药品生产现场检查手册目录

1. 药品注册管理办法 ……（1）
2. 国家药监局关于实施《药品注册管理办法》有关事宜的公告（2020 年 第 46 号）……（36）
3. 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心关于发布《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）……（40）
4. 药物临床试验机构管理规定 ……（95）
5. 药物临床试验质量管理规范 ……（102）
6. 药物临床试验必备文件保存指导原则 ……（147）
7. 医疗机构制剂配制质量管理规范 ……（160）
8. 医疗机构制剂配制监督管理办法 ……（172）
9. 医疗机构制剂注册管理办法（试行） ……（186）

国家市场监督管理总局令

第 27 号

《药品注册管理办法》已于 2020 年 1 月 15 日经国家市场监督管理总局 2020 年第 1 次局务会议审议通过，现予公布，自 2020 年 7 月 1 日起施行。

局长　肖亚庆

2020 年 1 月 22 日

药品注册管理办法

（2020 年 1 月 22 日国家市场监督管理总局令第 27 号公布）

第一章　总　则

第一条　为规范药品注册行为，保证药品的安全、有效和质量可控，根据《中华人民共和国药品管理法》（以下简称《药品管理法》）、《中华人民共和国中医药法》、《中华人民共和国疫苗管理法》（以下简称《疫苗管理法》）、《中华人民共和国行政许可法》、《中华人民共和国药品管理法实施条例》等法律、行政法规，制定本办法。

第二条　在中华人民共和国境内以药品上市为目的，从事

药品研制、注册及监督管理活动，适用本办法。

第三条 药品注册是指药品注册申请人（以下简称申请人）依照法定程序和相关要求提出药物临床试验、药品上市许可、再注册等申请以及补充申请，药品监督管理部门基于法律法规和现有科学认知进行安全性、有效性和质量可控性等审查，决定是否同意其申请的活动。

申请人取得药品注册证书后，为药品上市许可持有人（以下简称持有人）。

第四条 药品注册按照中药、化学药和生物制品等进行分类注册管理。

中药注册按照中药创新药、中药改良型新药、古代经典名方中药复方制剂、同名同方药等进行分类。

化学药注册按照化学药创新药、化学药改良型新药、仿制药等进行分类。

生物制品注册按照生物制品创新药、生物制品改良型新药、已上市生物制品（含生物类似药）等进行分类。

中药、化学药和生物制品等药品的细化分类和相应的申报资料要求，由国家药品监督管理局根据注册药品的产品特性、创新程度和审评管理需要组织制定，并向社会公布。

境外生产药品的注册申请，按照药品的细化分类和相应的申报资料要求执行。

第五条 国家药品监督管理局主管全国药品注册管理工作，负责建立药品注册管理工作体系和制度，制定药品注册管理规范，依法组织药品注册审评审批以及相关的监督管理工作。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）负责药物临床试验申请、药品上市许可申请、补充申请和境

外生产药品再注册申请等的审评。中国食品药品检定研究院（以下简称中检院）、国家药典委员会（以下简称药典委）、国家药品监督管理局食品药品审核查验中心（以下简称药品核查中心）、国家药品监督管理局药品评价中心（以下简称药品评价中心）、国家药品监督管理局行政事项受理服务和投诉举报中心、国家药品监督管理局信息中心（以下简称信息中心）等药品专业技术机构，承担依法实施药品注册管理所需的药品注册检验、通用名称核准、核查、监测与评价、制证送达以及相应的信息化建设与管理等相关工作。

第六条 省、自治区、直辖市药品监督管理部门负责本行政区域内以下药品注册相关管理工作：

（一）境内生产药品再注册申请的受理、审查和审批；

（二）药品上市后变更的备案、报告事项管理；

（三）组织对药物非临床安全性评价研究机构、药物临床试验机构的日常监管及违法行为的查处；

（四）参与国家药品监督管理局组织的药品注册核查、检验等工作；

（五）国家药品监督管理局委托实施的药品注册相关事项。

省、自治区、直辖市药品监督管理部门设置或者指定的药品专业技术机构，承担依法实施药品监督管理所需的审评、检验、核查、监测与评价等工作。

第七条 药品注册管理遵循公开、公平、公正原则，以临床价值为导向，鼓励研究和创制新药，积极推动仿制药发展。

国家药品监督管理局持续推进审评审批制度改革，优化审评审批程序，提高审评审批效率，建立以审评为主导，检验、核

查、监测与评价等为支撑的药品注册管理体系。

第二章　基本制度和要求

第八条　从事药物研制和药品注册活动，应当遵守有关法律、法规、规章、标准和规范；参照相关技术指导原则，采用其他评价方法和技术的，应当证明其科学性、适用性；应当保证全过程信息真实、准确、完整和可追溯。

药品应当符合国家药品标准和经国家药品监督管理局核准的药品质量标准。经国家药品监督管理局核准的药品质量标准，为药品注册标准。药品注册标准应当符合《中华人民共和国药典》通用技术要求，不得低于《中华人民共和国药典》的规定。申报注册品种的检测项目或者指标不适用《中华人民共和国药典》的，申请人应当提供充分的支持性数据。

药品审评中心等专业技术机构，应当根据科学进展、行业发展实际和药品监督管理工作需要制定技术指导原则和程序，并向社会公布。

第九条　申请人应当为能够承担相应法律责任的企业或者药品研制机构等。境外申请人应当指定中国境内的企业法人办理相关药品注册事项。

第十条　申请人在申请药品上市注册前，应当完成药学、药理毒理学和药物临床试验等相关研究工作。药物非临床安全性评价研究应当在经过药物非临床研究质量管理规范认证的机构开展，并遵守药物非临床研究质量管理规范。药物临床试验应当经批准，其中生物等效性试验应当备案；药物临床试验应当在符合相关规定的药物临床试验机构开展，并遵守药物临床试验质量管理规范。

申请药品注册，应当提供真实、充分、可靠的数据、资料和样品，证明药品的安全性、有效性和质量可控性。

使用境外研究资料和数据支持药品注册的，其来源、研究机构或者实验室条件、质量体系要求及其他管理条件等应当符合国际人用药品注册技术要求协调会通行原则，并符合我国药品注册管理的相关要求。

第十一条 变更原药品注册批准证明文件及其附件所载明的事项或者内容的，申请人应当按照规定，参照相关技术指导原则，对药品变更进行充分研究和验证，充分评估变更可能对药品安全性、有效性和质量可控性的影响，按照变更程序提出补充申请、备案或者报告。

第十二条 药品注册证书有效期为五年，药品注册证书有效期内持有人应当持续保证上市药品的安全性、有效性和质量可控性，并在有效期届满前六个月申请药品再注册。

第十三条 国家药品监督管理局建立药品加快上市注册制度，支持以临床价值为导向的药物创新。对符合条件的药品注册申请，申请人可以申请适用突破性治疗药物、附条件批准、优先审评审批及特别审批程序。在药品研制和注册过程中，药品监督管理部门及其专业技术机构给予必要的技术指导、沟通交流、优先配置资源、缩短审评时限等政策和技术支持。

第十四条 国家药品监督管理局建立化学原料药、辅料及直接接触药品的包装材料和容器关联审评审批制度。在审批药品制剂时，对化学原料药一并审评审批，对相关辅料、直接接触药品的包装材料和容器一并审评。药品审评中心建立化学原料药、辅料及直接接触药品的包装材料和容器信息登记平台，对相关登记信息进行公示，供相关申请人或者持有人选择，

并在相关药品制剂注册申请审评时关联审评。

第十五条 处方药和非处方药实行分类注册和转换管理。药品审评中心根据非处方药的特点，制定非处方药上市注册相关技术指导原则和程序，并向社会公布。药品评价中心制定处方药和非处方药上市后转换相关技术要求和程序，并向社会公布。

第十六条 申请人在药物临床试验申请前、药物临床试验过程中以及药品上市许可申请前等关键阶段，可以就重大问题与药品审评中心等专业技术机构进行沟通交流。药品注册过程中，药品审评中心等专业技术机构可以根据工作需要组织与申请人进行沟通交流。

沟通交流的程序、要求和时限，由药品审评中心等专业技术机构依照职能分别制定，并向社会公布。

第十七条 药品审评中心等专业技术机构根据工作需要建立专家咨询制度，成立专家咨询委员会，在审评、核查、检验、通用名称核准等过程中就重大问题听取专家意见，充分发挥专家的技术支撑作用。

第十八条 国家药品监督管理局建立收载新批准上市以及通过仿制药质量和疗效一致性评价的化学药品目录集，载明药品名称、活性成分、剂型、规格、是否为参比制剂、持有人等相关信息，及时更新并向社会公开。化学药品目录集收载程序和要求，由药品审评中心制定，并向社会公布。

第十九条 国家药品监督管理局支持中药传承和创新，建立和完善符合中药特点的注册管理制度和技术评价体系，鼓励运用现代科学技术和传统研究方法研制中药，加强中药质量控制，提高中药临床试验水平。

中药注册申请，申请人应当进行临床价值和资源评估，突出以临床价值为导向，促进资源可持续利用。

第三章　药品上市注册

第一节　药物临床试验

第二十条　本办法所称药物临床试验是指以药品上市注册为目的，为确定药物安全性与有效性在人体开展的药物研究。

第二十一条　药物临床试验分为Ⅰ期临床试验、Ⅱ期临床试验、Ⅲ期临床试验、Ⅳ期临床试验以及生物等效性试验。根据药物特点和研究目的，研究内容包括临床药理学研究、探索性临床试验、确证性临床试验和上市后研究。

第二十二条　药物临床试验应当在具备相应条件并按规定备案的药物临床试验机构开展。其中，疫苗临床试验应当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。

第二十三条　申请人完成支持药物临床试验的药学、药理毒理学等研究后，提出药物临床试验申请的，应当按照申报资料要求提交相关研究资料。经形式审查，申报资料符合要求的，予以受理。药品审评中心应当组织药学、医学和其他技术人员对已受理的药物临床试验申请进行审评。对药物临床试验申请应当自受理之日起六十日内决定是否同意开展，并通过药品审评中心网站通知申请人审批结果；逾期未通知的，视为同意，申请人可以按照提交的方案开展药物临床试验。

申请人获准开展药物临床试验的为药物临床试验申办者(以下简称申办者)。

第二十四条 申请人拟开展生物等效性试验的,应当按照要求在药品审评中心网站完成生物等效性试验备案后,按照备案的方案开展相关研究工作。

第二十五条 开展药物临床试验,应当经伦理委员会审查同意。

药物临床试验用药品的管理应当符合药物临床试验质量管理规范的有关要求。

第二十六条 获准开展药物临床试验的,申办者在开展后续分期药物临床试验前,应当制定相应的药物临床试验方案,经伦理委员会审查同意后开展,并在药品审评中心网站提交相应的药物临床试验方案和支持性资料。

第二十七条 获准开展药物临床试验的药物拟增加适应症(或者功能主治)以及增加与其他药物联合用药的,申请人应当提出新的药物临床试验申请,经批准后方可开展新的药物临床试验。

获准上市的药品增加适应症(或者功能主治)需要开展药物临床试验的,应当提出新的药物临床试验申请。

第二十八条 申办者应当定期在药品审评中心网站提交研发期间安全性更新报告。研发期间安全性更新报告应当每年提交一次,于药物临床试验获准后每满一年后的两个月内提交。药品审评中心可以根据审查情况,要求申办者调整报告周期。

对于药物临床试验期间出现的可疑且非预期严重不良反应和其他潜在的严重安全性风险信息,申办者应当按照相关要

求及时向药品审评中心报告。根据安全性风险严重程度，可以要求申办者采取调整药物临床试验方案、知情同意书、研究者手册等加强风险控制的措施，必要时可以要求申办者暂停或者终止药物临床试验。

研发期间安全性更新报告的具体要求由药品审评中心制定公布。

第二十九条 药物临床试验期间，发生药物临床试验方案变更、非临床或者药学的变化或者有新发现的，申办者应当按照规定，参照相关技术指导原则，充分评估对受试者安全的影响。

申办者评估认为不影响受试者安全的，可以直接实施并在研发期间安全性更新报告中报告。可能增加受试者安全性风险的，应当提出补充申请。对补充申请应当自受理之日起六十日内决定是否同意，并通过药品审评中心网站通知申请人审批结果；逾期未通知的，视为同意。

申办者发生变更的，由变更后的申办者承担药物临床试验的相关责任和义务。

第三十条 药物临床试验期间，发现存在安全性问题或者其他风险的，申办者应当及时调整临床试验方案、暂停或者终止临床试验，并向药品审评中心报告。

有下列情形之一的，可以要求申办者调整药物临床试验方案、暂停或者终止药物临床试验：

（一）伦理委员会未履行职责的；

（二）不能有效保证受试者安全的；

（三）申办者未按照要求提交研发期间安全性更新报告的；

（四）申办者未及时处置并报告可疑且非预期严重不良反应的；

（五）有证据证明研究药物无效的；

（六）临床试验用药品出现质量问题的；

（七）药物临床试验过程中弄虚作假的；

（八）其他违反药物临床试验质量管理规范的情形。

药物临床试验中出现大范围、非预期的严重不良反应，或者有证据证明临床试验用药品存在严重质量问题时，申办者和药物临床试验机构应当立即停止药物临床试验。药品监督管理部门依职责可以责令调整临床试验方案、暂停或者终止药物临床试验。

第三十一条 药物临床试验被责令暂停后，申办者拟继续开展药物临床试验的，应当在完成整改后提出恢复药物临床试验的补充申请，经审查同意后方可继续开展药物临床试验。药物临床试验暂停时间满三年且未申请并获准恢复药物临床试验的，该药物临床试验许可自行失效。

药物临床试验终止后，拟继续开展药物临床试验的，应当重新提出药物临床试验申请。

第三十二条 药物临床试验应当在批准后三年内实施。药物临床试验申请自获准之日起，三年内未有受试者签署知情同意书的，该药物临床试验许可自行失效。仍需实施药物临床试验的，应当重新申请。

第三十三条 申办者应当在开展药物临床试验前在药物临床试验登记与信息公示平台登记药物临床试验方案等信息。药物临床试验期间，申办者应当持续更新登记信息，并在药物临床试验结束后登记药物临床试验结果等信息。登记信息在

平台进行公示，申办者对药物临床试验登记信息的真实性负责。

药物临床试验登记和信息公示的具体要求，由药品审评中心制定公布。

第二节　药品上市许可

第三十四条　申请人在完成支持药品上市注册的药学、药理毒理学和药物临床试验等研究，确定质量标准，完成商业规模生产工艺验证，并做好接受药品注册核查检验的准备后，提出药品上市许可申请，按照申报资料要求提交相关研究资料。经对申报资料进行形式审查，符合要求的，予以受理。

第三十五条　仿制药、按照药品管理的体外诊断试剂以及其他符合条件的情形，经申请人评估，认为无需或者不能开展药物临床试验，符合豁免药物临床试验条件的，申请人可以直接提出药品上市许可申请。豁免药物临床试验的技术指导原则和有关具体要求，由药品审评中心制定公布。

仿制药应当与参比制剂质量和疗效一致。申请人应当参照相关技术指导原则选择合理的参比制剂。

第三十六条　符合以下情形之一的，可以直接提出非处方药上市许可申请：

（一）境内已有相同活性成分、适应症（或者功能主治）、剂型、规格的非处方药上市的药品；

（二）经国家药品监督管理局确定的非处方药改变剂型或者规格，但不改变适应症（或者功能主治）、给药剂量以及给药途径的药品；

（三）使用国家药品监督管理局确定的非处方药的活性成

份组成的新的复方制剂；

（四）其他直接申报非处方药上市许可的情形。

第三十七条 申报药品拟使用的药品通用名称，未列入国家药品标准或者药品注册标准的，申请人应当在提出药品上市许可申请时同时提出通用名称核准申请。药品上市许可申请受理后，通用名称核准相关资料转药典委，药典委核准后反馈药品审评中心。

申报药品拟使用的药品通用名称，已列入国家药品标准或者药品注册标准，药品审评中心在审评过程中认为需要核准药品通用名称的，应当通知药典委核准通用名称并提供相关资料，药典委核准后反馈药品审评中心。

药典委在核准药品通用名称时，应当与申请人做好沟通交流，并将核准结果告知申请人。

第三十八条 药品审评中心应当组织药学、医学和其他技术人员，按要求对已受理的药品上市许可申请进行审评。

审评过程中基于风险启动药品注册核查、检验，相关技术机构应当在规定时限内完成核查、检验工作。

药品审评中心根据药品注册申报资料、核查结果、检验结果等，对药品的安全性、有效性和质量可控性等进行综合审评，非处方药还应当转药品评价中心进行非处方药适宜性审查。

第三十九条 综合审评结论通过的，批准药品上市，发给药品注册证书。综合审评结论不通过的，作出不予批准决定。药品注册证书载明药品批准文号、持有人、生产企业等信息。非处方药的药品注册证书还应当注明非处方药类别。

经核准的药品生产工艺、质量标准、说明书和标签作为药品注册证书的附件一并发给申请人，必要时还应当附药品上市

后研究要求。上述信息纳入药品品种档案，并根据上市后变更情况及时更新。

药品批准上市后，持有人应当按照国家药品监督管理局核准的生产工艺和质量标准生产药品，并按照药品生产质量管理规范要求进行细化和实施。

第四十条 药品上市许可申请审评期间，发生可能影响药品安全性、有效性和质量可控性的重大变更的，申请人应当撤回原注册申请，补充研究后重新申报。

申请人名称变更、注册地址名称变更等不涉及技术审评内容的，应当及时书面告知药品审评中心并提交相关证明性资料。

第三节 关联审评审批

第四十一条 药品审评中心在审评药品制剂注册申请时，对药品制剂选用的化学原料药、辅料及直接接触药品的包装材料和容器进行关联审评。

化学原料药、辅料及直接接触药品的包装材料和容器生产企业应当按照关联审评审批制度要求，在化学原料药、辅料及直接接触药品的包装材料和容器登记平台登记产品信息和研究资料。药品审评中心向社会公示登记号、产品名称、企业名称、生产地址等基本信息，供药品制剂注册申请人选择。

第四十二条 药品制剂申请人提出药品注册申请，可以直接选用已登记的化学原料药、辅料及直接接触药品的包装材料和容器；选用未登记的化学原料药、辅料及直接接触药品的包装材料和容器的，相关研究资料应当随药品制剂注册申请一并申报。

第四十三条 药品审评中心在审评药品制剂注册申请时，对药品制剂选用的化学原料药、辅料及直接接触药品的包装材料和容器进行关联审评，需补充资料的，按照补充资料程序要求药品制剂申请人或者化学原料药、辅料及直接接触药品的包装材料和容器登记企业补充资料，可以基于风险提出对化学原料药、辅料及直接接触药品的包装材料和容器企业进行延伸检查。

仿制境内已上市药品所用的化学原料药的，可以申请单独审评审批。

第四十四条 化学原料药、辅料及直接接触药品的包装材料和容器关联审评通过的或者单独审评审批通过的，药品审评中心在化学原料药、辅料及直接接触药品的包装材料和容器登记平台更新登记状态标识，向社会公示相关信息。其中，化学原料药同时发给化学原料药批准通知书及核准后的生产工艺、质量标准和标签，化学原料药批准通知书中载明登记号；不予批准的，发给化学原料药不予批准通知书。

未通过关联审评审批的，化学原料药、辅料及直接接触药品的包装材料和容器产品的登记状态维持不变，相关药品制剂申请不予批准。

第四节 药品注册核查

第四十五条 药品注册核查，是指为核实申报资料的真实性、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，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、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。

药品注册核查启动的原则、程序、时限和要求，由药品审评中心制定公布；药品注册核查实施的原则、程序、时限和要求，由药品核查中心制定公布。

第四十六条 药品审评中心根据药物创新程度、药物研究机构既往接受核查情况等，基于风险决定是否开展药品注册研制现场核查。

药品审评中心决定启动药品注册研制现场核查的，通知药品核查中心在审评期间组织实施核查，同时告知申请人。药品核查中心应当在规定时限内完成现场核查，并将核查情况、核查结论等相关材料反馈药品审评中心进行综合审评。

第四十七条 药品审评中心根据申报注册的品种、工艺、设施、既往接受核查情况等因素，基于风险决定是否启动药品注册生产现场核查。

对于创新药、改良型新药以及生物制品等，应当进行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。

对于仿制药等，根据是否已获得相应生产范围药品生产许可证且已有同剂型品种上市等情况，基于风险进行药品注册生产现场核查、上市前药品生产质量管理规范检查。

第四十八条 药品注册申请受理后，药品审评中心应当在受理后四十日内进行初步审查，需要药品注册生产现场核查的，通知药品核查中心组织核查，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、自治区、直辖市药品监督管理部门。药品核查中心原则上应当在审评时限届满四十日前完成核查工作，并将核查情况、核查结果等相关材料反馈至药品审评中心。

需要上市前药品生产质量管理规范检查的，由药品核查中心协调相关省、自治区、直辖市药品监督管理部门与药品注册生产现场核查同步实施。上市前药品生产质量管理规范检查的管理要求，按照药品生产监督管理办法的有关规定执行。

申请人应当在规定时限内接受核查。

第四十九条 药品审评中心在审评过程中，发现申报资料真实性存疑或者有明确线索举报等，需要现场检查核实的，应当启动有因检查，必要时进行抽样检验。

第五十条 申请药品上市许可时，申请人和生产企业应当已取得相应的药品生产许可证。?

