

索引号	GGTG-2017-11674	主题分类
标题	总局关于发布仿制药质量和疗效一致性评价研制现场核查指导原则等4个指导原则的通告（2017年第77号）	
发布日期	2017-05-18	

总局关于发布仿制药质量和疗效一致性评价研制现场核查指导原则等4个指导原则的通告（2017年第77号）



发布时间：2017-05-18

为落实《国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》（国办发〔2016〕8号）、《关于落实〈国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见〉有关事项的公告》（国家食品药品监督管理总局公告2016年第106号）的有关要求，国家食品药品监督管理总局组织制定了《仿制药质量和疗效一致性评价研究现场核查指导原则》《仿制药质量和疗效一致性评价生产现场检查指导原则》《仿制药质量和疗效一致性评价临床试验数据核查指导原则》《仿制药质量和疗效一致性评价有因检查指导原则》，现予发布。

特此通告。

- 附件：1.仿制药质量和疗效一致性评价研制现场核查指导原则
- 2.仿制药质量和疗效一致性评价生产现场检查指导原则
- 3.仿制药质量和疗效一致性评价临床试验数据核查指导原则
- 4.仿制药质量和疗效一致性评价有因检查指导原则

食品药品监管总局

2017年5月16日

- 2017年第77号通告附件 1 .doc
- 2017年第77号通告附件 2 .doc
- 2017年第77号通告附件 3 .doc
- 2017年第77号通告附件 4 .doc

附件 1

仿制药质量和疗效一致性评价 研制现场核查指导原则

为贯彻落实《国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》（国办发〔2016〕8号），进一步规范仿制药质量和疗效一致性评价（以下简称一致性评价）申请的研制现场核查要求，保证药品检查质量，制定本指导原则。

一、目的

一致性评价研制现场核查主要是对药学研究情况（包括处方与工艺研究、样品试制、体外评价等）进行实地确证，对原始记录进行审查，确认申报资料真实性、一致性和数据可靠性，以及研制过程合规性的过程。

二、组织

（一）国家食品药品监督管理总局负责全国一致性评价现场检查的统筹和监督管理。

（二）国家食品药品监督管理总局食品药品审核查验中心（以下简称核查中心）负责指导全国一致性评价现场检查工作，负责组织对境内用同一条生产线生产上市并在欧盟、美国或日本获准上市的药品和地产化的原研药品进行核查，对进口仿制药品的境内研制现场进行核查；对进口仿制药品的境外研制现场进行

抽查。

(三)省级食品药品监督管理部门负责组织对所受理的国内仿制药品的研制现场核查。

三、程序

(一) 国内仿制药品

1.省级食品药品监督管理部门原则上应在接收/受理申报资料后 30 日内组织研制现场核查,并结合申请人提交的《仿制药质量和疗效一致性评价申请表》、《仿制药质量和疗效一致性评价研制情况申报表》(附 1)、《一致性评价申报资料》等内容制定检查方案。检查准备工作完成后,应发出现场检查通知,明确检查员、检查时间等信息。

2.检查组一般由 2—3 名检查员组成,至少有 1 名检查员具有药品质量控制的实验室工作经验。检查组按照检查方案开展检查,并完成《仿制药质量和疗效一致性评价研制现场核查报告》(附 2)。

3.省级食品药品监督管理部门对《研制现场核查报告》进行审核。

4.涉及改变处方工艺的,应参照《药品注册管理办法》的有关要求,提出补充申请,按照《仿制药质量和疗效一致性评价工作程序》执行。

(二) 进口仿制药品

1.涉及境外研制现场的,核查中心结合境外检查工作安排,在当年接收的资料中选择不低于 30%的企业列入第二年的境外

检查计划，组织研制现场核查。原则上在每五年内，对所有接收资料的企业的现场检查覆盖率达到 100%。

境外研制现场核查工作参照《境外药品生产企业检查管理办法（试行）》组织开展。

境外研制现场核查结束后，核查中心将核查结果转交一致性评价办公室。

2.涉及境内研制现场的，核查中心一般在收到国家食品药品监督管理总局行政事项受理服务和投诉举报中心（以下简称受理和举报中心）转来的申报资料后 30 日内组织研制现场核查，并结合申请人提交的《仿制药质量和疗效一致性评价申请表》、《仿制药质量和疗效一致性评价研制情况申报表》（附 1）、《一致性评价申报资料》等内容制定检查方案。检查准备工作完成后，应发出现场检查通知，明确检查员、检查时间等信息。

境内研制现场核查的检查组一般由 2—3 名检查员组成，至少有 1 名检查员具有药品质量控制的实验室工作经验。检查组按照检查方案开展检查，并完成《研制现场核查报告》（附 2）。

核查中心对境内《研制现场核查报告》审核后，转交受理和举报中心。

3.涉及改变处方工艺的，应参照《药品注册管理办法》的有关要求，提出补充申请，按照《仿制药质量和疗效一致性评价工作程序》执行。

四、基本要求

（一）真实性

开展一致性评价工作应当坚持诚实守信,确保申报资料与原始记录的真实性,禁止任何虚假行为。

(二) 一致性

1.用于生物等效性研究、临床研究、体外评价的产品生产、生产现场检查与所抽样品的生产以及拟供应市场产品的商业化生产的处方、生产工艺、原辅料来源、生产车间与设备应当一致。

2.涉及处方和生产工艺变更的,应经充分的研究和验证,确保药品商业化生产的可行性。

(三) 数据可靠性

应当规范一致性评价过程中的记录与数据的管理,保证数据记录准确真实、清晰可追溯、原始一致、及时同步记录、能归属到人、完整持久,并且采取必要的措施确保数据可靠性。

(四) 合规性

1.一致性评价过程应当在符合药品相关法规和质量管理体系的条件下开展,并且具有相应的管理规程,确保工作受控、合规。

2.一致性评价中涉及的生产和质量管理活动,应当符合《药品生产质量管理规范》及相关附录的要求。

五、核查要点

(一) 处方工艺研究与样品试制

1.用于生物等效性研究、临床研究、体外评价的产品处方、生产工艺、原辅料来源、生产车间与设备,应与拟供应市场产品的商业化产品相一致。如涉及变更的,应进行科学的处方工艺研

究和验证，并记录研究的过程。

2.如涉及工艺及处方研究，是否具有与研究项目相适应的场所、设备和仪器。工艺及处方研究记录是否有筛选、摸索等试验过程的具体内容，工艺研究及其确定工艺的试验数据、时间是否与申报资料一致。

3.如涉及样品试制，样品试制现场是否具有与试制该样品相适应的场所、设备，并能满足样品生产的要求。试制样品的生产、检验、质量研究与评价过程是否有具体记录。

（二）药学研究与体外评价

1.体外评价、质量、稳定性研究及检验现场是否具有与研究/评价项目相适应的场所、设备和仪器。

2.研究/评价期间的仪器设备是否校验合格，是否具有使用记录，记录时间与研究/评价时间是否对应一致，记录内容是否与申报资料一致。

3.用于体外评价、质量、稳定性研究的样品批号、研究时间与样品试制、生产时间的关系是否相对应。

4.所用的对照品/标准品是否具有合法来源及来源证明，如为工作对照品，是否有完整的标化记录且在效期内使用。

5.所用的参比制剂是否具有明确的来源及来源证明，如购买发票、赠送证明等。是否有参比制剂的包装标签、说明书、剩余样品等。是否有参比制剂的接收、发放、使用记录或凭证，是否与实际的研究/评价时间一致。

6.质量研究各项目以及方法学考察内容是否完整，各检验项

目中是否记录了所有的原始数据,数据格式是否与所用的仪器设备匹配,质量研究各项目(溶出度、有关物质、含量测定等)是否有完整的实验记录、实验图谱及实验方法学考察内容。

