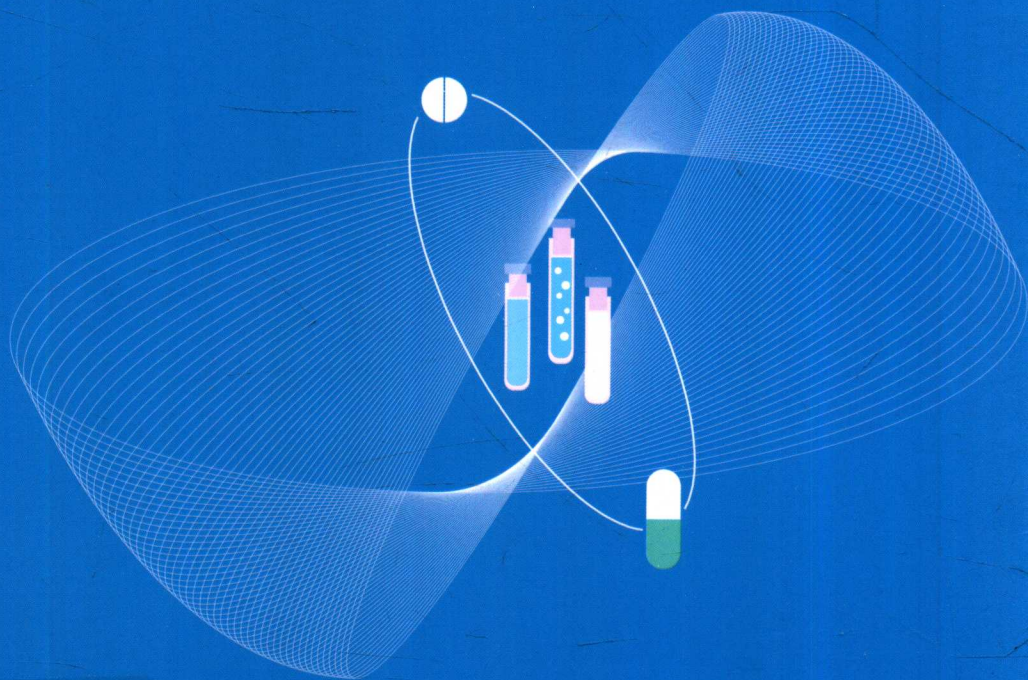


国际药品监管制度研究丛书

药物临床试验动态管理 改革与创新

杨悦 编著



中国医药科技出版社



国际药品监管制度研究丛书

药物临床试验动态管理 改革与创新

杨悦 编著

沈阳药科大学国际食品药品政策与法律研究中心

中国医药科技出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

药物临床试验动态管理改革与创新 / 杨悦编著 . — 北京 : 中国医药科技出版社 , 2018.1

(国际药品监管制度研究丛书)

ISBN 978-7-5067-9569-2

I . ①药… II . ①杨… III . ①临床药学 - 药效试验 - 药事法规 - 对比研究 - 世界 IV . ①R951

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 211548 号

美术编辑 陈君杞

版式设计 锋尚设计

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号

邮编 100082

电话 发行 : 010-62227427 邮购 : 010-62236938

网址 www.cmstp.com

规格 710 × 1000mm 1/16

印张 23³/₄

字数 330 千字

版次 2018 年 1 月第 1 版

印次 2018 年 1 月第 1 次印刷

印刷 三河市万龙印装有限公司

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978-7-5067-9569-2

定价 68.00 元

版权所有 盗版必究

举报电话 : 010-62228771

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

序 Foreword

中共中央办公厅国务院办公厅印发《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》(以下简称《意见》)发布,该指导意见是在国家食品药品监督管理局在2017年5月11日和12日4个征求意见稿的基础上广泛征求意见后最终形成的。

《意见》以简化审批、强化监管、鼓励创新为主线,使审评审批改革由解决积压转向系统性的审评审批改革,甚至整体性的药品监管改革方向迈进。《意见》给业界传递一个重大信号,以审批为主的药品审评模式将成为历史,以患者需求为导向的动态药品监管模式将成为未来的主流。《意见》首先关注改革临床试验管理。

