



# 生物等效性试验数据核查 发现的主要问题及分析

王佳楠

食品药品审核查验中心，CFDA

wangjn@cfdi.org.cn

2017.2，北京



# 内容

- 生物等效性试验的核查依据
- 生物等效性试验核查要点
- 核查中的常见问题



## 核查依据

- 药物临床试验数据现场核查要点
- 药物 I 期临床试验管理指导原则（试行）
- 药物临床试验生物样本分析实验室管理指南（试行）
- 生物样本定量分析方法验证指导原则
- 以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则
- 其他



# 核查方式

- 实验室设施检查
- 人员访谈
- SOP查阅
- 记录/数据核查（原始病历、CRF、检查检验结果、试验用药物管理、生物样本管理、检测实验过程、分析测试图谱的溯源、分析计算数据及统计分析结果的核对）



## 核查要点

- 伦理审查批件及记录的原始性及完整性
  - 有出席伦理审查会议的签到表和委员讨论的原始记录
  - 委员表决票及审查结论保存完整且与伦理审批件一致
- 临床试验合同经费必须覆盖临床试验所有开支（含检测、受试者营养/交通费补贴、研究者观察费等）
- 申办者/合同研究组织（CRO）按照药物临床试验管理规范（GCP）原则、方案及合同承担相应职责的文件和记录



# 核查要点

- 受试者的筛选/入组相关数据链的完整性：
  - 申报资料的总结报告中筛选、入选和完成临床试验的例数与分中心小结表及实际临床试验例数一致
  - 方案执行的入选、排除标准符合技术规范
  - 受试者代码鉴认表或筛选、体检等原始记录涵盖受试者身份鉴别信息
  - 对受试者的相关医学判断和处理必须由本机构具有执业资格的医护人员执行并记录
  - 受试者在方案规定的时间内不得重复参加临床试验



## 核查要点

- 知情同意书的签署与试验过程的真实完整性：
  - 已签署的知情同意书数量与总结报告中的筛选和入选病例数一致
  - 所有知情同意书签署的内容完整、规范
  - 知情同意签署时间不得早于伦理批准时间，记录违规例数
  - 知情同意书按规定由受试者本人或其法定代理人签署



# 核查要点

- 临床试验过程记录及临床检查、化验等数据的溯源：
  - 临床试验的原始记录，如执行方案、病例报告表（CRF）、采血记录、接种记录、观察记录、受试者日记卡等保存完整
  - 核查CRF记录的临床试验过程（如访视点、接种时间、采血点、观察时间等）与执行方案的一致性
  - 核查CRF中的检查数据与检验科、影像科、心电图室、内镜室（LIS、PACS等信息系统）/等检查数据一致
  - 核查CRF中的数据和信息与住院病历（HIS）中入组、知情同意、用药医嘱、访视、病情记录等关联性记录



# 核查要点

- 临床试验过程记录及临床检查、化验等数据的溯源：
  - 核查门诊受试者的CRF中入组、访视、病情记录等信息与门诊病历（研究病历）的关联性
  - 受试者用药应有原始记录，如受试者日记卡或医嘱或原始病历（住院/门诊/研究病历）等；核查记录的完整性（用药时间、用药量等）及其原始性
  - CRF/研究病历中的临床检查数据与总结报告一致
  - 核查CRF的不良事件(AE)的记录及判断与原始病历/总结报告一致



## 核查要点

- CRF中违背方案和严重不良事件（SAE）例数等关键数据：
  - 核查CRF中合并用药记录与门诊/住院病历记载是否一致
  - 核查CRF中违背方案的合并禁用药的记录与门诊/住院病历记载是否一致
  - CRF中偏离和/或违背方案相关记录和处理与实际发生例数（门诊/住院病历）及总结报告一致
  - CRF中发生的SAE处理和报告记录，与原始病历（住院病历、门诊/研究病历）、总结报告一致



# 核查要点

- 试验用药品的管理过程与记录：
  - 试验用药品的来源和药检具有合法性
  - 试验用药品的接收、保存、发放、使用和回收有原始记录
  - 试验用药品接收、保存、发放、使用、回收原始记录的数量一致
  - 试验用药品运输和储存过程中的温度均符合要求
  - 试验用药品批号与药检报告、总结报告等资料一致



## 核查要点

- 临床试验的生物样本采集、保存、运送与交接记录：
  - 生物样本采集、预处理、保存、转运过程的各环节均有原始记录
  - 血样采集时间与计划时间的变化与总结报告一致
  - 根据化学药品性质需进行特殊处理的生物样本采集、预处理应在方案中有规定，且原始记录与方案要求一致



