

# 药物临床试验生物样本分析实验室管理指南（试行）

二〇一一年十二月

# 药物临床试验生物样本分析实验室管理指南（试行）

## 第一章 总 则

第一条 为加强药物临床试验生物样本分析实验室的管理，提高生物样本分析数据的质量和管理水平。根据《药品注册管理办法》、《药物临床试验质量管理规范》、《药物非临床研究质量管理规范》，参照国际规范，制定本指南。

第二条 药物临床试验生物样本（以下简称生物样本）是指按照药物临床试验方案的要求、从临床试验受试者采集的需要进行分析的材料（如血浆、血清、尿液、粪便、组织和细胞等）。药物临床试验生物样本分析实验室（以下简称实验室）是指对生物样本中药物、药物代谢物及生物标志物等进行分析，为药品注册申请提供数据支持的机构。

第三条 凡为提交药品监督管理部门作为药品注册数据而进行生物样本分析的实验室，均须遵循本指南，并接受药品监督管理部门的监督检查。

## 第二章 组织机构和人员

第四条 实验室应建立完善的组织管理体系，任命实验室负责人和项目负责人，并配备相应的实验人员。隶属于药物 I 期临床试验研究室（以下简称研究室）的实验室，应纳入研究室的质量保证体系；独立的实验室应建立质量保证部门，并任命质量保证部门负责人。

第五条 实验室负责人应具备相关专业本科以上学历，熟悉业务，能有效组织、指导和开展实验室业务工作。对分析工作的实施和结果负责。其职责包括：

- （一）全面负责实验室的建设，确保实验室具有满足工作要求的各项条件。
- （二）组织制定和修改管理制度、技术规范和标准操作规程；定期审阅所有管理制度、技术规范和标准操作规程文件，确保所有文件适时更新。
- （三）制定主计划表，掌握各项分析工作的进展。
- （四）确保质量保证工作的开展。
- （五）建立有效的沟通交流机制，以保证与申办者、药物临床试验机构及研究者之间可以及时、有效地沟通。
- （六）建立完善的教育培训和考核制度。
- （七）在每项实验开始前，指定项目负责人，试验过程中确需更换项目负责人时，应记录更换的原因和时间，并保留相关记录。

(八) 审查、批准实验方案、标准操作规程、结果或报告。

(九) 指定专人负责档案资料与生物样本的管理。

第六条 质量保证部门应配备与其开展的工作相适应的人员。质量保证部门负责人职责为：

(一) 负责质量保证部门的工作安排和运行；

(二) 审核分析实验方案、实验记录、结果或报告；

(三) 根据每项工作的内容和持续时间制订稽查计划并实施稽查，详细记录稽查的内容、发现的问题、采取的措施等，并向实验室负责人和项目负责人报告；

(四) 检查实验室环境、设施、仪器设备和档案管理等；

(五) 参与标准操作规程的制订和审核，并保存标准操作规程的副本。

第七条 项目负责人具体负责某项临床试验生物样本的分析工作，具备相应专业本科或以上学历，两年以上生物样本分析工作经验，能够独立进行生物样本分析方法的建立和验证，并对所承担项目的分析方法、分析结果和分析报告负直接责任。项目负责人的职责包括：

