

新药临床研究 常见问题

第3版

主编 ◎ 赵 骥



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

新药临床研究常见问题

第 3 版

主 编 赵 戩

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

新药临床研究常见问题/赵戡主编. —北京: 人民卫生出版社, 2009. 8

ISBN 978 - 7 - 117 - 11926 - 9

I. 新… II. 赵… III. 新药 - 临床药学 - 问答
IV. R97 - 44

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 085171 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.hrhexam.com	执业护士、执业医师、 卫生资格考试培训

新药临床研究常见问题

主 编: 赵 戡

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010 - 67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010 - 67605754 010 - 65264830

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 850 × 1168 1/32 印张: 5

字 数: 103 千字

版 次: 2009 年 8 月第 1 版 2009 年 8 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978 - 7 - 117 - 11926 - 9/R · 11927

定 价: 15.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010 - 87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

序 言

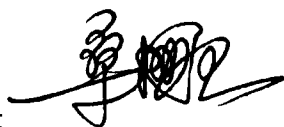
第一次认识赵戡博士是在美国圣地亚哥召开的第五次国际协调会议上。当时对她的印象是热衷于探讨国际多中心临床试验,希望中国的新药临床试验早日与国际接轨。后来知道她自从 1993 年回国后,一直从事临床试验方面的工作,是在中国较早按药物临床试验质量管理规范(GCP)标准进行临床试验的人士之一。多年来,赵博士利用她的知识为我国进行 GCP 普及和推广工作,并作为专家与我一起在 SFDA 组织的 GCP 培训班从事培训工作。

几年来,赵戡出版了《临床医生 GCP 指南》,翻译并出版了 ICH GCP 法规,协助编印 SFDA GCP 培训教材。此次出版之《新药临床研究常见问题》是根据她多年来的实践经验总结而成。该书简明清晰、易懂又切实符合 GCP 的国际规范要求。相信它的出版将对我国药品临床试验相关管理人员、临床医生、制药企业项目管理人员及监查员了解临床试验,熟悉 GCP 有所裨益。

我衷心祝愿赵戡博士能出版更多有关该领域的专

业著作,为我国的 GCP 普及、临床试验的规范和促进中国新药研发与创新多做贡献。

中国药学会理事长



2009 年 4 月 13 日

再版说明

1993 年我刚刚在瑞士诺华公司做完博士后研究留学归来就被公司派往法国、英国及瑞士公司总部学习临床研究的全过程。尽管做过十几年科研,这次才真正全面系统地了解什么是药物开发。通过走访临床医生理解了研究者的概念,看到病例报告表的样本,知道了知情同意又是怎么回事,统计中心起什么作用。带着全新的理念,1994 年诺华中国按欧盟 GCP 标准开始在中国开展国际多中心临床试验。随后 ICH GCP 定稿并在 ICH 国家开始实施。我们也率先将此规范带进中国。因为感觉到规范临床研究对药物开发的重要性,我曾多次撰写文章及书稿并经常受邀做 GCP 培训,目的是推动临床研究这一产业在中国的兴起。我国不乏优秀的科技人才,但从事临床研究领域的专业队伍仍有待培养和加强。再版《新药临床试验百问》并将其更名为《新药临床研究常见问题》意在言简意赅地为临床研究各方人员提供实用手册,以解决在临床试验中遇到的常见问题。此版本又加入了中国 GCP 与 ICH GCP 的比较及生物标记物、转化医学等目前国际上比较前沿的概念以飨读者。因临床试验领域日新月异,我本人近两年已不再负责临床研究的具体项目,书中如有

不当之处请见谅。

感谢桑国卫院士帮我确认新名词的中文译文,感谢我的同事殷琦、刘琳对本书再版过程中的技术支持!

