附件1

药物非临床研究质量管理规范认证

检查要点和判定原则

（征求意见稿）

为规范药物非临床研究质量管理规范（GLP）认证现场检查工作，提高检查质量，根据《中华人民共和国药品管理法》、《药物非临床研究质量管理规范》和《药物非临床研究质量管理规范认证管理办法》等相关法律法规，制定《药物非临床研究质量管理规范认证检查要点和判定原则》。

一、目的

通过对GLP认证申请机构（以下简称申请机构）的组织机构与人员、质量保证、设施、实验系统、仪器设备和实验材料、受试物和对照品、标准操作规程（SOP）、研究工作的实施、资料档案、计算机化系统等方面进行现场检查，评价机构运行管理和研究项目实施是否符合GLP要求。

二、适用范围

1. 本检查要点和判定原则适用于由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）组织实施的GLP认证现场检查和GLP监督现场检查。

2. 省级药品监督管理局开展日常监督检查可参照本检查要点和判定原则。

3. 根据机构申请类别和监督检查重点，可适用相应部分的检查要点。

三、检查要点

（一）组织机构和人员

确认申请机构建有完善的组织管理体系，有足够的具有资质且经过培训的人员并在工作中遵守GLP要求。该部分检查要点包括但不限于：

1. 机构建有完善的组织管理体系，配备机构负责人（FM）、质量保证部门（QAU）和相应的工作人员，部门设置合理、人员职责分工明确。

2. 机构具有与所开展药物非临床安全性评价研究（以下简称研究）相匹配的工作人员；工作人员具备与其岗位相匹配的资质、经验和能力，接受过相关GLP和技能培训并按照GLP、SOP、试验方案开展工作。

3. 机构制定有人员培训制度，为工作人员提供GLP和相应的技能培训。工作人员经培训考核合格后上岗。

4. 机构保存并定期更新人员档案材料。人员档案材料至少应当包括人员岗位描述、教育背景、工作经历、培训记录、上岗资质等。培训记录至少应当包括GLP培训以及与其岗位相关的SOP和技能培训等。

5. 机构建有人员体检制度及相关工作程序，定期进行人员体检并评估体检结果。人员出现影响研究质量的健康问题时，有相关处理措施避免参与可能影响研究的工作。

6. 机构负责人（FM）能够按照GLP要求履行职责，全面负责机构的运行管理。

7. 专题负责人（SD）应当具有与所承担研究相匹配的资质和经验，能够履行职责，全面负责所承担研究的实施和质量。一项研究在同一时间内只能有一名SD。如存在更换SD的情况，应按照规定的程序进行变更并予以记录。

（二）质量保证（QA）

确认申请机构的QA部门和人员能够独立履行QA职责，对机构运行和研究实施进行了有效检查。该部分检查要点包括但不限于：

1. 机构设有独立的QA部门；QA人员不参与具体研究的实施或承担可能影响QA工作独立性的其他工作。

2. QA部门负责人和QA人员的资质、经验和培训等满足QA岗位要求，具有相应的工作能力。

3. 保存正在实施中的研究的试验方案及试验方案变更的副本、现行SOP副本，并及时获得主计划表的副本。

4. 制定质量保证计划，指定执行人员并根据计划开展基于研究、基于设施、基于过程的检查活动：

4.1 为每一项研究制定检查计划并开展基于研究的检查。检查频率应当能够确认研究实施符合GLP要求，检查范围应当能够覆盖研究的关键阶段。审查每个研究的试验方案并保留审查记录；审查每个研究的总结报告、签署质量保证声明；质量保证声明中应当明确研究信息、检查类型、检查的研究阶段和时间、检查结果报告给FM、SD、主要研究者（PI，如涉及多场所研究）的日期；对已批准总结报告的修改或补充，QA应当重新审查并签署质量保证声明。

4.2 定期开展基于设施的检查，审查机构GLP运行管理状况。如：仪器设备（含计算机化系统）的使用、维护、验证或确认，人员培训，环境监测，资料归档，受试物/对照品的使用及管理，SOP管理等。检查范围及频次应当能够足以确认机构运行符合GLP要求。

4.3 定期开展基于过程的检查，检查对象应当为重复开展的某个程序或者过程，应当明确具体检查内容和检查频率。

5. 及时向FM、SD和其他相关人员书面报告检查结果；对检查发现问题及时跟踪检查并核实整改结果；多场所研究中，分研究场所的QA人员应当将检查结果同时报告给主研究场所的FM、SD和QA人员；主研究场所QA应当确认分研究场所承担研究工作的GLP符合性。