第五节 药品注册检验

第五十一条 药品注册检验，包括标准复核和样品检验。标准复核，是指对申请人申报药品标准中设定项目的科学性、检验方法的可行性、质控指标的合理性等进行的实验室评估。样品检验，是指按照申请人申报或者药品审评中心核定的药品质量标准对样品进行的实验室检验。

药品注册检验启动的原则、程序、时限等要求，由药品审评中心组织制定公布。药品注册申请受理前提出药品注册检验的具体工作程序和要求以及药品注册检验技术要求和规范，由中检院制定公布。

第五十二条 与国家药品标准收载的同品种药品使用的检验项目和检验方法一致的，可以不进行标准复核，只进行样品检验。其他情形应当进行标准复核和样品检验。

第五十三条 中检院或者经国家药品监督管理局指定的药品检验机构承担以下药品注册检验：

（一）创新药；

（二）改良型新药（中药除外）；

（三）生物制品、放射性药品和按照药品管理的体外诊断试剂；

（四）国家药品监督管理局规定的其他药品。

境外生产药品的药品注册检验由中检院组织口岸药品检验机构实施。

其他药品的注册检验，由申请人或者生产企业所在地省级药品检验机构承担。

第五十四条 申请人完成支持药品上市的药学相关研究，确定质量标准，并完成商业规模生产工艺验证后，可以在药品注册申请受理前向中检院或者省、自治区、直辖市药品监督管理部门提出药品注册检验；申请人未在药品注册申请受理前提出药品注册检验的，在药品注册申请受理后四十日内由药品审评中心启动药品注册检验。原则上申请人在药品注册申请受理前只能提出一次药品注册检验，不得同时向多个药品检验机构提出药品注册检验。

申请人提交的药品注册检验资料应当与药品注册申报资料的相应内容一致，不得在药品注册检验过程中变更药品检验机构、样品和资料等。

第五十五条 境内生产药品的注册申请，申请人在药品注册申请受理前提出药品注册检验的，向相关省、自治区、直辖市药品监督管理部门申请抽样，省、自治区、直辖市药品监督管理部门组织进行抽样并封签，由申请人将抽样单、样品、检验所需资料及标准物质等送至相应药品检验机构。

境外生产药品的注册申请，申请人在药品注册申请受理前

提出药品注册检验的，申请人应当按规定要求抽取样品，并将样品、检验所需资料及标准物质等送至中检院。

第五十六条 境内生产药品的注册申请，药品注册申请受理后需要药品注册检验的，药品审评中心应当在受理后四十日内向药品检验机构和申请人发出药品注册检验通知。申请人向相关省、自治区、直辖市药品监督管理部门申请抽样，省、自治区、直辖市药品监督管理部门组织进行抽样并封签，申请人应当在规定时限内将抽样单、样品、检验所需资料及标准物质等送至相应药品检验机构。

境外生产药品的注册申请，药品注册申请受理后需要药品注册检验的，申请人应当按规定要求抽取样品，并将样品、检验所需资料及标准物质等送至中检院。

第五十七条 药品检验机构应当在五日内对申请人提交的检验用样品及资料等进行审核，作出是否接收的决定，同时告知药品审评中心。需要补正的，应当一次性告知申请人。

药品检验机构原则上应当在审评时限届满四十日前，将标准复核意见和检验报告反馈至药品审评中心。

第五十八条 在药品审评、核查过程中，发现申报资料真实性存疑或者有明确线索举报，或者认为有必要进行样品检验的，可抽取样品进行样品检验。

审评过程中，药品审评中心可以基于风险提出质量标准单项复核。

第四章　药品加快上市注册程序

第一节　突破性治疗药物程序

第五十九条　药物临床试验期间，用于防治严重危及生命或者严重影响生存质量的疾病，且尚无有效防治手段或者与现有治疗手段相比有足够证据表明具有明显临床优势的创新药或者改良型新药等，申请人可以申请适用突破性治疗药物程序。

第六十条　申请适用突破性治疗药物程序的，申请人应当向药品审评中心提出申请。符合条件的，药品审评中心按照程序公示后纳入突破性治疗药物程序。

第六十一条　对纳入突破性治疗药物程序的药物临床试验，给予以下政策支持：

（一）申请人可以在药物临床试验的关键阶段向药品审评中心提出沟通交流申请，药品审评中心安排审评人员进行沟通交流；

（二）申请人可以将阶段性研究资料提交药品审评中心，药品审评中心基于已有研究资料，对下一步研究方案提出意见或者建议，并反馈给申请人。

第六十二条　对纳入突破性治疗药物程序的药物临床试验，申请人发现不再符合纳入条件时，应当及时向药品审评中心提出终止突破性治疗药物程序。药品审评中心发现不再符合纳入条件的，应当及时终止该品种的突破性治疗药物程序，并告知申请人。

第二节　附条件批准程序

第六十三条　药物临床试验期间，符合以下情形的药品，可以申请附条件批准：

（一）治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段的疾病的药品，药物临床试验已有数据证实疗效并能预测其临床价值的；

（二）公共卫生方面急需的药品，药物临床试验已有数据显示疗效并能预测其临床价值的；

（三）应对重大突发公共卫生事件急需的疫苗或者国家卫生健康委员会认定急需的其他疫苗，经评估获益大于风险的。

第六十四条　申请附条件批准的，申请人应当就附条件批准上市的条件和上市后继续完成的研究工作等与药品审评中心沟通交流，经沟通交流确认后提出药品上市许可申请。

经审评，符合附条件批准要求的，在药品注册证书中载明附条件批准药品注册证书的有效期、上市后需要继续完成的研究工作及完成时限等相关事项。

第六十五条　审评过程中，发现纳入附条件批准程序的药品注册申请不能满足附条件批准条件的，药品审评中心应当终止该品种附条件批准程序，并告知申请人按照正常程序研究申报。

第六十六条　对附条件批准的药品，持有人应当在药品上市后采取相应的风险管理措施，并在规定期限内按照要求完成药物临床试验等相关研究，以补充申请方式申报。

对批准疫苗注册申请时提出进一步研究要求的，疫苗持有人应当在规定期限内完成研究。

第六十七条　对附条件批准的药品，持有人逾期未按照要

求完成研究或者不能证明其获益大于风险的，国家药品监督管理局应当依法处理，直至注销药品注册证书。

第三节　优先审评审批程序

第六十八条　药品上市许可申请时，以下具有明显临床价值的药品，可以申请适用优先审评审批程序：

（一）临床急需的短缺药品、防治重大传染病和罕见病等疾病的创新药和改良型新药；

（二）符合儿童生理特征的儿童用药品新品种、剂型和规格；

（三）疾病预防、控制急需的疫苗和创新疫苗；

（四）纳入突破性治疗药物程序的药品；

（五）符合附条件批准的药品；

（六）国家药品监督管理局规定其他优先审评审批的情形。

第六十九条　申请人在提出药品上市许可申请前，应当与药品审评中心沟通交流，经沟通交流确认后，在提出药品上市许可申请的同时，向药品审评中心提出优先审评审批申请。符合条件的，药品审评中心按照程序公示后纳入优先审评审批程序。

第七十条　对纳入优先审评审批程序的药品上市许可申请，给予以下政策支持：

（一）药品上市许可申请的审评时限为一百三十日；

（二）临床急需的境外已上市境内未上市的罕见病药品，审评时限为七十日；

（三）需要核查、检验和核准药品通用名称的，予以优先安排；

（四）经沟通交流确认后，可以补充提交技术资料。

第七十一条 审评过程中，发现纳入优先审评审批程序的药品注册申请不能满足优先审评审批条件的，药品审评中心应当终止该品种优先审评审批程序，按照正常审评程序审评，并告知申请人。

第四节 特别审批程序

第七十二条 在发生突发公共卫生事件的威胁时以及突发公共卫生事件发生后，国家药品监督管理局可以依法决定对突发公共卫生事件应急所需防治药品实行特别审批。

第七十三条 对实施特别审批的药品注册申请，国家药品监督管理局按照统一指挥、早期介入、快速高效、科学审批的原则，组织加快并同步开展药品注册受理、审评、核查、检验工作。特别审批的情形、程序、时限、要求等按照药品特别审批程序规定执行。

第七十四条 对纳入特别审批程序的药品，可以根据疾病防控的特定需要，限定其在一定期限和范围内使用。

第七十五条 对纳入特别审批程序的药品，发现其不再符合纳入条件的，应当终止该药品的特别审批程序，并告知申请人。

第五章 药品上市后变更和再注册

第一节 药品上市后研究和变更

第七十六条 持有人应当主动开展药品上市后研究，对药品的安全性、有效性和质量可控性进行进一步确证，加强对

已上市药品的持续管理。

药品注册证书及附件要求持有人在药品上市后开展相关研究工作的，持有人应当在规定时限内完成并按照要求提出补充申请、备案或者报告。

药品批准上市后，持有人应当持续开展药品安全性和有效性研究，根据有关数据及时备案或者提出修订说明书的补充申请，不断更新完善说明书和标签。药品监督管理部门依职责可以根据药品不良反应监测和药品上市后评价结果等，要求持有人对说明书和标签进行修订。

第七十七条 药品上市后的变更，按照其对药品安全性、有效性和质量可控性的风险和产生影响的程度，实行分类管理，分为审批类变更、备案类变更和报告类变更。

持有人应当按照相关规定，参照相关技术指导原则，全面评估、验证变更事项对药品安全性、有效性和质量可控性的影响，进行相应的研究工作。

药品上市后变更研究的技术指导原则，由药品审评中心制定，并向社会公布。

第七十八条 以下变更，持有人应当以补充申请方式申报，经批准后实施：

（一）药品生产过程中的重大变更；

（二）药品说明书中涉及有效性内容以及增加安全性风险的其他内容的变更；

（三）持有人转让药品上市许可；

（四）国家药品监督管理局规定需要审批的其他变更。

第七十九条 以下变更，持有人应当在变更实施前，报所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门备案：

（一）药品生产过程中的中等变更；

（二）药品包装标签内容的变更；

（三）药品分包装；

（四）国家药品监督管理局规定需要备案的其他变更。

境外生产药品发生上述变更的，应当在变更实施前报药品审评中心备案。

药品分包装备案的程序和要求，由药品审评中心制定发布。

第八十条 以下变更，持有人应当在年度报告中报告：

（一）药品生产过程中的微小变更；

（二）国家药品监督管理局规定需要报告的其他变更。

第八十一条 药品上市后提出的补充申请，需要核查、检验的，参照本办法有关药品注册核查、检验程序进行。

第二节 药品再注册

第八十二条 持有人应当在药品注册证书有效期届满前六个月申请再注册。境内生产药品再注册申请由持有人向其所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门提出，境外生产药品再注册申请由持有人向药品审评中心提出。

第八十三条 药品再注册申请受理后，省、自治区、直辖市药品监督管理部门或者药品审评中心对持有人开展药品上市后评价和不良反应监测情况，按照药品批准证明文件和药品监督管理部门要求开展相关工作情况，以及药品批准证明文件载明信息变化情况等进行审查，符合规定的，予以再注册，发给药品再注册批准通知书。不符合规定的，不予再注册，并报请国家药品监督管理局注销药品注册证书。

第八十四条 有下列情形之一的,不予再注册:

(一)有效期届满未提出再注册申请的;

(二)药品注册证书有效期内持有人不能履行持续考察药品质量、疗效和不良反应责任的;

(三)未在规定时限内完成药品批准证明文件和药品监督管理部门要求的研究工作且无合理理由的;

(四)经上市后评价,属于疗效不确切、不良反应大或者因其他原因危害人体健康的;

(五)法律、行政法规规定的其他不予再注册情形。

对不予再注册的药品,药品注册证书有效期届满时予以注销。

第六章 受理、撤回申请、审批决定和争议解决

第八十五条 药品监督管理部门收到药品注册申请后进行形式审查,并根据下列情况分别作出是否受理的决定:

(一)申请事项依法不需要取得行政许可的,应当即时作出不予受理的决定,并说明理由。

(二)申请事项依法不属于本部门职权范围的,应当即时作出不予受理的决定,并告知申请人向有关行政机关申请。

(三)申报资料存在可以当场更正的错误的,应当允许申请人当场更正;更正后申请材料齐全、符合法定形式的,应当予以受理。

(四)申报资料不齐全或者不符合法定形式的,应当当场或者在五日内一次告知申请人需要补正的全部内容。按照规定需要在告知时一并退回申请材料的,应当予以退回。申请人应当在三十日内完成补正资料。申请人无正当理由逾期不

予补正的，视为放弃申请，无需作出不予受理的决定。逾期未告知申请人补正的，自收到申请材料之日起即为受理。

（五）申请事项属于本部门职权范围，申报资料齐全、符合法定形式，或者申请人按照要求提交全部补正资料的，应当受理药品注册申请。

药品注册申请受理后，需要申请人缴纳费用的，申请人应当按规定缴纳费用。申请人未在规定期限内缴纳费用的，终止药品注册审评审批。

第八十六条 药品注册申请受理后，有药品安全性新发现的，申请人应当及时报告并补充相关资料。

第八十七条 药品注册申请受理后，需要申请人在原申报资料基础上补充新的技术资料的，药品审评中心原则上提出一次补充资料要求，列明全部问题后，以书面方式通知申请人在八十日内补充提交资料。申请人应当一次性按要求提交全部补充资料，补充资料时间不计入药品审评时限。药品审评中心收到申请人全部补充资料后启动审评，审评时限延长三分之一；适用优先审评审批程序的，审评时限延长四分之一。

不需要申请人补充新的技术资料，仅需要申请人对原申报资料进行解释说明的，药品审评中心通知申请人在五日内按照要求提交相关解释说明。

药品审评中心认为存在实质性缺陷无法补正的，不再要求申请人补充资料。基于已有申报资料做出不予批准的决定。

第八十八条 药物临床试验申请、药物临床试验期间的补充申请，在审评期间，不得补充新的技术资料；如需要开展

新的研究，申请人可以在撤回后重新提出申请。

第八十九条 药品注册申请受理后，申请人可以提出撤回申请。同意撤回申请的，药品审评中心或者省、自治区、直辖市药品监督管理部门终止其注册程序，并告知药品注册核查、检验等技术机构。审评、核查和检验过程中发现涉嫌存在隐瞒真实情况或者提供虚假信息等违法行为的，依法处理，申请人不得撤回药品注册申请。

第九十条 药品注册期间，对于审评结论为不通过的，药品审评中心应当告知申请人不通过的理由，申请人可以在十五日内向药品审评中心提出异议。药品审评中心结合申请人的异议意见进行综合评估并反馈申请人。

申请人对综合评估结果仍有异议的，药品审评中心应当按照规定，在五十日内组织专家咨询委员会论证，并综合专家论证结果形成最终的审评结论。

申请人异议和专家论证时间不计入审评时限。

第九十一条 药品注册期间，申请人认为工作人员在药品注册受理、审评、核查、检验、审批等工作中违反规定或者有不规范行为的，可以向其所在单位或者上级机关投诉举报。

第九十二条 药品注册申请符合法定要求的，予以批准。

药品注册申请有下列情形之一的，不予批准：

（一）药物临床试验申请的研究资料不足以支持开展药物临床试验或者不能保障受试者安全的；

（二）申报资料显示其申请药品安全性、有效性、质量可控性等存在较大缺陷的；

（三）申报资料不能证明药品安全性、有效性、质量可控性，或者经评估认为药品风险大于获益的；

（四）申请人未能在规定时限内补充资料的；

（五）申请人拒绝接受或者无正当理由未在规定时限内接受药品注册核查、检验的；

（六）药品注册过程中认为申报资料不真实，申请人不能证明其真实性的；

（七）药品注册现场核查或者样品检验结果不符合规定的；

（八）法律法规规定的不应当批准的其他情形。

第九十三条 药品注册申请审批结束后，申请人对行政许可决定有异议的，可以依法提起行政复议或者行政诉讼。

第七章 工作时限

第九十四条 本办法所规定的时限是药品注册的受理、审评、核查、检验、审批等工作的最长时间。优先审评审批程序相关工作时限，按优先审评审批相关规定执行。

药品审评中心等专业技术机构应当明确本单位工作程序和时限，并向社会公布。

第九十五条 药品监督管理部门收到药品注册申请后进行形式审查，应当在五日内作出受理、补正或者不予受理决定。

第九十六条 药品注册审评时限，按照以下规定执行：

（一）药物临床试验申请、药物临床试验期间补充申请的审评审批时限为六十日；

（二）药品上市许可申请审评时限为二百日，其中优先审评审批程序的审评时限为一百三十日，临床急需境外已上市罕见病用药优先审评审批程序的审评时限为七十日；

（三）单独申报仿制境内已上市化学原料药的审评时限为二百日；

（四）审批类变更的补充申请审评时限为六十日，补充申请合并申报事项的，审评时限为八十日，其中涉及临床试验研究数据审查、药品注册核查检验的审评时限为二百日；

（五）药品通用名称核准时限为三十日；

（六）非处方药适宜性审核时限为三十日。

关联审评时限与其关联药品制剂的审评时限一致。

第九十七条 药品注册核查时限，按照以下规定执行：

（一）药品审评中心应当在药品注册申请受理后四十日内通知药品核查中心启动核查，并同时通知申请人；

（二）药品核查中心原则上在审评时限届满四十日前完成药品注册生产现场核查，并将核查情况、核查结果等相关材料反馈至药品审评中心。

第九十八条 药品注册检验时限，按照以下规定执行：

（一）样品检验时限为六十日，样品检验和标准复核同时进行的时限为九十日；

（二）药品注册检验过程中补充资料时限为三十日；

（三）药品检验机构原则上在审评时限届满四十日前完成药品注册检验相关工作，并将药品标准复核意见和检验报告反馈至药品审评中心。

第九十九条 药品再注册审查审批时限为一百二十日。

第一百条 行政审批决定应当在二十日内作出。

第一百零一条 药品监督管理部门应当自作出药品注册审批决定之日起十日内颁发、送达有关行政许可证件。

第一百零二条 因品种特性及审评、核查、检验等工作遇

到特殊情况确需延长时限的，延长的时限不得超过原时限的二分之一，经药品审评、核查、检验等相关技术机构负责人批准后，由延长时限的技术机构书面告知申请人，并通知其他相关技术机构。

第一百零三条 以下时间不计入相关工作时限：

（一）申请人补充资料、核查后整改以及按要求核对生产工艺、质量标准和说明书等所占用的时间；

（二）因申请人原因延迟核查、检验、召开专家咨询会等的时间；

（三）根据法律法规的规定中止审评审批程序的，中止审评审批程序期间所占用的时间；

（四）启动境外核查的，境外核查所占用的时间。

第八章 监督管理

第一百零四条 国家药品监督管理局负责对药品审评中心等相关专业技术机构及省、自治区、直辖市药品监督管理部门承担药品注册管理相关工作的监督管理、考核评价与指导。

第一百零五条 药品监督管理部门应当依照法律、法规的规定对药品研制活动进行监督检查，必要时可以对为药品研制提供产品或者服务的单位和个人进行延伸检查，有关单位和个人应当予以配合，不得拒绝和隐瞒。

第一百零六条 信息中心负责建立药品品种档案，对药品实行编码管理，汇集药品注册申报、临床试验期间安全性相关报告、审评、核查、检验、审批以及药品上市后变更的审批、备案、报告等信息，并持续更新。药品品种档案和编码管理的相关制度，由信息中心制定公布。

第一百零七条 省、自治区、直辖市药品监督管理部门应当组织对辖区内药物非临床安全性评价研究机构、药物临床试验机构等遵守药物非临床研究质量管理规范、药物临床试验质量管理规范等情况进行日常监督检查，监督其持续符合法定要求。国家药品监督管理局根据需要进行药物非临床安全性评价研究机构、药物临床试验机构等研究机构的监督检查。

第一百零八条 国家药品监督管理局建立药品安全信用管理制度，药品核查中心负责建立药物非临床安全性评价研究机构、药物临床试验机构药品安全信用档案，记录许可颁发、日常监督检查结果、违法行为查处等情况，依法向社会公布并及时更新。药品监督管理部门对有不良信用记录的，增加监督检查频次，并可以按照国家规定实施联合惩戒。药物非临床安全性评价研究机构、药物临床试验机构药品安全信用档案的相关制度，由药品核查中心制定公布。

第一百零九条 国家药品监督管理局依法向社会公布药品注册审批事项清单及法律依据、审批要求和办理时限，向申请人公开药品注册进度，向社会公开批准上市药品的审评结论和依据以及监督检查发现的违法违规行为，接受社会监督。

批准上市药品的说明书应当向社会公开并及时更新。其中，疫苗还应当公开标签内容并及时更新。

未经申请人同意，药品监督管理部门、专业技术机构及其工作人员、参与专家评审等的人员不得披露申请人提交的商业秘密、未披露信息或者保密商务信息，法律另有规定或者涉及国家安全、重大社会公共利益的除外。

第一百一十条 具有下列情形之一的，由国家药品监督

管理局注销药品注册证书，并予以公布：

（一）持有人自行提出注销药品注册证书的；

（二）按照本办法规定不予再注册的；

（三）持有人药品注册证书、药品生产许可证等行政许可被依法吊销或者撤销的；

（四）按照《药品管理法》第八十三条的规定，疗效不确切、不良反应大或者因其他原因危害人体健康的；

（五）按照《疫苗管理法》第六十一条的规定，经上市后评价，预防接种异常反应严重或者其他原因危害人体健康的；

（六）按照《疫苗管理法》第六十二条的规定，经上市后评价发现该疫苗品种的产品设计、生产工艺、安全性、有效性或者质量可控性明显劣于预防、控制同种疾病的其他疫苗品种的；

（七）违反法律、行政法规规定，未按照药品批准证明文件要求或者药品监督管理部门要求在规定时限内完成相应研究工作且无合理理由的；

（八）其他依法应当注销药品注册证书的情形。

第九章　法律责任

第一百一十一条　在药品注册过程中，提供虚假的证明、数据、资料、样品或者采取其他手段骗取临床试验许可或者药品注册等许可的，按照《药品管理法》第一百二十三条处理。

第一百一十二条　申请疫苗临床试验、注册提供虚假数据、资料、样品或者有其他欺骗行为的，按照《疫苗管理法》第八十一条进行处理。

第一百一十三条　在药品注册过程中，药物非临床安全

性评价研究机构、药物临床试验机构等，未按照规定遵守药物非临床研究质量管理规范、药物临床试验质量管理规范等的，按照《药品管理法》第一百二十六条处理。

第一百一十四条 未经批准开展药物临床试验的，按照《药品管理法》第一百二十五条处理；开展生物等效性试验未备案的，按照《药品管理法》第一百二十七条处理。

第一百一十五条 药物临床试验期间，发现存在安全性问题或者其他风险，临床试验申办者未及时调整临床试验方案、暂停或者终止临床试验，或者未向国家药品监督管理局报告的，按照《药品管理法》第一百二十七条处理。

第一百一十六条 违反本办法第二十八条、第三十三条规定，申办者有下列情形之一的，责令限期改正；逾期不改正的，处一万元以上三万元以下罚款：

（一）开展药物临床试验前未按规定在药物临床试验登记与信息公示平台进行登记；

（二）未按规定提交研发期间安全性更新报告；

（三）药物临床试验结束后未登记临床试验结果等信息。

第一百一十七条 药品检验机构在承担药品注册所需要的检验工作时，出具虚假检验报告的，按照《药品管理法》第一百三十八条处理。

第一百一十八条 对不符合条件而批准进行药物临床试验、不符合条件的药品颁发药品注册证书的，按照《药品管理法》第一百四十七条处理。

第一百一十九条 药品监督管理部门及其工作人员在药品注册管理过程中有违法违规行为的，按照相关法律法规处理。

第十章　附　则

第一百二十条　麻醉药品、精神药品、医疗用毒性药品、放射性药品、药品类易制毒化学品等有其他特殊管理规定药品的注册申请，除按照本办法的规定办理外，还应当符合国家的其他有关规定。