(一) 制订该项目的实验方案；

(二) 全面负责该项目的运行管理、组织实施；

(三) 建立并验证分析方法，撰写验证分析报告；

(四) 确保所有参与该项目的实验人员明确各自所承担的工作，并掌握和执行相关的标准操作规程；

(五) 掌握工作进展，确保实验记录及时、完整、准确和清晰；

(六) 确保实验中偏离方案的情况及采取的措施均有详细记录；

(七) 整理、分析实验数据和结果，撰写分析报告；

(八) 及时处理质量保证部门的报告。

第八条 实验室工作人员应符合以下要求：

(一) 具备严谨的科学作风和良好的职业道德以及相应的学历，经过专业培训与考核，并保存个人的培训与考核记录，具备相应的经验和能力并取得上岗资格；

(二) 熟悉本指南要求，掌握并严格执行相关的标准操作规程；

(三) 及时、完整、准确和清晰地进行实验记录，对实验中发生的可能影响实验结果的任何情况应及时报告给项目负责人；

(四) 对涉及保密的技术资料、受试者信息等履行其保密责任；

(五) 根据工作岗位的需要着装，保持工作环境正常有序，遵守健康检查制度，确保实验样本不受污染。

### 第三章 实验室设施

第九条 实验场所应符合国家相关规定，布局合理，实验室面积应与其开展的分析工作相适应，根据实验需要合理划分功能区域。

第十条 实验室环境应保持清洁、卫生，环境调控应符合相应工作的要求。

第十一条 实验设施的基本要求：

(一) 有完善的实验设施，并处于良好状态。

(二) 具备相应的安全防护、应急和急救设施。

(三) 洁净区与污染区分离。

(四) 具备保存生物样本的设施；具有监测生物样本保存条件的设施，确保样本的完整性，并防止交叉污染。

(五) 具备不同实验用品的储存设施，确保实验材料、试剂、标准物质等的储存符合相关要求；危险化学品、归属于麻醉药品和精神药品的物质、放射性物质的保管设施应符合《危险化学品安全管理条例》、《麻醉药品和精神药品管理条例》、《放射性药品管理办法》的相关规定。

第十二条 档案设施的基本要求：

(一) 应具备保管实验资料的场所和设施；

(二) 应具有适宜的温度和湿度及相应记录，应配备防盗、防火、防水、防虫害等必要设施；

(三) 如实验室使用特定合同方的档案设施，亦应符合以上条件。

第十三条 废物处理的基本要求：

(一) 应按照《医疗废物管理条例》和《医疗卫生机构医疗废物管理办法》的相关规定处理医疗废物；

(二) 应参照《实验室生物安全通用要求》的要求妥善处理过期的化学试剂、含化学试剂的废物。

## 第四章 仪器与材料

第十四条 仪器设备应满足以下基本要求：

（一）配有与分析工作相适应的仪器设备，仪器的量程、精度、分辨率等应符合相应技术指标的要求。

（二）放置地点合理。

（三）应有专人管理，由专业技术人员按照相关要求定期进行校正、维护。

（四）应有明显的状态标识；新购进仪器具有安装验证、操作验证以及性能验证报告；对不合格、待修、待检的仪器，应及时联系相关技术人员进行处理并确保维修记录存档。

（五）根据仪器设备的性能要求定期进行性能验证，确保仪器设备处于良好的状态。仪器定期性能验证的文件应存档。

（六）设备操作人员应经过培训，考核合格后方可上岗，并严格执行相关标准操作规程。

第十五条 实验材料的管理应符合以下基本要求：

（一）应根据分析工作选择、使用与方法验证和方案要求中一致的实验材料，并确保实验材料充足；

（二）应有专人负责实验材料的管理，实验材料的采购、接收、储存和分发均有详细记录；

（三）实验材料的储存条件应符合要求，储存容器应贴有标签，标明品名、来源、批号、有效期和储存条件等。

第十六条 试剂的管理应符合以下要求：

（一）应根据分析工作选择、使用相应的试剂、标准物质等；

（二）应有专人负责试剂、标准物质等的管理，有采购、接收、储存、分发、使用的记录；

（三）应记录试剂、标准物质的称量、溶液配制；

（四）配制的溶液应贴有标签，标明品名、浓度、贮存条件、配制日期、有效期及配制人员名字等必要的信息；

（五）实验中不得使用变质或过期的试剂和溶液，保留处理过期试剂的记录。

## 第五章 合同管理

第十七条 实验开始前,实验室或其所在的机构应与申办者签订具有中国法律约束力的委托合同。

第十八条 实验室不可将实验工作转包;如果不能完成部分工作,应事先由申办者与相应机构签署相关委托合同。

第十九条 实验室不应擅自增加实验内容或改变实验方法。申办者如要求进行附加服务,双方应于相关工作开始之前签署附加协议,并承诺额外的工作不与临床试验方案相冲突。

## 第六章 标准操作规程

第二十条 实验室应制订与实验工作相适应的标准操作规程,主要包括(但不限于)以下方面:

- (一) 标准操作规程的制订和管理;
- (二) 质量控制程序和质量保证;
- (三) 合同的制订及审查;
- (四) 环境因素的调控;
- (五) 设施、仪器设备的安装、使用、检查、测试和校正、维护;
- (六) 计算机系统的安装、验证、使用、维护;
- (七) 试剂、标准物质的采购、接收、贮存、分发、使用;
- (八) 实验材料的准备;
- (九) 生物样本的转运、交接、保存、追踪和处理;
- (十) 分析方法学的验证;
- (十一) 生物样本的分析测定;
- (十二) 实验数据和结果的分析处理、偏差分析及报告;
- (十三) 实验资料的归档保存;
- (十四) 实验废物的处理;
- (十五) 工作人员培训与继续教育制度。

第二十一条 标准操作规程应由质量保证部门负责人签字确认,实验室负责人批准后生效。

第二十二条 标准操作规程的副本放置应方便使用。

第二十三条 根据需要对标准操作规程进行定期和不定期修订与废止,将相关信息记录在案并及时更新版本和版本序列号。需要撤销的标准操作规程需归档保管并有作废标记,保证现行所用的标准操作规程为最新版本。

第二十四条 记录标准操作规程的制订、修改、分发、学习培训、归档情况和日期。

## 第七章 实验的实施

第二十五条 分析工作应有项目名称和统一编号,并在有关文件资料及实验记录中使用该项目名称和编号。

第二十六条 分析工作开始之前,项目负责人应根据临床试验方案制订一份详细、清晰的分析工作实施方案,即实验方案,基本内容包括:

- (一) 项目名称、编号;
- (二) 申办者、药物临床试验机构、实验室的信息;
- (三) 实验室负责人、项目负责人、申办者的签字及签字的日期;
- (四) 实验的计划开始和结束的日期;
- (五) 实验目的;
- (六) 生物样本的种类、数量、包装、转运、交接、保存和处理;
- (七) 识别生物样本的唯一编码;
- (八) 仪器设备、材料、试剂、标准物质;
- (九) 生物样本分析的方法及方法学验证;
- (十) 分析批次、每批次的质控样本量和待测样本量;
- (十一) 生物样本重复分析的相关规定;
- (十二) 需要保留的实验资料的清单,保存地点;
- (十三) 处理、报告实验数据和结果的方法。

第二十七条 对实验方案的制订与管理有以下基本要求:

- (一) 应由实验室负责人、项目负责人、申办者签字同意,并注明日期后生效;
- (二) 不应与委托合同或临床试验方案相冲突;
- (三) 对已有实验方案的修改,应书面说明原因,由实验室负责人、项目负

责人、申办者签字同意后生效；

（四）针对实验方案或修改后的实验方案，应对参加相关工作的实验人员进行培训并记录存档。

第二十八条 项目负责人按照已生效的实验方案组织开展分析工作，严格执行相应的标准操作规程；质控人员发现任何偏离标准操作规程的操作或异常现象时应及时报告质量保证部门负责人和实验室负责人，项目负责人应作出答复。

第二十九条 生物样本的接收和管理应符合以下要求：

（一）应采取适当的方式和条件转运生物样本，监测转运过程中样本的保存条件。

（二）接收生物样本时，应检查样本的标识、状态、数量，保存记录有样本标识、状态、数量、来源、转运方式和条件、到达日期等信息的文件。

（三）生物样本的保存应符合方案中规定的条件；监测保存样本的设施设备，以确保其在可接受的参数范围内工作；监测参数偏离可接受范围时，应及时采取应急措施，并保存监测和采取应急措施的记录。

