

中药新药临床试验 风险控制与质量管理

—— 高蕊 陆芳 主编 ——



全国百佳图书出版单位
中国中医药出版社

中药新药临床试验 风险控制与质量管理

高蕊 陆芳 主编

全国百佳图书出版单位
中国中医药出版社
·北京·

图书在版编目 (CIP) 数据

中药新药临床试验风险控制与质量管理 / 高蕊, 陆芳主编. —北京: 中国中医药出版社, 2023.12

ISBN 978-7-5132-8425-7

I. ①中… II. ①高… ②陆… III. ①中药学—临床药
学—药效试验—风险管理 IV. ①R285.6

中国国家版本馆 CIP 数据核字 (2023) 第 186335 号

中国中医药出版社出版

北京经济技术开发区科创十三街 31 号院二区 8 号楼

邮政编码 100176

传真 010-64405721

保定市中画美凯印刷有限公司印刷

各地新华书店经销

开本 710×1000 1/16 印张 20.75 字数 316 千字

2023 年 12 月第 1 版 2023 年 12 月第 1 次印刷

书号 ISBN 978-7-5132-8425-7

定价 80.00 元

网址 www.cptcm.com

服务热线 010-64405510

购书热线 010-89535836

维权打假 010-64405753

微信服务号 zgzyycbs

微商城网址 <https://kdt.im/LIdUGr>

官方微博 <http://e.weibo.com/cptcm>

天猫旗舰店网址 <https://zgzyycbs.tmall.com>

如有印装质量问题请与本社出版部联系 (010-64405510)

版权专有 侵权必究

《中药新药临床试验风险控制与质量管理》

编委会

主 编 高 蕊 陆 芳

副主编 李 睿 訾明杰

编 委 韩 涓 李庆娜 赵 阳 张菀桐 曹唯仪
杨巧宁 曲 华 邱攀博 李艳玲 王淑阁
史君鹤 吕 健 李辰飞 吴 怡 贾慧娟
卫二阳 苏文文 肖梦丽 谭 琴 张 凝
盛艾娟 王小琪 杨 帆 汪 宇 邓桂欢

前 言

高质量的临床试验是科学评价药物有效性和安全性的前提，是中医药创新发展的内在需求，也是助力中医药产业提升、提高研发效率的重要部分。2020年国家药监局发布的《药物临床试验质量管理规范》中指出临床试验的质量管理体系应当覆盖临床试验的全过程，保证药物临床试验过程规范，数据和结果科学、真实、可靠，并提出影响临床试验质量的关键环节和数据风险应当从系统层面和临床试验层面考虑，强调了保护受试者的权益和安全，以及保证临床试验关键环节和数据可靠性的重要性。国际人用药品注册技术协调会（The International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）提出将基于风险的质量管理方法整合到现有的质量体系，便于临床试验管理作出最佳决策。美国食品与药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）在《基于风险的监查方法》中提出申办者应基于试验设计及其他影响因素，采用不同类型相结合的监查模式，以实现了对临床试验的有效监督。我国2017年印发的《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》中提出建立基于风险和审评需要的检查模式，临床试验所有参与方都有责任建立有效的基于风险的质量管理体系。结合国内外最新监管要求，以及既往管理经验，我们提出了构建基于风险的临床试验质量管理模式。

不同的药物临床试验因其研究对象的特殊性、收益与风险的不确定性等，面临着不同的研究风险。在中药新药的研发中，研究者除要考虑到常规临床试验可能发生的质量风险外，还要顾及到中药新药临床试验的自身特点。如大多数中药具有一定的人用经验，在临床应用及实践中研究者积累了对药物有效性与安全性的初步认识，但是中药成分复杂，量效关系不甚明晰，这使得中药的有效性与安全性难以得到准确保证，一直以来是监管的难点。因此，基于中药临床试验质量风险的特点，应该积极探索基于

