

新药 临床试验百问

编著 赵 骥 王宋宋



中国医药科技出版社

新药临床试验百问

赵 骥 王宋宋 编著

中国医药科技出版社

内 容 提 要

本书稿以问答的形式,深入浅出、循序渐进地就新药临床试验中的疑点、难点系统地进行了阐述,内容丰富翔实,是作者多年来的实践经验总结,具有较高的实用价值。本书是新药研究过程中临床试验时不可多得的参考书,适合于新药研究者、申办者及广大临床试验基地的试验者阅读参考。

图书在版编目 (CIP) 数据

新药临床试验百问/赵戡,王宋宋编著. —北京:中国医药科技出版社, 2002.10

ISBN 7-5067-2634-3

I. 新… II. ①赵…②王… III. 临床医学-药效-试验-问答 IV. R969.4-44

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2002) 第 072362 号

中国医药科技出版社 出版
(北京市海淀区文慧园北路甲 22 号)

(邮政编码 100088)

保定时代印刷厂 印刷
全国各地新华书店 经销

*

开本 787 × 1092mm^{1/32} 印张 2 3/4

字数 40 千字 印数 1-5000

2003 年 1 月第 1 版 2003 年 1 月第 1 次印刷

定价: 8.00 元

本社图书如存在印装质量问题,请与本社联系调换(电话: 62244206)

序 言

第一次认识赵戡是在美国圣地亚哥召开的第五次国际协调会议上。当时对她的印象是热衷于探讨国际临床试验，希望中国早日与国际接轨。后来知道她自 1993 年回国后，一直从事临床试验方面的工作，是在中国较早按国际药品临床试验管理规范（GCP）标准进行临床试验的人士之一。赵博士尽管是一位外企的高级职员，但仍利用她的知识为国人进行 GCP 推广工作。我们也在 SDA 组织的 GCP 培训班上共为讲师。

几年来，赵戡已出版“临床医生 GCP 指南”，翻译并出版了 ICH GCP，协助编印了 SDA GCP 培训教材。此次出版之《新药临床试验百问》更是根据她几年来的实践经验总结而成。该书将对我国药品临床试验管理人员、临床医生及制药企业的相关人员了解临床试验，熟悉 GCP 有所裨益。

我衷心祝愿赵博士能出更多的书，出好书，为我国的 GCP 普及及临床试验的规范多做贡献。



7 August 2002

目 录

1. 什么是 GCP?	(1)
2. 为什么会有 GCP? GCP 是如何发展的?	(2)
3. 什么是 ICH? 目的是什么?	(3)
4. ICH GCP 是如何定义的?	(4)
5. 中国是否有 GCP? 包括哪些内容?	(5)
6. 实施 GCP 的利弊有哪些?	(5)
7. 哪些人应了解 GCP?	(7)
8. 什么是“赫尔辛基宣言”?	(7)
9. 什么是伦理委员会? 它是如何组成及运作的?	(8)
10. 需要呈送伦理委员会的文件有哪些?	(10)
11. 什么是临床试验方案? 其目的是什么?	(11)
12. 什么是研究者手册? 研究者手册包括哪些内容?	(11)
13. 谁是合格的研究者?	(12)
14. 为什么研究者要保证用于临床试验的时间?	(13)
15. 试验中心的人员及设备符合试验要求吗?	(14)
16. 申办者是否要为参加试验的受试者上保险或在发 生试验用药品相关的损害时给予赔偿?	(15)
17. GCP 对参加试验的研究者有哪些要求?	(15)
18. 什么是受试者知情同意? 如何获得受试者知情 同意书?	(16)
19. 是否允许先做常规检查, 再获知情同意?	(17)
20. 试验组以外的人员是否可以参加本应由该试验组	

