



中药新药临床试验 设计与实施

主 编 唐旭东 翁维良 高 蕊

中药新药临床试验 设计与实施

主 编 唐旭东 翁维良 高 蕊

副主编 郑青山 杨克虎 李 涛 陆 芳

编 者 (以姓氏笔画为序)

田金徽	许 羚	李 涛	李 博
李 睿	李庆娜	杨克虎	陆 芳
赵 阳	赵迎盼	郑青山	翁维良
高 蕊	高洪阳	唐旭东	鲁 岳
瞿明杰			

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

中药新药临床试验设计与实施 / 唐旭东, 翁维良, 高蕊
主编. —北京: 人民卫生出版社, 2013.12

ISBN 978-7-117-17925-6

I. ①中… II. ①唐…②翁…③高… III. ①中药学-临床
药学-药效试验 IV. ①R285.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 220159 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数 据库服务, 医学教育资 源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

中药新药临床试验设计与实施

主 编: 唐旭东 翁维良 高 蕊

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 三河市双峰印刷装订有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 710×1000 1/16 印张: 38 插页: 4

字 数: 702 千字

版 次: 2013 年 12 月第 1 版 2013 年 12 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-17925-6/R · 17926

定 价: 89.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)



唐旭东 简介

唐旭东 医学博士,主任医师,教授,博士生导师,院长。兼任中国中西医结合学会消化专业委员会副主任委员、中华中医药学会脾胃病分会副主任委员、世界中医药学会联合会消化专业委员会常务会长,世界中医药学会联合会伦理审查委员会副会长,中国医师协会消化分会执委、国家食品药品监督管理局中药新药审评专家、中央保健委员会中央保健会诊专家。中国中医科学院西苑医院 GCP 中心主任,近十几年来承担国家重大临床课题达 20 多项,先后发表学术论文 40 余篇;主编《癌前期病变的诊断与治疗》、《溃疡性结肠炎》、《21 世纪中医临床医学发展策略》、《消化性溃疡》等 4 部学术著作。

翁维良 简介



翁维良 博士生导师,全国老中医药专家学术经验继承指导老师,获政府特殊津贴。现任中国中医科学院首席研究员,科学技术委员会委员、优势病种临床研究专家委员会常务副主任委员。国家药典委员会委员,科技部中医(973)专家组成员,国家食品药品监督管理局新药审评专家,中华中医药学会临床药理学会副主任委员,北京中西医结合学会常务理事,中国医药信息学会心功能学会常委。

出版《老年病》、《活血化瘀治疗疑难病》、《临床中药学》等十多部学术著作。在国内外发表学术论文百余篇。承担国家级自然科学基金、国家科技攻关、国家卫生和计划生育委员会、国家中医药管理局、中国中医科学院等各级科研课题 20 余项。



高 蕊 简介

高蕊 主任医师、博士生导师、国家中医药管理局中医药重点学科临床药理学科带头人,全国优秀中医临床人才,国家名老中医学术传承人,北京市首批健康教育专家,北京市药品监督管理局医疗器械专家委员会委员,第二届中国中西医结合学会循证医学委员会常务委员,世界中医药学会联合会消化专业委员会常务理事、副秘书长,世界中医药学会联合会伦理审查委员会理事,九三中央医卫委员会委员,中国中医科学院西苑医院科研处副处长兼临床药理科主任。承担国家临床研究相关课题 10 余项,一直以中医药临床疗效及安全性评价和临床药代动力学为研究方向,致力于临床中药药理的相关工作,积累了丰富的中药新药开发及中医药的临床研究设计经验。

前 言

中国中医科学院西苑医院临床药理研究所成立于 1995 年,是我国较早开展中药药物临床研究的中医临床单位。秉承“服务、共享、创新、进步”的办所宗旨,研究所多年来围绕着“优化临床研究的顶层设计”和“规范临床研究实施操作”不断加强自身建设。作为科技部重点支持的临床研究单位,自“九五”以来先后承担国家级重大科研项目 10 余项,出版专著 7 部,发表学术论文 50 余篇,在业内有较高的学术影响力及学术声誉。

基于多年的临床方案设计及实施管理经验,中国中医科学院西苑医院临床药理研究所集合了临床药理学、临床流行病学、中医学、中药学、伦理学以及统计学等相关领域专家共同编写了《中药新药临床试验设计与实施》一书。该书在介绍中药新药临床试验设计、实施与评价的一般原则和方法的基础上,重点结合实际案例阐述了中药新药 I 期耐受性试验以及 II 期、III 期临床试验方案的设计与实施思路及要点。同时,依据中国中医科学院西苑医院最新版的药物临床试验标准操作规程、医学伦理委员会标准操作规程以及电子化数据管理标准操作规程,介绍了针对中药新药临床试验全过程的规范化管理流程。

科学合理的方案设计是产出高质量临床研究结果的首要前提,规范的实施操作是保证临床试验质量的有效途径,两者在临床试验中具有举足轻重的作用。本书着重从以上两方面介绍中国中医科学院西苑医院的经验与思考,希望能为中药新药临床试验设计与实施水平的提高以及机构的规范化建设提供有益的经验借鉴。

虽几易其稿,仍难免有错谬之处,悬望广大读者不吝赐教!