6. 保留各类检查相关记录和报告并及时归档。检查记录和报告应当能够反映检查类型、检查人员、检查时间、检查内容、发现的问题、SD或相关人员对问题的反馈以及QA对整改结果的核实、FM对检查报告的确认等信息。

7. 审核机构SOP。

（三）设施

确认申请机构具备与所申请研究相匹配的设施且环境条件符合要求；具有适当的防止混淆或交叉污染的措施。该部分检查要点包括但不限于：

1. 设施布局合理、运行正常、规模适当，与所申请的研究相适应。

2. 具备必要的功能划分和区隔，针对不同使用目的具有对应的分区和隔离，避免受试物和对照品、实验系统、饲料、样本、标本等相互干扰。

3. 具备与研究所使用的实验动物级别、种属相适应的动物饲养和辅助设施（如：洗消设施，动物检疫、隔离或治疗设施，饲垫料、笼具及其他实验用品的存放设施等），并具有有效的《实验动物使用许可证》；有适当的调控、监测措施保证环境条件（如：温度、湿度、空气洁净度、通风和照明等）满足要求并保存相应监测记录。

4. 不同种属实验动物具有有效隔离措施；必须饲养于同一饲养室内的同一种属不同研究的实验动物有适当的分隔及标记措施。

5. 具有与所申请研究相适应的功能试验区域；环境监测措施、人员防护措施满足功能试验区域环境和人员健康防护要求。

6. 受试物和对照品的接收、保管、配制及配制后制剂保管具有独立房间或区域且具有必要的隔离措施；有适当的监测措施保证环境条件（如：温度、湿度、光照等）满足不同受试物和对照品的保管条件并保存相应监测记录。

7. 受试物和对照品含有挥发性、放射性或生物危害性等物质时，应当具有单独的、有效隔离的动物设施；受试物和对照品的保存、配制和处置以及试验操作等应当具有相应的防护设施设备，可有效隔离和保护人员健康。

8. 开展含有放射性和生物危害性物质的研究前，申请机构应当获得相关主管部门的许可并具有相应的资质证明文件。

9. 麻精药品，阳性对照品（如致畸、致癌类化合物），易制毒、易燃、易爆、易腐蚀化学品等，其保管设施应符合国家有关规定。

10. 档案设施应当具有防火、防水、防潮、防虫、防鼠、防盗等安全措施；计算机化档案的设施还应当具有防热、防电磁等安全措施；有适当的监测措施保证档案设施环境条件满足要求。

11. 具有处置或暂存实验废弃物的设施和设备。

12. 具有双路供电系统或备用电源，备用电源应当定期确认运行状态。

13. 各类设施有日常卫生管理措施，定期清洁、维护。

14. 具备突发事件应急预案。

15. 如遇设施运行异常，应当保留异常情况处理、报告的相关记录，并评估对研究质量的影响（如适用）。

（四）实验系统

确认实验系统管理适当，保证试验顺利进行、试验数据可靠。该部分检查要点包括但不限于：

1. 机构设有动物伦理委员会，制定并执行伦理审查SOP，保留审查记录。

2. 购买的实验动物来源清晰、合规，有详细的接收记录并保留实验动物质量合格相关证明文件。接收记录应当包括实验动物种属、来源、到达日期、数量、健康情况等信息。

3. 新进入设施的实验动物进行了有效的隔离和检疫，确认其健康状况满足研究的要求。

4. 对患病动物及时给予隔离、治疗等处理并及时报告SD，并保留相关记录。

5. 实验动物有合适的个体标识，动物饲养笼具、动物饲养室有相应的标识，避免混淆。

6. 实验动物使用有相应记录，可追溯实验动物接收、使用、处置情况，且数量吻合。

7. 动物设施、动物饲养用品（如笼具、笼架、水瓶和其他容器）及附属设施设备定期清洁和消毒，使用合适的垫料。灭菌后物品的保存期限应当经过验证。

8. 用于动物饲养室的清洁剂、消毒剂和杀虫剂有使用记录，记录内容应当包括名称、浓度、使用方法及使用的时间等。

9. 饲料、垫料和动物饮用水定期检测、评估并保留相关检测报告和记录。送检样品的取样采集合理。开封后饲料、灭菌后饮用水的有效期应当经过验证。

10. 实验动物以外的其他实验系统来源清晰，有详细的接收记录。接收记录应当包括名称、来源、数量（体积）、质量属性、接收日期等信息；使用前进行适用性评估并保留相关记录。出现质量问题时，保留相关处理和重新评估的记录。

