

新冠肺炎疫情期间药物临床试验管理指导原则

（征求意见稿）

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、实施到形成研究报告均需要一些特殊考虑。为保护好受试者安全，落实申请人主体责任，保证临床试验质量和数据准确、完整、可溯源，监管部门将与申请人、研究者通过及时沟通交流来完善特殊时期的药物临床试验管理工作。

该指导原则将对疫情期间应急批准的新冠肺炎药物临床试验和正在进行的其它药物临床试验提出建议，供申请人和研究者参考。

一、基本原则

（一）受试者保护原则

药物临床试验应严格遵守《药品管理法》、《药物临床试验质量管理规范》和人用药品注册技术要求国际协调会国际药物协调（ICH）发布的相关技术指南。应在符合相应要求且具有完善风险控制能力的研究机构实施临床试验，确保能采取有效措施保护受试者合法权益，接受伦理委员会的审查和监查。

申请人对临床试验及安全性风险管控承担主体责任，并

对临床试验及试验药物的安全性和质量负总责；临床试验各有关方承担相应责任。申请人应按照《药物临床试验批件》中明确的范围开展相关临床试验。申请人应评估临床研究样品对已用患者的影响，采取必要措施，并及时将处理结果报告国家药品审评部门。

疫情期间参加临床试验的所有人员应按照国家公布的新冠肺炎疫情防控工作要求制定个人防护措施，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

申请人应建立完善的临床试验期间药物警戒体系。应严格按照药物警戒工作要求开展安全信号监测、分析、处理和报告，制定切实可行的风险控制措施，按要求及时上报可疑且非预期严重不良反应（SUSAR）。

应针对已知和潜在风险制定完善的风险控制措施，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。

若发现存在安全问题或其他风险的，申请人应制定明确的停药标准，及时调整临床试验方案、暂停或者终止临床试验，并及时报告伦理委员会和国家药品审评部门。建议及时提出风险沟通交流。

申请人应考虑建立数据与安全监察委员会（DSMB），定期评估整体试验的风险和有效性。

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

对于经特别审批程序批准开展的药物临床试验，申请人应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。若当日无进展或新的信息，也需简单说明。对于阶段性的临床研究进展情况，也应及时报告。药品审评中心对申请人每日报告的安全性信息进一步开展风险识别和评价，必要时提出风险控制建议或风险沟通交流。

申请人在临床试验启动前应提供确定后的临床试验方案、研究者手册、知情同意书、伦理委员会批件等。临床试验过程中，若上述安全性内容发生变化应及时更新并提交。

（二）临床试验方案的变化

在临床试验设计和实施过程中，申请人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、疗效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。申请人应充分考虑受试者和适应症的特殊性，考虑患者亲自签署知情同意书的可行性，必要时采用替代性的知情同意手段，如电子方式等。

临床试验中若进一步修订临床试验方案，如研究人群、入排标准、入组人数、合并用药、干预措施、疗效指标、研

究机构，或者出现方案违背，或者符合《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》等规定情形的，申请人应尽早提出沟通交流。

（三）临床试验地点的管理

疫情期间，国家对新冠肺炎患者进行定点医院集中收治管理。申请人应与研究者、研究单位等及时联系，及时提出机构备案申请，在满足《药物临床试验质量管理规范》等技术要求前提下开展临床试验。获得特别批准的临床试验机构伦理委员会负责审查临床试验方案的科学性和伦理合理性，审核和监督研究者的资质。主要研究者应监督临床试验实施及各研究人员履行工作职责情况，并采取措施实施临床试验质量管理，确保数据准确、完整、可溯源。

（四）临床试验监察和稽查的特殊考虑

在临床试验监查和稽查方面，如果现场监查可以运行，其监察范围应当充分考虑相关法规的限制、监察的紧迫性以及机构工作人员的可行性，并且应在研究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、使用中央和远程监察，采取任何替代措施时应考虑不给研究机构工作人员和设备带来额外负担。申请人应仔细记录无法或不得不延迟对研究机构进行监查的情况、监察结果及相关措施。待情况恢复正常后，加强后续监察措施。

通常应避免或推迟稽查，对于稽查被认为是必不可少的关键试验，在与研究者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受到很大影响。如果试验机构人员或受试者感染新冠肺炎病毒（COVID-19），这将会面临可能来自隔离、试验机构关闭、受试药品发送、受试者脱落等各方面的挑战，这些挑战会导致不可避免的试验方案偏差。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质量管理。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、研究者和申请人正在尝试采用的一些改进措施，提出如下临床试验安全管理建议：