《中药新药临床试验设计与实施》编写组

2013年5月25日

目 录

第一章 中药新药临床试验设计与实施的现状与发展	1
一、管理规范与质量控制体系的完善	1
二、网络化数据管理的应用	2
三、人体生物医学研究伦理学的发展	3
四、研究方法与创新	4
第二章 中药新药临床试验的一般技术要求	9
第一节 中药新药临床试验的伦理要求	9
一、伦理学的基本原则	9
二、中药新药临床试验伦理审查的特点	10
三、重视受试者保护体系的建立	12
四、伦理委员会及受试者保护体系的第三方认证/评估	15
第二节 中药新药临床试验的常用设计方法与实施要点	17
一、临床试验设计的基本原则及方法	17
二、常用的临床试验设计的类型	21
三、临床试验中的样本量估算	25
第三节 中药新药临床试验质量控制的基本要求及要点	29
一、多方参与共同构建临床试验的质量控制体系	29
二、多中心实验室检测的质量控制	30
三、非实验室检查指标的质量控制	31
四、量表选择及使用的质量控制	32

五、受试者选择及疗效评价偏倚的质量控制	33
第四节 中药新药临床试验的文献选择与应用	33
一、常用检索技术与方法	34
二、常用主要数据库简介	39
三、样本量计算文献选择	61
四、对照药选择的文献选择	63
五、不良反应监测的文献选择	64
六、中药新药检索应注意的问题	65
第五节 临床试验注册制度	67
一、临床试验注册概述	67
二、WHO ICTRP	68
三、中国临床试验注册中心	71
第三章 中药新药 I 期临床试验设计技术要点及案例分析	73
第一节 I 期药物临床试验设计要点及技术要求	73
一、耐受性试验方案设计要点	73
二、中药药代临床试验设计要点及技术要求	75
三、计算机模型仿真技术在药物临床试验中的应用	76
第二节 案例解读:中药 I 期耐受性试验方案设计的主要思路	79
一、确定新药 I 期临床试验的内容与试验对象的主要依据	79
二、健康受试者纳入标准与排除标准的筛选与确定	81
三、给药剂量的确定	83
四、给药方案的确定	83
五、疗程的确定	84
六、对合并用药的考虑	84
七、安全性指标标准的确定	84
八、不良事件的关联性分析	85
九、试验质量的控制	90
十、检测指标异常分析案例	91
第四章 II、III 期临床试验设计案例解读	99
第一节 II 期、III 期、IV 期临床试验一般注册技术要求	99
第二节 II 期、III 期案例方案设计摘要	102
一、II 期案例方案设计摘要(试验设计日期:2005 年 5 月)	102

二、Ⅲ期案例方案设计摘要(试验设计日期:2006年9月)	103
第三节 CFDA 药品审评中心对该品种临床试验报告的审评补充 意见	105
第四节 案例方案Ⅱ期、Ⅲ期设计要点分析解读	106
一、案例方案Ⅱ期、Ⅲ期的研究目的解读	107
二、案例方案试验设计方法的解读	108
三、纳入标准的考虑	109
四、排除标准的考虑	110
五、治疗方案的考虑	110
六、疗效指标的选择	110
七、安全性指标	111
八、质量控制的关键因素	112
九、冠心病心绞痛临床试验最新设计举例	113
第五章 中药新药临床试验的电子化数据管理与安全监察	120
第一节 数据管理流程与计划制定	121
一、数据管理流程	121
二、数据管理计划制定	122
第二节 ICH《国际医学用语词典》(MedDRA)术语集	129
一、MedDRA 的背景	129
二、MedDRA 术语集的执行	130
三、MedDRA 术语集的范围	130
四、MedDRA 术语集的结构与编码	131
五、中医药与 MedDRA 术语集	132
第三节 临床试验数据安全监察	132
一、DSMP 和 DSMB/DMC 的定义	133
二、制定 DSMP 和组织 DSMB/DMC 的必要性	133
三、制定 DSMP 的考虑要点	134
四、DSMP 的内容	136
五、附件	137
第四节 电子化数据管理标准操作规程	154
一、SOP 的制定及修订(TA.DM.001)	154
二、数据管理员的资质及培训(TA.DM.002)	158
三、数据管理员的工作交接(TA.DM.003)	162

