
药品不良反应监测机构提交。

进口药品（包括进口分包装药品）的定期安全性更新报告向**国家**
药品不良反应监测中心提交。

考点八：药品重点监测的范围和要求

1、主动重点监测：**新药监测期内的药品和首次进口 5 年内的药品**

2、被动重点监测：是指省级以上药监根据药品临床使用和
不良反应监测情况，可以要求药品生产企业对特定药品进行重点监测

考点九：药品不良反应评价与控制（关键词）

1.药品上市许可持

①**及时告知**医务人员、患者和公众；②**修改**

有人	标签和说明书； ③ 暂停 生产、销售、使用和 召回 等措施； ④对评估认为 风险大于获益 的药品，应当 主动申请注销 其批准证明文件
2.省级药品不良反应监测机构	每季度分析评价、及时上报；根据结果可以采取以下措施： ① 暂停 生产、销售、使用；② 召回 药品
3.国家不良反应监测中心	每季度对严重不良反应报告进行分析评价；根据结果采取： ① 责令修改 药品说明书；② 暂停 生产、销售、使用；③ 召回 药品；④对 不良反应大 的药品，应当 撤销 药品批准证明文件

第五节 药品召回管理

考点十：药品召回管理要求

一、定义：药品生产企业，包括进口药品的境外制药厂商，按照规定程序收回已上市销售的存在安全隐患的药品。（注：已经确认为假药劣药的，不适用召回程序）

二、药品召回的分类和分级

1.召回分类：主动召回、责令召回

2.召回分级

(1) **一级召回**：可能引起严重健康危害

(2) **二级召回**：可能引起暂时的或可逆的健康危害

(3) **三级召回**：不引起健康危害，但由于其他原因需要收回的

三、药品召回的实施与监督管理

1. 责任主体：**药品上市许可持有人、进口药品的境外制药厂商。**

注：进口药品需要在境内进行召回的，由进口的企业负责具体实施。

2. 药品销售和使用单位的职责

(1) 发现其经营、使用的药品存在安全隐患的：①应当立即停止销售或使用该药品；②通知药品生产企业或者供货商；③向药监部门报告。

(2) 在药品生产实施药品召回时，经营企业/使用单位应当协助生产企业履行召回义务。

3、省药监负责药品召回的监督管理工作

4、药品召回时间规定

召回步骤	召回分级		
	一级召回	二级召回	三级召回
①制定召回计划并组织实施——通知到有关单位 停止 销售和使用，同时向所在地 省级药品监督管理 部门报告	24h (1日)	48h (2日)	72h (3日)
②启动召回后——将调查 评估报告 和召回计划提交给所在地 省级药监部门备案	1日	3日	7日
③实施召回过程中——向所在地 省级药			

品监督管理部门报告药品召回 进展情况			
---------------------------	--	--	--



金英杰医学
JINYINGJIE.COM



金英杰医学
JINYINGJIE.COM



金英杰医学
JINYINGJIE.COM

医学培训知名品牌

致力于建立完整的医学服务产业链



金鹰直播课



王牌直播课



药王联盟班



上课提醒

医学优选,金英杰教育

全国免费咨询热线: 400-900-9392 客服及投诉电话: 400-606-1615

地址: 北京市海淀区学清路甲38号金码大厦B座22层