第一百二十一条　出口疫苗的标准应当符合进口国（地区）的标准或者合同要求。

第一百二十二条　拟申报注册的药械组合产品，已有同类产品经属性界定为药品的，按照药品进行申报；尚未经属性界定的，申请人应当在申报注册前向国家药品监督管理局申请产品属性界定。属性界定为药品为主的，按照本办法规定的程序进行注册，其中属于医疗器械部分的研究资料由国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心作出审评结论后，转交药品审评中心进行综合审评。

第一百二十三条　境内生产药品批准文号格式为：国药准字 H(Z、S) + 四位年号 + 四位顺序号。中国香港、澳门和台湾地区生产药品批准文号格式为：国药准字 H(Z、S)C + 四位年号 + 四位顺序号。

境外生产药品批准文号格式为：国药准字 H(Z、S)J + 四位年号 + 四位顺序号。

其中，H 代表化学药，Z 代表中药，S 代表生物制品。

药品批准文号，不因上市后的注册事项的变更而改变。

中药另有规定的从其规定。

第一百二十四条　药品监督管理部门制作的药品注册批准证明电子文件及原料药批准文件电子文件与纸质文件具有

同等法律效力。

第一百二十五条 本办法规定的期限以工作日计算。

第一百二十六条 本办法自2020年7月1日起施行。2007年7月10日原国家食品药品监督管理局令第28号公布的《药品注册管理办法》同时废止。

国家药监局关于实施《药品注册管理办法》有关事宜的公告

（2020 年 第 46 号）

《药品注册管理办法》（国家市场监督管理总局令第 27 号）（以下简称《办法》）已由国家市场监督管理总局发布，自 2020 年 7 月 1 日起施行。为做好新《办法》实施工作，保证新《办法》与原《办法》的顺利过渡和衔接，现将有关事宜公告如下：

一、新《办法》发布后，与新《办法》相关的规范性文件、技术指导原则等（以下简称新《办法》及其相关文件）将按程序陆续发布。新《办法》及其相关文件已作出规定和要求的，从其规定；无新规定和要求的，按照现行的有关规定和要求执行。

药品注册申请受理、审评和审批的有关工作程序，新《办法》及其相关文件尚未作调整的，按照现行规定执行。

二、新修订《药品管理法》实施之日起，批准上市的药品发给药品注册证书及附件，不再发给新药证书。药品注册证书中载明上市许可持有人、生产企业等信息，同时附经核准的生产工艺、质量标准、说明书和标签。批准的化学原料药发给化学原料药批准通知书及核准后的生产工艺、质量标准和标签。

三、新《办法》实施前，以委托生产形式申请成为上市许可持有人的药品注册申请，按照《药品上市许可持有人制度试点方案》的有关规定提交相关申报资料；新《办法》实施后，按新发布的申报资料要求提交相关申报资料。

四、新《办法》实施后受理的药品上市许可申请，申请人应当在受理前取得相应的药品生产许可证；新《办法》实施前受理、实施后批准的药品上市许可申请，申请人应当在批准前取得相应的药品生产许可证（药品生产企业作为申请人的，在药品上市许可申请受理时提供药品生产许可证）。

上市许可持有人试点期间至新《办法》实施前，以委托生产形式获得批准上市的，其上市许可持有人应当按照《药品生产监督管理办法》实施的相关规定向所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门申请办理药品生产许可证。

五、新《办法》实施前受理的药品注册申请，按照原药品注册分类和程序审评审批。中检院、药典委、药品审评中心、药品核查中心等药品专业技术机构应当按照合法合规、公平公正、有利于相对人的原则，在保证药品安全的前提下开展相关工作，及时处理相关的审评、核查、检验、通用名称核准等各项工作，原则上按照受理时间顺序安排后续工作。申请人也可以选择撤回原申请，新《办法》实施后重新按照新《办法》的规定申报。

六、优先审评审批的范围和程序按以下规定执行：

（一）新《办法》发布前受理的药品注册申请，按照《关于鼓励药品创新实行优先审评审批的意见》（食药监药化管〔2017〕126号）规定的范围和程序执行。

（二）新《办法》发布至实施前受理的药品注册申请，按照

新《办法》规定的范围和《关于鼓励药品创新实行优先审评审批的意见》（食药监药化管〔2017〕126号）规定的程序执行。

（三）新《办法》实施后受理的药品注册申请，按照新《办法》规定的范围和程序执行。

七、新《办法》实施前附条件批准的药品，应当按照新修订《药品管理法》第七十八条有关附条件批准药品上市后管理的规定执行。

八、新《办法》实施前批准的境外生产药品，在药品再注册时，按新《办法》要求在药品注册证书中载明药品批准文号。境外生产药品境内分包装统一使用该药品大包装的药品批准文号。

九、新《办法》实施前已批准的药物临床试验，自批准之日起，三年内仍未启动的（以受试者签署知情同意书为启动点），该药物临床试验许可自行失效。

十、自新《办法》发布之日起，药物临床试验期间安全性信息相关报告按照新《办法》及现有规定执行。

十一、新修订《药品管理法》实施前批准的药品，上市许可持有人应当按照新修订《药品管理法》第四十九条和《国家药监局关于贯彻实施〈中华人民共和国药品管理法〉有关事项的公告》（2019年第103号）关于上市许可持有人制度的有关规定更新说明书和标签中上市许可持有人的相关信息，境内生产药品在上市许可持有人所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门备案，境外生产药品在药品审评中心备案。2020年12月1日前生产的药品可以继续使用已印制的现有版本的说明书和标签。已上市销售药品的说明书和标签可以在药品有效期内继续使用。国家药品监督管理局对说明书和

标签修订另有要求的除外。

十二、各级药品监督管理部门要认真贯彻执行新《办法》，加强对新《办法》的宣贯和培训，并注意了解新《办法》执行过程中遇到的重要情况和问题，及时沟通和向国家药品监督管理局反馈。国家药品监督管理局在网站设置《药品注册管理办法》栏目，及时汇总发布相关文件和政策解读。

国家药监局

2020 年 3 月 30 日

国家药品监督管理局食品药品审核查验中心关于发布《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）

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核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。

附件：

1.《药品注册核查工作程序（试行）》.docx

2.《药品注册核查要点与判定原则（药理毒理学研究）（试行）》.docx

3.《药品注册核查要点与判定原则（药物临床试验）（试行）》.docx

4.《药品注册核查要点与判定原则（药学研制和生产现场）（试行）》.docx

5.《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）》.docx

国家药监局核查中心

2021 年 12 月 17 日

附件1：

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末次会议，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、检验等方面的专家意见。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。

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。

附件2：

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。

附件3：

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、防盗窃等设备。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。

附件4：

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。

附件5：

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。

国家药监局 国家卫生健康委关于发布药物临床试验机构管理规定的公告

（2019 年第 101 号）

根据新修订《中华人民共和国药品管理法》的规定，药物临床试验机构由资质认定改为备案管理。国家药品监督管理局会同国家卫生健康委员会制定《药物临床试验机构管理规定》，现予发布，自 2019 年 12 月 1 日起施行。

特此公告。

国家药监局 国家卫生健康委

2019 年 11 月 29 日

药物临床试验机构管理规定

第一章　总　则

第一条　为加强药物临床试验机构的监督管理，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》《中华人民共和国药品管理法实施条例》《医疗机构管理

条例》,以及中共中央办公厅、国务院办公厅《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》,制定本规定。

第二条 药物临床试验机构是指具备相应条件,按照《药物临床试验质量管理规范》(GCP)和药物临床试验相关技术指导原则等要求,开展药物临床试验的机构。

第三条 从事药品研制活动,在中华人民共和国境内开展经国家药品监督管理局批准的药物临床试验(包括备案后开展的生物等效性试验),应当在药物临床试验机构中进行。药物临床试验机构应当符合本规定条件,实行备案管理。仅开展与药物临床试验相关的生物样本等分析的机构,无需备案。

第四条 药品监督管理部门、卫生健康主管部门根据各自职责负责药物临床试验机构的监督管理工作。

第二章 条件和备案

第五条 药物临床试验机构应当具备的基本条件包括:

(一)具有医疗机构执业许可证,具有二级甲等以上资质,试验场地应当符合所在区域卫生健康主管部门对院区(场地)管理规定。开展以患者为受试者的药物临床试验的专业应当与医疗机构执业许可的诊疗科目相一致。开展健康受试者的Ⅰ期药物临床试验、生物等效性试验应当为Ⅰ期临床试验研究室专业;

(二)具有与开展药物临床试验相适应的诊疗技术能力;

(三)具有与药物临床试验相适应的独立的工作场所、独立的临床试验用药房、独立的资料室,以及必要的设备设施;

(四)具有掌握药物临床试验技术与相关法规,能承担药

物临床试验的研究人员;其中主要研究者应当具有高级职称并参加过3个以上药物临床试验;

(五)开展药物临床试验的专业具有与承担药物临床试验相适应的床位数、门急诊量;

(六)具有急危重病症抢救的设施设备、人员与处置能力;

(七)具有承担药物临床试验组织管理的专门部门;

(八)具有与开展药物临床试验相适应的医技科室,委托医学检测的承担机构应当具备相应资质;

(九)具有负责药物临床试验伦理审查的伦理委员会;

(十)具有药物临床试验管理制度和标准操作规程;

(十一)具有防范和处理药物临床试验中突发事件的管理机制与措施;

(十二)卫生健康主管部门规定的医务人员管理、财务管理等其他条件。

药物临床试验机构为疾病预防控制机构的,应当为省级以上疾病预防控制机构,不要求本条前款第一项、第五项、第六项条件。

第六条 国家药品监督管理部门负责建立"药物临床试验机构备案管理信息平台"(简称备案平台),用于药物临床试验机构登记备案和运行管理,以及药品监督管理部门和卫生健康主管部门监督检查的信息录入、共享和公开。

第七条 药物临床试验机构应当自行或者聘请第三方对其临床试验机构及专业的技术水平、设施条件及特点进行评估,评估符合本规定要求后备案。

第八条 药物临床试验机构按照备案平台要求注册机构

用户，完成基本信息表填写，提交医疗机构执业许可证等备案条件的资质证明文件，经备案平台审核通过后激活账号，按照备案平台要求填写组织管理架构、设备设施、研究人员、临床试验专业、伦理委员会、标准操作规程等备案信息，上传评估报告，备案平台将自动生成备案号。

备案的药物临床试验机构增加临床试验专业，应当形成新增专业评估报告，按照备案平台要求填录相关信息及上传评估报告。

省级以上疾病预防控制机构可遴选和评估属地具备疫苗预防接种资质的机构作为试验现场单位，在备案平台上进行登记备案，试验现场单位参照临床试验专业管理。

第九条 药物临床试验机构对在备案平台所填写信息的真实性和准确性承担全部法律责任。备案的药物临床试验机构名称、地址、联系人、联系方式和临床试验专业、主要研究者等基本信息向社会公开，接受公众的查阅、监督。

第十条 药物临床试验机构名称、机构地址、机构级别、机构负责人员、伦理委员会和主要研究者等备案信息发生变化时，药物临床试验机构应当于5个工作日内在备案平台中按要求填写并提交变更情况。

第三章 运行管理

第十一条 药物临床试验机构备案后，应当按照相关法律法规和《药物临床试验质量管理规范》要求，在备案地址和相应专业内开展药物临床试验，确保研究的科学性，符合伦理，确保研究资料的真实性、准确性、完整性，确保研究过程可追溯性，并承担相应法律责任。疾病预防控制机构开展疫苗

临床试验，应当符合疫苗临床试验质量管理相关指导原则，由备案的省级以上疾病预防控制机构负责药物临床试验的管理，并承担主要法律责任；试验现场单位承担直接法律责任。

第十二条 药物临床试验机构设立或者指定的药物临床试验组织管理专门部门，统筹药物临床试验的立项管理、试验用药品管理、资料管理、质量管理等相关工作，持续提高药物临床试验质量。

第十三条 药物临床试验机构是药物临床试验中受试者权益保护的责任主体。伦理委员会负责审查药物临床试验方案的科学性和伦理合理性，审核和监督药物临床试验研究者的资质，监督药物临床试验开展情况，保证伦理审查过程独立、客观、公正。伦理委员会应当按照《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》要求在医学研究登记备案信息系统公开有关信息，接受本机构和卫生健康主管部门的管理和公众监督。

第十四条 主要研究者应当监督药物临床试验实施及各研究人员履行其工作职责的情况，并采取措施实施药物临床试验的质量管理，确保数据的可靠、准确。

第十五条 新药Ⅰ期临床试验或者临床风险较高需要临床密切监测的药物临床试验，应当由三级医疗机构实施。疫苗临床试验应当由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。注册申请人委托备案的药物临床试验机构开展药物临床试验，可自行或者聘请第三方对委托的药物临床试验机构进行评估。

第十六条 药物临床试验机构应当于每年1月31日前在备案平台填报上一年度开展药物临床试验工作总结报告。

第十七条 药物临床试验机构接到境外药品监督管理部

门检查药物临床试验要求的，应当在接受检查前将相关信息录入备案平台，并在接到检查结果后5个工作日内将检查结果信息录入备案平台。

第四章　监督检查

第十八条　国家药品监督管理局会同国家卫生健康委建立药物临床试验机构国家检查员库，根据监管和审评需要，依据职责对药物临床试验机构进行监督检查。

第十九条　省级药品监督管理部门、省级卫生健康主管部门根据药物临床试验机构自我评估情况、开展药物临床试验情况、既往监督检查情况等，依据职责组织对本行政区域内药物临床试验机构开展日常监督检查。对于新备案的药物临床试验机构或者增加临床试验专业、地址变更的，应当在60个工作日内开展首次监督检查。

第二十条　药物临床试验机构未遵守《药物临床试验质量管理规范》的，依照《药品管理法》第一百二十六条规定处罚。

第二十一条　药物临床试验机构未按照本规定备案的，国家药品监督管理部门不接受其完成的药物临床试验数据用于药品行政许可。

第二十二条　违反本规定，隐瞒真实情况、存在重大遗漏、提供误导性或者虚假信息或者采取其他欺骗手段取得备案的，以及存在缺陷不适宜继续承担药物临床试验的，取消其药物临床试验机构或者相关临床试验专业的备案，依法处理。

第二十三条　省级以上药品监督管理部门、省级以上卫生健康主管部门对药物临床试验机构监督检查结果及处理情

况，应当及时录入备案平台并向社会公布。

第五章　附　则

第二十四条　药物临床试验机构备案号格式为：药临机构备 +4 位年代号 +5 位顺序编号。

第二十五条　中央军委后勤保障部卫生局、中国人民武装警察部队后勤部卫生局分别对军队、武警所属药物临床试验机构，履行本规定中省级药品监督管理部门和卫生健康主管部门的监督检查职责。

第二十六条　对戒毒等特殊药物需在特定机构开展药物临床试验，应当具有相应业务主管部门发放的机构资质，参照本规定管理。

第二十七条　药品监督管理部门、卫生健康主管部门对于药物临床试验机构备案和监督检查，不收取费用。

第二十八条　本规定自 2019 年 12 月 1 日起施行。《药物临床试验机构资格认定办法（试行）》（国食药监安〔2004〕44 号）、《关于开展药物临床试验机构资格认定复核检查工作的通知》（国食药监注〔2009〕203 号）和《关于印发一次性疫苗临床试验机构资格认定管理规定的通知》（食药监药化管〔2013〕248 号）同时废止。

国家药监局 国家卫生健康委
关于发布药物临床试验
质量管理规范的公告

（2020 年第 57 号）

为深化药品审评审批制度改革，鼓励创新，进一步推动我国药物临床试验规范研究和提升质量，国家药品监督管理局会同国家卫生健康委员会组织修订了《药物临床试验质量管理规范》，现予发布，自 2020 年 7 月 1 日起施行。

特此公告。

附件：药物临床试验质量管理规范. doc

国家药监局 国家卫生健康委

2020 年 4 月 23 日

药物临床试验质量管理规范

第一章　总　则

第一条　为保证药物临床试验过程规范，数据和结果的科学、真实、可靠，保护受试者的权益和安全，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》《中华人民共和国药品管理法实施条例》，制定本规范。本规范适用于为申请药品注册而进行的药物临床试验。药物临床试验的相关活动应当遵守本规范。

第二条　药物临床试验质量管理规范是药物临床试验全过程的质量标准，包括方案设计、组织实施、监查、稽查、记录、分析、总结和报告。

第三条　药物临床试验应当符合《世界医学大会赫尔辛基宣言》原则及相关伦理要求，受试者的权益和安全是考虑的首要因素，优先于对科学和社会的获益。伦理审查与知情同意是保障受试者权益的重要措施。

第四条　药物临床试验应当有充分的科学依据。临床试验应当权衡受试者和社会的预期风险和获益，只有当预期的获益大于风险时，方可实施或者继续临床试验。

第五条　试验方案应当清晰、详细、可操作。试验方案在获得伦理委员会同意后方可执行。

第六条　研究者在临床试验过程中应当遵守试验方案，凡涉及医学判断或临床决策应当由临床医生做出。参加临床试验实施的研究人员，应当具有能够承担临床试验工作相应

的教育、培训和经验。

第七条 所有临床试验的纸质或电子资料应当被妥善地记录、处理和保存，能够准确地报告、解释和确认。应当保护受试者的隐私和其相关信息的保密性。

第八条 试验药物的制备应当符合临床试验用药品生产质量管理相关要求。试验药物的使用应当符合试验方案。

第九条 临床试验的质量管理体系应当覆盖临床试验的全过程，重点是受试者保护、试验结果可靠，以及遵守相关法律法规。

第十条 临床试验的实施应当遵守利益冲突回避原则。

第二章 术语及其定义

第十一条 本规范下列用语的含义是：

（一）临床试验，指以人体（患者或健康受试者）为对象的试验，意在发现或验证某种试验药物的临床医学、药理学以及其他药效学作用、不良反应，或者试验药物的吸收、分布、代谢和排泄，以确定药物的疗效与安全性的系统性试验。

（二）临床试验的依从性，指临床试验参与各方遵守与临床试验有关要求、本规范和相关法律法规。

（三）非临床研究，指不在人体上进行的生物医学研究。

（四）独立的数据监查委员会（数据和安全监查委员会，监查委员会，数据监查委员会），指由申办者设立的独立的数据监查委员会，定期对临床试验的进展、安全性数据和重要的有效性终点进行评估，并向申办者建议是否继续、调整或者停止试验。

（五）伦理委员会，指由医学、药学及其他背景人员组成

的委员会，其职责是通过独立地审查、同意、跟踪审查试验方案及相关文件、获得和记录受试者知情同意所用的方法和材料等，确保受试者的权益、安全受到保护。

（六）研究者，指实施临床试验并对临床试验质量及受试者权益和安全负责的试验现场的负责人。

（七）申办者，指负责临床试验的发起、管理和提供临床试验经费的个人、组织或者机构。

（八）合同研究组织，指通过签订合同授权，执行申办者或者研究者在临床试验中的某些职责和任务的单位。

（九）受试者，指参加一项临床试验，并作为试验用药品的接受者，包括患者、健康受试者。

（十）弱势受试者，指维护自身意愿和权利的能力不足或者丧失的受试者，其自愿参加临床试验的意愿，有可能被试验的预期获益或者拒绝参加可能被报复而受到不正当影响。包括：研究者的学生和下级、申办者的员工、军人、犯人、无药可救疾病的患者、处于危急状况的患者，入住福利院的人、流浪者、未成年人和无能力知情同意的人等。

（十一）知情同意，指受试者被告知可影响其做出参加临床试验决定的各方面情况后，确认同意自愿参加临床试验的过程。该过程应当以书面的、签署姓名和日期的知情同意书作为文件证明。

（十二）公正见证人，指与临床试验无关，不受临床试验相关人员不公正影响的个人，在受试者或者其监护人无阅读能力时，作为公正的见证人，阅读知情同意书和其他书面资料，并见证知情同意。

（十三）监查，指监督临床试验的进展，并保证临床试验

按照试验方案、标准操作规程和相关法律法规要求实施、记录和报告的行动。

（十四）监查计划，指描述监查策略、方法、职责和要求的文件。

（十五）监查报告，指监查员根据申办者的标准操作规程规定，在每次进行现场访视或者其他临床试验相关的沟通后，向申办者提交的书面报告。

（十六）稽查，指对临床试验相关活动和文件进行系统的、独立的检查，以评估确定临床试验相关活动的实施、试验数据的记录、分析和报告是否符合试验方案、标准操作规程和相关法律法规的要求。

（十七）稽查报告，指由申办者委派的稽查员撰写的，关于稽查结果的书面评估报告。

（十八）检查，指药品监督管理部门对临床试验的有关文件、设施、记录和其他方面进行审核检查的行为，检查可以在试验现场、申办者或者合同研究组织所在地，以及药品监督管理部门认为必要的其他场所进行。

（十九）直接查阅，指对评估药物临床试验重要的记录和报告直接进行检查、分析、核实或者复制等。直接查阅的任何一方应当按照相关法律法规，采取合理的措施保护受试者隐私以及避免泄露申办者的权属信息和其他需要保密的信息。

（二十）试验方案，指说明临床试验目的、设计、方法学、统计学考虑和组织实施的文件。试验方案通常还应当包括临床试验的背景和理论基础，该内容也可以在其他参考文件中给出。试验方案包括方案及其修订版。

（二十一）研究者手册，指与开展临床试验相关的试验用

药品的临床和非临床研究资料汇编。

（二十二）病例报告表，指按照试验方案要求设计，向申办者报告的记录受试者相关信息的纸质或者电子文件。

（二十三）标准操作规程，指为保证某项特定操作的一致性而制定的详细的书面要求。

（二十四）试验用药品，指用于临床试验的试验药物、对照药品。

（二十五）对照药品，指临床试验中用于与试验药物参比对照的其他研究药物、已上市药品或者安慰剂。

（二十六）不良事件，指受试者接受试验用药品后出现的所有不良医学事件，可以表现为症状体征、疾病或者实验室检查异常，但不一定与试验用药品有因果关系。

（二十七）严重不良事件，指受试者接受试验用药品后出现死亡、危及生命、永久或者严重的残疾或者功能丧失、受试者需要住院治疗或者延长住院时间，以及先天性异常或者出生缺陷等不良医学事件。

（二十八）药物不良反应，指临床试验中发生的任何与试验用药品可能有关的对人体有害或者非期望的反应。试验用药品与不良事件之间的因果关系至少有一个合理的可能性，即不能排除相关性。

（二十九）可疑且非预期严重不良反应，指临床表现的性质和严重程度超出了试验药物研究者手册、已上市药品的说明书或者产品特性摘要等已有资料信息的可疑并且非预期的严重不良反应。