四、数据安全管理(TA.DM.004)	166
五、数据管理文件的制定及修订(TA.DM.005)	167
六、电子病例报告表的设计与建立(TA.DM.006)	171
七、数据核查(TA.DM.007)	192
八、数据库的锁定与解锁(TA.DM.008)	199
九、文件资料的归档(TA.DM.009)	205
十、数据管理质量控制(TA.DM.010)	207
第六章 临床药物临床试验标准操作规程	209
第一节 概述	209
一、制定原则	209
二、制定过程	210
三、操作过程	211
四、结语	212
第二节 规章制度 SOP	212
一、标准操作规程的管理(TA.RR.001)	212
二、临床试验的编号(TA.RR.002)	222
三、临床试验的财务制度(TA.RR.003)	223
四、伦理委员会(TA.RR.004)	240
五、年度报告(TR.RR.005)	242
六、临床试验申请的审核(TR.RR.006)	246
七、临床试验结束申请的审核(TR.RR.007)	248
第三节 人员管理 SOP	250
一、研究者的培训及任命(TA.HR.001)	250
二、试验协调员、质控员的培训及任命(TA.HR.002)	256
第四节 试验设计 SOP	260
一、试验操作流程设计(TA.TD.001)	260
二、知情同意书的制定(TA.TD.002)	265
第五节 质量管理 SOP	271
一、质量保证及质量控制(TA.QM.001)	271
二、临床试验的稽查与视察(TA.QM.002)	275
第六节 文件管理 SOP	277
一、研究者文件夹(TA.FM.001)	277
二、原始文件的保存及查阅(TA.FM.002)	283

三、实验室检验文件的保存与溯源(TA.FM.003)	289
第七节 药品管理 SOP	291
一、试验用药品的接受、储存及销毁(TA.IP.001)	291
二、试验用药品的领取及返还(TA.IP.002)	304
第八节 仪器管理 SOP	309
一、实验室质控(CLE.M.001)	309
二、实验室对紧急情况的应对(CLE.M.002)	312
第九节 临床操作 SOP	314
一、方案设计(CD.CO.001)	314
二、临床试验的申请(CD.CO.002)	335
三、临床试验的启动(CD.CO.003)	337
四、研究者授权(CD.CO.004)	346
五、原始文件的记录(CD.CO.005)	350
六、病例报告表的填写(CD.CO.006)	351
七、知情同意(CD.CO.007)	352
八、受试者的筛选及入选(CD.CO.008)	354
九、临床监查(CD.CO.009)	359
十、不良事件及严重不良事件的处理(CD.CO.10)	362
十一、试验用药品的使用(CD.CO.011)	364
十二、方案偏离(CD.CO.012)	365
十三、试验结束报告的制定及提交(CD.CO.013)	370
十四、不良事件报告(CD.CO.014)	393
十五、临床试验数据记录(CD.CO.015)	397
第七章 医学伦理委员会标准操作规程及伦理审查申请指南	399
第一节 管理制度 SOP	399
第二节 人员管理 SOP	413
一、伦理委员会的组成与任命(EC.HR.01)	413
二、伦理审查的保密(EC.HR.02)	430
三、利益冲突的管理(EC.HR.03)	433
四、委员与兼职工作人员的培训(EC.HR.04)	438
五、独立顾问的选聘(EC.HR.05)	444
第三节 伦理审查 SOP	448
一、送审方案的管理(EC.ER.01)	448

二、研究项目的预审 (EC.ER.02)·····	454
三、伦理委员会会议审查 (EC.ER.03)·····	467
四、加快审查 (EC.ER.04)·····	477
五、医疗器械研究的审查 (EC.ER.05)·····	481
六、按审查意见修正方案的再次送审 (EC.ER.06)·····	484
七、修正方案的审查 (EC.ER.07)·····	488
八、年度或定期跟踪审查 (EC.ER.08)·····	494
九、研究结题报告的审查 (EC.ER.09)·····	500
十、严重不良事件报告管理 (EC.ER.10)·····	504
十一、对不依从 / 违反研究方案的管理 (EC.ER.11) ·····	510
十二、处理受试者抱怨 (EC.ER.12)·····	515
十三、提前终止研究的管理 (EC.ER.13)·····	518
十四、现场监督检查 (EC.ER.14)·····	523
十五、会议议程,会议程序与会议记录 (EC.ER.15) ·····	526
十六、紧急会议 (EC.ER.16)·····	541
十七、信息交流的记录 (EC.ER.17)·····	543
第四节 文件管理 SOP·····	546
一、文件的保存与归档 (EC.FM.01)·····	546
二、伦理委员会文件的保密 (EC.FM.02)·····	555
三、研究项目文件的查阅与复印 (EC.FM.03)·····	558
第五节 伦理审查申请指南 ·····	563
一、提交伦理审查的研究项目范围 ·····	563
二、伦理审查申请 / 报告类别 ·····	563
三、提交伦理审查的流程 ·····	564
四、伦理审查的类别 ·····	565
五、伦理审查的时间 ·····	565
六、审查决定的传达 ·····	565
七、伦理审查的费用 ·····	566
八、免除知情同意 ·····	566
九、免除知情同意书签字 ·····	566
十、联系方式 ·····	567
十一、受试者沟通 ·····	567
十二、附件 ·····	567