风险的临床试验质量管理模式，为中药新药临床研究提供高效、高质量的过程质量管理。

我们结合多年的实践经验和思考，初步探索构建了基于风险的中医药临床研究试验质量管理模式，也对相关工作进行了总结和归纳并汇编成册，以期产生抛砖引玉的作用，激发同行专家的深入思考。本书从研究机构、研究者、伦理委员会、申办方、合同研究组织等多方体系综合考虑，在风险识别、分析、评估、监控与审查方面提出相应的操作规范，保障药物临床试验的质量，促进我国中药临床试验的高质量、可持续发展。

编写本书，希望对从事中医药临床研究的研究机构、申办方、合同研究组织等相关人员有所帮助，能够提高中医药临床研究质量。本书的内容主要基于编写团队的研究实践和经验体会，由于实践和认识的局限性，本书的内容存在一些不足之处，有些观点和提法需要在实践中进一步验证。因此，本书难免有错谬之处，恳望广大读者不吝赐教。

本书在中药临床疗效和安全性评价国家工程研究中心、国家药品监督管理局中药临床研究与评价重点实验室及中国中医科学院科技创新工程“基于风险识别与评估的中药临床试验关键环节质量控制研究”基金（编号：CI2021A04704）支持下完成。在编写过程中也得到了合同研究组织北京博润阳光科技有限公司的大力支持，为了行业发展，他们毫无保留地和大家分享了在临床试验风险管理和质量控制方面的经验，并提供了他们的质量管理体系文件模板供大家参考，在此一并感谢。

编者

2023年夏末

目 录

上 篇

第一章 绪论	3
第一节 GCP 的沿革	3
第二节 临床试验的风险来源	5
第三节 基于风险的临床试验质量管理体系	11
第二章 研究机构在临床试验风险控制与质量管理中的作用	18
第一节 研究机构在质量管理体系中的作用	19
第二节 研究者及其团队在质量管理体系中的作用	29
第三章 申办者在临床试验风险控制与质量管理中的作用	37
第一节 建立质量管理体系并基于风险进行质量管理	37
第二节 稽查	40
第三节 委托合同研究组织和其他合作方	52
第四章 研究第三方在临床试验风险控制与质量管理中的作用	55
第一节 CRO 公司在临床试验风险控制与质量管理中的作用	55
第二节 SMO 公司在临床试验风险控制与质量管理中的作用	65
第五章 受试者保护体系在临床试验风险控制与质量管理中的作用	73
第一节 受试者保护体系的概念和框架	73
第二节 受试者保护体系的各部门的职责	78
第三节 各部门在风险控制与质量管理中的作用	91

下 篇

第六章 临床试验机构风险控制与质量管理的关键环节	99
第一节 不良事件及严重不良事件的处理	100
第二节 严重不良事件及非预期严重不良反应报告	103
第三节 防范和处理受试者损害及突发事件的预案	109
第四节 研究者的培训及任命	115
第五节 其他研究人员的培训及任命	122
第六节 质量保证及质量控制	128
第七节 临床试验的稽查与检查	133
第七章 临床专业风险控制与质量管理体系文件	137
第一节 人员培训制度	138
第二节 人员保密制度	140
第三节 仪器设备制度	141
第四节 静脉穿刺套管针留置技术	143
第五节 受试者在采血过程中出现突发状况应急预案	145
第六节 受试者进行入院宣教标准操作规程	146
第七节 受试者饮食管理标准操作规程	148
第八节 样品预处理、核对和保存	151
第八章 临床研究数据管理	154
第一节 计算机化系统验证	156
第二节 数据管理员的资质及培训	161
第三节 数据安全性管理	166
第四节 数据管理文件的制定及修订	170
第五节 电子病例报告表的设计与建立	175
第六节 数据核查	198
第七节 数据库的冻结与解冻	203
第八节 数据库的锁定与解锁	207

