

I 期临床药物试验 标准操作规程

主 编 王 辰 侯生才
王鹤尧 潘世芬

SOPs FOR
PHASE I CLINICAL TRIAL

I 期临床药物试验 标准操作规程

SOPs for Phase I Clinical Trial

编写单位 首都医科大学附属北京朝阳医院

 人民军医出版社
PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目(CIP)数据

I 期临床药物试验标准操作规程/王辰等编著. —北京:人民军医出版社,2009. 4
ISBN 978-7-5091-2604-2

I. I… II. 王… III. 临床药学—药效试验—技术操作规程 IV. R969. 4-65

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 040276 号

策划编辑:焦健姿 文字编辑:薛 镭 责任审读:张之生

出版人:齐学进

出版发行:人民军医出版社

经销:新华书店

通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱

邮编:100036

质量反馈电话:(010)51927270;(010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010)51927300-8152

网址:www.pmp.com.cn

印刷:潮河印业有限公司 装订:京兰装订有限公司

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:12.75 字数:301千字

版、印次:2009年4月第1版第1次印刷

印数:0001~2500

定价:45.00元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

序 言

随着我国医药科学的不断发展,对药物的 I 期临床试验要求越来越高。我院 I 期临床试验研究室的建立和规范运行,标志着医院的学术与学科建设工作跃上了一个新的水平,会对临床药学研究及临床安全用药起到积极的促进作用。

为了贯彻 2003 年国家食品药品监督管理局颁布的《药物临床试验质量管理规范》和《药物研究监督管理办法》等法规,推动 I 期临床试验研究室的有序运行,特参照《化学药物制剂人体生物利用度和生物等效性研究技术指导原则》《化学药物临床药代动力学研究技术指导原则》《化学药物和生物制品临床试验的生物统计学技术指导原则》和《化学药物临床试验报告的结构与内容技术指导原则》等相关文件,结合我院开展 I 期临床试验研究室工作的实践经验,编写了《I 期临床试验研究室制度及标准操作规程》。

本书以“保证药物临床试验过程规范,结果科学可靠,保护受试者权益并保障其安全”为原则,建立了可操作的质量保证体系及质量控制体系。希望能对 I 期临床试验研究室的建立和运行有所帮助和借鉴。

首都医科大学附属北京朝阳医院

院长

首都医科大学附属北京朝阳医院国家药物临床试验机构 主任

王 辰

前 言

药物临床试验一般分为 I、II、III、IV 期。I 期药物临床试验(Phase I Clinical Trial),是初步的临床药理学及人体安全性评价试验。观察人体对新药的耐受程度和药代动力学,为制定给药方案提供依据。II 期临床试验是治疗作用初步评价阶段,其目的是初步评价药物对目标适应证的患者治疗作用和安全性,也包括为 III 期临床试验研究设计和给药剂量方案的确定提供依据。III 期临床试验是治疗作用确证阶段,其目的是进一步验证药物对目标适应证患者的治疗作用和安全性,评价利益与风险关系,最终为药物注册申请获得批准提供充分的依据。IV 期临床试验是新药上市后由申请人自主进行的应用研究阶段,其目的是考查在广泛使用条件下的药物的疗效和不良反应;评价在普通或者特殊人群中使用的利益与风险关系;改进给药剂量等。

新药 I 期临床试验是在大量的实验室研究(试管试验与动物试验)之后,首次将试验药物用于人体的阶段,目的在于从临床上了解剂量反应与毒性,确立疾病治疗的安全剂量水平。通过 I 期临床试验将初步了解新药的安全性、不良反应和体内代谢动力学特征等特点。I 期临床试验包括耐受性试验和药代动力学研究。耐受性试验是通过观察人体对药物的耐受性和药物不良反应,评价新药的人体初步安全性。人体药代动力学研究则是通过检测不同时间点的人体内药物量,揭示药物在人体内的吸收、分布、消除的规律。I 期临床试验研究结果是设计 II、III 期临床试验给药方案的科学依据。