从鼓励药品医疗器械创新的角度讲,临床试验是药品上市的一个关键环节,新的药品医疗器械不开展临床试验就无法评价安全性有效性,临床试验有风险,但患者急需治疗,对于尚无有效治疗手段的危重疾病患者来说,无药是最大的风险,《意见》试图建立一个政策平衡点,在适度简化许可的同时,强化动态监管和风险控制,主要解决三个方面的问题:

第一是解决临床试验资源短缺的问题,临床试验机构资格认定由许可制改为备案制,具备临床试验条件的机构均可以备案,成为临床试验机构不再是医疗机构的特权,医疗机构、医学研究机构、医药高等学校符合条件的也开展临床试验,鼓励社会资本投资设立临床试验机构。该项改革可以扩大临床试验机构的数量,对于可能由此带来的临床试验风险,引入第三方对临床试验机构评估认证,加强临床试验动态管理,严肃查处临床试验造假行为,建立行业退出机制等强化临床试验监管。

第二是解决新药临床试验时滞的关键限速环节,具体表现在审批时间长、境外境内临床试验数据要求不一致导致的时滞、伦理审查在临床试验批准之后进行延迟临床试验开展、涉及国际合作的人类遗传资源活动审批造成的时滞,分别采取针对性改革措施,即临床试验由审批制,改为默示许可,同时加强动态风险控制;以是否存在种族差异作为境外临床试验数据可接受性的判断

标准；伦理审查前置；优化人类遗传审批程序。此外，引入拓展性临床试验，为未能参加药品医疗器械临床试验，但患有严重危及生命且尚无有效治疗手段疾病的患者，提供更早更快更及时获得治疗的灵活路径。

第三是解决数据造假的问题。临床试验委托协议签署人和临床试验研究者是临床试验数据的第一责任人，针对存在数据真实性问题的违法行为，针对临床试验中的关键责任人进行界定，包括非临床研究机构和临床试验机构责任人、虚假报告提供责任人、注册申请人及合同研究组织责任人，体现“责任到人，处罚到人”的基本原则。建立基于风险和审评需要的检查模式，未通过检查的，相关数据不被接受，对于申请人来说，违法成本高昂，起到惩罚和遏制违法的双重作用。

《意见》为临床试验改革指明了方向，但《药品管理法》和《药品注册管理办法》如何做出相应的修改和完善是值得研究的问题，本书以国际视野研究药物临床试验动态管理模式和机制，以期为相关制度改进和调整提供参考。

沈阳药科大学国际食品药品政策与法律研究中心研究生孙宇昕、魏芬芳、袁丽等同学参与国内外文献资料搜集和调研过程。本书在写作过程中得到国家食品药品监督管理局和RDPAC及其会员单位相关专家的大力支持，在此表示深深的感谢！

摘要 ABSTRACT

1 研究背景

新药研发是一个漫长而复杂的创新过程，伴随着高投入、高风险。一个新药从发现到成功上市通常要花费10~15年。临床试验是新药研究过程中耗时最长（平均6~7年）、成本最高（约占总费用67%）的阶段。而进入临床试验阶段的药物，最终只有不到12%被批准上市。相对于新药不确定性较强的研发特点，仿制药研发由于建立在与原研药一致基础上，临床研究阶段的安全风险较小。

本研究认为，新药临床试验管理制度的目标是以最大限度优先满足患者严重疾病治疗需求为导向，保证受试者参与临床试验过程中的安全和权利，并确保申请人在临床试验过程中获得可靠、完整的药品安全性、有效性、治疗可控性的数据，以供监管机构审评或评价。而仿制药临床研究〔如生物等效性（BE）试验〕制度设计的目标是保证受试者安全和权利，并确保申请人提供可靠的用于评价与参比药一致性的有效性数据。

新药与仿制药制度目标不同，制度要素应有所差异，我国的药物临床试验管理制度设计应侧重于新药临床试验制度改革与调整，以提高药物临床试验审评效率，使新药研发上市速度提升，满足公众未满足的医疗需求。

本书针对我国临床试验管理法律制度存在的问题，总结美国、欧盟、日本临床试验管理的关键要素，深入分析，提出适合目前国情的临床试验改革要点。

2 我国临床试验的问题

2.1 临床试验监管范围局限，审评审批原则不清晰

长期以来，我国的药物临床试验管理缺乏明确的审评审批原则，延续仿制药审评模式下对上市前临床试验审批程序的关注，对药物研发规律的认识不足，鼓励创新制度设计不明确，保护受试者安全和权利作用较弱。