7.药物溶出度仪是否有进行机械验证。

(1) 溶出杯、篮、篮(桨)轴是否符合中国药典要求。

(2) 是否具备校准的测量工具,如倾角仪、百分表、转速表和温度计等,是否符合相关的计量要求。

(3) 是否对药物溶出度仪进行机械验证,如溶出度仪水平度、篮(桨)轴垂直度、溶出杯垂直度、溶出杯与篮(桨)轴同轴度、篮(桨)轴摆动、篮摆动、篮(桨)深度、篮(桨)轴转速、溶出杯内温度等,验证记录是否完整。

(4) 是否对药物溶出度仪进行周期性的机械验证。

(5) 必要时,可对溶出仪的机械性能进行现场考察,以确认其是否满足《药物溶出度仪机械验证指导原则》的要求。

8.溶出曲线的考察是否包含了以下内容:

(1) 检查参比制剂溶出行为的批内和批间均一性。

(2) 对于光照、湿度、温度比较敏感的以及易氧化的参比制剂,是否检查了参比制剂溶出曲线的稳定性。

(3) 是否采用多种 pH 值的溶出介质进行溶出曲线考察。

(4) 体外溶出试验方法(含多个溶出介质)的专属性、准确度、精密度、定量限、线性、范围和耐用性等是否有验证数据。

(5) 是否采用规定的评价方法来考察溶出曲线相似性。

9.必要时,可进行现场考察,以确认申请人是否能重现申报

资料中的比对结果。

10.体外评价、质量、稳定性研究的相关数据、图谱是否满足数据可靠性的要求。为保证数据真实、可靠、可追溯，是否采取了有效的措施和管理方法防止数据的修改、删除、覆盖等。

(1) 计算机系统的用户分级管理与权限设置是否合理。

(2) 计算机化分析仪器是否开启审计追踪功能。

(3) 原始电子数据是否与申报的纸质数据一致。

(4) 体外评价、质量、稳定性研究实验图谱是否真实可信；是否有篡改图谱信息、一图多用的现象；是否存在修改进样时间，删除不合格数据等问题；IR、UV、HPLC、GC等具数字信号处理系统打印的图谱是否具有可追溯的关键信息（如带有保存路径的图谱原始数据挖掘名和数据采集时间），各图谱的电子版是否保存完好；需目视检查的项目（如薄层色谱、纸色谱、电泳等）是否有照片或数码照相所得的电子文件。

(5) 是否制定了相关规定对数据的产生、采集、记录、处理、审核、报告、存储、存档、销毁等过程进行管理。

（三）委托研究

1.如有委托其他部门或单位进行的研究、试制、检测等工作，是否有委托证明材料。委托证明材料反映的委托单位、时间、项目及方案等是否与申报资料记载一致。被委托机构出具的报告书或图谱是否为加盖其公章的原件。

2.必要时，应当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。

3. 申请人应当对委托研究的内容进行审核，并对申报资料和数据负有最终责任。

六、判定原则

（一）研究情况及条件经实地确证，以及对研究过程中原始记录、数据进行审查，未发现真实性问题、且与申报资料一致的，核查结论判定为“通过”。

（二）发现以下情形之一的，核查结论判定为“不通过”。

1. 发现真实性问题；
2. 存在与申报资料不一致；
3. 关键研究活动、数据缺少原始记录导致无法溯源；
4. 存在严重的数据可靠性问题的；
5. 不配合检查，导致无法继续进行现场检查。

附：1. 仿制药质量和疗效一致性评价研制情况申报表

2. 仿制药质量和疗效一致性评价研制现场核查报告

附 1

仿制药质量和疗效一致性评价研制情况申报表

药品名称				接收号/受理号				
剂 型				规 格				
批准文号								
申请人								
联系人				联系电话				
药 学 研 究	研究项目	研究机构名称		研究地点		体系认证		
	处方/工艺研究			(具体楼座、实验室)				
	样品试制							
	质量研究							
	体外评价							
	稳定性研究							
	研究主要仪器设备		型 号		研究主要仪器设备		型 号	
					(样品试制设备 填下页)			
	对照品/标准品 /参比制剂		来源		批号		数量	
						剩余量		

药 学 研 究	原料药/辅料/ 内包材		来源	批号	数量	注册情况	
样 品 试 制	批号	试制日期	用途	主药投料量	试制量	使用量	剩余量
	主要设备		试制地点		主要设备		试制地点
			(具体楼座、实验室)				
	试制原始记录共 页				负责人（签名）		
	主要检验仪器		检验地点		主要检验仪器		检验地点
			(具体楼座、实验室)				
	检验原始记录共 页				负责人（签名）		
本报告表中填写内容和所附资料均属实。如查有不实之处，本单位负法律责任，并承担由此造成的一切后果。 申报单位负责人签名：_____ (申请人公章) 年 月 日							

本表一式四份，其中三份原件，受理省食品药品监督管理局存一份原件，其余报送国家食品药品监督管理局。

附 2

仿制药质量和疗效一致性评价研制现场核查报告

编号

药品名称				接收号		
剂 型				规 格		
批准文号						
申 请 人						
药学研究与体外评价	被核查单位： 核查地点：					
	核查结果（详述核查要点各项内容与核查中发现的主要问题）					
	组长 签名		核查员签名		被核查单位 负责人签名	（公章）
处方工艺研究及试制	被核查单位： 核查地点：					
	核查结果（详述核查要点各项内容与核查中发现的主要问题）					
	组长 签名		核查员签名		被核查单位 负责人签名	（公章）
其他情况						
	组长 签名		核查员签名		被核查单位 负责人签名	（公章）
综合评定结论	现场检查意见如下：					
	根据综合评定，现场核查结论为： ☐ 通过 ☐ 不通过 有关说明：					
组长签名		核查员签名				

仿制药质量和疗效一致性评价研制现场核查报告

审核意见

药品名称		接收号	
剂 型		规 格	
批准文号			
申 请 人			
现场检查审核意见			
需要说明的问题			
检查派出机构盖章			
备注：			

填表说明：

本表一式四份，其中三份原件，受理省食品药品监督管理局/核查中心存一份原件，其余报送一致性评价办公室。

附件 2

仿制药质量和疗效一致性评价 生产现场检查指导原则

为贯彻落实《国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》（国办发〔2016〕8号），进一步规范仿制药质量和疗效一致性评价（以下简称一致性评价）申请的生产现场检查要求，保证药品检查质量，制定本指导原则。

一、目的

一致性评价生产现场检查是对申报品种的生产条件和能力及其动态生产过程进行检查，确认相关生产和质量控制活动与申报的处方、生产工艺、生产条件、质量标准的一致性，以及药品生产是否符合《药品生产质量管理规范》要求。

二、组织

（一）国家食品药品监督管理总局负责全国一致性评价现场检查的统筹和监督管理。

（二）国家食品药品监督管理总局食品药品审核查验中心（以下简称核查中心）负责指导全国一致性评价现场检查工作，负责组织对境内用同一条生产线生产上市并在欧盟、美国或日本获准上市的药品和地产化的原研药品进行检查；对进口仿制药品的境外生产现场进行抽查。

(三)省级食品药品监督管理部门负责组织对所受理的国内一致性评价药品的生产现场检查。

三、程序

(一)国内仿制药品

1.申请人提交《仿制药质量和疗效一致性评价申请表》时，同时提交生产现场检查申请，应包括《生产现场检查申请表》(附 1-1)、《现场主文件》(清单见附 1-2)、《生产现场检查准备情况》(附 1-3)，涉及多个生产场地的，应予详细说明。

2.申请人应在现场检查期间安排申报品种的动态生产。

3.省级食品药品监督管理部门原则上应在接收/受理申报资料后 30 日内组织生产现场检查。

应对《生产现场检查申请表》、现场检查准备情况的内容进行审核，并参考现场主文件基于品种的工艺和风险制定检查方案。与申请人沟通检查品种的现场生产安排情况，申请人应在现场检查期间安排申报品种的动态生产，应当至少对每个申报品种(规格)的一个批次的动态生产情况进行现场检查。检查准备工作完成后，应发出现场检查通知明确检查员、检查时间等信息，并要求申请人安排动态生产。

