

许俊才 主编

国际临床试验操作基础

The Practical Basis for International Clinical Trials

中国“智造”的新药从这里开始

China Innovative Drugs will start from Here!



药物的安全性和有效性必须经过科学的临床研究验证!

The safety and efficacy of drugs must be
verified through clinical trials!

上海人民出版社

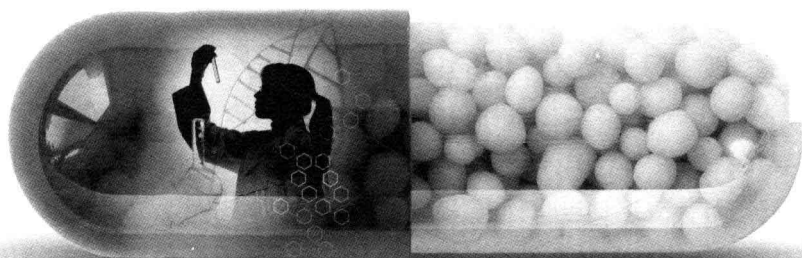
许俊才 主编

国际临床试验操作基础

The Practical Basis for International Clinical Trials

中国“智造”的新药从这里开始

China Innovative Drugs will start from Here!



药物的安全性和有效性必须经过科学的临床研究验证!

The safety and efficacy of drugs must be
verified through clinical trials !

 上海人民出版社

图书在版编目 (C I P) 数据

国际临床试验操作基础/许俊才主编. —上海:
上海人民出版社, 2011

ISBN 978 - 7 - 208 - 09791 - 9

I. ①国… II. ①许… III. ①临床药学—药效试验
IV. ①R969.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 010480 号

责任编辑 罗 湘

封面装帧 徐文杰

美术编辑 杨德鸿

国际临床试验操作基础

许俊才 主编

世纪出版集团

上海人民出版社出版

(200001 上海福建中路 193 号 www.ewen.cc)

世纪出版集团发行中心发行

上海商务联西印刷有限公司印刷

开本 720×1000 1/16 印张 19 插页 3 字数 299,000

2011 年 3 月第 1 版 2011 年 3 月第 1 次印刷

ISBN 978 - 7 - 208 - 09791 - 9/R · 51

定价 35.00 元

序 言 一

阐述有关临床研究理论的书籍已有不少。然而,从实际操作来介绍如何管理临床研究实施的书籍不多。

2008年年底,借担任上海医药临床研究中心独立伦理委员会主任之职,我有机会结识许俊才先生:过去的近二十年,他一直从事制药业的新药临床研究工作,对药品的质量管理颇有见地,特别是对保证药品研发的临床研究质量,他始终遵循科学的、实事求是的精神。

我国制药业相对国际先进国家来说较为落后,记得在90年代初期,当本人还在世界卫生组织(WHO)担任助理总干事分管药物政策及基本药物时,时任卫生部部长陈敏章就以非常沉重的心情向我诉说:“我国目前的制药业,只是生产和出口廉价的原料药,而要用大量的外汇进口成品药;什么时候我国能独立开发新药就好了”。在WHO工作期间及在退休回国的10年里,陈部长的这句话一直在我的脑海中回旋着。现在随着中国改革开放后的发展,国力大为增强,跨入二十一世纪后,中国已提出将向创新国家转变的发展目标。药物要有创新,科学的临床研究评价是成功的关键。

当今,全球化经济的发展正使医学研究和制药工业的发展在世界格局中发生根本的改变:国际药物临床试验的规范化管理已日臻完善,欧美国家的药物临床试验及制药产业正面临着日益严峻的挑战:高额的临床试验支出和越来越艰难的受试者征募。为走出这一困境,国际大型制药企业将目光投向拥有庞大人口和巨大医疗市场的亚洲国家和地区,并开始向非ICH国家和地区转移临床试验及相关业务。利用这些地区患病人数多、疾病谱广的临床优势,制药企业既可以用更快的速度、更低的成本完成临床试验,大大降低药物的整个研发成本,又可以让包括发展中国家在内的患者尽快从新药研发中受益。为了抓住世界医药产业链重大调整的机遇,韩国、印度和中国的台湾、香港地区纷纷修订监管政策,完善操作规范,以期尽快与国际接轨,从而提升国际竞争力。

