附件2-2

药品注册核查要点与判定原则

（生物等效性试验和药物Ⅰ期临床试验）

（征求意见稿）

为保证药品注册核查质量，统一核查范围和判定标准，根据《药品管理法》《药品注册管理办法》等法律法规及相关指导原则，特制定《药品注册核查要点与判定原则（生物等效性试验和药物Ⅰ期临床试验）》。

本要点和判定原则在生物等效性试验和药物Ⅰ期临床试验注册核查方面列举了相应的核查项目，旨在明确现场核查的重点环节和关键要素；核查结果应当依据判定原则进行综合评定。

一、目的

药品注册现场核查（生物等效性试验和药物Ⅰ期临床试验）的目的主要是通过对生物等效性试验和药物Ⅰ期临床试验研究的原始资料进行数据可靠性的核实和/或实地确证，检查生物等效性试验和药物Ⅰ期临床试验的合规性，核实相关申报资料的真实性、一致性。

二、范围

（一）本核查要点和判定原则适用于国家药品监督管理局药品审评中心（以下简称药审中心）根据审评需求发起、由国家药品监督管理局食品药品审核查验中心（核查中心）组织实施的涉及生物等效性试验和I期临床试验的药品注册研制现场核查。

（二）生物等效性试验和药物Ⅰ期临床试验的注册核查主要对临床试验机构和分析检测单位承担试验职责情况，包括执行试验方案、数据记录和结果报告等方面进行核查。必要时，可对申请人、合同研究组织、数据管理单位或临床试验用药物制备情况进行现场核查，对临床试验用药物进行抽查检验。

