



您的位置: 首页 >> 政策法规 >> 药品政策法规

国家药品监督管理局食品药品审评查验中心
关于发布《药品注册核查工作程序（试行）》等5个文件的通告
（2021年第30号）

<https://www.cfdi.org.cn/resource/news/14200.html>

发布时间: 2021-12-20

按照《药品注册管理办法》规定,为明确药品注册核查实施的原则、程序、时限和要求,规范药品注册生产现场核查和上市前药品生产质量管理规范检查衔接工作,国家药品监督管理局食品药品审评查验中心组织制定了《药品注册核查工作程序（试行）》（见附件1）,《药品注册核查要点与判定原则（药理毒理学研究）（试行）》《药品注册核查要点与判定原则（药物临床试验）（试行）》及《药品注册核查要点与判定原则（药学研制和生产现场）（试行）》（见附件2-4）,《药品注册生产现场核查和上市前药品生产质量管理规范检查衔接工作程序（试行）》（见附件5）,经国家药品监督管理局同意,现予发布,自2022年1月1日起施行。

特此通告。

国家药监局核查中心
2021年12月17日

药品注册核查工作程序 (试行)

第一章 总 则

第一条 为规范药品注册核查(以下简称注册核查)工作行为, 加强注册核查与审评工作的衔接, 保证注册核查工作质量和效率, 根据《药品注册管理办法》《药品生产监督管理办法》, 制定本程序。

第二条 国家药品监督管理局组织的在境内开展的药品研制、生产现场注册核查适用本程序。国家药品监督管理局食品药品审核查验中心(以下简称核查中心)组织实施注册核查工作。

第三条 注册核查是由国家药品监督管理局药品审评中心(以下简称药品审评中心)启动, 为核实药品注册申报资料的真实性、一致性以及药品上市商业化生产条件, 检查药品研制的合规性、数据可靠性等, 围绕相关注册申请事项申报资料中涉及的研制和生产情况, 对研制现场和生产现场开展的核查活动, 以及必要时对药品注册申请所涉及的化学原料药、中药材、中药饮片和提取物、辅料及直接接触药品的包装材料和容器生产企业、供应商或者其他受托机构开展的延伸检查活动。

注册核查分为药品注册研制现场核查(以下简称研制现场核查)和药品注册生产现场核查(以下简称生产现场核查)。

第四条 研制现场核查是通过对药品研制合规性、数据可靠性进行检查，对药品注册申请的研制情况进行核实，对原始记录和数据进行审查，确认申报资料真实性、一致性的过程。研制现场核查包括药学研制现场核查、药理毒理学研究现场核查和药物临床试验现场核查等。

药学研制现场核查主要是对药学研制情况，包括药学处方与工艺研究、样品试制、质量控制研究及稳定性研究等研制工作的原始数据、记录和现场进行的核查。

药理毒理学研究现场核查主要是对药理毒理学研究情况，包括药理和（或）毒理研究的条件、方案执行情况、数据记录和结果报告等方面进行的核查。

药物临床试验现场核查主要是核对注册申报资料与临床试验的原始记录和文件，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，同时关注受试者保护。必要时可对临床试验用药物进行抽查检验。

第五条 生产现场核查是对药品注册申请的商业规模生产工艺验证、样品生产过程等进行核实，对其是否与申报的或者核定的原辅料及包装材料来源、处方、生产工艺、检验方法和质量标准、稳定性研究等相符合，相关商业规模生产过程的数据可靠性以及是否具备商业化生产条件进行确认的过程。

第六条 药品注册申请人（以下简称申请人）应当保证研制和注册活动全过程信息真实、准确、完整和可追溯，提出药品上市许可申请还应当提供真实、充分、可靠的数据资料

和样品，具备药品上市商业化生产条件。申请人和被核查单位应当配合注册核查工作。

第七条 检查员依法对被核查单位相关品种注册研制、生产的情况进行核查。

检查员应当严格遵守国家法律法规和工作纪律，与申请人和被核查单位不存在利益冲突，核查期间认真履行职责，公正廉洁地从事注册核查工作。对申请人和被核查单位提供的资料、信息负保密责任。

第二章 注册核查基本要求

第八条 注册核查遵循公开、公平、公正的原则，以临床价值或者问题为导向，促进药物的研发和上市。

第九条 核查中心与药品审评、药品检验等机构建立注册核查与审评、注册检验的工作衔接机制，并加强沟通和交流，共同协调、研究和解决注册核查工作中出现的问题。

注册核查组织实施期间，核查中心可与药品审评中心就核查对象、核查内容和核查关注点进行沟通和调整。特殊情况下，基于风险评估分析，核查中心可向药品审评中心提出是否进行现场核查的意见。

第十条 核查中心建立注册核查相关质量管理体系，制定注册核查的标准操作程序及相应的《药品注册核查要点与判定原则》，加强检查员队伍建设，建立注册核查检查员库，规范注册核查有关工作。

第十一条 核查中心根据药品审评中心启动的核查任务

开展药品注册核查，结合品种特性、被核查单位特点和风险、药品审评中心提出的是否启动动态生产现场核查要求及核查关注点内容等因素，明确核查内容，可采用实地核查或者资料核查的形式开展工作。通常针对品种商业化生产条件进行生产现场核查，必要时，现场核查期间可根据注册工作需要开展动态核查。