## 核查要点

- 其他部门或单位进行的研究、检测等工作，是否有委托证明材料。委托证明材料反映的委托单位、时间、项目及方案等是否与申报资料记载一致。被委托机构出具的报告书或图谱是否为加盖其公章的原件。对被委托机构进行现场核查，以确证其研究条件和研究情况。



# 核查要点

- 核查原始数据、统计分析和总结报告与锁定的数据库一致性：
  - 数据库锁定后是否有修改及修改说明
  - 锁定数据库的入组、完成例数与实际发生的入组、完成例数对应一致
  - 核查锁定数据库与CRF和原始病历记录的主要疗效指标及安全性指标一致性
  - 核对统计报告例数与锁定数据库的一致性
  - 核对总结报告例数与锁定数据库的一致性



## 核查要点

- 具备与试验项目相适应实验室检测设备与条件
  - 分析测试的关键实验设备、仪器应有相关维护记录。
  - 2011年12月2日以后的试验项目须开启源计算机（采集原始数据的计算机）和工作站的稽查系统。



## 核查要点

- 生物样本检测实验过程记录的真实完整性
  - 完整的原始记录(包括实验单位、人员、日期、条件及实验结果等); 核实记录的完整和原始性。
  - 生物样本分析方法学确证的原始数据与总结报告一致。
  - 核查血药浓度数据与对应标准曲线计算的一致性; 现场重新计算用以核实试验数据的真实性。



## 核查要点

- 生物样本的管理轨迹可溯源
  - 生物样本有接收、入库、存放的原始记录，且记录完整（含样本标识、数量、来源、转运方式和条件、到达日期和到达时样本状态等信息）。
  - 贮存的生物样本有领取、存入的原始记录。
  - 在规定期限内，该项目保存的生物样本留样及其原始记录；核查留存生物样本的实际数量及记录的原始性。



# 核查要点

- 分析测试图谱的可溯源性
  - 图谱上的文件编码/测试样本编码与受试者生物样本编码的对应关系能够追溯。
  - 所有纸质图谱包含完整的信息(进样时间、峰高/峰面积、血药浓度等)。
  - 核查未知样本、方法学验证样本及随行标准曲线、QC样本的图谱，并在源计算机溯源，核对其与工作站电子图谱的一致性。
  - 核查未知样本、随行标曲、QC样本图谱其进样/采集时间与文件编码顺序、试验时间顺序的对应一致性。
  - 纸质图谱数据与总结报告一致性。



# 核查要点

- 其他

- 核查并记录影响 $C_{max}$ 、AUC等BE评价数据手动积分。
- 复测生物样本应有复测数量、复测原因、采用数据的说明。
- 血药浓度/药代动力学/生物等效性的分析计算数据及结果在相应的软件上可重现，且与总结报告一致。

# 核查中的常见问题



## 试验条件

- 生命体征监测、AE的判断和处理均由药学人员进行，原始病历上的研究者签名均为药学人员。
- 无研究者分工授权表。
- 试验场所的病床数不足。
- 试验方案和知情同意书无版本号，方案、知情同意书修改后未更新版本号。
- 修改后的方案和知情同意书未进行伦理审查。
- 无方案要求的离心机、低温冰箱等设备。



## 受试者筛选

- 受试者招募方式和招募内容未报伦理审查。
- 受试者无身份信息。
- 受试者未满3个月重新入组。
- 受试者入住病房信息缺失。
- 修改体检结果以符合入组条件。
- 降压药入选舒张压偏低的受试者，存在安全性隐患。



# 知情同意书签署

- 筛选失败的受试者无知情同意书。
- 伪造知情同意书的签名。
- 知情同意书未签署日期。
- 知情同意书缺少必要内容。
- 筛选时间早于知情同意书签署时间。



## 临床试验过程

- 无原始病历记录。
- 临床试验过程中的受试者登记表、采血时间表、血压记录表、血浆运输与处理记录表均为事后整理所得，相关的原始记录缺失。
- CRF中入排标准和方案不一致。
- 给药记录、采血记录无操作人签名。
- 采血时间点与实际操作不符，未记录实际采血时间。



# 临床试验过程

- 无受试者服药记录。
- 给药记录中无给药剂量。
- 受试者出入院时间和入住期间的管理、饮食控制均无记录。
- 检验报告单上无检验日期。
- X线检查数据不能溯源，检验数据无法溯源。
- 临床检验检查报告结果雷同。



## 临床试验过程

- 原始记录和CRF中的AE不一致，总结报告中不良事件名称和CRF中不一致。
- AE记录不完善，无起止时间、程度等。研究者对实验室检查异常值未进行判断。
- 原始记录和CRF中的合并用药不一致。
- 方案要求受试者试验结束后随访，但无随访记录。



