

药物 I 期临床试验管理指导原则（试行）

二〇一一年十二月

药物 I 期临床试验管理指导原则（试行）

第一章 总则

第一条 为加强药物 I 期临床试验（以下简称 I 期试验）的管理，有效地保障受试者的权益与安全，提高 I 期试验的研究质量与管理水平，根据《中华人民共和国药品管理法》、《药品注册管理办法》、《药物临床试验质量管理规范》等相关规定，参照国际通行规范，制定本指导原则。

第二条 本指导原则适用于 I 期试验，旨在为 I 期试验的组织管理和实施提供指导。人体生物利用度或生物等效性试验应参照本指导原则。

第二章 职责要求

第三条 申办者应建立评价药物临床试验机构的程序 and 标准，选择、委托获得资格认定的 I 期试验研究室进行 I 期试验。

第四条 申办者应建立质量保证体系，对 I 期试验的全过程进行监查和稽查，确保临床试验的质量，保障受试者的权益与安全。

第五条 申办者可以委托合同研究组织（CRO）执行 I 期试验中的某些工作和任务。委托前对合同研究组织的研究条件、能力、经验以及相应的质量管理体系进行评价。当合同研究组织接受了委托，则本指导原则中规定的由申办者履行的责任，合同研究组织应同样履行。申办者对临床试验的真实性及质量负最终责任。

第六条 I 期试验研究室负责 I 期试验的实施。研究者应遵循临床试验相关法律法规、规范性文件和技术指导原则，执行临床试验方案，保护受试者的权益与安全，保证临床试验结果的真实可靠。

第七条 药物临床试验生物样本分析应在符合《药物临床试验生物样本分析实验室管理指南》（以下简称《实验室管理指南》）的实验室进行。从事药物临床试验生物样本分析的实验室均应接受药品监督管理部门的监督检查。

第八条 伦理委员会应针对 I 期试验的特点，加强对受试者权益与安全的保护，重点关注：试验风险的管理与控制，试验方案设计和知情同意书的内容，研究团队的人员组成、资质、经验，受试者的来源、招募方式，实施过程中发生的意外情况等。

第三章 实施条件

第九条 I 期试验研究室应设有足够的试验病房,也可以设有临床试验生物样本分析实验室(以下简称实验室)。试验病房应符合本指导原则的要求,实验室应符合《实验室管理指南》的要求。均应具备相应的组织管理体系、质量管理体系及能满足 I 期试验需要的场所和设施设备等。

第十条 I 期试验研究室应配备研究室负责人、主要研究者、研究医生、药师、研究护士及其他工作人员。所有人员应具备与承担工作相适应的专业特长、资质和能力。实验室人员应符合《实验室管理指南》的要求。

(一) 研究室负责人。研究室负责人总体负责 I 期试验的管理工作,保障受试者的权益与安全。研究室负责人应具备医学或药学本科以上学历并具有高级职称,具有 5 年以上药物临床试验实践和管理经验,组织过多项 I 期试验。

(二) 主要研究者。研究室负责人和主要研究者可以是同一人。主要研究者负责 I 期试验的全过程管理,熟悉与临床试验有关的资料与文献,确保试验顺利进行。主要研究者应具备医学或药学本科或以上学历、高级技术职称,具有系统的临床药理专业知识,至少 5 年以上药物临床试验经验,有负责过多项 I 期试验的经历。

(三) 研究医生。研究医生协助主要研究者进行医学观察和不良事件的监测与处置。研究医生应具备执业医师资格,具有医学本科或以上学历,有参与药物临床试验的经历,具备急诊和急救等方面的能力。

(四) 药师。药师负责临床试验用药品的管理等工作。药师应具备药学本科或以上学历,具有临床药理学相关专业知识和技能。

(五) 研究护士。研究护士负责 I 期试验中的护理工作,进行不良事件的监测。研究护士应具备执业护士资格,具有相关的临床试验能力和经验。试验病房至少有一名具有重症护理或急救护理经历的专职护士。

