

# 药品注册核查要点与判定原则

## （药物临床试验）

### （试行）

为保证药品注册核查质量，统一核查范围和判定标准，根据《中华人民共和国药品管理法》《药品注册管理办法》和《药物临床试验质量管理规范》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（药物临床试验）（试行）》。

#### 一、目的

药品注册现场核查（药物临床试验）的目的主要是通过对注册申报资料与临床试验的原始记录和文件的核对和/或实地确证，评价试验实施、数据记录和结果报告是否符合试验方案和药物临床试验相关法规，核实相关申报资料的真实性、一致性，同时关注受试者保护。

#### 二、范围

（一）适用于由国家药品监督管理局药品审评中心启动、由国家药品监督管理局食品药品审核查验中心组织实施的药品注册研制现场核查中的药物临床试验现场核查。被核查机构基于注册需要和风险原则确定。药品审评中心发起的IV期等药物临床试验现场核查参考本核查要点执行。

（二）药物临床试验现场核查，是对注册申报资料中的临床试验情况进行实地检查、核实。主要对研究者履行职责情况，

包括受试者保护、执行试验方案、数据记录和结果报告等方面进行核查。基于注册需要和风险原则，可仅对部分核查要点内容进行核查。必要时，可对申办者、合同研究组织或试验用药品制备条件及情况等进行现场核查，对试验用药品进行抽查检验。

### 三、临床试验部分现场核查要点

#### （一）临床试验许可与条件

1.开展临床试验，应当获得药品监督管理部门许可，生物等效性试验应按要求完成备案。

2.具有药物临床试验伦理委员会批件。

3.药物临床试验在具备相应条件并按规定备案的药物临床试验机构（以下简称“临床试验机构”）开展。其中，疫苗临床试验由符合国家药品监督管理局和国家卫生健康委员会规定条件的三级医疗机构或者省级以上疾病预防控制机构实施或者组织实施。

4.临床试验实际开展场地与申报资料中试验地址一致，具备临床试验所需设施设备，**检定、校准和日常维护**符合要求，医疗急救设施保证有效运转。

5.临床试验机构及专业制定与工作相适应的**管理文件**，并遵照执行。管理文件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。

6.临床试验各环节参与人员具有能够承担临床试验工作相

应的教育、培训和经验，并得到主要研究者的授权。

7.研究者、临床试验机构与申办者在试验开始前签署临床试验合同，对相关的权利与义务进行约定。

8.申办者/合同研究组织（CRO）按照药物临床试验质量管理规范（GCP）、临床试验方案及合同履行了相应职责，并保存相关文件和记录。

9.医疗机构临床实验室保证检验检测系统的完整性和有效性，对需要校准的检验仪器、对临床检验结果有影响的辅助设备及临床试验需要的其他设备等进行定期校准。

10.医疗机构临床实验室参加经国家卫生健康部门认定的室间质量评价机构组织的临床检验室间质量评价并取得通过证书。

## （二）伦理审查

1.项目审查的伦理委员会到会人员数量和背景符合法规及SOP要求。

2.按照相关法规及SOP规定开展伦理审查，留有书面记录，并注明会议时间及讨论内容，伦理委员表决票及审查结论保存完整且与伦理审查批件一致。

3.伦理委员会关注受试者的损害是否得到及时的医学处理，监督申办者、研究者及时兑现给与受试者的补偿或赔偿。

4. 试验方案设计符合我国GCP要求，试验用相关日记卡、问卷等的设计应能满足临床试验数据的收集和可溯源性要求。

## （三）临床试验实施过程

## 1. 知情同意书的签署

(1) 知情同意书的内容符合 GCP 要求。

(2) 筛选的受试者均签署知情同意书。

(3) 知情同意书中受试者和/或监护人（如需要）、研究者、公平见证人（如需要）的签字和签署时间、签署版本等符合 GCP 要求。

(4) 知情同意书签署时间不得早于伦理批准时间，筛选时间不得早于知情同意书签署时间。

(5) 向受试者或其监护人解释试验内容并获得知情同意的研究者或指定研究人员为经过授权的研究人员，且具备在本院的执业资质。

## 2. 受试者筛选入组及方案执行

(1) 有源数据支持以证实所有受试者确实参与了临床试验。

(2) 受试者筛选应遵守临床试验方案规定的入选/排除标准，入组受试者应保留足够的支持性证据。

(3) 研究者遵守临床试验方案规定的随机化程序。

(4) 盲法试验（如涉及）按照试验方案的要求设盲、保持盲态和实施揭盲；意外破盲或因 SAE（严重不良事件）等需紧急揭盲时，研究者应按照紧急揭盲规程操作并书面说明原因。