临床试验管理范围局限。研究者发起的科研性临床研究（IIT）缺乏法规界定，Ⅳ期临床试验监管力度不够，临床试验的法律界定与管理范围存在漏洞。

审评审批原则与药物临床试验特点不吻合。临床试验技术审评过于关注确定性因素，对新药研究的不确定性因素的把控没有遵循临床研究的基本规律，过分强调临床前资料确定性，申报资料要求与上市申请相同，对受试者安全和权利关注不足。

2.2 重审批，轻过程控制，审批程序设计不够合理

临床试验机构资格认定作为单独行政许可事项，经查CFDA官网，截至2017年底药物临床试验机构获得资质的已有600余家。临床试验机构数量和地区、专业分布不合理，无法满足日益增长的临床试验和BE试验需求，临床试验机构资格认定也造成一定程度上的垄断，临床试验机构的试验过程缺乏有效监管。

技术审评程序复杂，缺乏动态性，申请人主体地位不明。审批程序包括形式审查、研制现场核查、技术审评和行政审批等多个环节，现场核查实质上是监管部门代替申请人承担临床试验风险。临床试验批准后，申请人主体责任缺失，对临床试验过程风险控制缺乏，审评程序设计又缺乏试验过程随时停止和恢复的动态监管程序，无法保证临床试验数据的真实可靠性。

审评时间较长，创新药上市缓慢。临床试验技术审评与伦理审查先后进行。创新药IND技术审评时间长（145日），加上受理号等待时间，创新药IND平均需要14个月批准。伦理审评在技术审评之后，平均需要1~2个月时间。对于外资企业药物临床试验，人类遗传资源审批程序又会延长3个月的法定审评时间。创新药在中国上市，往往滞后于欧美国家2年或者更长的时间，对于许多临床急需疾病和严重疾病的患者来说，可能丧失了治疗时机。

国际多中心临床试验申报审批程序重复，国外数据可接受性未作实质性规定。MRCT三报三批申报审批程序是对境外申请人的特殊要求。我国新药定义转变为全球新，而MRCT申报范围为“已在境外注册的药品或者已进入Ⅱ期或者Ⅲ期临床试验的药物”，对研究阶段、申报主体的条件设定与鼓励创新药上市存在矛盾。国际多中心药物临床试验完成后重复申报临床试验是不科学的，是重复性工作，对研究资源和审评资源来说都是一种浪费。

沟通交流对审批的支持作用未有效体现。2016年6月6日CFDA发布《药物研发与技术审评沟通交流管理办法（试行）》，为临床试验阶段技术问题沟通提供了直接途径。沟通交流文件刚发布，处于试行状态，对审批的支持作用未有效体现。

仿制药审批与备案相结合，虽程序简化但仍有改进空间：2015年12月1日正式启动，化学药生物等效性试验由审批制改为备案管理。随着，BE试验单品种指导原则的建立并不断完善，未来仍有取消备案简化程序的改进空间。

临床试验检查以试验机构检查为主，缺少专业化检查队伍。GCP检查未针对特定临床试验项目，特定责任主体职责不明确；关注数据检查，忽视问题调查，责任不明；专业检查队伍和人员缺乏，检查队伍不固定，检查标准不统一。

2.3 伦理审查与知情同意法律地位不明，监管缺失

伦理审查法律地位缺失。伦理审查与知情同意是保障受试者权益的主要措施。目前，伦理审查仅在GCP层面予以规定，伦理委员会独立性受其隶属的临床试验机构影响，“独立”性缺失可能会导致审查公正性的缺失。监督主体责任不明，卫生监管机构和药监部门的监管职责未能有效区分，导致伦理委员会的管理存在缺位。

受试者、研究者、申办者、医疗机构的知情同意的责任划分不明确，知情同意及损害赔偿规定较少。

2.4 临床试验阶段安全性报告范围、程序、方式不明确

我国临床试验阶段安全性报告研究者报告主体错位，申请人报告主体缺位、报告要求不合理，不规范，安全性报告对申请的支撑作用以及对试验风险的监控作用未能体现，也未与产品上市后药品安全性监测相关联。

