

附件

新冠肺炎疫情期间药物临床试验管理
指导原则（试行）

2020年7月

目 录

一、基本原则.....	1
(一) 受试者保护原则.....	1
(二) 药物警戒与风险管理.....	2
(三) 遵循药物临床试验质量管理规范.....	3
二、新冠肺炎药物的临床试验管理.....	4
(一) 强化药物临床试验信息及时报告和风险评估.....	4
(二) 临床试验方案设计和实施的考虑.....	4
(三) 临床试验实施地点的管理.....	5
(四) 临床试验监查和稽查的特殊考虑.....	5
三、其它在研药物的临床试验管理.....	6
(一) 重新评估临床试验的启动和进行.....	6
1. 启动新临床试验和招募新受试者.....	6
2. 关闭临床试验机构和启动新临床试验机构.....	7
3. 暂停或终止治疗.....	8
(二) 改进临床试验安全管理的可能措施.....	8
1. 加强对受试者的关注.....	9
2. 受试者的访视.....	9
3. 试验药物的发放.....	10
4. 知情同意的变更.....	11
(三) 临床试验相关各方沟通交流.....	12

1. 申办者与监督管理部门的沟通.....	12
2. 申办者与研究者、临床试验机构的沟通	12
3. 研究者与受试者的沟通.....	13
(四) 监查和稽查	13
(五) 临床试验报告的撰写	13
四、疫情期间临床试验数字化技术的应用	13
五、参考文献.....	14

新冠肺炎疫情期间药物临床试验管理 指导原则（试行）

新冠肺炎疫情期间的药物临床试验面临诸多困难和挑战。药物临床试验从启动、实施到完成研究报告均需要一些特殊考虑。为保护受试者安全，落实临床试验申办者（以下简称申办者）主体责任，保证临床试验质量和数据真实、准确、完整和可追溯，药品监督管理部门与申办者、研究者共同讨论制定相关措施以完善特殊时期的药物临床试验管理工作。

该指导原则对疫情期间应急批准的新冠肺炎药物（包括疫苗）临床试验和其他在研药物临床试验提出建议，供申办者和研究者参考。

一、基本原则

（一）受试者保护原则

药物临床试验应优先保护受试者的权利和利益，应严格遵守《中华人民共和国药品管理法》、《药物临床试验质量管理规范》（以下简称 GCP）和国际人用药品注册技术协调会（ICH）发布的相关技术指南，在符合相应要求的临床试验机构实施。申办者对临床试验及安全风险管控承担主体责任，对临床试验的安全性和质量负总责，临床试验各有关方承担相应责任。药物临床试验机构是药物临床试验中受试者权益

保护的责任主体。伦理委员会负责审查药物临床试验方案的科学性和伦理合理性，审核和监督药物临床试验研究者的资质、监督药物临床试验开展情况^[1]。研究者是实施临床试验并对临床试验质量及受试者权益和安全负责的试验现场的负责人^[2]。申办者应按照临床试验通知书、药物临床试验批件或者药物临床试验备案信息中的相关要求开展临床试验。申办者应评估试验药物对受试者的影响，必要时采取措施，并及时将处理结果报告国家药品监督管理局药品审评中心（以下简称药品审评中心）。

疫情期间，参加临床试验的所有人员应按照国家发布的新冠肺炎疫情防控工作要求采取个人防护措施，特别是应加强受试者个人防护管理，切实保护受试者。

（二）药物警戒与风险管理

申办者应加强临床试验期间药物警戒体系建设。应严格按照药物警戒工作要求开展安全信号监测、风险识别、风险评估和风险控制，按要求及时上报可疑且非预期严重不良反应（SUSAR）、其它潜在的严重安全性风险信息，实施有效的风险控制措施。