（三十）受试者鉴认代码，指临床试验中分配给受试者以辩识其身份的唯一代码。研究者在报告受试者出现的不良事

件和其他与试验有关的数据时，用该代码代替受试者姓名以保护其隐私。

（三十一）源文件，指临床试验中产生的原始记录、文件和数据，如医院病历、医学图像、实验室记录、备忘录、受试者日记或者评估表、发药记录、仪器自动记录的数据、缩微胶片、照相底片、磁介质、X 光片、受试者文件，药房、实验室和医技部门保存的临床试验相关的文件和记录，包括核证副本等。源文件包括了源数据，可以以纸质或者电子等形式的载体存在。

（三十二）源数据，指临床试验中的原始记录或者核证副本上记载的所有信息，包括临床发现、观测结果以及用于重建和评价临床试验所需要的其他相关活动记录。

（三十三）必备文件，指能够单独或者汇集后用于评价临床试验的实施过程和试验数据质量的文件。

（三十四）核证副本，指经过审核验证，确认与原件的内容和结构等均相同的复制件，该复制件是经审核人签署姓名和日期，或者是由已验证过的系统直接生成，可以以纸质或者电子等形式的载体存在。

（三十五）质量保证，指在临床试验中建立的有计划的系统性措施，以保证临床试验的实施和数据的生成、记录和报告均遵守试验方案和相关法律法规。

（三十六）质量控制，指在临床试验质量保证系统中，为确证临床试验所有相关活动是否符合质量要求而实施的技术和活动。

（三十七）试验现场，指实施临床试验相关活动的场所。

（三十八）设盲，指临床试验中使一方或者多方不知道受

试者治疗分配的程序。单盲一般指受试者不知道，双盲一般指受试者、研究者、监查员以及数据分析人员均不知道治疗分配。

（三十九）计算机化系统验证，指为建立和记录计算机化系统从设计到停止使用，或者转换至其他系统的全生命周期均能够符合特定要求的过程。验证方案应当基于考虑系统的预计用途、系统对受试者保护和临床试验结果可靠性的潜在影响等因素的风险评估而制定。

（四十）稽查轨迹，指能够追溯还原事件发生过程的记录。

第三章　伦理委员会

第十二条　伦理委员会的职责是保护受试者的权益和安全，应当特别关注弱势受试者。

（一）伦理委员会应当审查的文件包括：试验方案和试验方案修订版；知情同意书及其更新件；招募受试者的方式和信息；提供给受试者的其他书面资料；研究者手册；现有的安全性资料；包含受试者补偿信息的文件；研究者资格的证明文件；伦理委员会履行其职责所需要的其他文件。

（二）伦理委员会应当对临床试验的科学性和伦理性进行审查。

（三）伦理委员会应当对研究者的资格进行审查。

（四）为了更好地判断在临床试验中能否确保受试者的权益和安全以及基本医疗，伦理委员会可以要求提供知情同意书内容以外的资料和信息。

（五）实施非治疗性临床试验（即对受试者没有预期的直

接临床获益的试验）时，若受试者的知情同意是由其监护人替代实施，伦理委员会应当特别关注试验方案中是否充分考虑了相应的伦理学问题以及法律法规。

（六）若试验方案中明确说明紧急情况下受试者或者其监护人无法在试验前签署知情同意书，伦理委员会应当审查试验方案中是否充分考虑了相应的伦理学问题以及法律法规。

（七）伦理委员会应当审查是否存在受试者被强迫、利诱等不正当的影响而参加临床试验。伦理委员会应当审查知情同意书中不能采用使受试者或者其监护人放弃其合法权益的内容，也不能含有为研究者和临床试验机构、申办者及其代理机构免除其应当负责任的内容。

（八）伦理委员会应当确保知情同意书、提供给受试者的其他书面资料说明了给受试者补偿的信息，包括补偿方式、数额和计划。

（九）伦理委员会应当在合理的时限内完成临床试验相关资料的审查或者备案流程，并给出明确的书面审查意见。审查意见应当包括审查的临床试验名称、文件（含版本号）和日期。

（十）伦理委员会的审查意见有：同意；必要的修改后同意；不同意；终止或者暂停已同意的研究。审查意见应当说明要求修改的内容，或者否定的理由。

（十一）伦理委员会应当关注并明确要求研究者及时报告：临床试验实施中为消除对受试者紧急危害的试验方案的偏离或者修改；增加受试者风险或者显著影响临床试验实施的改变；所有可疑且非预期严重不良反应；可能对受试者的安

全或者临床试验的实施产生不利影响的新信息。

（十二）伦理委员会有权暂停、终止未按照相关要求实施，或者受试者出现非预期严重损害的临床试验。

（十三）伦理委员会应当对正在实施的临床试验定期跟踪审查，审查的频率应当根据受试者的风险程度而定，但至少一年审查一次。

（十四）伦理委员会应当受理并妥善处理受试者的相关诉求。

第十三条 伦理委员会的组成和运行应当符合以下要求：

（一）伦理委员会的委员组成、备案管理应当符合卫生健康主管部门的要求。

（二）伦理委员会的委员均应当接受伦理审查的培训，能够审查临床试验相关的伦理学和科学等方面的问题。

（三）伦理委员会应当按照其制度和标准操作规程履行工作职责，审查应当有书面记录，并注明会议时间及讨论内容。

（四）伦理委员会会议审查意见的投票委员应当参与会议的审查和讨论，包括了各类别委员，具有不同性别组成，并满足其规定的人数。会议审查意见应当形成书面文件。

（五）投票或者提出审查意见的委员应当独立于被审查临床试验项目。

（六）伦理委员会应当有其委员的详细信息，并保证其委员具备伦理审查的资格。

（七）伦理委员会应当要求研究者提供伦理审查所需的各类资料，并回答伦理委员会提出的问题。

（八）伦理委员会可以根据需要邀请委员以外的相关专家参与审查，但不能参与投票。

第十四条 伦理委员会应当建立以下书面文件并执行：

（一）伦理委员会的组成、组建和备案的规定。

（二）伦理委员会会议日程安排、会议通知和会议审查的程序。

（三）伦理委员会初始审查和跟踪审查的程序。

（四）对伦理委员会同意的试验方案的较小修正，采用快速审查并同意的程序。

（五）向研究者及时通知审查意见的程序。

（六）对伦理审查意见有不同意见的复审程序。

第十五条 伦理委员会应当保留伦理审查的全部记录，包括伦理审查的书面记录、委员信息、递交的文件、会议记录和相关往来记录等。所有记录应当至少保存至临床试验结束后5年。研究者、申办者或者药品监督管理部门可以要求伦理委员会提供其标准操作规程和伦理审查委员名单。

第四章 研究者

第十六条 研究者和临床试验机构应当具备的资格和要求包括：

（一）具有在临床试验机构的执业资格；具备临床试验所需的专业知识、培训经历和能力；能够根据申办者、伦理委员会和药品监督管理部门的要求提供最新的工作履历和相关资格文件。

（二）熟悉申办者提供的试验方案、研究者手册、试验药物相关资料信息。

（三）熟悉并遵守本规范和临床试验相关的法律法规。

（四）保存一份由研究者签署的职责分工授权表。

（五）研究者和临床试验机构应当接受申办者组织的监查和稽查，以及药品监督管理部门的检查。

（六）研究者和临床试验机构授权个人或者单位承担临床试验相关的职责和功能，应当确保其具备相应资质，应当建立完整的程序以确保其执行临床试验相关职责和功能，产生可靠的数据。研究者和临床试验机构授权临床试验机构以外的单位承担试验相关的职责和功能应当获得申办者同意。

第十七条 研究者和临床试验机构应当具有完成临床试验所需的必要条件：

（一）研究者在临床试验约定的期限内有按照试验方案入组足够数量受试者的能力。

（二）研究者在临床试验约定的期限内有足够的时间实施和完成临床试验。

（三）研究者在临床试验期间有权支配参与临床试验的人员，具有使用临床试验所需医疗设施的权限，正确、安全地实施临床试验。

（四）研究者在临床试验期间确保所有参加临床试验的人员充分了解试验方案及试验用药品，明确各自在试验中的分工和职责，确保临床试验数据的真实、完整和准确。

（五）研究者监管所有研究人员执行试验方案，并采取措施实施临床试验的质量管理。

（六）临床试验机构应当设立相应的内部管理部门，承担临床试验的管理工作。

第十八条 研究者应当给予受试者适合的医疗处理：

（一）研究者为临床医生或者授权临床医生需要承担所有与临床试验有关的医学决策责任。

（二）在临床试验和随访期间，对于受试者出现与试验相关的不良事件，包括有临床意义的实验室异常时，研究者和临床试验机构应当保证受试者得到妥善的医疗处理，并将相关情况如实告知受试者。研究者意识到受试者存在合并疾病需要治疗时，应当告知受试者，并关注可能干扰临床试验结果或者受试者安全的合并用药。

（三）在受试者同意的情况下，研究者可以将受试者参加试验的情况告知相关的临床医生。

（四）受试者可以无理由退出临床试验。研究者在尊重受试者个人权利的同时，应当尽量了解其退出理由。

第十九条 研究者与伦理委员会的沟通包括：

（一）临床试验实施前，研究者应当获得伦理委员会的书面同意；未获得伦理委员会书面同意前，不能筛选受试者。

（二）临床试验实施前和临床试验过程中，研究者应当向伦理委员会提供伦理审查需要的所有文件。

第二十条 研究者应当遵守试验方案。

（一）研究者应当按照伦理委员会同意的试验方案实施临床试验。

（二）未经申办者和伦理委员会的同意，研究者不得修改或者偏离试验方案，但不包括为了及时消除对受试者的紧急危害或者更换监查员、电话号码等仅涉及临床试验管理方面的改动。

（三）研究者或者其指定的研究人员应当对偏离试验方案予以记录和解释。

（四）为了消除对受试者的紧急危害，在未获得伦理委员会同意的情况下，研究者修改或者偏离试验方案，应当及时向伦理委员会、申办者报告，并说明理由，必要时报告药品监督管理部门。

（五）研究者应当采取措施，避免使用试验方案禁用的合并用药。

第二十一条 研究者和临床试验机构对申办者提供的试验用药品有管理责任。

（一）研究者和临床试验机构应当指派有资格的药师或者其他人员管理试验用药品。

（二）试验用药品在临床试验机构的接收、贮存、分发、回收、退还及未使用的处置等管理应当遵守相应的规定并保存记录。

试验用药品管理的记录应当包括日期、数量、批号/序列号、有效期、分配编码、签名等。研究者应当保存每位受试者使用试验用药品数量和剂量的记录。试验用药品的使用数量和剩余数量应当与申办者提供的数量一致。

（三）试验用药品的贮存应当符合相应的贮存条件。

（四）研究者应当确保试验用药品按照试验方案使用，应当向受试者说明试验用药品的正确使用方法。

（五）研究者应当对生物等效性试验的临床试验用药品进行随机抽取留样。临床试验机构至少保存留样至药品上市后2年。临床试验机构可将留存样品委托具备条件的独立的第三方保存，但不得返还申办者或者与其利益相关的第三方。

第二十二条 研究者应当遵守临床试验的随机化程序。

盲法试验应当按照试验方案的要求实施揭盲。若意外破

盲或者因严重不良事件等情况紧急揭盲时，研究者应当向申办者书面说明原因。

第二十三条 研究者实施知情同意，应当遵守赫尔辛基宣言的伦理原则，并符合以下要求：

（一）研究者应当使用经伦理委员会同意的最新版的知情同意书和其他提供给受试者的信息。如有必要，临床试验过程中的受试者应当再次签署知情同意书。

（二）研究者获得可能影响受试者继续参加试验的新信息时，应当及时告知受试者或者其监护人，并作相应记录。

（三）研究人员不得采用强迫、利诱等不正当的方式影响受试者参加或者继续临床试验。

（四）研究者或者指定研究人员应当充分告知受试者有关临床试验的所有相关事宜，包括书面信息和伦理委员会的同意意见。

（五）知情同意书等提供给受试者的口头和书面资料均应当采用通俗易懂的语言和表达方式，使受试者或者其监护人、见证人易于理解。

（六）签署知情同意书之前，研究者或者指定研究人员应当给予受试者或者其监护人充分的时间和机会了解临床试验的详细情况，并详尽回答受试者或者其监护人提出的与临床试验相关的问题。

（七）受试者或者其监护人，以及执行知情同意的研究者应当在知情同意书上分别签名并注明日期，如非受试者本人签署，应当注明关系。

（八）若受试者或者其监护人缺乏阅读能力，应当有一位公正的见证人见证整个知情同意过程。研究者应当向受试者

或者其监护人、见证人详细说明知情同意书和其他文字资料的内容。如受试者或者其监护人口头同意参加试验，在有能力情况下应当尽量签署知情同意书，见证人还应当在知情同意书上签字并注明日期，以证明受试者或者其监护人就知情同意书和其他文字资料得到了研究者准确地解释，并理解了相关内容，同意参加临床试验。

（九）受试者或者其监护人应当得到已签署姓名和日期的知情同意书原件或者副本和其他提供给受试者的书面资料，包括更新版知情同意书原件或者副本，和其他提供给受试者的书面资料的修订文本。

（十）受试者为无民事行为能力的，应当取得其监护人的书面知情同意；受试者为限制民事行为能力的人的，应当取得本人及其监护人的书面知情同意。当监护人代表受试者知情同意时，应当在受试者可理解的范围内告知受试者临床试验的相关信息，并尽量让受试者亲自签署知情同意书和注明日期。

（十一）紧急情况下，参加临床试验前不能获得受试者的知情同意时，其监护人可以代表受试者知情同意，若其监护人也不在场时，受试者的入选方式应当在试验方案以及其他文件中清楚表述，并获得伦理委员会的书面同意；同时应当尽快得到受试者或者其监护人可以继续参加临床试验的知情同意。

（十二）当受试者参加非治疗性临床试验，应当由受试者本人在知情同意书上签字同意和注明日期。

只有符合下列条件，非治疗临床试验可由监护人代表受试者知情同意：临床试验只能在无知情同意能力的受试者中

实施;受试者的预期风险低;受试者健康的负面影响已减至最低,且法律法规不禁止该类临床试验的实施;该类受试者的入选已经得到伦理委员会审查同意。该类临床试验原则上只能在患有试验药物适用的疾病或者状况的患者中实施。在临床试验中应当严密观察受试者,若受试者出现过度痛苦或者不适的表现,应当让其退出试验,还应当给以必要的处置以保证受试者的安全。

(十三)病史记录中应当记录受试者知情同意的具体时间和人员。

(十四)儿童作为受试者,应当征得其监护人的知情同意并签署知情同意书。当儿童有能力做出同意参加临床试验的决定时,还应当征得其本人同意,如果儿童受试者本人不同意参加临床试验或者中途决定退出临床试验时,即使监护人已经同意参加或者愿意继续参加,也应当以儿童受试者本人的决定为准,除非在严重或者危及生命疾病的治疗性临床试验中,研究者、其监护人认为儿童受试者若不参加研究其生命会受到危害,这时其监护人的同意即可使患者继续参与研究。在临床试验过程中,儿童受试者达到了签署知情同意的条件,则需要由本人签署知情同意之后方可继续实施。

第二十四条 知情同意书和提供给受试者的其他资料应当包括:

(一)临床试验概况。

(二)试验目的。

(三)试验治疗和随机分配至各组的可能性。

(四)受试者需要遵守的试验步骤,包括创伤性医疗操作。

（五）受试者的义务。

（六）临床试验所涉及试验性的内容。

（七）试验可能致受试者的风险或者不便，尤其是存在影响胚胎、胎儿或者哺乳婴儿的风险时。

（八）试验预期的获益，以及不能获益的可能性。

（九）其他可选的药物和治疗方法，及其重要的潜在获益和风险。

（十）受试者发生与试验相关的损害时，可获得补偿以及治疗。

（十一）受试者参加临床试验可能获得的补偿。

（十二）受试者参加临床试验预期的花费。

（十三）受试者参加试验是自愿的，可以拒绝参加或者有权在试验任何阶段随时退出试验而不会遭到歧视或者报复，其医疗待遇与权益不会受到影响。

（十四）在不违反保密原则和相关法规的情况下，监查员、稽查员、伦理委员会和药品监督管理部门检查人员可以查阅受试者的原始医学记录，以核实临床试验的过程和数据。

（十五）受试者相关身份鉴别记录的保密事宜，不公开使用。如果发布临床试验结果，受试者的身份信息仍保密。

（十六）有新的可能影响受试者继续参加试验的信息时，将及时告知受试者或者其监护人。

（十七）当存在有关试验信息和受试者权益的问题，以及发生试验相关损害时，受试者可联系的研究者和伦理委员会及其联系方式。

（十八）受试者可能被终止试验的情况以及理由。

（十九）受试者参加试验的预期持续时间。

（二十）参加该试验的预计受试者人数。

第二十五条 试验的记录和报告应当符合以下要求：

（一）研究者应当监督试验现场的数据采集、各研究人员履行其工作职责的情况。

（二）研究者应当确保所有临床试验数据是从临床试验的源文件和试验记录中获得的，是准确、完整、可读和及时的。源数据应当具有可归因性、易读性、同时性、原始性、准确性、完整性、一致性和持久性。源数据的修改应当留痕，不能掩盖初始数据，并记录修改的理由。以患者为受试者的临床试验，相关的医疗记录应当载入门诊或者住院病历系统。临床试验机构的信息化系统具备建立临床试验电子病历条件时，研究者应当首选使用，相应的计算机化系统应当具有完善的权限管理和稽查轨迹，可以追溯至记录的创建者或者修改者，保障所采集的源数据可以溯源。

（三）研究者应当按照申办者提供的指导说明填写和修改病例报告表，确保各类病例报告表及其他报告中的数据准确、完整、清晰和及时。病例报告表中数据应当与源文件一致，若存在不一致应当做出合理的解释。病例报告表中数据的修改，应当使初始记录清晰可辨，保留修改轨迹，必要时解释理由，修改者签名并注明日期。

申办者应当有书面程序确保其对病例报告表的改动是必要的、被记录的，并得到研究者的同意。研究者应当保留修改和更正的相关记录。

（四）研究者和临床试验机构应当按“临床试验必备文件”和药品监督管理部门的相关要求，妥善保存试验文档。

（五）在临床试验的信息和受试者信息处理过程中应当

注意避免信息的非法或者未授权的查阅、公开、散播、修改、损毁、丢失。临床试验数据的记录、处理和保存应当确保记录和受试者信息的保密性。

（六）申办者应当与研究者和临床试验机构就必备文件保存时间、费用和到期后的处理在合同中予以明确。

（七）根据监查员、稽查员、伦理委员会或者药品监督管理部门的要求，研究者和临床试验机构应当配合并提供所需的与试验有关的记录。

第二十六条 研究者的安全性报告应当符合以下要求：

除试验方案或者其他文件（如研究者手册）中规定不需立即报告的严重不良事件外，研究者应当立即向申办者书面报告所有严重不良事件，随后应当及时提供详尽、书面的随访报告。严重不良事件报告和随访报告应当注明受试者在临床试验中的鉴认代码，而不是受试者的真实姓名、公民身份号码和住址等身份信息。试验方案中规定的、对安全性评价重要的不良事件和实验室异常值，应当按照试验方案的要求和时限向申办者报告。

涉及死亡事件的报告，研究者应当向申办者和伦理委员会提供其他所需要的资料，如尸检报告和最终医学报告。

研究者收到申办者提供的临床试验的相关安全性信息后应当及时签收阅读，并考虑受试者的治疗，是否进行相应调整，必要时尽早与受试者沟通，并应当向伦理委员会报告由申办方提供的可疑且非预期严重不良反应。

第二十七条 提前终止或者暂停临床试验时，研究者应当及时通知受试者，并给予受试者适当的治疗和随访。此外：

（一）研究者未与申办者商议而终止或者暂停临床试验，

研究者应当立即向临床试验机构、申办者和伦理委员会报告，并提供详细的书面说明。

（二）申办者终止或者暂停临床试验，研究者应当立即向临床试验机构、伦理委员会报告，并提供详细书面说明。

（三）伦理委员会终止或者暂停已经同意的临床试验，研究者应当立即向临床试验机构、申办者报告，并提供详细书面说明。

第二十八条 研究者应当提供试验进展报告。

（一）研究者应当向伦理委员会提交临床试验的年度报告，或者应当按照伦理委员会的要求提供进展报告。

（二）出现可能显著影响临床试验的实施或者增加受试者风险的情况，研究者应当尽快向申办者、伦理委员会和临床试验机构书面报告。

（三）临床试验完成后，研究者应当向临床试验机构报告；研究者应当向伦理委员会提供临床试验结果的摘要，向申办者提供药品监督管理部门所需要的临床试验相关报告。

第五章 申办者

第二十九条 申办者应当把保护受试者的权益和安全以及临床试验结果的真实、可靠作为临床试验的基本考虑。

第三十条 申办者应当建立临床试验的质量管理体系。

申办者的临床试验的质量管理体系应当涵盖临床试验的全过程，包括临床试验的设计、实施、记录、评估、结果报告和文件归档。质量管理包括有效的试验方案设计、收集数据的方法及流程、对于临床试验中做出决策所必须的信息采集。

临床试验质量保证和质量控制的方法应当与临床试验内

在的风险和所采集信息的重要性相符。申办者应当保证临床试验各个环节的可操作性，试验流程和数据采集避免过于复杂。试验方案、病例报告表及其他相关文件应当清晰、简洁和前后一致。

申办者应当履行管理职责。根据临床试验需要可建立临床试验的研究和管理团队，以指导、监督临床试验实施。研究和管理团队内部的工作应当及时沟通。在药品监督管理部门检查时，研究和管理团队均应当派员参加。

第三十一条 申办者基于风险进行质量管理。

（一）试验方案制定时应当明确保护受试者权益和安全以及保证临床试验结果可靠的关键环节和数据。

（二）应当识别影响到临床试验关键环节和数据的风险。该风险应当从两个层面考虑：系统层面，如设施设备、标准操作规程、计算机化系统、人员、供应商；临床试验层面，如试验药物、试验设计、数据收集和记录、知情同意过程。

（三）风险评估应当考虑在现有风险控制下发生差错的可能性；该差错对保护受试者权益和安全，以及数据可靠性的影响；该差错被监测到的程度。

（四）应当识别可减少或者可被接受的风险。减少风险的控制措施应当体现在试验方案的设计和实施、监查计划、各方职责明确的合同、标准操作规程的依从性，以及各类培训。

预先设定质量风险的容忍度时，应当考虑变量的医学和统计学特点及统计设计，以鉴别影响受试者安全和数据可靠的系统性问题。出现超出质量风险的容忍度的情况时，应当评估是否需要采取进一步的措施。