2.5 临床试验登记与信息公示未涵盖技术审评和监督检查结果

目前，临床试验信息登记并不要求过程和结果信息的登记，信息公示记

录中也不对药品技术审评和监督检查结果公开。

2.6 关键责任主体界定与法律责任缺失

关键责任主体地位缺失。现行法规体系中临床试验各方主体的界定和责任尚不明确，申办者（包括CRO）、研究人员、伦理委员会责任主体缺位。监管与检查体系中缺少申办者、伦理委员会以及合同研究组织的专门和具体规定。

法律责任缺失。除对申办者造假行为和临床试验机构违反GCP有行政处罚措施外，对研究人员、伦理委员会在试验过程中违反GCP及其他法规的行为，缺少明确的追究和处罚措施。临床试验恶意造假缺少刑事制裁措施。

3 国内外药物临床试验管理制度的关键要素和差异点

比较研究结论认为，药物临床试验管理制度定位于保护和促进公众健康。药物临床试验是验证过程，具有很大的不确定性，同时伴随着风险。对于新药，风险不确定更为明显，如何保证受试者风险效益达到平衡，试验过程中数据获得的真实、可靠和完整，促进患者及时获得更好的治疗，加速新药上市是监管机构需要考虑的问题。

药物临床试验管理制度应定位于保护和促进公众健康，通过制度设计鼓励创新，促进患者更加可及、及时地获得更加合理的、更好的治疗，并确保临床试验过程遵循GCP，监控风险，减轻伤害，减少伤害，避免伤害，预防伤害。

3.1 审评审批原则关注受试者的安全与权利

审评审批原则贯穿药物临床试验的全过程，指导临床试验的审评和监管，应在法律体系中予以明确。比较结果表明，保护受试者的安全和权利，同时确保临床试验的科学和规范，保证试验结果的客观、真实、可靠是通用原则，一般在法律法规中予以明确。我国法律法规层面对药物临床试验审评审批原则规定不明确，仅反映在GCP层面。

3.2 科学审查许可类型、程序、时限与灵活性

(1) 许可类型: 各国临床试验许可和上市许可采取不同模式, 临床试验多采用默示许可模式, 与我国分段许可制度设计存在较大差异。药物临床试验申请作为药品上市的一个环节, 其本质并不是决定药品安全性、有效性的许可事项, 只是允许申请人(发起人)获得临床证据的一个必要步骤, 可作为药品上市许可的一个阶段对待, 制度设计应符合药物研发规律, 使申请人(发起人)成为保护受试者安全和权益, 并对试验过程质量进行控制的责任主体, 控制试验过程风险, 并把风险及时监测、报告给监管机构, 并根据情况采取必要的控制措施, 对临床试验采取灵活的暂停、恢复进行、中止或终止等监管措施。仿制药BE试验则区分风险类型, 对于高风险品种仍沿用与新药相同的许可模式, 如默示许可; 一般BE试验则不设行政许可, 简化程序提高审评效率, 同时对仿制药申请人通过发布单品种指南的方式给予必要的指导。

(2) 审评审批过程。我国临床试验审批没有分阶段提交申请与审批程序设计, 审批在先, 伦理审查在后, 审批时限长, 药物临床试验的限速环节包括: 研制现场检查、一次提交、审批与伦理审查顺序进行, 另外, 针对外资制药企业的遗传资源登记程序也是限速环节所在。从理论上计算, 上述限速步骤将导致我国临床试验与国外同步申请到正式开展延迟3~4个月, 甚至6~7个月时间。

美欧等临床试验审评或默示许可在较短时间内(30~60天)完成, 审评时限很短, 很大程度上, 依赖于分段提交申请、申报资料阶段性提交、新药申请前沟通, 以及审评标准的科学与灵活性设计, 这一系列的设计使审评时限缩短, 审评效率提高, 申请人主体地位更加清晰, 临床试验过程控制更加充分, 临床试验数据对上市许可支撑作用最终得以真实体现。

(3) 申报资料要求: 对材料的提交方式和内容的要求上, 我国对临床试验申请材料的要求比较严格, 尤其是药学研究资料要求在I期临床前全部提交, 并在4个月内补齐所有材料。这与国外的通行方式有所不同, 如美国允许CMC资料随着研究计划的开展、研究范围的扩大以及可获得信息量的增加而逐步提交; 对药理毒理研究资料, 以及有关安全性的附加信息, 可在合适的时间提交修正案。日本法律规定供人体使用的支持性资料为3至5页的简明摘要。