(六) 其他人员。主要包括:项目管理人员、数据管理人员、统计人员、质控人员、研究助理等,均应具备相应的资质和能力。

第十一条 I 期试验研究室应有相应的人员培训和考核管理制度。培训内容包括临床试验相关的法律法规、规范性文件和相关的技术指导原则,专业知识和技能,管理制度、技术规范、标准操作规程,临床试验方案等。确保参与临床试验的人员都有与其所承担的工作相适应的资质和能力。

第十二条 I 期试验研究室应建立保障健康与安全的管理制度,包括工作场所安全、饮食安全、污染控制、职业暴露防护、有害物质控制等措施,以确保研究人员和受试者的健康、安全。

第十三条 I 期试验研究室应有满足 I 期试验需要的场所和设施。I 期试验的试验病房需达到如下要求,并不断完善,为受试者、工作人员和申办者提供良好的试验条件。

(一) 试验场所。试验病房应具有开展 I 期试验所需的空間,具有相对独立的、安全性良好的病房区域,保障受试者的安全性及私密性。应设有档案室、药物储存和准备室、配餐室、监查员办公室。除医护人员工作区以外,还应设有专门的受试者接待室、活动室、寄物柜。试验区、办公区、餐饮区和活动区应各自独立。具有安全良好的网络和通讯设施。

(二) 抢救要求。试验病房应具有原地抢救以及迅速转诊的能力,配备抢救室,具有必要的抢救、监护仪器设备和常用的急救药品、紧急呼叫系统等,确保受试者得到及时抢救。

第十四条 I 期试验研究室应根据工作需要配备相应的仪器设备,并进行有效的管理,确保仪器设备准确可靠。

(一) 试验病房应配备具有生命体征监测与支持功能的设备,如心电监护仪、心电图机、除颤仪和呼吸机等,并具有供氧和负压吸引装置。具有可移动抢救车,且配有抢救药品和简易抢救设备,确保抢救设备状态良好,能备应急使用。

(二) 仪器设备管理。仪器设备管理应由专人负责;仪器设备操作者应具有适当资质并经过操作培训,应根据相应用途使用设备;仪器设备应有清晰的标签标明其生产日期和运行状态,并进行维护、检测和校准;仪器设备具有可操作的标准操作规程,并保留所有使用和维护的记录文档;确保专人适时对试验设施设备进行质量控制检查,对仪器资料进行归档管理;确保试验病房的仪器设备符合国家的相关要求。

第十五条 实验室的人员和设施设备与场所要求应符合《实验室管理指南》。
第四章 管理制度与标准操作规程

第十六条 I 期试验研究室应制订相应的管理制度和标准操作规程(SOP),并及时更新和完善。

第十七条 管理制度至少包括：合同管理、人员管理、文档管理、试验用药品管理、试验场所和设施管理、仪器和设备管理等。

第十八条 I期试验的 SOP 至少包括以下几大类：试验设计、试验实施过程、试验用药品管理、不良事件处置、数据管理、试验总结报告、文档管理、质量控制等。

第十九条 管理制度和 SOP 的制订、审核和批准、实施以及修订与废止。

（一）制定。应制定管理制度和 SOP，保证所有管理制度与 SOP 有统一格式和编码，内容符合相关的法律法规，管理制度与 SOP 均应标明现行版本号码及生效日期，并及时更新。

（二）审核和批准。管理制度与 SOP 起草后，应对 SOP 草稿进行审阅和讨论，保证文件简练、易懂、完整和清晰，具有逻辑性和可行性，与已生效的其他文件具有兼容性。审核后确定的文件，应规定生效日期，并由研究室负责人签署批准。

（三）实施。管理制度与 SOP 生效后应立即执行，所有工作人员必须接受管理制度与相关 SOP 的培训，更新管理制度与 SOP 时，需进行针对性的培训。

（四）修订与废止。根据需要对管理制度和 SOP 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。需撤销的管理制度与 SOP 需归档保管并有作废标记。保证现行所用的管理制度与 SOP 为最新版本，并保留最新版本的管理制度与 SOP 清单。

第五章 质量保证

第二十条 I期试验研究室应建立或被纳入相对独立的、完整的质量保证体系，由不直接涉及该临床试验的人员实施，所有观察结果和发现都应及时核实并记录。质量控制人员应由研究室负责人指派。