（五）临床试验期间，质量管理应当有记录，并及时与相

关各方沟通，促使风险评估和质量持续改进。

（六）申办者应当结合临床试验期间的新知识和经验，定期评估风险控制措施，以确保现行的质量管理的有效性和适用性。

（七）申办者应当在临床试验报告中说明所采用的质量管理方法，并概述严重偏离质量风险的容忍度的事件和补救措施。

第三十二条 申办者的质量保证和质量控制应当符合以下要求：

（一）申办者负责制定、实施和及时更新有关临床试验质量保证和质量控制系统的标准操作规程，确保临床试验的实施、数据的产生、记录和报告均遵守试验方案、本规范和相关法律法规的要求。

（二）临床试验和实验室检测的全过程均需严格按照质量管理标准操作规程进行。数据处理的每个阶段均有质量控制，以保证所有数据是可靠的，数据处理过程是正确的。

（三）申办者应当与研究者和临床试验机构等所有参加临床试验的相关单位签订合同，明确各方职责。

（四）申办者与各相关单位签订的合同中应当注明申办者的监查和稽查、药品监督管理部门的检查可直接去到试验现场，查阅源数据、源文件和报告。

第三十三条 申办者委托合同研究组织应当符合以下要求：

（一）申办者可以将其临床试验的部分或者全部工作和任务委托给合同研究组织，但申办者仍然是临床试验数据质量和可靠性的最终责任人，应当监督合同研究组织承担的各

项工作。合同研究组织应当实施质量保证和质量控制。

（二）申办者委托给合同研究组织的工作应当签订合同。合同中应当明确以下内容：委托的具体工作以及相应的标准操作规程；申办者有权确认被委托工作执行标准操作规程的情况；对被委托方的书面要求；被委托方需要提交给申办者的报告要求；与受试者的损害赔偿措施相关的事项；其他与委托工作有关的事项。合同研究组织如存在任务转包，应当获得申办者的书面批准。

（三）未明确委托给合同研究组织的工作和任务，其职责仍由申办者负责。

（四）本规范中对申办者的要求，适用于承担申办者相关工作和任务的合同研究组织。

第三十四条 申办者应当指定有能力的医学专家及时对临床试验的相关医学问题进行咨询。

第三十五条 申办者应当选用有资质的生物统计学家、临床药理学家和临床医生等参与试验，包括设计试验方案和病例报告表、制定统计分析计划、分析数据、撰写中期和最终的试验总结报告。

第三十六条 申办者在试验管理、数据处理与记录保存中应当符合以下要求：

（一）申办者应当选用有资质的人员监督临床试验的实施、数据处理、数据核对、统计分析和试验总结报告的撰写。

（二）申办者可以建立独立的数据监查委员会，以定期评价临床试验的进展情况，包括安全性数据和重要的有效性终点数据。独立的数据监查委员会可以建议申办者是否可以继续实施、修改或者停止正在实施的临床试验。独立的数据监

查委员会应当有书面的工作流程,应当保存所有相关会议记录。

(三)申办者使用的电子数据管理系统,应当通过可靠的系统验证,符合预先设置的技术性能,以保证试验数据的完整、准确、可靠,并保证在整个试验过程中系统始终处于验证有效的状态。

(四)电子数据管理系统应当具有完整的使用标准操作规程,覆盖电子数据管理的设置、安装和使用;标准操作规程应当说明该系统的验证、功能测试、数据采集和处理、系统维护、系统安全性测试、变更控制、数据备份、恢复、系统的应急预案和软件报废;标准操作规程应当明确使用计算机化系统时,申办者、研究者和临床试验机构的职责。所有使用计算机化系统的人员应当经过培训。

(五)计算机化系统数据修改的方式应当预先规定,其修改过程应当完整记录,原数据(如保留电子数据稽查轨迹、数据轨迹和编辑轨迹)应当保留;电子数据的整合、内容和结构应当有明确规定,以确保电子数据的完整性;当计算机化系统出现变更时,如软件升级或者数据转移等,确保电子数据的完整性更为重要。

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。

(六)保证电子数据管理系统的安全性,未经授权的人员不能访问;保存被授权修改数据人员的名单;电子数据应当及时备份;盲法设计的临床试验,应当始终保持盲法状态,包括数据录入和处理。

(七)申办者应当使用受试者鉴认代码,鉴别每一位受试

者所有临床试验数据。盲法试验揭盲以后，申办者应当及时把受试者的试验用药品情况书面告知研究者。

（八）申办者应当保存与申办者相关的临床试验数据，有些参加临床试验的相关单位获得的其他数据，也应当作为申办者的特定数据保留在临床试验必备文件内。

（九）申办者暂停或者提前终止实施中的临床试验，应当通知所有相关的研究者和临床试验机构和药品监督管理部门。

（十）试验数据所有权的转移，需符合相关法律法规的要求。

（十一）申办者应当书面告知研究者和临床试验机构对试验记录保存的要求；当试验相关记录不再需要时，申办者也应当书面告知研究者和临床试验机构。

第三十七条 申办者选择研究者应当符合以下要求：

（一）申办者负责选择研究者和临床试验机构。研究者均应当经过临床试验的培训、有临床试验的经验，有足够的医疗资源完成临床试验。多个临床试验机构参加的临床试验，如需选择组长单位由申办者负责。

（二）涉及医学判断的样本检测实验室，应当符合相关规定并具备相应资质。临床试验中采集标本的管理、检测、运输和储存应当保证质量。禁止实施与伦理委员会同意的试验方案无关的生物样本检测（如基因等）。临床试验结束后，剩余标本的继续保存或者将来可能被使用等情况，应当由受试者签署知情同意书，并说明保存的时间和数据的保密性问题，以及在何种情况下数据和样本可以和其他研究者共享等。

（三）申办者应当向研究者和临床试验机构提供试验方

案和最新的研究者手册，并应当提供足够的时间让研究者和临床试验机构审议试验方案和相关资料。

第三十八条 临床试验各方参与临床试验前，申办者应当明确其职责，并在签订的合同中注明。

第三十九条 申办者应当采取适当方式保证可以给予受试者和研究者补偿或者赔偿。

（一）申办者应当向研究者和临床试验机构提供与临床试验相关的法律上、经济上的保险或者保证，并与临床试验的风险性质和风险程度相适应。但不包括研究者和临床试验机构自身的过失所致的损害。

（二）申办者应当承担受试者与临床试验相关的损害或者死亡的诊疗费用，以及相应的补偿。申办者和研究者应当及时兑付给予受试者的补偿或者赔偿。

（三）申办者提供给受试者补偿的方式方法，应当符合相关的法律法规。

（四）申办者应当免费向受试者提供试验用药品，支付与临床试验相关的医学检测费用。

第四十条 申办者与研究者和临床试验机构签订的合同，应当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。合同的试验经费应当合理，符合市场规律。申办者、研究者和临床试验机构应当在合同上签字确认。

合同内容中应当包括：临床试验的实施过程中遵守本规范及相关的临床试验的法律法规；执行经过申办者和研究者协商确定的、伦理委员会同意的试验方案；遵守数据记录和报告程序；同意监查、稽查和检查；临床试验相关必备文件的保

存及其期限;发表文章、知识产权等的约定。

第四十一条 临床试验开始前,申办者应当向药品监督管理部门提交相关的临床试验资料,并获得临床试验的许可或者完成备案。递交的文件资料应当注明版本号及版本日期。

第四十二条 申办者应当从研究者和临床试验机构获取伦理委员会的名称和地址、参与项目审查的伦理委员会委员名单、符合本规范及相关法律法规的审查声明,以及伦理委员会审查同意的文件和其他相关资料。

第四十三条 申办者在拟定临床试验方案时,应当有足够的安全性和有效性数据支持其给药途径、给药剂量和持续用药时间。当获得重要的新信息时,申办者应当及时更新研究者手册。

第四十四条 试验用药品的制备、包装、标签和编码应当符合以下要求:

(一)试验药物制备应当符合临床试验用药品生产质量管理相关要求;试验用药品的包装标签上应当标明仅用于临床试验、临床试验信息和临床试验用药品信息;在盲法试验中能够保持盲态。

(二)申办者应当明确规定试验用药品的贮存温度、运输条件(是否需要避光)、贮存时限、药物溶液的配制方法和过程,及药物输注的装置要求等。试验用药品的使用方法应当告知试验的所有相关人员,包括监查员、研究者、药剂师、药物保管人员等。

(三)试验用药品的包装,应当能确保药物在运输和贮存期间不被污染或者变质。

（四）在盲法试验中，试验用药品的编码系统应当包括紧急揭盲程序，以便在紧急医学状态时能够迅速识别何种试验用药品，而不破坏临床试验的盲态。

第四十五条 试验用药品的供给和管理应当符合以下要求：

（一）申办者负责向研究者和临床试验机构提供试验用药品。

（二）申办者在临床试验获得伦理委员会同意和药品监督管理部门许可或者备案之前，不得向研究者和临床试验机构提供试验用药品。

（三）申办者应当向研究者和临床试验机构提供试验用药品的书面说明，说明应当明确试验用药品的使用、贮存和相关记录。申办者制定试验用药品的供给和管理规程，包括试验用药品的接收、贮存、分发、使用及回收等。从受试者处回收以及研究人员未使用试验用药品应当返还申办者，或者经申办者授权后由临床试验机构进行销毁。

（四）申办者应当确保试验用药品及时送达研究者和临床试验机构，保证受试者及时使用；保存试验用药品的运输、接收、分发、回收和销毁记录；建立试验用药品回收管理制度，保证缺陷产品的召回、试验结束后的回收、过期后回收；建立未使用试验用药品的销毁制度。所有试验用药品的管理过程应当有书面记录，全过程计数准确。

（五）申办者应当采取措施确保试验期间试验用药品的稳定性。试验用药品的留存样品保存期限，在试验用药品贮存时限内，应当保存至临床试验数据分析结束或者相关法规要求的时限，两者不一致时取其中较长的时限。

第四十六条 申办者应当明确试验记录的查阅权限。

（一）申办者应当在试验方案或者合同中明确研究者和临床试验机构允许监查员、稽查员、伦理委员会的审查者及药品监督管理部门的检查人员，能够直接查阅临床试验相关的源数据和源文件。

（二）申办者应当确认每位受试者均以书面形式同意监查员、稽查员、伦理委员会的审查者及药品监督管理部门的检查人员直接查阅其与临床试验有关的原始医学记录。

第四十七条 申办者负责药物试验期间试验用药品的安全性评估。申办者应当将临床试验中发现的可能影响受试者安全、可能影响临床试验实施、可能改变伦理委员会同意意见的问题，及时通知研究者和临床试验机构、药品监督管理部门。

第四十八条 申办者应当按照要求和时限报告药物不良反应。

（一）申办者收到任何来源的安全性相关信息后，均应当立即分析评估，包括严重性、与试验药物的相关性以及是否为预期事件等。申办者应当将可疑且非预期严重不良反应快速报告给所有参加临床试验的研究者及临床试验机构、伦理委员会；申办者应当向药品监督管理部门和卫生健康主管部门报告可疑且非预期严重不良反应。

（二）申办者提供的药物研发期间安全性更新报告应当包括临床试验风险与获益的评估，有关信息通报给所有参加临床试验的研究者及临床试验机构、伦理委员会。

第四十九条 临床试验的监查应当符合以下要求：

（一）监查的目的是为了保证临床试验中受试者的权益，

保证试验记录与报告的数据准确、完整，保证试验遵守已同意的方案、本规范和相关法规。

（二）申办者委派的监查员应当受过相应的培训，具备医学、药学等临床试验监查所需的知识，能够有效履行监查职责。

（三）申办者应当建立系统的、有优先顺序的、基于风险评估的方法，对临床试验实施监查。监查的范围和性质可具有灵活性，允许采用不同的监查方法以提高监查的效率和有效性。申办者应当将选择监查策略的理由写在监查计划中。

（四）申办者制定监查计划。监查计划应当特别强调保护受试者的权益，保证数据的真实性，保证应对临床试验中的各类风险。监查计划应当描述监查的策略、对试验各方的监查职责、监查的方法，以及应用不同监查方法的原因。监查计划应当强调对关键数据和流程的监查。监查计划应当遵守相关法律法规。

（五）申办者应当制定监查标准操作规程，监查员在监查工作中应当执行标准操作规程。

（六）申办者应当实施临床试验监查，监查的范围和性质取决于临床试验的目的、设计、复杂性、盲法、样本大小和临床试验终点等。

（七）现场监查和中心化监查应当基于临床试验的风险结合进行。现场监查是在临床试验现场进行监查，通常应当在临床试验开始前、实施中和结束后进行。中心化监查是及时的对正在实施的临床试验进行远程评估，以及汇总不同的临床试验机构采集的数据进行远程评估。中心化监查的过程有助于提高临床试验的监查效果，是对现场监查的补充。

中心化监查中应用统计分析可确定数据的趋势，包括不同的临床试验机构内部和临床试验机构间的数据范围及一致性，并能分析数据的特点和质量，有助于选择监查现场和监查程序。

（八）特殊情况下，申办者可以将监查与其他的试验工作结合进行，如研究人员培训和会议。监查时，可采用统计学抽样调查的方法核对数据。

第五十条 监查员的职责包括：

（一）监查员应当熟悉试验用药品的相关知识，熟悉试验方案、知情同意书及其他提供给受试者的书面资料的内容，熟悉临床试验标准操作规程和本规范等相关法规。

（二）监查员应当按照申办者的要求认真履行监查职责，确保临床试验按照试验方案正确地实施和记录。

（三）监查员是申办者和研究者之间的主要联系人。在临床试验前确认研究者具备足够的资质和资源来完成试验，临床试验机构具备完成试验的适当条件，包括人员配备与培训情况，实验室设备齐全、运转良好，具备各种与试验有关的检查条件。

（四）监查员应当核实临床试验过程中试验用药品在有效期内、保存条件可接受、供应充足；试验用药品是按照试验方案规定的剂量只提供给合适的受试者；受试者收到正确使用、处理、贮存和归还试验用药品的说明；临床试验机构接收、使用和返还试验用药品有适当的管控和记录；临床试验机构对未使用的试验用药品的处置符合相关法律法规和申办者的要求。

（五）监查员核实研究者在临床试验实施中对试验方案

的执行情况；确认在试验前所有受试者或者其监护人均签署了知情同意书；确保研究者收到最新版的研究者手册、所有试验相关文件、试验必须用品，并按照相关法律法规的要求实施；保证研究人员对临床试验有充分的了解。

（六）监查员核实研究人员履行试验方案和合同中规定的职责，以及这些职责是否委派给未经授权的人员；确认入选的受试者合格并汇报入组率及临床试验的进展情况；确认数据的记录与报告正确完整，试验记录和文件实时更新、保存完好；核实研究者提供的所有医学报告、记录和文件都是可溯源的、清晰的、同步记录的、原始的、准确的和完整的、注明日期和试验编号的。

（七）监查员核对病例报告表录入的准确性和完整性，并与源文件比对。监查员应当注意核对试验方案规定的数据在病例报告表中有准确记录，并与源文件一致；确认受试者的剂量改变、治疗变更、不良事件、合并用药、并发症、失访、检查遗漏等在病例报告表中均有记录；确认研究者未能做到的随访、未实施的试验、未做的检查，以及是否对错误、遗漏做出纠正等在病例报告表中均有记录；核实入选受试者的退出与失访已在病例报告表中均有记录并说明。

（八）监查员对病例报告表的填写错误、遗漏或者字迹不清楚应当通知研究者；监查员应当确保所作的更正、添加或者删除是由研究者或者被授权人操作，并且有修改人签名、注明日期，必要时说明修改理由。

（九）监查员确认不良事件按照相关法律法规、试验方案、伦理委员会、申办者的要求，在规定的期限内进行了报告。

（十）监查员确认研究者是否按照本规范保存了必备

文件。

（十一）监查员对偏离试验方案、标准操作规程、相关法律法规要求的情况，应当及时与研究者沟通，并采取适当措施防止再次发生。

第五十一条 监查员在每次监查后，应当及时书面报告申办者；报告应当包括监查日期、地点、监查员姓名、监查员接触的研究者和其他人员的姓名等；报告应当包括监查工作的摘要、发现临床试验中问题和事实陈述、与试验方案的偏离和缺陷，以及监查结论；报告应当说明对监查中发现的问题已采取的或者拟采用的纠正措施，为确保试验遵守试验方案实施的建议；报告应该提供足够的细节，以便审核是否符合监查计划。中心化监查报告可以与现场监查报告分别提交。申办者应当对监查报告中的问题审核和跟进，并形成文件保存。

第五十二条 临床试验的稽查应当符合以下要求：

（一）申办者为评估临床试验的实施和对法律法规的依从性，可以在常规监查之外开展稽查。

（二）申办者选定独立于临床试验的人员担任稽查员，不能是监查人员兼任。稽查员应当经过相应的培训和具有稽查经验，能够有效履行稽查职责。

（三）申办者应当制定临床试验和试验质量管理体系的稽查规程，确保临床试验中稽查规程的实施。该规程应当拟定稽查目的、稽查方法、稽查次数和稽查报告的格式内容。稽查员在稽查过程中观察和发现的问题均应当有书面记录。

（四）申办者制定稽查计划和规程，应当依据向药品监督管理部门提交的资料内容、临床试验中受试者的例数、临床试验的类型和复杂程度、影响受试者的风险水平和其他已知的

相关问题。

（五）药品监督管理部门根据工作需要，可以要求申办者提供稽查报告。

（六）必要时申办者应当提供稽查证明。

第五十三条 申办者应当保证临床试验的依从性。

（一）发现研究者、临床试验机构、申办者的人员在临床试验中不遵守试验方案、标准操作规程、本规范、相关法律法规时，申办者应当立即采取措施予以纠正，保证临床试验的良好依从性。

（二）发现重要的依从性问题时，可能对受试者安全和权益，或者对临床试验数据可靠性产生重大影响的，申办者应当及时进行根本原因分析，采取适当的纠正和预防措施。若违反试验方案或者本规范的问题严重时，申办者可追究相关人员的责任，并报告药品监督管理部门。

（三）发现研究者、临床试验机构有严重的或者劝阻不改的不依从问题时，申办者应当终止该研究者、临床试验机构继续参加临床试验，并及时书面报告药品监督管理部门。同时，申办者和研究者应当采取相应的紧急安全性措施，以保护受试者的安全和权益。

第五十四条 申办者提前终止或者暂停临床试验，应当立即告知研究者和临床试验机构、药品监督管理部门，并说明理由。

第五十五条 临床试验完成或者提前终止，申办者应当按照相关法律法规要求向药品监督管理部门提交临床试验报告。临床试验总结报告应当全面、完整、准确反映临床试验结果，临床试验总结报告安全性、有效性数据应当与临床试验源

数据一致。

第五十六条 申办者开展多中心试验应当符合以下要求：

（一）申办者应当确保参加临床试验的各中心均能遵守试验方案。

（二）申办者应当向各中心提供相同的试验方案。各中心按照方案遵守相同的临床和实验室数据的统一评价标准和病例报告表的填写指导说明。

（三）各中心应当使用相同的病例报告表，以记录在临床试验中获得的试验数据。申办者若需要研究者增加收集试验数据，在试验方案中应当表明此内容，申办者向研究者提供附加的病例报告表。

（四）在临床试验开始前，应当有书面文件明确参加临床试验的各中心研究者的职责。

（五）申办者应当确保各中心研究者之间的沟通。

第六章 试验方案

第五十七条 试验方案通常包括基本信息、研究背景资料、试验目的、试验设计、实施方式（方法、内容、步骤）等内容。

第五十八条 试验方案中基本信息一般包含：

（一）试验方案标题、编号、版本号和日期。

（二）申办者的名称和地址。

（三）申办者授权签署、修改试验方案的人员姓名、职务和单位。

（四）申办者的医学专家姓名、职务、所在单位地址和

电话。

（五）研究者姓名、职称、职务，临床试验机构的地址和电话。

（六）参与临床试验的单位及相关部门名称、地址。

第五十九条 试验方案中研究背景资料通常包含：

（一）试验用药品名称与介绍。

（二）试验药物在非临床研究和临床研究中与临床试验相关、具有潜在临床意义的发现。

（三）对受试人群的已知和潜在的风险和获益。

（四）试验用药品的给药途径、给药剂量、给药方法及治疗时程的描述，并说明理由。

（五）强调临床试验需要按照试验方案、本规范及相关法律法规实施。

（六）临床试验的目标人群。

（七）临床试验相关的研究背景资料、参考文献和数据来源。

第六十条 试验方案中应当详细描述临床试验的目的。

第六十一条 临床试验的科学性和试验数据的可靠性，主要取决于试验设计，试验设计通常包括：

（一）明确临床试验的主要终点和次要终点。

（二）对照组选择的理由和试验设计的描述（如双盲、安慰剂对照、平行组设计），并对研究设计、流程和不同阶段以流程图形式表示。

（三）减少或者控制偏倚所采取的措施，包括随机化和盲法的方法和过程。采用单盲或者开放性试验需要说明理由和控制偏倚的措施。

（四）治疗方法、试验用药品的剂量、给药方案；试验用药品的剂型、包装、标签。

（五）受试者参与临床试验的预期时长和具体安排，包括随访等。

（六）受试者、部分临床试验及全部临床试验的“暂停试验标准”、“终止试验标准”。

（七）试验用药品管理流程。

（八）盲底保存和揭盲的程序。

（九）明确何种试验数据可作为源数据直接记录在病例报告表中。

第六十二条 试验方案中通常包括临床和实验室检查的项目内容。

第六十三条 受试者的选择和退出通常包括：

（一）受试者的入选标准。

（二）受试者的排除标准。

（三）受试者退出临床试验的标准和程序。

第六十四条 受试者的治疗通常包括：

（一）受试者在临床试验各组应用的所有试验用药品名称、给药剂量、给药方案、给药途径和治疗时间以及随访期限。

（二）临床试验前和临床试验中允许的合并用药（包括急救治疗用药）或者治疗，和禁止使用的药物或者治疗。

（三）评价受试者依从性的方法。

第六十五条 制定明确的访视和随访计划，包括临床试验期间、临床试验终点、不良事件评估及试验结束后的随访和医疗处理。

第六十六条 有效性评价通常包括：

（一）详细描述临床试验的有效性指标。

（二）详细描述有效性指标的评价、记录、分析方法和时间点。

第六十七条 安全性评价通常包括：

（一）详细描述临床试验的安全性指标。

（二）详细描述安全性指标的评价、记录、分析方法和时间点。

（三）不良事件和伴随疾病的记录和报告程序。

（四）不良事件的随访方式与期限。

第六十八条 统计通常包括：

（一）确定受试者样本量，并根据前期试验或者文献数据说明理由。

（二）显著性水平，如有调整说明考虑。

（三）说明主要评价指标的统计假设，包括原假设和备择假设，简要描述拟采用的具体统计方法和统计分析软件。若需要进行期中分析，应当说明理由、分析时点及操作规程。

（四）缺失数据、未用数据和不合逻辑数据的处理方法。

（五）明确偏离原定统计分析计划的修改程序。

（六）明确定义用于统计分析的受试者数据集，包括所有参加随机化的受试者、所有服用过试验用药品的受试者、所有符合入选的受试者和可用于临床试验结果评价的受试者。

第六十九条 试验方案中应当包括实施临床试验质量控制和质量保证。

第七十条 试验方案中通常包括该试验相关的伦理学问题的考虑。

第七十一条 试验方案中通常说明试验数据的采集与管

理流程、数据管理与采集所使用的系统、数据管理各步骤及任务，以及数据管理的质量保障措施。

第七十二条 如果合同或者协议没有规定，试验方案中通常包括临床试验相关的直接查阅源文件、数据处理和记录保存、财务和保险。

第七章 研究者手册

第七十三条 申办者提供的《研究者手册》是关于试验药物的药学、非临床和临床资料的汇编，其内容包括试验药物的化学、药学、毒理学、药理学和临床的资料和数据。研究者手册目的是帮助研究者和参与试验的其他人员更好地理解和遵守试验方案，帮助研究者理解试验方案中诸多关键的基本要素，包括临床试验的给药剂量、给药次数、给药间隔时间、给药方式等，主要和次要疗效指标和安全性的观察和监测。