第九节 数据管理质量控制	214
第十节 医学编码	218
第十一节 外部数据管理	221
第十二节 文件资料的归档	225
第九章 临床试验协调员日常质量管理体系文件	229
第一节 CRC 培训考核管理制度	230
第二节 CRC 培训管理制度	234
第三节 CRC 登记管理制度	237
第四节 临床协调员汇报管理制度	241
第五节 CRC 质量控制管理制度	244
第十章 受试者保护制度	250
第一节 受试者保护体系章程	250
第二节 受试者保护体系的职责和组成	255
第三节 受试者保护体系依从法规	260
第四节 受试者保护体系的信息交流	262
第十一章 研究第三方 (CRO) 临床试验风险控制与质量管理 体系文件	265
第一节 研究第三方 (CRO) 临床试验风险管理体系文件	265
第二节 研究第三方 (CRO) 临床试验质量管理体系文件	270
第三节 临床试验项目管理	276
第四节 项目管理计划	277
第五节 监查计划	279
第六节 质量控制计划	291
第七节 临床试验的质量控制	296
第八节 稽查工作开展	303
主要参考文献	319

上 篇

第一章 绪 论

第一节 GCP 的沿革

中医药临床试验的历史，从神农尝百草的传说到现代临床试验研究，跨越上千年，时至今日，还在随着时代的变化和技术的革新继续发展。临床试验是药物研发的关键环节，为客观真实地评价药物的疗效和安全性奠定了基础。如何设计与实施符合质量标准的临床试验是科学真实评价药物有效性和安全性的决定性因素。

药物临床试验质量管理规范，即 GCP (Good Clinical Practice)，包括方案设计、组织实施、监查、稽查、记录、分析、总结和报告，是药物临床试验全过程的标准规定，也是国家药品监督管理部门对临床试验所做的标准化、规范化管理的规定。在 20 世纪初至 60 年代，医学发展史上发生了数起灾难性事件。例如，1937 年美国的“磺胺酞剂”事件，1961 年的“反应停”事件，1963 年日本的“氯碘喹啉”事件，这些事件发生的主要原因是药品上市前没有进行充分可靠的非临床和临床安全性评价。因此，各国政府认识到药品上市前进行临床试验的重要性，加速了对新药临床试验开展立法和管理。美国于 1962 年对《联邦食品、药品和化妆品法》进行了修订，要求所有临床研究启动前的试验方案必须经过美国 FDA 的审查，并且自 1969 年起，新药必须提供随机对照临床研究结果才能得到 FDA 的批准。英国于 1963 年建立了药物安全委员会，并于 1968 年建立医学安全委员会。日本于 1967 年采取了严格的新药审批制度，实行药品再评议等措施，制药企业有义务向国家报告药品副作用。

20 世纪 70 年代至 80 年代，药物临床试验逐渐规范化和法制化。1964 年芬兰召开了第 18 届世界医学大会，并制定了《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，该宣言已成为所有涉

及人类受试者的医学研究必须遵循的道德准则。鉴于临床试验中存在严重滥用受试者的不道德行为和其他严重的问题，美国 FDA 陆续颁布了一系列有关临床试验的法规和指导原则，并启动了临床试验监查制度，这些举措也构成了 GCP 的核心内容。随后，法国、日本、加拿大、澳大利亚、新西兰等国的药品监督管理部门也纷纷效仿 FDA，制定并颁发 GCP。

20 世纪 90 年代，各国药物临床试验规范化和法治化管理逐步形成，但是在具体细节和执行标准上仍存在差异。因此，1990 年 ICH 成立。ICH 的主要目标是保证以有效且经济的方式开发安全、优质、有效的新药，使新药及改进产品能够尽快用于患者。1996 年 ICH 颁布了 ICH-GCP 指导原则，原则涵盖了临床试验中关于保护受试者权益、临床试验的科学性及完整真实性 3 个方面的重要内容，代表了国际最新的临床试验规范标准，得到了世界各国的广泛认可，也标志着药物临床试验管理国际统一标准逐步形成。

我国改革开放后，药品监管步入规范化发展新阶段。1978 年，卫生部药政局重建药品管理体系，执行《药政管理条例》。1982 年国家医药管理总局改名为国家医药管理局。1985 年，卫生部颁发《新药审批办法》和《新生物制品审批办法》，同年执行《中华人民共和国药品管理法》。1986 年，举办 GCP 研讨会，酝酿起草我国的 GCP 法规，以及建设临床试验机构。1998 年，我国 GCP 第 1 版（试行版）由卫生部颁发，并于同年成立国家药品监督管理局。1999 年国家药品监督管理局颁布并实施修订后的《药品临床试验管理规范》。