(5) 研究者按照临床试验方案规定的试验流程和评估方法实施试验（如访视、给药、采血、安全性检查和疗效评估等），采取措施保证关键步骤实施的准确性，并保存相关记录，如偏

离试验方案应予以记录和解释，合并用药或合并治疗与禁用药物的记录符合方案规定的要求。

### 3. 安全性信息处理与报告

（1）对受试者的相关医学判断和临床决策由本机构具有执业资格的医学专业人员执行并记录。

（2）研究者应完整记录 AE（不良事件）、SAE，与药物相关性判断标准符合试验方案规定和医疗常规。

（3）研究者确保发生 AE、SAE 的受试者得到及时合理的观察与治疗。

（4）除试验方案或者其他文件中规定不需立即报告的 SAE 外，研究者立即向申办者书面报告所有 SAE，随后及时提供详尽、书面的随访报告。

（5）涉及死亡事件的报告，研究者向申办者和伦理委员会提供其他所需要的资料，如尸检报告或最终医学报告。

（6）药物临床试验期间发生的可疑且非预期严重不良反应、研发期间安全性更新报告，申办者根据《药物临床试验期间安全性数据快速报告的标准和程序》中按有关程序和规范要求向药品审评部门、伦理委员会等进行报告。

### 4. 临床试验数据记录和报告

（1）临床试验源文件的管理符合医疗管理要求，源数据应满足临床试验数据质量通用标准（ALCOA+）。

（2）日常诊疗已使用电子病历系统的，临床试验应使用电

子病历。

（3）以患者为受试者的临床试验，相关医疗记录载入门诊或住院病历。病历中记录受试者知情同意的具体时间和人员。

（4）源数据和病例报告表中的数据修改留痕，不掩盖初始数据，保留修改轨迹，注明修改理由，修改者签名并注明日期。

（5）病例报告表的填写和修改符合申办者提供的指南，病例报告表及其他报告中的数据准确、完整，清晰、及时，与源文件一致。

（6）病例报告表、总结报告（或数据库）中记录的 AE 相关数据与源数据一致，无漏记、误判和误记。

（7）病例报告表、总结报告（或数据库）中的 SAE 相关数据记录和报告情况与源数据一致，无漏记、误判和误记。

（8）申报资料的总结报告中筛选、入选和完成临床试验的例数与实际例数一致。

（9）受试者筛选失败、脱落、中止、退出和剔除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，证据链完整，与总结报告一致。