第七十四条 已上市药品实施临床试验，研究者已充分了解其药理学等相关知识时，可以简化研究者手册。可应用药品说明书等形式替代研究者手册的部分内容，只需要向研究者提供临床试验相关的、重要的、以及试验药物最近的、综合性的、详细的信息。

第七十五条 申办者应当制定研究者手册修订的书面程序。在临床试验期间至少一年审阅研究者手册一次。申办者根据临床试验的研发步骤和临床试验过程中获得的相关药物安全性和有效性的新信息，在研究者手册更新之前，应当先告知研究者，必要时与伦理委员会、药品监督管理部门沟通。申办者负责更新研究者手册并及时送达研究者，研究者负责将更新的手册递交伦理委员会。

第七十六条 研究者手册的扉页写明申办者的名称、试验药物的编号或者名称、版本号、发布日期、替换版本号、替换日期。

第七十七条 研究者手册应当包括：

（一）目录条目：保密性说明、签字页、目录、摘要、前言、试验药物的物理学、化学、药学特性和结构式、非临床研究（非临床药理学、动物体内药代动力学、毒理学）、人体内作用（人体内的药代动力学、安全性和有效性、上市使用情况）、数据概要和研究者指南、注意事项、参考资料（已发表文献、报告，在每一章节末列出）。

（二）摘要：重点说明试验药物研发过程中具重要意义的物理学、化学、药学、药理学、毒理学、药代动力学和临床等信息内容。

（三）前言：简要说明试验药物的化学名称或者已批准的通用名称、批准的商品名；试验药物的所有活性成分、药理学分类、及其在同类药品中的预期地位（如优势）；试验药物实施临床试验的立题依据；拟定的试验药物用于疾病的预防、诊断和治疗。前言中应当说明评价试验药物的常规方法。

（四）在研究者手册中应当清楚说明试验用药品的化学式、结构式，简要描述其理化和药学特性。说明试验药物的贮存方法和使用方法。试验药物的制剂信息可能影响临床试验时，应当说明辅料成分及配方理由，以便确保临床试验采取必要的安全性措施。

（五）若试验药物与其他已知药物的结构相似，应当予以说明。

（六）非临床研究介绍：简要描述试验药物非临床研究的

药理学、毒理学、药代动力学研究发现的相关结果。说明这些非临床研究的方法学、研究结果，讨论这些发现对人体临床治疗意义的提示、对人体可能的不利作用和对人体非预期效应的相关性。

（七）研究者手册应当提供非临床研究中的信息：试验动物的种属、每组动物的数目和性别、给药剂量单位、给药剂量间隔、给药途径、给药持续时间、系统分布资料、暴露后随访期限。研究结果应当包括试验药物药理效应、毒性效应的特性和频度；药理效应、毒性效应的严重性或者强度；起效时间；药效的可逆性；药物作用持续时间和剂量反应。应当讨论非临床研究中最重要的发现，如量效反应、与人体可能的相关性及可能实施人体研究的多方面问题。若同一种属动物的有效剂量、非毒性剂量的结果可以进行比较研究，则该结果可用于治疗指数的讨论，并说明研究结果与拟定的人用剂量的相关性。比较研究尽可能基于血液或者器官组织水平。

（八）非临床的药理学研究介绍：应当包括试验药物的药理学方面的摘要，如可能，还应当包括试验药物在动物体内的重要代谢研究。摘要中应当包括评价试验药物潜在治疗活性（如有效性模型，受体结合和特异性）的研究，以及评价试验药物安全性的研究（如不同于评价治疗作用的评价药理学作用的专门研究）。

（九）动物的药代动力学介绍：应当包括试验药物在所研究种属动物中的药代动力学、生物转化以及分布的摘要。对发现的讨论应当说明试验药物的吸收、局部以及系统的生物利用度及其代谢，以及它们与动物种属药理学和毒理学发现的关系。

（十）毒理学介绍：在不同动物种属中相关研究所发现的毒理学作用摘要应当包括单剂量给药、重复给药、致癌性、特殊毒理研究（如刺激性和致敏性）、生殖毒性、遗传毒性（致突变性）等方面。

（十一）人体内作用：应当充分讨论试验药物在人体的已知作用，包括药代动力学、药效学、剂量反应、安全性、有效性和其他药理学领域的信息。应当尽可能提供已完成的所有试验药物临床试验的摘要。还应当提供临床试验以外的试验药物的使用情况，如上市期间的经验。

（十二）试验药物在人体的药代动力学信息摘要，包括药代动力学（吸收和代谢，血浆蛋白结合，分布和消除）；试验药物的一个参考剂型的生物利用度（绝对、相对生物利用度）；人群亚组（如性别、年龄和脏器功能受损）；相互作用（如药物－药物相互作用和食物的作用）；其他药代动力学数据（如在临床试验期间完成的群体研究结果）。

（十三）试验药物安全性和有效性：应当提供从前期人体试验中得到的关于试验药物（包括代谢物）的安全性、药效学、有效性和剂量反应信息的摘要并讨论。如果已经完成多项临床试验，应当将多个研究和亚组人群的安全性和有效性数据汇总。可考虑将所有临床试验的药物不良反应（包括所有被研究的适应症）以表格等形式清晰概述。应当讨论适应症或者亚组之间药物不良反应类型及发生率的重要差异。

（十四）上市使用情况：应当说明试验药物已经上市或者已获批准的主要国家和地区。从上市使用中得到的重要信息（如处方、剂量、给药途径和药物不良反应）应当予以概述。应当说明试验用药品没有获得批准上市或者退出上市的主要

国家和地区。

（十五）数据概要和研究者指南：应当对非临床和临床数据进行全面分析讨论，就各种来源的有关试验药物不同方面的信息进行概述，帮助研究者预见到药物不良反应或者临床试验中的其他问题。

（十六）研究者手册应当让研究者清楚的理解临床试验可能的风险和不良反应，以及可能需要的特殊检查、观察项目和防范措施；这种理解是基于从研究者手册获得的关于试验药物的物理、化学、药学、药理、毒理和临床资料。根据前期人体应用的经验和试验药物的药理学，也应当向研究者提供可能的过量服药和药物不良反应的识别和处理措施的指导。

（十七）中药民族药研究者手册的内容参考以上要求制定。还应当注明组方理论依据、筛选信息、配伍、功能、主治、已有的人用药经验、药材基原和产地等；来源于古代经典名方的中药复方制剂，注明其出处；相关药材及处方等资料。

第八章　必备文件管理

第七十八条　临床试验必备文件是指评估临床试验实施和数据质量的文件，用于证明研究者、申办者和监查员在临床试验过程中遵守了本规范和相关药物临床试验的法律法规要求。

必备文件是申办者稽查、药品监督管理部门检查临床试验的重要内容，并作为确认临床试验实施的真实性和所收集数据完整性的依据。

第七十九条　申办者、研究者和临床试验机构应当确认均有保存临床试验必备文件的场所和条件。保存文件的设备

条件应当具备防止光线直接照射、防水、防火等条件，有利于文件的长期保存。应当制定文件管理的标准操作规程。被保存的文件需要易于识别、查找、调阅和归位。用于保存临床试验资料的介质应当确保源数据或者其核证副本在留存期内保存完整和可读取，并定期测试或者检查恢复读取的能力，免于被故意或者无意地更改或者丢失。

临床试验实施中产生的一些文件，如果未列在临床试验必备文件管理目录中，申办者、研究者及临床试验机构也可以根据必要性和关联性将其列入各自的必备文件档案中保存。

第八十条 用于申请药品注册的临床试验，必备文件应当至少保存至试验药物被批准上市后 5 年；未用于申请药品注册的临床试验，必备文件应当至少保存至临床试验终止后 5 年。

第八十一条 申办者应当确保研究者始终可以查阅和在试验过程中可以录入、更正报告给申办者的病例报告表中的数据，该数据不应该只由申办者控制。

申办者应当确保研究者能保留已递交给申办者的病例报告表数据。用作源文件的复印件应当满足核证副本的要求。

第八十二条 临床试验开始时，研究者及临床试验机构、申办者双方均应当建立必备文件的档案管理。临床试验结束时，监查员应当审核确认研究者及临床试验机构、申办者的必备文件，这些文件应当被妥善地保存在各自的临床试验档案卷宗内。

第九章 附 则

第八十三条 本规范自 2020 年 7 月 1 日起施行。

国家药监局关于发布药物临床试验必备文件保存指导原则的通告

（2020 年第 37 号）

为指导和规范药物临床试验必备文件的保存，根据《药品管理法》《疫苗管理法》《药物临床试验质量管理规范》等相关法规要求，国家药品监督管理局组织制定了《药物临床试验必备文件保存指导原则》，现予发布，自 2020 年 7 月 1 日起施行。

特此通告。

国家药监局

2020 年 6 月 3 日

药物临床试验必备文件保存指导原则

一、定义、基本要求与适用范围

药物临床试验必备文件是指评估药物临床试验实施和数据质量的文件，用于证明研究者、申办者和监查员在临床试验过程中遵守了《药物临床试验质量管理规范》和相关药物临床试验的法律法规要求。药物临床试验必备文件作为确认临床试验实施的真实性和所收集数据完整性的依据，是申办者稽查、药品监督管理部门检查临床试验的重要内容，应当符合《药物临床试验质量管理规范》中必备文件管理要求。本指导原则适用于为申请药品注册而进行药物临床试验的相关必备文件保存。

二、参考文献

ICH E6(R2) Guideline for good clinical practice

三、附表

附表1　临床试验准备阶段

	必备文件	目的	研究者/临床试验机构	申办者
	研究者手册	证明申办者已将与试验药物相关的、最新的科研结果和临床试验对人体可能的损害信息提供给了研究者	X	X
	已签字的临床试验方案（含修订版）、病例报告表样本	证明研究者和申办者同意已签字的临床试验方案（含修订版）、病例报告表样本	X	X
	提供给受试者的信息（样本） —知情同意书（包括所有适用的译文） —其他提供给受试者的任何书面资料 —受试者的招募广告（若使用）	证明知情同意 证明受试者获得内容及措辞恰当的书面信息，支持受试者对临床试验有完全知情同意的能力 证明招募受试者的方法是合适的和正当的	X	X
	临床试验的财务合同	证明研究者和临床试验机构与申办者之间的有关临床试验的财务规定，并签署合同	X	X
	受试者保险的相关文件（若有）	证明受试者发生与试验相关损害时，可获得补偿	X	X

	必备文件	目的	研究者/临床试验机构	申办者
	参与临床试验各方之间签署的研究合同（或包括经费合同），包括： —研究者和临床试验机构与申办者签署的合同 —研究者和临床试验机构与合同研究组织签署的合同 —申办者与合同研究组织签署的合同	证明签署合同	X X	X X（必要时） X
	伦理委员会对以下各项内容的书面审查、同意文件，具签名、注明日期 —试验方案及其修订版 知情同意书 其他提供给受试者的任何书面资料 受试者的招募广告（若使用） 对受试者的补偿（若有） 伦理委员会其他审查，同意的文件（如病例报告表样本）	证明临床试验经过伦理委员会的审查、同意。确认文件的版本号和日期	X	X
	伦理委员会的人员组成	证明伦理委员会的人员组成符合《药物临床试验质量管理	X	X

	必备文件	目的	研究者/临床试验机构	申办者
		规范》要求		
	药品监督管理部门对临床试验方案的许可、备案	证明在临床试验开始前，获得了药品监督管理部门的许可、备案	X	X
	研究者签名的履历和其他的资格文件 经授权参与临床试验的医生、护士、药师等研究人员签名的履历和其他资质证明	证明研究者有资质和能力完成该临床试验，和能够对受试者进行医疗监管 证明参与研究人员有资质和能力完成承担该临床试验的相关工作	X X	X X
	在试验方案中涉及的医学、实验室、专业技术操作和相关检测的参考值和参考值范围	证明各项检测的参考值和参考值范围及有效期	X	X
	医学、实验室、专业技术操作和相关检测的资质证明（资质认可证书或者资质认证证书或者已建立质量控制体系或者外部质量评价体系或者其他验证体系）	证明完成试验的医学、实验室、专业技术操作和相关检测设施和能力能够满足要求，保证检测结果的可靠性	X（必要时）	X
	试验用药品的包装盒标签样本	证明试验用药品的标签符合相关规定，向受试者恰当的说明用法		X
	试验用药品及其他试验相关材料的说明（若	证明试验用药品和其他试验相关材料均给予妥当的贮存、	X	X

	必备文件	目的	研究者/临床试验机构	申办者
	未在试验方案或研究者手册中说明）	包装、分发和处置		
	试验用药品及其他试验相关材料的运送记录	证明试验用药品及其他试验相关材料的运送日期、批编号和运送方式。可追踪试验用药品批号、运送状况和可进行问责	X	X
	试验用药品的检验报告	证明试验用药品的成分、纯度和规格		X
	盲法试验的揭盲程序	证明紧急状况时，如何识别已设盲的试验药物信息，并且不会破坏其他受试者的盲态	X	X（第三方，若适用）
	总随机表	证明受试人群的随机化方法		X（第三方，若适用）
	申办者试验前监查报告	证明申办者所考察的临床试验机构适合进行临床试验		X
	试验启动监查报告	证明所有的研究者及其团队对临床试验的流程进行了评估	X	X

附表2　临床试验进行阶段

	必备文件	目的	研究者/临床试验机构	申办者
1	更新的研究者手册	证明所获得的相关信息被及时反馈给研究者	X	X
2	对下列内容的任何更改： —试验方案及其修订版，病例报告表 —知情同意书 —其他提供给受试者的任何书面资料 —受试者招募广告（若使用）	证明临床试验期间，生效文件的修订信息	X	X
3	伦理委员会对以下各项内容的书面审查、同意文件，具签名、注明日期 —试验方案修改 —下列文件修订本 —知情同意书 —其他提供给受试者的任何书面资料 —受试者招募广告（若使用） —伦理委员会任何其他审查，同意的文件	证明临床试验修改和/修订的文件经过伦理委员会的审查、同意。确认文件的版本号和日期	X	X

	必备文件	目的	研究者/临床试验机构	申办者
	—对临床试验的跟踪审查（必要时）			
4	药品监督管理部门对试验方案修改及其他文件的许可、备案	证明符合药品监督管理部门的要求	X（必要时）	X
5	研究者更新的履历和其他的资格文件 经授权参与临床试验的医生、护士、药师等研究人员更新的履历和其他资质证明	证明研究者有资质和能力完成该临床试验，和能够对受试者进行医疗监管 证明参与研究人员有资质和能力完成承担该临床试验的相关工作	X X	X X
6	更新的医学、实验室、专业技术操作和相关检测的参考值和参考值范围	证明各项修订的检测的参考值和参考值范围及有效期	X	X
7	更新的医学、实验室、专业技术操作和相关检测的资质证明（资质认可证书或者资质认证证书或者已建立质量控制体系或者外部质量评价体系 或者其他验证体系）	证明完成试验的医学、实验室、专业技术操作和相关检测设施和能力能够满足要求，保证检测结果的可靠性	X（必要时）	X
8	试验用药品及其他试验相关材料的运送记录	证明试验用药品及其他试验相关材料的运送日期、批编号和运送方式。可追踪试验用药品批号、运送状况和可进行问责	X	X

	必备文件	目的	研究者/临床试验机构	申办者
9	新批号试验用药品的检验报告	证明试验用药品的成分、纯度和规格		X
10	监查访视报告	证明监查员的访视和监查结果		X
11	现场访视之外的相关通讯、联络记录 —往来信件 —会议记录 —电话记录	证明有关临床试验的管理、方案违背、试验实施、不良事件的报告等方面的共识或者重要问题的讨论	X	X
12	签署的知情同意书	证明每个受试者的知情同意是在参加临床试验前，按照《药物临床试验质量管理规范》和试验方案的要求获得的	X	
13	原始医疗文件	证明临床试验中采集受试者数据的真实性和完整性。包括受试者与试验相关的所有源文件、医疗记录和病史	X	
14	已签署研究者姓名、记录日期和填写完整的病例报告表	证明研究者或者研究团队的人员已确认病例报告表中填写的数值	X（复印件）	X（原件）

	必备文件	目的	研究者/临床试验机构	申办者
15	病例报告表修改记录	证明所有的CRF在首次填写记录后，进行的任何修改记录	X（复印件）	X（原件）
16	研究者向申办者报告的严重不良事件	研究者致申办者严重不良事件的报告，及其他相关问题的报告	X	X
17	申办者或者研究者向药品监督管理部门、伦理委员会提交的可疑且非预期严重不良反应及其他安全性资料	申办者或者研究者向药品监督管理部门、伦理委员会提交的可疑且非预期严重不良反应及其他安全性资料	X（必要时）	X
18	申办者向研究者通报的安全性资料	申办者向研究者通报的安全性资料	X	X
19	向伦理委员会和药品监督管理部门提交的阶段性报告	研究者向伦理委员会提交的进展报告；申办者向药品监督管理部门提交的进展报告	X	X（必要时）
20	受试者筛选表	证明进入试验前筛选程序的受试者身份	X	X（必要时）
21	受试者鉴认代码表	研究者和临床试验机构要保存所有入选试验的受试者的名单及其对应的鉴认代码表，以备研究者和临床试验机构对受试者的识别	X	

	必备文件	目的	研究者/临床试验机构	申办者
22	受试者入选表	证明临床试验的受试者是按照时间先后顺序依次入组	X	
23	试验用药品在临床试验机构的登记表	证明试验用药品是按照方案使用的	X	X
24	研究者职责分工及签名页	证明所有参加临床试验研究人员被授权的职责和签名样张，包括填写或修正病例报告表人员的签名	X	X
25	体液/组织样本的留存记录（若有）	证明重复分析时，留存样本的存放位置和标识	X	X

附表3　临床试验完成后

	必备文件	目的	研究者/临床试验机构	申办者
1	试验用药品在临床试验机构的登记表	证明试验用药品按照试验方案要求使用 证明在临床试验机构所接收的试验用药品的最终计数，包括发放给受试者的计数，从受试者回收的计数，和返还给申办者的计数	X	X
2	试验用药品销毁证明	证明未被使用的试验用药品，由申办者销毁，或临床试验机构销毁	X（若在临床试验机构销毁）	X
3	受试者鉴认代码表	记录所有入组受试者信息的编码表，以便后续随访时使用。编码表应当保密并存放至约定时间	X	
4	稽查证明（若需要）	证明进行过稽查		X
5	试验结束监查报告	证明临床试验所有的工作已完成，试验结束；临床试验必备文件保存妥当		X
6	试验分组和揭盲证明	将所有发生过的揭盲证明返还给申办者		X

7	研究者向伦理委员会提交的试验完成文件	证明试验的完成	X	
8	临床试验总结报告	证明临床试验的结果和解释	X	X

备注:“X”为保存项。

国家药品监督管理局令

第 27 号

《医疗机构制剂配制质量管理规范》(试行)于 2000 年 12 月 5 日经国家药品监督管理局局务会议通过,现予发布。本规范自发布之日起施行。

二〇〇一年三月十三日

医疗机构制剂配制质量管理规范

(试行)

第一章 总 则

第一条 根据《中华人民共和国药品管理法》的规定,参照《药品生产质量管理规范》的基本原则,制定本规范。

第二条 医疗机构制剂是指医疗机构根据本单位临床需要而常规配制、自用的固定处方制剂。

第三条 医疗机构配制制剂应取得省、自治区、直辖市药品监督管理局颁发的《医疗机构制剂许可证》。

第四条 国家药品监督管理局和省、自治区、直辖市药品监督管理局负责对医疗机构制剂进行质量监督,并发布质量

公告。

第五条本规范是医疗机构制剂配制和质量管理的基本准则,适用于制剂配制的全过程。

第二章　机构与人员

第六条　医疗机构制剂配制应在药剂部门设制剂室、药检室和质量管理组织。机构与岗位人员的职责应明确,并配备具有相应素质及相应数量的专业技术人员。

第七条　医疗机构负责人对本《规范》的实施及制剂质量负责。

第八条　制剂室和药检室的负责人应具有大专以上药学或相关专业学历,具有相应管理的实践经验,有对工作中出现的问题作出正确判断和处理的能力。

制剂室和药检室的负责人不得互相兼任。

第九条　从事制剂配制操作及药检人员,应经专业技术培训,具有基础理论知识和实际操作技能。

凡有特殊要求的制剂配制操作和药检人员还应经相应的专业技术培训。

第十条　凡从事制剂配制工作的所有人员均应熟悉本规范,并应通过本规范的培训与考核。

第三章　房屋与设施

第十一条　为保证制剂质量,制剂室要远离各种污染源。周围的地面、路面、植被等不应对制剂配制过程造成污染。

第十二条　制剂室应有防止污染、昆虫和其它动物进入的有效设施。

第十三条 制剂室的房屋和面积必须与所配制的制剂剂型和规模相适应。应设工作人员更衣室。

第十四条 各工作间应按制剂工序和空气洁净度级别要求合理布局。一般区和洁净区分开;配制、分装与贴签、包装分开;内服制剂与外用制剂分开;无菌制剂与其它制剂分开。

第十五条 各种制剂应根据剂型的需要,工序合理衔接,设置不同的操作间,按工序划分操作岗位。

第十六条 制剂室应具有与所配制剂相适应的物料、成品等库房,并有通风、防潮等设施。

第十七条 中药材的前处理、提取、浓缩等必须与其后续工序严格分开,并应有有效的除尘、排风设施。

第十八条 制剂室在设计和施工时,应考虑使用时便于进行清洁工作。洁净室的内表面应平整光滑,无裂缝、接口严密,无颗粒物脱落并能耐受清洗和消毒。墙壁与地面等交界处宜成弧形或采取其它措施,以减少积尘和便于清洁。