有因检查一般围绕检查启动的原因开展。

核查中心可根据工作需要，要求申请人在核查前向核查中心提交有关资料，用于研究和确定核查组织的模式和方法。

第十二条 对于省、自治区、直辖市药品监督管理部门确定需要在生产现场核查期间开展上市前药品生产质量管理规范符合性检查的，核查中心协调相关省、自治区、直辖市药品监督管理部门与生产现场核查同步实施。

第十三条 核查报告、核查结果仅针对该注册申请该次核查范围和内容，不覆盖该注册申请全部注册申报资料和相关研制行为的评价。

第十四条 特别审批程序、优先审评审批程序的品种，予以优先安排注册核查。

第十五条 核查中心向申请人公开注册核查进程，提供可查询的注册核查工作进度和结论等信息。

核查中心向申请人和被核查单位所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门反馈注册核查发现的问题。

第十六条 注册核查前，申请人可就重大事项与核查中心进行沟通交流。注册核查期间，核查中心可根据工作需要，

与申请人进行沟通交流。

第十七条 核查中心根据工作需要建立专家咨询制度，在注册核查过程中就重大疑难问题听取专家意见。

第十八条 核查中心基于国家药品监督管理局药品品种档案和机构档案等信息，探索建立基于风险的注册核查模式；基于信息化管理手段的发展，探索应用非现场的核查方式；持续完善核查相关技术指导原则体系。

第三章 注册核查基本程序

第一节 核查任务的接收

第十九条 核查中心对药品审评中心启动的注册核查任务确认后进行接收，核对注册核查任务及所附注册核查用资料。

对于核查对象明确、核查启动结论明确、核查关注点(如有)清晰、与核查关注点相关的资料齐全完整的，予以接收。

对于不符合注册核查任务接收条件的，由药品审评中心进行完善，符合接收条件后，予以接收。

第二十条 对于接收的注册核查任务，核查中心原则上按照任务接收的时间顺序分别建立药理毒理学研究、药物临床试验、药学研制、生产现场核查序列，统筹安排现场核查。

核查中心接收的核查任务通过核查中心网站告知申请人，有因检查可不提前告知申请人。

第二十一条 进行生产现场核查的品种，申请人应当在规定时限内，进行生产现场核查确认，向核查中心报送药品

注册生产现场核查确认表，明确可接受生产现场核查的情况；需要进行动态生产现场核查的，还需确认在规定时限内的生产安排。

商业规模生产工艺验证批次和必要的现场核查动态生产批次，应当在拟定的商业化生产线上按照药品生产质量管理规范的要求组织生产；其批量原则上应当与拟定的商业化生产批量一致。

第二节 核查计划的制定

第二十二条 核查中心根据《药品注册核查要点与判定原则》，基于风险原则，并结合药品审评中心提出的核查对象和核查关注点（如有），确定核查地点，结合核查资源等，制定核查计划。

第二十三条 核查中心在注册核查时限内，组织实施注册核查工作，确定核查时间，通知申请人和被核查单位接受注册核查。需要进行动态生产现场核查的，结合申请人动态生产安排确定生产现场核查时间。

第二十四条 核查组应当由2名以上具备药品检查员资格的人员组成，实行组长负责制。根据核查品种的具体情况，可有相关领域专家参与注册核查。对药品审评中心启动的有因检查，药品审评中心原则上应当派员参加。

参加注册核查的人员应当签署无利益冲突声明、检查员承诺书；所从事的注册核查活动与其可能发生利益冲突的，应当主动提出回避。

第二十五条 被核查单位所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门选派1名药品监督管理人员作为观察员协助注册核查工作，负责将注册核查发现的问题等转送给省、自治区、直辖市药品监督管理部门。

第三节 现场核查的实施

第二十六条 核查中心实施注册核查前，根据《药品注册核查要点与判定原则》，基于风险原则，并结合药品审评中心提出的核查对象和核查关注点（如有），制定核查方案。核查方案内容包括：被核查单位基本情况、核查品种、核查目的、核查依据、现场核查时间、核查内容、核查组成员等。

第二十七条 申请人应当协调与药品研制、生产、注册申请相关单位及所涉及的化学原料药、中药材、中药饮片和提取物、辅料及直接接触药品的包装材料和容器生产企业、供应商或者其他受托机构按要求接受现场核查，必要时协调组织部分核查相关人员和材料到指定地点接受核查。

被核查单位应当配合核查组工作，开放相关场地，及时提供核查所需的文件、记录、电子数据等，如实回答核查组的询问，保证所提供的资料真实。

第二十八条 在注册核查工作中，核查组有权对申请人和被核查单位、人员、设施设备、管理要求等进行核查，进入研制、生产及其他核查相关场地，调阅相关资料，询问相关人员。

对于注册核查发现的问题，核查组有权根据实际情况采

取包括但不限于复印、拍照、摄像等方法收集相关证明性材料。

第二十九条 现场核查开始时，核查组应当主持召开首次会议，向申请人和被核查单位出示授权证明文件，通报核查人员组成、核查目的和范围，声明检查注意事项及检查纪律等，告知被核查单位的权利和义务。