我国于 2003 年 9 月 1 日起施行《药物临床试验质量管理规范》，该规范是以 WHO 和 ICH-GCP 规范为蓝本，结合我国实际情况拟定。该规范完全符合 ICH-GCP 的原则，主要内容包括：①临床试验前的准备与必要条件；②受试者的权益保障，受试者的权益、安全和健康必须高于对科学和社会利益的考虑；③临床试验方案包括的内容及方案修订的要求；④伦理委员会、研究者、申办者及监查员在实施临床研究时的责任；⑤临床试验数据的记录与报告、管理与统计分析；⑥试验用药品的管理；⑦质量保证；⑧多中心试验的计划和组织实施考虑要点；⑨在临床试验前、进行中及完成后要求的重要基本文件清单。

2004年,为了保证临床试验质量,国家食品药品监督管理局和卫生部共同制定并发布了《药物临床试验机构资格认定办法(试行)》,对原国家药品临床试验基地进行复核检查。我国于2017年6月加入ICH-GCP,2018年成为ICH-GCP管理委员会成员,这标志着我国临床试验与国际紧密接轨。

随着我国药品研发的快速发展和药品审评审批制度改革的深化,2020年4月23日,国家药品监督管理局联合国家卫生健康委员会发布新版《药物临床试验质量管理规范》(以下简称新版GCP),并于2020年7月1日起施行。新版GCP贯彻落实《中共中央办公厅 国务院办公厅印发〈关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见〉的通知》精神,参照国际通行做法,突出以问题为导向,并与ICH技术指导原则基本要求相一致,即“保证药物临床试验过程规范,数据和结果的科学、真实、可靠,保护受试者的权益和安全”。新版GCP最突出的亮点是强化了各方职责和管理要求,尤其是受试者保护环节,对药物临床试验机构、研究者、伦理委员会、申办方等责任方都有非常明确和细致的要求。新版GCP的颁布,反映了我国新药研发逐渐走向国际化舞台,也有助于我国临床试验质量的进一步提高。

第二节 临床试验的风险来源

风险是某种潜在有害情况发生的可能性。这种情况的发生会给临床试验的参与者和/或组织者带来损害,或者影响研究结果的可靠性。风险的构成要素包括不良结果发生的概率及不良结果造成的严重程度。中药新药的研发和注册是一项庞大且复杂的系统工程,涉及多个学科,需要不同领域的专业人员共同努力和合作。药物临床试验是新药进入临床应用前的中心环节,贯穿整个临床试验,因其研究对象的特殊性、收益与损失的不确定性等特点形成了其特殊的风险性,并且不同临床试验阶段(I期到IV期)风险各异。目前,临床试验的风险主要来自药物本身、临床试验方案、数据库及伦理审查这4个方面。

一、药物本身

目前中药新药研发风险大，成功率低。首次/早期临床试验中可能存在以下风险。

（一）靶点风险

靶点的性质及其相关效应对于中药复方的功效和安全性至关重要。中药复方是由多种中药组成，所含药物化学成分复杂，具有多靶点、多途径的特点，因此可能存在对中药复方某个靶点的结构、功能、分布、表达水平和调控情况等认识不清的风险。

（二）药理学风险

药理学包括药物效应动力学和药物动力代谢学，其对于风险的评估至关重要。药物的药理作用途径，包括药理效应（如激动、拮抗等）和强度，存在无法准确认知的可能性。由于药物可能存在延长效应导致出现可逆性变慢、变差或持久的靶抑制等情况，因此需要重点关注量效曲线的类型和曲线陡峭程度。此外，相似靶点及人体重要的功能酶、受体、离子通道等也可能存在潜在的药理学风险。