第二十一条 应根据试验项目制订内部质量控制计划，对试验进行的每个阶段和程序进行核查，在数据处理的每一个阶段和程序进行质量控制，确保试验过程符合试验方案和 SOP 的要求；申办者应按监查计划定期对试验项目进行核查，保证数据完整、准确、真实、可靠。核查的频率和性质应根据试验的实际情况而定。如实记录核查过程中发现的问题，督促试验人员解决问题；对发现的问题提出改进措施，确保试验人员正确执行。

第六章 风险管理

第二十二条 风险管理是 I 期试验的重要内容，申办者、主要研究者和实验室负责人、伦理委员会等各相关方应保持及时沟通与交流。试验开始前必须对风险要素进行评估，并制订风险控制计划；试验过程中应采取有效的风险控制措施，及时收集和分析试验用药品的新发现或信息，适时修改试验方案、暂停或终止临床试验，以及通过监查和稽查保障风险控制措施有效执行等。

第二十三条 风险评估和风险控制计划应具有科学性和可行性，风险评估内容至少应包括以下因素：

- （一）试验设计中的风险要素；
- （二）试验用药品本身存在的风险要素；
- （三）受试者自身存在的风险要素；
- （四）试验操作中的风险要素。

第二十四条 申办者在风险控制中的职责

（一）申办者在临床试验前应对试验过程中可能存在的风险进行评估，提供预期的风险信息，并与研究者达成共识；

（二）申办者应熟悉试验药物的临床前相关研究数据和资料，充分评估临床试验风险，制订临床试验方案；

（三）申办者应建立与试验病房和实验室研究者间的沟通机制，及时妥善处理不良事件，并制订数据和安全监查计划，监控并管理可能发生的不良事件；

（四）申办者应向研究者和伦理委员会及时提供与试验相关的重要新信息（尤其是关于药物安全使用和药物不良反应的新信息）。

第二十五条 研究者在风险管理中的职责：

（一）研究者应在临床试验开始前与申办者商讨制订风险控制措施，并在临床试验过程中认真执行。

（二）主要研究者应在试验开始前，建立与临床试验相关的试验病房和实验室研究者之间的有效沟通渠道，尤其要明确实验室超出规定范围的实验数值的报告方式；如果是多中心试验，需要对各研究室之间的交流程序作出规定。

（三）在分析实验过程中发现任何不正常或超出规定范围的数值时，应及时报告给主要研究者。

第二十六条 伦理委员会在风险管理中的职责：

伦理委员会应审查风险控制措施，并监督其实施；审查临床试验的暂停和终止，保障受试者权益；可以要求申办者或研究者提供药物临床试验的不良事件相关信息、处置方式及结果，并有权力暂停或终止临床试验。

第七章 合同和协议

第二十七条 试验之前，申办者和研究方应签署具有中国法律约束力的委托合同。在合同中明确试验内容和进度、双方责任和义务、委托研究经费额度，此外还应关注保密原则、受试者保险、受试者补偿或赔偿原则、试验暂停和终止的原则和责任归属、知识产权界定、发表论文方式等。

第二十八条 研究室或实验室不可将试验工作转包；如果不能完成部分工作，应事先由申办者与其他相关机构签署相关委托合同。

第二十九条 研究室或实验室不应擅自增加试验内容和改变试验方法。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、不损害受试者的权益与安全。

第八章 试验方案

第三十条 I 期试验开始前应制订试验方案，该方案由申办者与研究者达成共识并签署确认，报伦理委员会审查批准后实施。

第三十一条 I 期试验方案应在符合科学性和保障受试者权益的基础上，参照相关技术指导原则制定。

第三十二条 试验过程中，I 期试验方案如需要修改，修改后的试验方案必须经伦理委员会审批或备案。如试验中发生紧急医学事件或严重不良事件，研究者可以采取临床试验方案以外的必要紧急措施，以确保受试者安全。

