

附件

## 临床试验用药品（试行）

### 第一章 范 围

**第一条** 本附录适用于临床试验用药品（包括试验药物、安慰剂）的制备。已上市药品作为对照药品或试验药物时，其更改包装、标签等也适用本附录。

### 第二章 原 则

**第二条** 临床试验用药品的制备和质量控制应当遵循《药品生产质量管理规范》的相关基本原则以及数据可靠性要求，最大限度降低制备环节污染、交叉污染、混淆和差错的风险，确保临床试验用药品质量，保障受试者安全。

**第三条** 临床试验用药品的制备和质量控制具有以下特殊性：

（一）在新药早期临床试验阶段，通常尚未形成成熟的制备工艺，尚不具备充分确认和验证的条件；

（二）对新药的特性、潜在作用及毒性的了解不够充分，对试验药物关键质量属性的识别，对质量控制指标和方法的研究还需进一步深入；

（三）临床试验用药品制备过程可能同时涉及试验药物制备、安慰剂制备、对照药品和试验药物更改包装标签等不同活动，随机和盲法的要求也增加了临床试验用药品制备过程混淆和差

错的风险。

应当基于以上的特殊性,以及其不同研发阶段的特点和临床试验设计的要求等,对临床试验用药品进行相应的控制。

**第四条** 在保证受试者安全且不影响临床试验质量的前提下,临床试验用药品的质量风险管理策略可根据研发规律进行相应调整。防控突发公共卫生事件所急需的药物研发,应当根据应急需要按照安全可靠、科学可行的原则进行临床试验用药品制备。

### 第三章 质量管理

**第五条** 临床试验用药品制备单位应当基于风险建立质量管理体系,该体系应当涵盖影响临床试验用药品质量的必要因素,并建立文件系统,确保质量管理体系有效运行。

**第六条** 申请人对临床试验用药品的质量承担责任。如临床试验用药品委托制备,申请人应当对受托单位质量管理体系进行审计和确认,并签订委托协议和质量协议,明确规定各方责任,确保临床试验用药品符合预定用途和质量要求。

**第七条** 临床试验用药品制备场地、处方工艺、批量规模、质量标准、关键原辅料和包装材料等发生变更,以及进行技术转移时,应当对可能影响临床试验用药品安全性的变更进行评估,变更和评估情况应当有记录,确保相关活动可以追溯。应当对偏离制备工艺、质量标准的情况,以及其它可能影响临床试验用药品质量的偏差进行调查评估,并有相应记录。

## 第四章 人 员

**第八条** 参与临床试验用药品制备的人员应当具有适当的资质并经培训，具备履行相应职责的能力。负责制备和质量管理的的人员不得互相兼任。

**第九条** 申请人应当配备放行责任人，负责临床试验用药品的放行。

(一) 资质：

放行责任人应当至少具有药学或相关专业本科学历(或中级专业技术职称或执业药师资格)，具有至少五年从事药品研发或药品生产质量管理工作的实践经验，其中至少有一年的药品质量管理经验。放行责任人应当具备必要的专业理论知识，并经过与放行有关的培训。