面对这种竞争激烈的国际格局,中国如何抓住机遇?如何规范药物临床试验的操作、提高临床试验的质量、使我国成为世界药物临床试验的发言人之一、最终出现中国制造的药品?这些挑战已成为我们医药工作者,尤其是在一线从事药物临床试验的科技工作者责无旁贷的使命。

许俊才先生及他的同行们都是目前国内从事临床研究实施管理的一线工作人员,他们不仅对国际临床试验的高水准有充分的认识,而且拥有国内临床试验第一手的信息。他们把多年的经验汇集成《国际临床研究操作基础》。

本书不是一本阐述理论的书,但是编者对自己多年从业经验的归纳总结,具有很强的针对性和操作性,不失为一本实用的工具书,值得从事临床试验的工作者一读!

《国际临床研究操作基础》成于2010年冬季,我衷心祝愿这本凝结着编者心血的作品能为我国的临床试验,医药创新事业迎来欣欣向荣的春天。



(作者为卫生部医学伦理专家委员会委员、
联合国教科文组织(UNESCO)国际生命伦理委员会委员、
上海医药临床研究中心独立伦理委员会主任、
上海市医学伦理专家委员会主任、
上海交通大学医学院终身教授,
原世界卫生组织副总干事)

序 言 二

创新药物能够得到国际认可,并进入国际主流医药市场是我国一直努力的一个目标,而临床研究则是新药研发过程中的关键环节。在过去十年里,我国临床研究领域得到了快速的发展,多国多中心药物临床试验也不断在中国实施,加快了我国与国际接轨的步伐。为了提高医学临床研究水平、加快新药研发,国家食品药品监督管理局(SFDA)颁布了《药品临床试验管理规范》,要求国内机构进行临床试验要按照国际标准规范实施。然而,我国临床研究水平总体上与发达国家还存在着较大差距,主要表现在创新药物研究方案设计经验不足、试验过程规范性有待加强、数据管理和统计水平有待提高,研究手段和技术标准未能与国际规范接轨等方面,成为制约我国临床研究发展的重要因素。

《国际临床试验操作基础》从提高我国的医学科学发展和促进创新药物的产生为出发点,结合 ICH-GCP 国际规范,按照我国 GCP 规范要求,讨论了国际临床试验操作的基本原则和规范,系统地介绍了每一个执行步骤,可供从事临床研究专业人员参考,同时可为希望了解该领域的人士提供很好的帮助。许俊才副主任在国内研究所、跨国制药企业以及顶尖的临床外包服务企业从事临床试验十多年,具有非常丰富的临床研究实践经验和高效的执行力,相信他主编的《国际临床试验操作基础》一书能够为从事临床试验的人员和读者提供有益的借鉴和参考。



(作者为上海医药临床研究中心主任、
中国科学院上海生命科学院研究员、
上海生物医药行业协会副会长、
曾担任中国科学院上海生命科学研究院副院长)

真理是神圣的、客观存在的自然规律。人们在寻找真理过程中,如果不能实事求是、尊重自然的科学规律,而是急于求成、甚至有造假行为,结果只会是缘木求鱼!何以觅得真理?!

本书虽然没有创新,但是,它总结了我和同行们许多经验性的、关于临床研究实施中的探索医学科学真理的方法!

临床试验成功的秘诀有三:1. 科学的研究方案得到真实的实施;2. 实施的人体研究过程遵循了国际伦理准则;3. 保证上面提到的两条,一条都不能缺少。

我们真诚把它献给那些追求医学创新的工作者!