4.检查组一般由 2—3 名检查员组成，原则上至少包含 1 名药品 GMP 检查员。检查组按照检查方案开展检查，并完成生产现场检查报告(附 2)。检查组现场对连续生产的三批产品进行抽样，应包含现场检查动态生产批次的产品，现场封签(封签样式详见附 3)，填写《生产现场检查抽样记录单》(附 4)、《生产

现场检查抽样检验通知书》(附 5)。由申请人将所抽样品及申报资料送一致性评价办公室指定的药品检验机构进行复核检验。

5.省级食品药品监督管理部门对《生产现场检查报告》进行审核。

6.涉及改变处方工艺的,应参照《药品注册管理办法》的有关要求,提出补充申请,按照《仿制药质量和疗效一致性评价工作程序》执行。

(二) 进口仿制药品

1.申请人提交生产现场检查申请时,应填写《生产现场检查申请表》(附 1-1)及其附件,《现场主文件》(清单见附 1-2)、《生产现场检查准备情况》(附 1-3),涉及多个生产场地的,应予详细说明。

2.核查中心结合境外检查工作安排,在当年接收的资料中选择不低于 30%的企业列入第二年的境外检查计划,组织生产现场检查。原则上在每五年内,对所有接收资料的企业/品种的现场检查覆盖率达到 100%。

3.境外生产现场检查工作参照《境外药品生产企业检查管理办法(试行)》组织开展。被列入境外检查计划的申请人,应当按照境外检查要求完成后续工作。

4.境外生产现场检查结束后,核查中心将核查结果转交一致性评价办公室。

5.涉及改变处方工艺的,应参照《药品注册管理办法》的有关要求,提出补充申请,按照《仿制药质量和疗效一致性评价工

作程序》执行。

四、基本要求

（一）真实性

开展一致性评价工作应当坚持诚实守信,确保申报资料与原始记录的真实性,禁止任何虚假行为。

（二）一致性

1.一致性评价的产品应当在取得《药品生产质量管理规范》证书的车间生产,用于生物等效性研究、临床研究、体外评价的产品生产、现场检查与所抽样品的生产以及拟供应市场产品的商业化生产的车间应当一致。

2.现场检查与所抽样品的生产批量应当与拟供应市场的商业化生产规模(批量)一致,并且与用于生物等效性研究、临床研究、体外评价的产品生产规模(批量)一致。

3.用于生物等效性研究、临床研究、体外评价的产品生产、现场检查与所抽样品的生产以及拟供应市场产品的商业化生产的工艺、处方、原辅料来源、生产设备应当一致。

4.涉及处方和生产工艺变更的,应经充分的研究和验证,确保药品商业化生产的可行性。必要时,可对研究现场开展延伸检查。

（三）数据可靠性

应当规范一致性评价过程中的记录与数据的管理,保证数据记录准确真实、清晰可追溯、原始一致、及时同步记录、能归属到人、完整持久,并且采取必要的措施确保数据可靠性。

（四）合规性

1.一致性评价过程应当在符合药品相关法规和质量管理体系的条件下开展，并且具有相应的管理规程，确保工作受控、合规。

2.一致性评价中涉及的生产和质量管理活动，应当符合《药品生产质量管理规范》及相关附录的要求。

五、检查要点

（一）一致性

关注申报资料与药学研究、体外评价、生物等效性研究和临床研究及实际生产过程中原辅料及内包装材料的来源、成品处方与生产工艺、生产批量的一致性。

1.生产所需的原辅料、直接接触药品的包装材料是否具有合法来源，是否与申报的生产商一致。如有变更，是否进行了相应的研究评价及验证，变更程序是否合规。

2.生产工艺及处方是否与申报的工艺及处方一致。核对生产现场检查的动态生产处方工艺与申报资料处方工艺的一致性，检查生产批量与关键生产设备生产能力匹配性。

3.生产批量是否与申报的批量一致。

4.用于生物等效性、临床研究、体外评价的药品的生产过程应与生产现场检查的动态生产过程以及申报资料内容一致，相关数据、记录应全部保留并具有可追溯性。

（二）物料系统

主要围绕物料的采购、接收、贮存、检验、放行、发放、使

用、退库、销毁全过程进行的检查。

1. 供应商管理：是否对原辅料、直接接触药品的包装材料的供应商按照管理规程进行审计。

2. 原辅料和直接接触药品的包装材料等是否由符合相应岗位要求的人员验收和检验，是否按照相关标准操作规程（SOP）进行取样和检验，并出具检验报告书，是否制定了复验 SOP，并按规定复验。

3. 原辅料和直接接触药品的包装材料储存情况，是否制定合理的储存期限，以保证物料符合质量标准要求。

4. 仓库物料与产品发出量、库存量与实际生产量是否吻合，物料退库和销毁情况。物料生产现场账物平衡情况。

5. 参比制剂的来源及相关证明性文件是否符合要求。

（三）生产系统

检查主要围绕生产过程中生产工艺处方与申报资料一致性、近期的批生产记录及相关的物料发放记录、防止污染与交叉污染措施的有效性等。

关注生产环境、设备、设施是否符合品种生产的要求，关键生产设备生产能力是否与品种批量生产相匹配及相关的工艺验证情况。

1. 处方组成与生产工艺是否与申报资料一致。是否有相应的变更，变更是否进行了研究和验证。

2. 厂房与设施、设备是否与品种批量生产匹配。

3. 批生产量是否与申报的/核准批量一致，是否与验证批次一

致，验证数据是否支持批量生产的关键工艺参数。

4.关键设备的使用时间与批生产记录是否一致。

5.批生产记录是否与申报工艺一致，批生产记录关键生产工艺参数是否在规定范围内。

6.不同生产工序所得的产量及必要的物料平衡是否符合要求。

7.是否有防止污染与交叉污染的措施、是否评估其措施有效性。

8.如非专线生产，共线生产带来的风险是否被充分评估。

（四）质量控制与质量保证系统

除对实验室常规检查外，应重点关注产品年度质量回顾（包括 OOS、偏差、变更）、分析方法的建立与验证、药物溶出度仪确认、稳定性考察情况、关键质量属性研究数据。

1.检验仪器是否校验合格并在校验有效期内，是否有使用及维护记录，记录时间与检测品种及检测时间是否对应一致。

2.是否按规定留样并进行稳定性考察，稳定性留样时间及数量、取样时间及数量是否符合要求，稳定性研究过程中各时间点的试验数据是否符合规定。该留样所用的直接接触药品的包装材料是否与申报的/核准的一致。

3.质量研究各项目（鉴别、检查、含量测定）以及方法学考察内容是否完整，各检验项目中是否记录了所有的原始数据，数据格式是否与所用的仪器设备匹配。

4.药典对照品、其他来源的外购对照品或自制对照品的来源

及原始证明性材料是否符合要求。如为工作对照品，是否有完整的标化记录。

5.参比制剂的来源及原始证明性材料是否符合要求，是否考察了与一致性评价紧密相关的关键质量属性，如性状、晶型（原料）、水分、溶出度、含量、有关物质等。

6.偏差调查及处理是否合理及其有效性。

7.质量内控标准制定是否合理，不低于现行的技术指导原则与药典的要求。

8.关注稳定性考察的加速试验和长期试验情况，应检查与产品质量相关性的分析数据（如溶出度、含量、单杂、总杂等项目的趋势报告）。

（五）数据可靠性

关注申报资料中数据的真实性与可靠性，申报数据与原始数据的一致性，确保准确真实、清晰可追溯、原始一致、及时同步记录、能归属到人、完整持久。

关注为保证数据真实、可靠、可追溯，是否采取了有效的措施和管理方法防止数据的修改、删除、覆盖等。

1.计算机系统的用户分级管理与权限设置是否合理。

2.计算机化分析仪器是否开启审计追踪功能。

3.原始电子数据是否与申报的纸质数据一致。

4.质量研究及稳定性试验原始试验图谱是否真实可信；是否有篡改图谱信息、一图多用的现象；是否存在修改进样时间，删除不合格数据等问题；IR、UV、HPLC、GC等具数字信号处理