# 试验用药物管理

- 使用虚假的试验药物。
- 无试验用药品运输和储存过程的温湿度记录。
- 无试验用药品运输和交接记录。交接记录上无药品管理员签名。
- 药物接收、发放记录无药物批号。
- 试验药物批号和检验报告批号不一致。



# 生物样品管理

- 无血样离心记录。
- 采血及预处理要求避光等特殊条件，但原始记录中未见相关操作记录。
- 生物样本快递运输无运输单。
- 无生物样本交接单，或交接单上无样品清单、异常情况描述（如溶血）。
- 生物样本预处理、保管、运送等无记录。
- 冰箱温控记录缺失。
- 血样保存温度超标未记录。



## 仪器设备

- 分析测试仪器使用时间早于仪器出厂时间。
- 无液质联用仪、离心机、天平等关键设备的使用记录。
- 液质联用仪等仪器报废无报废记录。
- 本地源数据删除，无任何删除及数据转移过程的记录。
- 未安装稽查系统，或虽然安装有稽查系统，但样品采集时呈关闭状态。
- 拷贝光盘中AuditTrail数据轨迹文件不存在，数据的产生、转移、处理、修改过程无法追溯。



# 实验记录

- 原始记录本无唯一性编号，无页码。
- 原始记录本重抄，且内容不符。
- 原始记录中的操作步骤与方案、与实际操作、与总结报告内容均不符。



# 实验记录

- 仪器使用记录与原始记录本相应内容、样本存取记录均不对应
- 无方法学及样本测试过程步骤记录，直接剪切总结报告内容及表格粘贴或抄写
- 无仪器、溶剂等记录
- 称量记录不真实，标准品3次称量记录均为9.94mg
- 方法验证和样品分析中进样不连续，无原因说明
- 无手动积分、重分析记录



# 实验记录

- 标准品无接收、使用记录。
- 标准品称量日期早于接收日期。
- 对照品过期。
- 内标无检验报告，无有效期数据。
- 内标超过有效期。
- 空白血浆来源无记录。



# 实验记录

- 无样本预处理过程中所用试剂的配制记录。
- 质控无称量、配制记录，配制过程无法溯源。
- 样本稀释，但在原始记录和总结报告中无相关记录。



# 实验记录

- 母液浓度计算错误。对照品称量计算错误，如实际称量按纯度100%计算，但质检报告中纯度仅为89.0%。
- 标准曲线制备中，稀释浓度计算错误，如取40ul加入400ul基质中，浓度计算为8.37ng/ml，实际应为7.609 ng/ml。
- 色谱图的浓度数据与总结报告不一致。
- 样本浓度不采用进样当日新配标准曲线，而采用之前的标准曲线计算。
- 质控工作液与标准曲线工作液源于同一份母液。



# 稳定性试验

- 样本测定时间超过稳定性数据支持时间。
- 无稳定性试验样本配制记录。
- 长期稳定性考察样本、标准系列储备液所需体积多于试验记录显示的配制体积。
- 方法学尚未建立，已配制好稳定性的考察工作液。
- 血浆样本冻存稳定性考察晚于受试者血浆样本检测。
- 冻存稳定性试验血浆样本取对照品储备液配制，但对照品储备液无长期稳定性数据支持。
- 长期冻存稳定性试验于样本测试完成后进行。



# 生物样本

- 血样处理过程（温度、处理时间、转速）与试验方案中的规定不一致。
- 样本处理过程记录简单或缺失，样本轨迹无法追溯。
- 样本溶血严重，但无任何异常记录及相关处理措施。
- 样本标识不清，不具有唯一性。
- 标签脱落。
- 样本台帐缺少接收、领取、退还、留样的样本数量记录及存放信息。



# 生物样本

- 无生物样本转运或保存的温度记录。
- 生物样本保存条件与方案要求不一致，无-80℃冰箱。
- 生物样本贮存于普通冰箱冻层。
- 低温冰箱无温度监控，无校验记录。



## 分析测试图谱

- 图谱文件与血样没有关联性，两者之间的联系可随意更改且无法追溯，样品序号无法追溯到实际受试者血样点。
- 部分受试者多个时间点样品编号与对应的图谱中的文件名编码从小到大的顺序颠倒，原始记录和总结报告均未体现原因。
- 修改样本序号为连续序号。
- 同一批次中进样孔位相同，但样品编号不同。