(4) 沟通与争议解决程序: 临床试验本质是科学研究, 需要监管部门和申办者对科学问题和潜在风险进行沟通交流, 使IND申请成功率大大提升, 节约研发投入, 提高审评效率; 同时, 有利于审评过程中有关科学问题的争议解决。我国技术审评沟通交流相关文件刚发布并处于试行状态, 具体沟通效果有待考察。美国技术审评会议沟通在上位法予以明确规定, 特殊和一般审批途径所适用的各类型会议适用范围具有区分性, 明确轻重缓急, 使沟通资源能更好地分配到临床前景较好的新药审评中。

(5) GCP检查与临床试验现场检查: 我国申报IND时需要进行研制现场检查, 试验机构资格认定检查和复核检查占据GCP检查的大部分内容, 对试验项目和人员的合规性检查较少。根据对比结果, GCP检查应以相关人员的合规性检查为主, 在NDA申报阶段开展, 以保证临床试验数据用于注册上市的真实可靠性为目的。

3.3 伦理审查与知情同意的法律地位

中国《药品管理法》等其他法律中未对伦理委员会地位和伦理审查予以明确规定, 伦理审查流程等在GCP中有详细规定, 伦理审查作用未能体现。美欧等均在法律法规中规定临床试验必须经伦理审查通过后方可展开, 对伦理委员会实行注册登记或第三方认证, 美国实行卫生与公共服务部(HHS)官方网站注册; 英国设有专门的伦理委员会机构UKECA, 负责对全英伦理委员会的成立、认可与监督。我国则采取备案的形式, 伦理委员会缺乏主体地位。伦理委员会和知情同意作为保护受试者权利的重要条件, 我国均未在法律法规中给予足够的重视。

3.4 关键责任主体、职责划分以及法律责任

关键责任主体即在法律法规层面中有明确界定、职责及法律责任设定的个人或组织, 即应在临床试验中独立承担法律责任的主体。从比较研究结果看, 发起人(申办者)、CRO、研究人员、伦理委员会均应作为关键责任主体, 并承担相应的法律责任。我国目前对CRO、研究人员、伦理委员会的

责任定位空缺，对发起人（申办者）的主体责任并未在法律法规中予以明确。

发起人（申请人）是药物临床试验的主要责任主体，承担对药物临床试验全过程质量、受试者安全和权益保护义务，具体体现为选择合适的CRO、临床试验机构和研究人员，并监督临床试验按GCP执行，管理临床试验过程，并承担相应的法律责任。发起人（申请人）可以通过协议方式向CRO转移全部或部分职责，此种责任转移必须以向监管机构提交说明，方具有法律效力。

CRO是临床试验的主要参与者，其法律地位必须明确，由于CRO可能接受委托替代发起人（申请人）承担部分职责，两者之间的责任划分也必须明确。CRO基本信息及所承担责任范围应在IND申报资料中予以体现，以便进行责任追溯。

从比较结果看，研究人员（PI）是临床试验的实际操作者，申报资料中有关基本信息的掌握也是日后追责的重要依据。

伦理委员会作为临床试验伦理审查机构，其地位独立，同时也是临床试验参与者，其资质、法律地位、过程监控职责等对临床试验实施具有重要保证意义。美欧等对伦理委员会采用登记或第三方审查方式，强调其独立性，申报资料中必须提交详细信息，以便进行责任追溯。

对于各类责任主体的违法行为，各方均规定了相应的法律责任。责任主体与法律责任是建立临床试验责任追溯体系的关键节点，根据情节采取不同的追责手段、追责方式，处罚幅度与违法情节相适应是责任体系设置的关键。从美欧经验看，对于违规违法情节较轻的行为，如责任主体反复、故意或明显违规违法时，多采取行政处罚，如取消资格和公示等。对于违法情节严重的行为，适用于刑事处罚，包括监禁、罚款等。我国目前责任主体缺失，违法行为的恶劣程度没有区分，因此处罚规定比较单一，行政处罚缺少灵活性，严重违法时的刑事处罚缺少法律依据。

3.5 发起人（申请人）强制安全报告要求

美欧等对临床试验的前置许可程序简化，而管理重点在于临床试验开展过程中的控制，发起人（申请人）是临床试验过程控制的责任主体，承担临床试验过程的各项报告义务，确保申请人及时向监管机构报告临床试验过程中的