（五）仪器设备和实验材料

确认申请机构具备与所申请研究相匹配的仪器设备且性能可靠。该部分检查要点包括但不限于：

1. 配备研究所需的仪器设备且性能满足使用目的；设备清洁且状态良好；建有仪器设备清单。

2. 仪器设备放置地点合理。

3. 关键仪器设备经过确认或者验证，确保性能符合要求且处于适用状态。

4. 仪器设备的使用、保养、测试、校准、确认或者验证等有详细记录；仪器设备的使用记录能体现研究名称或代号、使用用途、使用日期（必要时记录使用时间）、使用人、仪器设备名称和/或编号等；如遇仪器设备异常，应当保留异常情况处理、报告的相关记录，并评估对研究质量的影响（如适用）。

5. 用于受试物和对照品称量、配制的仪器设备，有清洁等防止交叉污染的措施并保留有相关记录。

6. 试剂和溶液的容器贴有标签，标明品名、浓度、贮存条件、配制日期及有效期等信息；储存条件符合要求。

7. 研究中未使用变质或者过期的试剂和溶液；试剂和溶液的有效期延长应当有合理的评估或分析并保留相关记录。

（六）受试物和对照品

确认申请机构受试物和对照品的使用和管理适当。该部分检查要点包括但不限于：

1. 有专人负责受试物和对照品的管理。

2. 受试物和对照品的接收、保管、分发、使用、留样、返还或废弃等管理符合SOP要求并保留完整记录。

3. 每一批的受试物和对照品的批号、稳定性、含量或者浓度、纯度及其他理化性质等信息有详细记录。

4. 贮存受试物和对照品的容器贴有适当的标签，标明品名、缩写名、代号或者化学文摘登记号（CAS）、批号、浓度或者含量、有效期和贮存条件等信息；贮存条件满足要求；贮存及分发过程有防止受试物污染、变质或损坏的措施。

5. 给药周期超过4周时，每批受试物和对照品应当留样。

（七）SOP

确认申请机构具有与机构运行和研究实施相适应的SOP。该部分检查要点包括但不限于：

1. 具有与机构运行和研究实施相适应的SOP且内容清楚完整、具有可操作性；SOP涵盖范围符合要求。

2. SOP的制修订、审核、批准、生效、培训、分发、回收、销毁、归档等相关记录完整。

3. SOP制修订经过QA部门审核，FM批准后生效。

4. 根据现行相关法律法规和技术指导原则、机构运行管理及研究实施情况等，及时更新SOP，确保SOP反映实际操作。

5. 各区域配置有方便查阅的SOP，且均为经过批准的现行版本。

（八）研究工作的实施

通过抽查研究项目，确认试验方案设计、组织实施、执行、记录、报告和存档等研究工作全过程符合GLP要求。该部分检查要点包括但不限于：

1. SD的任命

1.1 SD资质符合要求。

1.2 试验开始前，FM任命SD，有SD任命书；如存在更换SD的情况，应当按照规定的程序进行变更并予以记录。

2. 试验方案

2.1 应当有研究的名称或者代号，并在研究相关的文件资料及试验记录中统一使用该名称或者代号。

2.2 试验方案内容应当符合要求。若涉及同行评议、多场所研究时，试验方案中相关内容应当符合要求。

2.3 研究实施前获得动物伦理委员会批准。

2.4 试验方案及试验方案变更经QA审核。

2.5 试验方案及试验方案变更经SD签字批准，并签署批准日期。

2.6 接受委托的研究，试验方案及方案变更应当获得委托方认可。

2.7 试验人员和QA人员及时获取试验方案和试验方案变更后的副本并熟悉方案内容、人员职责及工作要求。

2.8 试验方案变更包含变更内容、理由和日期，并与原试验方案一起保存；研究被取消或终止时，试验方案变更应当说明取消或终止的原因及终止的方法。

3. 研究实施

3.1 参加研究的工作人员应当具备相应的资质、经验和能力，并严格执行试验方案及相关SOP要求。

3.2 设施和仪器设备

具有研究所需的试验设施和仪器设备（含计算机化系统）；仪器设备经过适当测试、校准、确认或者验证，性能满足研究需求并保留相关记录。研究实施过程中，设施和仪器设备如遇设施运行异常，应当保留异常情况处理、报告的相关记录，并评估对研究质量的影响。