(二) 主要职责：

放行责任人承担临床试验用药品放行的职责，确保放行的每批临床试验用药品的制备均符合相关法规和质量标准，并出具放行审核记录。

## 第五章 厂房、设施和设备

**第十条** 制备临床试验用药品的厂房、设施和设备应当符合《药品生产质量管理规范》及相关附录的基本要求。厂房、设施、设备的确认范围应当基于风险评估确定。

**第十一条** 应当根据临床试验用药品的毒性、药理活性与潜在致敏性等特性，结合品种的适用人群、给药途径、受试者的风险等因素，进行临床试验用药品与其它临床试验用药品或已上市

药品等共线生产的可行性评估。共线生产时，应当采取适当的控制措施（如阶段性生产方式等），最大限度地降低制备过程中污染与交叉污染的风险。

在早期临床试验阶段，如对试验药物毒性、药理活性等的认识不充分，试验药物的制备宜使用专用或独立的设施、设备。

## 第六章 物料管理

**第十二条** 应当建立原辅料及包装材料质量标准，其内容的详细程度应当与药物研发所处阶段相适应，并适时进行再评估和更新。

制备单位应当对临床试验用药品制备所用原辅料及包装材料进行相应的检查、检验，合格后方可放行使用。对于早期临床试验用药品所用辅料及包装材料可依据供应商的检验报告放行，但至少应当通过鉴别或核对等方式，确保其正确无误。临床试验用药品为无菌药品的，其制备所用辅料、与药品直接接触的包装材料还应当进行微生物和细菌内毒素等安全性方面的检验。

**第十三条** 应当建立操作规程，对物料留样进行管理。用于临床试验用药品制备的每个批次的原辅料、与药品直接接触的包装材料均应当留样。留样数量应当至少满足鉴别的需要。留样时间应当不短于相应的临床试验用药品的留样时间（稳定性较差的原辅料除外）。与药品直接接触的包装材料（如输液瓶），如成品已留样，可不必单独留样。

## 第七章 文件管理

**第十四条** 应当制定临床试验用药品制备的处方工艺、操作

规程，以及所用原辅料和包装材料、中间产品及成品的质量标准和检验操作规程等文件。文件内容应当尽可能全面体现已掌握的产品知识，至少涵盖当前研发阶段已知的或潜在的临床试验用药品的关键质量属性和关键工艺参数。

在药物研发的不同阶段应当对处方工艺、质量标准、操作规程等文件进行评估，必要时进行更新。更新的文件应当综合考虑最新获取的数据、适用的技术要求及法规要求，并应当能够追溯文件修订历史情况。

**第十五条** 临床试验用药品制备过程中，如处方工艺调整或变更，应当对不同的处方工艺进行唯一性识别编号，并能够追溯到相应的制备过程。

**第十六条** 申请人应当制定规程明确临床试验用药品包装中药物编码的生成、保密、分发、处理和保存等要求。涉及盲法试验的，还应当制定紧急揭盲的程序和文件。

**第十七条** 申请人应当建立临床试验用药品档案，并随药物研发进展持续更新，确保可追溯。

（一）档案至少应当包括以下内容：

1. 临床试验用药品研究情况的概述，包括化学结构、理化特性、生物学特性、药理毒理特性、拟定临床适应症及用药人群特征等；

2. 原辅料、与药品直接接触的包装材料的生产商信息；

3. 原辅料、与药品直接接触的包装材料、中间产品、原液、半成品和成品的质量标准及分析方法；

4. 处方工艺；

5. 中间控制方法；

6. 历次成品标签；
7. 历次临床试验方案与药物编码（如适用）；
8. 与受托方相关的质量协议（如适用）；
9. 稳定性数据；
10. 贮存与运输条件；
11. 批生产记录、批包装记录及检验报告；
12. 对照药品的说明书（如适用）；
13. 临床试验用药品为中药制剂的，还需包括所用药材基原、药用部位、产地、采收期，饮片炮制方法，药材和饮片的质量标准等；
14. 临床试验用药品为生物制品的，应当包括制备和检定用菌（毒）种和细胞系/株的相关信息。