系统打印的图谱是否具有可追溯的关键信息(如带有保存路径的图谱原始数据挖掘名和数据采集时间),各图谱的电子版是否保存完好,是否有备份及备份记录。

5.是否制定了相关规定对数据的产生、采集、记录、处理、审核、报告、存储、存档、销毁等过程进行管理。

六、判定原则

(一)生产过程及条件经实地确证,以及对生产过程中原始记录、数据进行审查,未发现真实性问题、且同时满足以下要求的,核查结论判定为“通过”:

- 1.申请人能证明申报资料、接受检查资料的真实性;
- 2.经现场检查核实,药品的处方、生产工艺、批量、原辅料来源以及质量标准与用于生物等效性研究、临床研究、体外评价的产品及申报资料一致的。

(二)现场检查发现以下问题之一的,核查结论判定为“不通过”:

- 1.发现真实性问题;
- 2.药品的处方、生产工艺、批量、原辅料来源以及质量标准与生物等效性研究、临床研究、体外评价产品及申报资料存在不一致;
- 3.生产过程严重不符合《药品生产质量管理规范》;
- 4.申请人不配合检查,导致无法继续进行现场检查。

附: 1-1. 仿制药质量和疗效一致性评价生产现场检查申请

表

1-2. 仿制药质量和疗效一致性评价现场主文件清单

1-3. 仿制药质量和疗效一致性评价现场检查准备情况

2. 仿制药质量和疗效一致性评价生产现场检查报告

3. 仿制药质量和疗效一致性评价现场封签样式

4. 仿制药质量和疗效一致性评价生产现场检查抽样通知单

5. 仿制药质量和疗效一致性评价生产现场检查抽样检验通知书

附 1-1

仿制药质量和疗效一致性评价 生产现场检查申请表

编号：

药品名称				批准文号			
剂 型				规 格			
申请人							
联 系 人				联系电话			
手 机				传 真			
电子邮件							
生产单位							
生产地址						邮 编	
该剂型生产线 ☐ 1 条 ☐ 2 条及以上							
样品生产车间或生产线名称							
上市生产批量						现场检查批量	
生产线取得药品 GMP 证书情况		认证范围				认证时间/ 上次接受现 场检查时间	
生物 等效 性研 究产 品批 次	批号	批量	生产日期		生产线		生物等效性研究类型
工 艺 验 证 批 次	批号	批量	生产日期		生产线		验证审核人
近 3	批号	批量	生产日期		生产线		生产审核人

年生产情况					
拟安排生产情况	主要生产工序名称		计划开始时间	计划完成时间	主要操作人
关键原辅料情况	名 称		规 格	标 准	生产单位
包装材料情况	名 称		规 格	标 准	生产单位
该车间生产的其他品种情况	药品名称		规 格	批准文号	是否常年生产
参与样品生产人员登记表	姓 名		部 门	职务或职称	所在岗位
附件					
声明	接受现场检查的药品批量生产的处方及工艺与注册核准的/本次申报的批量、处方、工艺、原辅料标准和来源等一致。申请人对申报资料和数据真实性负责。				

(申请人公章)

年 月 日

注：本表一式三份。

附 1-2

仿制药质量和疗效一致性评价 现场主文件清单

1 企业总体情况

1.1 企业联系信息

1.1.1 企业名称、注册地址

1.1.2 企业生产工厂以及工厂内建筑及生产车间名称和地址

1.1.3 企业联系方式（包括出现产品缺陷或召回事件时 24 小时联系人电话）

1.2 药品生产许可范围

1.2.1 在附件 1 中提供相关监管机构签发的有效生产许可文本复印件

1.2.2 简要描述由相关监管机构许可的生产、进口、出口、分销和其他活动

1.2.3 在附件 2 中列出附件 1 中没有提及的工厂目前生产的产品类型

1.2.4 近 2 年工厂接受省级及以上药品生产质量管理规范和注册生产现场检查情况,包括检查时间和实施检查的监管机构名称及国家。在附件 3 中提供当前的药品生产质量管理规范证书的复印件

1.3 工厂目前进行的其他生产活动
如工厂有非药品生产活动,请说明

2 生产企业质量管理体系

2.1 生产企业质量管理体系

2.1.1 简要描述公司质量管理体系运行情况以及参考的标准;

2.1.2 包括高级管理层在内的质量体系相关职责

2.1.3 工厂质量体系获得认证认可的情况,包括认证认可日期、认可内容、认可机构名称等

2.2 成品放行程序

2.2.1 详细描述负责批确认与放行程序的授权人的资质要求

2.2.2 概述批确认与放行程序

2.2.3 授权人/产品放行人在待验与放行以及上市许可一

致性评估中的职责

2.2.4 当涉及多名授权人时的工作安排

2.2.5 请说明是否应用过程分析技术（PAT）及实时或参数放行产品

2.3 供应商和合同商的管理

2.3.1 简述公司供应链以及外部审计项目等情况

2.3.2 简述合同商、原料药生产企业及其他关键物料供应商的资质确认系统

2.3.3 委托生产和委托检验及其他项目委托情况

2.3.4 合同生产企业和实验室名单，包括以下信息：地址、联系方式、委托生产和质量检验活动的供应链流程图；例如：无菌工艺产品所用内包装材料灭菌、起始物料的检验等均应在附件4中予以表述清楚

2.3.5 简述委托方和受托方在产品放行中的责任（不包括在2.2中）

2.4 质量风险管理

2.4.1 简述企业质量风险管理方法

2.4.2 质量风险管理的范围和重点，包括公司层面进行的质量风险管理活动，以及在公司内部进行的风险管理活动。

3 人员

3.1 企业质量管理、生产和质量控制及其负责人的组织机构图，包括高级管理层和授权人等（附件 5）

3.2 从事质量管理、生产、质量控制、储存及分销的员工数量

4 厂房和设备

4.1 概述

4.1.1 简述生产工厂情况，包括场地面积和各建筑物名称等，如不同建筑物生产的品种面向当地以及境外不同市场，应在特定市场的建筑物上注明（如未在 1.1 明确）

4.1.2 简述生产区域规模情况，附厂区总平面布局图、生产区域的平面布局图和流向图，标明比例（不需要建筑或工程图纸）。应当标注出房间的洁净级别、相邻房间的压差，并且能指示房间所进行的生产活动（例如：配料、灌装、储存、包装等）（附件 6）

4.1.3 仓库和储存区域的平面图，如果有，包括储存和处理高毒性、危险性与敏感物料的特殊区域

4.1.4 简述特殊储存条件情况，但不需在平面图上注明（如有）

4.2 简述空调净化（HVAC）系统

4.2.1 简述空调净化系统设计原则，如送风、温度、湿度、

压力差以及换气次数、回风等 (%)