三、现场核查要点

（一）临床部分

1.临床试验条件与合规性

（1）临床试验应当在具备相应条件并按规定进行备案的药物临床试验机构进行。

（2）开展临床试验，应当获得药品监督管理部门许可，或按照要求完成备案。项目开始实施时间（首例受试者签署知情同意书）不早于试验许可或备案时间。

（3）开展临床试验，应当经伦理委员会审查同意。项目开始实施时间不早于伦理审查书面同意时间。

（4）临床试验机构应当具备与承担试验项目相适应的条件。

临床试验实际开展场地应当与申报资料中试验地址一致，应当有足够空间，且分区合理，各分区能够满足试验实施的需求。

具备临床试验所需设施设备，检定、校准和日常维护应当符合要求，医疗急救设施应当保证有效运转。

配备与所承担临床试验相适应的研究人员，研究人员应当具备与开展工作相适应的资质和能力，职责、分工、培训、授权清晰合理。

制定与工作相适应的管理文件，并遵照执行。文件应当符合法规及指导原则等的要求，能够覆盖临床试验的全过程。

（5）临床试验机构应当与申办者或合同研究组织（CRO）签署委托合同，明确试验各方的责任、权利和利益，以及各方应当避免的、可能的利益冲突。

（6）申办者、CRO应当按照药物临床试验质量管理规范原则、方案及合同规定承担相应职责，并保存相应文件和记录。

2.临床试验的实施

（1）伦理审查

伦理审查应当符合药物临床试验质量管理规范、指导原则及伦理委员会的标准操作规程等的要求。

有出席伦理审查会议的签到和委员讨论的原始记录。

委员投票记录及审查结论保存完整且与伦理审批件一致。

知情同意书、试验方案、招募方式及信息等试验相关文件应当经过伦理委员会审查批准，文件资料应当注明版本号及版本日期。

跟踪审查应当符合相关要求并保留记录。

（2）知情同意

研究者应当使用最新版的知情同意书。如有必要，临床试验过程中的受试者应当再次签署知情同意书。

知情同意过程应当记录完整，知情同意书应当内容完整、签署规范。

知情同意书应当由受试者本人或其法定代理人签署。

已签署的知情同意书数量与原始资料、申报资料中的筛选、入选的病例数相符。

（3）受试者的选择与退出

受试者筛选时间不早于其知情同意书签署时间。

受试者的筛选、入选、随机、设盲等应符合临床试验方案。

受试者鉴认代码表或筛选、体检等原始资料应当涵盖受试者身份鉴别的基本信息。

申报资料中受试者编号、给药周期、给药顺序、制剂种类等信息应当与原始资料一致。

申报资料中筛选、入选、脱落、退出和完成临床试验的例数应当与实际临床试验例数一致。

受试者的退出和剔除应当按照临床试验方案的要求执行，记录实际情况并保存原始记录，应当与申报资料一致。

（4）临床试验过程的执行与记录

原始记录文件（记录本、记录纸）应当受控管理。源数据的修改应当留痕，不能覆盖初始数据，记录修改理由，修改者签名并注明日期。

计算机化系统应当经过必要的系统验证；应当设置用户管理、角色管理和权限管理；应当具有稽查轨迹功能，能够显示修改数据与修改原因的记录；应当有必要的数据备份措施。

原始记录及病例报告表应当及时填写，内容应当准确、完整、清晰。

病历报告表中的数据应当与源文件一致。病例报告表中数据的修改，应当使初始记录清晰可辨，保留修改轨迹，必要时解释理由，修改者签名并注明日期。

给药、生物样品采集、实验室检查、生命体征检查、体格检查、心电图检查、饮食饮水等临床试验操作应按照临床试验方案、SOP等要求执行，采取措施保证关键步骤实施的准确性，并保存相关记录。

申报资料中给药时间、生物样品采集时间与计划时间的偏差应当与原始资料一致。

申报资料中偏离或违背方案的相关情况与处理应当与原始资料一致。

数据库锁定、锁定后的解锁和再锁定应当事先规定并详细说明其条件和流程。核实数据库锁定后是否有修改及修改说明。

项目资料文件应当保存完整，并及时归档，档案由专人管理。对归档、查阅、借阅和归还等情况及时记录。

（5）安全性指标的处置、记录与报告

对受试者的相关医学判断和处理必须由本机构注册的具有执业资格的医护人员执行并记录。

研究医生应当对受试者的安全性指标按照临床试验方案、SOP等要求及时做出合理判断和处置，并保存相关记录。

发生严重不良事件时，研究者应当按照相关要求及时报告。

申报资料中的合并用药记录、不良事件、严重不良事件记录应当与原始资料一致。

临床检查检验数据应当能够在信息系统中溯源。

不良事件与药物相关性的判定应当符合临床试验方案。

（6）受试者的管理

应建立受试者管理相关制度，采取必要措施保障受试者权益与安全。

试验开始前应当使受试者充分知情并签署知情同意书。

试验期间应当采取必要措施防止受试者携带、使用违禁品，提高受试者试验的依从性。

选择特殊人群进行研究的，应当采取相应保障措施。

受试者应获得合理的经济补偿，因参加试验而受到损害时申办者应承担相应的治疗费用和合理补偿。

（7）试验用药品的管理

试验用药品应当有来源证明、检验报告、药品说明书等证明文件。

申报资料中试验用药品批号、剂型、规格、有效期等信息应当与原始资料一致。

试验用药品的接收、贮存、分发、使用、回收、退还及未使用的处置等各环节的管理应当遵守相应的规定并保存记录。核实各环节时间、数量、操作人等信息的相符性，及与申报资料的一致性。

试验用药品运输和贮存的条件应当符合临床试验方案的要求。

研究者应当对生物等效性试验的临床试验用药品进行随机抽取留样，保存原始记录。

试验用药品管理各环节的异常情况应当及时评估处理、记录。

（8）生物样品的管理

生物样品采集、处理、贮存、转运等各环节的管理应当遵守相应的规定并保存记录。核实各环节时间、数量、操作人等信息的相符性，及与申报资料的一致性。

生物样品的采集、处理、贮存和转运的条件应当符合临床试验方案的要求。

样本容器的标识应当易于识别和具有唯一性，且不泄露受试者隐私及制剂种类。

生物样品管理各环节的异常情况应当及时评估处理、记录。

3.委托研究

研究者和临床试验机构如果不能完成部分工作，需授权临床试验机构以外的单位承担试验相关的职责和功能，应当获得申办者同意。

其他单位进行研究、检测等工作时，应当有委托证明材料。委托证明材料反映的委托单位、时间、项目及方案等应当与申报资料记载一致。被委托机构出具的报告书或图谱应当为加盖其公章的原件。