（10）源数据、病例报告表、数据库及申报资料之间数据一致。

## 5. 临床试验数据溯源

（1）病例报告表中入组、知情同意、病史或伴随疾病、访视、给药记录、病情记录等信息与试验源数据和/或 HIS 系统一

致。

(2) 总结报告中记录的合并用药和合并治疗等可在 HIS 系统、医疗记录中或受试者日记卡中溯源。

(3) 病例报告表中的来自临床试验机构检验科、影像科、心电图室、内镜室等的医学检查数据可在该机构的 LIS、PACS 等信息系统或仪器设备中溯源。

(4) 经研究者评估得出的疗效和安全性数据溯源至评估人、评估时间、原始评估结果及其修改过程。

(5) 以受试者自评结果作为疗效和安全性数据结果的溯源至有受试者署名确认的原始评估记录（如受试者日记卡、受试者自评报告等）。

(6) 申报资料中的受试者编号、给药周期、给药顺序、制剂种类等信息与源数据之间一致。

#### (四) 试验用药品管理

1. 具有试验用药品的来源证明、检验报告和符合 GMP 条件下生产的证明文件。

2. 研究者和临床试验机构指派有资格的药师或其他人员管理试验用药品。

3. 试验用药品的接收、贮存、分发、使用、回收、退还及未使用药品的处置（如授权销毁）等环节留有记录。

4. 试验用药品运输和储存过程中的条件符合方案要求。

5. 试验用药品的使用数量、剩余数量和其他情况（如丢失、

授权销毁等)与申办者提供的数量一致。

6.药品管理各项记录中的试验用药品批号与药检报告、总结报告等资料一致。

7. 研究者对生物等效性试验的临床试验用药品进行随机抽取,并按要求留样。

8. 临床试验用药品管理各环节的异常情况及时评估、处理、记录。

#### (五) 生物样品管理

1. 生物样品采集、处理、储存、转运等各环节的管理遵守相应的规定并保存记录。

2. 生物样品的采集、处理、储存和转运的条件符合临床试验方案的要求。

3. 样本容器的标识易于识别和具有唯一性,且不泄露受试者隐私及制剂种类。

4. 生物样品管理各环节的异常情况及时评估、处理、记录。

#### (六) 中心实验室及独立评估机构

1. 用于医学判断的检验项目和作为疗效和安全性指标的检验项目通过国家级室间质评或经其他方法验证以保证检测结果的可靠性。

2.中心实验室建立临床检验报告发放制度(包括危急值报告制度),按照相关要求向研究者报告检验结果,保证检验报告的准确、及时和信息完整,保护受试者隐私。

- 3.中心实验室建立有实验室质量管理体系。
- 4.待测样本接收、处理、检验检测、储存、归还（如适用）、销毁等过程具有完整的记录。
- 5.待测样本根据方案和 SOP 要求及时进行检测，复测符合试验方案和实验室相关 SOP。
- 6.检验方法经过验证/确认并符合方案要求，保存方法学验证/确认原始实验记录。
- 7.仪器设备使用、维护、校准等记录完整。保存有仪器验证记录、仪器设备使用记录、检查维护记录等。
- 8.对临床试验数据进行独立评估的机构（如独立影像学评估中心、终点事件裁定委员会、终点病例判定委员会、数据安全监查委员会等）进行的评估流程、数据记录及修改按照相关指南及其章程、SOP 执行。
- 9.对临床试验数据进行独立评估的人员具备相应资质且符合评估机构的相关指南或其章程要求。
10. 独立评估结果可溯源至每位评估人员独立出具的评估报告。

#### （七）临床试验数据采集与管理

1. 纸质记录（记录本、记录纸）受控管理，表格进行版本控制。记录更改保持原有信息清晰可辨，注明修改人姓名、修改日期和理由。
- 2.电子数据采集系统经过系统验证，并保存验证记录。计

算机化系统设置用户管理、角色管理和权限管理，不同人员或角色具有唯一登录权限。具有稽查轨迹功能，能够显示修改数据与修改原因的记录。

3.若数据处理过程中发生数据转换，确保转换后的数据与原数据一致和该数据转化过程的可见性。

4.外部数据确保数据可溯源。

5.数据库锁定的条件和流程遵守数据库锁定的 SOP。

6.数据库锁定过程和时间有明确的文档记录，对于盲法临床试验，数据库锁定后才进行揭盲。

#### （八）委托研究

1.临床试验涉及到的所有由其他部门或单位进行的研究、检测等工作，签有委托协议/合同，对委托方和被委托方的责任义务予以明确。委托协议/合同反映的委托单位、时间、项目及方案等与申报资料记载一致。被委托机构出具的报告书或图谱等研究结果为加盖其公章的原件。根据审评需要对被委托机构进行现场核查，以确证其研究条件和研究情况。

### 四、生物样品分析部分现场核查要点

#### （一）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。

（1）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。

(2) 制定与分析工作相适应的质量体系文件，并遵照执行。质量体系文件的内容符合法律、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。

(3) 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资格，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。

(4) 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。

(5) 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，与申报资料一致。

(6) 仪器设备由专人管理，主要仪器有完整的使用、校准、维护和维修等记录。用于检测的仪器至少进行安装确认(IQ)、运行确认(OQ)和性能确认(PQ)，并保存相关记录。对检测结果有直接影响的仪器设备定期检定、校准，并保存相关记录。