4.3 简要描述水系统

4.3.1 水质设计标准

4.3.2 水系统示意图附件 7

4.4 简要描述其他相关公用设施，例如蒸汽、压缩空气、氮气等系统。

4.5 设备

4.5.1 列出生产和检验用主要仪器、设备附件 8

4.5.2 清洁与消毒——简述与药品直接接触设备、工器具的表面清洗、消毒方法及验证情况（例如：人工清洁、自动在线清洁等）

4.6 与药品生产质量相关的关键计算机化系统

简述与药品生产质量相关的关键的计算机化系统情况（不包括逻辑编程器（PLCs））

5 文件

5.1 描述企业的文件系统（例如电子、纸质）

5.2 如文件和记录在生产工厂外保存（如有，包括药物警戒数据），请提供外存的文件/记录目录、储存场所的名称和地址以及从厂区外取回文件所需的时间。

6 生产

6.1 产品类型（可参考附件 1 或 2）

6.1.1 生产品种类型

- 工厂生产剂型一览表（包括人用与兽用产品）
- 工厂生产临床试验用药品（IMP）剂型一览表，如生产场所与上市生产品种不同，需提供生产区域和生产人员信息。

6.1.2 毒性或危险物质的处理情况（如高活性和/或高致敏药品）

6.1.3 说明专用设备或阶段生产制造产品情况（如有）

6.1.4 说明过程分析技术（PAT）应用情况，并概述相关技术和计算机化系统应用情况（如有）

6.2 工艺验证

6.2.1 简要描述工艺验证的原则

6.2.2 返工或重新加工的原则

6.3 物料管理和仓储

6.3.1 起始物料、包装材料、半成品与成品的处理，包括取样、待检、放行与储存

6.3.2 不合格物料和产品的处理

7 质量控制

描述理化检验、微生物及生物学检验等质量控制活动

8 分销、投诉、产品缺陷与召回

8.1 分销（属于制造商职责内的部分）

8.1.1 分销商类型（包括是否持有经营许可证或制造许可证等）

8.1.2 描述用来确认顾客/接受者的系统，以证明顾客有合法资格接收药品

8.1.3 简要描述产品在运输过程中确保其符合贮存条件要求的措施，例如：温度监测/监控

8.1.4 产品分销管理以及确保其可追踪的方法

8.1.5 防止产品流入非法供应链的措施

8.2 投诉、产品缺陷与召回

简要描述投诉处理、产品缺陷与召回系统

9 自检

简要描述企业自检系统，重点说明自检计划中涉及范围的选择标准、自检实施以及整改情况

10 附件说明

附件 1 有效的制造许可文件复印件

附件 2 所有生产剂型目录，包括所用原料药的 INN 名称或通用名（如有）

附件 3 有效的 GMP 证书复印件

附件 4 合同生产企业和实验室情况一览表，包括地址和联

系信息以及外包活动的供应链流程图

附件 5 组织机构图

附件 6 生产区域平面图，包括物料和人员流向图，各类型（剂型）产品生产工艺流程图

附件 7 水系统示意图

附件 8 关键生产设备与实验室设备、仪器清单

仿制药质量和疗效一致性评价 现场检查准备情况

申请人在提交现场检查申请时,应详细汇报接受生产现场检查准备工作情况,包括:

1. 人员培训情况;
2. 原辅料等物料检验及物料供应商的情况;
3. 生产线的设备、设施、生产规模情况,与其他品种共线生产及风险评估的情况;
4. 生产工艺验证,包括设备确认、批量、清洁验证情况;
5. 中间品、成品质量控制和检验情况,是否有委托检验等情况;
6. 产品稳定性考察情况;
7. 用于生物等效性研究(包括药代动力学研究、药效动力学研究、临床研究、体外评价等)的产品生产情况,包括生产车间、设备、批量、批号、原辅料来源等,涉及多批的应分别描述;
8. 检查品种现场生产安排情况等;
9. 质量体系运行情况,GMP 执行情况,上次 GMP 检查缺陷

整改情况。

附 2

仿制药质量和疗效一致性评价
生产现场检查报告

编号：

药品名称		接收号/受理号	
剂 型		规 格	
批准文号			
被检查单位			
被检查地点			
被检查单位最高质量负责人		身份证号	
检查结果	包括检查过程简述、检查要点分项专述及发现的主要问题（可另附详细说明）		
其他情况			

组长 签名		核查员 签 名		观察员 签 名	
被检查单位 负责人签名			(被检查单位公章) 年 月 日		
综 合 评 定 结 论	现场检查意见如下： 根据综合评定，现场检查结论为： ☐ 通过 ☐ 不通过 有关说明：				
组长 签名		检查员 签 名		观察员 签 名	

仿制药质量和疗效一致性评价 生产现场检查报告审核意见

药品名称		接收号/受理号	
剂 型		规 格	
批准文号			
被检查单位			
被检查地点			
现场检查审 核意见			
需要说明的 问题			

检查派出机构盖章	
备注：	

注：本表一式四份，其中三份原件，受理省食品药品监督管理局/核查中心存一份原件，其余报送一致性评价办公室。

附 3

仿制
药
质
量
和
疗
效
一
致
性
评
价

现
场
检
查
抽
样
封
签

品 名 及 批 号：

被 抽 样 单 位：

抽 样 单 位 经 手 人：

被 抽 样 单 位 经 手 人：

抽 样 签 封 日 期：

注：大封条 长 30 cm，宽 10 cm

小封条 长 20 cm，宽 6 cm

附 4

仿制药质量和疗效一致性评价 生产现场检查抽样记录单

NO.0000000

抽样单位：

检验单位：

抽样日期： 年 月 日

药品名称		接收号/ 受理号	
被抽样 单位名称			
被抽样 单位地址	省（市、区） 市 县 街 号 （邮编： ）		
规格		包装规格	
批号		有效期	
被抽样单位 联系人		被抽样 单位电话	
	剂型	片剂 ☐ 胶囊 ☐ 颗粒剂 ☐ 散剂 ☐ 滴丸剂 ☐ 其他 ☐ _____	
	特殊药品 ☐	放射性药品 ☐ 麻醉药品 ☐ 医疗用毒性药品 ☐ 精神药品 ☐	
	外包装情况	包装无破损 ☐ 无水迹 ☐ 无霉变 ☐ 无虫蛀 ☐ 无污染 ☐	
	抽样详细地点	车间 ☐ 车间中转库 ☐ 仓库 ☐ 其他 ☐	
	药品保存条件	温度 ℃ 湿度 %	
抽 样 情 况	样品包装	玻瓶 ☐ 纸盒 ☐ 塑料袋 ☐ 铝塑 ☐ 其他 ☐ ：	
	抽样数量		
	抽样说明：		
抽样单位（盖章）：		被抽样单位（盖章）：	
抽样单位经手人签名：		被抽样单位经手人签名：	
检验单位经手人签名：			

注：1.□的填写方式：是 ☒ 否 ☒

2.本凭证一式三联，随检品送检验单位。第一联（白）检验单位留存，第二联（绿）送抽样单位留存，第三联（红）送被抽样单位。

附 5

仿制药质量和疗效一致性评价生产现场检查 抽样检验通知书

编号：

（检验单位）：

我局已对如下药品进行了生产现场检查，并按规定抽取了样品。现将样品和《仿制药质量和疗效一致性评价申报资料》（复印件）、《仿制药质量和疗效一致性评价生产现场检查抽样记录单》送你所（院），请根据仿制药质量和疗效一致性评价工作要求进行复核检验，出具检验报告，并按规定报送结果。

接收号/受理号：

药品名称：

剂 型：

规 格：

包装规格：

药品分类：☐中药、天然药物、☐化学药品、☐预防用生物制品、☐治疗用生物制品

检验依据：☐中国 / ☐国外药典 / ☐局颁 / ☐自拟

标准编号：

标准物质：

来源：国家 / 企业提供

参比制剂：

来源：企业提供/其他_____

申请单位（被抽样单位）：

申请单位地址：

邮政编码：

申请单位联系人：

联系电话：

传真：

申请单位通讯地址：

邮政编码：

受理单位联系人：

联系电话：

传真：

受理单位通讯地址：

邮政编码：

特别说明：

附件：1.仿制药质量和疗效一致性评价申报资料（一套，复印件）

2.仿制药质量和疗效一致性评价生产现场检查抽样记录单(编号_____)