## 分析测试图谱

- 稽查轨迹显示试验当时产生的数据多于最终提交的数据，且未说明重复进样的原因。
- 随行标准曲线样品、稳定性样品、质控样品被多次重复进样，不合格数据被弃用，未在原始记录及总结报告中体现。
- 分析批中质控样本只有测试图谱，未见相应的轨迹文件。
- 选择性使用数据，有样本测试而未见报告和相应图谱。
- 分析批符合接收标准，但被拒绝，受试者样本复测。



## 分析测试图谱

- 不同样本进样时间重叠。
- 系统日志文件显示多次修改系统时间。
- 稽查轨迹不连续，时间顺序颠倒。
- 进样间隔时间短于图谱显示运行时间。



## 其他

- 质控点分布不均匀。
- 验证的方法与实际样本测定的方法不符，如质谱条件、积分参数等。
- 部分样本采取手动积分，且积分不合理。
- 同一批次中采用不同的积分方式。
- 分析图谱中有手动积分，但总结报告中未说明，原始记录本中无任何记录。
- 总结报告中多张图谱为复测图谱，但仅提供复测后的色谱图，且无复测原因描述。



# 数据管理

- 数据管理人员无权限分工，无个人帐户管理。
- 检测数据未设置安全保护，可随意更改、删除。



# 总结报告

- 分析方案及总结报告没有编号和版本号。
- 分析报告中没有包括所有被分析的样品。
- 申报资料图谱与现场提供图谱数据不一致。



## 真实性问题案例分析-1-

### 试验用药品不真实

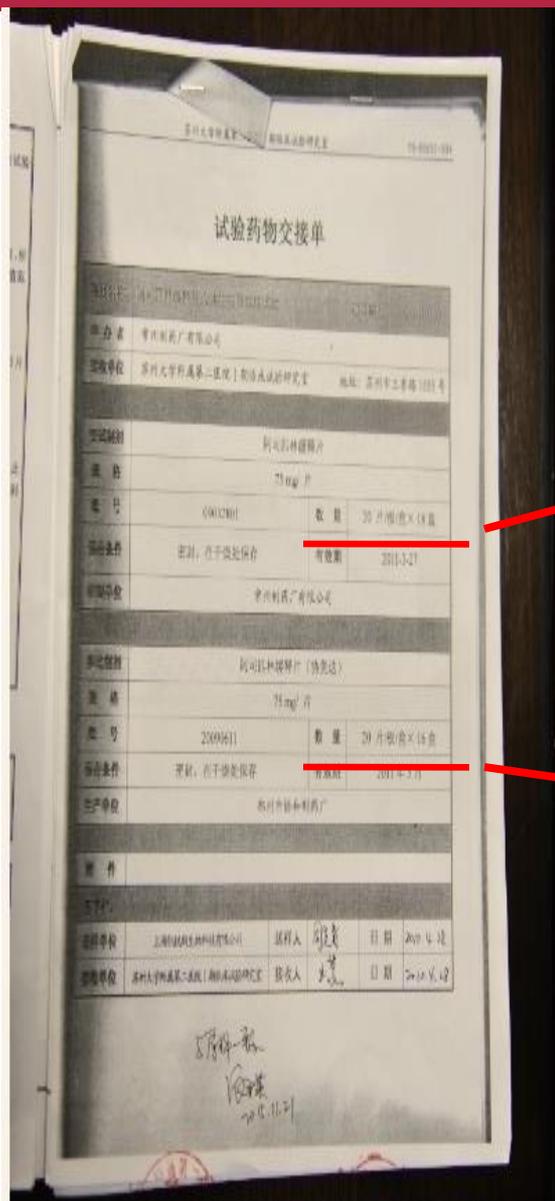
BE试验中，参比制剂不真实

现场证据表明：参比制剂为受试制剂；

参比制剂（上市药品）实际规格:24片/板;现场留样规格  
格20片/板



# 机构药品交接单



试验制剂	[REDACTED]	数量	20片/板/盒 × 18盒
规格	75 mg/片	有效期	2011-3-27
批号	09032801	保存条件	密封, 在干燥处保存
生产单位	[REDACTED]		
试验制剂	[REDACTED]	数量	20片/板/盒 × 16盒
规格	75 mg/片	有效期	2011年5月
批号	20090611	保存条件	密封, 在干燥处保存
生产单位	[REDACTED]		



