药品注册核查要点与判定原则

（药理毒理学研究）

（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》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（药理毒理学研究）（试行）》。

一、目的

药理毒理学研究现场核查的目的主要是通过对药理毒理学研究的原始资料进行数据可靠性的核实和/或实地确证，检查药理毒理学研究的合规性，核实相关申报资料的真实性、一致性。

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理毒理学研究现场核查。

（二）药理毒理学研究现场核查主要是对药理毒理学研究情况，包括研究条件、方案执行情况、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，可仅对部分药理毒理学试验项目的部分内容进行核查。

三、现场核查要点

（一）研究机构和人员

1.研究机构名称、研究场所地址及所开展的研究内容应与申报资料相符；在多场所研究中，所有参与研究的机构及其承担职责应完整、准确地反映在申报资料中；

2.开展药物非临床安全性评价研究的机构应通过国家药品监督管理部门药物非临床研究质量管理规范（GLP）认证，且研究内容应在机构通过GLP认证的试验项目范围内；

3.研究中涉及放射性和生物危害性等物质时，应符合国家相关规定，并提供相应的证明性文件；

4.委托研究应有委托证明材料；

5.建立有与研究相适应的标准操作规程（SOP）或其他试验操作文件；

6.参与研究人员应具有研究所需专业知识和资格、工作经验和培训经历，并应完整保留主要研究人员档案；参与研究的人员应与申报资料一致。

（二）设施

1.应具备开展研究所需的设施且布局合理、运行正常；

2.涉及实验动物研究的，应具备符合研究要求的动物设施，具有相应的实验动物使用许可证明；应完整保存研究期间动物设施环境控制数据及异常情况处理等记录；

3.受试物/对照品及其配制制剂、生物样本、研究档案和标本等储存保管条件应符合试验方案及机构SOP或其他试验操作文件要求；应完整保存研究开展期间相应环境控制数据以及异常情况处理等记录。

（三）仪器设备

1.应具备研究所需的仪器设备且性能满足研究需求；

2.应完整保留研究期间所使用仪器设备的使用、清洁、保养、测试、校准、确认或验证、维修、异常情况处理、报废等记录；仪器设备使用记录的时间及内容应与研究对应一致；

3.用于研究数据采集、传输、储存、处理、归档等的计算机化系统（或者包含有计算机系统的设备和仪器）应经过验证，并保留相应的验证计划、记录和报告；系统更换硬件、软件或者系统升级、安装补丁后，应进行系统评估并保留有相关评估报告；评估结果需进行验证的，应保留相应的验证计划、记录和报告；

4.具有稽查轨迹功能的计算机化系统应开启稽查轨迹功能，所产生的电子数据应保留有完整的稽查轨迹和电子签名，保证电子数据真实、可溯源；计算机化系统操作权限设置合理。

5.计算机化系统所产生的研究数据应及时备份并妥善保存，保证数据完整、可溯源。

（四）受试物/对照品

1.受试物/对照品的接收、保存、分发、使用、留样、返还或废弃等应有完整记录且数量吻合；

2.受试物/对照品保存条件应符合试验方案或相关证明性文件（如使用说明书、质检报告等）要求；应完整保留研究期间受试物/对照品及其制剂保存条件监测及异常情况处理记录；

3.受试物/对照品的配制、配制后保存、使用、使用剩余后的处理应有完整的记录；每次领用量应与受试物领用记录一致，配制量、使用量、使用后剩余处置量应符合物料平衡；

4.应完整保留研究所需毒麻药品、造模试剂（药品）等的配制、保存、使用、返还或废弃等记录。

（五）实验系统

1.实验动物为实验系统

（1）研究所需实验动物的来源应清晰合规。实验动物供应商应具有相应的资质证明；应完整保留实验动物合格证及其他相关证明性文件；

（2）实验动物种、系、数量、年龄、性别、体重范围、等级等信息应与申报资料相符；

（3）实验动物应有合适的个体标识，保证动物个体在研究期间的可追溯性；

（4）实验动物接收、检疫、使用、处理等应保存完整记录且数量吻合，并与申报资料相符；

（5）实验动物饲料、垫料和饮用水等的名称、来源、批号（如适用）、有效期以及主要控制指标应与申报资料相符，并且与原始记录中的检测结果一致；

2.实验动物以外的其他实验系统

（1）研究所需实验系统的来源应清晰合规，应完整保存实验系统购入（转入）、质量鉴定等相关证明性文件；应完整保留适用性评估资料。

（2）实验系统的保存、取用、传代等应保存完整记录，且记录的时间、数量等信息应与申报资料相符。

（六）生物样本

应完整保存生物样本采集、标识、运输、保存、交接、处理、分析检测等相关记录，且具有可追溯性。

（七）原始记录

1.核查申报资料与试验方案、原始数据、总结报告的一致性；

2.各项原始记录应真实、及时、准确、完整、可追溯，且结果与申报资料一致；记录修改不得覆盖原有数据痕迹，并标注修改人、修改日期和修改理由；

3.数据重测应遵循数据重测SOP或相应的试验操作文件，并记录重测的原因，保留每次测定的结果以及选择结果纳入试验报告的理由；

4.根据核查任务要求，现场抽查实验各类型原始数据，核查与申报资料的一致性。现场抽查数据类型一般包括但不限于：

（1）应完整保存实验系统可追溯的接收、分组、给药、检测、处置等记录，并确保与申报资料一致。如：

动物体重记录完整；

动物摄食量和饮水量记录完整；

动物观察和给药记录及生理生化指标检测记录完整；

动物麻醉、处死、解剖记录完整；

细胞等非动物实验系统的复苏、传代、培养、加样、给药记录完整等；

（2）应完整保存可追溯的受试物和对照品的接收、配制、分析（如均一性、浓度、稳定性等）、使用、返还等记录，并与申报资料一致。如：

受试物与对照品的稳定性、批号、纯度含量、规格、数量、理化特征、保存条件、有效期等记录完整；

配制记录、分发与返还记录等完整；

（3）应完整保存可追溯的生物样本（血液、尿液、组织等）采集（时间等）、标识、处理、转运、交接、检测及保存等记录，并与申报资料一致。如：

生物样本交接记录，运输温度记录完整；

溶媒、血液样本中受试物和对照品分析方法建立及确证的相关记录完整；

抽查药（毒）代动力学生物样本分析数据，包括申报资料中提交的纸质图谱是否与原始图谱一致，申报资料中提交的分析数据是否与原始分析数据一致；

病理检测相关记录完整（如：解剖、组织留取、病理制片和阅片记录等）；

5.试验方案、SOP或其他试验操作文件的偏离应及时记录、评估并如实反映在总结报告中。

（八）其他

1.现场核查期间，申请人及被核查研究机构应确保研究原始资料保存完整并能够及时提供、接受核查，包括试验方案的原件、原始数据、标本、相关检测报告、留样受试物和对照品、总结报告的原件以及研究有关的各种文件；

2.现场核查期间，申请人及被核查研究机构应积极配合核查工作，不得阻挠、干扰现场核查工作。

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实验系统信息以及试验数据、试验记录、受试物和对照品信息；

2.使用虚假受试物、对照品；

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

4.故意损毁、隐匿试验数据或者数据存储介质；

5.关键研究活动、数据无法溯源；

6.申报资料与原始记录不一致且影响结果评价；

7.其他严重数据可靠性问题；

8.拒绝、不配合核查，导致无法继续进行现场核查;

9.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。