仿制药质量和疗效一致性评价专用章（省局章）

经办人（签名）：

年 月 日

本件一式三份，药品检验单位、申请单位、本局各一份。

仿制药质量和疗效一致性评价 临床试验数据核查指导原则

为贯彻落实《国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》（国办发〔2016〕8号），进一步规范仿制药质量和疗效一致性评价（以下简称一致性评价）临床试验数据核查要求，保证药品检查质量，制定本指导原则。

一、目的

一致性评价临床试验数据核查的主要目的是对生物等效性试验和临床有效性试验等临床研究数据开展核查，确认其真实性、规范性和完整性。

二、组织

（一）国家食品药品监督管理总局负责全国一致性评价临床试验数据核查的统筹和监督管理。

（二）国家食品药品监督管理总局食品药品审核查验中心（以下简称核查中心）负责指导全国一致性评价临床试验数据核查工作，负责组织对国内仿制药品的临床试验数据进行抽查；负责组织对进口仿制药品的国内临床试验数据进行核查；负责组织对进口仿制药品的国外临床试验数据进行抽查；负责对一致性评价办公室、国家食品药品监督管理总局药品审评中心在技术评审

过程中发现的临床试验数据问题开展有因核查。

(三) 省级食品药品监督管理部门负责组织对所受理的国内仿制药品的临床试验数据进行核查。

三、程序

(一) 国内仿制药品

1. 省级食品药品监督管理部门对一致性评价资料和补充申请资料进行接收、受理和形式审查。一般在形式审查后 30 日内组织临床试验数据核查。

2. 省级食品药品监督管理部门结合申请人提交的一致性评价申报资料、《仿制药质量和疗效一致性评价临床试验数据核查申报表》(附 1) 制定核查方案, 选派核查组。核查组一般由 2~4 名核查员组成, 核查组按照核查方案开展核查, 并完成《仿制药质量和疗效一致性评价临床试验数据现场核查发现问题》(附 2)、《仿制药质量和疗效一致性评价临床试验数据现场核查报告》(附 3)。

3. 省级食品药品监督管理部门对《仿制药质量和疗效一致性评价临床试验数据现场核查报告》进行审核。

4. 核查中心依据各省一致性评价临床试验现场核查进展情况, 定期制定抽查计划, 开展监督检查工作。

(二) 进口仿制药品

1. 国家食品药品监督管理总局行政事项受理服务和投诉举报中心对一致性评价资料和补充申请资料进行接收、受理和形式

审查，形式审查后将资料送核查中心。

2. 对申请人提交的进口仿制药品的国内临床研究数据，核查中心一般在收到资料后 30 日内组织核查。

核查中心结合申请人提交的一致性评价申报资料、《仿制药质量和疗效一致性评价临床试验数据核查申报表》制定现场核查方案，选派核查组。核查组一般由 2~4 名核查员组成，核查组按照核查方案开展核查，并完成《仿制药质量和疗效一致性评价临床试验数据现场核查发现问题》《仿制药质量和疗效临床试验数据现场核查报告》。

3. 对申请人提交的进口仿制药品的国外临床试验数据，核查中心依据申报情况，定期制定抽查计划，开展境外现场核查工作。

4. 现场核查结束后，核查中心将核查结果转交一致性评价办公室。

四、基本要求

（一）确保受试者的安全与权益得到保护

所有的试验方案及其修改均应经伦理委员会进行伦理审核后实施，而且必须在得到受试者候选人或其合法代表人签署的知情同意后开始试验。

（二）确保评价产品的一致性

用于生物等效性试验和临床有效性试验的一致性评价的产品应与拟供应市场的产品具有一致的生产条件、生产批量、生产

工艺处方、原辅料来源和生产设备。涉及变更的，应当与变更后的保持一致。

（三）确保数据的真实性、可靠性和临床试验开展的合规性

1. 真实性

开展一致性评价工作应当坚持诚实守信，确保申报资料与原始记录的真实性，禁止任何虚假行为。

2. 可靠性

应确保申报资料与原始数据一致。应当规范一致性评价过程中的记录与数据的管理，保证数据记录准确真实、清晰可追溯、原始一致、及时同步记录、能归属到人、完整持久，并且采取必要的措施确保数据完整性。

3. 合规性

一致性评价中涉及的临床试验过程应当符合《药物临床试验质量管理规范》（GCP）及相关指导原则的要求。

五、核查要点

（一） 人体生物等效性（BE）/人体药代动力学（PK）试验、临床有效性试验——通用内容

1. 临床试验条件与合规性（含各方在临床试验项目中职责落实）

1.1 临床试验单位承担药物临床试验的条件与合规性

1.1.1 临床试验须在具有资质的医院内进行，落实临床试验条件是否支持试验项目实际的实施过程。

1.1.2 具有合法的备案证明或《药物临床试验批件》。

1.1.3 核对项目开始实施时间与国家食品药品监督管理局备案证明或《药物临床试验批件》时间相符性。

1.2 伦理审查批件及记录的原始性及完整性

1.2.1 有出席伦理审查会议的签到表和委员讨论的原始记录。

1.2.2 委员表决票及审查结论保存完整且与伦理审批件一致。

1.3 临床试验合同经费必须覆盖临床试验所有开支（含检测、受试者营养/交通费补贴、研究者观察费等）。

1.4 申办者/合同研究组织（CRO）按照《药物临床试验质量管理规范》原则、方案及合同承担相应职责的文件和记录（如合同或方案中规定的项目质量管理责任及监查、稽查相关记录等）。

2. 临床试验部分（以研究数据的真实完整性为关注点）

2.1 受试者的筛选/入组相关数据链的完整性

2.1.1 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分中心小结表及实际临床试验例数一致，若不一致须追查例数修改的环节。