实施的临床试验？	(17)
21. 什么是受试者入组/筛选表？	(18)
22. 什么是病例报告表？如何填写病例报告表？如何 更正病例报告表中的错误？	(18)
23. 什么是不良事件？	(20)
24. 什么是严重不良事件？	(20)
25. 如何收集不良事件？	(21)
26. 如何报告严重不良事件？	(22)
27. 试验中对试验用药品应如何管理？（何时才允许 将试验用药品发送至医院？）	(22)
28. 对试验用药品的标签有何规定？	(23)
29. 什么是盲法试验？	(23)
30. 什么是紧急破盲表？破盲表应如何保存？在什么 情况下允许破盲？	(24)
31. 谁应负责试验的统计分析？	(25)
32. 谁应负责撰写试验总结报告？	(26)
33. 什么是稽查？稽查员的职责是什么？	(26)
34. 常见的稽查对象是谁？	(27)
35. 什么是视察？	(27)
36. 什么是标准操作程序？	(28)
37. 在临床试验中如何尊重受试者隐私权？	(29)
38. 在临床试验中如何保护受试者？	(29)
39. 如果不能找到合格受试者应该怎么办？	(30)
40. 谁负责获得受试者知情同意书？	(31)
41. 可否在试验过程中更改知情同意书的内容？	(32)
42. 如何对试验用药品计数？	(32)
43. 为什么回收使用过的试验用药品包装非常重要？	

.....	(33)
44. 研究者从何处可以获得有关试验用药品的信息?	(34)
.....	(35)
45. 试验方案的目的是什么?	(36)
46. 为什么严格遵守试验方案非常重要?	(36)
47. 试验方案可以更改吗?	(37)
48. 试验方案应备案在何处, 谁应有备份?	(37)
49. 如何处理旧版试验方案?	(38)
50. 协调研究者应在 CRF 上核对哪些内容?	(39)
51. 什么是原始资料?	(39)
52. 什么是原始资料的核对 (Source Data Varification, SDV)?	(40)
53. 试验文件应在何处保管?	(41)
54. 试验相关资料应保存多长时间?	(42)
55. 什么是协调研究者?	(42)
56. CRO 是什么组织?	(43)
57. CRO 的责任是什么?	(43)
58. 谁是申办者?	(43)
59. 申办者的职责有哪些?	(45)
60. 什么是监查员?	(46)
61. 监查员的职责是什么?	(47)
62. 谁是主要研究者?	(47)
63. 协调研究者的角色是什么?	(47)
64. 试验协调员的角色是什么?	(48)
65. 试验协调员将如何为监查员的访视做准备?	(49)
66. 什么是研究人员登记表?	(50)
67. 一份合格的研究者简历应包括哪些内容?	

68. 如何判断一个中心是否适合开展临床试验?	(51)
69. 什么是多中心研究?	(52)
70. 人体临床试验通常分为几期?	(52)
71. 每期临床试验中包括什么类型的试验?	(54)
72. 各期试验应由哪些人员来主持?	(55)
73. 什么是随机?	(55)
74. 什么是平行组试验?	(56)
75. 什么是交叉试验设计?	(56)
76. 什么是双盲双模拟技术?	(57)
77. 什么是导入期和清洗期?	(57)
78. 什么叫急救药品 (Rescue medication)?	(58)
79. 为什么要检查受试者的依从性?	(59)
80. 如何检查受试者的依从性?	(59)
81. 在临床试验中是否允许受试者服用伴随用药? ...	(61)
82. 如何将试验用药品发给受试者?	(62)
83. 如何入组受试者?	(63)
84. 为什么有时会出现受试者入组困难?	(65)
85. 受试者是否可自愿退出试验?	(66)
86. 研究者是否可终止某一受试者参加试验?	(66)
87. 什么是研究者通报?	(66)
88. 如何储存试验用药品?	(67)
89. 什么是中心实验室?	(68)
90. 试验中如何采集血样?	(68)
91. 对中心实验室有关资料有哪些要求?	(69)
92. 实验室样品应储存在何处?	(70)
93. 什么是问题查询表?	(70)
94. 什么是研究者会议?	(70)

95. 如何将按 GCP 完成的临床试验资料呈送 SDA? ...	(73)
96. 视察中的常见问题有哪些?	(73)
97. SDA 对伦理委员会书面记录要求保存多长时间?	(74)
98. 中国 GCP 中, 伦理委员会的答复意见可有几种?	(74)
99. 什么是 EDC?	(74)
100. 什么是 IVRS?	(76)
附录: 英文缩写	(78)

1. 什么是 GCP?