附录.....	577
附录 1 新药(中药)申报资料临床研究项目表及中药新药的分类.....	577
附录 2 CONSORT 声明	582
附录 3 世界医学大会赫尔辛基宣言	584
附录 4 药物临床试验质量管理规范	588

第一章

中药新药临床试验设计与实施的现状与发展

药物临床试验是在人体(患者或健康志愿者)进行的药物系统性研究,目的是为了确定试验药物的疗效和安全性,其研究资料 and 结果是药品监督管理部门进行新药审批的关键依据,因此,保证临床试验的质量及结果的可靠至关重要。

一、管理规范与质量控制体系的完善

药物临床试验质量管理规范(Good Clinical Practice, GCP)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,是为了保证药品临床试验过程规范、结果科学可靠、保护受试者的权益并保障其安全。国内外 GCP 均对临床试验的质量控制与保证有明确的要求,临床试验必须遵循伦理、科学及法规的原则建立质量控制与保证体系。其目的:一是保护受试者的安全和权益;二是保护试验数据的科学性、可靠性、准确性、完整性。人用药品注册技术要求国际协调会(International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH) GCP 对质量控制与质量保证有明确的定义,指出质量保证是为保证试验的进行、数据产生、记录以及报告都符合 GCP 和适用管理要求所建立的有计划的活动。质量控制是在质量保证系统内所采取的操作技术和活动,以查证与试验相关的活动都符合质量要求。欧美等发达国家开展临床试验,实施 GCP 已有二十多年,积累了丰富的经验,由美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)、美国制药工业协会、欧洲

委员会、欧洲制药工业协会、日本厚生省(卫生福利部)和日本制药工业协会6个成员发起的“人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)”制定了关于人用药品注册技术各个方面的标准及指导原则。世界卫生组织(World Health Organizaiton, WHO)颁发的GCP为药物临床试验制定了一系列的技术规范,使临床试验结论的科学性和可靠性得到保证,也最大程度地保护了受试者的权益。目前世界各国的临床试验,特别是多国多中心的药物临床试验,均以WHO和ICH的临床试验规范为指导原则,从而使世界的药物临床试验规范化管理进入了国际统一标准时期。我国GCP的制定也参照了WHO和ICH-GCP原则,促进了我国药物临床试验的国际化进程,缩小了与发达国家的差距。我国GCP的实施极大地促进了国内中药临床试验的进步和发展,但中药临床试验的总体水平仍与发达国家有明显的差距,除了在研究设计上的缺陷外,尤其在质量控制与质量保证体系及计算机信息技术的应用方面与国际GCP要求有比较大的差距。随着我国中药研发及药物临床试验的国际化进程,开展国际多中心的临床试验是中药新药临床试验的必然趋势。因此,引进国际先进规范管理体制,建立国际认可的中药临床试验研究的技术规范,是提高中药新药临床试验质量及促进中药新药研究国际化的重要措施。

二、网络化数据管理的应用

现在欧美等发达国家多借助快速发展的计算机信息技术对试验质量及数据进行全面的管理,美国FDA已经开始接受完整的电子化申报资料并对电子申报实行优先评审,促进了临床试验的电子化进程。ICH-GCP和FDA-GCP中对数据管理也有相关规定,而美国联邦法规21章第11款(FDA-21CFR Part11)对临床试验中的电子化系统应用作了详细的规定,强调了临床试验过程中电子数据和电子签名(electronic records and electronic signature)应保证临床数据的真实、可靠。美国FDA发布了《临床试验中应用计算机系统的技术指导原则》,临床研究数据管理协会(Society for Clinical Data Management, SCDM)、临床数据交换标准协会(Clinical Data Interchange Standards Consortium, CDISC)也制定了临床数据管理规范用于指导这方面的工作,以支持全球的数据信息交换,促进临床研究和相关健康领域的发展。我国GCP第五十三条中规定:“数据管理的目的在于把得自受试者的数据迅速、完整、无误地纳入报告;所有涉及数据管理的各个步骤均需记录在案,以便对数据质量及试验实施进行检查。用适当的程序保证数据库的保密性,应具有计算机数据库的维护和支持程序。”我国对临床试验的电子化质量控制及数据管理目前多局限在试验的某一环节或某几个单位,由于缺乏统一标准以及自身软硬件条件的限制,较少能