受试制剂

受试制剂名称

批 号: 09032801  
生产日期: 2009-3-28  
有效期至: 2011-3-27  
包装规格: 20 片/板/盒

受试制剂名称

批 号: 09032801  
生产日期: 2009-3-28  
有效期至: 2011-3-27

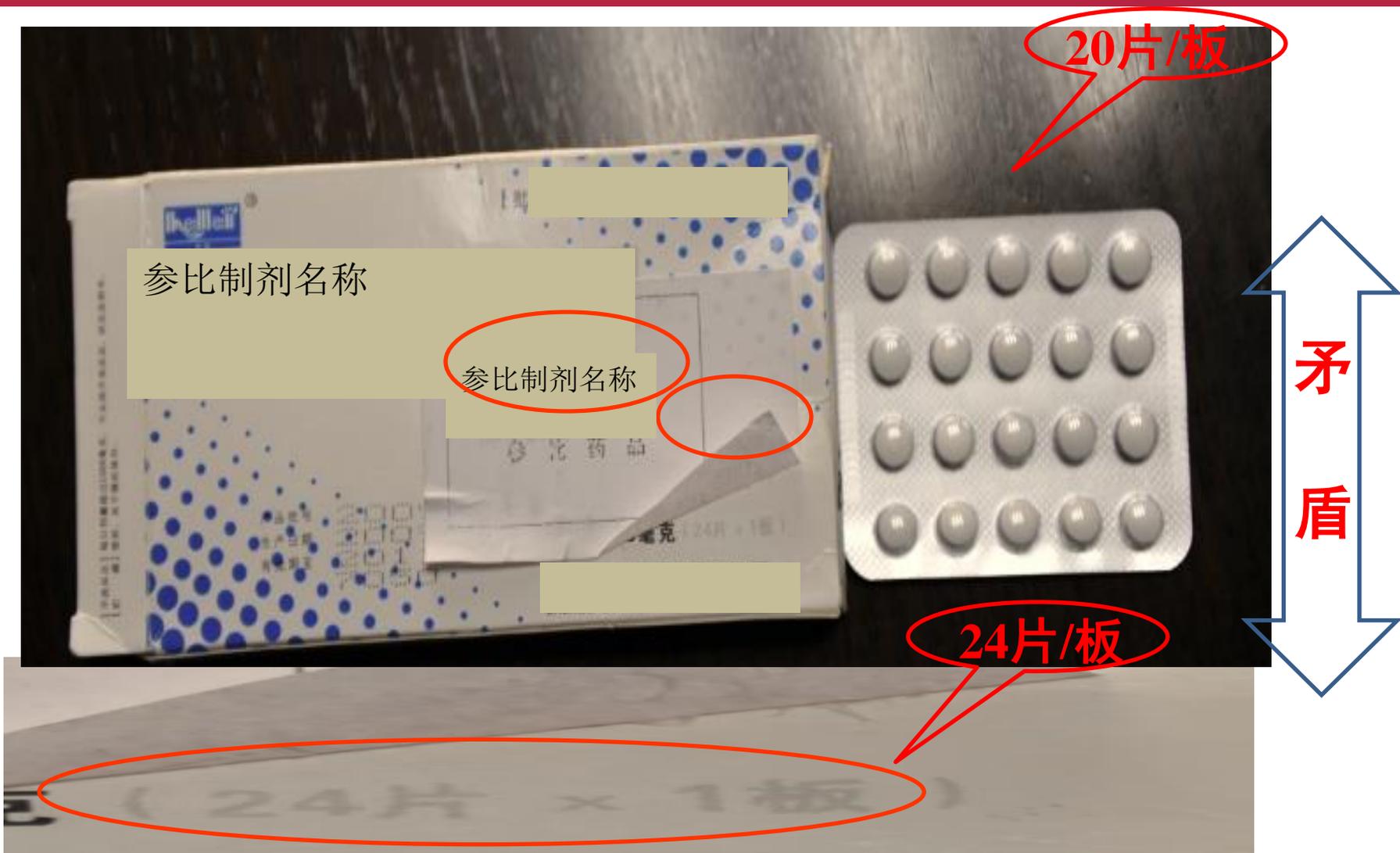
参比制剂

参比制剂名称

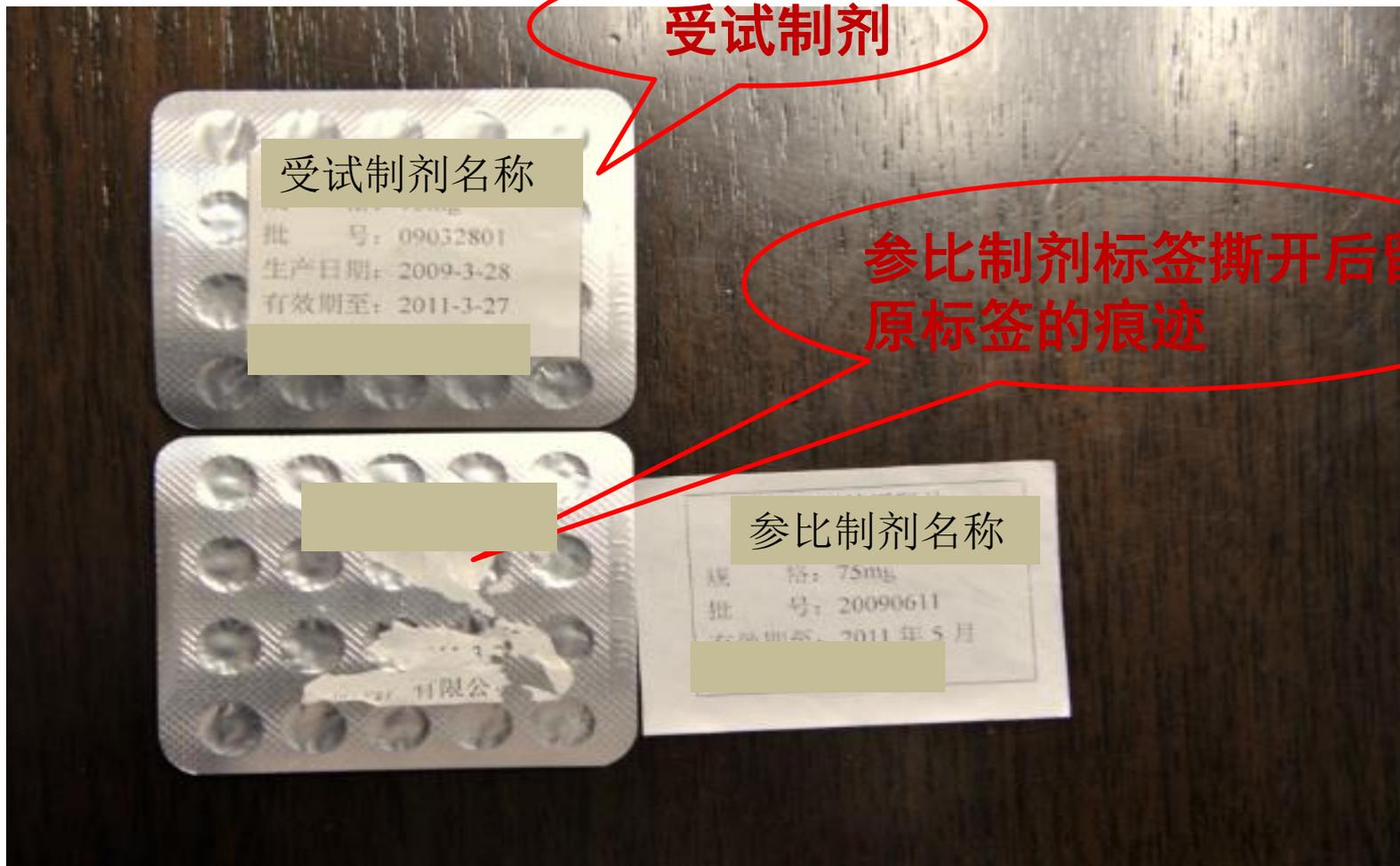
规格: 75mg  
批 号: 20090611  
有效期至: 2011 年 5 月

参比制剂名称

规格: 75mg  
批 号: 20090611  
有效期至: 2011 年 5 月



参比制剂包装盒上规格为24片×1板，实际药品为20片/板



参比制剂标签撕开后还留有受试制剂原标签的痕迹，且铝塑板上无相应上市药品应有的包装信息



## 真实性问题案例分析-2-

### 试验药物不真实

受试制剂不真实。

某受试制剂进行两次BE试验：第一次T1(受试制剂1)不等效，第二次T2(受试制剂2)等效，报送CDE的是第二次结果；

- T1和T2产品批号均为100501；
- T1和T2药检报告内容完全相同；
- T1和T2胶囊颜色不同，内容物颜色和性状不同；
- 现场检验发现，两次的药品含量差异较大