赵 骞

2009 年 5 月 15 日

目 录

1. 什么是 GCP?	1
2. 为什么会有 GCP? GCP 是如何发展的?	1
3. 什么是 ICH? 目的是什么?	3
4. ICH GCP 是如何定义及实施的?	4
5. 中国是否有 GCP? 如有包括哪些内容?	4
6. 中国 GCP 与 ICH GCP 主要的区别在哪里?	5
7. 实施 GCP 的好处及困难有哪些?	60
8. 哪些人应该了解 GCP?	61
9. 什么是“赫尔辛基宣言”?	61
10. 什么是伦理委员会? 它是如何组成及运作的?	62
11. 需要呈送伦理委员会的文件有哪些?	65
12. 如何获得伦理委员会的批准?	66
13. 伦理委员会的答复意见分为几种?	67
14. 伦理委员会应该收费吗?	67
15. 伦理委员会的职责是什么?	67
16. ICH GCP 中对伦理委员会书面记录要求保存	

多长时间? 中国 SFDA 对伦理委员会书面记录 要求保存多久?	68
17. 谁是合格的研究者?	68
18. 谁是主要研究者?	70
19. 谁是协作研究者?	70
20. 一份合格的研究者简历应包括哪些内容?	71
21. 研究者从何处可以获得有关试验用药品的 信息?	72
22. 为什么研究者要保证用于临床研究的时间? ...	72
23. 研究中心的人员及设备符合研究要求吗?	73
24. 如何判断一个临床试验中心是否适合开展 临床研究?	73
25. 谁是申办者?	74
26. 申办者的职责有哪些?	75
27. 申办者是否要为参加研究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?	76
28. 什么是受试者知情同意? 如何获得受试者知情 同意书?	77
29. 谁负责获得受试者知情同意书?	78
30. 是否允许先做常规检查,再获知情同意?	79
31. 法规要求受试者签署知情同意文件吗?	79
32. 什么是研究人员登记表?	80
33. 研究组以外的人员是否可以参加本应由该研究	

组实施的临床研究?	81
34. 谁是监查员?	81
35. 监查员的职责是什么?	82
36. 什么是临床试验方案? 其目的是什么?	83
37. 为什么严格遵守试验方案非常重要?	83
38. 试验方案可以更改吗?	84
39. 试验方案应备案在何处,谁应有备份?	85
40. 如何处理旧版试验方案?	85
41. 什么是研究者手册? 研究者手册包括哪些 内容?	85
42. 什么是实施临床试验必需文件?	86
43. 临床试验开始前必需文件包括哪些?	87
44. 临床试验进行中必需文件包括哪些?	88
45. 临床试验结束或终止后必需文件包括哪些? ...	90
46. 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?	90
47. 什么是受试者入组/筛选表?	92
48. 如何入组受试者?	92
49. 为什么有时会出现受试者入组困难?	94
50. 如果不能找到合格受试者应该怎么办?	95
51. 受试者是否可自愿退出研究?	96
52. 为什么要核查受试者的依从性?	96

53. 如何核查受试者的依从性?	97
54. 如何将试验用药品发放给受试者?	98
55. 在临床研究中是否允许受试者服用伴随 用药?	99
56. 研究者是否可终止某一受试者参加 研究?	100
57. 在临床研究中如何尊重受试者隐私?	100
58. 在临床研究中如何保护受试者?	101
59. 什么是标准操作规程?	101
60. 什么是原始文件?	102
61. 什么是核对原始数据?	103
62. 研究文件应在何处保管?	104
63. 研究相关资料应保存多长时间?	105
64. 什么是不良事件?	105
65. 什么是严重不良事件?	106
66. 如何收集不良事件?	106
67. 如何报告严重不良事件?	107
68. 什么是研究者通报?	107
69. 研究中对试验用药品应该如何管理? (何时才 允许将试验用药品发送至医院?)	108
70. 如何储存试验用药品?	109
71. 如何准备试验用药品的标签?	110

72. 如何对试验用药品计数?	110
73. 为什么回收使用过的试验用药品包装非常重要?	111
74. 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?	112
75. 谁应该负责研究的统计分析?	112
76. 谁应负责撰写研究总结报告?	113
77. 什么是稽查?	113
78. 稽查员的职责是什么?	114
79. ICH GCP 稽查程序有哪些?	114
80. 常见的稽查对象是谁?	115
81. 什么是视察?	115
82. FDA 会来视察吗?	116
83. 视察中的常见问题有哪些?	117
84. CRO 是什么意思?	118
85. CRO 的责任是什么?	118
86. SMO 是什么意思?	119
87. 中国 SMO 目前可以做哪些工作?	119
88. 研究协调员的角色是什么?	120
89. 研究协调员将如何为监查员的访视做准备?	121
90. 协作研究者应在 CRF 上核对哪些内容?	122

