

《药物非临床研究质量管理规范》

国家食品药品监督管理局2017年8月2号发布

一、《规范》修订的背景

2003年，国家食品药品监督管理局发布施行《药物非临床研究质量管理规范》（原局令第2号），对规范行业行为，推动药品研发，确保药品质量起到了积极的推动作用。

随着我国药物非临床安全性评价研究能力的不断提升和评价数量的快速增长，以及药物非临床研究领域新概念的产生和新技术的应用，需要对于药物非临床研究质量管理规范内容调整和细化，以适应行业发展和监管工作的需要。

为进一步贯彻落实《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》（国发〔2015〕44号），满足药物非临床安全性评价研究发展的需要，参考国际通行做法，总局组织修订了《药物非临床研究质量管理规范》（简称《规范》）。

二、《规范》适用的范围

《规范》适用于为申请药品注册而进行的药物非临床安全性评价研究。药物非临床安全性评价研究的相关活动应当遵守本规范。以注册为目的的药物代谢、生物样本分析等其他药物临床前相关研究活动，参照《规范》执行。

三、《规范》征求意见情况

2016年8月17日至10月18日，《规范》向社会公开征求意见，共收到各方反馈意见178条，总局结合反馈意见进行了修改。

修改过程中，采纳了合理意见建议，主要归纳有6项：

- （一）对于多场所研究涉及的术语定义进一步补充和明确；
- （二）对于计算机化系统涉及的审计追踪调整为稽查轨迹，对于电子数据等明确术语定义及要求；
- （三）对于受试物、对照品等增加术语定义及细化留样要求；
- （四）对于病理同行评议补充术语定义和明确具体要求；
- （五）对于档案管理和保管期限进一步明确；
- （六）对于质量保证的重要性进一步强化，补充质量保证相关的说明。

未采纳的意见建议归纳有3项：

（一）建议保留原《规范》中“实验方案应由机构负责人批准”的内容。参考国际通行做法，批准试验方案是专题负责人的职责，有利于实现其权责一致。对此项意见未予采纳。

（二）建议删除确保研究机构定期参加必要的检测实验室能力验证和比对活动。实验室能力验证和比对活动是保障药物非临床安全性评价机构检测数据可靠性的有效方法，应当根据研究需要，参加必要的的能力验证和比对活动。对此项意见未予采纳。

(三) 建议删除委托方章节和内容。委托方作为研究工作的发起者和研究结果的申报者, 对用于申报注册的研究资料负责, 应承担权利人的相应责任, 欧美国家相关法规中, 对于药物非临床研究委托方均有明确的职责要求。对此项意见未予采纳。

四、《规范》修订的内容

(一) 《规范》从原 45 条增加到 50 条, 删除了原《规范》中“监督检查”章节, 新增“术语及其定义”、“实验系统”、“质量保证”和“委托方”章节。

(二) 取消了原《规范》中对于工作人员的工作作风和职业道德的要求; 取消了对于机构负责人学历和教育背景的限制。

(三) 调整的主要内容:

1. 将原《规范》对于质量保证负责人的职责要求调整为对于质量保证人员和质量保证部门的职责要求, 明确质量保证部门负责检查本规范的执行情况, 以保证研究的运行管理符合本规范要求。

2. 将资料档案的保存期限由原《规范》的“药物上市后至少五年”调整为“用于注册申报材料的研究, 其档案保存期应当在药物上市后至少五年; 未用于注册申报材料的研究(如终止的研究), 其档案保存期为总结报告批准日后至少五年; 其他不属于研究档案范畴的资料应当在其生成后保存至少十年”。

3. 将资料档案的归档时间由原《规范》的“研究结束后”调整为“在研究实施过程中或者研究完成后及时归档, 最长不超过两周”。

(四) 增加的主要内容:

1. 增加了药物非临床安全性评价研究应当确保行为规范, 数据真实、准确、完整的要求。

2. 增加了非临床研究质量管理规范、多场所研究、机构负责人、主要研究者、标准操作规程、主计划表、试验方案、试验方案变更、偏离、溶媒、研究开始日期、研究完成日期、计算机化系统、验证、电子数据、电子签名、稽查轨迹、同行评议的术语定义。

3. 增加了工作人员要对原始数据的质量负责并根据工作岗位的需要采取必要的防护措施的要求。

4. 增加了机构负责人(包含多场所研究中分研究场所机构负责人)应当确保研究机构的运行管理符合本规范的要求; 确保研究机构根据研究需要参加必要的检测实验室能力验证和比对活动等职责。