被核查单位应当向核查组介绍核查品种在本单位开展的研究、生产等情况，明确核查现场负责人。

第三十条 核查组应当按照核查方案的要求，根据核查要点，实施现场核查，详细记录核查时间、地点、核查内容、发现的问题。必要时，核查组可以根据现场核查的情况，基于风险原则，调整核查实施方案。对于延长或者缩短核查时间、增加或者减少核查对象等调整情况，需报核查中心批准后执行。

第三十一条 有因检查需要由核查组抽取样品进行检验的，核查组按照药品抽样的有关要求，抽取样品并封样；抽取的样品按要求送交药品检验机构进行样品检验。

现场核查过程中认为有必要进行样品检验的，经报核查中心同意后，核查组按照药品抽样的有关要求，抽取样品并封样，抽样情况应当在核查报告中进行描述；样品按要求送交药品检验机构进行样品检验。

第三十二条 核查组发现申请人或被核查单位存在影响药品研发生产安全或者涉嫌违法等情形的，应当立即报告核查中心。

核查组发现申请人或被核查单位存在影响药品研发生产安全情形的，还应当告知申请人或被核查单位及时采取必要措施控制风险。对发现涉嫌违法的，核查组应当详细记录检查情况，对发现的问题应当进行书面记录，并根据实际情况采取收集或者复印相关文件资料、拍摄相关设施设备及物料等实物和现场情况、采集实物或电子证据，以及询问有关人员并形成询问记录等多种方式，按相关证据规则要求及时固定证据性材料。

观察员应当立即将有关情况报告省级药品监督管理部门依法采取相应措施。

第三十三条 核查中心组织研判后认为确实存在重大风险需要由国家药品监督管理局采取措施的，应当立即向国家药品监督管理局报告并提出处理建议，相关情况抄送药品审评中心。

第四节 核查报告的撰写

第三十四条 核查组应当对现场核查情况进行讨论汇总，提出现场核查综合评定意见，并依据核查结果判定原则，作出现场核查结论，撰写形成现场核查报告和现场核查问题表。

现场核查报告应当对现场核查过程与结果进行描述，具备准确性、公正性、完整性和逻辑性等基本要素，并附所需的支持性证明材料。现场核查问题表应当包括现场核查发现的问题或者缺陷。

第三十五条 现场核查结束前，核查组应当主持召开未

次会议，向被核查单位和（或）申请人反馈现场核查情况，通报现场核查发现的问题。

被核查单位应当对核查组反馈的情况进行确认，有异议的，可提出不同意见、作出解释和说明。核查组应当就此予以进一步核实，并结合核实情况对现场核查报告、现场核查问题表相关内容进行必要调整。

现场核查报告应当由核查组全体成员、观察员签名。

现场核查问题表应当由核查组全体成员、观察员、被核查单位负责人签名，并加盖被核查单位公章。

被核查单位拒绝签字盖章的，核查组应当在现场核查报告中予以注明。被核查单位应当就拒绝签字盖章情况另行书面说明，由被核查单位负责人签字，并加盖被核查单位公章交核查组。

现场核查结束后，核查组应当将支持性证明材料、证据性材料以外其他材料退还被核查单位或者删除。现场核查问题表送被核查单位和申请人。

第三十六条 核查组应当按照要求在规定时限内，将现场核查报告、现场核查问题表及相关材料报送核查中心。

现场核查问题表及相关材料交观察员送相关省、自治区、直辖市药品监督管理部门。

第五节 核查报告的审核

第三十七条 核查中心应当根据核查结果判定原则，对现场核查报告进行审核。

综合考虑品种的类别、发现问题的性质、严重程度，认为能够按照核查结果判定原则对核查结论进行明确判定的，直接作出核查审核结论。

认为现场核查发现的问题影响核查结论判定的，核查中心应当书面要求申请人于20日内对相关问题进行反馈，如涉及问题仅需进行解释说明的，书面要求申请人于5日内提交材料。核查中心对反馈及解释说明进行审核后，作出核查审核结论。申请人逾期未予反馈提交的，核查中心基于已有注册核查情况作出核查审核结论。

对于各类现场核查分别涉及多个核查对象和场地的，核查中心应当综合对所涉及所有核查对象和场地的现场核查情况，作出最终核查审核结论。

必要时，核查中心可组织赴现场核实。

第三十八条 对于复杂或者有争议的问题，核查中心可召开注册核查专家会审会，听取核查、审评、检验等方面专家意见。核查中心应当综合专家意见作出核查审核结论。

第六节 核查结果的处置

第三十九条 核查中心将核查审核结论告知申请人。

第四十条 核查中心将现场核查报告和核查审核结论等材料按要求在规定时限内，送交药品审评中心。

第四十一条 根据观察员报送的现场核查问题及相关材料，省、自治区、直辖市药品监督管理部门依日常监管职责对被核查单位的现场核查发现问题整改情况进行审核确认，

必要时进行跟踪检查，并将审核结果及时告知药品审评中心。

第四十二条 对药物临床试验现场核查发现影响受试者安全、权益或临床试验数据质量的管理体系方面问题的，省、自治区、直辖市药品监督管理部门还应当将整改情况审核确认结果以及处理情况报告核查中心。对整改不到位、需国家药品监督管理局采取进一步措施的，核查中心可提出处理建议报国家药品监督管理局。