(7) 配备环境温度和湿度监测设备，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。

(8) 配备相应的安全防护、应急和急救设施设备。

(9) 具备收集化学试剂和生物废弃物的设施和处理措施。

2.分析检测单位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 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。

## (二) 生物样品分析实验的实施

### 1.对照标准物质的管理

(1) 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）或同等证明性文件规定的条件下储存和使用。核对运输、接收、储存、领取、称量、使用、归还、销毁等原始记录，信息记录完整。对于不用于定量的对照标准物质，提供能证明其适用性的文件。

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

(3) 对照标准物质的状态和原包装标签上的信息与 CoA 或同等证明性文件的规定一致。

### 2.试验样品和空白基质的管理

(1) 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，信息记录完整，有明确的时间及操作人员签名。

(2) 试验样品在经验证的方法下采集、运输、储存和检测。

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

(4) 在规定期限内储存试验样品，试验样品标签上的信息完整且清晰可辨，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

(1) 方法学验证项目按照验证计划书的规定考察，检测方法、实验过程和结果记录在原始记录中，与申报资料一致。

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

(3) 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，并与申报资料一致。

(4) 生物样品预处理步骤和关键时间点记录完整，与申报资料一致。

(5) 所有在仪器中进样的样品均记录在原始记录中，并对方法学验证过程中出现的异常情况进行调查和分析，与申报资料一致。

### 4. 试验样品分析测试的实施

(1) 试验样品分析按照分析计划执行，分析批中样品预处理的过程和检测方法与方法学验证一致，血药浓度数据与申报资料一致。

(2) 一个分析批中所有样品被处理和提取的顺序与进样顺序一致，过程可溯源。如有分批处理的情况，每个处理批应当包括低、中、高浓度质控样品，并符合事先规定的接受标准。

(3) 一个分析批中所有样品有唯一性编号，样品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，与申报资料一致。

(4) 所有在仪器中进样的样品均记录在原始记录中，并对样品分析过程中出现的异常情况进行调查和分析，与申报资料一致。

(5) 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，与申报资料一致。

(6) 对于生物等效性试验，同一受试者的全部样品在同一分析批中检测（特殊情况除外）。

(7) 对于生物等效性试验，样品分析和数据传输保持盲态。

(8) 试验样品重新分析的理由和报告值的选择符合标准操作规程或分析计划的规定。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记录，并与申报资料一致。

(9) 试验样品再分析（ISR）的样品选取具有代表性，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

（1）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，与申报资料一致。

（2）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。

（3）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，与申报资料一致。

### （三）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，记录的信息真实、准确、完整和可追溯。

（1）纸质记录（记录本、记录纸）受控管理，表格进行版本控制。记录更改保持原有信息清晰可辨，注明修改人姓名、修改日期和理由。

（2）采用电子记录的计算机化系统经过系统验证，并保存验证记录。计算机化系统设置用户管理、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，配备防火、防水、防热、防潮、防破坏、防盗窃等设备。对记录的保存和备份的载体接触人员应当限制、记录和监控。

4.项目结束后记录及时归档，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）对研究过程中原始记录和数据进行核实、实地确认，经核查确认发现以下情形之一的，核查认定为“不通过”：

1. 编造或者无合理解释地修改受试者信息以及试验数据、试验记录、试验药物信息；

2. 以参比制剂替代试验制剂、以试验制剂替代参比制剂或者以市场购买药品替代自行研制的试验用药品，以及以其他方式使用虚假试验用药品；

3. 隐瞒试验数据，无合理解释地弃用试验数据，以其他方式违反试验方案选择性使用试验数据；

4. 瞒报可疑且非预期严重不良反应；

5. 瞒报试验方案禁用的合并药物；

6. 故意损毁、隐匿临床试验数据或者数据存储介质；

- 7.关键研究活动、数据无法溯源;
- 8.申报资料与原始记录不一致且影响结果评价;
- 9.其他严重数据可靠性问题;
- 10.拒绝、不配合核查,导致无法继续进行现场核查;
- 11.法律法规规定的其他不应当通过的情形。

(二)对研究过程中原始记录和数据进行核实、实地确认,未发现问题或发现的问题不构成以上不通过情形的,核查认定为“通过”。其中发现的问题对数据质量和可靠性可能有影响的,需审评重点关注。