风险效益信息，并采取相应的风险控制措施。我国对临床试验过程风险控制相对较弱，申请人责任不明晰，临床试验安全性报告义务不明确，不系统。

3.6 试验用药品管理

我国在《注册管理办法》、GCP层面对试验用药品的生产、使用、标签、收费等均有原则性的规定，不够细化。美欧日则在法规层面对上述要素有明确详细的规定，对各阶段的责任主体较为明确。

3.7 临床试验数据公开与信息公开

临床试验信息公开是国际惯例，各国和地区药品监管机构都建立起了临床试验信息公开网站，如美国国立卫生研究院（NIH）建立的ClinicalTrials.gov，欧盟的临床试验注册网站（EUCTR），但各国公开的程度和范围有所不同。美国要求公开药品和医疗器械临床试验注册和结果数据库，早期/I期试验除外，报告仅限于已批准产品，但美国食品药品监督管理局（FDA）未批准产品的结果公开，还包括不良事件公开，在法规中还规定了申请人未按要求公开的法律后果。欧盟要求公开内容更广，在基本注册信息和结果数据公开的基础上，还公开了监管机构关于临床试验的行政处理措施。我国目前对试验结果和审评结果并没有要求公开。

3.8 其他

关于国外临床试验数据可接受性。美国在法律中鼓励国外临床试验数据用于上市注册，法规中规定国外临床试验满足GCP即可用于上市注册。日本对国外临床试验数据的接受程度有专门的技术指南。我国对国外临床试验数据的接受程度和范围并不明确，仅在《药品注册管理办法》中对于国际多中心临床试验有相应规定。

关于药物临床试验管理范围——上市前、后临床研究，同情使用。临床试验按目的可分为以药品上市注册为目的的临床试验、上市后研究临床试验以及研究

者发起临床试验。我国对于研究者发起临床试验没有清晰界定，对上市后研究和研究者发起临床试验没有明确的监管要求。在美国，除了满足豁免条件的风险较低的临床试验可豁免FDA审评以外，其他无论是否以注册为目的，临床试验均应提出申请。欧盟对所有药品临床试验都要按照相同程序申报和管理。

美日的法律体系中均明确提出了扩大使用临床试验的概念，并将其纳入法规管理，尤其是美国作为提高患者可及性的一项重要规定。

儿科药物临床试验要求。儿童是弱势群体，是发达国家立法特别关注的重点领域，体现健康权平等维护的立法理念。美欧对儿科药物临床试验立法基础完善，儿科药物临床试验是临床试验制度的重要组成部分。中国目前尚未对儿童药品管理单独立法，但发布了指导原则。

4 对我国临床试验管理法律制度调整建议

本研究建议将药物临床试验管理的审评审批原则、制度要素调整关键点在法律法规中予以修订，主要是对《药品管理法》和《药品管理法实施条例》做出修改。

4.1 药物临床试验管理法律制度的定位与审评审批原则

药物临床试验管理制度应定位于保护和促进公众健康，通过制度设计鼓励创新，促进患者更加可及、及时地获得更加合理的、更好的治疗，并确保临床试验过程遵循GCP，监控风险，减轻伤害，减少伤害，避免伤害，预防伤害。

药物临床试验中，受试者的权利、安全应得到保护。受试者的利益应始终优先于其他所有利益。申请人应保证提交数据和资料的真实可靠。药物临床试验审评审批程序和决策应具有灵活性，且有效率，并以不损害受试者安全或公共健康为目标。审评标准兼顾科学与灵活性，如科学合理地使用替代终点指标代替终点指标，加速新药研发。

4.2 药物临床试验管理范围应予以明确

从保护受试者安全和权利的目的出发，药物临床试验的管理范围应从以上市为目的的临床试验，扩大至研究性临床试验和上市后临床试验。

4.3 新药临床试验由审批改为默示许可

新药临床试验许可由审批改为默示许可，审评时限缩短至60天。

开展药物临床试验，申请人应向国务院食品药品监督管理部门药品审评机构提出申请，并在获得药品审评机构书面受理通知后60天后开展临床试验，但申请人在收到受理通知后60天内收到药品审评机构暂缓临床试验通知的情形除外。