第四十三条 对核查发现申请人、被核查单位及其直接责任人提供虚假的证明、数据、资料、样品以及不符合相关质量管理规范要求等违法违规行为的，由省级以上药品监督管理部门按程序依《中华人民共和国药品管理法》等有关规定处理。

第四十四条 注册核查发现的申请人和（或）被核查单位的问题，作为核查中心后续判断注册核查风险、确定核查组织模式和方法及核查地点的重要依据，也作为药品审评中心后续启动注册核查合规因素划分的依据。

第七节 时限要求

第四十五条 药品审评中心在药品注册申请受理后40日内通知核查中心和申请人进行注册核查，核查中心原则上在审评时限届满40日前完成注册核查并反馈药品审评中心。

注册核查工作时限原则上为120日。

申请人应当在收到药品审评中心核查告知之日起80日内接受注册核查；进行生产现场核查的，申请人应当在收到

药品审评中心生产现场核查相关告知之日起20日内，向核查中心确认生产现场核查事项。

第四十六条 纳入优先审评审批程序的，药品审评中心在药品注册申请受理后25日内通知核查中心和申请人进行注册核查，核查中心原则上在审评时限届满25日前完成注册核查并反馈药品审评中心。

纳入优先审评审批程序的，注册核查工作时限为80日。

纳入优先审评审批程序的，申请人应当在收到药品审评中心核查告知之日起60日内接受注册核查；进行生产现场核查的，申请人应当在收到药品审评中心相关告知之日起15日内，向核查中心确认生产现场核查事项。

第四十七条 核查中心于现场核查前5日通知申请人和被核查单位；有因检查可不提前通知申请人和被核查单位。

第四十八条 核查组应当在现场核查结束之日起5日内，将现场核查报告及相关资料报送核查中心。

第四十九条 核查中心在现场核查结束之日起40日内、纳入优先审评审批程序的在现场核查结束之日起20日内，完成核查报告审核，作出审核结论，并将注册核查情况和核查结果反馈药品审评中心。

第五十条 核查过程中抽取的样品，应当在抽样之日起10日内，送达指定药品检验机构。

第五十一条 申请人现场核查后进行的必要反馈或者提交解释说明、申请人因不可抗力原因延迟现场核查、召开专家咨询会等时间，不计入时限。相关情况影响注册核查时限

的，核查中心应当通知药品审评中心。

第五十二条 对于因品种特性或者注册核查工作遇到特殊情况，确需延长时限的，书面告知申请人延长时限，并通知药品审评中心，必要时通知其他相关专业技术机构。延长时限不超过原时限的二分之一。

第八节 特殊情形的处理

第五十三条 药品审评中心在规定时限内通知申请人进行注册核查后，原则上出现以下情形的，核查中心终止相关注册核查任务，说明原因及依据后告知药品审评中心。

(一) 除自然灾害、政府行为等不可抗力的正当理由外，申请人未在规定时限内进行生产现场核查确认，或者不能在规定时限内接受现场核查的；

(二) 申请人和生产企业尚未取得相应药品生产许可证，或者品种尚未完成商业规模生产工艺验证的；

(三) 尚未完成注册核查的品种，药品审评中心告知终止注册程序或者不予批准的；

(四) 其他需要终止注册核查的。

第五十四条 申请人和(或)被核查单位存在拒绝、阻碍、限制核查，不配合提供必要证明性材料等情形，或者存在主观故意导致核查无法完成的，核查结果直接判定为不通过。

第五十五条 申请人或被核查单位认为核查人员与所从事的核查事项存在利益冲突的，可在现场核查首次会议结束前向核查中心提出回避要求及相关理由。经核查中心确

认属于需要回避情形的，相关人员应当予以回避。

申请人或被核查单位对现场核查程序、核查发现的问题等有不同意见的，可在核查结束之日起5日内向核查中心提出异议。

核查中心应当对提出的异议情况进行调查或研究，并结合调查研究情况作出核查审核结论。

第四章 附 则

第五十六条 对于境外场地进行的注册核查，核查中心结合《药品医疗器械境外核查管理规定》等相关要求组织实施。

第五十七条 本程序所指的抽样是指药品监督管理部门在注册核查过程中进行的取样、封样和通知检验。

第五十八条 本程序所述时限均以工作日计算。

第五十九条 本程序由核查中心负责解释。

第六十条 本程序自 2022 年 1 月 1 日起施行。

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。

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照要求完成备案。
- 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、检验报告和在符合 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。

五、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。

药品注册核查要点与判定原则 (药学研制和生产现场) (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(药学研制和生产现场)(试行)》。

一、目的

(一) 药学研制现场核查(以下简称研制现场核查)的目的主要是通过对药学研制情况(包括处方与工艺研究、样品试制、质量控制研究、稳定性研究等)的原始资料进行数据可靠性的核实和/或实地确证,核实相关申报资料的真实性、一致性。