## T1外包装和内包装



## T2外包装和内包装





**T1**

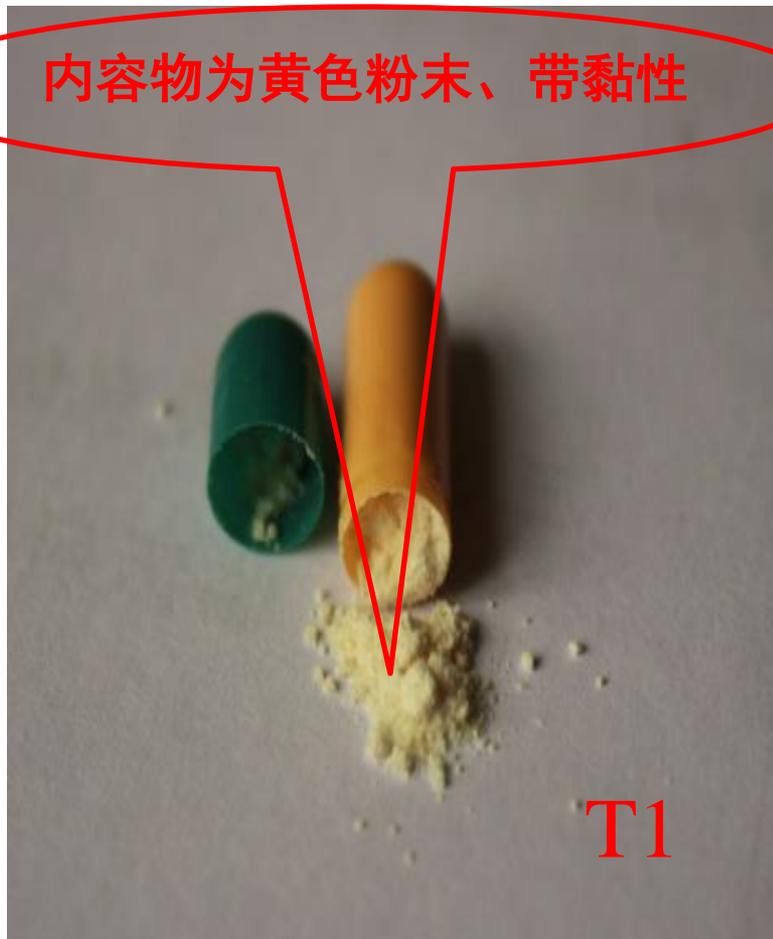


**T2**



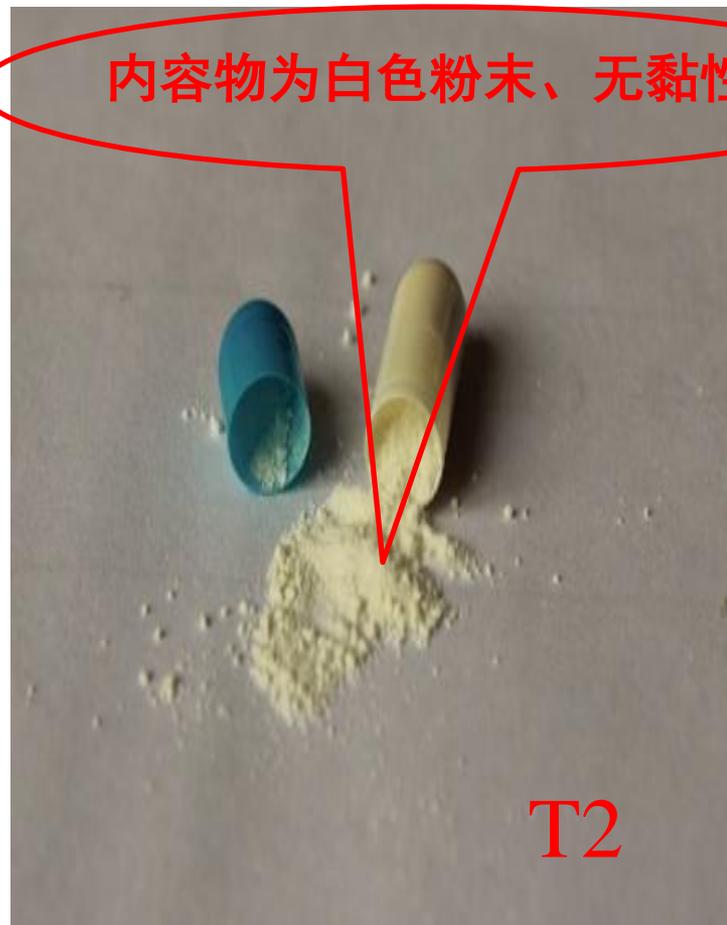


内容物为黄色粉末、带黏性



T1

内容物为白色粉末、无黏性



T2

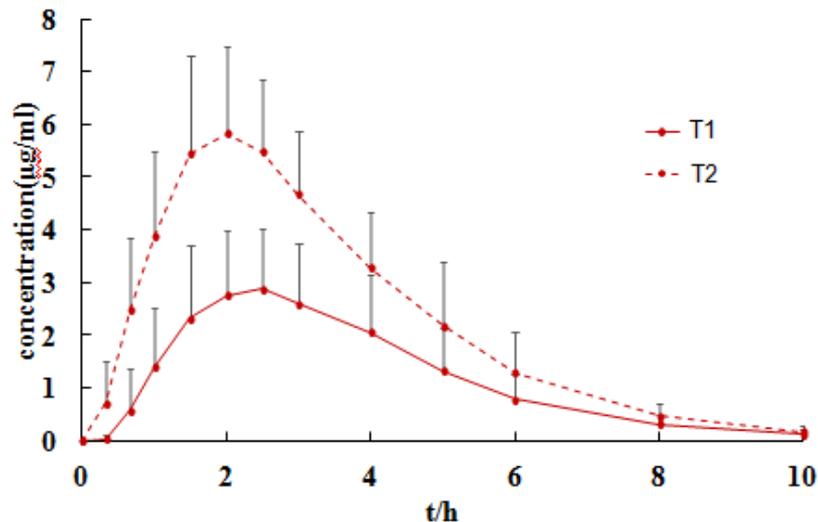


- 两次试验受试制剂在人体内血药浓度相差大，而参比制剂前后二次无差异。

eg:  $T_1 C_{max}$  为  $3.50 \pm 1.14 \mu\text{g/ml}$   
 $T_2 C_{max}$  为  $6.31 \pm 1.46 \mu\text{g/ml}$  } 相差近1倍

$R_1 C_{max}$  为  $6.69 \pm 1.73 \mu\text{g/ml}$   
 $R_2 C_{max}$  为  $6.41 \pm 1.19 \mu\text{g/ml}$  } 相近

T1、T2的平均药-时曲线图





## 现场采样复核

- 检查组对T1、T2和R予以采样并进行现场试验；
