

医院药物临床试验 工作指南

主编 李斌 张坚 李家兰 余红亚

YIYUAN YAOWU LINCHUANG SHIYAN
GONGZUO ZHINAN



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

医院药物临床试验 工作指南

王军 李强 主编 李强 副主编

SPONSORED BY THE CHINESE PHARMACEUTICAL ASSOCIATION
FOR THE STUDY OF CLINICAL TRIALS



人民卫生出版社

RENTISSIAN PUBLISHING HOUSE

医院药物临床试验工作指南

YIYUAN YAOWU LINCHUANG SHIYAN GONGZUO ZHINAN

主 编 李 斌 张 坚
李家兰 余红亚
副主编 姜晓同 任 飞 陈 蓓
编 委 (按姓氏笔画排序)
王 寔 吉亚力 吕世超
刘 刚 刘 燕 刘建军
汤 晴 杨乐冰 郑成中
赵晶晶 胡呈炜 贾付坤
高 楠 常李荣



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目(CIP)数据

医院药物临床试验工作指南/李 斌等主编. —北京:人民军医出版社,2011.7

ISBN 978-7-5091-4875-4

I. ①医… II. ①李… III. ①临床药学-药效试验-指南
IV. ①R969.4-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 129859 号

策划编辑:张忠丽 文字编辑:荣义辉 责任审读:吴 然

出版人:石 虹

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)51927290;(010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010) 51927300-8230

网址:[www. pmmp. com. cn](http://www.pmmp.com.cn)

印、装:北京国马印刷厂

开本:850mm×1168mm 1/32

印张:11.5 字数:288千字

版、印次:2011年7月第1版第1次印刷

印数:0001—1800

定价:35.00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

内容提要

本书主要介绍药物临床试验质量管理规范的宗旨及基本原则,药物临床试验机构的申报条件及资格认定程序,药物临床试验机构的组织结构、设备设施、工作流程、管理制度、组织及人员职责、标准操作规程、三级质量控制体系,独立伦理委员会的职责及组建要求,伦理委员会工作相关标准、操作规程以及临床试验工作中的相关表格等。本书对于从事药物临床试验的工作人员有重要的参考价值。

前 言

药物临床试验是新药注册以及上市后药品安全性、有效性评价的关键环节,必须在保护受试者安全和保障其权益的前提下获取科学、准确、可靠的试验数据,因此药物临床试验的实施必须严格遵守《赫尔辛基宣言》和《药物临床试验质量管理规范》(GCP)的各项规定。随着医药科技的蓬勃发展,新药研发工作日新月异,国内以及国际多中心的药物临床试验都在竞相开展,我国获得实施药物临床试验资格的医疗机构也越来越多。为了贯彻国家药品注册管理相关法规、药物临床试验质量管理规范等临床试验相关法规,为了规范医院药物临床试验相关工作的管理,我们编写了此书。本书作为医院药物临床试验机构及伦理委员会管理和规范性工作的工具书,可供医疗机构中从事药物临床试验的医师、护师、药师、技师、档案管理人员和内部质量监查员在药物临床试验中参考使用,也可供申请国家药物临床试验机构资格的医疗单位参考,便于做好申请前的准备工作。

本书的主要内容为 GCP 的宗旨及基本原则,药物临床试验机构的申报条件及资格认定程序,药物临床试验机构的组织结构、设备设施、工作流程、管理制度、组织及人员职责、标准操作规程、三级质量控制体系,独立伦理委员会的职责及组建要求,伦理委员会工作相关标准、操作规程以及临床试验工作中的相关表格

等。本书提供的一些工作流程、规章制度、文书表格等不一定适合所有的药物临床试验机构,请读者结合本单位的实际情况,参考本书相应内容,确定适合的工作程序和规范。

在本书的编写过程中得到了人民军医出版社、解放军 306 医院各位领导和同仁的鼎力支持和无私帮助,在此表示诚挚的感谢。限于编者水平,书中错误之处,敬请各位专家同仁不吝指正。

编 者

2011 年 2 月 16 日于北京

目 录

第一部分 概 述

第 1 章 药物临床试验质量管理规范	(2)
第一节 药物临床试验质量管理规范的定义	(2)
第二节 药物临床试验质量管理规范的历史沿革	(3)
第三节 药物临床试验质量管理规范的宗旨及基本原则	(8)
第四节 药物临床试验质量管理规范的重要作用	(9)
第 2 章 药物临床试验机构的资格认定	(11)
第一节 我国药物临床试验机构认定的发展历程	(11)
第二节 药物临床试验机构的申报条件	(12)
第三节 药物临床试验机构资格认定的程序	(13)