(二) 药品注册生产现场核查(以下简称生产现场核查)的目的主要是通过对申报品种的商业化生产条件和能力、数据可靠性进行实地核查,核实申报资料的真实性,核实商业化生产规模下相关生产和质量控制活动与申报资料(如处方、生产工艺、质量标准、关键设施设备等)的一致性以及商业化生产条件。

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研制现场核查和生产现场核查。基于注册需要和风险原则,研制现场核

查和生产现场核查可仅针对承担主要研究任务的关键场地进行，也可仅对部分要点的部分内容进行核查。

(二) 一般情况下，研制现场核查以确证性临床试验、生物等效性研究等药物临床试验相关批次为起点，直至商业规模生产工艺验证批次前为止，重点包括确证性临床试验批次/生物等效性研究批次等药物临床试验批次、技术转移批次、申报资料所涉及的稳定性试验批次等影响药品质量评价的关键批次。必要时，可前溯至研究立项、处方筛选、工艺优化等研究内容。

豁免药物临床试验的，以进行质量对比研究的相关批次为起点；未进行质量对比研究的，以工艺处方基本确定后的批次为起点。

(三) 一般情况下，生产现场核查以技术转移所获取的知识为基础，以商业规模生产工艺验证批次为起点直至现场动态生产批次为止，重点包括商业规模生产工艺验证批次、动态生产批次以及在此期间的相关变更、稳定性试验等研究、试制的批次。

(四) 根据需要对化学原料药、中药材、中药饮片和提取物、辅料及直接接触药品的包装材料和容器生产企业、供应商或者其他受托机构开展的延伸检查，可参照本核查要点与判定原则进行。

三、研制现场核查要点

(一) 质量管理

开展药物研究，应当建立与研究内容相适应的组织机构和质量管理体系，应当具有与药物研究内容相适应的人员、设施、设

备、仪器等，制订相应的管理制度或标准操作规程并遵照实施。

1.组织机构和人员

应当建立与研究内容相适应的管理机构，以进行相应质量管理。

应当配备具有适当资质（包括学历、培训或实践经验）的研究和管理人员，遵守国家相关法律法规的规定，保证试验数据与资料的真实性和可靠性。

2.研究条件

应当具有与研究内容相适应的、根据研制不同阶段和风险确定的场地、设施、设备、仪器和管理制度或标准操作规程，并与研究记录和申报资料一致。

3.文件和记录

应当建立文件和记录的管理制度或标准操作规程。药物研究开发全过程应当有相应记录，包括预试验和探索性研究的数据和记录。

4.变更和偏差管理

至少在药物进入临床阶段后就应当建立与药物研发阶段相适应的变更、偏差和研究试验失败等相关管理制度或标准操作规程，针对关键批次出现的偏差或研究试验失败等情形应当得到适当的调查和/或分析，并进行记录。

5.委托研究

委托其他机构进行部分或全部药学研究及样品试制的，委托

方应当对受托方的研究能力、质量管理体系等进行评估，以确证其研究条件和研究情况。双方应当签订委托合同或其他有效协议，明确规定各方责任、研究内容及相关的技术事项。委托方应当对委托研究的过程和结果负责，并确保委托研究过程中的数据可靠性。受托方应当遵守相关要求，保证研究及样品制备过程规范、数据真实可靠、研制过程可追溯。

（二）处方和工艺

处方和工艺研究过程应当科学完整、合理设计，相关研究记录应当真实完整，与申报资料一致。

- 1.研究确定的处方组成、工艺流程图、工艺描述、关键工艺参数和范围，应当与申报资料一致。
- 2.处方工艺研究确定的试验数据、时间，应当与申报资料一致。

（三）样品试制

- 1.研制样品试制记录，特别是关键批次样品的试制记录应当完整保存。
- 2.关键批次样品的处方和生产工艺、过程控制、试制场地和生产线、使用的主要生产设备型号、技术参数及原始记录等应当与申报资料一致。
- 3.样品试制量、剩余量与使用量之间应当能够对应。应当保留试制样品实物，处方工艺确定后生产的关键批次样品在上市申请批准前不得销毁。

4. 用于确证性临床试验、生物等效性研究等药物临床试验相关批次样品的生产应当符合相应药品生产质量管理规范的相关要求。

（四）原辅料与直接接触药品的包装材料和容器

1. 关键批次样品试制所用的原辅料、直接接触药品的包装材料和容器等具有合法来源（如供货协议、发票等），相关信息应当与申报资料一致。

菌毒种、细胞株、血浆来源应当合法、清晰、可追溯，并与申报资料一致。

中药饮片应当明确其药材基原、产地和炮制方法，并与申报资料一致。

2. 原辅料、中药饮片和提取物、直接接触药品的包装材料和容器等的使用时间和使用量应当与样品研制情况相匹配。

各级菌毒种种子批、细胞库的建立、检验、放行等符合申报资料要求。

3. 结合制剂特点制订的原辅料、直接接触药品的包装材料和容器的内控标准，相应研究过程应当与申报资料一致。

4. 关键批次样品试制用的原辅料及直接接触药品的包装材料和容器应当有检验报告书，并与申报资料一致。

（五）质量控制

1. 关键批次研究使用的仪器设备应当经必要的检定或校验合格，有使用记录、维护记录和检定校验记录，与研究时间对应

一致，记录内容与申报资料一致。

2. 用于质量研究的样品批次、研究时间与样品试制时间应当能够对应。

3. 质量研究各项目，如溶出度/释放度、有关物质、含量/效价等关键质量属性研究及实验方法学考察的原始记录、实验图谱数据应当完整可靠，可溯源，数据格式应当与所用的仪器设备匹配。