无论在国内还是国外,所进行的临床试验中总是存在各种各样的质量问题。这些问题主要包括:对受试者保护不够充分;试验方案不够详细,不足以保证数据的适宜收集;病例报告表(Case Report Form, CRF)设计不合理;研究记录保留不充分;对研究者没有监督;对数据的可靠性没有进行检查;使用了不当的数据分析方法等。而且在少数情况下,还存在研究者编造数据或在病例报告中改写已有数据的情况。为了保证临床试验过程的规范可靠,结果科学可信,同时保障受试者的权益和生命安全,日本和欧洲的许多国家在 20 世纪 80 年代中期和后期,先后仿效美国制定并实施了进行药物临床试验的管理规范。我国 2007 年新修订的《药品注册管理办法》明确规定:药物的临床试验必须严格按照 GCP 进行。GCP 作为一种质量管理规范,要求必须保证药物临床试验的质量,即保证其科学性、可靠性、准确性和完整性。为保证

临床试验质量,就必须通过制定标准操作规程(Standard Operating Procedure, SOP),来规范临床试验的整个过程,包括各个环节、各个步骤和各项操作,以确保临床试验各项行为的规范及临床试验数据的可溯源性。

I 期临床试验的 SOP 是针对 I 期临床试验所涉及的每一环节而制定的,其目的是保证 I 期临床试验的实施符合 GCP 原则。它立足于严格控制临床试验中可能影响结果的主、客观因素,提高各项试验数据的评价质量,确保得到真实可靠的研究结果。

I 期临床试验的 SOP 具有以下特点。

其一:SOP 是 I 期临床试验实际工作的指南。是基于 GCP 的原则,根据 I 期临床试验的实际工作情况而制定,系统规范了 I 期临床试验的整个流程,便于研究者掌握和遵循。

其二:SOP 具有实用性。它使 I 期药物研究室的研究方法、同种试验操作和管理制度规范化,使研究人员、试验人员、管理人员的工作有据可依,从而规范操作行为,尽量减少操作方法上的差异性 or 随意性,使不同研究项目的同一操作具有可比性,也便于对 I 期临床试验进行监督和稽查。

其三:SOP 明确规定 I 期药物研究室的工作流程,确保临床试验工作的有序进行,提高新药 I 期临床试验研究结果的可信性。

本标准操作规程详细地规定了应如何按照 GCP 原则进行 I 期临床试验,提供了较完整的质量保证体系和质量控制体系,做到有章可循,可供相关临床试验研究室参考。本标准操作规程对促进 I 期临床试验研究室的学科建设和规范化运行,具有实际操作意义,会对所在医院开展 II、III 期临床试验研究起到推动作用。

I 期临床试验的研究者及其相关人员只有遵循 GCP 原则,严格实施 SOP,才能保证药物临床试验数据的可靠性和完整性,得到科学准确的 I 期临床试验结果。

编 者

目 录

第 1 篇 I 期临床试验研究室管理制度

- 一、人员管理制度 / 3
 - (一)人员的职责划分 / 3
 - (二)工作人员行为规范 / 4
 - (三)工作人员培训制度 / 5
- 二、药品管理基本制度 / 9
 - (一)试验药品管理制度 / 10
 - (二)其他药品管理制度 / 11
 - (三)标准品和对照品管理制度 / 12
- 三、文件归档与保存制度 / 13
- 四、档案编号、保存、查阅的管理制度 / 18
- 五、试验数据电子版管理模板使用管理制度 / 20
- 六、医疗仪器管理制度 / 21
- 七、仪器设备使用管理制度 / 22
- 八、仪器设备建档、计量及维修管理制度 / 23
- 九、仪器设备定期保养制度 / 24
- 十、仪器设备定期受检制度 / 25
- 十一、合同管理制度 / 26
- 十二、财务管理制度 / 27
- 十三、安全管理制度 / 28
- 十四、环境管理制度 / 31
- 十五、消毒隔离制度 / 32
- 十六、实验记录管理制度 / 33
- 十七、内部质量控制 / 35