第二部分 规章制度及要求

第 3 章 药物临床试验机构的组织结构及设备设施	(18)
第一节 药物临床试验机构的组织结构及其职责	(18)
一、药物临床试验机构的组织结构	(18)
二、药物临床试验机构的职责	(19)
三、药物临床试验机构办公室的职责	(19)
第二节 药物临床试验机构的人员组成及其职责	(20)
一、机构主任(副主任)职责	(20)
二、机构办公室主任职责	(21)
三、机构办公室秘书职责	(22)

第三节 药物临床试验机构必备的设备设施	(22)
一、机构办公室设备设施	(22)
二、I 期临床试验研究室的设备设施	(23)
三、专业科室设备设施	(24)
第 4 章 药物临床试验相关组织及人员的职责	(25)
一、申办者职责	(25)
二、合同研究组织职责	(26)
三、研究者职责	(27)
四、监查员职责	(29)
五、药品监督管理部门相关职责	(30)
第 5 章 药物临床试验的质量控制与保障	(32)
一、内部检查	(32)
二、监查	(33)
三、稽查	(33)
四、视察	(34)
第 6 章 药物临床试验的工作流程及相关管理制度	(35)
第一节 药物临床试验工作流程	(35)
一、概述	(35)
二、药物临床试验各阶段工作的具体要求	(38)
第二节 药物临床试验的相关管理制度	(41)
一、药物临床试验药物管理制度	(41)
二、药物临床试验仪器设备管理制度	(42)
三、药物临床试验人员培训制度	(43)
四、药物临床试验文件资料管理制度	(44)
五、药物临床试验合同管理制度	(45)
六、药物临床试验机构财务管理制度	(46)
第 7 章 药物临床试验中的独立伦理委员会	(48)
第一节 伦理委员会职责	(48)
第二节 伦理委员会的组建要求	(49)

第三节 伦理委员会组成人员及其职责	(50)
一、伦理委员会主任委员(副主任委员)职责	(50)
二、伦理委员会委员职责	(51)
三、伦理委员会秘书职责	(51)
第四节 伦理委员会的相关工作制度	(52)
一、伦理委员会会议审查制度	(52)
二、伦理委员会跟踪审查制度	(54)
三、伦理委员会人员培训制度	(56)
四、伦理委员会文件资料管理制度	(57)
五、伦理委员会财务管理制度	(57)
六、伦理委员会公章使用登记制度	(58)

第三部分 标准操作规程

第8章 药物临床试验机构的相关标准操作规程	(62)
第一节 标准操作规程的定义及其意义	(62)
第二节 药物临床试验机构的相关标准操作规程	(63)
一、制定药物临床试验标准操作规程的标准操作规程	(63)
二、药物临床试验准备阶段的标准操作规程	(67)
三、试验方案设计和制定的标准操作规程	(70)
四、门诊研究病历表设计标准操作规程	(79)
五、病例报告表设计标准操作规程	(80)
六、知情同意书设计标准操作规程	(82)
七、药物临床试验报告撰写的标准操作规程	(83)
八、实验室质量控制的标准操作规程	(95)
九、受试者知情同意的标准操作规程	(96)
十、受试者筛选、入选的标准操作规程	(98)
十一、数据记录与管理的标准操作规程	(99)
十二、原始资料记录的标准操作规程	(101)
十三、病例报告表填写的标准操作规程	(102)

十四、不良事件和严重不良事件处理的标准操作规程	(103)
十五、试验药物领取、保管、分发、回收、退回或销毁的标准操作规程	(106)
十六、内部质量监查员工作的标准操作规程	(108)
十七、紧急破盲的标准操作规程	(109)
十八、中止药物临床试验的标准操作规程	(109)
十九、文件保存与管理的标准操作规程	(111)
二十、结束临床试验的标准操作规程	(112)
第9章 伦理委员会相关标准操作规程	(114)
一、制定伦理委员会标准操作规程的标准操作规程	(114)
二、伦理委员会审查工作的标准操作规程	(117)
三、伦理审查申请与受理的标准操作规程	(119)
四、伦理委员会审查会议的标准操作规程	(121)
五、伦理委员会严重不良事件处理的标准操作规程	(125)

第四部分 药物临床试验相关表格及文本式样

第10章 药物临床试验机构工作相关表格	(130)
一、研究者声明样表	(130)
二、研究者履历与签名样表	(131)
三、临床试验前研究人员培训记录样表	(132)
四、临床试验文件物品交接记录样表	(134)
五、临床试验用药物签收记录样表	(135)
六、临床试验用药物与试验相关物品请领发放记录样表	(136)
七、临床试验剩余药物与试验相关物品退回记录样表	(137)
八、临床试验剩余药物销毁/退回记录样表	(138)
九、受试者筛选/入选登记样表	(139)
十、受试者签认代码样表	(140)
十一、完成试验受试者编码目录样表	(141)