（六）技术转移

从药品研制到生产阶段的技术转移是一个系统工程，其目的是将在研制过程中所获取的产品知识和经验转移给生产企业。接受技术转移的生产企业应当有能力实施被转移的技术，生产出符合注册要求的药品。

1. 技术转移应当完成技术文件的转移，并有相应关键文件和记录。

2. 应当对技术转移过程涉及的人员、设备、工艺、物料等因素进行评估，并在技术转移过程中采取相应措施，降低风险。

3. 技术转移或工艺放大后应当完成商业规模生产工艺验证，验证数据应当能支持商业化批量生产的关键工艺参数。

4. 分析方法的转移应当经过确认，并有记录和报告。

（七）对照品和参比制剂

1. 所用的对照品/标准品具有合法来源证明，在有效期内使用，并与申报资料一致。如为工作对照品，应当有完整的标化记录且

应当在效期内使用；有对照品/标准品的接收、发放、使用记录或凭证，应当与实际的研究/评价工作相吻合。

2. 所用的参比制剂应当与申报资料一致，有明确的来源及来源证明，如购买发票、赠送证明等；有参比制剂的包装标签、说明书、剩余样品等；有参比制剂的接收、发放、使用记录或凭证，应当与实际的研究/评价工作相吻合。

3. 对照品/参比制剂应当按其规定的贮藏条件保存，并与申报资料一致。

（八）稳定性研究

企业应当制定稳定性研究方案，并根据稳定性研究方案开展研究工作。稳定性研究的批次应当与申报资料一致。

1. 稳定性研究样品所用直接接触药品的包装材料和容器应当与申报资料一致。

2. 稳定性研究样品放置条件等，应当与申报资料一致。

3. 稳定性研究过程中各时间点原始检验记录数据应当与申报资料一致。

4. 稳定性研究所涉及的数据应当能溯源，并完整可靠。

（九）数据可靠性

申报资料中的数据均应当真实、准确，能够溯源，相关的原始记录、原始图谱、原始数据等均应当与申报资料一致，研制单位应当采取有效措施防止数据的修改、删除、覆盖等，以确保数据可靠。其中，方法学验证及之后影响产品质量和稳定性数据评

价的研究数据尤为重要。

1.质量研究及稳定性研究中的数据（包括试验图谱）应当可溯源：红外光谱法、紫外可见分光光度法、高效或超高效液相色谱法、气相色谱法等得出具有数字信号处理系统打印的图谱，应当具有可追溯的关键信息（如图谱数据文件的存储路径、数据采集日期、采集方法参数等），各图谱的电子版应当保存完好；电子天平的称量打印记录应当可溯源；需目视检查的某些项目（如采用薄层色谱、纸色谱、电泳等检测方法的）应当有照片或数码照相所得的电子文件。

2.药物研究期间，具有数字信号处理系统设备应当开启审计追踪功能，被核查数据应当在采集数据的计算机或数据库中。审计追踪功能应当能显示对以前保留数据与原始数据所有更改情况，应当能关联到数据修改者，并记录更改时间及更改原因，用户应当没有权限修改或关闭审计追踪功能。

3.纸质图谱编码/测试样本编码应当与原始记录对应，可溯源。

4.电子图谱应当为连续图谱，如有选择图谱、弃用图谱情况，应当提供相应说明或依据。

5.数据应当能归属到具体的操作人员。具备计算机化系统的试验设备，其每名用户应当设定独立的账号密码，或采用其他方式确保数据归属到具体操作人。

四、研制现场核查结果判定原则

（一）对研究过程中原始记录、数据进行核实和/或实地确

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研究数据和记录；
- 2.以参比药物替代研制药物、以研制药物替代参比药物或者以市场购买药品替代自行研制的药物，或以其他方式使用虚假药物进行药学研究；
- 3.隐瞒研制数据，无合理解释地弃用数据，或以其他方式选择性使用数据导致对药品质量评价产生影响；
- 4.故意损毁、隐匿研制数据或者数据存储介质等故意破坏研制数据真实性的情形；
- 5.与申报资料不一致且可能对药品质量评价影响较大；
- 6.存在严重的数据可靠性问题，关键研究活动、数据缺少原始记录导致无法溯源，导致对药品安全性、有效性、质量可控性的评价产生影响；
- 7.拒绝、不配合核查，导致无法继续进行现场核查；
- 8.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、数据进行核实和/或实地确认，未发现申报资料真实性问题，且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，对发现申报资料的部分非关键信息不一致或虽然发现数据可靠性问题但可能不影响对药品安全性、有效性、质量可控性评价的，需审评重点关注。