许俊才



中国 GCP 发展简史

十分钟了解科学的药物临床试验

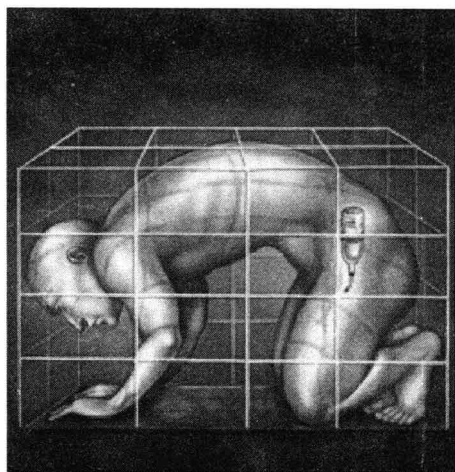
自 1901 年第一个诺贝尔医学奖颁发以来,诺贝尔医学奖一直鼓励着世界各国人民在医学与生理学领域不断探索发现,奖励为人类做出杰出贡献的研究者们。毋庸置疑,诺贝尔医学奖得主对人类物质文明社会起到了积极的推动作用,但当人们关注一个又一个重大科学进步的时候,经常会忽略科学家本身及他们所具有的科学精神,而恰恰是因为他们所拥有的独特的科学精神,才促成了他们的伟大贡献。

科学精神是人类精神中不朽的旋律。它激励着人们驱除愚昧,求实创新,并不断推动着社会的进步。人们在寻找真理的过程中,如果不能坚持科学精神、实事求是、尊重自然规律,只是急于求成、甚至造假,只能是缘木求鱼,与真理失之交臂!

可惜的是,在寻医问药方面,人们往往不能正确地认识医学的自然科学规律。特别是那些没有科学知识的民众(甚至受过教育的人士),疾病使他们变得无助,进而无知。于是乎,病急乱投医,祭拜、迷信、偏方等手段,百态丛生。

事实上,证明一种医疗方法或药品有无治疗意义,绝不是靠广告宣传,靠的是科学的临床试验研究数据。没有科学的数据,任何所谓的疗法最终都将被证明无效而被抛弃。历史上此类事例屡见不鲜。20 世纪 30 年代美国的磺胺事件,造成近百名婴儿死亡;50 年代的氯霉素事件,造成一千多人死亡;60 年代的反应停事件,在世界范围内造成几千名新生儿畸形;以及后来的拜斯亭等事件都以失败的教训告诉我们:在维护公众健康中,科学的证据才是监管决策的基础。

而对于民众需求量不断增加的药品而言,支持其安全有效性的科学证据除了临床前的研究数据外,更多的是临床试验的研究数据。对药物临床试验,人们直观的理解是:为了医学发展把要测试的药物给予患者或志愿受试者使用,然后观察药物的疗效和不良反应。



这样的观点,不是科学的临床试验,没有遵循国际协调会议药物临床试验质量管理规范(ICH-GCP)。国际临床试验要求参加的受试者要被告知,并且是自愿参与,一个好的药物临床试验应有科学基础,能提出一个要研究的问题,然后用科学的方法(随机双盲对照等)来探询回答所研究的问题。通常一个研究只能解决一个主要问题,即主要研究终点指标。如果一个研究没有确定终点指

标,那这个研究就不科学。做完研究再来定终点指标,那样得出的结果是不可信的。

国际 ICH-GCP 临床试验定义:以人类为对象进行的任何意在发现或证实一种试验用药品的临床、药理学和/或其他药效学作用;和/或确定一种试验用药品的任何不良反应;和/或研究一种试验用药品的吸收、分布、代谢和排泄,以确定药物的安全性和/或有效性的研究。

(Clinical Trial: Any investigation in human subjects intended to discover or verify the clinical, pharmacological and/or other pharmacodynamic effects of an investigational product(s), and/or to identify any adverse reactions to an investigational product(s), and/or to study absorption, distribution, metabolism, and excretion of an investigational product(s) with the object of ascertaining its safety and/or efficacy. The terms clinical trial and clinical study are synonymous.)