GCP (Good Clinical Practice) 中文译为“药品临床试验管理规范”，它是一种对涉及人类受试者的临床试验的设计、实施、记录及报告的国际性道德和科学质量标准。无论是由药厂发起或是由合同研究组织实施的临床试验，都应遵从此标准进行操作。GCP 不但与“赫尔辛基宣言”的原则相一致，使试验受试者的权益、安全及健康得到保护，同时亦保证了试验资料的准确性、真实性及可信性。目前美国、欧盟及日本实施的是 ICH GCP。

2. 为什么会有 GCP? GCP 是如何发展的?

随着科学技术尤其是化学工业和生物技术的发展,每年都有许多新药被研究、开发、生产并上市。如何保证这些药物的安全、有效就成为一个重要问题。为此目的而制定的保证药品实验室研究质量的实验室质量管理规范 (GLP, Good Laboratory Practice) 以及保证药品生产质量的药品生产质量管理规范 (GMP, Good Manufacturing Practice) 已作为国际上共同遵循的准则用于规范新药的研发和生产中。但在七十年代中期,一些发达国家开始注意到新药研发中的另一个环节,临床试验质量管理中的一些问题。如发现有些研究者滥用受试者进行临床试验 (如强迫囚犯或黑人参加具有潜在危险的药物试验),于是在 1964 年第 18 届世界医疗协会 (World Medical Association) 上医生们共同撰写了《赫尔辛基宣言》,该宣言声明医生的首要职责是保护受试者的生命和健康,它可被看作是 GCP 的雏形。同时,美国食品药品监督管理局 (FDA) 在发现了临床试验中欺骗行为的证据后,于 20 世纪 70 年代末颁布了临床试验管理规范细则。新的联邦法规定临床试验应取得伦理委员会的批准并获得受试者知

情同意书。80年代FDA又修订了新药审评规定，并以法律形式在美国加以实施。此后，欧共体亦在1990年制定了“医药产品的临床试验”管理规范，即现在所称的GCP。在随后的几年中，英国、法国、北欧、日本、加拿大、澳大利亚和韩国也先后制定并颁布了各自的GCP。中国也在1998年首次颁布GCP。各国所制订的规范虽原则相同但具体细节又各有所异。因此，ICH应运而生，其目的是协调并交换意见以制订全球共同依据的准则。迄今为止，有关GCP方面最显著的进步就是ICH GCP的诞生。

3. 什么是 ICH？目的是什么？

ICH (International Conference on Harmonization) 为英文国际协调会议的缩写，根据会议协调的内容，中文通常将 ICH 译为“人用药品注册技术要求国际协调会议”。ICH 在 1990 年启动，1991 年召开第一届会议，至今已召开五届。该会议由欧盟、美国及日本发起，并由三方成员国的药品管理当局以及制药企业管理机构共同组成。此外，世界卫生组织各成员国以及加拿大和瑞典做为观察员身份参加会议，亦开始遵循 ICH GCP，以便于这些国家和地区的卫生管理当局能最终相互接受各自临床资料以用

于人用药品的注册。ICH 的目的是协调各国的药品注册技术要求（包括统一标准、检测要求、数据收集及报告格式），使药品生产厂家能够应用统一的注册资料，按照 ICH 的有效性、质量、安全性及多学科指南申报。最新的 ICH5 有关对国外临床资料可接受性的人种因素考虑，更全面地考虑到人种因素。如果 ICH 目标达到，制药企业可以在世界各国同时上市其产品，不但提高注册资料的质量，同时缩短研发时间，节省经费开支，进而提高新药研发、注册、上市的效率。

4. ICH GCP 是如何定义的？

ICH GCP 是参考欧盟、日本、美国以及澳大利亚、加拿大、北欧、瑞典和世界卫生组织各成员国现行的 GCP 所制定的药品临床试验标准而定义的。1996 年 5 月 1 日欧盟批准了 ICH GCP 指南，并于 1997 年 1 月 17 日开始实施，美国 FDA 将 ICH GCP 列入其出版的 1997 年联邦注册法规中。日本已修改了现有的制药事务法（PAL）并于 1997 年 4 月开始执行。ICH GCP 序言中将药品临床试验管理规范定义为是一种对涉及人类受试者的临床试验的设计、实施、记录及报告的国际性道德和科学质量标准。依从此标准将使试验受试者的权益、安全及健康得