五、生产现场核查要点

（一）质量管理

药品生产企业应当具备涵盖影响药品质量所有因素的质量体系，具有与药品生产相适应的组织机构，并建立质量保证系统以保证质量体系的有效运行。

1.质量管理应当涵盖影响药品质量的所有因素，确保生产的产品符合申报工艺和质量要求，并最大限度地降低药品生产过程中污染、交叉污染以及混淆、差错等风险。

2.企业高层管理人员应当确保实现既定的质量目标，并为实现质量目标提供足够的、符合要求的人员、厂房、设施和设备。

3.企业应当建立与药品生产相适应的管理机构，明确各部门职责，确保技术转移合理并可追溯。

4.企业应当配备足够数量的并具有适当资质的管理和操作人员。关键人员、关键岗位人员应当经培训并了解本产品知识，关键岗位人员必须熟悉本产品的关键质量控制、关键生产操作要求。

5.企业应当建立满足本产品生产质量要求的管理文件，包括产品技术转移管理文件、药品生产质量管理规范相关生产质量文件以及产品研发资料的管理文件等。

6.企业应当按照药品生产质量管理规范要求，建立变更控制、偏差管理、供应商管理、检验结果超标处理等相应管理标准操作规程，并按规程实施。所采用的方法、措施、形式及形成的文件应当与相应的药品生命周期相适应。

7.企业应当建立质量风险管理系统，根据科学知识及经验对

质量风险进行评估，以保证产品质量。

（二）厂房与设施、设备

企业的厂房、设施、关键生产设备应当与注册申报资料一致，并与商业化批量生产匹配，药品生产过程中防止污染与交叉污染的措施应当有效。

1.生产厂房与设施、仓储条件等应当满足样品商业化批量生产要求，关键生产设备生产能力与商业化批量生产相匹配。

2.为满足新增注册申报品种的生产，原有厂房与设施、设备应当进行评估，必要时还应当进行相应的变更。如为新建企业或车间，商业规模生产工艺验证时，与产品生产相关的厂房与设施、关键生产设备应当经确认，包括设计确认、安装确认、运行确认和性能确认。

3.非专用生产线，应当评估共线品种的合理性，评估共线生产带来的污染与交叉污染的风险，并采取防止污染与交叉污染的有效措施；应当建立有效的清洁程序并经验证，其活性物质残留限度标准建立应当基于毒理实验数据或毒理学文献资料的评估。

（三）物料

涉及相关物料的采购、接收、贮存、检验、放行、发放、使用、退库、销毁全过程，应当确保物料在上述过程不发生污染、交叉污染、混淆和差错。

1.生产过程所需的原辅料/关键物料（包括生物制品所用的菌毒种、细胞、血浆、佐剂、培养基等）和包装材料等应当有相应

管理制度并遵照执行。

2.能够按照管理规程对产品生产所用的原辅料、直接接触药品的包装材料和容器的供应商进行审计和管理。

3.原辅料和直接接触药品的包装材料和容器的质量标准、生产商/来源应当与注册申报资料一致，按照相关标准操作规程进行取样和检验，并出具全项检验报告。

各级菌毒种种子批、细胞库的建立、检验、放行等应当符合申报资料要求。

4.原辅料和直接接触药品的包装材料和容器应当按照相应要求进行储存、使用和管理，并制定合理的储存期限。

（四）批量生产

以商业规模生产工艺验证为起始，确认企业生产工艺与注册资料的一致性，以及持续稳定生产出符合注册要求产品的能力。

1.商业规模生产工艺验证批等关键批次及现场动态生产批次（如有）的处方、批量、实际生产过程、批生产记录应当与工艺规程/制造检定规程和注册申报工艺一致。

商业规模生产工艺验证数据应当支持批量生产的关键工艺参数，并在规定范围内。如有商业规模生产工艺验证批次之外的其他试制批次，应当能追溯产品的历史生产工艺数据以及与产品相关的质量情况。

2.批生产记录、设备使用记录、物料领用记录、检验记录等各项记录信息应当一致，并具有可追溯性。

3. 中药材前处理、炮制方法等应当与申报资料一致，并在产品工艺规程中明确，如外购饮片，质量协议应当明确前处理、炮制的要求。

（五）质量控制

质量控制实验室的人员、设施、设备应当与产品质量控制相适应，应当配备药典、标准图谱等必要的工具书，以及相应的标准品或对照品等相关标准物质。企业应当建立相应质量控制制度，按药品生产质量管理规范要求进行取样、检验，并得出真实可靠的检验结果。