（二）档案应当作为临床试验用药品放行的评估依据。

（三）临床试验用药品在不同场地进行不同制备步骤的操作时，申请人需在档案中汇总保存全部场地的上述相关文件或其核证副本。

**第十八条** 临床试验用药品档案至少应当保存至药品退市后2年。如药品未获批准上市，应当保存至临床试验终止后或注册申请终止后2年。

## 第八章 制备管理

### 第一节 制备

**第十九条** 临床试验用药品制备应当尽可能采取措施防止污染、交叉污染以及混淆、差错。应当制定清洁操作规程明确清洁方法，并进行必要的确认或验证，以证实清洁的效果。

**第二十条** 在工艺开发期间，应当逐步识别关键质量属性，确定关键工艺参数，并对制备过程进行适当的中间控制。随着对质量属性认识的深入及制备过程数据的积累，制定工艺规程，明确工艺参数及控制范围。

临床试验用药品的制备管理应当持续改进、优化和提高，保证临床试验用药品符合质量要求。

**第二十一条** 临床试验用药品的关键制备工艺应当按照相关技术要求进行评估和论证。早期临床试验阶段，试验药物制备工艺尚不能完全确定的，应当通过必要的监测以保证符合质量要求，保障受试者安全。

确证性临床试验阶段进行工艺验证的，其范围和程度应当基于风险评估确定。临床试验用药品为无菌药品的，灭菌工艺或无菌生产工艺的验证应当遵循现行相关技术要求，确保其无菌保证水平满足要求；临床试验用药品为生物制品的，还应当确保病毒等病原体或其他外源因子灭活/去除效果，保障受试者安全。

**第二十二条** 临床试验用药品制备应当能够确保同一批次产品质量均一。在确定处方工艺后，应当确保临床试验用药品批间质量一致。

**第二十三条** 临床试验用药品在不同的场地进行制备时，应当开展不同场地之间药物质量的可比性研究。

## 第二节 对照药品

**第二十四条** 采用已上市药品进行对照试验时，应当确保对照药品的质量。盲法试验中，需要将对照药品进行改变包装、标

签等操作时，应当充分评估并有数据（如稳定性、溶出度等）证明所进行的操作未对原产品的质量产生明显影响。

**第二十五条** 因盲法试验需要，使用不同的包装材料重新包装对照药品时，重新包装后对照药品的使用期限不应当超过原产品的有效期。

盲法试验中试验药物和对照药品使用期限不一致时，有效期标注应当以较近的使用期限为准。

**第二十六条** 采用安慰剂进行对照试验时，应当确定安慰剂的处方工艺，避免安慰剂的外观和性状引起破盲。制备安慰剂所用物料应当符合相应的质量要求。应当建立安慰剂的质量标准，检验合格方可放行用于临床试验。应当依据稳定性研究确定安慰剂的贮存条件和有效期。

### 第三节 包装、贴签

**第二十七条** 临床试验用药品通常以独立包装的形式提供给临床试验中的受试者。应当充分考虑临床试验方案设计样本量以及质量检验、留样和变更研究等所需要的临床试验用药品数量，根据临床试验进展计划足量制备、采购或进/出口。为确保每种产品在各个操作阶段数量准确无误，应当进行物料平衡计算，并对偏离物料平衡的情况进行说明或调查。

**第二十八条** 为确保临床试验用药品包装和贴签的准确性，应当建立操作规程，明确防止贴错标签的措施，如进行标签数量平衡计算、清场、由经过培训的人员进行中间控制检查等。涉及盲法试验的，还应当采取有效措施防止试验药物与对照药品（含

安慰剂)出现贴签错误。对于需要去除原有产品标签和包装的操作,应当采取相应措施防止试验药物与对照药品(含安慰剂)出现污染、交叉污染以及混淆、差错。

**第二十九条** 临床试验用药品的包装应当能够防止和避免其在贮存和运输过程中变质、污染、损坏和混淆,任何开启或更改包装的活动都应当能够被识别。

**第三十条** 试验药物和对照药品通常不得在同一包装线同时包装。因临床试验需要在同一包装线同时包装的,应当有适当的操作规程及设备,并确保相关操作人员经过培训,避免发生混淆和差错。

**第三十一条** 临床试验用药品的标签应当清晰易辨,通常包含下列内容:

- (一) 临床试验申请人、临床试验用药品的名称等;
- (二) 识别产品与包装操作的批号和/或编号(用于盲法试验的临床试验用药品的标签信息应当能够保持盲态);
- (三) 临床试验编号或其他对应临床试验的唯一代码;
- (四) “仅用于临床试验”字样或类似说明;
- (五) 有效期,以 XXXX(年)/XX(月)/XX(日)或 XXXX(年)/XX(月)等能明确表示年月日的方式表示;
- (六) 规格和用法说明(可附使用说明书或其他提供给受试者的书面说明,内容应当符合临床试验方案要求);
- (七) 包装规格;
- (八) 贮存条件;
- (九) 如该临床试验用药品允许受试者带回家使用,须进行