- 参照《中国药典》该药物含量测定项下标准进行测定；
- T1、T2与R含量的比值分别为85.7%、100.5%。



## 真实性问题案例-3-

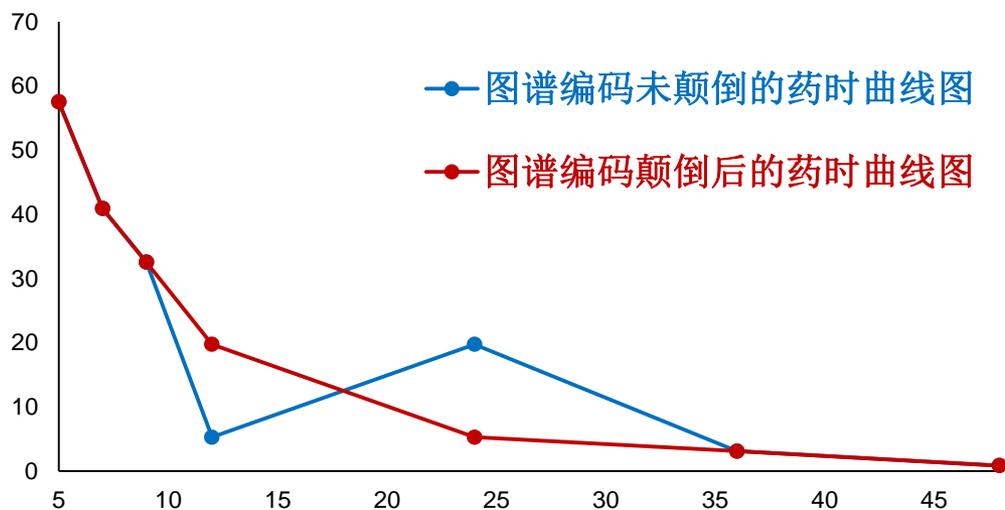
### 擅自修改数据

BE试验中，为使得药时曲线波动变小，更加平滑，擅自修改数据，**调换**图谱中的文件名对应的受试者样品编号，且未在原始记录和总结报告中说明理由。



## 数据来源：4号受试者第一周期的部分药物浓度

原始进样顺序				调 换	提交CDE图谱顺序			
文件名	样本编号	实测浓度	时间点		文件名	样本编号	实测浓度	时间点
4222.d	4-1-10	32.53	9h		4222.d	4-1-10	32.53	9h
4223.d	4-1-11	5.27	12h		4224.d	4-1-11	19.72	12h
4224.d	4-1-12	19.72	24h		4223.d	4-1-12	5.27	24h



目的是为使药时曲线  
波动变小、更平滑！



# 总结

- 生物等效性试验机构应建立完善的质量管理体系，保证数据的原始性、规范性。
- 数据可靠性（data integrity）是生物等效性试验检查中的重点内容。

