

国家食品药品监督管理总局关于发布药物临床试验数据现场核查要点的公告（2015年第228号）

为了规范药物临床试验数据现场核查，国家食品药品监督管理总局组织制定了《药物临床试验数据现场核查要点》，现予发布，并就有关事宜公告如下：

一、国家食品药品监督管理总局将根据《药物临床试验数据现场核查要点》，对完成自查资料填报的药品注册申请逐一进行临床试验数据现场核查。

二、从已经完成的部分药物临床试验数据现场核查情况看，部分药物临床试验机构存在擅自修改数据、瞒报数据以及数据不可溯源等弄虚作假问题，国家食品药品监督管理总局将发现一起公布一起，并对注册申请人、临床试验机构、临床试验合同研究组织及相关责任人依法严肃处理。

三、临床试验机构或临床试验合同研究组织应继续按照《药物临床试验数据现场核查要点》，对试验数据的真实性、完整性进行自查，发现存在不真实问题的，应主动将情况报告国家食品药品监督管理总局，并督促申请人主动撤回申请。临床试验机构或合同研究组织主动报告问题的，可免于追究责任。

四、药品注册申请人发现临床试验数据存在真实性问题的，可向国家食品药品监督管理总局申请撤回。在国家食品药品监督管理总局通知现场核查前主动申请撤回的，公布申请人和品种名单，不予追究责任；通知现场核查后不再接受撤回申请。

特此公告。

附件：药物临床试验数据现场核查要点

国家食品药品监督管理总局关于发布药物临床试验数据现场核查要点
的公告（2015年第228号）

附件

药物临床试验数据现场核查要点

序号	现场核查要点
一、II、III期临床试验、人体生物等效性(BE)/人体药代动力学(PK)试验、疫苗临床试验数据现场核查要点——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 临床试验须在具有药物临床试验机构资格的医院内进行（含具有一次性临床试验机构资格认定的批件），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《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总局《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）按照药物临床试验管理规范（GCP）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。

国家食品药品监督管理总局关于发布药物临床试验数据现场核查要点的公告（2015年第228号）

	<p>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），其筛选成功率是多少？（含有证据的初筛受试者例数）。</p>
	<p>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。</p>
	<p>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。</p>
	<p>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。</p>
<p>2.2</p>	<p>知情同意书的签署与试验过程的真实完整性：</p>
	<p>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。</p>
	<p>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）。</p>
	<p>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。</p>
	<p>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）。</p>
<p>2.3</p>	<p>临床试验过程记录及临床检查、化验等数据的溯源：</p>
	<p>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。</p>
	<p>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。</p>
	<p>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。</p>
	<p>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。</p>

国家食品药品监督管理总局关于发布药物临床试验数据现场核查要点的公告（2015年第228号）

	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/疫苗的管理过程与记录：
	2.5.1*试验用药品/疫苗的来源和药检具有合法性（参比制剂的合法来源证明为药检报告、药品说明书等）。
	2.5.2*试验用药品/疫苗接收、保存、发放、使用和回收有原始记录；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/疫苗接收、保存、发放、使用、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/疫苗运输和储存过程中的温度均符合要求。
	2.5.5 试验用药品/疫苗批号与药检报告、总结报告等资料一致。

国家食品药品监督管理总局关于发布药物临床试验数据现场核查要点的公告（2015年第228号）

2.6	<p>临床试验的生物样本采集、保存、运送与交接记录：</p> <p>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。</p> <p>2.6.2 血样采集时间与计划时间的变化与总结报告一致。</p> <p>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。</p>
3. 委托研究	
3.1	<p>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。</p>
4. 其他	
4.1*	<p>出现下列情况，视为拒绝或逃避检查：</p> <p>4.1.1 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；</p> <p>4.1.2 无正当理由不提供或者规定时间内未提供与检查相关的文件、记录、票据、凭证、电子数据等材料的；</p> <p>4.1.3 以声称相关人员不在，故意停止经营等方式欺骗、误导、逃避检查的；</p> <p>4.1.4 拒绝或者限制拍摄、复印、抽样等取证工作的；</p> <p>4.1.5 其他不配合检查的情形。</p>
二、人体生物等效性(BE)/人体药代动力学(PK)试验数据现场核查要点——专有内容	
5. BE、PK 生物样本检测部分（检测数据的真实完整性为重点）	
5.1	<p>具备与试验项目相适应实验室检测设备与条件：</p> <p>5.1.1 分析测试的关键实验设备、仪器应有相关维护记录。</p>

国家食品药品监督管理总局关于发布药物临床试验数据现场核查要点的公告（2015年第228号）

	5.1.2*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。
5.2	生物样本检测实验过程记录的真实完整性:
	5.2.1 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。
	5.2.2*生物样本分析方法学确证的原始数据与总结报告一致。
	5.2.3*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。
5.3	生物样本的管理轨迹可溯源:
	5.3.1*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)
	5.3.2 贮存的生物样本有领取、存入的原始记录。
	5.3.3 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。
5.4	分析测试图谱的可溯源性:
	5.4.1*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。
	5.4.2 所有纸质图谱包含完整的信息(进样时间、峰高/峰面积、血药浓度等); 核实和记录不完整的信息。
	5.4.3*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。
	5.4.4*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。
	5.4.5*纸质图谱数据与总结报告一致性, 记录不一致数量。
5.5*	核查并记录影响C _{max} 、AUC等BE评价数据手动积分。

国家食品药品监督管理总局关于发布药物临床试验数据现场核查要点的公告（2015年第228号）

5.6	复测生物样本应有复测数量、复测原因、采用数据的说明。
5.7*	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。
三、II、III期临床试验数据和疫苗临床试验数据现场核查要点——专有内容	
6. II、III期临床试验/疫苗临床试验部分（以数据库的真实性为重点）	
6.1	核查原始数据、统计分析和总结报告与锁定的数据库一致性：
	6.1.1*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。
	6.1.2*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。
	6.1.3*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。
	6.1.4 核对统计报告例数与锁定数据库的一致性。
	6.1.5 核对总结报告例数与锁定数据库的一致性。