5. 增加了专题负责人对研究的执行和总结报告负责, 包括以签署姓名和日期的方式批准试验方案和总结报告等; 在多场所研究中, 要确保主要研究者所承担部分的试验工作符合本规范要求等职责。

6. 增加了试验持续时间超过四周的研究, 每一个批号的受试物和对照品均应当留取足够的样本, 以备重新分析的需要, 并在研究完成后作为档案予以归档保存。

7. 增加了实验动物的使用应关注动物福利, 遵循“减少、替代、优化”的原则, 试验方案实施前应获得动物伦理委员会批准。

8. 增加了实验动物以外的其他实验系统的来源、数量(体积)、质量属性、接收日期等应当予以详细记录, 并在合适的环境条件下保存和操作使用; 使用前应当开展适用性评估, 如出现质量问题应当给予适当的处理并重新评估其适用性。

9. 增加了研究被取消或者终止时, 试验方案变更应当说明取消或者终止的原因和终止的方法。

10. 增加了电子数据的生成、修改应当符合的相关要求。

11. 增加了进行病理学同行评议工作时, 同行评议的计划、管理、记录和报告的相关要求。

12. 增加了对计算机化系统的要求: 用于数据采集、传输、储存、处理、归档等的计算机化系统(或包含有计算机系统的设备)应当进行验证。计算机化系统所产生的电子数据应当有保存完整的稽查轨迹和电子签名。机构负责人要确保计算机化系统适用于其使用目的, 并且按照本规范的要求进行验证、使用和维护。

专题负责人要确保计算机化系统得到确认或者验证，且处于适用状态。

13. 增加了研究过程中发生偏离试验方案和标准操作规程的情况，参加研究的工作人员都应当及时记录并报告给专题负责人，在多场所研究的情况下还应当报告给负责相关试验的主要研究者。专题负责人或者主要研究者应评估对研究数据的可靠性造成的影响，必要时采取纠正措施。

14. 增加了质量保证章节，对质量保证工作的独立性及实施作了明确规定；要求质量保证部门应当对审核的项目出具质量保证声明；明确了质量保证检查分为基于研究、基于设施和基于过程等三个类型。

15. 增加了研究被取消或者终止时，专题负责人应当将已经生成的研究资料作为研究档案予以保存归档。

16. 增加了档案保管期满或研究机构停业情况下档案应当转移到委托方的档案设施或者委托方指定的档案设施中进行保管，直至档案最终的保管期限。

17. 增加了委托方作为研究工作的发起者和研究结果的申报者，对用于申报注册的研究资料负责，并承担相应的责任。

药包材药用辅料关联审评审批政策

国家食品药品监督管理局2017年5月22号发布

食品药品监管总局2016年8月9日发布《关于药包材药用辅料与药品关联审评审批有关事项的公告》(2016年第134号)、2016年11月23日发布《关于发布药包材药用辅料申报资料要求(试行)的通告》(2016年第155号)。现将有关内容解读如下：

一、药包材、药用辅料与药品注册申请进行关联申报有何要求？

在药物临床试验申请阶段，境内外上市制剂中未使用过的药包材、药用辅料，应进行关联申报或由药品注册申请人按照2016年第155号通告要求一并提交全部研究资料；其他药包材、药用辅料，药品注册申请人应至少在药品注册申报资料中提供相关药包材、药用辅料的生产企业信息、产品基本信息、质量标准和检验报告书等相关资料。

未在药物临床试验申请阶段进行关联申报或一并提交全部研究资料的，相关药包材、药用辅料生产企业均应在药品上市申请阶段进行关联申报或由药品注册申请人按照2016年第155号通告要求一并提交全部研究资料。

二、药包材、药用辅料是否可以与药品补充申请进行关联申报？

药品注册申请人依据《药品注册管理办法》附件4提出第1项、第6项、第10项补充申请事项，或依据《药品技术转让注册管理规定》(国食药监注(2009)518号)提出第12项补充申请时，相关药包材、药用辅料可与上述补充申请进行关联申报。

三、2016年第155号通告附件1药用辅料申报资料项目“3.5 生产工艺的开发”有何要求？

药用辅料生产企业应根据辅料性质、研发情况和历史沿革以及在制剂中的功能，尽可能提供详细资料供审评使用。未能提供详细资料的，应说明理由和依据。