开展仿制药生物等效性研究，申请人应向国务院食品药品监督管理部门药品审评机构备案，但申请人生物等效性研究设计有充分依据的，可免于备案。

4.4 技术审评与伦理审查程序并行安排

伦理审查应纳入《药品管理法》条款，采取伦理审查与技术审评并行的制度设计，减少临床试验延迟。此项调整将使理论上新药临床试验正式开展时间提前3~5个月。

药物临床试验必须经过伦理委员会审查后方可开展，申请人必须在药品技术审评与伦理委员会审查通过后方可正式开展临床试验。

伦理委员会应在国家药物临床试验信息管理信息系统中备案，被取消伦理审查资格的伦理委员会不得开展伦理审查工作。

伦理委员会实行第三方认证管理，并保持独立性。

4.5 临床试验机构许可改为备案

药物临床试验机构是实际承担药物临床试验的医疗单位和科研单位，药

物临床试验机构应在国家药物临床试验信息管理信息系统中登记备案，被取消药物临床试验机构资格的机构不得承担药物临床试验。

4.6 现场检查与审评结论相关联

建立临床试验过程中现场检查与上市许可申请审评中现场检查制度，对于发现严重缺陷或可能导致受试者安全和权益受到损害的，采取暂停、中止或终止临床试验的措施。

临床试验过程中，发现严重缺陷或可能导致受试者安全和权益受到损害时，国务院食品药品监督管理部门药品审评部门可以根据审评需要对申请人、合同研究组织、药物临床试验机构、研究人员执行GCP情况进行现场检查，必要时采取暂停、中止或终止临床试验的措施。

国务院食品药品监督管理部门药品审评部门在临床试验申请技术审评或现场检查中发现数据可疑，申请人无法证明数据真实性的，临床试验不予批准或终止。

临床试验机构存在多项临床试验数据造假行为的，取消该临床试验机构资格，并在国家药物临床试验信息管理信息系统中公示。

4.7 临床试验过程中的安全性报告

药物临床试验过程中的安全性报告应纳入上位法规定，建立申请人报告主体责任，并强化申请人对临床试验过程中风险识别、评估和控制义务要求。

临床试验过程中，研究人员应搜集试验用药品有关的不良反应/事件信息，并向申请人报告，申请人在规定时限内向国务院食品药品监督管理部门药品审评机构提交安全性报告，严重不良反应/事件在15天内报告，危及生命的不良反应/事件在7天内报告，每半年提交一次定期安全性汇总报告。申请人应对药物临床试验过程中发生的不良反应/事件信息进行汇总、分析和评价，并采取适当的风险控制措施。

4.8 关键人员职责与法律责任

药物临床试验管理制度能否有效实施的关键在于建立完整的关键人员责任体系，并建立责任追究机制，包括资格罚、禁业罚、行政处罚、刑罚。临床试验过程中关键责任人包括申请人（发起人）、合同研究机构（CRO）、临床试验机构、研究人员（PI）、伦理委员会。其中申请人是临床试验关键责任人员中的严格责任承担者，其对CRO、临床试验机构、研究人员选择负责，并承担最终法律责任。本研究对上述关键人员法律界定，法律责任均提出明确建议，并建议在刑法中增加【陈述或申请造假罪】。

4.9 建立临床试验申请及审批灵活沟通过程

治疗危及生命或严重疾病的药品申请人可在临床试验申请前，向国务院食品药品监督管理部门药品审评机构申请召开临床前会议。

会议应以书面形式就有关临床试验设计和规模参数达成一致的协议，并作为监管记录的一部分，试验开始后不得改变协议，除非满足下述条件：①发起人或申请人的书面同意；②审评负责人在试验开始后发现药品安全有效性的关键性科学问题。

审评过程和检查程序中出现科学问题和监管问题时，一般以召开会议或书面回复的形式，给予申请人回复和解释问题的机会。

4.10 临床试验数据公开应纳入法律规定

我国药物临床试验管理信息系统应建立药物临床试验注册和结果数据库，公开临床试验基本注册信息、临床试验结果数据、临床试验过程中安全性报告信息、审批结果与行政处理措施等。

药物临床试验注册信息、结果数据、安全性报告信息、临床试验审评结果、临床试验现场检查结果、临床试验违规处理措施等信息应公开。