应针对已知和潜在风险制定完善的风险管理计划，制定科学严谨的临床试验方案和知情同意书，并根据疫情和研究进展不断进行更新和完善。

申办者应制定明确的停药标准，若发现存在安全性问题

或者其他风险，应及时调整临床试验方案、暂停或者终止临床试验，并及时报告研究者、临床试验机构和药品审评中心。建议针对安全性风险及时向药品审评中心提出沟通交流。

申办者应考虑建立数据与安全监查委员会（DSMB），定期对临床试验的进展、安全性数据和重要的有效性终点进行评估。

（三）遵循药物临床试验质量管理规范

参与临床试验的各方应严格遵循药物临床试验质量管理规范的各项要求，确保试验数据真实、完整、可靠。各方应认真履行临床试验中的相关职责，确保任何一方在疫情期间履职到位。申办者和研究者因疫情等直接或间接原因导致的方案偏离，应及时评估风险，并根据相关要求如实记录，涉及受试者安全的应及时报告伦理委员会。伦理委员会应及时对接收到的各类报告依据标准操作规程进行审查并作出结论，尽到保护受试者权益的责任，不应因审查不及时而延误受试者得到及时的治疗、检查和评估。

疫情期间会面临涉及临床试验方案变更、试验场所改变、新研究者加入、各方计划外沟通交流等，这些均应如实记录并存档备查。对于应报伦理委员会审查的临床试验方案、知情同意书以及伦理委员会履行其职责所需要的其他文件的变更，应当及时报伦理委员会审查。临床试验期间记录的原始文件应完整保存，除正常记录受试者的各类试验相关信息

外，因疫情原因导致受试者的任何与试验相关的方案偏离、退出或终止试验、安全性信息等均应按照 GCP 中原始文件的要求进行记录、修改和报告。

二、新冠肺炎药物的临床试验管理

（一）强化药物临床试验信息及时报告和风险评估

对于经《国家食品药品监督管理局药品特别审批程序》（局令第 21 号）批准开展的新冠肺炎药物临床试验^[3]，药品审评中心组织制定每日简要研究信息报告模板。申办者应按照相关要求，向药品审评中心每日报告临床试验进展及安全性汇总信息，并主动开展风险评估，制定相应风险控制措施。若当日无进展或新的信息，也需简单说明。药品审评中心对申办者每日报告的临床试验进展、安全性信息以及风险控制措施开展风险识别和评估，可以根据审查情况，要求申办者调整报告周期，及时递交研发期间安全性更新报告^[4]，必要时提出风险控制建议或者风险沟通交流。

申办者在临床试验启动前应完善并向药品审评中心报送临床试验方案、研究者手册、知情同意书、伦理委员会批件等重要技术及合规性文件。若临床试验过程中对相关文件进行了更新，应报伦理委员会审查后，及时报送药品审评中心。

（二）临床试验方案设计和实施的考虑

在临床试验设计和实施过程中，申办者应充分考虑紧急状态下临床试验开展可能面临的问题，结合对疾病认知的进展和科学评价的需要，对临床试验设计中受试者入组、评价指标和评价方法、随访策略等进行详细说明，以确保受试者安全和试验顺利开展。必要时可与药品审评中心进行沟通交流。

(三) 临床试验实施地点的管理

未进行药物临床试验机构备案的新冠肺炎救治定点医院，应按照《药物临床试验机构管理规定》完成备案。对于方舱医院、医疗救治队等特殊情况，必要时可事前与相关管理部门进行沟通确认。

(四) 临床试验监查和稽查的特殊考虑

在临床试验监查和稽查方面，如果现场监查可以运行，其监查范围应当充分考虑相关法规的限制、监查的紧迫性以及临床试验机构工作人员的可行性，并且应在临床试验机构同意的情况下进行。临时替代措施可能包括取消或推迟现场监查访视、延长监查访视的间隔、进行电话和视频访问、采取中心化监查和远程监查^[5,6]。中心化监查可通过电子化系统（如：电子数据采集系统等）进行，动态监测临床试验实施情况，以确保数据质量。远程监查主要关注原始数据溯源，因可能涉及受试者隐私，应在保证受试者隐私安全的前提下慎重选择。采取任何替代措施时应考虑不给临床试验机构工