3.3 受试物和对照品

3.3.1 受试物、对照品的接收、保存、留样、分发、使用、以及返还或废弃的记录完整，数量吻合。

3.3.2 受试物和对照品与溶媒混合的配制过程有详细记录。配制后的制剂贮存条件符合要求，存取记录完整。配制后的制剂稳定性满足要求、定期测定制剂中受试物和对照品的浓度、均一性并保留相关记录。

3.3.3 若受试物分析由委托方进行，保留受试物分析的相关证明材料。

3.3.4 受试物和对照品留样并保留记录（如适用）。

3.4 研究活动

3.4.1 每个研究应当具有唯一编号，通过编号可追溯受试物、样本、标本、试验结果等。

3.4.2 研究活动应当按照试验方案和相关SOP进行。以动物实验为例，相关研究活动应严格按照试验方案及SOP要求执行，如：动物接收、检疫和隔离；动物的编号、饲养和分组；患病动物的治疗；饲料、垫料、饮用水的使用；受试物和对照品的配制和制剂分析；动物给药；动物观察；废弃动物处理；标本和原始数据的采集和分析；数据重测；解剖和病理等。

3.4.3 研究记录应当及时、准确、清晰且不易消除，注明记录日期（必要时记录时间）并有记录人签名；数据修改应当保持原记录清晰可辨，并注明修改理由及日期，修改者签名。

3.4.4 直接输入计算机化系统的数据应当有输入人员的确认，计算机系统应能够显示全部数据修改，不得覆盖原始数据；数据修改时应明确修改理由和日期。

3.5 对研究中发生的SOP偏离、试验方案偏离，相关工作人员应当及时记录并向SD或者PI书面报告；SD或者PI评估偏离对研究数据可靠性的影响，必要时采取纠正预防措施。

3.5 同行评议病理学家选取的标本、病理学同行评议的过程及结果等应当详细记录并可追溯。

3.6 实验动物以外的其他实验系统的来源、质量属性、保存、适用性评估、使用等记录完整。

3.7 动物出现与受试物无关的异常反应时及时报告SD并采取措施。需要用药物治疗的，应经SD批准并详细记录治疗的理由、检查情况、药物处方、治疗日期和结果等。

3.8 若为多场所研究，分研究场所的研究工作应当遵循GLP要求。

4. 总结报告

4.1 总结报告内容符合GLP要求；涉及同行评议的，总结报告的相关内容应当符合要求；研究被取消或者终止时，应有简要试验报告。

4.2 总结报告经SD签字批准，并签署批准日期；在多场所研究中，分研究场所的报告应当有PI签字并签署日期。GLP符合性声明应当经SD签署，并对试验过程遵循GLP情况进行详细描述。

4.3 QA对总结报告进行审核，并签署QA声明；QA的检查计划、检查记录、检查报告所反映的情况应与QA声明内容相符。

4.4 总结报告应当包括所有SOP和试验方案偏离情况及SD对偏离情况的评估。

4.5 总结报告应当包括实验动物所使用饲料、垫料、饮用水的情况。

4.6 总结报告应包括研究期间动物设施环境监控情况。

4.7 总结报告的修订或补充应有SD的批准、QA的审核。

4.8 总结报告应真实反映原始数据，报告中受试物、对照品信息，实验系统及相关指标检测，数据统计及结果分析等应与原始记录一致。

5. 研究资料（试验方案、原始记录和数据、标本、相关检测报告、受试物和对照品留样、总结报告以及研究有关的其他文件，电子资料等）应当及时归档且归档资料内容完整。

（九）资料档案

确认申请机构对研究类和非研究类的档案进行了有效管理。该部分检查要点包括但不限于：

1. 由专人负责档案管理。

2. 研究类和非研究类材料归档及归档频率符合要求。

3. 建有档案台账，归档材料分类存储，便于检索和查找。

4. 资料档案室出入有相应控制措施和记录，人员进入应当获得授权，档案借阅有相关记录。

5. 电子数据和备份数据应当完整、可读、易于检索，防止损坏。

（十）计算机化系统

确认申请机构用于数据采集、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（以下简称计算机化系统）管理符合GLP要求，所产生的电子数据真实、准确、完整。该部分检查要点包括但不限于内容：