（四）生物样本保存以样本长期冻存稳定时间为限；超过保存期后，在取得申办者书面同意后，按相关规定进行销毁处理。

（五）应按照《医疗废物管理条例》和《医疗卫生机构医疗废物管理办法》的相关规定处理超过保存期的生物样本。

第三十条 应根据具体的分析工作选择仪器和分析方法，依据相关技术指导原则进行方法学验证，并提供方法学验证报告。其内容应包括：特异性、灵敏度、标准曲线与定量范围、提取回收率、精密度与准确度、稳定性、基质效应等。

第三十一条 对已验证的分析方法进行改进时，应根据分析方法的改进程度进行完整的或部分的方法验证，告知申办者并取得其书面同意后方可进行。

第三十二条 生物样本的重复分析应符合实验方案和标准操作规程的有关规定，并记录重复分析的理由以及采用相关数据的理由。

## 第八章 数据管理

第三十三条 应使用专用的记录本或记录纸及时、规范地记录实验过程及数据，确保实验记录的完整、准确、清晰。操作人应签名，并注明日期。记录需要修改时，应保持原记录清晰可辨，注明修改理由，修改者签名，并注明日期。

第三十四条 数据以电子文件形式产生、记录、处理、存储和修改时，应采用经过验证的计算机系统；记录所有操作以及操作的实验人员、时间；确保数据的真实、可靠及可溯源性。

第三十五条 项目负责人应及时撰写分析报告，交质量保证部门负责人审查和实验室负责人批准。

第三十六条 分析报告的主要内容如下：

- (一) 分析工作的项目名称、编号；
- (二) 实验目的；
- (三) 申办者、药物临床试验机构、实验室的信息；
- (四) 实验室负责人、分析负责人、参加分析的实验人员的姓名；
- (五) 实验的起止日期；
- (六) 仪器设备的名称、型号、生产厂家等；
- (七) 实验材料、试剂、标准物质的名称、来源、批号、纯度（含量、浓度）等特性；
- (八) 分析的方法；
- (九) 分析方法验证的结果；

(十) 生物样本分析的数据（应包含随行标准曲线及质控样品的数据）；

(十一) 统计学处理的方法和结果；

(十二) 造成分析工作偏离实验方案或标准操作规程的情况及其对结果的影响；

(十三) 结果和结论；

(十四) 参考资料；

(十五) 实验资料和生物样本的保存地点。

第三十七条 已批准的分析报告需要修改或补充时，有关人员应详细说明修改或补充的内容、理由，需经项目负责人认可、质量保证部门负责人审查和实验室负责人批准。

第三十八条 实验结束后，项目负责人应及时将实验资料（包括实验方案、原始资料、实验记录、分析报告、质控记录等）归档保存。

第三十九条 分析工作被取消或中止时，项目负责人应书面说明取消或中止原因，并将已进行工作的相关实验资料归档保存。

第四十条 档案室负责人应详细核对归档的实验资料，确保归档资料完整、规范；严格执行实验资料查阅、借阅和归还制度。

第四十一条 实验资料至少保存到药品上市后五年。

第四十二条 计算机系统指用于直接或间接参与数据接收、采集、处理、报告和存储的信息系统，或是整合在自动化设备中的系统，包括一个或多个硬件单元和相关软件。为确保数据的可靠性、完整性和安全性，计算机系统应满足以下基本要求：

(一) 系统的设备及其附件应放置在适当的场所，确保数据安全可靠。

(二) 系统应由专业技术人员负责开发、验证、操作和维护，并保留相关记录。

(三) 系统必须通过验证后才能用于数据的采集、录入、处理和报告等；更换硬件、软件，或者升级系统、安装补丁后，应重新进行系统验证；应使用通过验证的软件及软件版本。

(四) 系统应规定其源数据的输出类型。

(五) 应定期备份并妥善保存系统的源数据文件。

(六) 应对系统进行常规预防性维护，有系统故障应急系统和灾难后恢复的措施。

(七) 当其他计算机系统与已配置、验证的计算机系统连接时，应评估新系统对原系统功能的影响。

## 第九章 质量管理

第四十三条 应建立完善的质量管理体系，对分析工作的全过程进行质量控制，以确保数据和结果的可靠性、完整性和科学性。

第四十四条 质量保证部门应制订计划，对实验人员、实验室设施、仪器设备、计算机系统、实验材料和试剂、实验方案、分析方法、实验记录、分析报告，以及质量控制程序等进行稽查。