目 录

十二、临床试验内部质量监查报告样表	(142)
第 11 章 伦理委员会工作相关表格	(143)
一、伦理委员会成员声明样表	(143)
二、药物临床试验项目伦理审查申请样表	(144)
三、医疗器械临床试验项目伦理审查申请样表	(145)
四、伦理审查会付费通知样表	(146)
五、项目审查会议签到样表	(147)
六、药物临床试验审查批件样表	(148)
七、医疗器械临床试验审查批件样表	(150)
八、药物临床试验加快审查批件样表	(152)
九、医疗器械临床试验加快审查批件样表	(153)
十、严重不良事件报告样表	(154)
十一、严重不良事件审查报告样表	(156)
附录 A 世界医学大会赫尔辛基宣言人体医学研究的伦理 准则	(158)
附录 B 药物临床试验质量管理规范	(163)
附录 C 医疗器械临床试验规定	(182)
附录 D 体外诊断试剂临床研究技术指导原则	(194)
附录 E 药物临床试验机构资格认定办法(试行)	(202)
附录 F 药品注册管理办法	(230)
附录 G 药物临床试验伦理审查工作指导原则	(326)
药物临床试验名词术语英汉对照	(343)
参考文献	(350)

第一部分

概 述

第 1 章 药物临床试验质量管理规范

药物临床试验是新药研发过程中一个必不可少的重要环节，主要是对新药安全性和有效性进行上市前的准入评价和上市后的持续评价，根据不同研究阶段分为 I、II、III、IV 期临床试验，I～III 期均属于上市前研究，IV 期为新药上市后的应用研究。为了保证各阶段药物临床试验的规范性、科学性和真实性，保障受试者的安全、健康和权益，美国、日本及欧洲多国在 20 世纪 80 年代先后制定并实施了药物临床试验管理规范，我国也于 1999 年 9 月颁布实施了《药品临床试验管理规范》。2001 年我国新修订发布的主席令第 45 号《中华人民共和国药品管理法》中明确规定：药物临床试验机构必须执行药物临床试验质量管理规范（good clinical practice, GCP）。至此，遵循药物临床试验质量管理规范开展临床试验便正式成为法定要求。

第一节 药物临床试验质量管理规范的定义

药物临床试验质量管理规范是临床试验工作中必须遵守的基本法则。目前，国际公认的 GCP 定义主要来自两个权威性的组织机构，其一是世界卫生组织（WHO）将 GCP 定义为：一套临床研究，包括设计、实施、监查、终止、稽查、报告和记录的标准，以保证临床试验科学合理并符合伦理原则，而且试验药物的性质（诊断、治疗或预防）被适当地记录；其二是国际人用药品注册技术要求协调会议（International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for

Human Use, ICH, 简称国际协调会)将 GCP 定义为:一套有关临床试验的设计、组织、进行、监查、稽查、记录、分析和报告的标准,该标准可保证试验结果的准确、可靠,并保证受试者的权利、整体性和隐私受到保护。GCP 于 20 世纪 90 年代末引入我国,曾译为“药品临床试验管理规范”,现正式译为“药物临床试验质量管理规范”,国家药品监督管理部门对其作出了标准化、规范化的管理规定,使之成为开展临床研究必须遵循的道德和科学准则。2003 年 9 月 1 日起我国实施的《药物临床试验质量管理规范》第一章总则中将 GCP 定义为:“药物临床试验质量管理规范是临床试验全过程的标准规定,包括方案设计、组织实施、监查、稽查、记录、分析总结和报告”。

尽管上述三种版本的 GCP 定义在具体表述上有所不同,但实际涵盖的内容大同小异,其目的均为“保护受试者的权益并保障其安全,保证药物临床试验过程规范,使结果科学可信”。

第二节 药物临床试验质量管理规范 的历史沿革

GCP 发展历史自然离不开人类临床研究的历史,回顾其艰辛历程,我们必须承认,为了社会的进步、科学技术的发展,人类付出了惨重的代价。

二战期间,德国纳粹医生对被关押在集中营中数以千计的犹太人进行了各种骇人听闻、惨绝人寰的人体试验,与其说是人体试验莫如说是酷刑,这些罪行于 1947 年 8 月在纽伦堡军事法庭的战后审判中被公之于众,Josef Mengele 等 23 名纳粹医生被带上法庭后非但毫无悔意,还一味地声称他们是以科学的名义开展试验。因为在当时,没有任何关于人体医学试验的正式法规条文可用来遵循判罪,法官们针对用于人类的医学试验发表了意见,提出受试者参加试验必须出于自愿;试验的进行必须具备强有力