十八、I 期临床试验结果分析的质量控制 / 36

第 2 篇 I 期临床试验研究室工作流程

一、I 期临床试验研究室的工作程序 / 39

二、接收试验用药品的的工作程序 / 43

三、I 期临床试验内部质量控制流程 / 44

四、耐受性试验研究工作程序 / 53

五、耐受性试验设计与方法 / 54

六、人体药代动力学研究的工作程序 / 58

七、人体药代动力学试验设计与方法 / 59

第 3 篇 I 期临床试验研究室标准操作规程

一、临床试验 SOP 设计与编号标准操作规程 / 65

二、临床试验 SOP 文件管理标准操作规程 / 67

三、选择研究者的标准操作规程 / 69

四、选择专家组的标准操作规程 / 70

五、临床试验方案设计标准操作规程 / 71

六、更改试验方案的标准操作规程 / 73

七、简易病历设计标准操作规程 / 74

八、填写及更改简易病历的标准操作规程 / 89

九、病例报告表设计标准操作规程 / 90

十、填写病例报告表的标准操作规程 / 92

十一、更正病例报告表的标准操作规程 / 94

十二、受试者知情同意的标准操作规程 / 95

十三、招募受试者的标准操作规程 / 96

十四、受试者筛选检查和入选的标准操作规程 / 97

十五、尿常规检查时留取尿标本的标准操作规程 / 98

十六、受试者随机分组的标准操作规程 / 99

十七、对进入试验的受试者进行入院须知宣教的标准操作规程 / 101

十八、受试者饮食管理的标准操作规程 / 105

十九、临床试验接受监查的标准操作规程 / 107

- 二十、不良事件和严重不良事件报告的标准操作规程 / 109
- 二十一、不良事件和严重不良事件发生时救治的标准操作规程 / 113
- 二十二、各种急症或不良事件的标准操作规程 / 114
 - (一)心肺复苏的标准操作规程 / 115
 - (二)过敏性休克诊疗的标准操作规程 / 116
 - (三)急性荨麻疹诊疗的标准操作规程 / 117
 - (四)重症药疹诊疗的标准操作规程 / 118
 - (五)低血糖诊疗的标准操作规程 / 119
 - (六)急性肾功能衰竭诊疗的标准操作规程 / 120
 - (七)上消化道出血诊疗的标准操作规程 / 122
 - (八)急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊疗的标准操作规程 / 124
 - (九)重型哮喘诊疗的标准操作规程 / 125
 - (十)急性心肌梗死诊疗的标准操作规程 / 126
 - (十一)脑出血诊疗的标准操作规程 / 127
 - (十二)弥散性血管内凝血(DIC)诊疗的标准操作规程 / 129
- 二十三、研究药物揭盲及破盲的标准操作规程 / 130
- 二十四、试验期间受试者发生猝死护理的应急预案 / 132
- 二十五、药物引起过敏性休克的应急预案 / 133
- 二十六、受试者在采血过程中出现突发事件的应急预案 / 134
- 二十七、控制数据管理步骤的标准操作规程 / 135
- 二十八、确保数据保密性的标准操作规程 / 136
- 二十九、统计分析的标准操作规程 / 137
- 三十、安全性评价的标准操作规程 / 138
- 三十一、撰写临床试验总结报告的标准操作规程 / 140
- 三十二、临床处置技术的标准操作规程 / 141
 - (一)成人静脉穿刺的标准操作规程 / 141
 - (二)肌内注射的标准操作规程 / 143
 - (三)静脉穿刺套管针留置技术的标准操作规程 / 145
 - (四)口服给药法的标准操作规程 / 147
- 三十三、临床各种相关仪器使用的标准操作规程 / 148
 - (一)BP760呼吸机的标准操作规程 / 148
 - (二)在使用呼吸机过程中突遇断电的应急预案 / 150
 - (三)电动吸引器的标准操作规程 / 151

