附件2-1

药品注册核查要点与判定原则

（药理毒理学研究）（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（药理毒理学研究）》。

本要点和判定原则在药理毒理学研制现场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

药理毒理学研制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

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理毒理学研制现场核查。

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.审核研究在执行过程中是否对环境、生物安全有风险；

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）；

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；参与研究的人员应如实反映在总结报告中。

（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；

3.应完整保留研究期间所使用仪器设备的使用记录，仪器设备使用记录的时间及内容应与研究对应一致；

4.用于研究数据采集、传输、储存、处理、归档等的计算机系统（或者包括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；

5.具有审计追踪功能的计算机系统应开启审计追踪功能，所产生的电子数据应保有完整的稽查轨迹和电子签名，保证电子数据真实、可溯源；

6.计算机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要求；应完整保留研究期间受试物/对照品及其配制试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；每次领用量应与供试品领用记录一致，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、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；

（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、数量等信息应与研究相符。

（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.研究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；数据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，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.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、检测频率、废弃等记录，并与申报资料一致。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指标检测记录完整；

动物麻醉、处死、解剖记录完整；

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（均一性、浓度、稳定性）、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、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，运输温度完整；

溶媒、血浆中受试物和对照品分析方法建立及确证的相关记录完整；

抽查毒代动力学数据，包括纸质图谱是否包含完整的信息，并与数据库中电子图谱一致。原始图谱及数据是否与总结报告一致；

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.试验方案和SOP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）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.发现的问题对数据质量和可靠性有严重影响的；

3.拒绝、不配合核查，导致无法继续进行现场核查的。