（二）生物样品分析部分

1.生物样品分析条件与合规性

（1）分析检测单位具备承担生物样品分析项目的条件。

第一，具备与分析工作相适应的组织管理体系：

组织机构设置合理，具有组织机构图；实验室人员职责分工明确，具有所从事工作的资质和能力，接受过药物临床试验质量管理规范和其他专业培训；项目负责人具有相应的专业背景和经验。

制定与分析工作相适应的质量体系文件（如质量手册、标准操作规程等），并遵照执行；质量体系文件的内容应符合法律、法规和指导原则等的要求，能覆盖实验室管理及分析项目的主要流程。

质量保证部门能独立履行质量保证职责，配有与其开展工作相适应的人员；质量保证人员具备相应的专业背景和经验，对每个项目实施稽查，并保存完整的包括稽查内容、发现问题、采取措施、跟踪复查等的记录。

第二，具备与分析工作相适应的实验场地和设施设备：

实验室划分不同的功能区域，布局合理，防止交叉污染，具有场地分布图。

配有可满足分析检测要求的取样、称量、配制、检测及数据分析的仪器及软件；仪器量具的量程、精度、分辨率等应符合相应技术指标的要求；仪器的型号和编号记录在原始记录中，应与申报资料一致。

仪器设备应由专人管理，天平、冰箱、质谱仪、离心机、移液器等主要仪器应有完整的使用、校正、维护和维修等记录。用于检测的仪器应进行安装验证（IQ）、操作验证（OQ）和性能验证（PQ），并保存验证记录；对检测结果有直接影响的仪器设备应定期由有资质的单位进行检定、校准，并提供检定、校准证书。

配备环境温度和湿度监测设备，应保存温度和湿度记录；冰箱需配备温度监控和报警系统，并保存冰箱的温度记录和报警后的处理记录；配备完善的供电系统及断电后的应急预案。

配备相应的安全防护、应急和急救设施设备，应方便实验人员的使用。

具有处理化学试剂和生物废弃物的措施，并保存记录。

（2）分析检测单位应当与申办者或合同研究组织（CRO）签署委托合同，明确试验各方的责任、权利和利益，以及各方应当避免的、可能的利益冲突。

（3）申办者、CRO应当按照药物临床试验质量管理规范原则、方案及合同规定承担相应职责，并保存相应文件和记录。

2.生物样品分析实验的实施

（1）对照标准物质的管理

对照标准物质由专人管理，来源可靠且可追溯，在分析证书（CoA）规定的条件下运输、保存和使用。核对运输、接收、储存、领取、称量、使用、归还、销毁等原始记录，信息记录应完整。对于不用于定量的对照标准物质，应提供能证明其适用性的文件。

存放对照标准物质的区域或设备（冰箱、冷藏室等）应受控管理，实际存放条件和位置应与原始记录一致。

对照标准物质的状态和原包装标签上的信息应与CoA的规定一致。

（2）试验样品和空白基质的管理

试验样品和空白基质由专人管理。接收试验样品的房间具有足够的空间用于样品接收、清点和登记。核对运输、接收、清点、入库、储存、领取、使用、归还、销毁等原始记录，信息记录应完整，有明确的时间及操作人员签名。