中国 GCP 临床试验定义:是指任何在人体(病人或健康志愿者)进行药品的系统性研究,以证实或揭示药品的作用、药物不良反应及/或其吸收、分布、代谢和排泄,目的是确定药品的疗效及安全性。

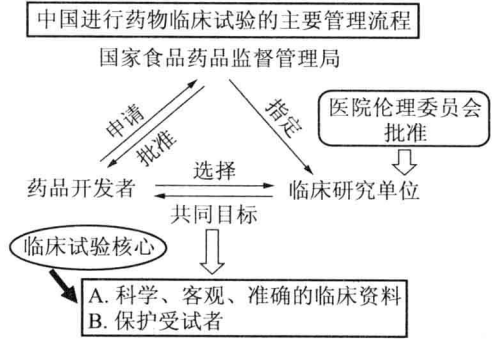
任何临床试验我们都要遵循国际 ICH-GCP 指导原则,同时要遵守其所

在国家的法规。中国开展的临床试验，基本按下图操作。

没有申请国家批准，擅自进行研究将受国家制裁。

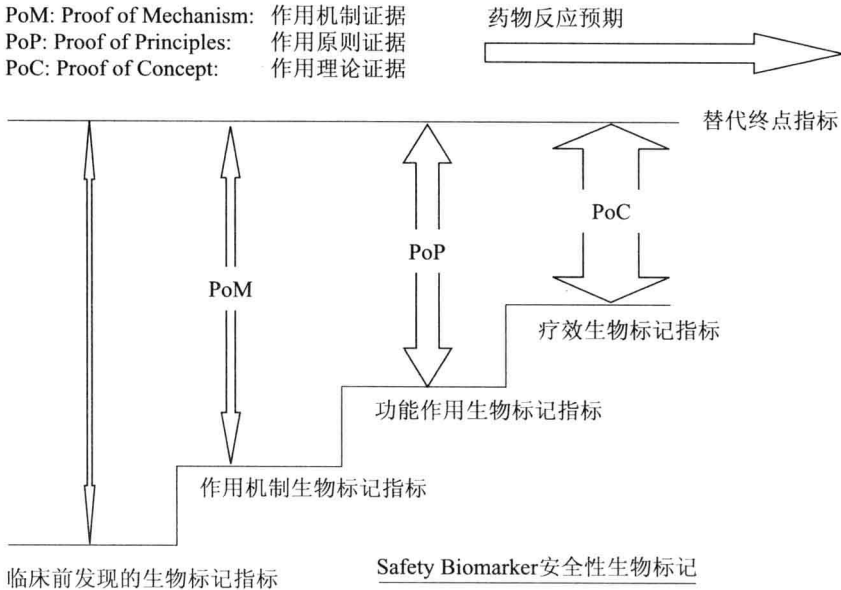
所有研究都必须经过独立伦理委员会的审查批准，没有伦理批准同样会受到制裁。

药品研究发起人负责所有的药品来源和研究经费。



我们知道，无论试验的种类如何，其精髓都是遵守 GCP 原则。GCP 内容虽然丰富，但归结起来就是两个基本点：保证试验的科学性和保证受试者的权益与安全。我国过去的药物临床试验受到一些批评，除了在知情同意和伦理审查方面上存在一些问题外，不少也与试验的科学性有关。

当今国际上的创新研究越来越严格，特别是美国 FDA 要求所有新药必须有清晰的科学依据。开发一个创新药物，必须以以下国际通用的关于创新药研发要求提供的研究终点作用机制、概念、准则的研究路线图为指导。

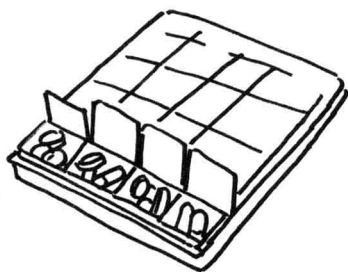


开发新药中研究终点指标(生物标记物)必须搞清楚，然后确定研究方案！

只有清楚理解上述 3P 机制,才能开发出走向世界的中国“智”造的新药。中国成功开发的青蒿素治疗疟疾就是中国成功制造出国际公认药品的最好例证,只可惜我们成功的案例太少了。

要想出现越来越多的成功案例,要提高我国的医学科学发展,必须依靠公平的科学机制和科研体制,加强医学基础研究,特别要提高临床试验的科学水准,只有通过真实的科学创新,用国际公认的科学评价方法证明我们的方法或药物有效,才能有真正的创新医学进步,才能让我们的医学发明立足于世界,否则我们永远没有医学发言权。

提高中国的临床研究水准、推行科学的临床研究操作即为本书的目的!