2.1.2 方案执行的入选、排除标准符合技术规范（如实记录体检、血尿常规、血生化、心电图等详细内容）。

2.1.3 受试者代码鉴认表或筛选、体检等原始记录涵盖受试者身份鉴别信息（如姓名、住院号/门诊就诊号、身份证号、联

系地址和联系方式等),由此核查参加临床试验受试者的真实性。

2.1.4 对受试者的相关医学判断和处理必须由本机构具有执业资格的医护人员执行并记录,核查医护人员执业许可证及其参与临床试验的实际情况。

2.1.5 受试者在方案规定的时间内不得重复参加临床试验。

2.2 知情同意书的签署与试验过程的真实完整性

2.2.1 已签署的知情同意书数量与总结报告中的筛选和入选病例数一致。

2.2.2 所有知情同意书签署的内容完整、规范(含研究者电话号码,签署日期等)。

2.2.3 知情同意签署时间不得早于伦理批准时间,记录违规例数。

2.2.4 知情同意书按规定由受试者本人或其法定代理人签署(必要时,多方核实受试者参加该项试验的实际情况)。

2.3 临床试验过程记录及临床检查、化验等数据的溯源

2.3.1 临床试验的原始记录,如执行方案、病例报告表(CRF)、采血记录、接种记录、观察记录、受试者日记卡等保存完整;核查任何一项不完整、不真实的数据。

2.3.2 核查 CRF 记录的临床试验过程(如访视点、接种时间、采血点、观察时间等)与执行方案的一致性;核查任何一项不一致、不真实的数据。

2.3.3 核查 CRF 中的检查数据与检验科、影像科、心电图室、

内镜室（LIS、PACS 等信息系统）/等检查数据一致；核实任何一项不一致/不能溯源的数据。

2.3.4 核查 CRF 中的数据和信息与住院病历（HIS）中入组、知情同意、用药医嘱、访视、病情记录等关联性记录；核实完全不能关联的受试者临床试验的实际过程。

2.3.5 核查门诊受试者的 CRF 中入组、访视、病情记录等信息与门诊病历（研究病历）的关联性（必要时，可通过医院 HIS 系统核查门诊就诊信息）。

2.3.6 受试者用药应有原始记录，如受试者日记卡或医嘱或原始病历（住院/门诊/研究病历）等；核查记录的完整性（用药时间、用药量等）及其原始性。

2.3.7 CRF/研究病历中的临床检查数据与总结报告一致（2.3.3 款继续核查）；落实任何一项不一致数据发生的原由。

2.3.8 核查 CRF 的不良事件(AE)的记录及判断与原始病历/总结报告一致，核实并记录漏填的 AE 例数。

2.4 CRF 中违背方案和严重不良事件（SAE）例数等关键数据

2.4.1 核查 CRF 中合并用药记录与门诊/住院病历记载是否一致，核实并记录漏填的合并用药例数；若一致则核实其与总结报告是否一致。

2.4.2 核查 CRF 中违背方案的合并禁用药的记录与门诊/住院病历记载是否一致，核实并记录漏填合并方案禁用药的例数；

若一致则核实其与总结报告是否一致。

2.4.3 CRF 中偏离和/或违背方案相关记录和处理与实际发生例数（门诊/住院病历）及总结报告一致；核实并记录漏填的例数。

2.4.4 CRF 中发生的 SAE 处理和报告记录，与原始病历（住院病历、门诊/研究病历）、总结报告一致；核实并记录漏填的例数。

2.5 试验用药品的管理过程与记录

2.5.1 试验用药品的来源和药检具有合法性。

2.5.2 试验用药品的接收、保存、发放、使用、留样和回收有原始记录；核实原始记录各环节的完整性和原始性。

2.5.3 试验用药品接收、保存、发放、使用、留样和回收原始记录的数量一致，核实并记录各环节数量的误差。

2.5.4 试验用药品运输和储存条件应符合试验方案的要求。

2.5.5 试验用药品批号与药检报告、总结报告等资料一致。

2.6 临床试验的生物样本采集、保存、运送与交接记录

2.6.1 生物样本采集、预处理、保存、转运过程的各环节均有原始记录；追溯各环节记录的完整性和原始性。

2.6.2 血样采集时间与计划时间的变化与总结报告一致。

2.6.3 根据化学药品性质需进行特殊处理的生物样本采集、预处理应在方案中有规定，且原始记录与方案要求一致。

3. 数据库部分（以原始数据、统计分析和总结报告与锁定的

数据库一致性为关注点)

3.1 数据库锁定后是否有修改及修改说明;核实和记录无说明擅自修改的数据。

3.2 锁定数据库的入组、完成例数与实际发生的入组、完成例数对应一致;核实和记录不一致的例数。

3.3 核查锁定数据库与 CRF 和原始病历记录的主要疗效指标及安全性指标一致性(如有修改需进一步核查疑问表的修改记录);记录检查例数和擅自修改的数据。

3.4 核对统计报告例数与锁定数据库的一致性。

3.5 核对总结报告例数与锁定数据库的一致性。

4. 委托研究

其他部门或单位进行的研究、检测等工作,是否有委托证明材料。委托证明材料反映的委托单位、时间、项目及方案等是否与申报资料记载一致。被委托机构出具的报告书或图谱是否为加盖其公章的原件。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。

5. 出现下列情况,视为拒绝或逃避核查

5.1 拖延、限制、拒绝核查人员进入被核查场所或者区域的,或者限制核查时间的;

5.2 无正当理由不提供或者规定时间内未提供与核查相关的文件、记录、票据、凭证、电子数据等材料的;

5.3 以声称相关人员不在,故意停止经营等方式欺骗、误导、

逃避核查的；

5.4 拒绝或者限制拍摄、复印、抽样等取证工作的；

5.5 其他不配合核查的情形。

(二) 人体生物等效性(BE)/人体药代动力学(PK) 试验—— 专有内容

6. BE、PK 生物样本检测部分（检测数据的真实完整性为重点）

6.1 具备与试验项目相适应实验室检测设备与条件

6.1.1 分析测试的关键实验设备、仪器应有相关维护记录。

6.1.2 遵循《药物 I 期临床试验管理指导原则》(试行)，2011 年 12 月 2 日以后的试验项目须开启源计算机（采集原始数据的计算机）和工作站的稽查系统。

6.2 生物样本检测实验过程记录的真实完整性

6.2.1 生物样本检测实验须有完整的原始记录（包括实验单位、人员、日期、条件及实验结果等）；核实记录的完整和原始性。

6.2.2 生物样本分析方法学确证的原始数据与总结报告一致。

6.2.3 核查血药浓度数据与对应标准曲线计算的一致性；现场重新计算用以核实试验数据的真实性。

6.3 生物样本的管理轨迹可溯源

6.3.1 生物样本有接收、入库、存放的原始记录，且记录完

整（含样本标识、数量、来源、转运方式和条件、到达日期和到达时样本状态等信息）

6.3.2 贮存的生物样本有领取、存入的原始记录。

6.3.3 在规定期限内，该项目保存的生物样本留样及其原始记录；核查留存生物样本的实际数量及记录的原始性。

6.4 分析测试图谱的可溯源性

6.4.1 图谱上的文件编码/测试样本编码与受试者生物样本编码的对应关系能够追溯；核实和记录不可追溯的环节。

6.4.2 所有纸质图谱包含完整的信息（进样时间、峰高/峰面积等）；核实和记录不完整的信息。

6.4.3 核查未知样本、方法学验证样本及随行标准曲线、QC样本的图谱，并在源计算机溯源，核对其与工作站电子图谱的一致性；记录检查数量以及不一致和不可溯源的数量。

6.4.4 核查未知样本、随行标曲、QC样本图谱其进样/采集时间与文件编码顺序、试验时间顺序的对应一致性；追踪和记录所有不一致的数据。

6.4.5 纸质图谱数据与总结报告一致性，记录不一致数量。

6.5 核查并记录影响 C_{max} 、AUC 等 BE 评价数据手动积分。

6.6 复测生物样本应有复测数量、复测原因、采用数据的说明。

6.7 血药浓度/药代动力学/生物等效性的分析计算数据及结果在相应的软件上可重现，且与总结报告一致。

六、判定原则

（一） 对临床研究过程中原始记录、数据进行现场核查，发现以下情形之一的，核查结论判定为“不通过”：

1. 发现真实性问题；
2. 拒绝、不配合核查，导致无法继续进行现场核查。

（二） 现场核查存在的问题，建议结合该品种的具体审评情况，评判对有效性和安全性指标的影响。

- 附：1. 仿制药质量和疗效一致性评价临床试验数据核查申报表
2. 仿制药质量和疗效一致性评价临床试验数据现场核查发现问题
3. 仿制药质量和疗效一致性评价临床试验数据现场核查报告

附 1

仿制药质量和疗效一致性评价 临床试验数据核查申报表

(适用于生物等效性试验)

药品名称				接收号/受理号			
剂 型				规 格			
试验名称							
备案号/临床批件号				总支付费用 (万元)			
申请人							
组织机构代码/ 统一社会信用代码							
申请人地址							
联系方式	联系人		手机		邮箱		
申请机构监查员							
CRO (如有)				CRO 监查员姓名			
CRO 组织机构代码/ 统一社会信用代码							
CRO 地址							
CRO 项目负责人				电话			
临床部分	临床试验机构						
	组织机构代码/ 统一社会信用代码						
	临床试验机构地址						
	项目实施科室名称			主要研究者			
	药物临床试验项目临床部分起止时间			临床部分合同金额 (万元)			
	伦理审查批件号						
	知情同意书签署人数						
	试验计划例数		筛选例数		入选例数		完成例数
	试验用药物保存原始记录是否符合项目要求			是否留样			
	试验药物批号			参比药物批号			
填写用量最小单位							