(四)简易呼吸器的标准操作规程 / 152

(五)监护仪的标准操作规程 / 153

(六)心电图机的标准操作规程 / 155

(七)除颤仪的标准操作规程 / 157

三十四、分析室仪器管理的标准操作规程 / 159

(一)仪器设备使用登记的标准操作规程 / 159

(二)仪器设备故障时的标记、放置的标准操作规程 / 160

三十五、岛津 20A 高效液相-API3200 质谱仪联用的标准操作规程 / 161

三十六、岛津 10ATvp 高效液相色谱仪标准操作规程 / 162

三十七、紫外-可见分光光度计使用、维护的标准操作规程 / 167

三十八、分析室其他仪器操作的标准操作规程 / 168

(一)连续可调式移液器的使用、维护标准操作规程 / 168

(二)连续可调式移液器校准的标准操作规程 / 169

(三)实验台摆放的标准操作规程 / 170

(四)Milli-Q 纯水机日常维护的标准操作规程 / 171

(五)电热恒温水箱的使用、维护和校准的标准操作规程 / 172

(六)电热恒温干燥箱使用、维护的标准操作规程 / 173

(七)CZC-II 紫外线杀菌车的使用、维护和校准的标准操作规程 / 174

(八)MVS-1 旋涡混合器的使用、维护和校准的标准操作规程 / 175

(九)冰箱的使用、维护和校准的标准操作规程 / 176

(十)托盘天平使用、维护的标准操作规程 / 177

(十一)电子天平使用、维护和校准的标准操作规程 / 178

(十二)TDL-5M 台式大容量冷冻离心机的标准操作规程 / 179

(十三)台式离心机维护保养标准操作规程 / 180

(十四)超声波清洗仪使用的标准操作规程 / 181

(十五)超净工作台使用、维护的标准操作规程 / 182

(十六)样品核对和保存标准操作规程 / 184

(十七)样品编号标准操作规程 / 186

(十八)玻璃仪器洗涤的标准操作规程 / 187

(十九)常用溶液配制的标准操作规程 / 188

(二十)实验室化学试剂储存使用、废弃物处理及生物防护操作规程 / 189



I 期临床试验研究室 管理制度

一、人员管理制度

(一)人员的职责划分

[目的] 制定临床试验研究室有关人员的职责,以保证临床试验的设计、实施、分析和总结报告的完成。

[适用范围] 适用于临床试验研究室的所有人员。

[规程]

1. 研究者的分类 临床试验的研究者是具体在受试者身上进行临床试验的人员。在国际上,一般按照研究者在临床试验中承担的职责不同,将研究者分类如下。

(1)负责研究者(principal investigator, PI):即通常所说的项目负责人,是负责临床试验的研究者;

(2)合作研究者(co-investigator, CI):是负责研究者的主要助手;

(3)助理研究者(sub-investigator, SI):包括护士、技师、档案员等。

2. 研究室负责人职责

(1)负责临床试验的研究者应具备如下条件

①在合法的医疗机构中具有相应药学或医学专业职务任职和执业资格;

②具有试验方案中所要求的专业知识和经验;

③对临床试验方法具有丰富经验或者能得到本单位有经验的研究者在学术上的指导;

④熟悉申办者所提供的与临床试验有关的资料与文献;

⑤有权支配进行该项试验所需要的人员和设备条件;

⑥熟悉临床试验管理规范,遵守国家有关法律、法规和道德规范。

(2)研究室负责人应在人员组织、物资财务、试验进度等方面进行协调和安排

①协助申办人员和研究者制订临床试验方案。根据临床试验研究室的实际情况,以及申办者的要求和预期结果等,拟定出较为完善合理的临床试验计划。

②负责安排有关人员研读研究者手册,其中包括试验用药品的理化性质、药学特点、处方特征、临床前研究和已有的临床信息等。

③负责安排药品的供应和回收,随时检查临床试验的进行情况,以保证质量。

④负责安排有关人员收集、管理和处理临床试验数据、统计分析等。

⑤负责临床试验方案中的项目计划和财务支出等。

(二) 工作人员行为规范

[目的] 保证临床试验研究室人员依照试验室管理规程规范工作人员在实验室的日常行为。

[适用范围] 本规程适用于 I 期临床试验研究室的所有人员。

[规程]