国际临床研究中的常用英文缩写及术语表

常用英文缩写

AC	Active Control 阳性对照, 活性对照
ADME	Absorption, distribution, metabolism, excretion 吸收分布 代谢排泄
ADR	Adverse drug reaction 不良反应
AE	Adverse Event 不良事件
ALD	Approximate Lethal Dose 近似致死剂量
AMS	Accelerator Mass Spectrometry 加速器质谱分析法
CATD	Computer-Assisted Trial Design 计算机辅助试验设计
CI	Co-investigator 协同研究者
COI	Coordinating Investigator 协调研究者
CR	Complete Response 痊愈
CRF	Case Report Form 病例报告表
CTA	Clinical Trial Application 临床试验申请
CTX	Clinical Trial Exemption 临床试验免责
CTP	Clinical Trial Protocol 临床试验方案
CV	Curriculum Vitae 简历
DFS	Disease Free Survival 无病生存期
DLT	Dose-Limiting Toxicity 剂量限制性毒性
DQF	Data Query Form 数据疑问表
EDC	Electronic Data Capture 电子数据采集系统
EDP	Electronic Data Processing 电子数据处理系统

FAS	Full Analysis Set 全分析集
GCP	Good Clinical Practice 药物临床质量管理规范
GMP	Good Manufacture Practice 药品生产质量管理规范
GLP	Good Laboratory Practice 药物非临床研究质量管理规范
GSP	Good Supply Practice 药物经营质量管理规范
GUP	Good Use Practice 药品使用质量管理规范
HCT	Historical Control Trial 历史性对照研究
IB	Investigator's Brochure 研究者手册
IC	Informed Consent 知情同意
ICF	Informed Consent Form 知情同意书
ICH	International Conference on Harmonization 人用药品注册技术规定国际协调会议
IEC	Independent Ethic Committee 伦理委员会
IND	Investigational new drug application 研究新药申请
IRB	Institutional Review Board 伦理委员会
ISA	Investigator Study Agreement 研究者合同
ISF	Investigator Site File 研究者文件
ITT	Intention to treat 意向性治疗
KPS	Karnofsky Performance Status 卡氏生存评分表
MTD	Maximum Tolerated Dose 最大耐受剂量
NCE	New Chemical Entity 新化学实体
NDA	New Drug Application 新药申请
NRCCT	Non-Randomized Concurrent Controlled Trial 非随机化平行对照研究
OS	Overall Survival 总体生存期
PD	Progressive Disease 疾病进展
PI	Principal Investigator 主要研究者
PL	Product License 产品许可证
PP	Per Protocol 符合方案集
PR	Partial Response 部分缓解
QA	Quality Assurance 质量保证

QC	Quality Control 质量控制
RA	Regulatory Authorities 监督管理部门
RCD	Randomized Cross-over Design 随机交叉设计
RCT	Randomized Controlled Trial 随机对照研究
SAE	Serious Adverse Event 严重不良事件
SD	Stable Disease 顽固疾病
SDV	Source Data Verification 原始数据核查
SE	Side Effect 副作用
SFDA	State Food and Drug Administration 国家食品药品监督管理局
SI	Sub-investigator 协助研究者
SIC	Subject Identification Code 受试者识别代码
SMF	Study Master File 研究管理文件
SOP	Standard Operating Procedure 标准操作规程
TMF	Trial Master File 研究管理文件
UADR	Unexpected Adverse Drug Reaction 非预期药物不良反应
UADE	Unanticipated adverse drug effect 非预期的不良反应
UAE	Unexpected adverse event 非预期的不良事件

常用术语表

辅助治疗 (Adjuvant)

基本治疗方法以外的附加治疗方法。用于减轻受试者疾病造成痛苦所使用的相关治疗,通常被应用于空白对照组受试者,减轻其疾病痛苦。

不良事件 (Adverse Event)

病人或临床试验受试者接受一种药品后出现的不良医学事件,但并不一定与治疗有因果关系。

不良反应 (Adverse Reaction)

在药品用于人体预防、诊断疾病治疗或用于纠正人体生物功能时出现的、由于用药产生的中毒或者非预期的反应。

稽查 (Audit)

指由不直接涉及试验的人员所进行的一种系统性检查,以评价试验的实施、数据的记录和分析是否与试验方案、标准操作规程以及药物临床试验相关法规要求相符。

稽查跟踪 (Audit Trail)