作人员和设备带来额外负担。申办者应仔细记录无法或不得不延迟对临床试验机构进行监查的情况、监查结果及相关措施，并制定措施，待情况恢复正常后，加强后续监查。

稽查通常应该推迟或者取消。对于稽查被认为是必不可少s的关键试验，在与研究者及临床试验机构达成一致后可考虑进行现场或远程稽查。

三、其它在研药物的临床试验管理

受疫情影响，目前正在开展临床试验或者即将开展临床试验的实施进程可能会面临诸多实际困难。如果临床试验机构人员或者受试者感染新冠肺炎病毒（2019-nCoV），这将会面临可能来自人员隔离、临床试验机构关闭、试验药物无法发送和使用、受试者脱落、相关检验检查不能按要求完成等各方面的挑战，这些挑战会导致不可避免的试验方案偏离。因此，应加强从受试者招募开始到临床试验结束的全过程的风险和质量管埋。所有应对疫情所采取的措施，目的均应是最大程度地保护受试者安全，尽可能保证试验数据的质量，将疫情对临床试验完整性的影响降至最低。根据近期国内临床试验机构、研究者和申办者正在尝试采用的一些改进措施，可考虑采取如下临床试验安全管理措施：

（一）重新评估临床试验的启动和进行

1. 启动新临床试验和招募新受试者

申办者应严格评估启动新临床试验或招募新受试者的

可行性，需重点关注对受试者安全的影响，综合考虑试验药物的特点、临床试验各相关方安全监测的能力、疫情对试验药物供应链的潜在影响、所涉及疾病的性质以及临床试验机构所在地区采取的疫情防控措施等。鼓励申办者建立 DSMB，充分发挥 DSMB 在评估受试者安全（如疫情对临床试验按方案实施的影响是否给受试者带来了新的安全风险、临床试验实施的变更给受试者安全带来的影响等）中的作用，最大程度保护受试者安全。

2. 关闭临床试验机构和启动新临床试验机构

如果某个机构因为疫情无法继续参与临床研究，则申办者应考虑是否将其关闭，以及如何在损害已入组受试者安全和数据质量的前提下进行。如果必须关闭试验机构，则应在征得受试者同意的情况下，将受试者转移到可开展试验的临床试验机构，例如远离风险区或离家较近的试验机构、已经开展试验的试验机构或者可能产生的新试验机构。

在应急情况下，除非没有其他解决方案，通常不建议启动新临床试验机构。如果需要紧急启动新临床试验机构进行关键性试验访视，可以先作为紧急安全措施实施，在药品审评中心药物临床试验登记与信息公示平台进行信息更新并提交公示。若涉及重大方案变更，应提交补充申请。

如需要转移受试者，受试者、申办者、研究者（接收机构和转出机构）及临床试验机构应就转移相关事项达成一致，

明确双方机构的研究者责任。受试者转移的情况应经双方的伦理委员会同意，必要时，可重新签署知情同意书。转出机构应提供转移之前的信息和数据，以确保接收机构在保证受试者安全的条件下继续进行试验，接收机构负责提供转移之后的信息和数据。应考虑转移过程对于受试者的影响并作出合理安排。

3. 暂停或终止治疗

申办者应与研究者协商，决定是否暂停或者终止治疗，并及时报告伦理委员会，以确保受试者安全。应考虑受试者是否可能从试验药物治疗中获益、是否有合适的替代治疗、所治疗疾病或状态的严重程度、更换其他治疗所涉及的风险等。某些情况下，即使只是暂停试验药物，也有可能损害受试者安全，应考虑采取措施予以避免。

由于缺乏试验药物供应、无法管理或者确保试验药物的安全使用，可能有必要停止试验药物的使用。对个别受试者而言，如研究者认为试验药物对其有临床益处，停止试验药物可能会带来重大风险，申办者应就此与监督管理部门及时沟通，确认后考虑修改方案，使试验药物仅用于那些有明显获益的受试者，而对其他受试者停止治疗。受试者被终止试验药物治疗后，应给予其适当的管理，以确保其安全^[5]。

(二) 改进临床试验安全管理的可能措施

新冠肺炎疫情会导致交通受限和临床试验机构限制。当

临床试验面临试验药物发送、用药后检查、随访等实际困难时，建议申办者提出可行的替代方法，应保证受试者安全和权益，确保能够获得研究数据，并保证其质量和可溯源性。

1. 加强对受试者的关注

临床试验期间应加强对受试者的关注，可通过电话、微信等多种途径密切了解受试者健康状况，确认受试者是否有疫情高发区域居住史或旅行史、是否有确诊或疑似感染人群接触史、发热门诊就诊史等，一旦出现安全性问题应及时处理。