1. 遵守医院的各项规章制度。
2. 爱岗敬业,语言、举止文明,礼貌待人。
3. 按时上下班,不迟到、不早退。
4. 仪表端庄,着工作服并佩戴胸卡上岗。
5. 不得擅离工作岗位,特殊情况须请假,离岗时做好交接班工作。
6. 保持工作环境整洁、安静,爱护室内设施。
7. 爱护仪器,减少浪费。使用仪器应做好登记。
8. 从事药物临床试验研究时,严格遵守有关标准操作规程(SOP),不得随意更改操作步骤。
9. I 期临床研究过程中应严谨、认真、专心,不得从事与试验无关的事情。
10. 临床试验文件记录要真实、清晰、准确,及时存档,避免破损、丢失。
11. 下班时关好门窗,关闭水、电源,处理废弃物。

(三) 工作人员培训制度

[目的] 建立I期临床试验研究室人员的规范化培训制度,以保证所有参加临床试验的相关人员得到GCP、相关法律法规和SOPs等的培训,从而保证临床试验的质量。

[适用范围] 参加培训人员包括参与I期临床试验的负责人、医师、药师、护士、技术人员、统计学人员、研究室秘书等。

[规程]

1. 临床试验开始之前 项目负责人及所有参与临床试验的相关研究人员必须经过一系列必要的培训,以保证其熟悉药物临床试验质量管理规范(GCP)、国家相关法律法规及临床试验的标准操作规程(SOP)等。培训的内容依据相关研究人员职能的不同而不同。

2. 培训内容

(1) 现行《药物临床试验质量管理规范》《赫尔辛基宣言-人体医学研究的伦理准则》。

(2) 国家相关法律、法规,如《中华人民共和国药品管理法》《药品注册管理办法》《执业医师法》等。

(3) 临床试验运行管理制度培训。

(4) 临床试验的标准操作规程。

(5) 岗位职责。

(6) 与某项临床试验相关的特殊技能。

(7) 各种急症或不良事件处理的标准操作规程。

(8) 药物临床试验所需的临床药理学专业知识。

(9) 药物临床试验的基本理论与方法。

3. 培训要求

(1) 以上培训内容(1)~(3)要求临床试验相关人员参加培训,并取得国家有关部门GCP培训合格证书,取得证书的人员可将所学的内容准确、完整地传达给其他的研究人员(如护士、技术人员等)。

(2) 培训内容(4)~(7)要求实验室工作人员与相应的标准操作规程相关的技术人员一同参加。

(3) 培训内容的(8)、(9)将作为参与药物临床试验的相关研究人员的长期培训内容,不断完善自身的理论水平和掌握最新的方法学。

4. 培训形式

(1) 聘请国家食品药品监督管理局(State Food and Drug Administration, SFDA)的GCP专家、院内外医学专家、药学专家、经验丰富的技术人员、伦理学专家等来I期临床试验研究室讲课。

(2) 选派I期临床试验研究室负责人及骨干研究人员外出参加全国举办的GCP培训班和相关法律、法规的学习。

(3) 所有参与临床试验的相关研究人员均应长期参加各种形式的讲座,不断更新知识。每人每年至少参加2次学习。

(4) I 期临床试验研究室应定期举办学术活动。

5. 培训申请与登记

(1) 外出培训应经 I 期临床试验研究室负责人批准, 培训返回后应举办讲座, 汇报所受培训的内容。

(2) 制定内部培训计划, 并保证实施。

(3) 记录培训内容并归档。

6. 培训考核 重要的培训内容应实施考核, 以确保培训人员全面掌握。

[参考依据] 国家食品药品监督管理局令第三号《药物临床试验质量管理规范》. 2003

[附件]

1. 培训申请表。

2. 培训记录表。

附件 1

培训申请表	
单位名称：	
部门名称：	
申请培训项目：	_____
申请培训日期：	_____
申请培训地点：	_____
培训项目费用预算： (如报名费、培训费等)	_____
其他额外费用预算： (如住宿费、交通费等)	_____
培训项目内容简述： (可附培训项目内容纲要)	
此次受训目的：	
申请人签名及日期：	_____
申请人主管签名及日期：	_____
是否批准？ 是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/>	