第九章 受试者管理

第三十三条 I 期试验必须保障受试者的权益与安全，受试者招募方式应经伦理委员会审查。

第三十四条 I 期试验受试者多为健康成人，如需选择特殊人群，如儿童、老年人、孕期妇女、患者或其他弱势群体等进行研究，应有合理的理由，并采取相应保障措施。

第三十五条 试验开始前，应使受试者充分知情并签署知情同意书；试验实施中，应保持与受试者良好沟通，以提高受试者的依从性，及时发现不良事件。试验过程中，知情同意书如需要修改，修改后的知情同意书必须经伦理委员会审批，并再次获得受试者的知情同意。

第三十六条 在 I 期试验中，受试者通常未获得治疗利益，申办者应给予受试者合理的经济补偿，对因参加试验而受到损害的受试者，申办者应承担相应的治疗费用和合理补偿。

第十章 试验用药品管理

第三十七条 申办者负责提供试验用药品，并对其质量负责。

第三十八条 药物临床试验机构应设临床试验药房，具备合格的试验用药品储存设施和设备。

第三十九条 试验用药品应有专人管理，按照试验用药品管理制度和 SOP 进行试验用药品接收、保存、发放、使用、回收、返还，并保留相关记录。试验用药品的准备要符合方案的规定。如需对试验用药品称重、稀释、无菌条件下的配制等，均要符合相关规定。

第四十条 试验用药品的使用由研究者负责，研究者应按试验方案和随机表使用试验用药品，确保受试者按时按量用药，并做好记录。

第四十一条 试验用药品不得他用、销售或变相销售。

第十一章 生物样本管理和分析

第四十二条 按照临床试验方案和 SOP 采集、处理和保存临床试验生物样本。样本容器的标识应有足够的信息量，易于识别和具有唯一性。

第四十三条 生物样本转运和保存应符合试验方案和相关 SOP 的要求，保证其完整性和活性不受影响，并做好记录。

第四十四条 在试验过程中，应保证生物样本的标识性和可溯源性，建立样本标识、移交和保存等相关记录和样本的储存档案。

第四十五条 在分析工作开始之前，应根据试验方案要求，制订生物样本分析详细的实验方案，并由实验室负责人、项目负责人及申办者签署后生效。

第十二章 数据管理和统计分析

第四十六条 I 期试验的原始数据（包括电子数据）是试验过程中采集的第一手资料，应保证其真实性、准确性和完整性。产生数据的仪器设备与方法需经过验证。

第四十七条 计算机系统指直接或间接用于数据接收、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。用于临床试验数据管理和统计分析的计算机系统应经过验证，并具有系统自动生成的稽查踪迹，对数据的所有修改都自动保留更改痕迹；计算机系统升级时应及时保存原有数据，防止数据丢失或更改。计算机系统的使用应有严格的登陆权限和密码管理制度。

第四十八条 数据录入应有核查措施（比如双份录入、系统自动的逻辑检查等）以避免数据录入错误。核查与锁定数据的过程应有详细记录，数据改动应有相应的文档支持。

第四十九条 统计分析人员在试验方案确定后制订统计分析计划，在数据锁定前加以细化和确认；统计分析必须采用公认的统计学软件和合适的统计学方法；统计分析过程必须程序化，程序源代码应具有可读性，以便核查；统计分析的结果表达应专业、客观、规范。

第五十条 I 期试验的统计分析应重点关注剂量对安全性指标、药代动力学参数、药效学指标的影响及其变化规律。

第十三章 总结报告

第五十一条 I 期试验结束后，综合临床试验的所有数据，撰写 I 期试验总结报告（以下简称总结报告）。总结报告须经申办者和主要研究者签署确认，并由申办者和药物临床试验机构盖章。生物样本分析报告应由实验室负责人签署，并由其机构盖章。

第五十二条 总结报告的结构和内容可参考有关技术指导原则，并体现 I 期试验的特点。

第十四章 附 则

第五十三条 本指导原则由国家食品药品监督管理局负责解释。

第五十四条 本指导原则自发布之日起施行。

附件：

《药物 I 期临床试验管理指导原则（试行）》起草说明

为加强对药物 I 期临床试验（以下简称 I 期试验）管理的指导，有效地保障受试者的权益与安全，确保试验结果科学可靠，进一步提高药物临床试验质量，根据《药物临床试验质量管理规范》（GCP），国家食品药品监督管理局组织起草了《药物 I 期临床试验管理指导原则（试行）》（以下简称《指导原则》）。现将有关情况说明如下：