	试验药物	接收量		使用量		剩余量		返还量	
	参比药物	接收量		使用量		剩余量		返还量	
	生物样本采集是否有原始记录		☐ 有 ☐ 无		样本预处理记录			☐ 有 ☐ 无	
	样本保存/转运记录		☐ 有 ☐ 无						
	项目的监查记录		☐ 有 ☐ 无						
	项目的稽查记录		☐ 有 ☐ 无						
分析测试部分	分析测试实验室								
	组织机构代码/ 统一社会信用代码					主要研究者			
	分析测试实验室地址								
	药物临床试验项目分析测试起止时间					分析测试部分合同金额（万元）			
	样本保存/转运记录		☐ 有 ☐ 无			生物样本留存/销毁记录		☐ 有 ☐ 无	
	样本处理/ 测试实验原始记录		☐ 有 ☐ 无			测试仪器稽查轨迹是否应用		☐ 有 ☐ 无	
	方法学确证、QC 样本、随行曲线、测试样本图谱		☐ 可溯源 ☐ 不可溯源						
	总结报告、纸质图谱与电子图谱是否一致		☐ 是 ☐ 否						
	项目的监查记录		☐ 有 ☐ 无						
	项目的稽查记录		☐ 有 ☐ 无						

仿制药质量和疗效一致性评价 临床试验数据核查申报表

（适用于临床有效性性试验）

药品名称				接收号/受理号			
剂 型				规 格			
试验名称							
备案号/临床批件号				总支付费用（万元）			
申请人							
组织机构代码/ 统一社会信用代码							
申请人地址							
联系方式	联系人		手机		邮箱		
申请机构监查员							
CRO（如有）				CRO 监查员姓名			
CRO 组织机构代码/ 统一社会信用代码							
CRO 地址							
CRO 项目负责人			电话		手机		邮箱
统计分析单位					注册地址		
统计负责人姓名			电话		手机		邮箱
临床中心实验室（如有）					地址		
组织机构代码/ 统一社会信用代码							
组长单位机构名称				参加单位的数目			
试验计划总例数			筛选例数		入选例数		完成例数
项目 承担 机构	临床试验机构 1						
	组织机构代码/ 统一社会信用代码						

	临床试验机构地址												
项目承担机构	项目实施科室名称				主要研究者								
	项目承担机构费用金额（万元）				平均单例费用（万元）								
	药物临床试验项目临床部分起止时间												
	伦理审查批件号（含补充批件号）												
	方案执行版本号												
	知情同意书签署数量				知情同意书版本号								
	试验计划例数		筛选例数		入选例数		完成例数						
	违背方案例数				违背方案情况是否与总结报告一致		☐ 是 ☐ 否						
	住院/门诊病历中有无临床试验相关原始记录		☐ 有 ☐ 无		合并用药与门诊/住院病历是否一致		☐ 是 ☐ 否						
	试验用药物保存原始记录是否符合项目要求		☐ 是 ☐ 否		是否留样		☐ 是 ☐ 否						
	试验药物批号				参比药物批号								
	填写用量最小单位												
	试验药物	接收量		使用量		剩余量		返还量					
	参比药物	接收量		使用量		剩余量		返还量					
	SAE 的发生		☐ 有 ☐ 无	SAE 的报告例数				AE 报告的病例数					
	应急信封是否 有过拆阅		☐ 是 ☐ 否		拆阅份数								
	总结报告、锁定的数据库与原始数据一致性		☐ 是 ☐ 否										
	项目的监查记录		☐ 有 ☐ 无										
项目的稽查记录		☐ 有 ☐ 无											

附 2

仿制药质量和疗效一致性评价 临床试验数据现场核查发现问题

药品名称			接收号/受理号	
剂 型			规 格	
注册申请 单 位				
注册地址				
试验项目				
被核查单位				
核查地点				
核查日期				
发现问题				
核查组	组长		日期	
	组员		日期	
观察员 (如适用)			日期	
被核查单位 签字/盖章			日期	

注：本表一式三/四份，核查派出机构、注册申请人、被核查单位、观察员(如适用)各一份。

附 3

仿制药质量和疗效一致性评价 临床试验数据现场核查报告

药品名称			接收号/受理号	
剂 型			规 格	
注册申请 单 位				
注册地址				
试验项目				
被核查单位				
核查地点				
核查日期				
核 查 情 况	核查内容及核查过程简述：			
评 定 结 论	☐ 不通过。 ☐ 现场检查存在下列问题，建议结合该品种的具体审评情况，评判对有效性和安全性指标的影响：			
核查组	组长		日期	

	组员		日期	
核查派出机构 审核意见				
核查派出机构经办人签名：		核查派出机构（公章）		
年 月 日				
核查派出机构相关部门负责人签名：				
年 月 日				
核查派出机构负责人签名：				
年 月 日				
备注				

注：本表一式两份，核查派出机构存档一份，报送一致性评价办公室一份。

附件 4

仿制药质量和疗效一致性评价 有因检查指导原则

为贯彻落实《国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》（国办发〔2016〕8号），进一步规范仿制药质量和疗效一致性评价（以下简称一致性评价）有因检查要求，保证药品检查质量，制定本指导原则。

一、目的

有因检查是针对一致性评价工作中发现的问题、质疑、举报等情形开展的针对性检查。

二、组织

（一）国家食品药品监督管理总局负责全国一致性评价现场检查的统筹和监督管理。

（二）国家食品药品监督管理总局食品药品审核查验中心（以下简称核查中心）负责指导全国一致性评价现场检查工作，负责组织实施全国范围和境外的有因检查；对国家食品药品监督管理总局转交的有因检查任务组织开展有因检查。

（三）省级食品药品监督管理部门负责组织对所受理的国内仿制药品的研制现场、生产现场、临床试验等开展有因检查；对国家食品药品监督管理总局或核查中心转交的本行政区域的有

因检查任务开展有因检查。

三、程序与要求

（一）程序

1. 药品监督管理部门或一致性评价办公室可针对下列情形启动有因检查：

（1）一致性评价的评审过程中发现的问题；

（2）一致性评价及其药品注册相关的举报问题；

（3）药品监督管理部门或一致性评价办公室认为需进行核查的其他情形。

2. 检查派出机构应当对有因检查任务进行风险研判，及时组织开展有因检查。检查组应有 2 名以上检查员组成，依据有因检查的任务配备足够的具有相关专业经验的检查员。

3. 有因检查可采取事前通知或不告知的方式开展，也可参照飞行检查方式开展。

4. 必要时，现场抽取样品送一致性评价办公室指定的药品检验机构进行复核检验。

5. 有因检查重点针对发起的原因开展检查，可以进行必要的延伸检查，可以不进行全面系统的检查。

（二）基本要求

1. 被检查单位应配合检查，被检查单位有下列情形之一的，视为拒绝、逃避检查：

（1）拖延、限制、拒绝检查人员进入被检查场所或者区域

的，或者限制检查时间的；

（2）无正当理由不提供或者延迟提供与检查相关的文件、记录、票据、凭证、电子数据等材料的；

（3）以声称工作人员不在、故意停止生产经营等方式欺骗、误导、逃避检查的；

（4）拒绝或者限制拍摄、复印、抽样等取证工作的；

（5）其他不配合检查的情形。

检查组对被检查单位拒绝、逃避检查的行为应当进行书面记录，责令改正并及时报告检查派出单位；经责令改正后仍不改正、造成无法完成检查工作的，检查结论判定为不符合。

2. 有因检查的派出机构、检查员等相关人员应当对飞行检查信息、举报人信息、被检查单位商业秘密等信息保密。

四、结果判定

有因检查应当围绕“因”重点开展，参照《一致性评价研制现场核查指导原则》《一致性评价生产现场检查指导原则》《一致性评价临床试验数据核查指导原则》中相应的检查要点与判定原则。

如有因检查的结论为“不通过”，则对应的检查结论应判定为“不通过”。