（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

申请人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、安全监测的能力、对试验药物供应链的潜在影响、所涉及疾病的性质、当地采取的疫情防控措施等。鼓励申请

人建立 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、关闭试验机构和启动新试验机构

如果某个机构无法继续参与，则申请人应考虑是否将其关闭以及如何在不损害已入组受试者安全和数据有效性的前提下进行。如果必须关闭试验机构，则应将受试者转移到远离风险区或离家较近的研究机构、已经开展试验的机构或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，通常不建议启动新试验机构。如果需要紧急启动新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，然后提交重大方案修改申请。

如需要转移受试者，受试者和研究者（接收机构和派遣机构）应就转移相关事项达成一致，接收机构应可以访视派遣机构之前收集的受试者信息/数据、可以对任何电子病历报告表进行调整和输入新数据。应考虑转移过程对于受试者的影响并作出运输、交通等方面的安排。

3、暂停或终止治疗

申请人在与临床研究者和伦理委员会协商后，决定是否继续治疗，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，也有可能损害受试者安全，应考虑采取措施予以避免。

由于缺乏药物供应、无法管理或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，申请人应就此与监管机构及时沟通，确认后再考虑修改方案、停用试验药物。受试者被终止试验药物治疗后应给予适当的管理。

(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研究中心限制。当受试者面临药品发送、用药后检查、随访等实际困难时，建议申请人提出可行的替代方法，应确保能够获得研究数据，并保证其质量和可追溯性。

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，一旦出现安全性相关问题应及时处理。

2、受试者的访视

若研究机构有对受试者进行 COVID-19 筛查的要求，除非申请人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，也无需作为方案修改进行报告，但应做好相关记录。如受试者确诊为新型冠状病毒肺炎，则中断研究药物直到感染治愈或感染排除。

对于安全性评估指标，申请人应确定是否有必要实地访视，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：将实地访视转换为电话或视频访视、推迟或取消访视，确保及其必要的访视才在研究机构内进行；当实地访视减少或推迟时，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（当地实验室或影像学中心）中完成常规检查。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，应做好相应方案违背的记录和说明。

对于有效性终点收集的方案修改，建议与监管部门进行沟通。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。

3、试验药品的发放

如果经过评估受试者仍需继续药物治疗，但定期实地访视受到影响或为了减少可避免的访视时，可能有必要变更试验药品的发放，需要考虑试验药品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药品的稳定性、如何确保安全保管药品、如何对药品清点和治疗依从性评估进行

管理等。对于试验药品发放的变更，首要目标是根据试验方案给受试者提供试验药品，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品，可能会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试验的试验药品，从而使受试者不用到临床试验现场。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品，建议与监管部门沟通替代性用药计划。当不能做出适当的替代安排时，在确定停止试验药物治疗时，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，并做好研究药品清点、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同意，应避免受试者仅为了重新同意而特意前往研究者机构，可考虑用代替手段获得重新同意。例如通过电话或视频电话与受试者联系，获得口头同意并附上电子邮件确认。在获得重新同意之前，应通过电子邮件、邮件或快递方式将批准的最新患者信息表和同意书提供给受试者。对于以此种方式获得的同意应记录在案，当受试者可以返回日常试验机

构时，应该尽早通过常规同意程序进行确认。

(三) 临床试验相关各方沟通交流

1、申请人与监管机构沟通

申请人可就应对疫情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管机构进行沟通讨论。申请人应在统计分析计划中说明如何处理因 COVID-19 疫情导致方案偏差，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，申请人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管部门。如果更改可能会影响受试者的安全和/或试验的科学价值，但并不需要申请人或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试验，例如为避免对医疗人员造成不必要的压力，申请人应通知监管部门。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，如果申请人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、申请人与研究机构和受试者沟通

试验实施变更应明确传达给研究机构并得到其同意。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

申请人应在临床研究报告（或单独的研究特定文件）中描述实施的应急措施、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，应记录申请人、研究者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。

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，可考虑选择远程虚拟临床试验方法，借助智能化临床试验系统来设计试验方案，选择试验机构和研究者，避免受试者入组竞争等，如在社交媒体发布试验信息进行患者招募，受试者注册成功后完成电子知情同意书并获得受试者 ID，受试者通过物流方式收到药物。随着临床试验电子化系统中远程检查和据管理系统建设的逐渐成熟，疫情期间可采用远程的数字化技术来有效开展药物临床试验。