91. 可否在研究过程中更改知情同意书的内容?	122
92. 什么是多中心研究?	123
93. 人体临床研究通常分为几期?	124
94. 每期临床研究中包括什么类型的研究?	126
95. 各期研究通常应由哪些人员来主持?	127
96. 什么是盲法研究?	127
97. 什么是随机?	128
98. 什么是平行组研究?	129
99. 什么是交叉研究?	129
100. 什么是双盲双模拟技术?	130
101. 什么是导入期和清洗期?	130
102. 什么叫急救药物?	131
103. 什么叫生物标记物?	132
104. 什么叫替代指标?	132
105. 什么叫转化研究?	133
106. 什么叫转化科学?	134
107. 什么叫转化医学?	135
108. 什么叫灵活性设计?	135
109. 什么是中心实验室?	136
110. 研究中如何采集血样?	136
111. 临床研究对中心实验室有关资料有哪些	

要求?	137
112. 实验室样品应储存在何处?	138
113. 什么是数据质询表?	138
114. 什么是研究者会议?	138
115. 如何将按 GCP 完成的临床研究资料呈送 SFDA?	140
116. 什么是电子数据采集?	141
117. 什么是 IVRS/IWRS?	142
118. 与传统试验相比,在 IVRS/IWRS 试验中, 监查员或临床研究协调员的职责有何 变化?	143
附录 英文缩略语	145

1 什么是 GCP?

GCP 是英语 good clinical practice 的首字母缩写,中文译为“药物临床试验质量管理规范”。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研究,都应遵从此标准进行操作。GCP 不但与“赫尔辛基宣言”的基本原则相一致,使试验受试者的权益、安全及健康得到保护,同时亦保证了研究数据的准确性、真实性及可信性。目前美国、欧盟及日本参照实施的是 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物实验室研究质量的实验室质量管理规范(good laboratory practice, GLP)以及保证药物生产质量的药物生产质量管理规范(good manufacturing practice, GMP)已作为国际上共同遵循的准则用于规范新药的研究和生产中。但在 20 世纪 70 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——临床研究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研究(例如强迫囚犯或黑人参加具有潜在危险的药物研究),于是在 1964 年第 18 届世界医学协会(world medical association)大会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(food and drug administration, FDA)在发现部分临床研究中存在欺骗行为的证据后,于 20 世纪 70 年代末颁布了临床研究管理规范细则。新的联邦法规定临床研究应得到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(欧盟前身)亦在 1990 年制定了“医药产品的临床研究管理规范”,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、澳大利亚和韩国先后制定并颁布了各自的 GCP。中国也在 1998 年首次颁布 GCP 法规。虽然各国所制订的规范原则相同,但具体细节又各有差异。因此,国际协调会议(international conference on harmonization, ICH)应运而生,其目的是就共同关心的问题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 是英语 international conference on harmonization (译为国际协调会议)的首字母缩写,根据会议协调的内容,中文通常将 ICH 译为“人用药物注册技术要求国际协调会议”。ICH 于 1990 年启动,1991 年召开第一届会议,至今已召开六届。该会议由欧盟、美国及日本发起,并由三方成员国的药物管理当局以及制药企业管理协会共同组成。此外,世界卫生组织各成员国以及加拿大和瑞典等国家则以观察员身份参加会议,亦开始遵循 ICH GCP 准则,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数据用于人用药物的注册。ICH 的目的是协调各国的药物注册技术要求(包括统一标准、检测要求、数据收集及报告格式),使药物生产厂家能够应用统一的注册资料规范,按照 ICH 的有效性、质量、安全性及多学科指南申报。其中 ICH E5 有关对国外临床数据可接受性的人种因素考虑,更全面地考虑到人种因素。如果最终达成 ICH 目标,制药企业可以在世界各国同时上市其产品,不但提高申报注册资料的质量,同时可以缩短研发时间,节省研发成本,进而提高新药研发、注册、上市的效率。