特殊标注，避免误用。

**第三十二条** 内外包装上均应当包含本附录第三十一条中全部标签内容。如内包装标签尺寸过小无法全部标明上述内容，应当至少标注本附录第三十一条中标签内容的（一）至（四）项。

**第三十三条** 如需变更有效期，临床试验用药品应当粘贴附加标签，附加标签上应当标注新的有效期，同时覆盖原有的有效期。粘贴附加标签时不得覆盖原批号或药物编码。

经申请人评估后，可在开展临床试验的机构进行粘贴变更有效期的附加标签操作。

粘贴附加标签操作应当按照申请人批准的操作规程进行，操作人员须经培训并批准，操作现场需有人员复核确认。粘贴附加标签应当在临床试验相关文件或批记录中正确记录并确保可追溯。申请人应当对附加标签操作的临床试验用药品进行质量审核。

**第三十四条** 应当根据临床试验方案的设盲要求，对临床试验用药品包装的外观相似性和其他特征的相似性进行检查并记录，确保设盲的有效性。

## 第九章 质量控制

**第三十五条** 质量控制活动应当按照质量标准、相关操作规程等组织实施。每批次临床试验用药品均须检验，以确认符合质量标准。应当对检验结果超标进行调查评估。

**第三十六条** 每批临床试验用药品均应当留样：

（一）留样应当包括试验药物和安慰剂，留样的包装形式应

当与临床试验用药品的包装形式相同，留样数量一般至少应当能够确保按照相应质量标准完成两次全检，并至少保留一件最小包装的成品。

（二）已上市对照药品的留样数量可基于风险原则确定，留样数量应当满足对照药品可能的质量调查需要，并至少保留一件最小包装的成品。

（三）临床试验用药品更改包装的，应当按更改前后的包装形式分别留样，每种包装形式至少保留一件最小包装的成品。

（四）留样应当包括已设盲的临床试验用药品，至少应当保存一个完整包装的试验药物、对照药品（含安慰剂），以备必要时核对产品的信息。

（五）临床试验用药品的留样期限按照以下情形中较长的时间为准：

- 1.药品上市许可申请批准后两年或临床试验终止后两年；
- 2.该临床试验用药品有效期满后两年。

**第三十七条** 应当制定稳定性研究方案，稳定性研究的样品包装应当与临床试验用药品的包装形式一致。对于更改包装材料的临床试验用药品，应当考察变更包装后样品的稳定性。

## 第十章 放行

**第三十八条** 临床试验用药品的放行应当至少符合以下要求：

（一）在批准放行前，放行责任人应当对每批临床试验用药品进行质量评价，保证其符合法律法规和技术要求，内容包括：

- 1.批记录，包括批生产记录、批包装记录、批检验记录等；
- 2.所有偏差和变更、后续完成的调查和评估已完成；
- 3.临床试验用药品包装符合要求，标签正确无误；
- 4.生产条件符合要求；
- 5.设施设备的确认状态、制备工艺与检验方法的验证状态；
- 6.原辅料放行情况及中间产品、成品检验结果；
- 7.对照药品（含安慰剂）的有关检验结果（如适用）；
- 8.稳定性研究数据和趋势（如适用）；
- 9.贮存条件；
- 10.对照品/标准品的合格证明（如适用）；
- 11.受托单位质量管理体系的审计报告（如适用）；
- 12.对照药品合法来源证明（如适用）；
- 13.其他与该批临床试验用药品质量相关的要求。