第四十五条 质量保证人员应具备相应资格，且独立于其所稽查的工作；可以聘请实验室以外的专家进行稽查工作。

第四十六条 质量保证人员应及时将稽查内容和意见形成稽查报告，项目负责人或实验室负责人应及时对稽查报告做出反馈。

第四十七条 实验室应积极配合申办者质量保证部门的稽查、第三方的稽查。

附件：

《药物临床试验生物样本分析实验室管理指南（试行）》起草说明

药物临床试验生物样本分析实验室的分析数据是新药注册申请的重要组成部分，也是药品监管部门进行新药注册技术审评的重要依据。因此药物临床试验生物样本分析实验室（简称生物样本分析实验室）的监管是药物临床试验监管的重要内容。

为加强生物样本分析实验室的质量管理，根据《药品注册管理办法》、《药物临床试验质量管理规范》（GCP）、《药物非临床研究质量管理规范》，国家食品药品监督管理局组织起草了《药物临床试验生物样本分析实验室管理指南（试行）》（简称《实验室管理指南》）。现将有关情况说明如下：

#### 一、背景与必要性

自 GCP 实施以来，我国药物临床试验的总体能力和监管水平有了很大提升，但生物样本分析实验室的条件参差不齐，发展不均衡，亟需规范其质量管理，提高其分析能力和水平。

目前，发达国家已纷纷出台了生物样本分析实验室的相关规定或规范性文件，作为生物样本分析实验室运行管理的标准和指导。如英国药品和健康产品管理局（MHRA）发布了《关于对临床试验样本进行分析或评价的实验室遵循法规的指南》，提出了对分析测试实验室建立、管理和操作的指导原则；美国食品药品监督管理局（FDA）于 2001 年颁布了生物分析方法验证指南，成为广泛采纳的标准。随着我国药物临床试验的国际化进程，制定与国际接轨的实验室管理规范是十分必要的。为此，国家食品药品监督管理局组织制订了《实验室管理指南》，以指导临床试验生物样本分析实验室的建设、运行和管理，规范药物临床试验生物样本分析工作，提高国内药物临床试验的质量和管理水平。

#### 二、起草过程

国家局于 2009 年 6 月组织相关专家起草了《实验室管理指南》（讨论稿）。2010 年~2011 年 2 月，经过 4 次专题研讨修改，并向部分省局、国家局药品审评中心和药品认证管理中心及部分医疗机构等相关部门征求意见，初步收集汇总反馈意见后进一步修改；于 2011 年 3 月 18 日将征求意见稿（第二版）在国家局网站公布，向社会公开征求意见。截至 2011 年 5 月，收到来自各级药品监管部门、药物临床试验机构、申办者/合同研究组织等企业和个人反馈意见和建议 60 余条，通过汇总整理和再次修订，完成修订稿。2011 年 7 月，国家局召集部分省局、国家局药品审评中心和药品认证管理中心代表及药物临床试验有关专家逐一审议各条款内容，并达成一致意见，形成《实验室管理指南》（试行稿）。

### 三、主要内容与说明

《实验室管理指南》共 9 章 47 条，主要对以下方面提出了明确要求：

（一）对组织机构和人员的要求是本指南重点说明的内容之一。对实验室负责人、质量保证部门负责人、项目负责人及实验室工作人员的职责作出了界定。

（二）对分析实验室的软硬件要求作了规定。对实验设施、档案设施、废物处理、仪器设备、材料管理以及试剂管理提出了基本要求。

（三）强调了实验的过程管理和质量管理。对实验的合同管理、标准操作规程、实验的实施以及数据的管理提出了具体要求。

（四）明确了质量管理体系。《实验室管理指南》要求必须建立质量管理体系，具备独立的质量保证人员，做好实验过程的质量控制及质量保证工作。