1. 检验设施设备仪器应当经过检定或校准，并在有效期内，使用记录可溯源。

2. 样品、标准物质、试剂、菌种等应当按照规定管理和使用。

3. 样品、中间产品/中间体和关键物料的质量标准应当与申报的质量标准一致，并按要求进行检验。检验方法应当按规定经过方法学验证或确认。

4. 产品应当按规定进行稳定性试验；有存放效期的中间产品/中间体，必要时也应当进行相应研究。

5. 如有委托检验，双方应当签订合同或协议，委托方应当进行审计，确保受托方提供的数据可靠。

（六）数据可靠性

企业应当采取有效措施防止数据的修改、删除、覆盖等，以确保数据可靠。申报资料中的数据均应当真实、准确，能够溯源，

相关的原始记录、原始图谱、原始数据等均应当与申报资料一致。其中，商业规模生产工艺验证及其稳定性试验等生产、检验数据尤为重要。

1. 相关原始记录，尤其是原始电子数据应当与申报资料中的纸质数据一致。数据应当清晰、可读、易懂、可追溯，数据保存应当确保能够完整地重现数据产生的步骤和顺序。

2. 根据生产、检验或其他相关记录中的签名能够追溯至数据的创建者、修改人员及其他操作人员。

3. 生产和检验所用计算机化系统应当经过验证，相关用户分级管理与权限应当设置合理。

4. 关键批次的关键数据产生应当使用数据审计跟踪系统确保数据可靠性。不具备数据审计跟踪功能的仪器设备，应当有足够的措施保证其数据可靠性。

5. 质量研究各项目，例如溶出度/释放度、有关物质、含量/效价等关键质量属性研究的原始记录、实验图谱及实验方法学考察内容，其原始数据应当完整可靠，电子数据格式应当与所用的仪器设备匹配。

六、生产现场核查结果判定原则

(一) 经对生产过程及商业化生产条件实地确证，以及对生产过程中原始记录、数据进行核实，经核查确认发现以下情形之一的，核查认定为“不通过”：

1. 存在严重偏离药品生产质量管理规范等相关法律法规，可

能对产品质量带来严重风险的或者对使用者造成危害情形；

- 2.编造生产和检验记录和数据；
- 3.隐瞒记录和数据，无合理解释地弃用记录和数据，或以其他方式选择性使用记录和数据导致对药品质量评价产生影响；
- 4.故意损毁、隐匿记录和数据或者其存储介质等故意破坏记录和数据真实性的情形；
- 5.无法证明能按照申报的上市商业化生产条件实现持续稳定生产；
- 6.存在严重的数据可靠性问题，关键数据和记录无法溯源，导致对药品质量的评价产生影响；
- 7.拒绝、不配合核查，导致无法继续进行现场核查；
- 8.法律法规规定的其他不应当通过的情形。

(二) 经对生产过程及条件实地确证，以及对生产过程中原始记录、数据进行核实，未发现申报资料真实性问题，具备药品上市商业化生产条件，且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，发现与申报资料不一致或数据可靠性问题但可能不影响对药品质量评价的，或者虽基本具备药品上市商业化生产条件但尚需进一步完善的，需审评重点关注。

药品注册生产现场核查和上市前药品生产 质量管理规范检查衔接工作程序 (试行)

第一条 为规范药品注册生产现场核查（以下简称注册核查）和上市前药品生产质量管理规范符合性检查（以下简称上市前 GMP 检查）的衔接，保证注册核查和上市前 GMP 检查同步实施工作的质量和效率，根据《中华人民共和国药品管理法》《中华人民共和国疫苗管理法》《药品注册管理办法》《药品生产监督管理办法》，制定本程序。

第二条 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心（以下简称核查中心）负责开展的药品注册生产现场核查与相关省、自治区、直辖市药品监督管理部门（以下简称省级局）负责开展的上市前 GMP 检查同步实施的衔接工作，遵守本程序。

第三条 核查中心协调省级局同步实施检查工作时，双方应当根据法规要求和各自职能，遵循风险管理的理念，共同合作，保证注册核查与上市前 GMP 检查的有机衔接。

第四条 国家药品监督管理局药品审评中心（以下简称药品审评中心）在药品注册申请审评期间，决定启动注册核查的，通知核查中心组织实施核查，提供核查所需的相关材料，同时告知申请人以及申请人或者生产企业所在地省级局。

按规定应当进行上市前 GMP 检查的，省级局认为需要与药品注册生产现场核查同步开展时，应当在收到药品审评

中心通知 5 日内告知核查中心沟通协商。

第五条 核查中心根据品种的特性、工艺、风险等情况，在与申请人沟通确认检查安排后，同省级局共同商定工作安排，明确检查组组成方式和检查时间。

第六条 根据法规要求和职能，核查中心和省级局按程序组建检查组，完成药品注册现场核查和上市前 GMP 检查工作。

核查中心和省级局可分别组建检查组，或共同组建一个检查组。原则上注册核查与上市前 GMP 检查选择在同一生产周期内开展。

第七条 检查员的专业背景、数量等应当结合检查品种的特性、工艺和风险，以及药品的生产条件等实际情况进行确定。

如共同组建检查组，检查组长和组员均应为国家药品 GMP 检查员。检查组长由核查中心和省级局共同协商确定。

第八条 核查/检查期间，检查组应按照制定的核查/检查方案实施检查。如为独立的两个检查组，在履行各自职责的同时保持良好沟通和合作，例如合并召开首、末次会议，重大问题共同商议等。

第九条 检查组依据现场检查情况，分别撰写注册核查、上市前 GMP 检查报告，分别作出注册核查、上市前 GMP 检查结论。

检查结束后，检查组将注册核查报告（一份）及药品现场核查问题表正式交观察员送相关省级局。

第十条 核查中心和省级局建立日常沟通交流机制和信息共享机制，保证注册核查与上市前 GMP 检查工作的衔接工作规范有序。

第十一条 本程序自 2022 年 1 月 1 日起施行。