2. 受试者的访视

若申办者或者临床试验机构有对受试者进行 COVID-19 筛查的要求，除非申办者将收集的数据作为新的研究目标，否则即使在临床研究访视期间进行，也无需作为方案变更进行报告，但应做好相关记录。如受试者确诊为新型冠状病毒肺炎，则需要对受试者的预期风险和获益进行权衡，决定是否中断试验药物直到感染治愈或者感染排除。

对于安全性评估指标，申办者应确定是否有必要现场访视，以充分确保受试者安全。在进行风险评估后确定是否实施替代性安全评估方法，如：将现场访视转换为电话或视频访视、推迟或取消访视，确保极其必要的访视才在临床试验机构内进行；当现场访视减少或推迟时，研究者应继续通过替代方式收集不良事件；在替代的评估机构（有资质的当地

实验室或影像学中心)中完成常规检查^[6]。研究者应尽早对检测结果进行审阅、评估和处理,并做记录。这些替代方法应足以确保试验受试者安全。在方案未变更之前,应做好相应方案偏离的记录和说明。

对于有效性终点收集的方案修改,建议与监督管理部门进行沟通。对于未收集有效性终点的个别情况,应记录未能获得有效性评估的原因。

鉴于调整随访场点为疫情期间的临时性措施,试验的主要研究者仍然对受试者试验期间的全部试验数据的真实性、完整性和可溯源性负责,应采取措施确保场点调整后,及时收集受试者的试验记录并进行评估,必要时可与受试者所在医疗机构的收治医生沟通确认受试者情况,并如实记录。试验记录包括但不限于检验报告单、病历记录、评估报告、挂号凭证、缴费记录、医嘱单等。

3. 试验药物的发放

如果经过评估受试者仍需继续临床试验,但定期现场访视受到影响或者为了减少可避免的访视时,可能有必要变更试验药物的发放,需要考虑试验药物是否适合在受试者家中管理和一般存放、在运输过程中如何保证试验药物的稳定性不受影响、如何确保安全保管试验药物、如何对试验药物清点和治疗依从性评估进行管理。对于试验药物发放的变更,首要目标是根据试验方案给受试者提供试验药物,以确保受

试者安全和临床试验完整性。

对于通常可以自行使用的试验药物，可调整成替代的安全运送方法。可在受试者家中交付不会增加任何新的安全风险

的试验药物，从而避免受试者往返临床试验现场取药。在方案变更前，应通过方案偏离记录试验药物发放方式的变化。对于通常在医疗机构才能使用的试验药物，建议与监督管理部门沟通替代性用药计划。如无合适的替代方案，在确定停止试验药物治疗时，根据获益风险评估，继续参与研究（尽管可能延迟评估）可能是一个合适的选择。

变更运输和存储安排不应违背治疗盲法设计。研究者应关注并持续与受试者沟通，并做好试验药物清点、储存条件等相关记录。

4. 知情同意的变更

已经参与临床试验的受试者可能对方案的变更等需要重新知情同意，应避免受试者仅为了重新知情同意而特意前往临床试验机构，可考虑用替代手段获得重新知情同意。例如在获得重新知情同意之前，通过邮件或者快递、电子邮件等方式将最新患者信息表和知情同意书提供给受试者。通过电话或者视频电话与受试者联系，获得口头同意并附上电子邮件等形式的确认。对于以此种方式获得的知情同意应记录在案，当受试者可以返回临床试验机构时，应该尽早通过常规知情同意程序进行确认。

(三) 临床试验相关各方沟通交流

1. 申办者与监督管理部门的沟通

申办者可就疫情防控措施对临床试验计划的影响和后果、方案变更对临床试验数据解读的影响、方案变更将导致数据管理和/或统计分析计划的修改等问题与监督管理部门进行沟通讨论。在锁定数据库之前，申办者应在统计分析计划中说明如何处理因 COVID-19 疫情导致的方案偏离，以完成预定的统计分析。