一、背景与必要性

我国自 GCP 实施以来，药物临床试验的总体水平和监管能力有了很大提升，但 I 期试验与国际先进水平还有一定差距，亟待规范与提高。

（一）I 期试验质量管理的需要。I 期试验，特别是首次人体试验，存在很大的不确定性，风险很高，而其受试者多为健康人群。为保证 I 期试验结果真实可靠，保护受试者权益与安全，亟需制订针对 I 期试验特点的管理指导原则。

（二）新药研发快速发展的需要。近年来，我国创新药研发申报量逐年增加。I 期试验，特别是创新药 I 期试验数量快速增长，对我国 I 期试验的总体能力和管理水平提出更高的要求。针对新药 I 期试验设计与实施的复杂性与创新性，应制订相应的指导原则，以提高 I 期试验设计的科学性、伦理的合理性、实施的规范性，引导新药研发又好又快地发展。

（三）我国药物研发国际化的需要。由于 I 期试验的特殊性和复杂性，发达国家纷纷出台了针对 I 期试验的指导原则。如英国制药行业协会于 1988 年颁布了《I 期临床试验指南》，欧洲药品管理局于 2007 年颁布了《新药首次运用于人体试验的指导原则》。我国自 1998 年开始实施 GCP，但尚未制定针对 I 期试验的管理指导原则。在新药研发全球化的背景下，为使我国药物研发走向国际，有必要针对 I 期试验，制定专门的管理指导原则。

二、起草目的

借鉴国际先进经验，制订适合我国国情的 I 期试验管理指导原则，为 I 期试验研究室的建设、运行和管理以及 I 期试验的管理提供指导意见，以规范 I 期试验，保护受试者权益与安全，促进国内药物临床试验质量的提高。

三、起草过程

国家局于 2009 年 1 月组织有关专家就《指导原则》框架进行研讨，并于 6 月组织起草了《指导原则》（讨论稿）。2010 年先后多次组织部分省局、国家局药品审评中心和药品认证管理中心以及药物临床试验机构、药品研发企业人员召开座谈会，经过数次专题研讨修改，形成征求意见稿（第一版），并于 2011 年 1~2 月期间向部分省局、药物临床试验机构、药品研发企业征求意见，初步收集汇总反馈意见后进一步修改，于 2011 年 3 月形成征求意见稿（第二版）并在国家局网站向社会公开征求意见。2011 年 6 月前收到来自各级药品监督管理部门、药物临床试验机构、药品研发企业和个人反馈意见和建议 80 余条，通过汇总整理和再次修订，完成修订稿。2011 年 7 月，国家局召集药品审评中心、药品认证管理中心和有关专家逐一审议各条款内容，并达成一致意见，形成《指导原则》（试行稿）。

四、主要内容与说明

《指导原则》是在我国 GCP 的基础上，立足国内现状，参照国际有关规范制定的，共 14 章 54 条。

第一章“总则”，说明了《指导原则》的制定目的、依据以及适用范围。

第二章至第六章是对 I 期试验研究室管理的整体要求。第二章“职责要求”，明确了 I 期试验所涉及的申办者、研究室/研究者及伦理委员会的职责要求，并对生物样本分析工作提出指导性要求；第三章“实施条件”，提出了对 I 期试验研究室人员组成、管理制度、场所与设施设备等的要求；第四章“管理制度和标准操作规程”，提出了管理制度与标准操作规程的内容范围、管理要求；第五章“质量保证”，突出了质量保证工作的独立性与完整性；第六章“风险管理”，强调了风险管理的重要性，并对风险评估的主要内容、各相关方在风险控制中的主要职责等加以要求。

第七章至第十三章针对 I 期试验全过程的各环节提出了管理指导的原则性要求，分别为合同和协议、试验方案、受试者管理、试验用药品管理、生物样本管理和分析、数据管理与统计分析、总结报告。

第十四章为附则。