（三）毒理学风险

药物早期开发的关键毒理学试验一般包括安全药理学、重复给药毒性、遗传毒性和局部耐受性试验，其试验结果是药物风险识别最主要的依据。在毒性试验中，可能存在无法预测的毒性机制，也可能存在预测该毒性的临床生物标志物尚未被监测、降低或控制等情况。与西药不同，中药毒性的物质基础研究以发现毒性单体成分为主。中药的致毒机制研究建立在物质基础研究的基础上，主要阐明毒性单体成分对机体作用的靶器官的细胞、分子和生化机制。因中药制剂作用机制较为复杂，缺乏药源性肝损伤的特异性诊断指标，中药药源性肝损伤的发生较西药具有更大的隐匿性，因此中药新药的风险预测和防控更加困难。

（四）动物模型风险

由于动物和人体存在一定的差异，因此可能存在药物在动物中与在人体中的表现有本质不同的风险。即便是相关的动物，也很难做到完全预测人体的不良反应，因此很难避免该风险发生。而在正式临床试验前，如果没有全面评价动物模型与人体的相关性和局限性，则可能会出现风险。这些风险来源包括以下方面：①靶点亲和性的差异。②靶组织分布的生理差异。③药动学和药代学方面的差异。④药物剂量选择的差异。

（五）原料的风险

药物的原料来源将直接影响到药物的质量及其安全性和有效性，中草药的质量更是影响中药安全性的关键因素之一。不同产地的同一种中药，由于其生长环境不同，可能会影响其毒性大小。除此之外，环境污染的加重、化肥农药的使用、中药饮片的炮制不当等因素都可能造成有害残留物质的超标，导致严重的质量安全问题。由于存在中药记载中的地区用语、使用习惯不同，以及沿袭有误的情况，可能会产生药物混用的安全性问题。

（六）生产工艺的风险

与西药不同，部分中药具有特殊的毒性，需要对其进行炮制以达到增效减毒的目的。部分中药炮制不当或者未经炮制便在临床上使用，可能会引发药物不良反应。除此之外，不管是中药还是西药，在药物研发过程中，生产工艺的变更都可能会导致药物属性发生改变，从而影响药物的临床有效性和 / 或安全性。

（七）生产环境的风险

中药制剂的生产环境选择不当也会产生风险。部分中药对温湿度及光照等因素较为敏感，因此其存储条件和生产条件也将直接影响药物的质量，从而对药物的安全性和有效性产生巨大的影响。

二、临床试验方案

临床试验方案设计不仅要考虑可靠性，同时还要考虑可行性；既要保证设计方案可以达到试验目的，还要考虑不增加受试者的风险。临床试验方案设计的风险主要来自以下几个方面。

（一）受试者选择的風險

选择不恰当的受试者，可能会造成临床试验结果的差异性，即同一种药物在不同的受试者中可能出现不一样的临床试验结果，甚至在受试者中出现不良事件，进而影响到药物的临床安全性和 / 或有效性。受试者的选择可能会因为以下情况而产生风险：①与该类药物已知的风险不一致。②方证不一。③健康受试者和患者中的差异。④受试者生活方式的不同。⑤受试者同时合用其他治疗药物。⑥受试者疾病的严重程度。⑦受试者同时或短期内参与多个临床试验研究。

（二）干预措施的风险

目前，随机双盲安慰剂对照作为临床试验的“金标准”，广泛应用于中药新药临床试验。随机双盲安慰剂对照临床试验可以很好地评价新药疗效的有效性与安全性。但对于分配到试验药组别的受试者，存在着药物未知不良反应的风险；对于分配到安慰剂组别的受试者，存在着病情延误的风险，可能会给受试者造成严重的伤害。除此之外，长期服用含有食用色素、添加剂等成分的中药安慰剂，也可能会给受试者的身体健康带来一定影响。对于中药制剂来说，由于其特殊的气味和口味，制作从形、色、气味完全一致的中药安慰剂存在一定的难度，对于未进行中药安慰剂模拟效果评价的临床试验，可能会存在审评风险。

如果选择已知的阳性药作为对照，首先需要选择已经批准上市且在市场上使用了一定时间的药品，其疗效和安全性明确，并与试验用药品适应证、作用机制相同或者相似，否则，不仅可能会给临床试验结果带来一定的质疑，还会给受试者带来安全性问题。其次，是药物的给药途径、剂型和剂量，应当优先选取与受试药物一致的阳性药，既可以保证两者的一致