如果新事件可能对试验的获益/风险平衡产生严重影响，申办者和研究者可能需要立即采取行动，以保护受试者免于急性危害，可在没有事先通知的情况下采取紧急的安全措施，但是必须尽快将信息提供给监督管理部门。如果是可能会影响受试者的安全和/或试验的科学价值的变更，但并不需要申办者或者研究者立即采取行动，则应将其作为重大修订提交申请。即使由于与受试者安全性无关的原因而暂停临床试验，例如为避免对医疗人员造成不必要的压力，申办者应通知监督管理部门。正在进行临床试验的医疗机构可能强制执行 COVID-19 筛查程序，如果申办者将收集的数据作为新的研究目标，需作为方案修改进行申报。

2. 申办者与研究者、临床试验机构的沟通

申办者应就试验实施的相关变更，与研究者、临床试验机构进行商定。

3. 研究者与受试者的沟通

任何情况下，让受试者及时了解可能影响他们的研究和监测计划的变化至关重要。

(四) 监查和稽查

与新冠肺炎药物临床试验的监查和稽查建议一致。

(五) 临床试验报告的撰写

申办者应在临床研究报告（或单独的研究特定文件）中描述针对疫情实施的应急措施、受影响的所有受试者及其参与方式的变化、应急措施对安全性和有效性结果影响的分析和讨论、方案偏离及原因、监查结果和处理等。

此外，应记录申办者、研究者及临床试验机构和伦理委员会为维护受试者安全性和研究数据完整性而开展的相关工作内容，按照 GCP 的要求妥善保存相关书面记录、文件以及往来记录等。

四、疫情期间临床试验数字化技术的应用

受疫情影响，传统临床试验面临着许多实际困难，可尝试选择远程智能临床试验方法，借助智能化临床试验管理平台及远程通讯技术，以受试者为中心开展临床试验。包括采用受试者远程访视、中心化监查、电子问卷和电子文件来实现受试者安全信息的实时监测；采用电子化患者招募，如在社交媒体或者招募平台发布试验信息进行患者招募；进行远程知情，受试者注册成功后完成电子知情同意书并获得受试

者 ID; 受试者通过具备药品第三方物流资质的企业在家接收试验药物以及所需的试验室试剂盒; 应用智联沟通平台保证受试者与研究者及时沟通; 利用验证过的传感器与医疗器械, 并通过确定新型终点进行身体指标采集; 选择上门护士及就近医疗机构参与远程临床试验; 建立整合技术平台等各个业务和技术模块。

随着临床试验电子化系统中远程监查和数据管理系统建设的逐渐成熟, 疫情期间可采用中心化监查和远程监查相结合的数字化技术来开展药物临床试验。

五、参考文献

- [1] 国家药品监督管理局. 国家药监局 国家卫生健康委关于发布药物临床试验机构管理规定的公告 (2019年第101号) [EB/OL]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/371670.html>.2020-11-29.
- [2] 国家药品监督管理局. 国家药监局 国家卫生健康委关于发布药物临床试验质量管理规范的公告 (2020年第57号) [EB/OL]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/376852.html>.2020-04-26.
- [3] 国家药品监督管理局. 《国家食品药品监督管理局药品特别审批程序》(局令第21号) [EB/OL]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2077/300621.html>. 2005-11-18.
- [4] 国家市场监督管理总局. 《药品注册管理办法》(国家市场监督管理总局令第27号) [EB/OL]. http://gkml.samr.gov.cn/nsjg/fgs/202003/t20200330_313670.html.2020-03-30.
- [5] FDA. FDA Guidance on Conduct of Clinical Trials of Medical Products during COVID-19 Pandemic [EB/OL]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/fda-guidance-conduct-clinical-trials-medical-products-during-covid-19-pandemic>. 2020-4-16.
- [6] EMA. Guidance on the Management of Clinical Trials during the COVID-19

(Coronavirus) pandemic[EB/OL]. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/guidanceclinicaltrials_covid19_en.pdf.2020-3-27.