第十九条 洁净室内各种管道、灯具、风口以及其它公用设施在设计和安装时应避免出现不易清洁的部位。

第二十条 根据制剂工艺要求,划分空气洁净度级别(见附件表 I、表 II)。洁净室(区)内空气的微生物数和尘粒数应符合规定,应定期检测并记录。

第二十一条 洁净室(区)应有足够照度,主要工作间的照度宜为 300 勒克斯。

第二十二条 洁净室的窗户、技术夹层及进入室内的管道、风口、灯具与墙壁或顶棚的连接部位均应密封。

第二十三条 洁净室(区)应维持一定的正压,并送入一定比例的新风。

第二十四条 洁净室(区)内安装的水池、地漏的位置应适宜,不得对制剂造成污染。100 级洁净区内不得设地漏。

第二十五条 实验动物房应远离制剂室。

第四章 设 备

第二十六条 设备的选型、安装应符合制剂配制要求,易于清洗、消毒或灭菌,便于操作、维修和保养,并能防止差错和减少污染。

第二十七条 纯化水、注射用水的制备、储存和分配应能防止微生物的滋生和污染。储罐和输送管道所用材料应无毒、耐腐蚀,管道的设计和安装应避免死角、盲管。

第二十八条 与药品直接接触的设备表面应光洁、平整、易清洗或消毒、耐腐蚀;不与药品发生化学变化和吸附药品。设备所用的润滑剂、冷却剂等不得对药品和容器造成污染。

第二十九条 制剂配制和检验应有与所配制制剂品种相适应的设备、设施与仪器。

第三十条 用于制剂配制和检验的仪器、仪表、量具、衡器等其适用范围和精密度应符合制剂配制和检验的要求,应定期校验,并有合格标志。校验记录应至少保存一年。

第三十一条 建立设备管理的各项规章制度,制定标准操作规程。设备应由专人管理,定期维修、保养,并作好记录。

第五章 物 料

第三十二条 制剂配制所用物料的购入、储存、发放与使用等应制定管理制度。

第三十三条 制剂配制所用的物料应符合药用要求,不

得对制剂质量产生不良影响。

第三十四条 制剂配制所用的中药材应按质量标准购入,合理储存与保管。

第三十五条 各种物料要严格管理。合格物料、待验物料及不合格物料应分别存放,并有易于识别的明显标志。不合格的物料,应及时处理。

第三十六条 各种物料应按其性能与用途合理存放。对温度、湿度等有特殊要求的物料,应按规定条件储存。挥发性物料的存放,应注意避免污染其它物料。各种物料不得露天存放。

第三十七条 物料应按规定的使用期限储存,储存期内如有特殊情况应及时检验。

第三十八条 制剂的标签、使用说明书必须与药品监督管理部门批准的内容、式样、文字相一致,不得随意更改;应专柜存放,专人保管,不得流失。

第六章 卫 生

第三十九条 制剂室应有防止污染的卫生措施和卫生管理制度,并由专人负责。

第四十条 配制间不得存放与配制无关的物品。配制中的废弃物应及时处理。

第四十一条 更衣室、浴室及厕所的设置不得对洁净室(区)产生不良影响。

第四十二条 配制间和制剂设备、容器等应有清洁规程,内容包括:清洁方法、程序、间隔时间、使用清洁剂或消毒剂、清洁工具的清洁方法和存放地点等。

第四十三条 洁净室(区)应定期消毒。使用的消毒剂不得对设备、物料和成品产生污染。消毒剂品种应定期更换,防止产生耐药菌株。

第四十四条 工作服的选材、式样及穿戴方式应与配制操作和洁净度级别要求相适应。

洁净室工作服的质地应光滑、不产生静电、不脱落纤维和颗粒性物质。无菌工作服必须包盖全部头发、胡须及脚部,并能阻留人体脱落物并不得混穿。

不同洁净度级别房间使用的工作服应分别定期清洗、整理,必要时应消毒或灭菌。洗涤时不应带入附加的颗粒物质。

第四十五条 洁净室(区)仅限于在该室的配制人员和经批准的人员进入。

第四十六条 进入洁净室(区)的人员不得化妆和佩带饰物,不得裸手直接接触药品。

第四十七条 配制人员应有健康档案,并每年至少体检一次。传染病、皮肤病患者和体表有伤口者不得从事制剂配制工作。

第七章 文 件

第四十八条 制剂室应有下列文件:

(一)《医疗机构制剂许可证》及申报文件、验收、整改记录;

(二)制剂品种申报及批准文件;

(三)制剂室年检、抽验及监督检查文件及记录。

第四十九条 医疗机构制剂室应有配制管理、质量管理的各项制度和记录。

（一）制剂室操作间、设施和设备的使用、维护、保养等制度和记录；

（二）物料的验收、配制操作、检验、发放、成品分发和使用部门及患者的反馈、投诉等制度和记录；

（三）配制返工、不合格品管理、物料退库、报损、特殊情况处理等制度和记录；

（四）留样观察制度和记录；

（五）制剂室内外环境、设备、人员等卫生管理制度和记录；

（六）本规范和专业技术培训的制度和记录。

第五十条 制剂配制管理文件主要有：

（一）配制规程和标准操作规程

配制规程包括：制剂名称、剂型、处方、配制工艺的操作要求，原料、中间产品、成品的质量标准和技术参数及储存注意事项，成品容器、包装材料的要求等。

标准操作规程：配制过程中涉及的单元操作（如加热、搅拌、振摇、混合等）具体规定和应达到的要求。

（二）配制记录

配制记录（制剂单）应包括：编号、制剂名称、配制日期、制剂批号、有关设备名称与操作记录、原料用量、成品和半成品数量、配制过程的控制记录及特殊情况处理记录和各工序的操作者、复核者、清场者的签名等。

第五十一条 配制制剂的质量管理文件主要有：

（一）物料、半成品、成品的质量标准和检验操作规程；

（二）制剂质量稳定性考察记录；

（三）检验记录。

第五十二条 制剂配制管理文件和质量管理文件的要求：

（一）制订文件应符合《药品管理法》和相关法律、法规、规章的要求；

（二）应建立文件的管理制度。使用的文件应为批准的现行文本，已撤销和过时的文件除留档备查外，不得在工作现场出现。

（三）文件的制订、审查和批准的责任应明确，并有责任人签名；

（四）有关配制记录和质量检验记录应完整归档，至少保存2年备查。

第八章 配制管理

第五十三条 配制规程和标准操作规程不得任意修改。如需修改时必须按制定时的程序办理修订、审批手续。

第五十四条 在同一配制周期中制备出来的一定数量常规配制的制剂为一批，一批制剂在规定限度内具有同一性质和质量。每批制剂均应编制制剂批号。

第五十五条 每批制剂均应按投入和产出的物料平衡进行检查，如有显著差异，必须查明原因，在得出合理解释，确认无潜在质量事故后，方可按正常程序处理。

第五十六条 为防止制剂被污染和混淆，配制操作应采取下述措施：

（一）每次配制后应清场，并填写清场记录。每次配制前应确认无上次遗留物；

（二）不同制剂（包括同一制剂的不同规格）的配制操作

不得在同一操作间同时进行。

如确实无法避免时，必须在不同的操作台配制，并应采取防止污染和混淆的措施；

（三）在配制过程中应防止称量、过筛、粉碎等可能造成粉末飞散而引起的交叉污染；

（四）在配制过程中使用的容器须有标明物料名称、批号、状态及数量等的标志。

第五十七条 根据制剂配制规程选用工艺用水。工艺用水应符合质量标准并定期检验。根据验证结果，规定检验周期。

第五十八条 每批制剂均应有一份能反映配制各个环节的完整记录。操作人员应及时填写记录，填写字迹清晰、内容真实、数据完整，并由操作人、复核人及清场人签字。记录应保持整洁，不得撕毁和任意涂改。需要更改时，更改人应在更改处签字，并需使被更改部分可以辨认。

第五十九条 新制剂的配制工艺及主要设备应按验证方案进行验证。当影响制剂质量的主要因素，如配制工艺或质量控制方法、主要原辅料、主要配制设备等发生改变时，以及配制一定周期后，应进行再验证。所有验证记录应归档保存。

第九章 质量管理与自检

第六十条 质量管理组织负责制剂配制全过程的质量管理。其主要职责：

（一）制定质量管理组织任务、职责；

（二）决定物料和中间品能否使用；

（三）研究处理制剂重大质量问题；

（四）制剂经检验合格后，由质量管理组织负责人审查配制全过程记录并决定是否发放使用；

（五）审核不合格品的处理程序及监督实施。

第六十一条 药检室负责制剂配制全过程的检验。其主要职责：

（一）制定和修订物料、中间品和成品的内控标准和检验操作规程，制定取样和留样制度；

（二）制定检验用设备、仪器、试剂、试液、标准品（或参考品）、滴定液与培养基及实验动物等管理办法；

（三）对物料、中间品和成品进行取样、检验、留样，并出具检验报告；

（四）监测洁净室（区）的微生物数和尘粒数；

（五）评价原料、中间品及成品的质量稳定性，为确定物料储存期和制剂有效期提供数据；

（六）制定药检室人员的职责。

第六十二条 医疗机构制剂质量管理组织应定期组织自检。自检应按预定的程序，按规定内容进行检查，以证实与本规范的一致性。

自检应有记录并写出自检报告，包括评价及改进措施等。

第十章 使用管理

第六十三条 医疗机构制剂应按药品监督管理部门制定的原则并结合剂型特点、原料药的稳定性和制剂稳定性试验结果规定使用期限。

第六十四条 制剂配发必须有完整的记录或凭据。内容包括：领用部门、制剂名称、批号、规格、数量等。制剂在使用

过程中出现质量问题时，制剂质量管理组织应及时进行处理，出现质量问题的制剂应立即收回，并填写收回记录。收回记录应包括：制剂名称、批号、规格、数量、收回部门、收回原因、处理意见及日期等。

第六十五条 制剂使用过程中发现的不良反应，应按《药品不良反应监测管理办法》的规定予以记录，填表上报。保留病历和有关检验、检查报告单等原始记录至少一年备查。

第十一章 附 则

第六十六条 本规范所使用的术语：

标准操作规程：经批准用以指示操作的通用性文件或管理办法。

配制规程：为各个制剂制定，为配制该制剂的标准操作，包括投料、配制工艺、成品包装等内容。

物料：原料、辅料、包装材料等。

验证：证明任何程序、配制过程、设备、物料、活动或系统确实能达到预期结果的有文件证明的一系列行动。

洁净室（区）：需要对尘粒及微生物数量进行控制的房间（区域）。其建筑结构、装备及其使用均具有减少该区域内污染源的介入、产生和滞留的功能。

一般区：是指洁净区之外，未规定有空气洁净度级别要求的区域，应符合卫生要求。

工艺用水：制剂配制工艺中使用的水，包括：饮用水、纯化水、注射用水。

纯化水：为蒸馏法、离子交换法、反渗透法或其它适宜的方法制得供药用的水，不含任何附加剂。

质量管理组织：是指医疗机构为加强制剂质量管理而由药剂部门及制剂室、药检室负责人组成的小组。

第六十七条 本规范由国家药品监督管理局负责解释。

第六十八条 本规范自发布之日起施行。

《医疗机构制剂配制监督管理办法》(试行)

(局令第 18 号)

《医疗机构制剂配制监督管理办法》(试行)于 2005 年 3 月 22 日经国家食品药品监督管理局局务会审议通过,现予公布,自 2005 年 6 月 1 日起施行。

国家食品药品监督管理局令

第 18 号

二〇〇五年四月十四日

医疗机构制剂配制监督管理办法(试行)

第一章 总 则

第一条 为加强医疗机构制剂配制的监督管理,根据《中华人民共和国药品管理法》(以下简称《药品管理法》)、《中华人民共和国药品管理法实施条例》(以下简称《药品管理法实施条例》)的规定,制定本办法。

第二条 医疗机构制剂的配制及其监督管理适用本

办法。

第三条 医疗机构制剂配制监督管理是指(食品)药品监督管理部门依法对医疗机构制剂配制条件和配制过程等进行审查、许可、检查的监督管理活动。

第四条 国家食品药品监督管理局负责全国医疗机构制剂配制的监督管理工作。

省、自治区、直辖市(食品)药品监督管理部门负责本辖区医疗机构制剂配制的监督管理工作。

第五条 医疗机构配制制剂应当遵守《医疗机构制剂配制质量管理规范》。

第二章 医疗机构设立制剂室的许可

第六条 医疗机构配制制剂,必须具有能够保证制剂质量的人员、设施、检验仪器、卫生条件和管理制度。

第七条 医疗机构设立制剂室,应当向所在地省、自治区、直辖市(食品)药品监督管理部门提交以下材料:

(一)《医疗机构制剂许可证申请表》(见附件1);

(二)实施《医疗机构制剂配制质量管理规范》自查报告;

(三)医疗机构的基本情况及《医疗机构执业许可证》副本复印件;

(四)所在地省、自治区、直辖市卫生行政部门的审核同意意见;

(五)拟办制剂室的基本情况,包括制剂室的投资规模、占地面积、周围环境、基础设施等条件说明,并提供医疗机构总平面布局图、制剂室总平面布局图(标明空气洁净度等级);

制剂室负责人、药检室负责人、制剂质量管理组织负责人简历(包括姓名、年龄、性别、学历、所学专业、职务、职称、原从事药学工作年限等)及专业技术人员占制剂室工作人员的比例;

制剂室负责人、药检室负责人、制剂质量管理组织负责人应当为本单位在职专业人员,且制剂室负责人和药检室负责人不得互相兼任;

(六)拟配制剂型、配制能力、品种、规格;

(七)配制剂型的工艺流程图、质量标准(或草案);

(八)主要配制设备、检测仪器目录;

(九)制剂配制管理、质量管理文件目录。

第八条 申请人应当对其申请材料的真实性负责。

第九条 省、自治区、直辖市(食品)药品监督管理部门收到申请后,应当根据下列情况分别作出处理:

(一)申请事项依法不属于本部门职权范围的,应当即时作出不予受理的决定,并告知申请人向有关行政机关申请;

(二)申请材料存在可以当场更正的错误的,应当允许申请人当场更正;

(三)申请材料不齐全或者不符合形式审查要求的,应当当场或者在5个工作日内发给申请人《补正材料通知书》,一次性告知申请人需要补正的全部内容,逾期不告知的,自收到申请材料之日起即为受理;

(四)申请材料齐全、符合形式审查要求,或者申请人按照要求提交全部补正材料的,予以受理。

省、自治区、直辖市(食品)药品监督管理部门受理或者不受理《医疗机构制剂许可证》申请的,应当出具加盖本部门

受理专用印章并注明日期的《受理通知书》或者《不予受理通知书》。

第十条 省、自治区、直辖市(食品)药品监督管理部门应当自收到申请之日起30个工作日内,按照国家食品药品监督管理局制定的《医疗机构制剂许可证验收标准》组织验收。验收合格的,予以批准,并自批准决定作出之日起10个工作日内向申请人核发《医疗机构制剂许可证》;验收不合格的,作出不予批准的决定,书面通知申请人并说明理由,同时告知申请人享有依法申请行政复议或者提起行政诉讼的权利。

省、自治区、直辖市(食品)药品监督管理部门验收合格后,应当自颁发《医疗机构制剂许可证》之日起20个工作日内,将有关情况报国家食品药品监督管理局备案。

第十一条 省、自治区、直辖市(食品)药品监督管理部门应当在办公场所公示申请《医疗机构制剂许可证》所需的事项、依据、条件、期限、需要提交的全部材料的目录和申请书示范文本等。

省、自治区、直辖市(食品)药品监督管理部门颁发《医疗机构制剂许可证》的有关决定,应当予以公开,公众有权查阅。

第十二条 省、自治区、直辖市(食品)药品监督管理部门在对医疗机构制剂室开办申请进行审查时,应当公示审批过程和审批结果。申请人和利害关系人可以对直接关系其重大利益的事项提交书面意见进行陈述和申辩。

第十三条 医疗机构设立制剂室的申请,直接涉及申请人与他人之间重大利益关系的,省、自治区、直辖市(食品)药品监督管理部门应当告知申请人、利害关系人享有申请听证的权利。

在核发《医疗机构制剂许可证》的过程中，省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门认为涉及公共利益的重大许可事项，应当向社会公告，并举行听证。

第十四条 医疗机构不得与其他单位共用配制场所、配制设备及检验设施等。

第三章 《医疗机构制剂许可证》的管理

第十五条 《医疗机构制剂许可证》分正本和副本。正、副本具有同等法律效力，有效期为5年。

《医疗机构制剂许可证》格式由国家食品药品监督管理局统一规定。

第十六条 《医疗机构制剂许可证》是医疗机构配制制剂的法定凭证，应当载明证号、医疗机构名称、医疗机构类别、法定代表人、制剂室负责人、配制范围、注册地址、配制地址、发证机关、发证日期、有效期限等项目。其中由（食品）药品监督管理部门核准的许可事项为：制剂室负责人、配制地址、配制范围、有效期限。证号和配制范围按国家食品药品监督管理局规定的编号方法和制剂类别填写（见附件2、3）。

第十七条 《医疗机构制剂许可证》变更分为许可事项变更和登记事项变更。

许可事项变更是指制剂室负责人、配制地址、配制范围的变更。

登记事项变更是指医疗机构名称、医疗机构类别、法定代表人、注册地址等事项的变更。

第十八条 医疗机构变更《医疗机构制剂许可证》许可事项的，在许可事项发生变更前30日，向原审核、批准机关申

请变更登记。原发证机关应当自收到变更申请之日起15个工作日内作出准予变更或者不予变更的决定。

医疗机构增加配制范围或者改变配制地址的，应当按本办法第七条的规定提交材料，经省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门验收合格后，依照前款办理《医疗机构制剂许可证》变更登记。

第十九条 医疗机构变更登记事项的，应当在有关部门核准变更后30日内，向原发证机关申请《医疗机构制剂许可证》变更登记，原发证机关应当在收到变更申请之日起15个工作日内办理变更手续。

第二十条 《医疗机构制剂许可证》变更后，原发证机关应当在《医疗机构制剂许可证》副本上记录变更的内容和时间，并按变更后的内容重新核发《医疗机构制剂许可证》正本，收回原《医疗机构制剂许可证》正本。

第二十一条 《医疗机构制剂许可证》有效期届满需要继续配制制剂的，医疗机构应当在有效期届满前6个月，向原发证机关申请换发《医疗机构制剂许可证》。

原发证机关结合医疗机构遵守法律法规、《医疗机构制剂配制质量管理规范》和质量体系运行情况，按照本办法关于设立医疗机构制剂室的条件和程序进行审查，在《医疗机构制剂许可证》有效期届满前作出是否准予换证的决定。符合规定准予换证的，收回原证，换发新证；不符合规定的，作出不予换证的书面决定，并说明理由，同时告知申请人享有依法申请行政复议或者提起行政诉讼的权利；逾期未作出决定的，视为同意换证，并办理相应手续。

第二十二条 医疗机构终止配制制剂或者关闭的，由原

发证机关缴销《医疗机构制剂许可证》,同时报国家食品药品监督管理局备案。

第二十三条 遗失《医疗机构制剂许可证》的,持证单位应当在原发证机关指定的媒体上登载遗失声明并同时向原发证机关申请补发。遗失声明登载满 1 个月后原发证机关在 10 个工作日内补发《医疗机构制剂许可证》。

第二十四条 医疗机构制剂室的药检室负责人及质量管理组织负责人发生变更的,应当在变更之日起 30 日内将变更人员简历及学历证明等有关情况报所在地省、自治区、直辖市(食品)药品监督管理部门备案。

第二十五条 医疗机构制剂室的关键配制设施等条件发生变化的,应当自发生变化之日起 30 日内报所在地省、自治区、直辖市(食品)药品监督管理部门备案,省、自治区、直辖市(食品)药品监督管理部门根据需要进行检查。

第二十六条 省、自治区、直辖市(食品)药品监督管理部门应当将上年度《医疗机构制剂许可证》核发、变更、换发、缴销、补办等办理情况,在每年 3 月底前汇总报国家食品药品监督管理局。

第二十七条 任何单位和个人不得伪造、变造、买卖、出租、出借《医疗机构制剂许可证》。

第四章 “医院”类别医疗机构中药制剂委托配制的管理

第二十八条 经省、自治区、直辖市(食品)药品监督管理部门批准,具有《医疗机构制剂许可证》且取得制剂批准文号,并属于“医院”类别的医疗机构的中药制剂,可以委托本

省、自治区、直辖市内取得《医疗机构制剂许可证》的医疗机构或者取得《药品生产质量管理规范》认证证书的药品生产企业配制制剂。委托配制的制剂剂型应当与受托方持有的《医疗机构制剂许可证》或者《药品生产质量管理规范》认证证书所载明的范围一致。

未取得《医疗机构制剂许可证》的“医院”类别的医疗机构,在申请中药制剂批准文号时申请委托配制的,应当按照《医疗机构制剂注册管理办法》的相关规定办理。

第二十九条 委托方按照本办法第三十三条的规定向所在地省、自治区、直辖市(食品)药品监督管理部门提交中药制剂委托配制的申请材料;省、自治区、直辖市(食品)药品监督管理部门参照本办法第九条的规定进行受理。

第三十条 省、自治区、直辖市(食品)药品监督管理部门应当自申请受理之日起 20 个工作日内,按照本章规定的条件对申请进行审查,并作出决定。

经审查符合规定的,予以批准,并自书面批准决定作出之日起 10 个工作日内向委托方发放《医疗机构中药制剂委托配制批件》;不符合规定的,书面通知委托方并说明理由,同时告知其享有依法申请行政复议或者提起行政诉讼的权利。

第三十一条 《医疗机构中药制剂委托配制批件》有效期不得超过该制剂批准证明文件载明的有效期限。在《医疗机构中药制剂委托配制批件》有效期内,委托方不得再行委托其他单位配制该制剂。

第三十二条 《医疗机构中药制剂委托配制批件》有效期届满,需要继续委托配制的,委托方应当在有效期届满 30 日前办理委托配制的续展手续。

委托配制合同终止的,《医疗机构中药制剂委托配制批件》自动废止。

第三十三条 申请制剂委托配制应当提供以下资料:

(一)《医疗机构中药制剂委托配制申请表》(见附件4);

(二)委托方的《医疗机构制剂许可证》、制剂批准证明文件复印件;

(三)受托方的《药品生产许可证》、《药品生产质量管理规范》认证证书或者《医疗机构制剂许可证》复印件;