1. 计算机化系统安装适当，软硬件、服务器及网络环境具有必要的病毒防护、阻止未经授权访问及不间断电源等安全防护措施。

2. 计算机化系统应经过验证且验证内容符合使用需求；定期进行审查，确保持续符合性能标准；保留相应的验证计划、记录和报告及审查记录。

3. 计算机化系统的使用与管理有不同的权限分配，用户的权限与其承担的职责相匹配。系统用户登录具有唯一性与可追溯性，相应的操作能够追溯到人。

4. 计算机化系统的稽查轨迹功能应当保持开启，记录对系统操作的相关信息，至少应当包括：操作者、操作时间、操作过程、操作原因；数据的产生、修改、删除、再处理、重新命名、转移；对计算机化系统的设置、配置、参数及时间戳的变更或修改。不具备稽查轨迹功能的系统，应有相应的措施，确保系统配置和数据可追溯。

5. 计算机化系统发生故障的相关处理情况应当保留详细记录。

6. 计算机化系统变更（如更换硬件、软件或者系统升级、安装补丁等）应当进行系统评估并保留有相关评估记录或报告；评估结果需进行验证的，应当保留相应的验证计划、记录和报告。

7. 具有计算机化系统在紧急情况下的应急措施（如配备备用电池系统，在计算机故障或停电时有纸质表格记录数据）。

8. 建有系统恢复所需的各种系统文档、重要数据和安装软件文件（如基础性系统软件、数据库软件、应用软件）并制定相应的恢复流程，确保灾难性事件导致系统崩溃时，计算机化系统可以恢复运行。

9. 系统退役时，软硬件及电子数据应当妥善处理，并采取措施保证原系统数据在规定的保存期限内能够进行完整查阅与追溯。

10. 计算机化系统生成的电子数据应当定期备份，备份与恢复程序经过验证；备份文件或媒介的可持续性定期确认，数据的备份与恢复有相应记录。

11. 计算机化系统生成的电子记录或数据真实、准确、完整；电子数据产生、修改、删除、再处理、重新命名、转移等过程可追溯；记录时间与计算机化系统时间的真实性、准确性和一致性。

12. 电子记录或数据应当署名（使用电子签名或打印后手写签名）；电子签名能够追溯至签名人，签名不会被更改删除并仅被签名所有者使用。

13. 电子数据的转移应当进行设计和验证，能保障转移前后数据完整性、一致性。

14. 电子记录与纸质记录并存时，应当明确原始记录的形式。

15. 电子记录保存期间具有防止未经授权更改或删除的措施。

16. 电子数据持续清晰可读，可被随时调取查用。

四、判定原则

（一）发现问题分级

发现问题分为严重缺陷、主要缺陷和一般缺陷，其严重程度依次降低。

1. 严重缺陷

严重缺陷是指发现问题严重偏离GLP要求，存在重大风险，影响机构质量管理体系运行和试验数据可靠性。

2. 主要缺陷

主要缺陷是指发现问题与GLP要求有较大偏离，存在较大风险，可能影响机构质量管理体系运行和试验数据可靠性。系统性的或多个主要缺陷可上升为严重缺陷。

3. 一般缺陷

一般缺陷是指发现问题偏离GLP要求但尚未达到严重缺陷和主要缺陷的程度。系统性的或多个一般缺陷，可上升为主要缺陷。

（二）检查结果判定原则

检查组应当对现场检查发现问题进行分级，结合检查结果判定原则，初步判定申请机构运行和研究实施是否符合GLP要求。根据检查组初步检查结果以及申请机构提交的整改报告或者整改计划，对机构实施GLP情况进行综合评定。综合评定结果分为“符合GLP要求”和“不符合GLP要求”。

1. 属于下列情形之一的，可判定为“符合GLP要求”：

1.1 未发现缺陷或仅存在一般缺陷。

1.2 存在主要缺陷，但整改情况或者整改计划证明机构能够采取必要的措施对缺陷进行改正。

2. 属于下列情形之一的，可判定为“不符合GLP要求”：

2.1 隐瞒有关情况或者提供虚假材料申请GLP认证。

2.2 拒绝、不配合现场检查，导致无法继续进行现场检查。

2.3 存在严重缺陷或多项主要缺陷，显示机构质量管理体系未能有效运行。

2.4整改报告或整改计划不能证明机构采取了有效措施进行改正。

2.5 现场检查结束后未在规定期限内提交整改报告或者整改计划。

2.6 法律法规规定的其他不符合的情形。