（二）临床试验用药品的质量评价应当有明确的结论，如批准放行、不放行或其他决定，并经放行责任人签名。

（三）应当出具临床试验用药品放行审核记录。

## 第十一章 发 运

**第三十九条** 申请人在临床试验用药品发运至临床试验机构之前应当至少确认以下内容，并保存相关记录：

- （一）临床试验用药品已批准放行；
- （二）已符合启动临床试验所必需的相关要求，如伦理委员会及药品监督管理部门的批准或同意；
- （三）对运输条件的检查和确认。

**第四十条** 临床试验用药品的发运应当根据申请人的发运指令及具体要求进行。

**第四十一条** 申请人应当根据临床试验用药品的包装、质量属性和贮存要求，选择适宜的运送方式，采取相应措施防止出现变质、破损、污染、温控失效等问题，并确认临床试验用药品被送至指定的临床试验机构。

**第四十二条** 向临床试验机构运送的临床试验用药品应当至少附有合格证明、运送清单和供研究机构人员使用的接收确认单。

临床试验用药品的运送应当保留完整的书面记录，记录内容通常应当包括临床试验用药品名称或代码、剂型、规格、批号或药物编码、数量、有效期、申请人、制备单位、包装形式、贮存要求以及接收单位和地址、联系方式、发运日期、运输方式、过程中的温度监控措施等。如委托运输，还应当包括承运单位的相关信息。运送记录的内容可根据设盲需要进行适当调整。

**第四十三条** 临床试验用药品通常不得从一个临床试验机构直接转移至另一临床试验机构。如必需时，申请人和交接双方的临床试验机构应有完善的转移临床试验用药品的质量评估及操作规程，充分评估并经申请人批准后方可执行。

## 第十二章 投诉与召回

**第四十四条** 对由于临床试验用药品质量问题引起的投诉，申请人应当与制备单位、临床试验机构共同调查，评估对受试者安全、临床试验及药物研发的潜在影响。放行责任人及临床试验

相关负责人员应当参与调查。调查和处理过程应当有记录。

**第四十五条** 需要召回临床试验用药品时，申请人应当根据操作规程及时组织召回。临床研究者和监查员在临床试验用药品召回过程中应当履行相应的职责。

**第四十六条** 当对照药品或临床试验方案规定的其他治疗药品的供应商启动药品召回时，如涉及产品质量和安全性问题，申请人应在获知召回信息后立即召回所有已发出的药品。

### 第十三章 收回与销毁

**第四十七条** 申请人应当建立相应的操作规程，明确临床试验用药品的收回流程和要求。收回应当有记录。收回的临床试验用药品应当有明确标识，并储存在受控、专用的区域。

**第四十八条** 收回的临床试验用药品通常不得再次用于临床试验。如必需时，申请人应当对收回的临床试验用药品的质量进行充分评估，有证据证明收回的临床试验用药品质量未受影响，并按照相应的操作规程处置后方可再次使用。

**第四十九条** 申请人负责对未使用的和收回的临床试验用药品进行销毁。如授权临床试验机构或第三方进行销毁，应当书面授权，必要时申请人进行检查，以防止临床试验用药品被用于其他用途。

确认临床试验用药品的发出、使用和收回数量平衡后，方可对未使用的和收回的临床试验用药品进行销毁。销毁应当有完整记录，内容至少包括销毁原因、销毁时间、销毁所涉及的批号和/或药物编码、实际销毁数量、销毁人、监督人等信息。销毁记

录应当由申请人保存。

## 第十四章 附 则

**第五十条** 本附录下列术语的含义是：

(一) 放行责任人

指具有一定的专业资历和药品研发及生产质量管理经验, 承担每批临床试验用药品放行责任的人员。

(二) 临床试验用药品档案

包括临床试验用药品研发、制备、包装、质量检验、放行及发运等相关活动的一组文件和记录。

(三) 药物编码

通过随机分组的方法分配到每个独立包装的编码。

(四) 早期临床试验

是指临床药理和探索性临床试验, 原则上应包括初步的安全性评价、药代动力学研究、初步的药效学研究和剂量探索研究。

**第五十一条** 临床试验用药品所用原料药参照本附录执行。