(四)委托配制的制剂质量标准、配制工艺;

(五)委托配制的制剂原最小包装、标签和使用说明书实样;

(六)委托配制的制剂拟采用的包装、标签和说明书式样及色标;

(七)委托配制合同;

(八)受托方所在地设区的市级(食品)药品监督管理机构组织对受托方技术人员,厂房(制剂室)、设施、设备等生产条件和能力,以及质检机构、检测设备等质量保证体系考核的意见。

委托配制申请续展应当提供以下资料:

(一)委托方的《医疗机构制剂许可证》、制剂批准证明文件复印件;

(二)受托方的《药品生产许可证》、《药品生产质量管理规范》认证证书或者《医疗机构制剂许可证》复印件;

(三)前次批准的《医疗机构中药制剂委托配制批件》;

(四)前次委托配制期间,配制及制剂质量情况的总结;

(五)与前次《医疗机构中药制剂委托配制批件》发生变

化的证明文件。

第三十四条 委托配制制剂的质量标准应当执行原批准的质量标准，其处方、工艺、包装规格、标签及使用说明书等应当与原批准的内容相同。在委托配制的制剂包装、标签和说明书上，应当标明委托单位和受托单位名称、受托单位生产地址。

委托单位取得《医疗机构中药制剂委托配制批件》后，应当向所在地的设区的市级以上药品检验所报送委托配制的前三批制剂，经检验合格后方可投入使用。

第三十五条 委托方对委托配制制剂的质量负责；受托方应当具备与配制该制剂相适应的配制与质量保证条件，按《药品生产质量管理规范》或者《医疗机构制剂配制质量管理规范》进行配制，向委托方出具批检验报告书，并按规定保存所有受托配制的文件和记录。

第三十六条 省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门对制剂委托配制申请进行审查时，应当参照执行本办法第十一条至第十三条的有关规定。

第三十七条 省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门应当将制剂委托配制的批准情况报国家食品药品监督管理局。

第五章 监督检查

第三十八条 本办法规定的监督检查的主要内容是医疗机构执行《医疗机构制剂配制质量管理规范》的情况、《医疗机构制剂许可证》换发的现场检查以及日常的监督检查。

第三十九条 省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理

部门负责本辖区内医疗机构制剂配制的监督检查工作，应当建立实施监督检查的运行机制和管理制度，确定设区的市级（食品）药品监督管理机构和县级（食品）药品监督管理机构的监督检查职责。

国家食品药品监督管理局可以根据需要组织对医疗机构制剂配制进行监督检查，同时对省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门的监督检查工作情况进行监督和抽查。

第四十条 各级（食品）药品监督管理部门组织监督检查时，应当制订检查方案，明确检查标准，如实记录现场检查情况，提出整改内容及整改期限，检查结果以书面形式告知被检查单位，并实施追踪检查。

第四十一条 监督检查时，医疗机构应当提供有关情况和材料：

（一）实施《医疗机构制剂配制质量管理规范》自查情况；

（二）《医疗机构执业许可证》、《医疗机构制剂许可证》；

（三）药检室和制剂质量管理组织负责人以及主要配制条件、配制设备的变更情况；

（四）制剂室接受监督检查及整改落实情况；

（五）不合格制剂被质量公报通告后的整改情况；

（六）需要审查的其他材料。

第四十二条 监督检查完成后，（食品）药品监督管理部门在《医疗机构制剂许可证》副本上载明检查情况，并记载以下内容：

（一）检查结论；

（二）配制的制剂是否发生重大质量事故，是否有不合格制剂受到药品质量公报通告；

（三）制剂室是否有违法配制行为及查处情况；

（四）制剂室当年是否无配制制剂行为。

第四十三条 医疗机构制剂配制发生重大质量事故，必须立即报所在地省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门和有关部门，省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理局部门应当在24小时内报国家食品药品监督管理局。

第四十四条 （食品）药品监督管理部门实施监督检查，不得妨碍医疗机构的正常配制活动，不得索取或者收受医疗机构的财物，不得谋取其他利益。

第四十五条 任何单位和个人发现医疗机构进行违法配制的活动，有权向（食品）药品监督管理部门举报，接受举报的（食品）药品监督管理部门应当及时核实、处理。

第四十六条 有《中华人民共和国行政许可法》（以下简称《行政许可法》）第七十条情形之一的，原发证机关应当依法注销《医疗机构制剂许可证》。

省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门注销《医疗机构制剂许可证》的，应当自注销之日起5个工作日内通知有关部门，并报国家食品药品监督管理局备案。

第六章 法律责任

第四十七条 有《行政许可法》第六十九条规定情形的，国家食品药品监督管理局或者省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门根据利害关系人的请求或者依据职权，可以撤销《医疗机构制剂许可证》。

第四十八条 申请人隐瞒有关情况或者提供虚假材料申请《医疗机构制剂许可证》的，省、自治区、直辖市（食品）药品

监督管理部门不予受理或者不予批准，并给予警告，申请人在1年内不得再申请。

申请人提供虚假材料取得《医疗机构制剂许可证》的，省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门应当吊销其《医疗机构制剂许可证》，并处1万元以上3万元以下的罚款，申请人在5年内不得再申请。

第四十九条 未取得《医疗机构制剂许可证》配制制剂的，按《药品管理法》第七十三条的规定给予处罚。

第五十条（食品）药品监督管理部门对不符合法定条件的单位发给《医疗机构制剂许可证》的，按《药品管理法》第九十四条规定给予处罚。

第五十一条 未经批准擅自委托或者接受委托配制制剂的，对委托方和受托方均依照《药品管理法》第七十四条的规定给予处罚。

第五十二条 医疗机构违反本办法第十九条、第二十四条规定的，由所在地省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门责令改正。

医疗机构违反本办法第二十五条规定的，由所在地省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门给予警告，责令限期改正；逾期不改正的，可以处5000元以上1万元以下的罚款。

第五十三条 在实施本办法规定的行政许可中违反相关法律、法规的，按有关法律、法规处理。

第七章 附 则

第五十四条 本办法由国家食品药品监督管理局负责解释。

第五十五条 本办法自2005年6月1日起施行。

附件：1. 医疗机构制剂许可证申请表

2.《医疗机构制剂许可证》编号方法及代码

3.《医疗机构制剂许可证》中配制范围分类及填写规则

4. 医疗机构中药制剂委托配制申请表

《医疗机构制剂注册管理办法》（试行）

（国家食品药品监督管理局令第 20 号）

《医疗机构制剂注册管理办法》（试行）于 2005 年 3 月 22 日经国家食品药品监督管理局局务会审议通过，现予公布，自 2005 年 8 月 1 日起施行。

二〇〇五年六月二十二日

医疗机构制剂注册管理办法（试行）

第一章　总　则

第一条　为加强医疗机构制剂的管理，规范医疗机构制剂的申报与审批，根据《中华人民共和国药品管理法》（以下简称《药品管理法》）及《中华人民共和国药品管理法实施条例》（以下简称《药品管理法实施条例》），制定本办法。

第二条　在中华人民共和国境内申请医疗机构制剂的配制、调剂使用，以及进行相关的审批、检验和监督管理，适用本办法。

第三条　医疗机构制剂，是指医疗机构根据本单位临床

需要经批准而配制、自用的固定处方制剂。

医疗机构配制的制剂，应当是市场上没有供应的品种。

第四条 国家食品药品监督管理局负责全国医疗机构制剂的监督管理工作。

省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门负责本辖区医疗机构制剂的审批和监督管理工作。

第五条 医疗机构制剂的申请人，应当是持有《医疗机构执业许可证》并取得《医疗机构制剂许可证》的医疗机构。

未取得《医疗机构制剂许可证》或者《医疗机构制剂许可证》无相应制剂剂型的“医院”类别的医疗机构可以申请医疗机构中药制剂，但是必须同时提出委托配制制剂的申请。接受委托配制的单位应当是取得《医疗机构制剂许可证》的医疗机构或者取得《药品生产质量管理规范》认证证书的药品生产企业。委托配制的制剂剂型应当与受托方持有的《医疗机构制剂许可证》或者《药品生产质量管理规范》认证证书所载明的范围一致。

第六条 医疗机构制剂只能在本医疗机构内凭执业医师或者执业助理医师的处方使用，并与《医疗机构执业许可证》所载明的诊疗范围一致。

第二章 申报与审批

第七条 申请医疗机构制剂，应当进行相应的临床前研究，包括处方筛选、配制工艺、质量指标、药理、毒理学研究等。

第八条 申请医疗机构制剂注册所报送的资料应当真实、完整、规范。

第九条 申请制剂所用的化学原料药及实施批准文号管

理的中药材、中药饮片必须具有药品批准文号，并符合法定的药品标准。

第十条 申请人应当对其申请注册的制剂或者使用的处方、工艺、用途等，提供申请人或者他人在中国的专利及其权属状态说明；他人在中国存在专利的，申请人应当提交对他人的专利不构成侵权的声明。

第十一条 医疗机构制剂的名称，应当按照国家食品药品监督管理局颁布的药品命名原则命名，不得使用商品名称。

第十二条 医疗机构配制制剂使用的辅料和直接接触制剂的包装材料、容器等，应当符合国家食品药品监督管理局有关辅料、直接接触药品的包装材料和容器的管理规定。

第十三条 医疗机构制剂的说明书和包装标签由省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门根据申请人申报的资料，在批准制剂申请时一并予以核准。

医疗机构制剂的说明书和包装标签应当按照国家食品药品监督管理局有关药品说明书和包装标签的管理规定印制，其文字、图案不得超出核准的内容，并需标注“本制剂仅限本医疗机构使用”字样。

第十四条 有下列情形之一的，不得作为医疗机构制剂申报：

（一）市场上已有供应的品种；

（二）含有未经国家食品药品监督管理局批准的活性成份的品种；

（三）除变态反应原外的生物制品；

（四）中药注射剂；

（五）中药、化学药组成的复方制剂；

（六）麻醉药品、精神药品、医疗用毒性药品、放射性药品；

（七）其他不符合国家有关规定的制剂。

第十五条 申请配制医疗机构制剂，申请人应当填写《医疗机构制剂注册申请表》，向所在地省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门或者其委托的设区的市级（食品）药品监督管理机构提出申请，报送有关资料和制剂实样。

第十六条 收到申请的省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门或者其委托的设区的市级（食品）药品监督管理机构对申报资料进行形式审查，符合要求的予以受理；不符合要求的，应当自收到申请材料之日起5日内书面通知申请人并说明理由，逾期未通知的自收到材料之日起即为受理。

第十七条 省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门或者其委托的设区的市级（食品）药品监督管理机构应当在申请受理后10日内组织现场考察，抽取连续3批检验用样品，通知指定的药品检验所进行样品检验和质量标准技术复核。受委托的设区的市级（食品）药品监督管理机构应当在完成上述工作后将审查意见、考察报告及申报资料报送省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门，并通知申请人。

第十八条 接到检验通知的药品检验所应当在40日内完成样品检验和质量标准技术复核，出具检验报告书及标准复核意见，报送省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门并抄送通知其检验的（食品）药品监督管理机构和申请人。

第十九条 省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门应当在收到全部资料后40日内组织完成技术审评，符合规定的，发给《医疗机构制剂临床研究批件》。

申请配制的化学制剂已有同品种获得制剂批准文号的，可以免于进行临床研究。

第二十条 临床研究用的制剂，应当按照《医疗机构制剂配制质量管理规范》或者《药品生产质量管理规范》的要求配制，配制的制剂应当符合经省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门审定的质量标准。

第二十一条 医疗机构制剂的临床研究，应当在获得《医疗机构制剂临床研究批件》后，取得受试者知情同意书以及伦理委员会的同意，按照《药物临床试验质量管理规范》的要求实施。

第二十二条 医疗机构制剂的临床研究，应当在本医疗机构按照临床研究方案进行，受试例数不得少于60例。

第二十三条 完成临床研究后，申请人向所在地省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门或者其委托的设区的市级（食品）药品监督管理机构报送临床研究总结资料。

第二十四条 省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门收到全部申报资料后40日内组织完成技术审评，做出是否准予许可的决定。符合规定的，应当自做出准予许可决定之日起10日内向申请人核发《医疗机构制剂注册批件》及制剂批准文号，同时报国家食品药品监督管理局备案；不符合规定的，应当书面通知申请人并说明理由，同时告知申请人享有依法申请行政复议或者提起行政诉讼的权利。

第二十五条 医疗机构制剂批准文号的格式为：

X药制字H(Z)+4位年号+4位流水号。

X－省、自治区、直辖市简称，H－化学制剂，Z－中药制剂。

第三章　调剂使用

第二十六条　医疗机构制剂一般不得调剂使用。发生灾情、疫情、突发事件或者临床急需而市场没有供应时，需要调剂使用的，属省级辖区内医疗机构制剂调剂的，必须经所在地省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门批准；属国家食品药品监督管理局规定的特殊制剂以及省、自治区、直辖市之间医疗机构制剂调剂的，必须经国家食品药品监督管理局批准。

第二十七条　省级辖区内申请医疗机构制剂调剂使用的，应当由使用单位向所在地省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门提出申请，说明使用理由、期限、数量和范围，并报送有关资料。

省、自治区、直辖市之间医疗机构制剂的调剂使用以及国家食品药品监督管理局规定的特殊制剂的调剂使用，应当由取得制剂批准文号的医疗机构向所在地省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门提出申请，说明使用理由、期限、数量和范围，经所在地省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门审查同意后，由使用单位将审查意见和相关资料一并报送使用单位所在地省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门审核同意后，报国家食品药品监督管理局审批。

第二十八条　取得制剂批准文号的医疗机构应当对调剂使用的医疗机构制剂的质量负责。接受调剂的医疗机构应当严格按照制剂的说明书使用制剂，并对超范围使用或者使用不当造成的不良后果承担责任。

第二十九条　医疗机构制剂的调剂使用，不得超出规定

的期限、数量和范围。

第四章　补充申请与再注册

第三十条　医疗机构配制制剂，应当严格执行经批准的质量标准，并不得擅自变更工艺、处方、配制地点和委托配制单位。需要变更的，申请人应当提出补充申请，报送相关资料，经批准后方可执行。

第三十一条　医疗机构制剂批准文号的有效期为3年。有效期届满需要继续配制的，申请人应当在有效期届满前3个月按照原申请配制程序提出再注册申请，报送有关资料。

第三十二条　省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门应当在受理再注册申请后30日内，作出是否批准再注册的决定。准予再注册的，应当自决定做出之日起10日内通知申请人，予以换发《医疗机构制剂注册批件》，并报国家食品药品监督管理局备案。

决定不予再注册的，应当书面通知申请人并说明理由，同时告知申请人享有依法申请行政复议或者提起行政诉讼的权利。

第三十三条　有下列情形之一的，省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门不予批准再注册，并注销制剂批准文号：

（一）市场上已有供应的品种；

（二）按照本办法应予撤销批准文号的；

（三）未在规定时间内提出再注册申请的；

（四）其他不符合规定的。

第三十四条　已被注销批准文号的医疗机构制剂，不得

配制和使用;已经配制的,由当地(食品)药品监督管理部门监督销毁或者处理。

第五章　监督管理

第三十五条　配制和使用制剂的医疗机构应当注意观察制剂不良反应,并按照国家食品药品监督管理局的有关规定报告和处理。

第三十六条　省、自治区、直辖市(食品)药品监督管理部门对质量不稳定、疗效不确切、不良反应大或者其他原因危害人体健康的医疗机构制剂,应当责令医疗机构停止配制,并撤销其批准文号。

已被撤销批准文号的医疗机构制剂,不得配制和使用;已经配制的,由当地(食品)药品监督管理部门监督销毁或者处理。

第三十七条　医疗机构制剂的抽查检验,按照国家食品药品监督管理局药品抽查检验的有关规定执行。

第三十八条　医疗机构不再具有配制制剂的资格或者条件时,其取得的相应制剂批准文号自行废止,并由省、自治区、直辖市(食品)药品监督管理部门予以注销,但允许委托配制的中药制剂批准文号除外。允许委托配制的中药制剂如需继续配制,可参照本办法第三十条变更委托配制单位的规定提出委托配制的补充申请。

第三十九条　未经批准,医疗机构擅自使用其他医疗机构配制的制剂的,依照《药品管理法》第八十条的规定给予处罚。

第四十条　医疗机构配制制剂,违反《药品管理法》第四

十八条、第四十九条规定的，分别依照《药品管理法》第七十四条、第七十五条的规定给予处罚。

未按省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门批准的标准配制制剂的，属于《药品管理法》第四十九条第三款第六项其他不符合药品标准规定的情形，依照《药品管理法》第七十五条的规定给予处罚。

第四十一条 提供虚假的证明文件、申报资料、样品或者采取其他欺骗手段申请批准证明文件的，省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门对该申请不予受理，对申请人给予警告，一年内不受理其申请；已取得批准证明文件的，撤销其批准证明文件，五年内不受理其申请，并处一万元以上三万元以下罚款。

第四十二条 医疗机构配制的制剂不得在市场上销售或者变相销售，不得发布医疗机构制剂广告。

医疗机构将其配制的制剂在市场上销售或者变相销售的，依照《药品管理法》第八十四条的规定给予处罚。

第四十三条 省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门违反本办法的行政行为，国家食品药品监督管理局应当责令其限期改正；逾期不改正的，由国家食品药品监督管理局予以改变或者撤销。

第六章 附 则

第四十四条 本办法规定的行政机关实施行政许可的期限以工作日计算，不含法定节假日。

第四十五条 本办法中“固定处方制剂”，是指制剂处方固定不变，配制工艺成熟，并且可在临床上长期使用于某一病

症的制剂。

第四十六条 省、自治区、直辖市(食品)药品监督管理部门可以根据本办法,结合本地实际制定实施细则。

第四十七条 本办法自2005年8月1日起施行。

附 件 目 录

1、医疗机构制剂注册申报资料要求
2、医疗机构制剂调剂使用申报资料项目
3、医疗机构制剂再注册申报资料项目
4、医疗机构制剂有关的申请表格及批件格式

附件一：

医疗机构制剂注册申报资料要求

一、申报资料项目

1. 制剂名称及命名依据。

2. 立题目的以及该品种的市场供应情况。

3. 证明性文件。

4. 标签及说明书设计样稿。

5. 处方组成、来源、理论依据以及使用背景情况。

6. 配制工艺的研究资料及文献资料。

7. 质量研究的试验资料及文献资料。

8. 制剂的质量标准草案及起草说明。

9. 制剂的稳定性试验资料。

10. 样品的自检报告书。

11. 辅料的来源及质量标准。

12. 直接接触制剂的包装材料和容器的选择依据及质量标准。

13. 主要药效学试验资料及文献资料。

14. 急性毒性试验资料及文献资料。

15. 长期毒性试验资料及文献资料。

16. 临床研究方案。

17. 临床研究总结。

二、说明

1. 资料项目 3 证明性文件包括：

(1)《医疗机构执业许可证》复印件、《医疗机构制剂许可

证》复印件；

（2）医疗机构制剂或者使用的处方、工艺等的专利情况及其权属状态说明，以及对他人的专利不构成侵权的保证书；

（3）提供化学原料药的合法来源证明文件，包括：原料药的批准证明性文件、销售发票、检验报告书、药品标准等资料复印件；

（4）直接接触制剂的包装材料和容器的注册证书复印件；

（5）《医疗机构制剂临床研究批件》复印件。

（6）未取得《医疗机构制剂许可证》或《医疗机构制剂许可证》无相应制剂剂型的“医院”类别的医疗机构申请医疗机构中药制剂，还应当提供以下资料：委托配制中药制剂双方签订的委托配制合同、制剂配制单位《医疗机构制剂许可证》或《药品生产质量管理规范》认证证书复印件。

2. 中药制剂的功能主治的表述必须使用中医术语、中医病名。

3. 中药制剂应当与国家药品标准收载的品种进行比较，内容包括：

（1）处方组成；

（2）理法特色；

（3）功能主治。

4. 资料项目 10 样品的自检报告书，是指由医疗机构对制剂进行检验并出具的检验报告书。报送临床研究前资料时应提供连续 3 批样品的自检报告。未取得《医疗机构制剂许可证》或《医疗机构制剂许可证》无相应制剂剂型的“医院”类别的医疗机构申请医疗机构中药制剂者，应当提供受委托配制

单位出具的连续3批制剂样品的自检报告。

5. 根据中医药理论组方，利用传统工艺配制（即制剂配制过程没有使原组方中治疗疾病的物质基础发生变化的），且该处方在本医疗机构具有5年以上（含5年）使用历史的中药制剂，可免报资料项13－17。但是，如果有下列情况之一者需报送资料项目14、15：

（1）处方组成含有法定标准中标识有毒性及现代毒理学证明有毒性的药材；

（2）处方组成含有十八反、十九畏配伍禁忌；

（3）处方中的药味用量超过药品标准规定的。

6. 申请配制的化学制剂属已有同品种获得制剂批准文号的，可以免报资料项目13－17。

7. 临床前申报资料项目为1－16项。

8. 报送临床研究总结资料，应同时报送按复核后的质量标准所作的连续3批自检报告书。

9. 申报资料须打印，A4纸张，一式三份。

附件二：

医疗机构制剂调剂使用申报资料项目

1. 制剂调出和调入双方的《医疗机构执业许可证》复印件、调出方《医疗机构制剂许可证》复印件。经批准委托配制的医疗机构中药制剂应当提供制剂配制单位的《医疗机构制剂许可证》或《药品生产质量管理规范》认证证书复印件；

2. 拟调出制剂的《医疗机构制剂注册批件》复印件；

3. 调剂双方签署的合同；

4. 拟调出制剂的理由、期限、数量和范围；

5. 拟调出制剂的质量标准、说明书和标签；

6. 调出方出具的拟调出制剂样品的自检报告；

7. 调剂双方分属不同省份的，由调入方省级药品监督管理部门负责审核上报，同时须附调出方省级药品监督管理部门意见。

附件三：

医疗机构制剂再注册申报资料项目

1. 证明性文件。

（1）制剂批准证明文件及（食品）药品监督管理部门批准变更的文件；

（2）《医疗机构制剂许可证》复印件。经批准委托配制的医疗机构中药制剂应当提供制剂配制单位的《医疗机构制剂许可证》或《药品生产质量管理规范》认证证书复印件；

2. 3 年内制剂临床使用情况及不良反应情况总结；

3. 提供制剂处方、工艺、标准；

4. 制剂所用原料药的来源。

附件四

医疗机构制剂有关的申请表格及批件格式

1. 医疗机构制剂注册申请表；
2. 医疗机构制剂临床研究批件；
3. 医疗机构制剂注册批件；
4. 医疗机构制剂调剂使用申请表；
5. 医疗机构制剂调剂使用批件。