到保护。ICH GCP 与起源于“赫尔辛基宣言”的原则相一致，并保证了试验资料的可靠性。

5. 中国是否有 GCP？包括哪些内容？

随着我国近年经济的腾飞，制药企业在改革开放后也有了长足的发展。中国卫生部药政管理局也越来越多地关注对新药研制开发的管理。为规范我国的新药临床研究，使之尽快与国际接轨，卫生部于 1998 年 3 月颁布了中国的 GCP。新成立的国家药品监督管理局将其修改并于 1999 年 9 月 1 日重新颁布了中国的《药品临床试验管理规范》。中国 GCP 参照 ICH GCP，内容主要包括对临床试验前的准备，受试者的权益保障，试验方案，研究者、申办者和监查员的职责，试验数据的记录报告、统计分析 with 数据处理，试验用药品的管理，质量保证及有关多中心试验的规定。

6. 实施 GCP 的利弊有哪些？

(1) 利

受试者可得到更好的保护；

只有合格的研究者及研究基地才能进行临床试验，从而可确保临床试验的质量；

试验数据更准确、真实、可信；

GCP 可促进申办者和研究者更好的培训并提高两者的技术水平；

GCP 和标准操作程序的实施可使制药企业内部及企业之间的试验操作得以统一；

一套完整的试验文档保证了试验的透明度和可靠的质量；

管理当局对一贯严格遵守 GCP 的申办者的信任程度增强；

如按 ICH GCP 的要求，资料可用于全球注册；

节约研发及申报时间，产品可尽快上市；

良好的开端会收到事半功倍的效果。

(2) 弊

要求研究者、申办者和监查员付出更多的时间和精力进行临床试验；

研究者会感觉到监查工作繁琐费时，如病例报告表的改正过程、监查员的访视及稽查等；

监查员和研究部门不能直接管理试验，因此不能直接保证临床试验的进度并控制试验的质量；

由于 GCP 要求保留试验资料时间较长，3 年、5 年甚至 15 年，造成试验资料归档和保管的困难；

试验费用增加。

7. 哪些人应了解 GCP?

《药品临床管理范围》是由国家药品监督管理局颁布的法规。GCP 不但适用于承担各期（I - IV 期）临床试验的人员（包括医院管理人员、伦理委员会成员，各研究领域专家、教授、医师、药师、护理人员及实验室技术人员），同时也适用于药品监督管理人员、制药企业临床研究员及其相关人员。

8. 什么是“赫尔辛基宣言”?

由于发现在第二次世界大战中有些研究者用囚犯进行人体试验，由此开始对有人类受试者参与的临床试验进行管理，即《纽伦堡法规》（Nuremberg Code）。它随后被“赫尔辛基宣言”所替代，成为最早的 GCP 雏形。“赫尔辛基宣言”是在 1964 年第 18 届世界医疗协会上由医生们撰写的。该宣言确定了在药物研究中为保护受试者的权益、安全及健康，医生们应尽的责任。随后在东京（1975）、威尼斯（1983）、香港（1989）、南非（1996）及苏格兰（2000）召开的世界医疗协会上对宣言又做了补充。“赫尔辛基宣言”中陈述医生的首要职责是在进行

研究时保护病人的生命和健康。经过多次的增补、修改，现行版本是 2000 年的世界医疗协会的修订本。

9. 什么是伦理委员会？它是如何组成及运作的？

伦理委员会 (Ethical Committee) 是指一个由医学，科学专业人员及非医学，非科学人员共同组成的独立体 (可以为研究单位、地区、国家的或跨国的审查机构或委员会)，其职责是通过对试验方案、研究者资格、设备、以及获得并签署受试者知情同意书的方法和资料进行审阅、批准或提出建议来确认临床试验所涉及的人类受试者的权益、安全性和健康受到保护，并对此保护提供公众保证。独立伦理委员会的法律地位、组成、功能、运作及管理规定各国可以不同，但应允许伦理委员会依据 ICH 指南中对 GCP 的规定行使职责。伦理委员会应由一组有资格和经验并能对试验的科学、医学及伦理方面进行审阅和评估的人员组成，应包括：

- a. 至少 5 名成员；
- b. 至少 1 名成员来自非科学领域；
- c. 至少 1 名成员应为独立于试验所在单位之外的人员。