指研究过程中的任何记录都能被溯源。即书面的文件、信函以及记录研究实施的报告如研究文档、病例报告表的更改和药物清点记录等。

基线 (Baseline)

研究开始前测定的标准,作为后续检测和观察的参考。

生物利用度 (Bioavailability)

给药后不同时间药物进入血循环(或机体其他组织)的量。

生物等效性 (Bioequivalence)

用于描述一个药物与另一个类似药物的疗效比较(通常是一个非专利药品与一个已批准上市药品来对比)。如果能证明两者有等效性,那么试验药物就不再需要进行大量的临床试验来证明其安全性和有效性了。

病历记录 (Case History Report)

医院收集的患者所有的就医信息包括受试者医学和人口统计学信息的医院图表、医疗档案、检查报告或病人记录。

病例报告表 (Case Report Form)

指按试验方案所规定设计的一种文件,用以记录每一名受试者在试验过程中的数据。

临床试验 (Clinical Trial)

指任何在人体(病人或健康志愿者)进行的药物系统性研究,以证实或揭示试验药物的作用、不良反应及/或试验药物的吸收、分布、代谢和排泄,目的

是确定试验药物的疗效与安全性。

临床报告 (Clinical Report)

临床研究结束后总结性的综述报告,通常包括研究方法(统计方法)、原料、介绍、研究结果评估、统计分析以及关键点、伦理、统计和临床部分的评估。

合同研究组织 (Clinical Trial Organization, CRO)

一种学术性或商业性的科学机构。申办者可委托其执行临床试验中的某些工作和任务,此种委托必须作出书面规定。

协调研究者 (COI)

在多中心临床试验中负责协调参加各中心研究者工作的一名研究者。

对照品 (Comparator)

临床研究中使用的作为参照的药品或者其他产品(如安慰剂)。

合同 (Contract)

由研究者、机构、申办者共同签署的,关于财务方面以及相关职责协议的一系列文件。

数据安全监测委员会 (Data And Safety Monitoring Board, DSMB)

对盲法试验中获得的数据进行审查、评估过度风险或显著疗效的独立机构。如果临床试验出现过度毒性反应,即使有足够证据表明治疗有效,DSMB也可停止试验。DSMB也称IDMC,即独立资料安全监测委员会。

数据核查 (Data Audit)

核查比较源文档的原始数据与转抄至病例报告表中的数据是否有差异。

数据编辑 (Data Edit)

人工或自动比较数据,检测错误信息,以控制数据库的质量。

药品 (Drug)

国家食品药品监督管理局批准的任何有治疗、预防、诊断或者调剂机体功能,并且有明确适应证剂量和用法的物质或者合成物。

终点 (Endpoint)

研究方案规定的患者完成试验后的观察指标,如疾病状态(治愈,进展)或死亡。

药物临床试验质量管理规范 (Good Clinical Practice, GCP)

指导临床研究的相关标准规定,包括对试验设计、监查、终止、稽查、分析、报告和文件管理的指导原则,用以确保研究的执行科学、符合伦理,同时,确保所有研究的相关文档按要求归档保存。

担保赔偿协约 (Indemnification)

一份免除赔偿责任或第三方损害的法律文件,临床试验中通常指受试者遭受损害时,申办者如何承担赔偿责任,该文件可以保护研究者和/或医院或研究机构避免受到受试者(或亲属)提出的索赔问题的困扰。

知情同意 (Informed Consent)

指向受试者告知一项试验的各方面情况后,受试者自愿确认其同意参加该项临床试验的过程,须以签名和注明日期的知情同意书作为文件证明。

视察 (Inspect)

药品监督管理部门对一项临床试验的有关文件、设施、记录和其他方面进行官方审阅,视察可以在试验单位、申办者所在地或合同研究组织所在地进行。

研究者 (Investigator)

实施临床试验并对临床试验的质量及受试者安全和权益的负责者。研究者必须经过资格审查,具有临床试验的专业特长、资格和能力。

研究者手册 (Investigator Brochure)

是有关试验药物在进行人体研究时已有的临床与非临床研究资料。