试验样品应在方法学验证的条件下采集、运输和保存，在验证的稳定期内被检测。

存放试验样品和空白基质的区域或设备（冰箱、冷藏室等）应受控管理，实际存放位置与原始记录一致。

在规定期限内保存试验样品，试验样品标签上的信息完整且清晰可辩，应与临床试验方案的规定一致。核对试验样品的留存数量与接收数量、检测数量、试验样品转运数量的一致性。

（3）方法学验证的实施

方法学验证项目应按照验证计划书的规定进行完整和正确的考察，检测方法、试验过程和结果记录在原始记录中，应与申报资料一致。

有对照标准物质的称量原始记录；储备液和工作液、流动相、稀释液应有配制时间和配制过程的原始记录，应与申报资料一致。

校正标样和质控样品有配制、分装、储存、领用、使用、归还等原始记录；稳定性质控样品有配制时间、放置位置、储存条件和稳定时间等原始记录，应与申报资料一致。

生物样品预处理步骤和关键时间点应记录完整，应与申报资料一致。

所有在仪器中进样的样品均应记录在原始记录中，并对失败的方法学验证批次进行调查和分析，应与申报资料一致。

（4）试验样品分析测试的实施

试验样品分析应该按照分析计划执行，分析批中样品预处理的过程和检测方法应与方法学验证一致。

一个分析批中所有样品被处理和提取的顺序应与进样顺序一致，过程可溯源；一个分析批中所有样品应有唯一性编号，样品应按照顺序连续不间断进样，如中断，在原始记录中记录中断原因，应与申报资料一致。

所有在仪器中进样的样品均应记录在原始记录中，并对失败的试验样品批次进行调查和分析，应与申报资料一致。

试验样品分析过程中如有残留，对试验样品浓度的影响进行评估并采取具体措施，应与申报资料一致。

对于生物等效性试验，核实同一受试者的全部样品是否在同一分析批中检测。

试验样品重新分析的理由和报告值的选择应符合标准操作规则或分析计划的规定。试验样品的初始值、重分析的原因、重复次数、重分析的结果、最终接受的值以及接受的理由应记录，并与申报资料一致。

试验样品再分析（ISR）的样品选取应具有代表性，数量符合要求。如果ISR符合接受标准，但在多个样品的结果之间显示出较大或系统差异的情况（例如同一受试者的所有样品均失败、同一分析批的所有样品均失败），应该进行调查以明确原因。

（5）色谱积分

色谱使用自动积分，同一个分析批中采用相同的积分参数；如果色谱重积分和手动积分，记录修改理由并保留原始和重积分的图谱和数据，应与申报资料一致。

标准曲线和质控色谱如果进行了重积分，核实重积分是否影响该分析批的接受。

抽取工作站中的试验样品、随行标准曲线和QC样品以及方法学验证样品的部分电子图谱，应与申报资料一致。

3.记录的管理

（1）记录（纸质和电子）包括但不限于：样品接收和处理记录、样品制备和分析记录、原始图谱、偏差报告、调查报告、标准操作规程、审计追踪，以及与申办者或临床试验机构的通信等；记录的信息应真实、准确、完整和可追溯。

纸质记录（记录本、记录纸）应当受控管理，表格进行版本控制。记录更改应保持原有信息清晰可辨，注明修改人姓名、修改时间和理由。

采用电子记录的计算机化系统应经过系统验证，并保存验证记录。计算机化系统应设置用户管理、角色管理和权限管理，不同人员或角色具有唯一登录权限。

（2）开启并保存计算机化系统的稽查轨迹和仪器日志，实验室应对保存期限进行规定。

（3）记录的保存和备份的物理环境应进行温度和湿度监控，配备防震、防火、防水、防热、防潮、防破坏、防盗窃等设备。对记录保存和备份载体接触的人员应限制、记录和监控。

（4）项目结束后记录应及时归档，档案由专人管理。对归档、查阅、借阅和归还等情况及时记录;档案室应配备防盗、防火、防水、防虫害、防磁等必要设施设备，并进行定期维护检查。

四、核查结果判定原则

（一）申报资料与原始资料一致，核查未发现真实性问题、发现的问题对受试者的权益与安全、数据的质量和可靠性基本无影响的，核查认定为“通过”。

（二）核查未发现真实性问题，但发现的问题对受试者的权益与安全、数据的质量和可靠性可能有较大影响的，核查认定为“需审评重点关注”。

（三）核查发现以下情形之一的，核查认定为“不通过”：

1.发现真实性问题或申报资料真实性存疑，申请人和被核查单位不能证明其真实性的；

2.发现的问题对数据的质量和可靠性有严重影响的；

3.发现的问题，严重危害受试者权益与安全的；

4.拒绝、不配合核查，导致无法继续进行现场核查的。