的科学依据；不允许对受试者造成肉体及精神上的损害或伤害；在试验进行中的任何时间受试者都有权退出等观点。这些意见最终在 1948 年的裁决中形成了里程碑式的《纽伦堡法案》(the Nuremberg Code)，又称为《纽伦堡十项道德准则》。这个具有历史意义的法案是人体研究伦理方面的第一部规章，为保护人类受试者奠定了法律基础，其最为突出的贡献就是它最早从受试者保护的伦理角度提出了知情同意的概念。

随着社会科技的进步，《纽伦堡法案》精神得到了延伸与扩展，人体医学试验工作的有关法规日渐成熟。20 世纪后半叶制定的有关规定中，最为著名的是 1964 年 6 月在芬兰赫尔辛基召开的第 18 届世界医学大会上宣读并被大会通过的《赫尔辛基宣言》(the Declaration of Helsinki)，于 1975 年在日本东京举行的第 29 届世界医学大会上进行了第 1 次修订。这个宣言确定了进行人体医学研究的基本原则和依据，它强调了对受试者生命、健康、隐私和尊严的保护，且在这方面提出了一些新概念。它规定应由一个独立的伦理委员会批准研究方案，这在当时是一个全新的概念；再次明确了受试者的知情同意应以书面形式报告，并非口头同意；引入了研究者应对受试者的医疗照顾负责的观念。此后，这份宣言的内容分别于 1983、1989、1996、2000、2008 年几经修订和完善，最终成为一份更具针对性的法规性文件。

在《赫尔辛基宣言》出台后的一段时间里，人们曾经认为这一宣言已解决了人类临床医学研究方面可能涉及的所有伦理问题，但是在 20 世纪 60 年代和 70 年代，由于美国发生的三个典型违反伦理道德的科学研究行为，改变了公众和科学界的观点。第一个案例是 Willowbrook 州立学校事件，患有智力发育迟缓的儿童被接种了肝炎病毒以观察疾病的进程和研究何种方法可以保护人们免患病毒性肝炎。第二个案例是犹太慢性病医院事件，终末期的患者被接种活癌细胞以观察癌症能否以这种方式传播。第三个案例是 Tuskegee 试验，美国研究人员从 1932 年起对阿拉巴马

的一组黑人梅毒患者进行了长达 40 年的跟踪观察,观察期间采用的是符合当时梅毒常规治疗的砷、铋、汞等制剂,而在 1945 年青霉素作为治疗梅毒安全有效的药物被广泛应用后,研究者却继续原来的疗法,甚至指使征兵局不招受试者入伍,以防止他们在军队里得到有效治疗,这一切仅仅是为了观察梅毒的自然病程。以上三个案例都严重违背了基本的医学伦理原则,也因此遭到社会广泛的批评。为使临床研究的基本伦理问题能依照正规程序审核,参加临床研究的受试者得到充分保护,美国国会于 1974 年组建了第一个国家生命伦理委员会,该委员会于 1978 年提出了贝尔蒙报告(Belmont Report),其中对临床研究中的三条伦理原则作出规定,即自主性原则、受益性原则和公正性原则。1977 年,美国食品药品监督管理局(FDA)颁布了《联邦管理法典》,适用于在美国进行的所有临床研究。该法规还提出了一个新的概念,即临床试验质量管理规范的概念,它不仅包括了研究的伦理方面,也提出了数据完整性和高质量数据的概念,以保证研究结果可靠。

同样,人类是在付出了惨痛的代价之后才认识到新药上市前临床试验的重要性。1937 年发生在美国的“磺胺酞剂事件”导致了 107 人死亡,其中大多数是儿童,轰动了全国也惊动了国会,美国国会最终于 1938 年 6 月通过了《食品、药品和化妆品法》(Food, Drugs, and Cosmetic Act, FDCA)。自此,美国法规要求新药上市前必须提供安全性的科学证据,必须经过 FDA 安全性检查、批准后方可合法上市。此项规定开创了药品监管的新体制,即要求药品制造商呈报新药申请(new drug application, NDA)。再就是 20 世纪 60 年代初震惊世界的“反应停悲剧事件”,罪魁祸首沙利度胺最早于 1956 年在原西德上市,因其显著的止孕吐作用在 60 年代风靡欧美及亚洲的 46 个国家,导致了上万名新生儿的短肢畸形。值得思考的是“反应停事件”并未波及美国,因为该国 FDA 评审专家因沙利度胺的药物安全性数据不